

PET - et redskab til at opnå insiderviden - IV. Hjernen

Nervesystemets uhyre komplekse funktion kan undersøges med PET-skanninger, men metodernes videre udvikling stiller krav om syntese af og undersøgelser med nye radioaktivt mærkede sporstoffer

Af Svend Borup Jensen

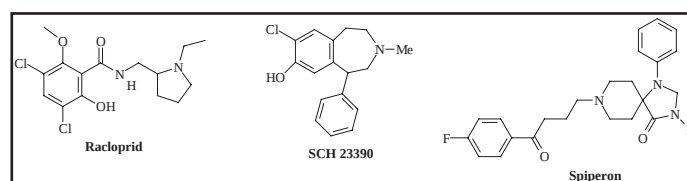
Studier af nervesystemet er et de områder, der har vist sig som en af de største udfordringer for PET-teknikken. På trods af de yderst komplekse systemer, der byder på tekniske, metodiske såvel som intellektuelle udfordringer, er det lykkedes med moderne PET-undersøgelser at kaste lys over delelementer i hjerneprocesserne.

I 2003 skrev jeg tre artikler til "Dansk Kemi" om Positron Emissions Tomografi [1]. De handlede om, hvordan man vha. en cyklotron laver ustabile isotoper ^{11}C , ^{14}N , ^{15}O og ^{18}F , og hvordan disse PET-isotoper indbygges i større molekyler. I denne serie vil jeg gerne give nogle eksempler på, hvad PET kan bruges til, nemlig at opnå insiderviden om kroppens biokemiske processer *in vivo*.

Neurotransmitter/Receptor

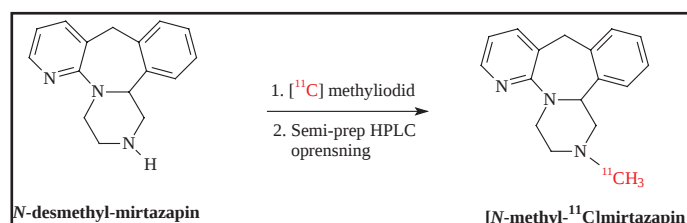
Mennesket har mange forskellige neurotransmittere/kemiske signalstoffer. Det bliver rigtig kompliceret af, at de forskellige signalstoffer oftest har rigtig mange forskellige receptorer, som de enkelte neurotransmittere kan sætte sig på. F.eks. dopaminreceptorer, her kendes D_1 -familien, som består af D_1 - og D_5 - samt D_2 -familien, som består af D_2 , D_3 og D_4 . Samtidig kan hver enkelt receptor have forskellige undergrupper/variationer, f.eks. er der en teori om, at nogle af receptorerne kan være i forskellige stadier. Det skal forstås sådan, at der skal et helt tredje molekyle til, som påvirker receptorproteinet, så det omlejrer, sådan at receptorhulrummet passer til neurotransmitteren. Serotoninreceptorsystemerne er ikke mindre komplicerede. Her har man kendskab til 13 forskellige receptorer. PET kan være med til at udforske mange af disse meget komplekse systemer. Det specielle ved undersøgelserne er, at man oftest ikke vil få særlig stor viden ved at PET-radiomærke selve neurotransmitteren, altså f.eks. dopamin eller serotonin. Det skyldes, at den radiomærkede dopamin eller serotonin vil sætte sig på alle de 5 undergrupper af dopaminreceptorer eller de 13 serotoninreceptorer, så PET-billedet vil simpelthen være for uoverskueligt og grumset at tolke. Det er her, en af de største udfordringer ligger i arbejdet som PET-radiokemiker, nemlig at finde og mærke sporstoffer, som er mere specifikke end neurotransmitteren selv. Racloprid er et sådant molekyle, det binder primært til D_2 og så lidt til D_3 (figur 2). Derfor er ^{11}C -racloprid, trods det at syntesens udfald/succes er meget påvirkelig af forholdet mellem de forskellige startmaterialer, alligevel et meget udbredt sporstof. Racloprid er en D_2 -receptorantagonist, dvs. at den bare binder til receptoren, men ellers ikke forårsager noget. En anden

antagonist er SCH23390, en benzodiazepin (figur 2), den binder ikke til D_2 , men til D_1/D_5 . Desværre har det oftest ikke har været muligt at finde molekyler, der binder 100% til en receptor og ikke til en anden. Et andet eksempel er spiperon (figur 2), der binder både til dopaminreceptorerne og til 5-HT-serotoninreceptorerne. Der foregår megen forskning med henblik på at kortlægge, hvor et givet molekyle vil binde, for eksempel 30% til en receptor, 10% til en anden osv. Man arbejder også intenst på at finde nye PET-radioaktivt mærkede molekyler, som er mere specifikke end dem, man har til rådighed. Man kan sammenligne det med at opbygge en værktøjskasse til at se på *in vivo*-processer. Som PET-radiokemiker er man således altid på udkik efter nye sporstoffer, der er mere receptorspecifikke eller nemmere at syntetisere/mærke.



Figur 2. Racloprid, SCH23390 og spiperon.

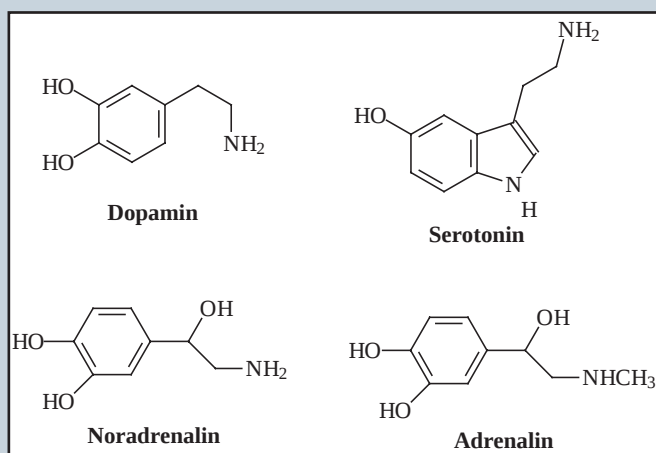
Man kan vælge en anden indgangsvinkel til studierne end den at søge efter eller bruge sporstoffer, der er specifikke; man kan vælge at undersøge en medicin, der allerede er på markedet. På PET Centeret i Århus er man f.eks. i fuld gang med at undersøge en antidepressiv medicin, mirtazapin (figur 3). Man mærker mirtazapin med kulstof-11 og ser på, hvor det går hen i forskellige situationer. Antidepressiv medicin påvirker næsten altid rigtig mange forskellige systemer. Det gør mirtazapin også, og det vidste man godt, da man gik i gang. Det, man så gør, er, at man syntetiserer ^{11}C -mirtazapin 2 gange. Imellem hver injektion af ^{11}C -mirtazapin giver man et stof, der selektivt blokerer en receptor. Man bruger så forskellen mellem de 2 skanningsbilleder til at sige noget om, i hvor høj grad mirtazapin sætter sig på lige præcis det receptor site, og sådan fortsætter man, til man kender mirtazapins affinitet til alle dets receptorsystemer *in vivo*.



Figur 3. PET-radiomærkning af mirtazapin.

Nervecellernes kommunikation

Inde i nervecellen transporteres informationer vha. elektriske spændingsforskelle. Den modtager et signal på cellens overflade og transporterer signalet/spændingsforskellen hen til det sted, hvor den videregiver signalet. Her påvirkes andre nerveceller. Da der ikke er direkte kontakt mellem 2 nerveceller, så kommunikerer de med kemiske stoffer. Mellemrummet mellem 2 nerveceller kaldes en synapse. Nervecellen sender et signalstof ud i synapsen, og de omgivende nerver har receptorer, hvor signalstoffet passer ind. Når et signalstof aktiverer en receptor, sker en omformning af receptorproteinet, hvorved en ionkanal åbnes. Da der er spændingsforskel mellem nervecellens interne- og eksterne miljø sker en spændingsudligning, som efterfølgende "rejser" igennem nervecellen til der, hvor den kan udsende signalstoffer. Nr. 2 nervecelle sender nogle signalstoffer ud i synapse nr. 2. Dette er en meget simplificeret beskrivelse. Hvordan hjernen er opbygget, og hvordan den kommunikerer, er langt fra forstået til fulde, men vha. Positron Emissions Tomografi (PET) har vi mulighed for at få en insiderviden. Med forskellige kemiske stoffer kan man påvirke synapsesystemet og undersøge hjernen før og efter påvirkningen og derved få en ide om, hvad påvirkningen gjorde ved hjernen.



Figur 1. Dopamin, serotonin, adrenalin og noradrenalin.

Forskellige nerver har forskellige signalstoffer, der bliver syntetiseret inden i nerven. Blandt de vigtigste signalstoffer er dopamin, serotonin, adrenalin, noradrenalin eller endorfiner. Endorfiner er kroppens egne naturlige smertestillende midler. Dopamin er vigtig i belønningssystemet, men også forventningen om en belønning kan få hjernen til at frigive dopamin til synapserne. Dopaminmangel medfører træthed og inaktivitet, hvorimod for højt dopaminniveau kan medføre en psykotisk tilstand som vrangforestillinger og hallucinationer eller problemer med at interagere socialt med andre mennesker. Signalstoffet serotonin har som dopamin indflydelse på rigtig mange sindstilstande, bl.a. depression, søvn/søvnløshed, angst, sorg. Adrenalin kaldes populært for kamphormonet, det skyldes, at det gør os klar til, at yde det bedste vi kan enten i kamp eller på flugt. Noradrenalin bliver brugt til at gøre os klar til at håndtere vanskelige situationer. Noradrenalin kan være med til at undertrykke smerteoplevelser, men noradrenaliniveauet har også stor indvirkning på, om man er disponeret for en depression.

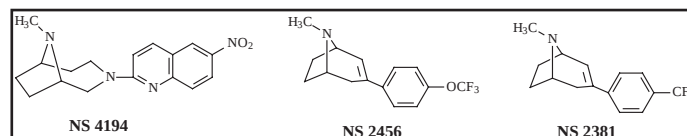
Neurotransmitteren re-uptake sites

Det er ikke kun receptor og receptor sites, som man er interesseret i at udforske med PET. Man ønsker også at finde og bestemme re-uptake sites. Når en neurotransmitter er blevet frigivet til synapsen, så skal den fjernes derfra igen, sådan at synapsen er klar til, at der kan frigives nye neurotransmittere.

Signalstoffer

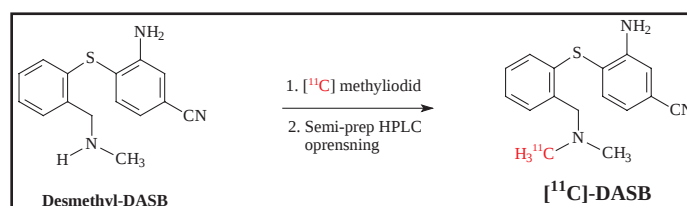
Signalstoffer kan forstås som kemiske stoffer, der transporterer viden. Hjernens signalstoffer kaldes også for neurotransmittere. Neurotransmitterne leder nerveimpulser fra nervecelle til nervecelle. Det siger sig selv, at disse signalstoffer er uhyre vigtige for os, for uden dem ville vi ikke kunne tænke.

Når neurotransmitteren frigives, sker der enten det, at den sætter sig på receptor site, den nedbrydes eller optages af nervecellen igen og derved kan genbruges. Begge disse 2 processer kan man udforske vha. PET. Nedbrydningen foregår f.eks. ved



Figur 4. Nogle eksempler på de NS-molekyler, man har testet i Århus med henblik på at finde et godt sporstof til at se på serotonin re-uptake sites.

monoaminoxidase (MAO), og det kan undersøges vha. radio-sporstoffet [^{11}C]-harmin. Der har igennem de sidste mange år være en intensiv søgning efter serotonins re-uptake sites eller transportører, om man vil. I Århus har man undersøgt en hel række potentielle stoffer sammen med NeuroSearch (et udpluk figur 4). Selv om man til sidst fandt et sporstof, der ser meget brugbart ud, så var det en Torontogruppe, der kom først med at etablere et brugbart sporstof til serotonin re-uptake sites, nemlig stoffet man kalder DASB (figur 5). DASB bruges f.eks. i dag



Figur 5. Mærkningsreaktionen af DASB-molekylet

til at undersøge depressive mennesker, primært fordi man godt ved, at betegnelsen depression dækker over mange forskellige ting, og for at kunne forbedre behandlingen er man nødt til at opnå større og helst målbare differentiationer mellem de forskellige former for depression.

E-mail-adresse:

Svend Borup Jensen: svend@pet.auh.dk

Referencer

- Jensen S.B., 2003. PET - på Århus Kommunehospital - fylder rundt. dansk kemi nr. 9, 10 og 11.