

PET-CENTRETS ÅRSRAPPORT 2008



**I april 2009 stod DNC-huset færdigt!
Et hus, som vi alle længe har glædet os til at flytte ind i**

Redaktion af 2008-udgaven af Årsrapporten: Aage Kristian Olsen Alstrup

Manuskriptet sendt til trykning den 16. juni 2009.

Den endelige version trykt den xxxx 2009.

Udgiver: Scanpublisher A/S

Layout og Tryk: Glumsø Bogtrykkeri

Indholdsfortegnelse

PET-CENTRETS ÅRSRAPPORT 2008	1
FORORD	4
PET-CENTRET TAKKER FØLGENDE FOR ØKONOMISK STØTTE I 2008	5
STATUS OVER DE FØRSTE FEMTEN ÅR MED PET I ÅRHUS	6
1. Den store plan	6
2. Strategier og resultater	8
2.1. PET-centret vokser sig (for?) stort (1994-1998)	8
2.2. CFIN opstår (1999-2003)	8
2.3. DNC opstår (2004-2008)	11
HJERNER KAN SPÅ, ISÆR OM FREMTIDEN	14
1. Hvad 15 års forskning i Århus viste	14
2. Neurotransmission og neuromodulation	14
2.1. Syntese og nedbrydning af dopamin ved Parkinsons sygdom	15
2.2. Binding og afgift af dopamin ved psykoser og stofmisbrug	15
2.3. Noradrenalin, histamin, serotonin betydning for stemningsleje og depression	16
3. Hjernens energiomsætning	17
3.1. Hjernens forsyning med og forbrug af ilt og glukose	18
3.2. Hjernens gennemblødning, iskæmi og apopleksi	18
4. Normal og patologisk hjerneaktivitet	19
4.1. Bevidsthed (EEG/MEG)	20
4.2. Syn, blindhed og blindsyn	20
4.3. Sprog, hørelse og døvhed	22
4.4. Smerte og angst	22
4.5. Følelser, stress, hukommelse og demens	22
PET-CENTRETS KLINISKE ARBEJDE I 2008	24
FYSIK OG IT	28
RADIOKEMI/FARMACI VED PET-CENTRET I 2008	30
Indledning	30
Forskningsaktiviteter	33
Udvikling i 2009	34

LEVER FORSKNING I 2008	36
Leverens blodforsyning og udveksling af stoffer med blodet	36
Regional levermetabolisme målt med PET	39
Leverens galdeproduktion	41
Hepatisk encefalopati	41
PET til påvisning af kræft i leveren og mave-tarm systemet	42
FDGal ved primær levercellekræft	42
PET-skanning af patienter med neuroendokrine tumorer	42
PET-skanning af patienter med kræft i endetarmen	44
PETS MULIGHEDER VED KARDIOLOGISKE OG ORTOPÆDKIRURGISKE TILSTANDE	48
Blodperfusion og flow-reserve	48
Viabilitet	48
Andre sporstoffer ved hjerteundersøgelser	49
Måling af knoglenydannelse	49
PET-CENTRETS DYREFORSØG I 2008	50
Samspil mellem præklinisk og klinisk forskning	50
Forskning i Alzheimers sygdom	50
Klonede minigrise med Alzheimer-gener	50
Gamle hunde med Alzheimers sygdom?	51
MikroPET-skanning	52
Kontraktforskning	52
ANDRE AKTIVITETER I 2008	54
Deltagelse i råd, nævn, udvalg eller netværk	57
PUBLIKATIONER 2008	59
AKTIVE PROJEKTER I PET-CENTRET I 2008	62
MEDARBEJDERE VED PET-CENTRET I 2008	63

FORORD

PET-centrets medarbejdere har hermed fornøjelsen af at præsentere en redegørelse for vores arbejde i det forgangne år.

Vi har endnu en gang øget vores antal af kliniske skanninger som en følge af statens kræftpakker.

Med hensyn til forskning har vi fortsat gennemført et stort program med såvel humane forsøg såvel som dyreforsøg.

Vedrørende lokaliteter kan vi nu se frem til at samle PET-centret under eet tag i 2009. Dette vil betyde helt nye muligheder for det daglige samarbejde og den fælles synergi i DNC huset.

For PET-centret blev dette år præget af, at Albert Gjedde valgte at tage imod nye udfordringer i København, men vi er så heldige, at han stadig er tilknyttet Århus som adjungeret professor. Vi skylder alle Albert en stor tak for at have skabt PET-centret samt CFIN og DNC og dermed en fantastisk arbejdsplads, og personligt vil jeg gerne takke Albert for et fremragende makkerskab gennem 4 år.

Den 1. april 2009 skal vi derfor sige velkommen til vores nye ledende overlæge Jørn Theil, og vi glæder os meget til samarbejdet.

Jeg takker alle for et godt samarbejde i 2008 og ser frem til et nyt og spændende år i de nye omgivelser.



Helle Jung Larsen

PET-CENTRET TAKKER FØLGENDE FOR ØKONOMISK STØTTE I 2008

Augustinus Fonden.
Det Jyske Musikkonservatorium.
Fonden til Lægevidenskabens Fremme (A.P. Møller Fond).
Forskningsapparaturfonden, Århus Sygehus.
Forsknings-og Innovationsstyrelsen.
Forsknings-og Innovationsstyrelsen, Ikke-ioniserende stråling.
Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom.
Forskningsstyrelsen, Forskeruddannelse.
Helga og Peter Kornings Fond.
Klinisk Institut, Aarhus Universitet.
Ludvig og Sara Elsass Fond.
Lundbeckfonden.
National Institutes of Health (NIH).
Novo Nordisk Fonden.
Petra og Niels Nielsens Mindefond.
Region Midtjyllands forskningsfond.
Siemens.
T-cellic.
Velux Fondene.
Aarhus Universitets Forskningsfond.
Aarhus Universitets Rejsekonto.
Aase og Ejnar Danielsens Fond.

STATUS OVER DE FØRSTE FEMTEN ÅR MED PET I ÅRHUS

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

1. Den store plan

I perioden fra 1993 til 2008 grundlagdes i Århus tre forskningscentre, PET-centret, Center for Funktionelt Integrativ Neuroforskning, og Dansk Neuroforskningssenter. For mit vedkommende begyndte det hele med sabbatåret 1993-94 fra McGill-universitetet i Montreal. Derefter fulgte udviklingen et simpelt ønske, der gik ud på at oprette et laboratorium for anvendt hjerneforskning, den såkaldt funktionelt integrative neurovidenskab, med den særlige udfordring at kortlægge de mekanismer i hjernen, som på en eller anden måde betinger dannelsen af bevidstheden, dette særlige produkt af hjernens virksomhed, som er mest åbenbart, når man vågner af en dyb søvn, en fuld bedøvelse eller en periode med coma. Hvilke roller spiller hjernens energiomsætning og de monoaminerge neuromodulatorer (dopamin, noradrenalin og serotonin), når bevidstheden tabes, og når den genvindes?

PET-centrets oprettelse i Århus havde rødder i Montreal, i den canadiske provins Québec. På Montreal Neurological Institute opstod en væsentlig del af den moderne neuropsykologi, men udfoldelsen af denne nye frenologi var ikke uden problemer. Den bestod i en vis forstand af for mange dele psykologi og for få dele neurologi efter min smag. Da den nybygte Århus-professor Johannes Jakobsen fik i opdrag at igangsætte et positron-emissionstomografisk laboratorium i Århus, var jeg straks fyr og flamme. Der tegnede sig en enestående mulighed for at udnytte den særlige århusianske sans for det nye og spændende til en hurtig igangsættelse. I 1993 havde Århus et gryende MR-center i Skejby, som i en periode var ledet af John Haselgrove, MR-forsker fra Philadelphia. Han havde forladt Danmark, måske fordi han led under placeringen så langt uden for de akademiske cirkler omkring Aarhus Universitet. Det var derfor en overordentlig glædelig udvikling, at det nye PET-center kunne indbygges i kælderens under Kommunehospitalets højhus, hvor de fleste afdelinger med tilknytning til hjernen befandt sig, umiddelbart ved siden af universitetsparken.

Århus Kommunehospitals PET-center åbnede som en hospitalsafdeling med 8 ansatte den 20. oktober 1993, på Kommunehospitalets 100 års fødselsdag. PET-centrets eksistens som en hospitalsafdeling rejste et problem, som i en vis forstand er typisk for den akademi-



Foto: Axel Schütt

ske medicin: Hvordan ansættes ikke-medicinske forskere i kliniske afdelinger? Hvilke slutstillinger kan de stile imod og hvilke akademiske grader kan de opnå? Kan de håbe på faste ansættelser efter en årrække i tidsbegrænsede forhold? I Montreal var dette problem løst ved at lade MNI være både et hospital og et universitetsinstitut med egen økonomi og grundkapital under McGill University's



store paraply. Det er et arrangement, som ikke er ukendt i Nordamerika. For eksempel blev John B. Pierce Laboratory ved Yale-universitetet grundlagt af finansmanden Pierce med en egen formue og økonomi, men tilknyttet Yale.

I Århus tilhører hospitalets forskere Klinisk Institut, som tidligere hed Eksperimentelt Klinisk Institut og allertidligst Eksperimentelt Kirurgisk Laboratorium, men i modsætning til MNI i Montreal og JBPL i New Haven har Klinisk Institut ingen formue og meget få stillinger til ikke-medicinske forskere og slet ingen stillinger, som kan siges at være omfattet af begrebet „tenure track“, som først fornyligt er blevet indført i Danmark som en teoretisk mulighed. I Nordamerika er tenure track en indlejningsstilling, som fører til indehaverens fastansættelse, hvis vedkommende iøvrigt opfylder kriterierne for fastansættelse. Fraværet af stillinger til ikke-medicinske forskere i PET-centret betød, at andre løsninger hurtigt skulle tilvejebringes, hvis centret skulle kunne opfylde sin mission som et Patofysiologisk og Eksperimentel-Tomografisk Center, som var mit oprindelige forsøg på en ikke-metodologisk oversættelse af forkortelsen PET.

Et andet problem opstod efter kort tid. Det opstod, fordi hospitalets kliniske afdelinger ønskede at gøre brug af PET-centret og udnytte de spændende muligheder, som centrets ophav havde udråbt vidt og bredt, da pengene til denne nyskabelse skulle indhentes ved indhug i budgetterne for samtlige afdelinger på universitetshospitalet og ikke kun de afdelinger, som havde til huse på Kommunehospitalet. Disse forventninger betød, at onkologer og kardiologer på sygehuset med rette forventede store diagnostiske landvindinger ved hjælp af PET, men det betød også, at centret ikke kunne bruge alle kræfter og ressourcer på

hjerneforskning eller på forskning i det hele taget. Hospitalet skabte generøst mulighed for løsning af dette problem ved at reservere 75-90% af centrets grundbevilling til forskning. En del af disse ressourcer blev anvendt til at knytte overlæge Susanne Keiding som hepatologi-onkologi-forsker og -diagnostiker til centret med ansvar for de ikke neurologiske aktiviteter med basis i to halve ansættelser i hepatologisk afdeling V og PET-centret. Det var en tidlig udgave af de 50-50-stillinger, som siden er blevet officiel politik med henblik på at fastholde overlæger i forskningen.

2. Strategier og resultater

2.1. PET-centret vokser sig (for?) stort (1994-1998)

Den første fem-årsperiode fra 1993 til 1998 var en produktiv og kreativ tid med spændende arbejde med fremstilling af funktionelle billeder af lever og hjerne i PET-centret og frugtbart samarbejde med hjerteforskerne om hjertebilleder fremstillet af de besøgende kardiologer. Hjerneforskningen i de første fem år var i høj grad baseret på ideer og planer, som var udformet i Montreal og endnu tidligere i København og Baltimore. Hertil hørte billeder af DOPAs omdannelse til dopamin hos raske frivillige forsøgspersoner og forsøgspatienter med Parkinsons sygdom, som blev udforsket i samarbejde med Paul Cumming og Hiroto Kuwabara i Montreal. Der blev også forsket i dopamins binding til basalganglierne hos de raske frivillige og hos patienter med psykose, også ved et samarbejde med Dean F. Wong på Johns Hopkins University i Baltimore, som var påbegyndt allerede i København. I PET-centret igangsatte de unge læger Peter Johannsen og Leif Østergaard deres egen lovende udforskning, dels af hjernens arbejde hos ældre, både raske og patienter med Alzheimers sygdom, og dels af hjernens gennemblødning ved hjælp af magnetresonans af kontraststof indgivet til patienter med følger efter apopleksi.

Ved femårs-jubilæet i 1998 var det dog åbenlyst for enhver, at der var store problemer, både med ansættelsen af ikke-lægelige forskere og med ansættelsen af læger, som ønskede at forske videre efter færdiggørelse af et phd-forløb, i stillinger med udsigt til varig ansættelse, og med tildeling af lokaler og kontorer til forskere og forskerstuderende. Problemerne krævede kreative løsninger i form af fondsansøgninger om nye stillinger og driftsansøgninger om indretning eller opførelse af nye lokaler. Det første store løsningsforslag var planen om at søge bevilling fra Danmarks Grundforskningsfond til et center-of-excellence, som fik navnet Center for Funktionelt Integrativ Neurovidenskab (CFIN). Gennemførelsen af denne plan optog PET-centret i den anden femårs-periode. Det andet store løsningsforslag var en plan om opførelse af en ny forskningsbygning i forbindelse med Højhuset, hvor de hjerne-relaterede hospitalsafdelinger befandt sig. Denne bygning fik senere navnet Dansk Neuroforskningscenter (DNC), og virkeliggørelsen af denne plan optog mange mennesker i og uden for PET-centret i den tredje femårs-periode, selvom husets realisering noget præmaturt blev annonceret allerede ved jubilæumsfestlighederne i 1998.

2.2. CFIN opstår (1999-2003)

Den vigtigste begivenhed i den anden femårs-periode var fuldendelsen af en ansøgning til Danmarks Grundforskningsfond om bevilling af støtte til et center-of-excellence, og den efterfølgende indgangsættelse af centret, da bevillingen blev en realitet. Indholdet i ansøgningen blev et ambitiøst forskningsprogram bestående af fire „søjler“ og en hemmelig



femte kolonne. Alle søjlerne drejede sig på en eller anden måde om hjernevævets plasticitet, som er den omstrukturering af hjernens netværk, som skyldes erfaringer og erindringer, positive såvel som negative. Den ene søjle bestod af udforskningen af DOPAs omdannelse til dopamin og dopamins binding ved Parkinsons sygdom og psykoser, som Paul Cumming, Dean Wong og jeg selv havde gang i. En anden søjle drejede sig om hjernens energistofskifte og dets betydning for bevidstheden, som jeg var dybt fascineret af. En tredje søjle havde at gøre med Peter Vestergaards MR-metoder til fremstilling af diffusionstensorer, som viser hjernens ledningsbaner, og den fjerde søjle omfattede Leif Østergaards undersøgelser af hjernens hæmodynamik, som byggede på metoder, som han havde lært under sit ophold som phd-studerende ved Massachusetts General Hospital i Boston. PET-centret havde sin ene PET-tomograf, som i sin tid var doneret af Karen Elise Jensens fond, men forskningsprogrammet blev styrket ved modtagelsen på neuroradiologisk afdeling af en 3-Tesla magnet, som The John and Birthe Meyer Foundation havde givet til neurokirurgisk afdeling.

Peter Vestergaard formulerede ansøgningens tema med sætningen, „når neurotransmissionen er konnektivitetens arkitekt, så er neuroenergetikken plasticitetens motor.“ Neuroenergetik er udforskningen af energistofskiftets mekanismer i hjernen og deres betydning for hjernens funktioner. Peter Vestergaards aforisme er (på engelsk) en elegant sammenfat-



ning af de fire forbundne emner i ansøgningen, der bestod af de neuroenergetiske målinger af hjernens stofskifte og flow-metabolisme-koblingen, målinger af neurotransmissionen med særligt henblik på dopamins syntese, omsætning og binding hos raske og syge med lidelser, der dækker hele spektret fra skizofreni til Parkinsons sygdom, målinger af forløbet af eksisterende og nye baner i hjernen, opstået ved de neuroplastiske konsekvenser af neurotransmissionen, som drives af neuroenergetikkens oxidative stofskifte, samt

hæmodynamiske målinger af ændringer af hjernens aktivitet som følge af de plastiske forandringer. Henover disse mere jordnære emner svævede undersøgelserne af den mindre håndfaste kognition eller tankevirksomhed, som bandt de øvrige søjler sammen til et hele. Det var emnet for den „hemmelige“ femte søjle, som vi heldigvis formåede at få Andreas Roepstorff til at lede.

Bevillingen blev givet til Centret for Funktionelt Integrativ Neurovidenskab (CFIN) i 2001, og det sikrede tidsbegrænsede lønninger til flere nøgleforskere, inklusive fire af de fem søjlekoordinatore. Det undrede mig dengang (og undrer mig stadig), at Danmarks Grundforskningsfond typisk insisterer på oprettelsen af nye separate institutioner i forbindelse med centerbevillingerne, med egen profil og skilt på døren og helst et særligt hjemsted med selvstyre. Selv betragtede jeg bevillingen som en støtte til den særligt fremragende videnskab, som allerede finder sted i ansøgnernes laboratorier, og jeg anså ikke forkortelsen CFIN for at være andet en nem henvisning til bevillingen, som i princippet tilfaldt to hospitalsafdelinger, PET-centret og neuroradiologisk afdeling, og ikke et helt nyt og selvstændigt institut, som kunne frygtes at tage initiativet fra de allerede eksisterende afdelinger, hvad også skete i et vist omfang. Men det var, hvad Danmarks Grundforskningsfond ønskede i vores tilfælde, somom offentlige myndighed havde behov for markedsføring af et varemærke, som det gælder for private fonde og firmaer.

Grundforskningsfonden glædede sig over CFINs eget logo og andre memorabilia på brevpapir og lysbilledtemplater, programmer og årsrapporter, og kontorer, laboratorier og bygninger. Da jeg allerede ledede en afdeling, hvor en væsentlig del af bevillingen hørte hjemme, lykkedes det i den første periode at undgå en altfor tydelig skilsmisse mellem PET-centret og CFIN, fordi jeg kunne forklare, at bevillingen fra Danmarks Grundforskningsfond kun er een bevilling blandt flere til forskellige formål på PET-centret og neuroradiologisk afdeling, så afdelingerne som sådan til gengæld kunne glæde sig over al den goodwill, som bevillingen gav hos de øvrige afdelinger og ledelsen i universitetshospitalet. Det var den oprindelige forventning til bevillingen, at de to afdelinger skulle vokse som følge af bevillingen, ikke at den skulle være ophav til et helt nyt bureaukrati.

På foranledning af PET-centrets forskere fandtes der en midlertidig løsning på PET-centrets og nu også CFINs pladsproblemer, først i den ældste del af hospitalet, bygning 1, og siden i et nedlagt supermarked, bygning 30, der oprindeligt havde været en emballagefabrik og derfor gik under navnet Æsken. Frø af ugræs spirede, da spørgsmålet blev rejst, om arbejdsområderne for PET-centrets forskellige forskere (hjerter, lever, hjerne) skulle være afgørende for, hvem der måtte have sæde i en bygning som Æsken, der rummede forskere betalt af en bevilling fra Danmarks Grundforskningsfond til et hjerneforskningscenter. Heldigvis florerede forskningen uanset disse gnidninger. PET-centrets hjerneforskere fortsatte med at udforske DOPAs omsætning ved Parkinsons sygdom, både den ekspe-

rimentelle form i grise og den idiopatiske form hos mennesker, stofskiftets reaktion på apopleksi og konsekvenserne for vævets overlevelse, regulationen af iltforbruget i forhold til gennemblødningen i hjernen, synssansen i forbindelse med blindhed og høresansen i forbindelse med døvhed, gennemblødningsændringer ved depression, og tankevirksomhedens henfald ved almindelig aldring og ved Alzheimers sygdom.

Meget af denne forskning blev sammenfattet i en let tilgængelig form i PET-centrets 10 års jubilæumsskrift i 2003, „På sporet af det indre liv“. Antallet af medarbejdere i PET-centret var nu steget til 44 tekniske og videnskabelige ansatte, fra de 8 som begyndte på centret i 1993. I ti-årsperioden havde 18 phd- og doktorafhandlinger set dagens lys, og mere end 200 artikler og videnskabelige rapporter var offentliggjort i tidsskrifter i perioden. Jubilæumsbindet havde også en sektion, som var helliget de store udfordringer, som centret stod over for i fremtiden, når fornyelser og alternativer skulle findes til bevillingen fra Danmarks Grundforskningsfond og mere plads måtte findes til det stigende antal forskere. PET-centret stod ikke længere centralt i denne planlægning, hvor en anden institution, CFIN, forventedes at være den udførende kraft, og man kunne derfor frygte, at PET-centrets behov som selvstændigt laboratorium ville blive glemt i denne proces.

2.3. DNC opstår (2004-2008)

Laboratoriebygningen, som det hedengange Århus Amt har kaldt Dansk Neuroforskningscenter (DNC), blev færdiggjort samtidig med, at den tredje femårs-periode udløb. Perioden begyndte med en ledelsesmæssigt nyskabelse, da PET-centret fik en fremragende medleder og ledende bioanalytiker i Helle Jung Larsens person. Mens centerledelsen af CFIN gennemgik et såkaldt generationsskifte i 2004, nærmede planerne for DNC-bygningen sig fuldendelsen, men der var stadig langt igen. Den belastende splittelse af PET-centret, som var nødvendiggjort af udflytningen af en del af det videnskabelige personale fra bygning 10 via bygning 1 til bygning 30 (Æsken) blev endnu større, da Danmarks Grundforskningsfond forlangte, at endnu flere hjerneforskere skulle indhuses i Æsken. Det betød, at flere PET-forskere, som ikke arbejdede med hjernen, måtte flytte tilbage til bygning 10, mens andre især seniøre forskere, inklusive PET-centrets ledende overlæge, endnu engang måtte flytte videre, nu til bygning 14A, som er en gammel fødegang, som Sabroe-seminariet har overtaget.

PET-centret havde nu personale fem forskellige steder, i kælderen under bygning 10C, i parterren i bygning 10A, på loftet i bygning 10A, i bygning 30, og i bygning 14A. Opgaven med at holde sammen på PET-centrets medarbejdere og give dem en fælles klinisk og videnskabelig identitet med fokus på den kliniske og videnskabelige kvalitet og ikke så meget på hvilket organ, medarbejderne arbejdede med, blev næsten uløselig og gav anledning til konflikter. Det var svære spørgsmål, som skulle besvares: Skulle PET-centrets strategiske indsat rettes efter CFINs behov for hjerneforskning, eller ville opmærksomhed på et tværgående patofysiologisk tema være mere frugtbart på længere sigt? Ville den bredere tilgang være en forudsætning for PET-centrets overlevelse som et forskningscentrum på højeste plan, og ville en sådan tilgang kunne tilpasses CFINs planer, som de udfoldede sig i fremtiden?

Samtidig med overvejelserne om disse svære spørgsmål blev CFIN en virkelig institution, som med stort udbytte konkurrerede lokalt, nationalt og internationalt om offentlighedens gunst, bevillinger og plads, og det fælles arbejdssted (PET-CFIN) blev indspundet i en trekant med DNC-huset som den tredje pol, der ved sin færdiggørelse var udspændt



mellem universitetets kliniske institut på den ene side og hospitalets kliniske neurocenter på den anden. Det havde aldrig været mit ønske, at bevillingen fra Danmark Grundforskningsfond til et center-of-excellence med penge og plads til fremragende forskere fra mange discipliner skulle føre til så divergerende strategier, at arbejdet i de eksisterende afdelinger og laboratorier fik vanskeligt ved at gøre sig gældende. Ikke desto mindre var det de bevilgende myndigheders og fondes klare politik, som gjorde splittelsen uundgåelig. Politikken var åbenlyst rettet bort fra en eksisterende kvalitetsforskning med dokumenteret publikationsvirksomhed, henimod mere håbefulde og storladne mål i form af planer om fremtidige forskningsresultater med stor folkelig appel. Selv var jeg fortalende for en helt anden strategi, som gik ud på at opruste Klinisk Institut, om nødvendigt ved en fleksibel opdeling i underafdelinger med hvert sit forskningsmæssige tema, som det kendes fra Institute of Neurology i London og Montreal Neurological Institute, som forener de basale, anvendte og kliniske videnskaber indenfor et bestemt emne eller organ i samme institut eller afdeling med nær adgang til de relevante sengeafsnit.

Med udgangen af 2007 var der i PET-centrets årsrapport opført 75 tekniske og videnskabelige medarbejdere fra alle mulige fag. Hjerneforskningen fortsatte som foreskrevet i CFINs søjlediagrammer, med ny indsigt i DOPA-omsætningen, den dopaminerige

neurotransmission, og ændringer af flow-metabolism-koblingen ved sensationsøgning, stofmisbrug og Parkinsons sygdom, og ny indsigt i den serotonerge neurotransmission i den ventromediale præfrontalbark og det limbiske system ved følelsesudladninger og følelsesforstyrrelser. Arbejdet bidrog også til forståelsen af hippocampus' rolle ved stress, depression og demens, og til forståelsen af de neuroplastiske potentialer i syns- og høresanserne med særlig betydning for nye behandlinger af tabet af disse sanser.

De femten års hjerneforskning ved PET-centret, som det har været mit privilegium at være med i, har båret mange frugter. Det blev for mit vedkommende til 150 artikler med originale videnskabelige resultater i samarbejde med mange medforfattere, både yngre og ældre. Der skal lyde en stor tak til alle dem, som gjorde arbejdet muligt, fra kollegerne i PET-centret til samarbejdspartnerne i CFIN og videre til vennerne i de andre afdelinger og hospitals-, regions- og universitetsledelserne, som gjorde DNC-huset muligt. Den fulde nytte af dette arbejde vil vise sig i de kommende år. Når det er sagt, så er det mit håb, at virksomheden i PET-centret også i fremtiden vil være præget af den ånd, som er udtrykt i betegnelsen Dansk Neuroforskningscenter, hvilket jeg opfatter som et sted, hvor forskere fra mange discipliner, alle egne af landet og hele verden kan mødes, udveksle erfaringer og forske til gavn for alle medmennesker, der har lidelser i nervesystemet eller andre dele af legemet.

HJERNER KAN SPÅ, ISÆR OM FREMTIDEN

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

1. Hvad 15 års forskning i Århus viste

Der løber tre røde tråde gennem den forskning, jeg har været med til at udføre de sidste 15 år i Århus. Den første tråd er neurotransmissionen, som er udvekslingen af signalmolekyler mellem nerveceller og andre celler i nervesystemet. Den anden tråd er neurotransmissionens virkning på hjernens energiomsætning og gennemblødning. Den tredje tråd er energiomsætningens betydning for hjernens funktioner, som de viser sig ved adfærd og samtidige målinger på hjernevæv. Det store spørgsmål er netop, hvordan disse tre sider af det samme hjernearbejde samarbejder og indvirker på hinanden. De 15 års resultater peger utvetydigt på, at neurotransmissionen og energiomsætningen skaber den synergi og det samarbejde, af hvilken hjernens funktionelle virksomhed opstår i dertil indrettede netværk af nerveceller. Uden den nødvendige energiomsætning er der ingen bevidsthed og uden den nødvendige neurotransmission har bevidstheden intet indhold. Fraværet af den ene eller den anden af disse påvirkninger (energiomsætning og signalstoffer) kan forklare de fleste lidelser i nervesystemet, både nedarvede og erhvervede.

2. Neurotransmission og neuromodulation

Neurotransmissionen er den række af begivenheder, som leder fra signalmolekylernes forstadier i blodbanen via deres transport over blood-hjernebarrieren, transporten ind i cellerne, forstadiernes omdannelse til signalmolekyler, signalmolekylernes oplagring i vesikler (vesicula, „små blærer“), signalmolekylernes afgift fra den enkelte nervecelle og binding til den næste nervecelle i rækken, og signalmolekylernes endeligt i form af genoptagelse og nedbrydning i en nervecelle, som ikke behøver at være den celle, hvor signalmolekylet havde sin oprindelse. En bestemt gruppe af signalmolekyler har min særlige interesse, fordi de virker som neuromodulatorer. Det er de såkaldte monoaminer, som bindes til metabotrope receptorer i cellemembranerne, hvor de styrer regulationen af cellernes tilstand og stofskifte („metabolisme“) ved at justere cellernes følsomhed for ydre påvirkninger, uden væsentligt at ændre cellernes grad af depolarisering. Monoaminernes metabotrope receptorer findes i to hovedformer, som medvirker til henholdsvis at øge eller sænke cellernes følsomhed, når receptorerne er besat af den eller de monoaminer, som er tilstede i netop den mængde, som er nødvendig for at besætte det rette antal receptorer. Afgiften af de monoaminerge signalmolekyler sker i synapser, som det gælder for de fleste andre signalmolekyler, men monoaminerne afgives desuden direkte fra nervebanerne til det omgivende væskerum, hvorfra de siver langt ud i hjernevævet, hvor de udøver deres virkning over lange afstande.

Mit mest grundlæggende spørgsmål var, hvilken virkning disse monoaminer har på hjernens funktioner, når de efter en kortere eller længere færd ud i vævet sætter sig på ionotrope og metabotrope receptorer. Det korteste svar efter mange års forskning er det enkle, at den monoaminerge neurotransmission får nervecellerne til at virke i fællesskab i mere eller mindre omfattende netværk og i sidste instans som een fælles hjerne. Hvis den monoaminerge neurotransmission svigter, så henfalder hjernevævet, og henfaldet forårsager kroniske lidelser med svage og svært fortolkelige symptomer, som langsomt udfolder sig

over lang tid, i modsætning til det akutte svigt af den klassiske neurotransmission, som giver et pludseligt og dramatisk sammenbrud af hjernens funktioner. En vigtig facet af det kroniske henfald er den mangfoldighed af symptomer, som skyldes de enkelte monoaminers forskellige virkninger og gør lidelserne særligt vanskelige at fortolke.

2.1. Syntese og nedbrydning af dopamin ved Parkinsons sygdom

Som den udøves af monoaminerne, er neuromodulationen resultatet af virkninger fra mange forskellige og svære trin på de monoamine signalmolekylers vej fra forstadium til nedbrydningsprodukt. Mit spørgsmål var, hvordan det relativt begrænsede repertoire af mulige forstyrrelser af især signalmolekylet dopamins skæbne og virkning kan være forårsaget af specifikke fejl i et eller flere led i kæden af biokemiske reaktioner, som fører til og fra molekylet dopamin. Resultaterne af de sidste 15 års forskning af dopamins rolle i Parkinsons sygdom viser, at den vigtigste defekt er tabet af dopamin fra vesiklerne, hvor dopamin opbevares, inden det afgives til synapser eller væskerum. Et tab af dopamin kan ske både ved nedsat produktion af dopamin fra forstadiet DOPA og ved en påskyndet nedbrydning af dopamin, som forhindrer eller forsinker oplagring i vesikler. Det er et eksempel på en vigtig erfaring i sundheds- og sygdomsvidenskaberne, at den tilsyneladende samme sygdom kan vise sig at have vidt forskellige årsager, når de biokemiske detaljer bliver bedre kendt. Det er kollegerne Paul Cumming, Erik Danielsen og Yoshitake Kumakura fra henholdsvis Canada, Danmark og Japan, som har hovedansvaret for det samarbejde, som førte til denne vigtige erkendelse. I den første del af forskningen var det især omdannelsen af forstadiet DOPA, der selv er en aminosyre, til dopamin ved Parkinsons sygdom, som vi var opmærksomme på, mens den fremskyndede nedbrydning af dopamin især blev kendt senere i forskningsforløbet. Det er altså ikke nok at konstatere, at et medlemme har Parkinsons sygdom; det er i fremtiden ligeså vigtigt at vide, hvilken form for Parkinsons sygdom, der er årsagen til lidelsen.

2.2. Binding og afgift af dopamin ved psykoser og stofmisbrug

Selvom andre neuromodulatorer spiller roller, der ikke er særligt velkendte endnu, så er det dog sandsynligt, at psykoser og stofafhængighed er lidelser, der skyldes forstyrrelser i afgiften og bindingen af dopamin. Sygdommene påvirker mængden af dopamin i væsken mellem cellerne og derfor mængden af dopamin, som er bundet til receptorer. Sygdommene kan skyldes ændringer af afgift, genoptagelse eller nedbrydning af dopamin, og primære og sekundære forandringer er mulige, både som følge af sygdommene selv og som følge af eventuel behandling.

Farmakologiske overvejelser om dopaminafgiftens og -bindingens kinetik viser, at det er muligt at måle dopamins afgift i hjernen hos mennesker i levende live. Til målingen bruges positron-emissionstomografi, som registrerer optagelsen og fordelingen af mærkede molekyler, der efterligner de naturlige molekylers adfærd i hjernevævet. Mærkede molekyler kaldes sporstoffer, fordi forskerne sporer biokemiske mekanismer i hjernen og andre organer med disse molekyler. Optagelsen og fordelingen af sporstoffer i hjernevævet sammenlignes med forhold, adfærd og symptomer hos frivillige forsøgspersoner og forsøgspatienter. Typisk er sporstoffet et molekyle, som binder sig til de samme receptorer, som binder dopamin. Ved hjælp af sporstoffet beregnes et bindingspotentiale for dopamin,

som er en angivelse af, hvor mange receptorer der er til rådighed for bindingen, enten fordi der er mere eller mindre dopamin, eller flere eller færre receptorer.

Vi stillede os nu det spørgsmål, om afgiften af dopamin, der registreres som en ændring af bindingspotentialet, er forskellig hos patienter med sygdomme, som menes at være forårsaget af forstyrrelser af den dopaminerge neurotransmission. Det viste sig, at såvel psykoser som tilstande af sygelig afhængighed har abnormt forhøjet dopaminafgift og derfor overdreven binding af dopamin til receptorerne. Meget tyder på, at forhøjelsen skal opfattes som relativ. Det vil sige, at en normal afgift af dopamin, som sker på baggrund af et abnormt lavt dopaminspejl i hviletilstanden, kan opfattes som en meget voldsom stigning for patienten. En trang efter påvirkninger, som øger afgiften af dopamin, kan fortolkes som et forsøg på selvmedicinering af en oprindelig dopaminmangeltilstand ("reward deficiency syndrome", RDS). Den stadig mere almindelige tilstand hos børn, som på engelsk hedder attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) tilhører måske denne kategori, mens de egentlige psykoser synes at være tilstande, som tværtimod er præget af et for højt dopaminspejl, måske på grund af en forhøjet produktion af dopamin. Paul Cumming fra Canada, Pedro Rosa-Neto fra Brasilien og Dean F. Wong fra Johns Hopkins University i USA var de vigtigste medarbejdere ved disse undersøgelser.

2.3. Noradrenalin, histamin, serotonin betydning for stemningsleje og depression

Dopamin optræder i de største mængder i hjernens indre og her især i basalganglierne, som sidder ovenpå midthjernen og hjernestammen. Derimod er serotonin og noradrenalin monoaminer, som er særligt aktive i hjernebarken, der omgiver hjernens indre, midthjernen og hjernestammen som barken på et træ. Mange undersøgelser tyder på, at forstyrrelser af serotonins afgift og binding bidrager afgørende til de tilstande, som betegnes som depression. Serotonin har 15 forskellige receptorer i forskelligt antal forskellige steder i hjernebarken. Hovedparten af disse receptorer medvirker til at øge hjernevævet's følsomhed for påvirkninger, omend de få, der medvirker til at sænke følsomheden, er af meget stor betydning. Det samme synes iøvrigt at være tilfældet med receptorerne for de øvrige monoaminer, som også henholdsvis sænker og højer følsomheden for påvirkninger. Det har undret os, at det samme signalmolekyle har mange forskellige receptorer på de samme celler, for hvordan opnås en bestemt virkning, når receptorerne nu har modsat rettede virkninger? Forsøgene på at besvare spørgsmålet gav et overraskende resultat. Receptorerne har ikke samme affinitet for det relevante signalmolekyle. Derfor har signalmolekylets mængde i væsken mellem cellerne betydning for, hvilke receptorer, der har den største adgang til signalmolekylet.

Betydningen heraf er stor, for det giver cellerne en mulighed for at reagere meningsfyldt på ændringer af signalstofmængden: Hvis mængden af serotonin for eksempel er lav, så er virkningen overvejende en forøgelse af cellernes følsomhed, men hvis mængden er høj, så er virkningen fortrinsvis en sænkning af følsomheden. Cellerne har derved alene ved hjælp af følsomheden et „kendskab“ til mængden af serotonin i væsken mellem cellerne. Det viser sig også at have betydning for folks adfærd, for har du meget serotonin, så reagerer du mindre på påvirkninger, mens du reagerer mere, hvis du har for lidt serotonin. Hos den sidste gruppe af mennesker kan en forøgelse af mængden af serotonin sænke en overdreven opmærksomhed om triste forhold i fortiden, som menes at ligge til grund for depressive



Lysgård i det nye PET-center er til glæde for såvel patienter som personale.

tilstande, fordi aktiviteten er særlig høj i hjernens hukommelsescentre. Omvendt kan den samme behandling have den modsatte virkning hos mennesker, som allerede har meget serotonin i hjernevævet. Heri ligger såvel nøglen til individuelle forskelle mellem mennesker som til den forskellige virkning, som den samme medicin kan have på forskellige mennesker. Danskerne Mette Møller og Poul Videbæk og amerikaneren Donald F. Smith var foregangspersoner i dette arbejde.

3. Hjernens energiomsætning

Metabotrope receptorer medvirker til at regulere hjernens stofskifte og energiomsætning. Et vigtigt bidrag er en ændring af cellernes indhold af calcium-ioner. Ioner af calcium er vigtige for mange kemiske reaktioner i hjernevæv, hvor de blandt andre vigtige processer påvirker cellernes nedbrydningen af druesukker (glykolyse) og omsætningen af ilt i mitochondrierne (oxidativ fosforylering). Druesukker (glukose) er hjernens vigtigste og næsten eneste næringsstof, og mitochondrierne er ligesom planternes grønkorn efter alt at dømme efterkommere af en særlig samarbejdsvillig mikroorganisme, som i tidernes morgen flyttede ind i plante- og dyreceller, hvor de muliggjorde anvendelsen af henholdsvis kuldioxid og ilt. Uden mitochondriernes uegennyttige omdannelse af ilt til vand, som driver ned-

brydningen af druesukker til kuldioxid (CO₂), ville den høje energiomsætning ikke være mulig i dyre- og menneskeceller.

I et vist omfang afspejler glukoseforbrug og iltforbrug ændringerne i den monoaminerge neuromodulation, men den nøjagtige kobling er usikker. Det er et spørgsmål om, hvordan stigninger af energiomsætningen bidrager til den integration af forskellige neuronale netværk, som i sidste instans fører til funktionalitet og bevidsthed. Svaret fra forskningen er, at det oxidative stofskifte i form af et forbrug af ilt udgør en så betydelig og stabil forhøjelse af energiomsætningen, at netværk bindes sammen til funktionelle enheder, som muliggør bevidstheden, mens forbruget af druesukker på den anden side spiller den vigtigste rolle for de forholdsmæssigt små ændringer af funktionerne, som finder sted fra tid til anden. Et tillægsspørgsmål var netop de metabotrope receptors indvirkning på gennemblødningen og energiomsætningen: Påvirkes gennemblødning, glukoseforsyning og -forbrug, og iltforsyning og -forbrug i samme grad, eller kan de forholdsmæssige ændringer af disse vigtige variable anvendes som markør for graden af monoaminerg neuromodulation? Modulationen er iverigt ikke begrænset til monoaminer, fordi signalmolekylet glutaminsyre også har metabotrope receptorer. De glutamaterge og monoaminerge metabotrope receptors indbyrdes forhold er ikke kendt med sikkerhed.

3.1. Hjernens forsyning med og forbrug af ilt og glukose

Glukose (druesukker) er hjernens foretrukne næringsstof. Af samme grund har druesukkerforbruget været et af hjerneforskernes foretrukne mål for den levende og vågne hjernes skiftende aktivitet siden 1979. Derimod er iltforbruget nok et bedre mål for bevidstheden som generel tilstandsform. Det vides ikke, hvordan glukose- og ilttransport og -forbrug reguleres i forhold til hjernens aktivitet, blandt andet fordi hjernens aktivitet ikke er veldefineret i forhold til energiomsætningen. Mit store spørgsmål var, hvordan transport og forbrug af glukose og ilt varierer i tid og rum i forskellige dele af hjernevævet, eller hvor præcist man overhovedet kan måle glukoseforbruget med sporstofferne 2-desoxyglukose (2DG) eller fluoro-desoxyglukose (FDG), der anvendes til måling af glukoseforbruget i levende menneske- eller dyrehjerner. Med hensyn til selve målingen gælder det spørgsmålet om den mærkværdige „samlekonstant“ (lumped constant), der i virkeligheden er en variabel, som tager højde for de kemiske forskelle mellem sporstofferne og glukose.

Målingerne tyder på, at indtil 80% af den forbrugte glukose fosforyleres i andre celler end neuroner og i dele af neuroner, som er mindre oxidative end vævet som helhed. Til gengæld finder 80% af iltforbruget sted i visse dele af neuronerne. Det er ikke oplagt, hvordan denne forskel opstår, men det kan være, at rumlige forhold begrænser de steder, hvor mitochondrier kan virke. Derved opstår de rumlige uligheder, som medfører, at glukoseforbrug og iltforbrug ikke foregår de samme steder. Denne rumlige inhomogenitet rejser spørgsmålet om, hvilke af de tre variable, glukoseforbrug, iltforbrug og gennemblødning, der mest præcist udtrykker vævets aktivitet. De vigtigste bidragsydere til de her nævnte undersøgelser er Richard Berger fra Tyskland, Hans Erik Bøtker fra Danmark, og Manouchehr Vafae fra Iran og Canada.

3.2. Hjernens gennemblødning, iskæmi og apopleksi

I de sidste 30 år har et andet populært mål for hjernens aktivitet været gennemblødningen,

målt på mange forskellige måder med PET og MR, det sidste i form af signaler fra deoxygeneret hæmoglobin eller „opsporing“ af kontraststof efter injektion (bolus tracking). Det har dog i stigende grad været mit spørgsmål, hvor anvendelige målinger af gennemblødningen er som mål for aktivitet i hjernen. Mange af de mest hyppigt offentliggjorte tal for gennemblødningen er slet ikke absolutte værdier, men relative mål, udregnet ved normalisering mod gennemsnitstal for hele hjernen eller i forhold til hvileværdier. De nyeste fund tyder på, at de relative værdier, udregnet ved normalisering, i mange tilfælde afstedkommer misvisende resultater for den lokale eller regionale gennemblødning i dele af hjernen.

Når det lykkes at måle absolutte værdier af gennemblødningen, så viser det sig, at ændringer af hjernens gennemblødning følger ændringerne af hjernens glukoseforbrug men ikke hjernens gennemblødning. Dette misforhold mellem glukoseforbrug og iltforbrug viser sig ved ændringer af det såkaldt ilt-glukose-index, som er forholdet mellem målingerne af de to variable (ilt- og glukoseforbrug) som funktioner af tiden. Dette forhold falder, når hjernens aktivitet ændres, og stiger, når aktiviteten igen bliver normal. Især efter slagtilfælde består ændringerne af forholdet i længere tid, og de langvarige afvigelser fra det normale kan bruges til at forudsige mere eller mindre varige forstyrrelser af vævets integritet. Forudsigelserne kan derfor være vejledende for behandlingen af slagtilfælde. Det er især Leif Østergaard og Jens Waaben fra Danmark og Masaharu Sakoh fra Japan, som har ydet vigtige bidrag til denne indsigt.

4. Normal og patologisk hjerneaktivitet

Fysiologer og biokemikere har som det fremgår af det ovenstående med begejstring kastet sig over hjernen som organ. De har vundet anerkendelse som hjerneforskere, fordi de kan måle hjernens gennemblødning og energiomsætning hos forsøgspersoner i levende live ved hjælp af tomografi, men de har også brugt disse målinger til at udtale sig om hjernens indretning og hjernens funktioner i forbindelse med begreber som sansning, perception, erkendelse (awareness) og bevidsthed. Udtalelserne hviler på to ganske enkelte antagelser, som først blev udformet af den tyske neuroanatom Franz-Joseph Gall og den nederlandske fysiolog Franciscus Donders. De hævdede, at hjernefunktioner og de ledsagende ændringer af gennemblødning og energiomsætning er additive og kan lokaliseres til specifikke dele af hjernevævet („moduler“). Donders brugte målinger af reaktionstider til at begrunde, at funktionerne er additive, og Gall hævdede, at inkrementet er specifikt for hvert et enkelt modul. Denne såkaldt multilineære „model“ finder i dag anvendelse på enhver aflæsning af signaler fra hjernevæv ved eksperimenter, hvor en udvalgt hviletilstand sammenlignes med en såkaldt aktiveringstilstand.

De nyeste målinger med magnetoencefalografi tyder dog på, at den multilineære model ikke nødvendigvis kan bruges ved alle former for hjerneaktivitet, især ikke i områder af hjernevævet, som er placeret udenfor de primære sensoriske og motoriske regioner (M1 og S1). De spørgsmål, som vi har arvet fra Gall og Donders er derfor stadigvæk, om de mekanismer, som betjener hjernens funktioner, er specifikke for de enkelte moduler, eller om de inddrager det meste af hjernevævet i processen det meste af tiden. Denne sidste anti-lokalisationsistiske mulighed gør det dog på den ene side ikke umiddelbart nemmere at indse, hvordan hjernefunktionerne kan differentieres, hvis det meste af hjernen er indblandet, men den oprindelige lokalisationsistiske tilgang gør det på den anden sværere at hævde, at de lokale ændringer kan måles, hvis den samlede aktivitet forbliver konstant,

når aktiviteten skifter mellem de enkelte moduler. Tilsammen udgør disse betragtninger gåden om hjernens netværk: Hvor sammenfiltrede kan de være, hvis de samtidig skal være ophav til de mange meget forskellige hjernefunktioner, som vi mener at kunne aflæse af folks adfærd? Jeg antager, at gåden vil blive løst, men det er desværre ikke åbenlyst, hvilke spørgsmål, der aktuelt er udsigt til at få besvaret med de metodologiske alternativer, som står til hjerneforskernes rådighed. Udforskningen af dette „svære“ problem (bevidstheden) er endnu i lang tid begrænset til en fremvisning af empiriske fund og de efterfølgende spekulationer og gætterier om fundenes betydning.

4.1. Bevidsthed (EEG/MEG)

Elektro- og magnetoencefalografiske (EEG og MEG) målinger afleder den omskiftelige hjerneaktivitet med millisekunders tidsopløsning. Vi stillede det spørgsmål, om aktiviteten i de første øjeblikke af en aktivering svarer nogenlunde til de aktivitetsmønstre, som bestemmes med målinger af magnetisk kerneresonans (MR) med sekunders tidsopløsning, og målinger med positron-emissionstomografi (PET) med minutters tidsopløsning. Resultaterne gav generelt et negativt svar på spørgsmålet: De encefalografiske afledninger er så meget mere variable og medinddrager så meget mere af hjernen end de tidsmæssigt lavopløste tomografiske hjernekort, at de svære at sammenligne. Resultaterne peger på, at den tidligste aktivitet gennemsnitligt gennemsøger det meste af hjernevævet på jagten efter netop det sted, hvor forudsætningerne for modtagelse på forhånd er tilstede i en næsten darwinistisk konkurrence om accept. Ved vilkårlige („villed“) bevægelser viser målinger med PET og MEG, at magnetfeltet i forpandelapperne ændres næsten et helt sekund før og på flere steder, end der ses med målinger med PET. Det tyder på, at vilkårligheden („viljen“) overlejres et spontant fortløbende mønster af aktivitet, som udgår fra præfrontallappernes poler, hvor den frie viljes pacemakerceller måske skal findes.

4.2. Syn, blindhed og blindsyn

De fleste sanseoplevelser er delvist en form for hukommelse, først og fremmest fordi de typisk er identiske med forudgående sanseoplevelser, men også fordi gentagelsen af fortidige sansninger afhænger af plastiske processer og derfor strukturelle ændringer af centralnervesystemet. Mennesker har evnen til at genoptage elementer af fortidige sansninger i bevidstheden i bestemte sammenhænge, som de selv vælger, eller som opstod ved retning af opmærksomheden på fortiden eller fremtiden. Bevidstheden en form for spådom, der afsiges, når opmærksomheden rettes mod fremtidige muligheder, eller en fortolkning, når opmærksomheden rettes mod fortiden, i begge tilfælde i afhængighed af hukommelsen.

Som primær sans er synssansen en gåde, ikke mindst på grund af det særlige blindsyn, som kan konstateres hos blinde. Blindsyn er et vigtigt tegn på den funktionelle adskillelse mellem sansning og perception i relation til bevidsthed. De blindseende sanser åbenbart elementer i omgivelserne, som de forholder sig til, for eksempel ved bevægelser, men de er ikke bevidste om det sansede, som de hævder ikke at kunne se. Fænomenet kan fortolkes på den måde, at sansning er bevidst, men perception er ubevidst, samt at de to processer betjener sig af forskellige netværk i hjernen. Raske mennesker skelner normalt ikke mellem sansning og perception, men de tomografiske billeder kan i visse tilfælde afsløre den tvedelte aktivering, sansning og perception som modsætninger. Denne tvedeling rejser et nyt



Rådslagning i bioanalytikergruppen.

spørgsmål om den rette markør af de plastiske forandringer, som finder sted i de neuronale netværk, som besørger fortidige sansningers genoptagelse i bevidstheden. Hovedsamarbejdspartnerne i denne forskning er Maurice Ptito og Ron Kupers.

4.3. Sprog, hørelse og døvhed

Hørelsen er en anden primær sans, som undergår plastiske tilpasninger til de aktuelle forhold, og som også er genstand for en slags „døvhørelse“, hvor perceptionen kun kræver et minimum af stimuli. Perceptionen må derfor drive den bevidste sansning, som indeholder elementer, som slet ikke er hørt. Ganske som for andre sanser og for væsentlige dele af det sansede, så er lydopfattelsen for en stor dels vedkommende selvskabt, endog under tiden i så høj grad, at det kan blive patologisk, for eksempel i form af tinnitus. Den form for plasticitet, som giver anledning til abnorme sansninger betegnes som maladaptiv.

Vores spørgsmål var, hvilke steder i de primære og sekundære hørebaner tinnitus opstår og siden høres. Resultaterne viste, at signalet til tinnitus har sin oprindelse i frontallapperne, hvorfra det når bevidstheden ved aktivering af temporallapperne. Hos mennesker, der er født døde eller blevet døde inden udfoldelsen af sprogevnene, var spørgsmålet, om den plasticitet, som er nødvendig for at forstå lyde og opfatte sprog, kan aktiveres så sent, at anbringelsen af et cochlea-implantat i form af en lille computer i det indre øre faktisk kan føre til egentlig sprogforståelse. Resultaterne viste, at sprogforståelsen afhænger af perceptionen, som udgår fra venstre pandelap, og af en samtidig levering af præformerede forstadier til sansningen ved aktivering af højre temporallap. De vigtige medarbejdere i disse undersøgelser var Frank Mirz og Malene Vejby Mortensen.

4.4. Smerte og angst

Smerte er en primær sans med nære relationer til angst. Perceptionen synes at gælde ubehaget, som formentlig ikke er typisk bevidst, mens smerten er en sansning, som er bevidst. Det var vores spørgsmål, om de to sider af smerten, den bevidste sansning af smerte på den ene side og den ubevidste perception af ubehaget på den anden, kan skelnes ved hjælp af tomografiske undersøgelser, ganske som ved syn og hørelse. Resultaterne peger på en simpel arbejdsdeling mellem pandelapperne som ophav til perceptionen, hvorved smerten huskes, og temporoparietallapperne som ophav til sansningen af smerte. Ron Kupers er hovedbidragyderen til disse målinger.

4.5. Følelser, stress, hukommelse og demens

Det er et af de seneste års vigtigste neuropsykologiske fund, at følelser og intellekt konkurrerer om aktiviteten i den midterste del af præfrontalbarken, i samarbejde med de forreste og bagerste dele af gyri cingulares, bæltevindingen, som smyger sig henover tredje ventrikel. De mediale dele af pandelapperne har meget nære forbindelser til det limbiske system og hippocampus og sammen synes de at udgøre et netværk, som er særligt aktivt, når bevidstheden er af den mere grublende og dagdrømmende karakter, vendt indad og ikke opmærksom på ydre påvirkninger, især når de ydre påvirkninger ikke er påtrængende. Eksistensen af et netværk med introspektion som sit særlige produkt blev tidligst foreslået af Hans C. Lou og senere udforsket med målinger af gennembødning og energiomsæt-

ning, bl.a. i USA. Netværket udgør en stor del af hjernen og kan derfor være sædet for den betydelige del af hjernens arbejde, som finder sted i hviletilstanden, den uprovokerede eller upåvirkede tilstand, hvor bevidstheden er rettet mod fortidige eller fremtidige forhold og ikke mod nuet.

I hvilenetværket konkurrerer nuets krav med behovet for kvalitetsvurdering af fortiden og kvalitetssikring af fremtiden. Det viser sig, at dette netværk også er sæde for genkaldelsen af de følelser, som ledsager de „indbildte“ begivenheder i fortid og nutid, hvis vurdering kan være det vigtigste formål med introspektionen, fordi det er den eneste måde, hvorpå fortidige og fremtidige handlinger kan værdisættes og derfor afvejes i forhold til individets og artens velfærd og overlevelse. Vi har rejst spørgsmålet om, hvor disse følelsesladede erindringer mere eller mindre frivilligt udfoldes i hjernen. Det introspektive hvilenetværk er budet, men hvor i netværket skal aktiviteten lokaliseres? Resultaterne tyder på, at den ventromediale del af præfrontalbarken har en vigtig relation til de følelsesladede erindringer om fortiden og fremtiden. Spørgsmålet er også, hvor konkurrencen mellem nuet og erindringerne udfoldes, og hvordan konkurrencen afhænger af erfaringer, personlighed og aldring. Resultaterne viser, at den såkaldt post-traumatiske stress-lidelse (PTSD) kan fremkalde en form for maladaptiv plasticitet, hvor erindringerne om fortidige traumer ufrivilligt udkonkurrerer nuets krav til bevidsthed i en sådan grad, at resultatet er en sygdom.

Vi har vist, at følelsernes indvirkning på bevidstheden varierer blandt mennesker, og at indvirkningen er omvendt proportional med virkningen af medikamenter, som øger den monoaminerge tonus i den ventromediale præfrontalbark, hvor hvilenetværket har den største koncentration af monoaminerge receptorer. Det er også her, at patienter med Alzheimers sygdom har et meget større fald i aktivitet end raske, når nuet trænger sig på med en opgave, som forskeren har stillet til patienterne, mens de ligger i tomografen, når opgaven for de raske ikke er svær nok til virkelig at hæmme introspektionen af fortid og fremtid i den ventromediale del af præfrontalbarken. Resultaterne tyder også på, at de følelser, som udløses af bestemte erindringer, er afhængige af fordelingen af monoaminernes metabotropisk excitatoriske og inhibitoriske receptorer, hvis antal formentligt ændres i takt med neuroplasticiteten, som igen er afhængig af alle de ydre og indre påvirkninger, som samlet udgør en form for psykoterapi. Blandt de vigtigste bidragydere til disse resultater er Jacob Geday, Nicoline Hall, Peter Johannsen og Karen Johanne Pallesen.

PET-CENTRETS KLINISKE ARBEJDE I 2008

Helle Jung Larsen, afdelingsleder, ledende bioanalytiker

2008

Efter et år uden ombygningsarbejder i afdelingen har vi kunnet konstatere, at PET-centret har indfriet de forventninger, der har været til os. Vi har endda skannet flere patienter, end vi havde forpligtet os til, og vi har haft stor succes med vores forskningsprojekter.

Vi har samme antal skannere som i 2007, nemlig en PET/CT-skanner, en PET-skanner, en HRRT-skanner og en Mikro-PET-skanner foruden vores Autoradiografi facilitet.

Den nye PET/CT-skanner fra september 2007 - en 64-slice CT af nyeste type med større datakapacitet og med udvidet billedfelt i PET-delen - har i allerhøjeste grad medvirket til, at vi har kunnet skanne flere patienter i år. Vi ser frem til, at vi i foråret 2009 udvider med endnu en skanner af samme type, hovedsagelig beregnet til udskiftning af den gamle PET-skanner.

Det har været et særdeles travlt år med hensyn til klinikken, vi har skannet rigtig mange patienter, udvidet med hver anden mandag og øget antallet af patienter pr. dag. Dette medfører mange beskrivelser for lægerne og stor travlhed i dagligdagen med bookning, telefonkontakt og svarskrivning for sekretærerne. De mange kræftpakker kræver stort overblik i sekretariatet for at få tiderne udnyttet bedst muligt.

Samarbejdsaftalen med Nuklearmedicinsk Afdeling, Radiologisk Afdeling og Neuro-radiologisk Afdeling med hensyn til udførelse af PET/CT-skanninger eksisterer uændret på den lægefaglige side, mens radiograf-dækningen desværre hørte op i sommeren 2008 pga. øget arbejdspress på Radiologisk Afdeling og generel mangel på radiografer på Århus Sygehus. I skrivende stund arbejder vi stadig på at finde en acceptabel løsning med hensyn til fremtidigt samarbejde og radiografdækning.

Den længe ventede opkobling til RIS/PACS i PET-centret kom som ventet i foråret, med de lettelser i hverdagens papirgang vi forventede, men er ikke fuldt udbygget, og der er stadig store problemer ind imellem. Det har dog vist sig at være overskueligt og et godt værktøj, og fuldt udbygget vil det være et fremskridt.

Antallet af patienter er forøget, og kravet er nu - fra maj måned 2008 - 1.500 patienter på årsbasis, hvilket svarer til 3 hele kliniske dage i lige uger og 4 hele dage i ulige uger. Næsten alle patienter undersøges med fuld CT og IV kontrast efterfulgt af PET-skanning.

Herudover medfører kravet om kortere forløb for patienterne i hoved-hals kræftpakken, at der stadig skannes kliniske patienter på en af de to dage, der ellers var forbeholdt forskning. Da forskningsmængden er uændret, har dette har 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, METHIONIN og FDGAL.

Udover det forøgede patientantal er også produktionen af FDG øget. I år har vi leveret FDG til Vejle Sygehus hver anden mandag som led i lunge-kræftpakken samt enkelte andre dage. Vi leverer også i år FDG til Ålborg Sygehus 4-5 dage om ugen. Disse produktioner starter kl. 06.00 om morgenen og varetages af PET-centrets bioanalytikere.

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

De kliniske undersøgelser på PET-skanneren omfatter hovedsagelig hjerneundersøgelser:

Brain-mapping, CBF og Diamox, alle med O_{15} - H_2O samt dynamiske optagelser med FDOPA, METHIONIN og RACLOPRID.

Hertil kommer et stigende antal FDG skanninger.

Der foretages endvidere enkelte dynamiske leverundersøgelser med FDG, O_{15} - H_2O , ACETAT, FDOPA og FDGAL.

På HRRT-skanneren kan der nu udføres de samme typer hjerneskaninger som på PET-skanneren, men den bruges overvejende til forskning.

Micro-PET-skanneren bruges i sagens natur udelukkende til forskning og udvikling.

Det forøgede undersøgelsesantal er til stadighed en udfordring for bioanalytikergruppen. I år har vi kun 2 på barselsorlov, men det giver så til gengæld en mulighed for at få nye kolleger ind i afdelingen. Vi har i år fået bevilget en ny bioanalytikerstilling som følge af kræftpakkerne.

Desuden har vi haft 3 bioanalytikere fra Nuklearmedicinsk Afdeling på oplæring, så de kan være klar til at ibrugtage den PET/CT-skanner, som de har fået bevilget.

Jeg er til stadighed fuld af beundring over den store entusiasme og det gode humør og arbejdsomhed, som alle faggrupper i PET-centret udviser.

Alle de mange undersøgelser kræver, at udstyret fungerer. Det vil sige, at fysikere, teknikere og IT-folk hele tiden skal være på forkant med situationen. I kemien skal der produceres ikke alene FDG til klinikken, men også en mængde andre spændende sporstoffer til projekter og klinik. Dette kræver megen planlægning for at få det hele til at hænge sammen og ikke mindst at få det leveret til tiden. Men ikke nok med at udstyret skal fungere, det er også nødvendigt, at vores dyrlæge er til stede både tidligt og silde for at få dyrene gjort klar til undersøgelse, og det er ikke helt sjældent, at vores bioanalytiker, der arbejder med Mikropet, må tilse smådyrene i weekenden.

Der er en enorm omstillingsparathed hos alle, og et af de mange eksempler på dette er de to elektronikteknikere, der pga. tidlige leverancer af FDG hver anden mandag, må på arbejde om søndagen for at servicere cyklotronen.

Både vores fysikere og kemikere, bioanalytikere og teknikere har været involveret i indkøb af nye skannere, nyt kemilaboratorium og ny cyklotron, hvilket er et stort og omfattende arbejde. I det landsdækkende udbud af PET/CT-skannere har vi været repræsenteret med 2 personer.

Over en periode på 2 uger har der igen i 2008 i PET-centrets regi været afholdt CT-kursus med henblik på uddannelse af bioanalytikere til betjening af SPECT/CT- og PET/CT-skannere, primært med deltagelse fra Vestdanmark. Dette kursus forventes at blive gentaget årligt, så længe der er behov herfor.

En begivenhed, som i 2008 rystede PET-centret i sin grundvold, var, at Albert Gjedde den 1. september meddelte, at han havde accepteret et job som Institutleder i København og dermed ville forlade PET-centret den 1. december. Vi havde hørt rygter om et sådant skift året før men troede, at faren var drevet over. Det var svært at forestille sig PET-centret uden dets grundlægger. Heldigvis er planen, at Albert Gjedde bevarer en tilknytning som adjungeret professor her i Århus.

MEN - PET-centret fortsætter med stort sammenhold, arbejdsglæde og entusiasme, og vi føler os godt rustede til de kommende års mange udfordringer.

I hele 2008 har vi kunnet se vores nye DNC-hus bogstavelig talt vokse op af jorden og glæde os til at flytte ind i helt nye og flotte lokaler.

Jeg vil gerne benytte lejligheden til at takke alle i PET-centret for den store opbakning,

jeg har fået i denne periode. Det havde ikke kunnet lade sig gøre at være alene i afdelingsledelsen uden den varme og omsorg, jeg har fået fra jer alle.

Også en stor tak til vores centerchef Inger Schaumburg der i en 3-måneders periode har været min ”makker i baggrunden”. Selvom du har haft travlt med dit eget, har du altid kunnet fornemme, når jeg havde brug for din opbakning.

PET-centrets kliniske skanninger i 2008:

Skanner	Organ	Sporstof	Antal patienter	I alt
PET	Hjerne	FDG	20	
PET	Hjerne, CBF	H ₂ O	99	
PET	Hjerne	FDOPA	10	
PET	Hjerne	Methionin		
PET	Hjerne	Racloprid	5	
PET	Hjerne, Diamox x 4	H ₂ O	14	
PET	Hjerne, Aktiv. x 9	H ₂ O	6	
PET	Hjerne, Aktiv. x 12	H ₂ O	4	
PET	Hjerne	H ₂ O + PIB	1	160
PET/CT, lavdosis	Delkrop	FDG	457	
PET/CT, lavdosis	Helkrop	FDG	18	
PET/CT, diagnostisk	Delkrop	FDG	659	
PET/CT, diag./terapi	Delkrop	FDG	29	
PET/CT, diagnostisk	Helkrop	FDG	17	
PET/CT, lavdosis	Hjerne	FDG	14	
PET/CT, lavdosis	Delkrop	Methionin	3	
PET/CT, lavdosis	Delkrop	FDOPA	10	
PET/CT, lavdosis	Delkrop	FDgal	9	1.216
Kliniske patienter i alt				1.376



Frivillig forsøgspatient i HRRT-skanneren.

FYSIK OG IT

Søren Baarsgaard Hansen, ledende sektionsfysiker, ph.d.

Efter flere måneders venten fik afdelingen endelige i foråret 2008 grønt lys fra Regionmidtjylland til at gennemføre indkøb af ny cyklotron og forskelligt radiokemisk udstyr til de nye laboratorier i DNC-husets kælder. EU-udbudet blev annonceret i april og de modtagne tilbud evalueret over sommeren, og som led heri blev der foretaget besigtigelsesture til RISØ, Rigshospitalet, IBA fabrikken i Bruxelles og PET-centre i Italien og Geneve. Efter nøje overvejelse blev det besluttet at købe en Cyclone 18/9 cyklotron fra IBA, hot-cells og FDG dispenser fra Comecer, samt forskellige syntesemoduler til ¹¹C- og ¹⁸F-kemi fra GE Healthcare og Scansys. Det samlede projekt har et budget på ca. 28 millioner kr. og omfatter tillige flytning af den eksisterende PET trace cyklotron, flytning af hot-cells, samt indkøb af en del mindre udstyr til de nye laboratorier.

Udover afdelingens eget indkøb har afdelingens medarbejdere været aktive i det meget omtalte nationale indkøb af skannere til kræftdiagnostik, som blev gennemført sommeren 2009. Indkøbet omfatter med option i alt 13 PET/CT-skannere, hvoraf de to skannere til Århus Århus Sygehus skal leveres af Siemens, og forventes installeret i løbet af 2009 i de nye lokaler i DNC-huset. Afdelingen har i 2009 desuden medvirket ved indkøb af en PET/CT-skanner til Skejby Sygehus skænket af Meyer Fonden.

Efter gennemførelse af de omfattende indkøb af nyt udstyr har den detaljerede projektering af de nye laboratorier og skannerrum kunnet afsluttes, og færdiggørelsen finder sted i to etaper. Første del omfattende tre nye lokaler til PET og PET/CT-skannere, venterum, undersøgelsesrum og kontore forventes klar til ibrugtagning april 2009. Anden del omfattende to bunkere til cyklotroner, kemilaboratorier, pakkerum og værkstedsfaciliteter forventes klar juli 2009. Udover indkøb af nyt udstyr og medvirken ved indretning af de nye faciliteter bidrager afdelingens teknikere med design og konstruktion af en række 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 dyr, forbedrede faciliteter til operation og opstaldning af forsøgsdyr.

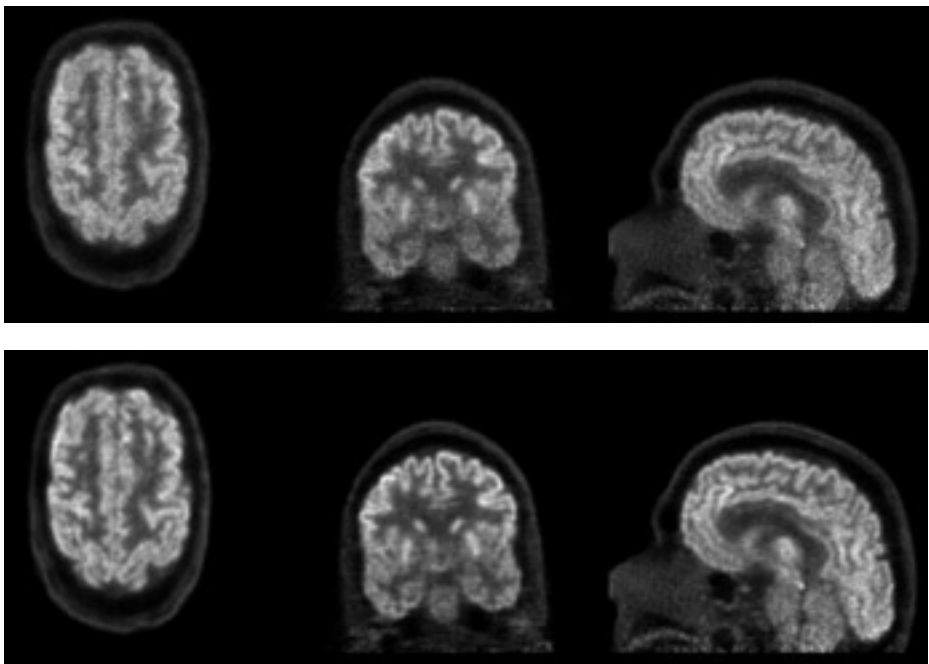
Afdelingens højopløselige PET-skanner, den såkaldte HRRT (High Resolution Research Tomograph), blev efteråret 2009 opgraderet til software version HRRT_U 1.0, som er første resultat af den softwareudvikling, som nu varetages som et samarbejde mellem de 18 HRRT-centre i verden. Opgraderingen har medført et løft i den opnåede billedkvalitet såvel som en række effektiviseringer af en række procedure:

- Rekonstruktionstiden for et sæt billeder (207 transaksiale snit) er reduceret fra ca. 35 min til 4 min. Dataprocessering er hermed ikke længere en praktisk flaskehals med hensyn til drift af skanneren.
- Introduktion af såkaldt PSF-rekonstruktion, hvor skannerens rumlige udtværing af signalet modeleres og indbygges i rekonstruktionsalgoritmen, medfører en forbedring af den rumlige opløsning fra 2,6 mm til ca. 1,3 mm. Nogle udfordringer med konvergens af den nye algoritme er dog endnu ikke undersøgt til bunds.
- Ny normaliseringsprocedure (Component Based Normalization) har reduceret dataopsamlingsstiden ved kalibrering af skanneren fra flere døgn til mindre end en time.

- Ny metode til beregning af svækkelseskorrektion, som medfører en forbedret segmentering af grænsen mellem knogle og blødt væv i hovedet. Fordelen herved er en mere nøjagtig gengivelse af visse anatomiske områder i hjernen, herunder særligt hjernestammen og cerebellum.

Af mindre udstyr, som er implementeret i 2009, kan nævnes en ny monitor fra det svenske firma Allogg til dynamiske målinger af radioaktivitetskoncentrationen i blodet. Da første eksemplar af en sådan monitor tidligere er anskaffet, råder afdelingen i dag således over to af disse systemer. I det forgangne år er der desuden udviklet en forbedret udgave af en syntesemodul til produktion af F-dopa.

På IT-siden er der arbejdet med effektivisering af metoder og programmer til klinisk og forskningsmæssig billedanalyse. Målet er, at billeddata fra alle PET- og PET/CT-skannere ubesværet skal kunne behandles med en egnet metode og resultatet heraf sendes til regionens centrale PACS-arkiv. Analyserne omfatter kinetisk analyse af dynamisk data, segmentering af forskellige væstyper på grundlag af PET, MRI og CT, statistisk analyse af subtraktionsbilleder, samt visualisering. Som led i effektivisering af specielt den kliniske vurdering af billeder fra PET/CT-undersøgelser er der gennemført en evaluering af en softwarepakke fra Hermes Medical Solutions, som sidst på året er anskaffet og implementeret i afdelingen.



Figur 1. Hjerneskanning med sporstoffet FDG udført på HRRT-skanneren. Øverst: billeder rekonstrueret med den almindelig OSEM-algoritme. Nederst: billeder rekonstrueret med PSF-algoritmen. Den nye algoritme giver billeder med mindre støj såvel som en mere tydelig fremstilling af hjernens strukturer (sulci).

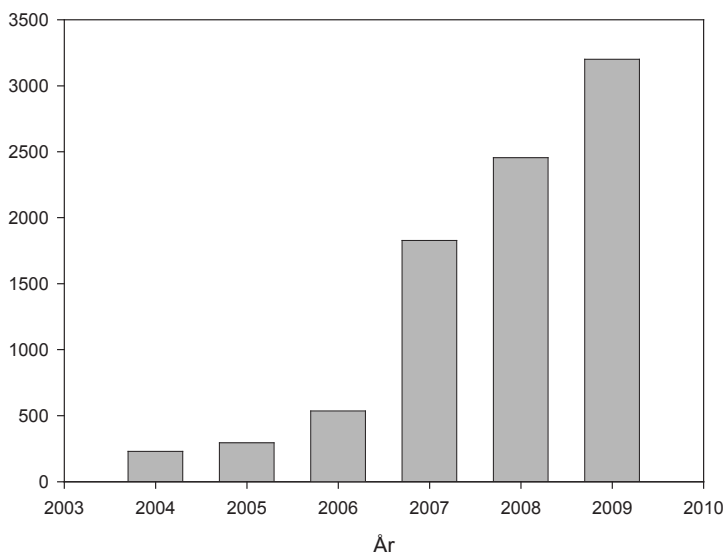
RADIOKEMI/FARMACI VED PET-CENTRET I 2008

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

Indledning

Sammenlignet med 2007 steg antallet af fremstillede radiofarmaceutiske doser til human brug i 2008 igen drastisk: Fra 2496 doser i 2007 til 3150 doser (26 % stigning) i 2008. Antallet af fremstillede doser er dermed den højeste i PET centrets historie. Årsagen er lige som i de foregående år en forøget efterspørgsel af sporstoffet FDG til PET/CT undersøgelser, både ved Århus Sygehus og Aalborg Sygehus, se figur 1. I 2008 fremstillede PET-centret 2455 doser FDG, næsten 78 % af alle brugte doser. Stigningen af de fremstillede doser dækkes stadigvæk ved produktion af større enkelte batcher, som deles bagefter 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 figur 2. Der forventes en yderligere forøgelse af FDG produktionen i 2009, pga. yderligere PET/CT installationer ved Århus Sygehus.

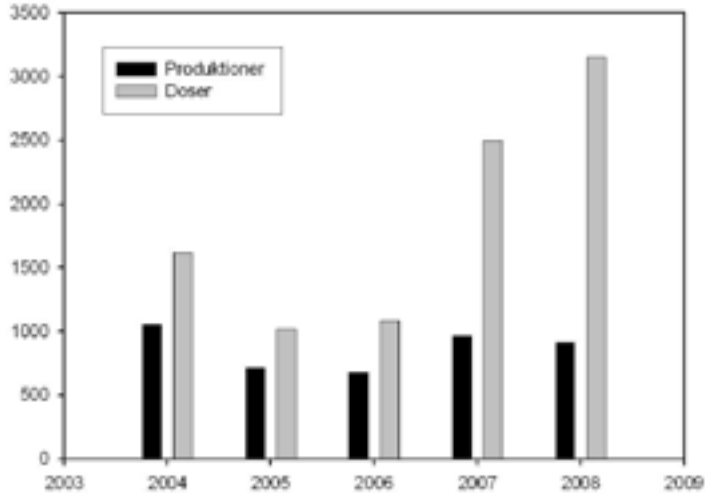
Den totale radioaktivitetsmængde i henhold til humane sporstofproduktioner var i 2008: 9374 GBq, hvoraf 8129 GBq var sporstoffet ^{18}F FDG, og dermed 28 % højere end i 2007 (7892 GBq, hvor 6358 GBq var sporstoffet ^{18}F FDG). Sporstofproduktionen til prækliniske undersøgelser i forsøgsdyr var på samme niveau som i 2007.



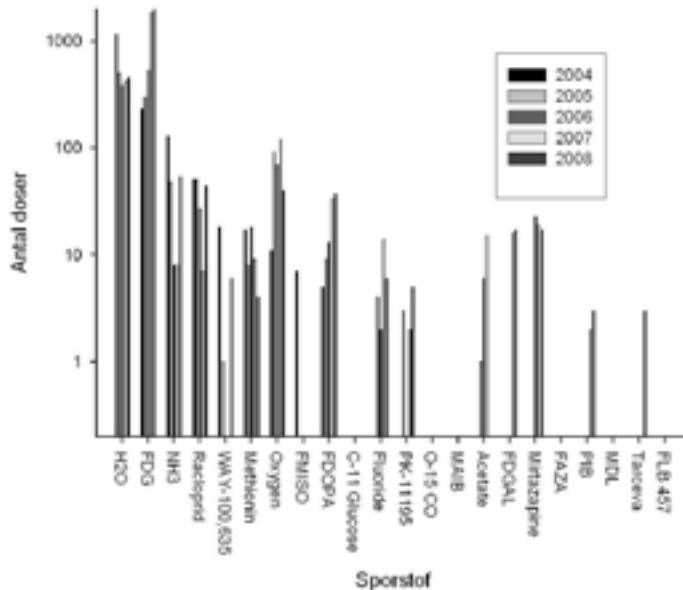
Figur 1: Stigning af antallet af FDG doser (2009: estimeret tal)

Lige som i 2007 observerede radiofarmacien ved PET centret en forøget efterspørgsel af sporstoffet FDOPA, som bruges til undersøgelse af patienter med Parkinson sygdom og patienter med neuroendokrine tumorer. FDOPA kan p.t. kun fremstilles i begrænsede mængder, men det er vores håb, at efterspørgsel kan dækkes når den nye cyklotron tages i rutine brug ultimo 2009. Produktionen af andre sporstoffer til humane undersøgelser var derimod på samme niveau som tidligere, se figur 3.

Fejlraten i 2008 var 3,5 % (32 ud af 914 produktioner) og dermed på samme niveau som i 2007 (3,6 %).

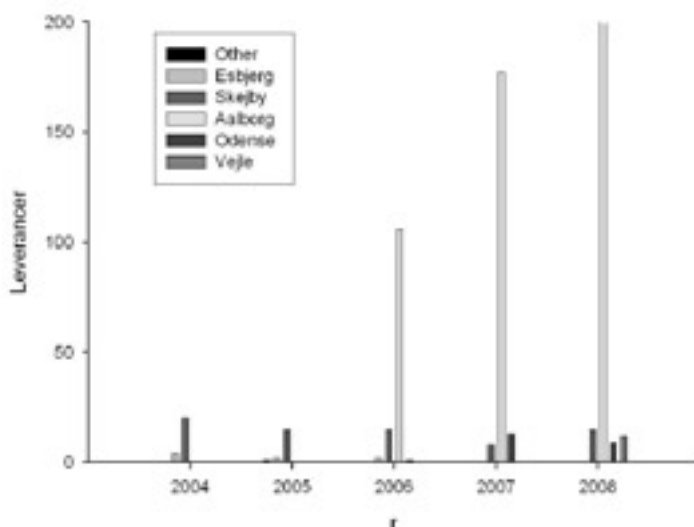


Figur 2: Antallet af doser til human brug i forhold til antallet af sporstofproduktioner



Figur 3 Anvendte doser i 2008

Også i 2008 leverede PET-centret sporstoffet ^{18}F FDG ud af huset, se figur 4. I August 2008 påbegyndte PET centret leverancer af sporstoffet FDG til Vejle Sygehus hver anden mandag. Sammenlignet 2007 var antallet af leverancer ud af huset i 2008 20% højere. Største delen af leverancer gik til nuklearmedicinsk afdeling ved Aalborg Sygehus: 202 leverancer ^{18}F FDG, i alt 3112 GBq, svarende til 1234 doser. Vejle Sygehus fik leveret FDG 12 gange, i alt 117 GBq, svarende til 71 doser og Skejby Sygehus fik 15 leverancer, i alt 42 GBq. Ved siden af FDG, leverede PET-centret i 2008 igen i alt 9 gang, svarende til 9 doser, sporstoffet ^{18}F DOPA til Odense Universitetshospital.



Figur 4: Leverancer ud af huset

I 2008 blev to sporstoffer godkendt til brug hos mennesker, $[^{11}\text{C}]\text{FLB 457}$ og $[^{11}\text{C}]\text{yohimbine}$. $[^{11}\text{C}]\text{FLB 457}$ bruges til undersøgelser af ekstrastriatal dopamin D_2 receptorer og $[^{11}\text{C}]\text{yohimbine}$ til undersøgelse af α_2 adrenerge receptorer. Hermed er i alt 23 forskellige sporstoffer godkendt til brug hos mennesker. Til dyreforsøg kan fremstilles på rutinebasis mere end yderlige 60 sporstoffer.

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

Også i 2008 deltog radiokemigruppen i præklinisk kontraktforskning for GlaxoSmith-Kline (GSK) med udvikling og fremstilling af nye sporstoffer, som blevet afprøvet på grise. Kontrakten med GSK udløber medio 2009.

	Sporstof
Sukker stofskifte og sukker transport	[¹⁸ F]fluorodeoxyglucose, [¹¹ C]glucose, [¹⁸ F]-fluorogalactose, 3-O-[¹¹ C]methylglucose
Gennemblødning	[¹⁵ O]water, [¹³ N]ammonia, [¹⁵ O]butanol
Ilt stofskifte	[¹⁵ O]oxygen, [¹¹ C]acetate
Blod volumen	[¹⁵ O]carbon monoxide, [¹¹ C]carbon monoxide
Amino syre	[¹⁸ F]6-fluoroDOPA, [¹¹ C]methionine, [¹¹ C]-methyl-alpha-isobutyric acid (MeAIB), Ⓢ-[¹⁸ F]fluoro-Ⓢ-alanine [¹¹ C]asparagine, [¹¹ C]2,4-diaminobutyric acid, [¹¹ C]aspartic acid
Transportør ligander	DAT: [¹¹ C] Ⓢ-CIT-FE, [¹¹ C]NS 2214 SERT: [¹¹ C]DASB, [¹¹ C]NS9531, [¹¹ C]NS9762, [11C]NS 6417, [¹¹ C]NS 2495, [¹¹ C]NS 4194, [¹¹ C]NS 2456, [¹¹ C]NS 2381, [¹¹ C]venlafaxine, [¹¹ C]nefopam, [¹¹ C]nitroquipazine NET: [¹¹ C]-SS-MeNER
Receptor ligander	[¹¹ C]Raclopride (D _{2,3} antagonist), [¹¹ C]-WAY 100,635 (5-HT _{1A} antagonist), [¹¹ C]PK 11195 (peripheral benzodiazepine receptor ligand), [¹¹ C]mirtazapine (adrenoceptors), [¹¹ C]MDL100,907 (5-HT _{2A} antagonist, [¹¹ C]Yohimbine (adrenoceptors), [¹¹ C]FLB 457 (D ₂ antagonist), [¹¹ C]mianserin (adrenoceptors), [¹¹ C]NMSP (5-HT and D ₂ antagonist), [¹¹ C]SCH23390 (D ₁ antagonist), [¹¹ C]NNC112 (D ₁ antagonist), [¹¹ C]SKF 75670 (D ₁ agonist), [¹¹ C]SKF 82957 (D ₁ agonist), [¹¹ C]NPA (D ₂ agonist), [¹¹ C]CP 643,051 (NK ₁ antagonist), [¹¹ C]GR 205171 (NK ₁ antagonist), [¹¹ C]ISB 207145 (5-HT ₄ antagonist), [¹¹ C]melatonin (MT receptor ligand), [¹¹ C]NS 3957(nicotinergic system), [¹¹ C]methylamantadine (NMDA antagonist), [¹¹ C]Flumazenil (dibenzodiazepine receptor ligand).
Hypoxi markør	[¹⁸ F]fluoromisonidazole, [¹⁸ F]-FAZA
Forskellige	[¹⁸ F]fluoride (bone metabolism), [¹¹ C]harmine (MAO inhibitor), [¹¹ C]rolipram (PDE IV inhibitor), [¹¹ C]PIB (Ⓢ-amyloid plaque labeling), [¹¹ C] Tarceva (EPG-ligand), [¹¹ C]methamphetamine and [¹¹ C] Ⓢ,Ⓢ-difluoromethamphetamine, [¹¹ C]Ral1 (PDEV ligand).

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

Forskningsaktiviteter

Ved siden af varetagelse af rutineopgaver deltog PET-centrets kemikere også i 2008 meget aktiv i PET-centrets forskningsaktiviteter, både iht. egne mere radiokemisk relaterede

projekter og bidrag til andre, mere klinisk orienterede forskningsprojekter. Radiokemiske forskningsprojekter fokuserede lige som tidligere i udviklingen af nye sporstoffer specielt til hjernen, leveren og kræft.

Udvikling i 2009

Medio 2009 installeres PET-centrets nye cyklotron og etableres ligeledes nye laboratorier. Dette spændende projekt kommer til at medføre en del yderlige opgaver for radiokemi gruppen ved PET-centret: laboratorier og udstyr skal kvalificeres og processer valideres og revalideres. Samtidig opretholdes sporstoffremstilling i de gamle lokaler indtil de nye lokaler er klar til brug. For at klare denne opgave er det besluttet at udvide kemipersonale fra medio 2009.



PET/CT-skanneren med IV-kontrastsprøjtet i forgrunden.

LEVER FORSKNING I 2008

Susanne Keiding, overlæge, dr. med. adjungeret lektor

Leveren spiller en central rolle i organismens omsætning af stoffer, og ved leversygdom kan der ske fundamentale forstyrrelser heri, som f.eks. ved hepatisk encefalopati.

Lever-gruppen ved PET-centret søger at opnå bedre indsigt i den raske levers funktioner og ændringer heri ved leversygdom baseret på den filosofi, at kun metoder som er solidt forankrede i leverens faktiske fysiologi og patofysiologi kan bidrage med væsentlig ny indsigt og være til virkelig gavn for leversyge patienter. Ved PET undersøgelser af leveren tager vi derfor hensyn til leverens delte sporstoffiltørsel via portåren og leverens pulsåre og leverens særlige mikrocirkulation gennem sinusoiderne, hvor stoffer i blodet kommer i direkte kontakt med levercellerne. Vi undersøger desuden leverens samspil med andre organer, muskler og hjernen.

I et tæt tværfagligt og internationalt samarbejde udvikler vi forsøgsdesign og PET-undersøgelser, som inden klinisk anvendelse testes, udfordres og valideres i dyre-eksperimentelle PET-studier kombineret med andre passende laboratorie-metoder. Efter tilladelse fra Videnskabsetisk Komité gennemføres herefter kliniske protokollerede forsøg, inden metoderne anvendes i det daglige kliniske arbejde med leversyge patienter.



Projekterne kan inddeles i 5 områder:

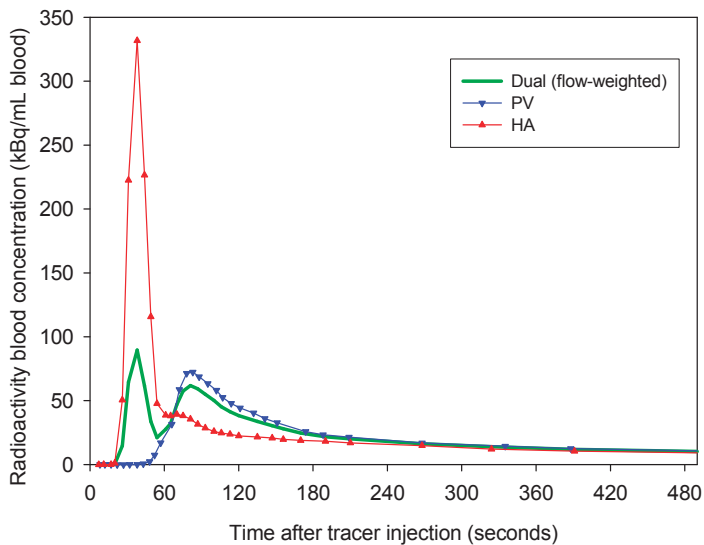
1. Leverens blodforsyning og udveksling af stoffer med blodet
2. Regional leverfunktion målt med PET
3. Leverens galdeproduktion
4. Hepatisk encefalopati
5. PET til påvisning af kræft i leveren og mave-tarm systemet

Leverens blodforsyning og udveksling af stoffer med blodet

Leverens placering mellem tarmenes blodkredsløb og det systemiske blodkredsløb danner basis for leverens afgiftning af skadelige stoffer fra tarmene. Leveren modtager blod fra tarmsystemet via portåren (ca. 75 %) og leverpulsåren (ca. 25 %) (Fig. 1). Det er ikke praktisk muligt at tage blodprøver fra portåren hos mennesker, hvilket vanskeliggør direkte måling af leverens udveksling af stoffer med blodet. Vi arbejder derfor på at udvikle PET metoder til bestemmelse af sporstof-koncentrationer i de to blodkar uden brug af blodprøver.



Figur 1: Leverens blodkar: Portåren: lyseblå. Lever-pulsåren: rød. Levervenerne: blå. Galdeblære og galdeveje: grønne.

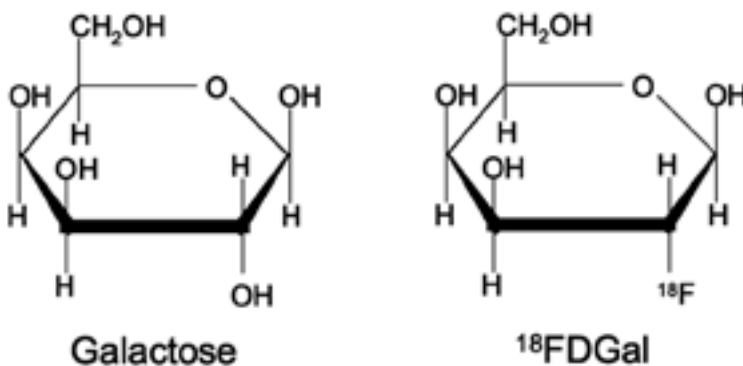


Figur 2: Tidsforløb af radioaktivitetskoncentrationer af ^{15}O I-kulilte i en pulsåre (rød), portåren (blå) og i et beregnet samlet indløb til leveren (grøn) i et griseforsøg efter inhalation af ^{15}O I-kulilte.

Dynamisk PET er et unikt værktøj til måling af stofskiftet i den intakte organisme med skanning efter administration af radioaktivt mærket sporstof. I betragtning af leverens helt centrale rolle for kroppens biokemiske reaktioner kan det synes paradoksalt så lidt PET har været brugt til måling af leverens funktioner, men forståeligt i lyset af problemer med at bestemme tilførslen af sporstof fra leverens to tilførende blodårer. For sporstoffer der ikke omsættes i tarmsystemet, kan sporstofftilførslen via portåren dog i særlige tilfælde ignoreres. Vi har vist at dette er tilfældet for 2- ^{18}F -2-deoxy-glukose, FDG (Munk, *J Nucl Med* 2001) og 2- ^{18}F -2-deoxy-galaktose, FDGal (Sørensen, *Am J Physiol* 2008). Hvis der imidlertid er omsætning af sporstof i det præhepatiske tarmgebet som dræneres af portåren, er det nødvendigt at kende koncentrationen i portåren for at beregne leverens omsætning af sporstoffet.

Vi ønsker derfor at kunne forudsige tidsforløb af koncentration af sporstof i portåren ud fra tidsforløb af koncentration af sporstof i en pulsåre, en matematisk funktion, som er en såkaldt impuls-respons funktion. Dette har vi tidligere beskrevet for sporstofferne ^{15}O -kulilte og ^{11}C -methyl-glukose i griseforsøg (Munk, *Am J Physiol* 2003). Vi har i 2008 udført yderligere 10 griseforsøg med dynamiske ^{15}O -kulilte PET/CT skanninger med eksperimentelle manipulationer af flow for at validere "impuls-respons funktionen" for ^{15}O -kulilte og for at beregne en simpel fælles funktion, som kan anvendes ved ^{15}O -kulilte PET undersøgelser hos mennesker, hvor man ikke kan tage blodprøver (Fig. 2). Endvidere arbejder vi på at udvikle metoden til at være helt non-invasiv med anvendelse af PET-data fra aorta i stedet for blodprøver fra en pulsåre. Endelig arbejder vi også på at udvikle "impuls-respons funktioner" for FDG (data fra Munk, *J Nucl Med* 2001) og FDGal (data fra Sørensen, *Am J Physiol* 2008). Vore beregninger tyder på at vi kan beskrive robuste, anvendelige "impuls-respons funktioner" for disse sporstoffer, hvilket er lovende med henblik på efterfølgende anvendelse i humane undersøgelser.

I 2008-griseforsøgene gav vi også intravenøs røntgenkontrast efterfulgt af dynamisk CT-skanning med henblik på måling af levervævet blodtilførsel fra portåren og leverpulsåren. Sådanne værdier er interessante i sig selv og ønskværdige ved beregning af den samlede sporstofftilførsel ved PET undersøgelser. Selvom metoden anvendes i radiologien, kunne vi ikke opnå værdier af levergennemblødningen, som stemte overens med uafhængige målinger ved hjælp af operativt anbragte ultralyds-transit-time flow-metre. Vi er nu



Figur 3: Strukturformler for galaktose og galaktose-analogen 2- ^{18}F -2-deoxy-galaktose, FDGal

ved at skrive artikel om disse metodemæssige problemer med CT-kontrast måling af levergennemblødningen samtidigt med at vi arbejder på alternative metoder med PET uden røntgen-kontrast. Med hensyn til strålebelastning er PET endvidere langt mere skånsom end dynamisk CT-skanning.

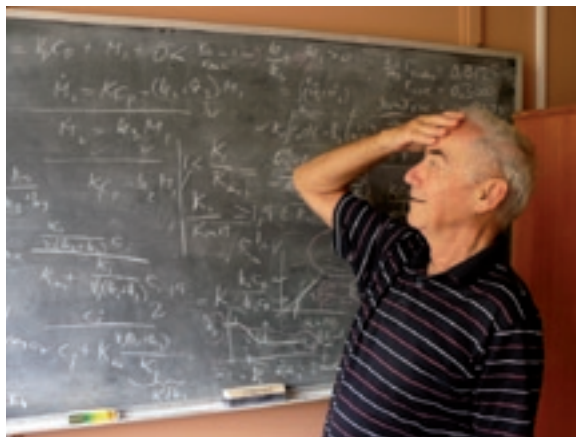
Regional levermetabolisme målt med PET

I 2008 arbejdede vi med fastlæggelse af lever-kinetik for galaktose-analogen FDGal i grise (Sørensen, *Am J Physiol* 2008). Inden disse forsøg udviklede ledende radiokemiker Dirk Bender en metode til syntese af FDGal og vi udførte måling af biodistribution i grise med beregning af dosimetri-data (se venligst afsnittet om radiokemi i Årsberetningen). Galaktose er et sukkerstof (Fig. 3) der findes i mælk, og normalt findes der ikke målelige mængder galaktose i blodet. Dette gav os mulighed for at undersøge kinetikken af FDGal ved forskellige blodkoncentrationer af galaktose, indgivet som konstant infusion. Herved kunne vi studere FDGal kinetik ved 1. ordens kinetik for galaktose (kun FDGal) og ved nær-mættet og delvis mættet galaktoseomsætning (FDGal + galaktose). Desværre kunne vi kun udføre forsøg med ét niveau af galaktose i hvert forsøg pga. den lange radioaktive halveringstid (109 min) af fluorid-18.

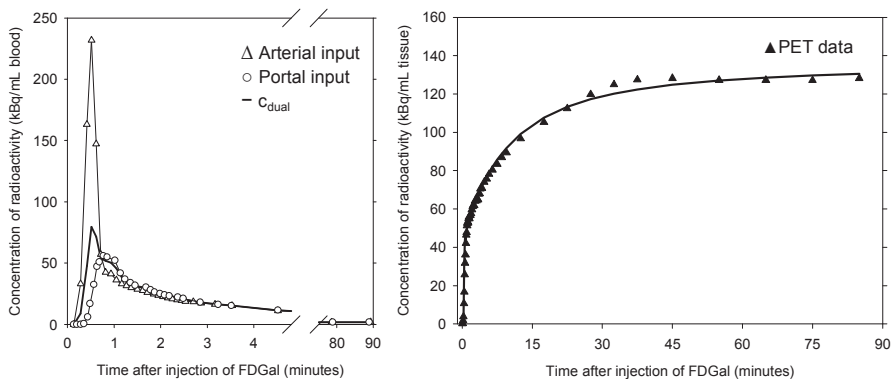
Som illustreret i Fig. 4 havde galaktose markant effekt på FDGal kinetikken i overensstemmelse med at FDGal omsættes af samme enzym (galaktokinase) i leveren som galaktose. Værdier af den maksimale galaktose-omsætning var sammenlignelige med værdier bestemt med måling af gennemblødning og blodkoncentrationer af galaktose i ind- og udløb i isolerede perfunderede griselever (Keiding, *Am J Physiol* 1976) og intakt gris (Keiding, *Scand J clin Lab Invest* 1982).

Galaktokinase-enzymet har højere affinitet for galaktose end for FDGal, og det var derfor nødvendigt at anvende et mål for denne analog-effekt, α , for at beregne leverens omsætning af galaktose fra FDGal PET data. Dette er et klassisk problem ved PET studier som anvender radio-mærkede analoger. Den såkaldte "lumped constant", LC, er en konstant som korrigerer for forskelle i transport over plasmamembranen (hvilket ikke var nødvendigt for FDGal og galaktose, hvor der for begge stoffer er en meget høj transportkapacitet) og forskelle i den intracellulære metabolisme, her omsætningen via galaktokinase. Konstanten α er lig ratio mellem intrinsic clearance (V_{max}/K_m) for galaktose og intrinsic clearance for FDGal. Værdien af α var 6,92, hvilket er højt sammenlignet med f. eks. for FDG hvor LC er omkring 1 i griselever (Iozzo, *Gastroenterology* 2007). Dette kan formentlig forklares med en større substratspecificitet for galaktokinase end for enzymerne glukokinase og hexokinase, som omsætter glukose i leveren.

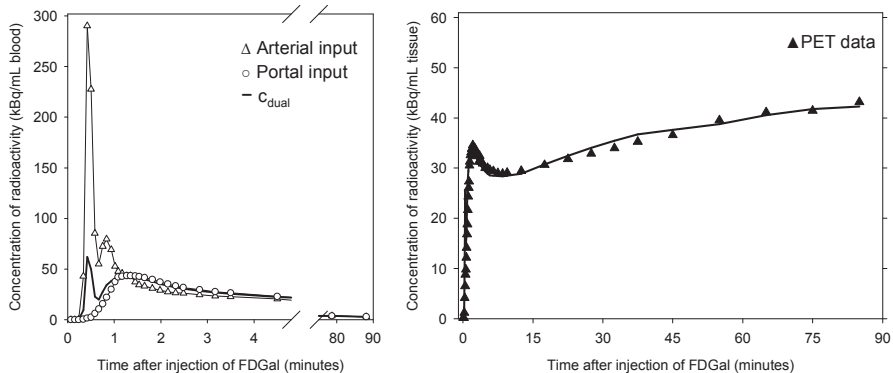
Ovennævnte FDGal-PET GEC metode udviklet i griseforsøg blev i 2008 ført frem til klinisk afprøvning hos patienter med skrumpelever, hvor det kan være af betydning at få en vurdering af regionale forskelle i funktionsniveau. Endvidere er vi begyndt på et projekt med FDGal-PET GEC bestemmelse hos patienter med leverkræft som skal behandles med stereotaktisk radioterapi, hvor vi vil undersøge effekten af stråledosis på normalt



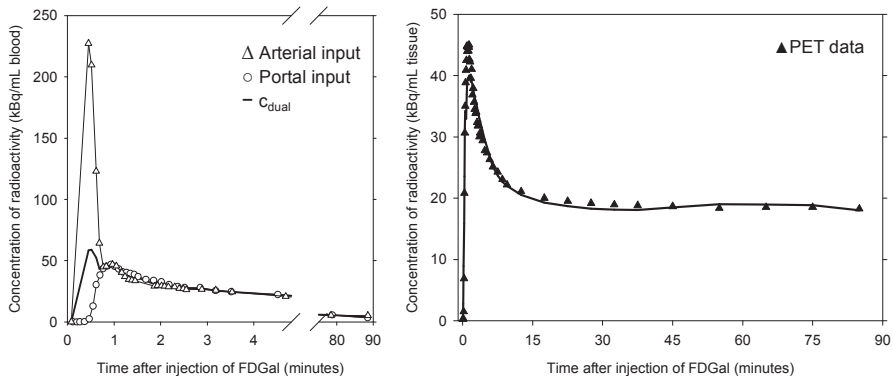
Exp. 4: approx. first-order kinetics



Exp. 6: intermediate kinetics



Exp. 10: near-saturated kinetics



Figur 4: Griseforsøg med iv injektion af FDGal. Venstre: Tidsforløb af radioaktivitetskoncentrationer i leverens blodkar (som anført på figuren). Højre: Tidsforløb af radioaktivitetskoncentrationer i leveren. Galaktose blev givet som konstant infusion: Øverst: blodkoncentration af galaktose < 0,01 mM. Midt: 0,62 mM. Nederst: 6,65 mM.

levervævs funktion bedømt ved den maksimale omsætning af galaktose som mål for den regionale leverfunktion (Fig. 5).

Leverens galdeproduktion

Leveren danner galdesalte, som udskilles til tarmene via galdevejene. Galdesalte har betydning for absorption af fedtopløselige stoffer inkl. vitaminerne A, D, E og K. Sygdomme, som rammer de små galdeveje i leveren (for eksempel primær biliær cirrose og primær skleroserende kolangitis) progredierer med tiden til skrumpelever med sekundær ødelægelse af levervæv, men der findes i dag ingen gode metoder til præcis og specifik måling af leverens galdeudskillelse. I 2008 har vi derfor arbejdet på at syntetisere ^{11}C - og ^{18}F -mærkede galdesyrer for at kunne udvikle PET/CT-metoder, der kan bidrage til forståelse af årsag og mekanismen for udvikling af lidelser i leverens små galdegange.

Vort mål er at kunne tilbyde denne gruppe patienter bedre diagnostik og en mere målrettet behandling. Det har imidlertid vist sig at være yderst vanskelige kemiske synteser trods godt samarbejde med en af verdens førende forskere i galdesyrer, prof. Alan Hoffman fra San Diego og prof. Taka Iida fra Tokyo, som syntetiserer specifikke forstadier til os. Pga disse vanskeligheder er vi endnu ikke nået til at udføre griseforsøg, men vil fra maj 2009 få hjælp af en ny kemiker Kim Frisch, som ansættes for NIH-midler til dedikeret at arbejde på dette projekt.

Hepatisk encefalopati

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 (kvælstof), som er giftigt for hjernen.

I 2008 har vi, som de første, i samarbejde med Institut for Farmakologi og Farmakoterapi, Københavns Universitet, påvist at hjernens iltoptagelse er svært nedsat til ca. 2/3 hos cirrosepatienter med HE (og stærkt forhøjet blodkoncentration af ammoniak) sammenlignet med cirrosepatienter uden HE (let forhøjet blodammoniak) og raske forsøgspersoner (Fig. 6). Hjernegennemblødningen var nedsat til omkring 80 %. Vi fandt ikke områder i hjernen som var specifikt påvirkede, men fandt at forandringerne var generelle (Iversen, *Gastroenterology* 2009). Resultaterne støtter hypotesen, at ammoniak primært medfører nedsat energiforbrug i hjernen og at dette sekundært medfører nedsat behov for ilt og dermed blodforsyning, men en decideret kausal sammenhæng kunne ikke bekræftes i dette forsøgsdesign. Dette kan få betydning for terapeutiske tiltag hos denne gruppe patienter, men grundlaget herfor skal belyses nøjere.

Kronisk leversyge patienter med tilbagevendende HE behandles ofte med et kosttilskud, der indeholder særligt mange forgrenede aminosyrer (leucin, isoleucin og valin). Effekten skyldes formentlig at de forgrenede aminosyrer øger musklernes ammoniakoptagelse via omdannelse til intermediærproduktet α -ketoglutarat, som indgår i musklernes omdannelse af ammoniak til glutamin (Fig. 7), men dette er kun hypoteser. Forgrenede aminosyrer benyttes således i den kliniske dagligdag alene på formodning om de involverede specifikke biokemiske virkningsmekanismer. Vi arbejder på at belyse den



biokemiske virkningsmekanisme mere præcist og startede i 2008 et humant forsøg op, hvor PET-skanninger med radioaktivt mærket ammoniak indgår som en væsentlig undersøgelse. De foreløbige resultater viser, at de forgrenede aminosyrer øger omdannelse af ammoniak til glutamin i muskelvæv, men paradoksalt nok også øger ammoniakindholdet i blodet.

PET til påvisning af kræft i leveren og mave-tarm systemet

Lever-gruppen deltager aktivt i den tværfaglige levertumorgruppe ved Århus Sygehus, AUH, der har til formål at optimere diagnose, behandlingstilbud og behandlingsmonitorering af patienter med primær og sekundær leverkræft (Fig. 8). Lever-gruppen bidrager med anbefalinger i forbindelse med evt. PET/CT-undersøgelser af den individuelle patient samt udførsel og tolkning af undersøgelserne. Værdien af PET/CT opgøres løbende som kvalitets-sikringsprojekter og anvendelsen af PET justeres i henhold hertil (Sørensen, *Scand J Surg* 2007). Herudover har lever-gruppen siden 2006 stået for registrering af levertumorgruppens aktiviteter i en stor database med henblik på kvalitetssikring af gruppens arbejde (Fig. 9).

Alle PET-skanninger af gastrointestinkanalen på klinisk indikation udføres som nævnt af lever-gruppen. Foruden kræft i lever og endetarm drejer det sig først og fremmest om kræft i bugspytkirtelen og spiserøret. Når vi har udført et passende antal skanninger af en bestemt type, gør vi materialet op for at vurdere undersøgelsens kliniske værdi. Denne type opgørelser har karakter af kvalitetssikringsprojekter, som vi gennemfører og publicerer som videnskabelige undersøgelser.

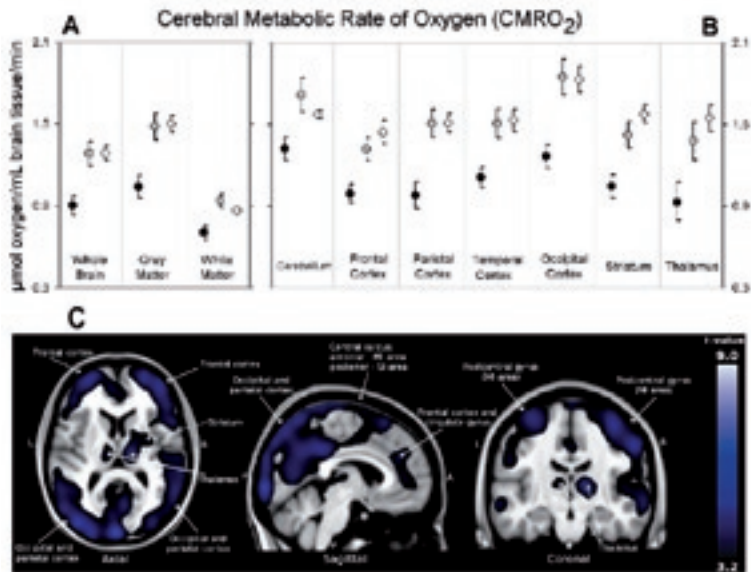
FDGal ved primær levercellekræft

Sporstoffet FDGal, som afprøves til vurdering af regional leverfunktion jf. ovenstående, virker også lovende i forbindelse med diagnose af primær leverkræft (hepatocellulært carcinom) hvor CT og vanlig FDG PET ofte ikke er sensitive. Vi er derfor i gang med klinisk afprøvning af FDGal PET's anvendelighed i forbindelse med diagnosticering og udredning af denne patientgruppe.

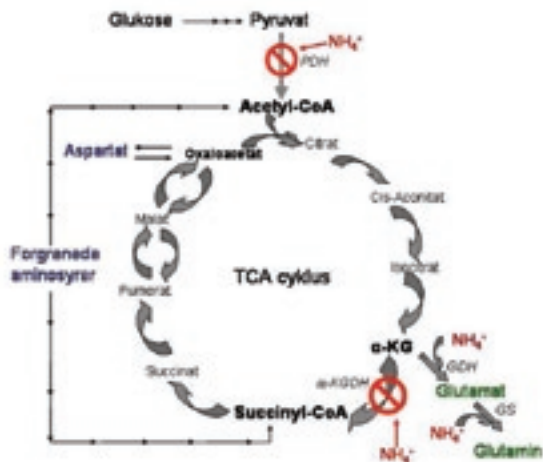
PET-skanning af patienter med neuroendokrine tumorer

I 2008 begyndte PET-centret at udføre PET/CT af leveren og mave-tarmkanalen med [¹⁸F]DOPA ved mistænkte eller kendte neuroendokrine tumorer. Vi har desværre begrænset kapacitet til syntese af dette sporstof og anvender derfor først og fremmest undersøgelsen i tilfælde hvor somatostatin-receptor scintigrafi (Octreotid-scintigrafi, som udføres på Afdeling for klinisk fysiologi og nuklearmedicin, Århus Sygehus) er negativ trods klinisk mistanke om aktiv tumor. Vi har i 2008 udført 13 [¹⁸F]DOPA PET-skanninger (Fig. 10). Prioritering af patienter til [¹⁸F]DOPA PET/CT foregår i tæt samarbejde med overlæge Henning Grønbæk, Medicinsk afd. V.

Afd. V har i 2008 har fået bevilliget en Gallium-generator til opsætning i PET-centrets nye kemilaboratorium, således at vi i løbet af 2009 kan udføre ⁶⁸Ga-Dotanoc PET/CT til endnu bedre diagnostisk udredning af gastrointestinale neuroendokrine tumorer. I forbindelse hermed vil vi foretage en blindet prospektiv sammenligning af anvendelsen af octreotid-scintigrafi, [¹⁸F]DOPA og ⁶⁸Ga-Dotanoc med henblik på fastlæggelse af specifikke indikationer for de forskellige skanningsmetoder.



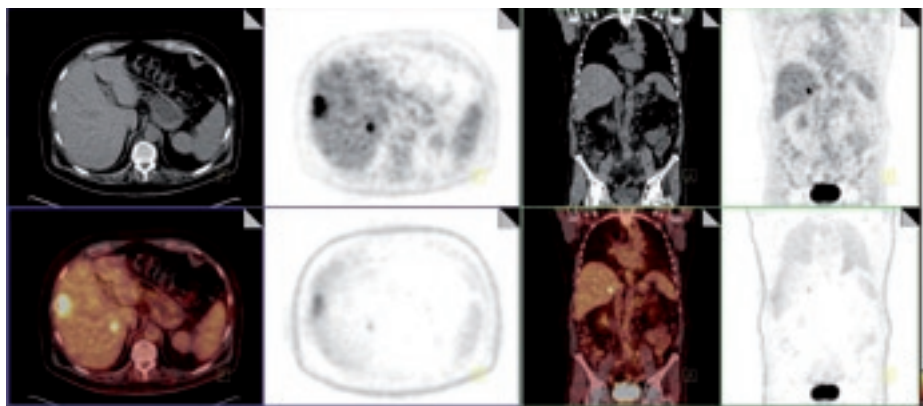
Figur 6: Øverst: Hjernens iltoptagelse i de anførte regioner hos cirrosepatienter med HE (♦), cirrosepatienter uden HE (●) og raske forsøgspersoner (○). Nederst statistisk billede, som sammenligner middelværdier af iltoptagelsen i de to grupper af cirrosepatienter.



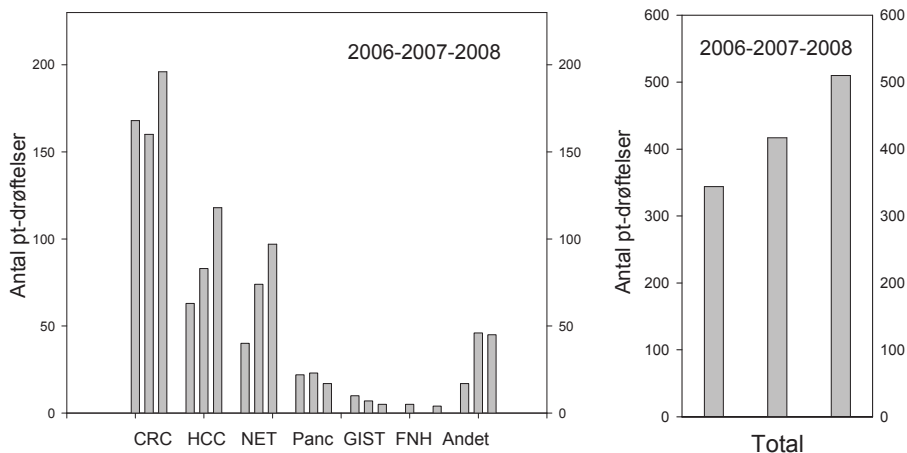
Figur 7: Hjernens energistofskifte (TCA-cyklus) med angivelse af hvor ammoniak muligvis hæmmer.

PET-skanning af patienter med kræft i endetarmen

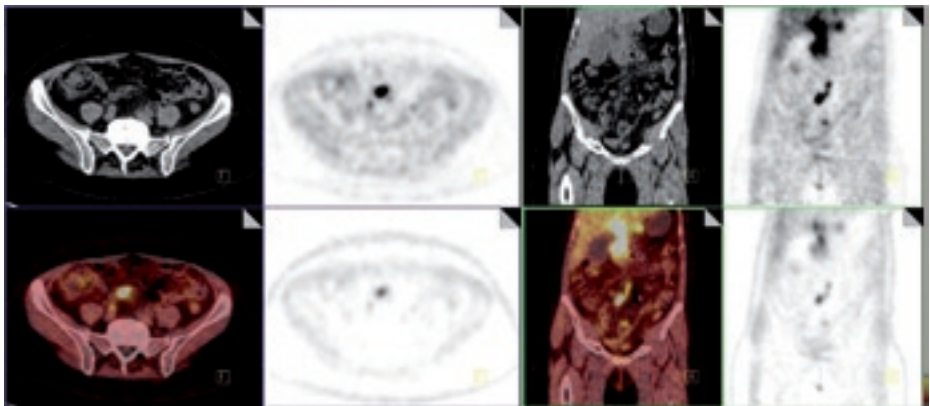
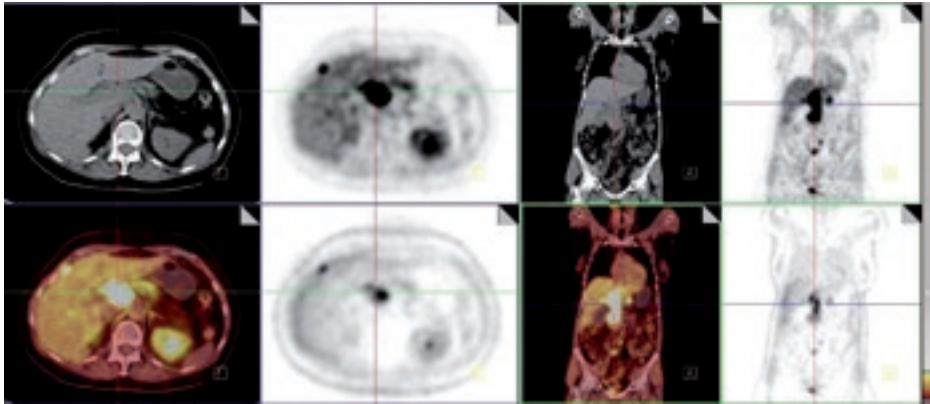
Siden 1.1.2006 har vi udført PET-skanning af alle patienter, som behandles på Århus Sygehus, THG, for recidiv af endetarmskræft eller lokal avanceret endetarmskræft. Dette er i perioden 2006-2008 blevet til i alt 155 patienter. Formålet med PET-skanningen er at diagnosticere evt. spredning af kræftsygdommen til lever, lunger eller lymfeknuder, og vi er ved at opgøre materialet for at vurdere, om FDG PET-skanning anvendt som supplement til CT har klinisk betydning ved udredning af patienterne og valg af behandling.



Figur 8: FDG PET/CT billeder af patient med spredning af endetarmskræft til leveren.



Figur 9: Levertumorgruppens aktiviteter 2006-2008. CRC: kolorektale levermetastaser. HCC: hepatocellulært carcinom. NET: neuroendokrine tumorer. Panc: pancreascancer. GIST: gastrointestinal stromal tumor. FNH: fokal nodulær hyperplasi.



Figur 10: F-DOPA PET/CT billeder af patient med spredning af neuroendokrin tumor i tyndtarmen (nederst) til leveren (øverst).

Lever-PET gruppens aktiviteter i 2008	
Forskere ansat ved PET-centret	Adjungeret lektor, overlæge, dr. med. Susanne Keiding Prof. Ludvik Bass Ph.d, hospitalsfysiker Ole Lajord Munk Ph.d.-studerende, læge Michael Sørensen Ph.d.-studerende, læge Peter Iversen Ph.d.-studerende, cand. scient. med. Michael Winterdahl Ph.d.-studerende, læge Gitte Aarøe Dam Læge Christa Bluhme
Udenlandske gæsteforskere	Prof. Carlo Merkel, Italien Overlæge Hanne Prytz, Sverige Prof. Rajiv Jalan, England Research Ass. Renate Leke, Brasilien
Forsknings-sekretærer	Cand. theol. Gertrud Jørgensen 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 Helga og Peter Kornings Fond Aase og Ejnar Danielsens Fond Region Midt's Forskningsfond
Peer-reviewed publikationer i internationale tidsskrifter	4 og 3 in press
Oversigter mv.	2 og 2 in press
Møder og symposier med aktiv deltagelse	DASL (Dansk Selskab for Hepatologi) DKS (Dansk Kirurgisk Selskab) EASL (European Ass. for the Study of the Liver) AASLD (American Ass. for the Study of Liver Diseases) ISHEN (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism) ISN (International Society of Neurochemistry) Turku PET Symposium 2008
Ophold ved andre universiteter	University of Queensland, Australien (SK og MS) University of Pisa, Italien (MS)
Journal Club	Lever-hæmodynamik og metabolisme
Kliniske PET/CT-skanninger (hepato-gastroenterologi)	259
Humane forsknings-skanninger	63
Dyreeksperimentelle forsøg	42 PET/CT-skanninger af grise, 31 mikro-PET skanninger af rotter og mus samt et antal biopsiforsøg



Tværfagligt samarbejde mellem fysiker og ingeniør.

PETS MULIGHEDER VED KARDIOLOGISKE OG ORTOPÆDKIRURGISKE TILSTANDE

Flemming Hermansen, Speciallæge i klinisk fysiologi og nuklearmedicin

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

Blodperfusion og flow-reserve

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

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

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

Viabilitet

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

En viabilitetsundersøgelse kan også bruges til forskning. Hjertemusklens normale

brændstof er frie fedtsyrer. Når hjertets arbejde øges, så skifter forbrændingen gradvist over til anvendelse af glukose (druesukker), idet energiproduktionen så er 10% større ved den samme mængde iltforbrug, når der forbrændes glukose end når der forbrændes fedt. 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.

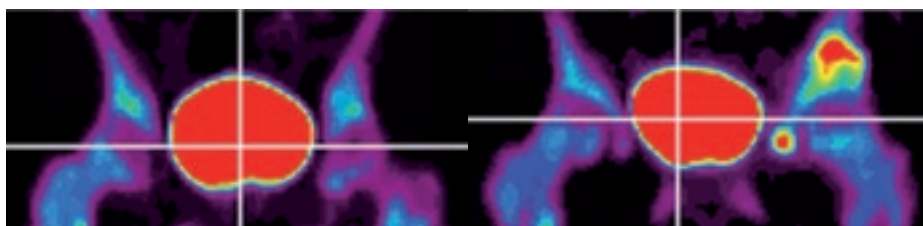
Andre sporstoffer ved hjerteundersøgelser

PET-Centret har også 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. Mange af disse sporstoffer har kort levetid, så de skal fremstilles tæt ved PET-skanneren. Det er generelt dyrt at udvikle og få godkendt sporstoffer, og disse sporstoffer benyttes derfor fortrinsvist på de PET-Centre, der har specialiseret sig i forskning inden for de pågældende områder.

Måling af knogleydannelse

Knogleomsætning kan måles med PET og sporstoffet F-18 fluorid. I alle knogler foregår der hele tiden en lokal nedbrydning og opbygning af ny knogle. Hos voksne går knogleomsætningen meget langsomt. Efter et knoglebrud vil opbygningen af ny knogle foregå mange gange hurtigere end normalt. Da fluorid indbygges i knoglerne, kan PET måle knogleydannelsen ved hjælp af sporstoffet F-18 fluorid.



Figur 1: Præoperativ ¹⁸F fluorid PET-skanning af af begge hofterled hos samme person.

Figur 2: Postoperativ ¹⁸F fluorid PET-skanning begge hofterled hos person med hoftedysplasi.

Billedet til højre viser meget kraftig optagelse (røde farver) i bækkenknoglerne efter bækkenoperation. Endvidere ses at fluorid udskilles i blæren (det store runde område).

PET-CENTRETS DYREFORSØG I 2008

Aage Kristian Olsen Alstrup, dyrlæge, ph.d.

Samspil mellem præklinisk og klinisk forskning

På PET-centret har vi i 2008 udført dyreeksperimentelle studier på grise, rotter og mus. Dyreforsøgene er blevet udført for at opnå basal indsigt i menneskets fysiologi og sygdomme, og for at forbedre diagnosticeringen af sygdomme hos mennesker. PET udmærker sig ved at bygge bro mellem den prækliniske og den kliniske forskning. Det er særligt tilfældet, når forsøgene bliver udført på grise. Her kan de samme skannere, sporstoffer og protokoller bruges i grise og mennesker. Der eksisterer derfor et tæt og frugtbart samspil mellem klinikken, de humane forsøg og dyreforsøgene PET-centret. Klinikken kaster ofte problemstillinger af sig, som med fordel kan undersøges i forsøgsdyrene. Og omvendt er der ofte relativt kort afstand fra dyreforsøgene til, at resultaterne kan bruges i klinikken. Eksempelvis PET-skanner vi i dag levercancer-patienter med sporstoffet [¹⁸F] FDGal, et sporstof som vi for få år siden afprøvede på grise. I det følgende vil jeg nævne nogle enkelte dyreeksperimenter fra 2008. Pladsen tillader ikke, at alle forsøgene bliver omtalt her.

Forskning i Alzheimers sygdom

Alzheimers sygdom rammer særligt ældre mennesker, og med vores stigende levealder, er sygdommen i vækst. Den eksisterende medicin kan udsætte symptomerne i ca et år, men der findes desværre ingen behandling, som kan helbrede patienterne. En af årsagerne til dette er, at der mangler gode dyremodeller for Alzheimers sygdom. En lovende vaccine, der i første omgang var afprøvet i transgene Alzheimer-mus i USA, viste sig desværre at have alvorlige bivirkninger i mennesker. Det vil være nyttigt med andre dyremodeller end blot mus, og PET-centret har kastet sig ind i arbejdet med at finde en egnet dyremodel i stordyr. Vi har derfor skannet både grise og hunde.

Klonede minigrise med Alzheimer-gener

Forskningscenter Foulum har udviklet teknikker til kloning af grise, og dette har gjort det muligt at udvikle transgene grisemodeller for menneskets sygdomme. Vi har i 2008 PET-skannet hjernerne hos klonede grise, der ikke er gjort transgene, for at undersøge, om hjernerne er forandret hos klonede individer i forhold til andre grise. Vi har ligeledes MR- og PET-skannet hjernerne hos transgene, klonede minigrise. Disse minigrise har fået indsat en muteret version (den såkaldte svenske dobbeltmutation) af APP-genet, således at grisene muligvis i løbet af livet udvikler Alzheimers sygdom. APP-genet koder for det protein, der er udgangspunkt for beta-amyloid-belæggningerne i hjernen hos Alzheimerpatienter. Det er den første transgene og klonede grisemodel for en sygdom hos mennesker. Vi vil hvert år fremover MR- og PET-skanne grisene, indtil de eventuelt udvikler sygdommen, som svarer til Alzheimers sygdom. Foruden skanningerne bliver der også udført adfærds- og kognitive test af grisene.



Albert Gjedde med en af de klonede grise fra Foulum.

Gamle hunde med Alzheimers sygdom?

Trofast er en 14-år gammel terrier, der er begyndt at tisse på gulvtæppet og ikke længere kan kende sin ejer, når der er besøg i hjemmet. Samtidigt er Trofast blevet aggressiv overfor andre hunde og børn. Trofast er tydeligvis blevet dement, men skyldes det Alzheimers sygdom? Det kan ingen i dag svare på. I samarbejde med KU-LIFE er vi ved at undersøge, om ældre hunde udvikler Alzheimers sygdom. Hundene bliver rekvireret gennem hundemagasiner og praktiserende dyrlæger, der henviser hundene til yderligere undersøgelser på KU-LIFE. Herefter bliver hundeejerne tilbudt en MR- og PET-skanning af deres hunde på PET-centret. Skanningerne skal afklare, om hjerneforandringerne svarer til Alzheimers sygdom hos mennesker. Ved hjælp af sporstoffet [^{11}C]PIB undersøger vi, om der er beta-amyloid-belægninger i hjernen, sådan som man ser det hos Alzheimer-patienter. Efter endt skanning får ejerne deres hunde med hjem igen. Hvis det viser sig, at hundene udvikler Alzheimers sygdom, har vi fundet en spontan dyremodel for denne sygdom, og modellen kan vise sig særdeles velegnet til undersøgelser af sygdommen. Samtidigt vil det veterinært set være interessant at kunne påvise en helt ny sygdom, der rammer ældre hunde.

MikroPET-skanning

I 2008 har vi fortsat vores mikroPET-skanning af mus og rotter. Vi har skannet mus med tumorer, og har således opnået indsigt i tumorernes biologi. Vi har særligt været fokuseret på tumorernes iltforhold og optag af sporstoffet [¹⁸F]FDG. Vi har ligeledes undersøgt, om man kan forudsige effekten af kemoterapi ved radioaktivt at mærke lægemidlet, og herefter tjekke, om det binder sig til tumorervævet. Forsøget faldt heldigt ud i mus, og det skal nu undersøges i mennesker. Hvis forsøget falder heldigt ud i patienterne, kan man fremover målrette behandlingen til de patienter, der har modtagelige tumorer, og derfor vil de øvrige patienter blive sparet for bivirkningerne. I rotter har vi undersøgt nye sporstoffer, således at vi kan få afklaret, om det optages i organet og binder specifikt til de relevante receptorer. Endvidere har rotter været brugt til undersøgelse af hjernepåvirkningen af anti-epileptisk medicin givet under drægtigheden. Det er nemlig velkendt, visse typer medicin kan give fosterskader, hvis det bliver taget af gravide. Vi har også undersøgt, hvordan forskellige typer af anæstesi (injektion kontra inhalation) påvirker kinetikken af forskellige sporstoffer (FDG og racloprid). Dette forsøg er af mere basal karakter, men giver grundlæggende viden, som er værdifuld, når data fra andre forsøg skal tolkes.

Kontraktforskning

På ugentlig basis udfører vi kontraktforskning for det engelske medicinalfirma GlaxoSmith-Kline (GSK). Ved hjælp af grise tester vi nye potentielle lægemidler for GSK. Vi fungerer således som brobyggere mellem de prækliniske og kliniske afprøvninger af lægemidler. Vi har også udført kontraktforskning i samarbejde med Aalborg Universitet. Her har vi i bedøvede rotter undersøgt effekten af et nyt blodfortyndende lægemiddel, der muligvis kan bruges til at forebygge blodpropper i benene hos patienter, der bliver opereret. Foruden den vigtige økonomiske indtægt ved kontraktforskningen, giver dette arbejde os en stor kontaktflade med industriens forskere, hvilket er til gensidig inspiration.



Venlig modtagelse i sekretariatet.

Andre aktiviteter i 2008

Deltagelse i møder og kongresser

Dirk Bender:

Neuroreceptor Mapping 2008 møde Pittsburgh, USA.

Helle Jung Larsen:

EANM, München, Tyskland.

Nordisk PET-konference, Lillehammer, Norge.

Neuroreceptor Mapping, Pittsburgh.

Rikke Bertelsen:

EANM, München, Tyskland.

Line Rasmussen:

EANM, München, Tyskland.

Birthe Hedegaard:

EANM, München, Tyskland.

Susanne Keiding:

EASL (European Ass. for the Study of the Liver), Milano, Italien .

AASLD (American Ass. for the Study of Liver Diseases), San Francisco, USA.

ISHEN (International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism), Padua, Italien.

ISN (International Society of Neurochemistry), Beijing, Kina.

Turku PET Symposium 2008, Turku, Finland.

DASL (Dansk Selskab for Hepatologi), København og Århus, DK.

DKS (Dansk Kirurgisk Selskab), København, DK.

Arne Møller:

Gordon Conference, USA.

Neuroreceptor Mapping, Pittsburgh.

Albert Gjedde:

White Paper Briefing Conference, European Medical Research Council, Frankfurt.

European Commission, 7th Research Framework Programme, Brussels.

Nordic Research Council, Oslo.

European Medical Research Council, London.

Human Brain Mapping, Melbourne.

Gordon Conference, New Hampshire.

Neuroinformatics Meeting , Stockholm.

Nordic Medical Research Council, Riga.

European Medical Research Council, Strasbourg.

American College of Neuropsychopharmacology General Meeting, USA.

Ericka Peterson:

Gordon Conference, USA.
Neuroreceptor Mapping, Pittsburgh.

Christopher Bailey:

16th Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) Toronto.

Joel Astrup Aanerud:

Gordon Conference, USA.

Bjørn Petersen:

The Neurosciences and Music – III, Disorders and plasticity, McGill Campus, Montreal.

Doris Doudet:

World Molecular Imaging Conference, Nice, France.

Adjmal Nahimi:

World Molecular Imaging Conference, Nice, France.

Annie Landau:

Second International Symposium on Neuroimaging in Parkinson's Disease and Related Disorders. Massachusetts, USA.
1st International Stress and Behavior Society Summer School on Behavioral Genetics and Neuroscience of Stress, St. Petersburg, Russia.
11-th International Conference of Neuroscience and Biological Psychiatry „Stress and Behavior“, St. Petersburg, Russia. Federation of European Neuroscience Neurotrain 4th Summer School. Neuronal plasticity and neurodegenerative disorders: Dysfunction and treatment, Innsbruck, Austria.
Neuroradiology and Functional Neuroanatomy 8th annual course, Institute of Neurology, Queen Square, London, UK.

Mette Buhl Callesen:

7th Annual OAK Meeting, Odense.
9th Annual NCRG Conference on Gambling and Addiction, Las Vegas.

Inviterede foredrag i udlandet**Aage Kristian Olsen Alstrup:**

ScandLAS Symposium, Tartu, Estonia.

Ludvik Bass:

University of Padua, Italien.

Michael Sørensen:

University of Pisa, Italien.

Albert Gjedde:

Vancouver General Hospital.
European Medical Research Council, London.
Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburgh.

Undervisning**Aage Kristian Olsen Alstrup:**

Surgical procedures and anaesthesia in pigs. Master Course for master students, Københavns Universitet, LIFE, januar 2008.
Anaesthesia, and pigs for PET and neuroscience. Ph.D. course in experimental surgery in swine, Aarhus Universitet, februar 2008.
Laboratory Animal Ethics from a religious viewpoint. Ph.D. course, University of Aarhus, april 2008.
Humane Endpoints end Euthanasia of laboratory animals. Category B course, Scantox, Lille Skensved, Danmark, november 2008.

Arne Møller:

Disturbances in dopaminergic neurotransmission. CFIN seminar, Århus University Hospital.

Albert Gjedde:

Tissue autoradiography of blood flow and glucose metabolism, Brain Energy Metabolism and Blood Flow kursus, Panum Institut.
The Imperial GSK PET Course, Imperial College, London.
Kursus i billeddannelsesteknikker, Vejle Fjord.
PET in clinical pharmacological research, PhD kursus, Forskning i farmakoterapi, Aarhus Universitet.
Imaging the Curse of the Monoamines, LUNDBECK, København.
The Synapse: Neuromodulation and receptor types. CFIN seminar, Århus University Hospital.
Monoaminergic neurotransmission. CFIN seminar, Århus University Hospital.
Neurotransmission: Reward System. CFIN seminar, Århus University Hospital.
Neurotransmission & Consciousness. CFIN seminar, Århus University Hospital.

Vejleder**Susanne Keiding:**

Ph.d-studerende: Michael Sørensen MD, Peter Iversen MD, Gitte Aarøe Dam MD.
Cand. scient. med. Michael Winterdahl. Forskningsassistenter: Christa Bluhme.

Michael Sørensen:

Gitte Aarøe Dam MD.

Dirk Bender:

Bachelorprojekt (Medicinal kemi) Karen Michaelsen Nielsen.

Arne Møller:

Cand.Psyk. Mette Buhl Callesen; Cand.Psyk. Kristine Rømer Thomsen; Cand.Med. Joel Astrup Aanerud; Ericka Peterson, MA; dyrlæge Rikke Fast.

Albert Gjedde:

Ph.d.-studerende: Cand.Med. Per Borghammer; Cand.Scient. Karen Johanne Pallesen, Cand.Med. Susanne Lerche; Cand.Med. Ruta Kuzminskyte; Ericka Peterson, MA; Cand. Med. Joel Astrup Aanerud; Cand.Psyk. Mette Buhl Callesen; Docent Bjørn Petersen; Christopher Bailey, MSc.
Forskningsårsstuderende: Mette Høltzerrmann.

Doris Doudet:

Forskningsårsstuderende: Adjmal Nahimi.

Deltagelse i råd, nævn, udvalg eller netværk**Aage Kristian Olsen Alstrup:**

Brugerrådet, Påskehøjgårdcentret.

Susanne Keiding:

European Cooperation in the field of Scientific and technical Research – COST.
Staffmeetingudvalg ved Århus Sygehus.

Dirk Bender:

Dansk repræsentant ved “Management committee of the European COST Action BM 0607: Targeted Radionuclide Therapy”.
Koordinator for EANM European Radiopharmacy Course i Danmark.

Arne Møller:

Koordinator, CFIN seminarer, Århus University Hospital.
Koordinator, kursus i Neurotransmission, Psychiatry and Neuropharmacology.

Albert Gjedde:

Executive Council Member – European Dana Alliance for the Brain.
Formand – Kongelige Biblioteks Rådgivende Forskningsudvalg.
Medlem – Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom.
Suppleant – Udvalget vedrørende videnskabelig uredelighed.

Søren Baadsgaard Hansen og Helle Jung Larsen

Deltagelse i udvalg for landsdækkende indkøb af PET/CT-skannere.

Ekstern bedømmelser**Aage Kristian Olsen Alstrup:**

Censor på speciale i parasitologi for Helle Kay, KU-LIFE, januar.

Censor på veterinært speciale for Charlotte Hoeg, KU-LIFE, februar.
Censor på veterinært speciale for Stefania Embla Arnórsdóttir, KU-LIFE, februar.
Censor på veterinært speciale for Oddjó Stovugard, KU-LIFE, februar.
Censor på veterinært speciale, KU-LIFE, juni.
Censor på veterinært bachelorprojekt, KU-LIFE, august.
Fast censor på kandidat- og ph.d.-kurser i forsøgsdyrkundskab på KU-LIFE (32 studerende).

Dirk Bender:

Bedømmelsesudvalg iht. ph.d. projekt Sean Donohue, Karolinska Institutet Stockholm.
Midtvejsbedømmelse iht. ph.d. projekt Jan Andersson, Karolinska Institutet Stockholm.

Afholdelse af kurser

Helle Jung Larsen:

PET/CT kursus til kompetenceudvikling af bioanalytiker i Vestdanmark – Teoretisk undervisning i Gamma-kamera/CT og PET/CT.

Længevarende studieophold (> 1 måned)

Susanne Keiding:

University of Queensland, Australien.

Michael Sørensen:

University of Queensland, Australien.

Afsluttede Ph.d. afhandlinger

Per Borghammer. Perfusion and Metabolism PET Studies in Parkinson's Disease.
Karen Johanne Pallesen. Processing of musical chords in the human brain studied with fMRI.

Afsluttende eksamenen for forskningsårsstuderende

Adjmal Nahimi: Role of monoaminergic innervation in 6-hydroxydopamine unilateral-lesioned animal model of Parkinson's Disease and L-DOPA- induced dyskinesia.

Ophold af udenlandske gæsteforskere

Prof. Carlo Merkel, Italien.
Overlæge Hanne Prytz, Sverige.
Prof. Rajiv Jalan, England.
Forskningsass. Renate Leke, Brasilien.
Yoshiyuki Nomura, Japan.
Mallar Chakravarty, Canada.

Publikationer 2008

A - Tidsskriftartikler

A1 - Peer reviewede

- (1) Ashkanian M, P Borghammer, A Gjedde, L Ostergaard & M Vafae: Improvement of brain tissue oxygenation by inhalation of carbogen. *Neuroscience* 2008, 156, 932-938.
- (2) Borghammer P, KY Jonsdottir, P Cumming, K Ostergaard, K Vang, M Ashkanian, M Vafae, P Iversen & A Gjedde: Normalization in PET group comparison studies--the importance of a valid reference region. *Neuroimage* 2008, 40, 529-540.
- (3) Borghammer P, P Cumming, J Aanerud & A Gjedde: Artefactual subcortical hyperperfusion in PET studies normalized to global mean: Lessons from Parkinson's disease. *Neuroimage* (Epub 2008 Jul 31).
- (4) Borghammer P, M Vafae, K Ostergaard, A Rodell, C Bailey & P Cumming: Effect of memantine on CBF and CMRO2 in patients with early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2008, 117, 317-323.
- (5) Brattico E, KJ Pallesen, O Varyagina, C Bailey, I Anourova, M Järvenpää, T Eerola & M Tervaniemi: Neural discrimination of nonprototypical chords in music experts and laymen: An MEG study. *J Cogn Neurosci* Epub (2008 Oct 14).
- (6) Busk M, MR Horsman, S Jakobsen, S Keiding, AJ van der Kogel, J Bussink & J Overgaard: Imaging hypoxia in xenografted and murine tumors with (18)F-fluoroazomycin arabinoside: A comparative study involving microPET, autoradiography, pO2-polarography, and fluorescence microscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008, 70, 1202-1212.
- (7) Christensen KR: Interfaces, syntactic movement, and neural activation: A new perspective on the implementation of language in the brain. *Journal of Neurolinguistics* 2008, 21.2, 73-103.
- (8) Falkai P, O Mike, MG Inez, H Paul, BG Andras, F Sophia & MEOS Consortium (A Gjedde): A roadmap to disentangle the molecular etiology of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2008, 23, 224-232.
- (9) Foldager C, M Bendtsen, X Zou, L Zou, AK Olsen, OL Munk, H Stødkilde-Jørgensen & C Bünger: ISSLA price winner: PET and MRI in monitoring interbody fusion with equine bone protein extract, rhBMP-2, and autograft. *Spine* 2008, 33, 2683-2690
- (10) Geday J & A Gjedde: Attention, emotion, and deactivation of default activity in inferior medial prefrontal cortex. *Brain Cogn* (Epub 2008 Oct 23).
- (11) Geday J & A Gjedde: Monoaminergic modulation of emotional impact in the inferomedial prefrontal cortex. *Synapse* (Epub 2008).
- (12) Hall NM, A Gjedde & R Kupers: Neural mechanisms of voluntary and involuntary recall: A PET study. *Behav Brain Res* 2008, 186, 261-272.
- (13) Hall NM & D Berntsen: The effect of Emotional Stress on Involuntary and Voluntary Conscious Memories. *Memory* 2008, 16, 48-57.
- (14) Hansen AT, SB Hansen & JB Petersen: The potential application of silver and positron emission tomography for in vivo dosimetry during radio radiotherapy. *Phys Med Biol* 2008, 53, 353-360.
- (15) Iversen P, M Sørensen, LK Bak, HS Waagepetersen, MS Vafae, P Borghammer, K Mouridsen, SB Jensen, H Vilstrup, A Schousboe, P Ott, A Gjedde & S Keiding: Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* (Epub 2008 Oct 30).
- (16) Jensen SB, R Di Santo, AK Olsen, K Pedersen, R Costi, R Cirilli & P Cumming: Synthesis and cerebral uptake of 1-(1-[11C]methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethanone, a novel tracer for Positron Emission Tomography studies of

- monoamine oxidase type A. *J Med Chem* 2008, 51, 1617-1622.
- (17) Johansen J, S Buus, A Loft, S Keiding, M Overgaard, HS Hansen, C Grau, T Bundgaard, J Kirkegaard & J Overgaard: Prospective study of 18FDG-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* 2008, 30, 471-478.
 - (18) Lerche S, B Brock, J Rungby, HE Bøtker, N Møller, A Rodell, BM Bibby, JJ Holst, O Schmitz & A Gjedde: Glucagon-like-peptide-1 inhibits blood-brain glucose transfer in humans. *Diabetes* 2008, 57, 325-331.
 - (19) Munk OL, S Keiding & L Bass: A method to estimate catheter dispersion and to calculate dispersion-free blood time-activity curves. *Medical Physics* 2008, 35, 3471-3481.
 - (20) Pallesen KJ, E Brattico, CJ Bailey, A Korvenoja & A Gjedde: Cognitive and Emotional Modulation of Brain Default Operation. *J Cogn Neurosci* (Epub 2008).
 - (21) Prito M, A Fumal, AM de Noordhout, J Schoenen, A Gjedde & R Kupers: TMS of the occipital cortex induces tactile sensations in the fingers of blind Braille readers. *Exp Brain Res* 2008, 184, 193-200.
 - (22) Rasmussen P, A Overgaard, AF Bjerre, M Bjarrum, C Carlsson, N Petersen, HB Nielsen, S Volianitis, A Gjedde & NH Secher: The effects of normoxia, hypoxia, and hyperoxia on cerebral haemoglobin saturation using near infrared spectroscopy during maximal exercise, *Int J Ind Ergon*, DOI: 10.1016/j.ergon.2008.06.002.
 - (23) Smith DF, SB Hansen, S Jakobsen, D Bender, H Audrain, M Ashkanian, BS Stork, L Minuzzi, H Hall & R Rosenberg: Neuroimaging of mirtazapine enantiomers in humans. *Psychopharmacology* 2008, 200, 273-279.
 - (24) Sørensen M, OL Munk, FV Mortensen, AK Olsen, D Bender, L Bass & S Keiding: Hepatic uptake and metabolism of galactose can be quantified in vivo by 2-[18F]fluoro-2-deoxy-galactose Positron Emission Tomography. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008, 295, G27-G36.
 - (25) Wong DF, JR Brašić, HS Singer, DJ Schretlen, H Kuwabara, Y Zhou, A Nandi, MA Maris, M Alexander, W Ye, O Rousset, A Kumar, Z Szabo, A Gjedde & AA Grace: Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: Clues from an in vivo neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology* 2008, 33, 1239-1251.

A2 - Reviews

- (26) Gjedde A: Functional brain imaging celebrates 30th anniversary. *Acta Neurol Scand* 2008, 117, 219-223.
- (27) Olsen AK: Mini review - pigs as models for neurological diseases. *Eslav Briefing* 2008, 2, 17-20.
- (28) Sørensen M, FV Mortensen, M Høyer, H Vilstrup & S Keiding: Positronemissionstomografi har klinisk betydning ved planlægning af behandling af kolorektale levermetastaser - sekundærpublikation. *Ugeskr Læger* 2008, 170, 1364-1366.

B Bøger og bogbidrag

- (29) Wong DF, A Gjedde: Monoamines: human brain imaging. In: Squire LR (ed.) *Encyclopedia of Neuroscience*, volume 5, pp. 939-952. Oxford: Academic Press (released electronically 2008).

C Formidling

- (30) Alstrup AKO: Grisen kan ikke erstatte alle andre forsøgsdyr. *Illustreret Videnskab* 2008, 15, 1.

- (31) Alstrup AKO & M Winterdahl: Klinisk skanning af den veterinære patient. Principper og klinisk anvendelse af CT-, MR- og PET-skannere til dyr. *Dyrlægen* 2008, 4, 40-45.
- (32) Alstrup AKO: Forsøgsgrise er populære. Grise bliver i stigende grad brugt som forsøgsdyr indenfor den medicinske forskning. *Hyologisk Tidsskrift* 2008, 22-24.
- (33) Alstrup AKO: Information om dyreforsøg på internettet. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2008, 19, 16-18.
- (34) Alstrup AKO: Lægemidler til lokalanalgesi af dyr. *Dyrlægemagasinet* 2008, 5, 14-17.
- (35) Alstrup AKO & SB Jensen: PET - et redskab til at opnå insiderviden. III. dyremodeller. *Dansk Kemi* 2008, 11, 34-36.
- (36) Alstrup AKO: Valget mellem inhalations- og injektionsanæstesi af dyr. Isofluran versus propofol til bedøvelse af veterinære patienter med organlidelser. *Dyrlægen* 2008, 5, 2-7.
- (37) Alstrup AKO: Monitorering af dyr under anæstesi. *Dyrlægen* 2008, 6, 2-6.
- (38) Alstrup AKO: Mand eller mus. Om etiske aspekter ved kimæreforskningen. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2008, 24, 10-13.
- (39) Gebauer L: Gambling Problems: All or Nothing?“, *The WAGER* (Posted 2008 May 7).
- (40) Gebauer L: When Your Heart Beats for Gambling“, *The WAGER* (Posted 2008 Jan 23).
- (41) Gjedde A: Ondets rod: Om ondskabens neurobiologi. *Kvan* 2008, 82, 85-95.
- (42) Gjedde A: Er jeg min hjerne? I: Hjernen før, nu og i fremtiden. Bøgeskov J, Ellemann K, eds. København: HjerneForum. 2008.
- (43) Gjedde A: De levende billeder af hjernen. I: Hjernen før, nu og i fremtiden. Bøgeskov J, Ellemann K, eds. København: HjerneForum. 2008.
- (44) Gjedde A: Fra Berkeley til Berlin. Kronik. *Morgenavisen Jyllands-Posten* 23/4 2008.
- (45) Jensen SB & AK Olsen: Enzymer i menneskets tjeneste. *Jord og Viden* 2008, 1, 7-9.
- (46) Olsen AK: Grise som forsøgskaniner. *Lægen i Midten* 2008, 1, 26-28.
- (47) Olsen AK: Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler til smertebehandling af dyr. *Dyrlægen* 2008, 1, 32-35.
- (48) Olsen AK: Teknikker til at genmodificere mus gav Nobelpris. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2008, 4, 10-12.
- (49) Olsen AK: Anæstesi, håndtering og monitorering af grise. *Dyrlægemagasinet* 2008, 1, 4-9.
- (50) Olsen AK: Klimaændringerne kan føre nye virale zoonoser til Danmark. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2008, 6, 6-7.
- (51) Olsen AK: Valle-baseret immunglobulin-produkt mod kalvediarre. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2008, 8, 6-7.
- (52) Olsen AK: Forebyggelse af postoperative sårinfektioner hos dyr. Betydning af antibiotika, vævets iltningsgrad og kropstemperaturen. *Dyrlægen* 2008, 2, 12-14.
- (53) Olsen AK: Udvikling og sikkerhedstesting af nye lægemidler foregår på forsøgsdyr. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2008, 8, 16-17.
- (54) Olsen AK, C Sonne & A Mosbech: Satellit-telemetri – en unik måde at følge aktive fugles trækruer på. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2008, 11, 6-9.
- (55) Olsen AK: Anæstesi af de små gnavnere. Mus, rotter, marsvin, ørkenrotter og hamstre. *Dyrlægemagasinet* 2008, 3, 28-31.
- (56) Olsen AK: Hvad bruges forsøgsdyrene til i Danmark? *Dyrlægemagasinet* 2008, 4, 8-10.
- (57) Olsen AK, R Dietz & C Sonne: Isbjørnstudier og slædehundeforsøg. Hundeforsøg på Grønland skal afklare betydning af miljøforurening for isbjørnens og menneskers sundhed. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2008, 15/16, 16-17.

AKTIVE PROJEKTER I PET-CENTRET I 2008

- 81 GSK-kontraktforskning.
- 126 Dopamintransmissionen i striatum ved bevidst opfattelse af sanseindtryk.
- 139 Dopamin-neurotransmission og hjerneaktivitet hos ludomaner under computerbase-rede spilleformer.
- 140 Galaktoseomsætning og flow i griselever.
- 143 Evaluering af blodgennemstrømningen i det acebulare segment efter Ganz osteotomi.
- 154 Regional leverfunktion hos mennesker målt med dynamisk 18F-deoxy-galaktose PET/CT.
- 155 Stråleterapi-galaktose.
- 157 Påvisning af hepatocellulært karcinom med 18F-deoxy-galaktose PET/CT.
- 160 Kemiudvikling.
- 169 Kliniske, psykologiske og neurobiologiske aspekter af kønsforskelle indenfor ludomani.
- 172 GH-behandling af kvinder med Turner Syndrom.
- 174 Leverens dobbelte sporstof-tilførsel fra a. hepatica og v. portae og regional leverfunktion bestemt ikke-invasivt med dynamisk 15O-CO-PET/CT hos grise.
- 179 Effect of electrical stimulation on brain monoamines in minipigs.
- 180 Tarceva response in mouse xenografts expressing wild type and mutated EGF receptor using microPET with 11C-labelled Tarceva and analysis of EGF receptors.
- 181 Beta-amyloid imaging in older Göttingen minipigs.
- 183 Central perfusion og metabolisme ved ubehandlet Parkinsons sygdom.
- 184 Forgrenede aminosyrers rolle i musklernes ammoniakoptagelse hos leversyge målt med dynamisk PET/CT.
- 185 PK11195-bindingsteder i hjernen hos rygmærsskadede med og uden centrale smerter – undersøgt med PET. Et pilotforsøg.
- 186 Cerebral respons på sakralnervestimulation hos patienter med fækal inkontinens vurderet med PET/MR-skanning.
- 187 Sakralnervestimulation i minigrise.
- 188 PET-neuroimaging of treatment-resistant depression (TRD) with [11C] Mirtazapine.
- 189 Dementia in geriatric canines: A clinical and neuroimaging study comparing man and dog.
- 190 Hjernens energimetabolisme, blodgennemstrømning, 5-HT1A receptor binding og dannelse af beta-amyloidplaques i Alzheimers sygdom og hos unge og gamle, raske kontrolpersoner.
- 191 PET/CT, MRI og ULs anvendelse til staging af cancer cervix uteri.
- 192 Genetablering af sprogforståelse gennem musikalsk træning efter Cochlear implantation.
- 193 Kan PET-skanning bruges til at forudsige effekten af et nyt farmaka hos patienter med lungekræft?
- 194 Dopamin-frigivelse hos musikere.

MEDARBEJDERE VED PET-CENTRET I 2008

Afdelingsledelsen

Albert Gjedde Helle Jung Larsen

Øvrige ledergruppe

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

Sekretærer

Birthe Hedegaard Jensen Esben Nielsen Gertrud Jørgensen
Julie Christiansen Maria Hedegaard Jensen Michele Gammeltoft
Palle Monefeldt Pia Kristensen Tina Hedegaard Jensen
Tine Astrup Aanerud

Serviceassistenter

Andreas Fiala Christensen Christian Hedegaard Jensen
Karen Margrethe Kristensen Pia Kithler Pia Loft

Radiokemikere

Geza Horvath Hélène Audrain Karina Vase
Steen Jakobsen

Teknikere og IT-medarbejdere

Jens Kristian Graverholt Jørgen Kold Kim Vang Hansen
Michael S Kristensen Niels Nielsen Poul Erik Nielsen
Thomas Knak

Bioanalytikere

Dorthe Jespersen Eva Seier Petersen Gitte Kodahl
Helle Danielsen Line Rasmussen Lone Korsgaard
Mette Simonsen Mie Ringgaard Dollerup Rikke Bertelsen
Vikie Larsen Zahra Nasr

Øvrige forskere og forskningsstuderende

Adjmal Nahimi Anders Rodell Bjørn Pedersen
Christa Bluhme Christopher Bailey Donald Smith
Doris Doudet Ericka Peterson Gitte Dam
Hans Lou Jacob Geday Jakob Linnet
Joel Astrup Aanerud Karen Johanne Pallesen Kasper Pedersen
Kristine Thomsen Line Gebauer Josefsen Ludvik Bass
Mallar Chakravarty Manouchehr Vafaee Mette Buhl Callesen
Mette Frøslev Mette Høltzermann Michael Sørensen
Michael Winterdahl Ole Lajord Munk Per Borghammer
Peter Iversen Stine Ramsgaard Jørgensen Søren Dinesen Østergaard
Victoria Wohlert Johannsen Yoshiyuki Nomura



Personalet var i september 2008 samlet på Fuglsøcentret.