

I denne serie på tre artikler beskrives en afart af kemi kaldet PET-radiokemi. I artikel et gives der en introduktion til emnet og i artikel to og tre beskrives forskellige sporstoffers synteser.

## PET - på Århus Kommunehospital - fylder rundt

PET-radiokemi forener på fascinerende vis organisk, analytisk, medicinal og nuklear kemi. Det er en afart af kemi, som en del kemikere ikke kender til, mest af alt fordi der kun er to PET-centre i Danmark - det ene findes på Århus Kommunehospital

Af Svend Borup Jensen, PET-centret, Århus Kommunehospital

De fleste danskeres første indskydelse, når de hører forkortelsen PET, vil formodentlig være »Politets Efterretnings Tjeneste«, men det er ikke det, der menes her. PET står i denne sammenhæng for Positron-Emissions-Tomografi. Som navnet antyder, har PET noget at gøre med ustabile atomer, der henfalder ved udsendelse af en positron, der så indirekte bruges til at danne en tomografi. En tomografi er en afbildning af et



Billede 1. PET-skanneren på Århus Kommunehospital.

legeme, hvor kun et bestemt lag træder (skarpt) frem, snit-optagelse [1]. Sammenligner man PET med et normalt røntgenbillede, kan man sige, at man ved røntgenbilledet kun får et tværsnit - nemlig hele kroppens, hvor man ved PET får mange billeder efter salami-princippet.

Ved røntgen ser man på materiale, der absorberer røntgenstrålerne, ved PET ser man på biologiske processer.

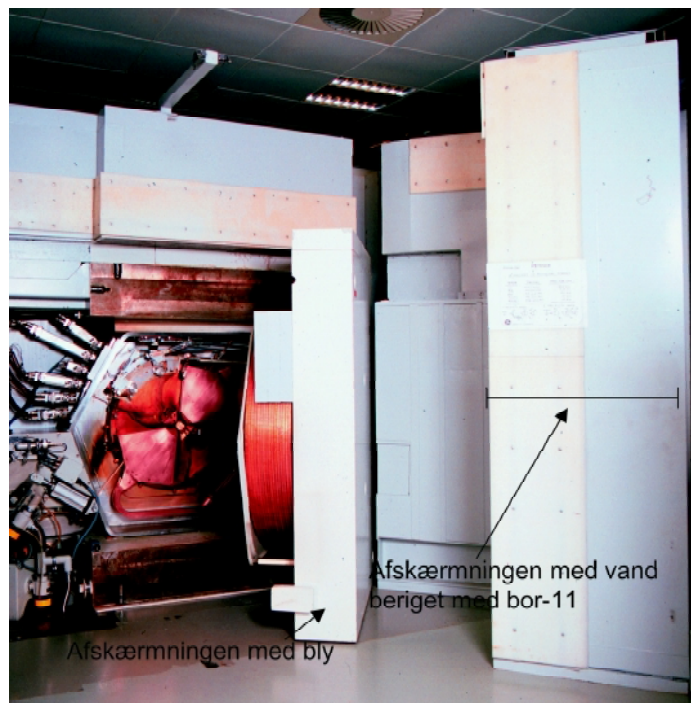
Ved et PET-studie injiceres et radioaktivt mærket sporstof, der derefter vha. en PET-skanner kan følges rundt i kroppen (billede 1). Man er f.eks. interesseret i blodgennemstrømning som et mål for, hvor der sker noget, optagelsen af et stof, eller om et potentielt lægemiddel ender det rigtige sted i kroppen. Anvendelsesmuligheder for PET er mange. I artikelserien beskrives processen, fra man fremstiller PET-isotoperne, indbygger dem i de relevante molekyler, til man står med det endelige produkt, PET-billederne.

Skanningsteknikker som f.eks. CT og MR giver fortrinsvis strukturelle informationer, hvorimod man ved en PET-undersøgelse

søgelse undersøger kroppens kemi/biokemi. De fleste sygdomme skyldes biologiske processer eller mangel på samme, og det er den primære årsag til, at PET er og vil vedblive at være et vigtigt diagnosticeringsredskab for lægerne. PET bruges bl.a. til diagnosticering af så forskellige sygdomme som kræftsvulst/metastaser (metastaser er kræftceller, der kommer fra en kræftsvulst, og som selv kan danne nye kræftsvulster i andet væv eller organ), i forbindelse med hjerteproblemer eller ved hjernesygdomme - bl.a. Alzheimers.

### Historisk introduktion

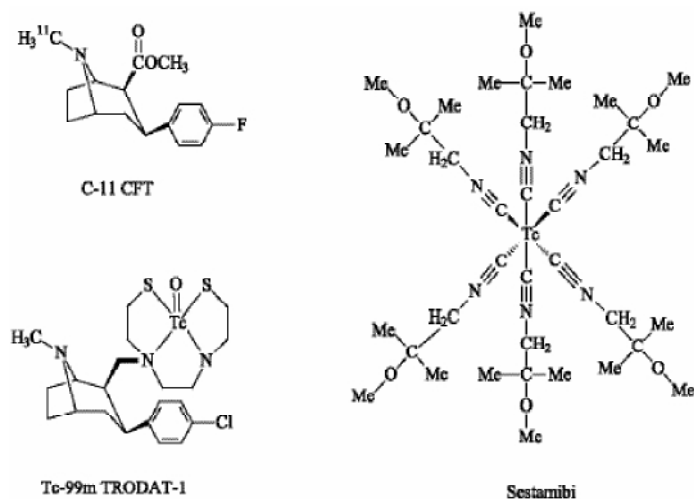
I »gamle dage« var man tvunget til at bruge radioaktive isotoper, som de var. Man kunne derfor kun se på de få systemer, dem hvor det gav mening at bruge et radioaktivt atom uden at indsætte det i et molekyle; iod er et eksempel på et sådant system.



Billede 2. En åben 16 MeV cyklotron.

Iodatomet indbygges i hormonerne  $T_3$  og  $T_4$  i skjoldbrusk-kirtlen. Disse hormoner har stor indvirkning på mange forskellige funktioner rundt om i kroppen, heriblandt stofskifte og vækst. Radioaktivt iod bruges til at undersøge, hvordan og om skjoldbruskkirtlen virker, som den skal, dvs. syntetiseres de to førømtalte hormoner.

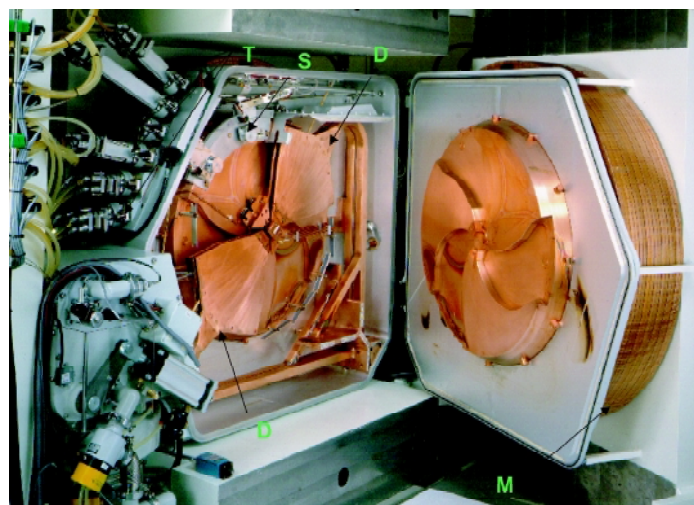
Til diagnosticering af sygdomme er technetium ( $^{99m}\text{Tc}$ ) den mest brugte radioaktive isotop i dag. Technetium-99m's store udbredelse skyldes især dets og moderisotopens (molybdenum-99) fysiske-kemiske egenskaber. Molybdenum-99 kan produceres ret simpelt og kan fanges på en oprensningssøjle.  $^{99}\text{Mo}$  henfalder til  $^{99m}\text{Tc}$  med en halveringstid på 66 dage;  $^{99m}\text{Tc}$  binder sig langt dårligere til oprensningssøjlen end  $^{99}\text{Mo}$ , man



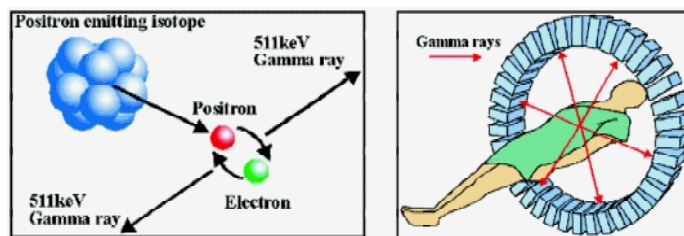
Figur 1.

kan derfor dagligt vaske  $^{99m}\text{Tc}$  af oprensningssøjlen og efterlade  $^{99}\text{Mo}$ . Technetium-99m har en halveringstid på seks timer, hvilket er passende for radiomærkede stoffer. Den henfalder ved at udsende en gammafoton med en energi, der kan detekteres vha. et natriumiodidkristal.

Naturligt forekommende stoffer indeholder ikke technetium, og man er derfor altid nødt til at substituere et eller andet med technetium. Da kroppen er meget selektiv med, hvilke stoffer der kommer hvor, er denne substitution ikke altid lige hensigtsmæssig. Dvs. man undersøger forskellige systemer i kroppen vha. technetium-indeholdende molekyler, der ikke er kemisk/biologisk identiske med de stoffer kroppen bruger.



Billede 3. Cyklotronen, M: Halvdelen af magneten, D: Dee, targetholderne, S: Strippingfolie.



Billede 4. Annihilation.

Med PET kan man vha. mærkede stoffer, der er identiske med dem kroppen bruger, studere forskellige stoffers optagelse og fordeling.

Positron-emitterende isotoper som ilt-15, kulstof-11, fluor-18 og kvælstof-13 kan erstatte naturligt forekommende stabile atomer. Den eneste forskel, der er mellem de stoffer, man ønsker at undersøge, det være sig farmaka, receptorligander eller andre forbindelser, er, at et stabilt atom, ilt-16, kulstof-12, fluor-19 eller kvælstof-14 er blevet udskiftet med et ustabil atom. Denne forskel kan kroppen normalt ikke detektere. I teorien har man derfor mulighed for at mærke alle organiske forbindelser vha. PET-radiokemi.

Et eksempel på forskellen mellem et technetium-mærket sporstof og et PET-sporstof er Tc-99m TRODAT [2] kontra C-11 CFT (figur 1). Begge sporstoffer er designet til at binde reversibelt til dopamintransporterne.

Dopamin er et signalstof, der findes i hjernen. Ved sygdomme som f.eks. Parkinsons eller hyperaktive børn kan der være gået kludder i dette system, hvorfor man i høj grad er interesseret i at kunne undersøge systemets tilstand. Det er svært at udvikle gode technetium-sporstoffer, specielt stoffer man

Nicolet® FT-IR,  
FT-NIR and Raman.  
Variety, value and  
proven technology  
in one serving.

- FT-IR
- FT-NIR
- Microscopes
- FT-Raman
- Dispersive Raman
- Accessories
- OMNIC® Software
- Service and Support

Thermo Electro  
Jan Petersen  
Buderupvej 23  
DK-2300 København  
Tel: +45-325 58046  
Mobile: +45-46 254 435  
Fax: +45-325 58026  
Email:  
jan.petersen@thermoicslet.dk

**Thermo**  
ELECTRON CORPORATION

ønsker skal krydse BBB (Blood Brain Barrier), fordi de bliver store og klodsede ift. PET-sporstofferne. Det kan bedst illustreres ved et eksempel: Det mest brugte technetium-sporstof Tc-99m Sestamibi [technetiumhexa(2-methoxyisobutyl-isonitrit)] (figur 1) bruges til at undersøge blodgennemstrømning. Med PET benyttes O-15-mærket vand eller N-13-mærket ammoniak for at se på blodgennemstrømning.

## Produktion af positronemitterende atomer

PET-isotoper er forholdsvis kortlivede isotoper. De mest anvendte er ilt-15, nitrogen-13, kulstof-11, og fluor-18, der har halveringstider på hhv. 2, 10, 20 og 110 minutter. Pga. den meget korte halveringstid er man nødt til at have en cyklotron samt et PET-radioaktivitetslaboratorium og et kvalitetslaboratorium »on site«, for at PET-centret kan fungere.

Cyklotronen, som vi har i Århus, er en »self shielded« 16 MeV cyklotron (billede 2). Dvs. at den er afskærmet med bly og vand, der er beriget med bor-10 til at indfange radioaktiv



Billede 5. Gammeldags skanner.

stråling fra cyklotronen (bor-10 til at fange neutroner og blyet til at tage  $\gamma$ -strålingen).

Cyklotronen genererer de ustabile atomer ved at producere elektroner inde i et stærkt magnetfelt. Elektronerne skydes igennem en H<sub>2</sub>- eller D<sub>2</sub>-gas og genererer negative hydrogen- eller deutronpartikler. Partiklerne accelereres ved at alternere dee-spændingen på 35 kV (billede 3). Partiklerne H<sup>-</sup> eller D<sup>-</sup> cykler ca. 500 gange rundt for til sidst at have opnået en hastighed på ca. en tiendedel af lysets hastighed (30.000.000

m/s). Ved denne hastighed er de nået helt ud til kanten af »cirkel/spiral«-banen, som de beskriver. Her banker de ind i et strippingfolie, hvor de »strippes« for deres elektroner. Der kommer positive protoner eller deutroner ud på den anden side. Fordi de har modsat ladning ift. H<sup>-</sup> og D<sup>-</sup>, vil magnetfeltet virke

modsat på dem. Protoner eller deutroner drejes væk fra centrum, og man beskylder »target« med dem. I Århus er der seks forskellige targetholdere. Selve target er stoffet inde i targetholderne (billede 3). Kernereaktionerne, der foregår i »target«, er beskrevet i tabel 1.

Target	Targetindhold	Beskydes med	Emiterer	Produkt
1	O-18 beriget vand, ca. 95%	proton	neutron	F-18 som F <sup>-</sup>
2	O-16 normal vand	proton	alpha	N-13 som ca. nitrat/nitrit blanding
3	20-Ne gas med lidt F <sub>2</sub> i.	deutron	alpha	F-18 som F <sub>2</sub>
4	O-18 beriget vand, ca. 95%	proton	neutron	F-18 som F <sup>-</sup>
5	N-14 gas med lidt ilt i	proton	alpha	C-11 som CO <sub>2</sub>
6	N-14 gas med lidt ilt i	deutron	neutron	O-15 som O <sub>2</sub>

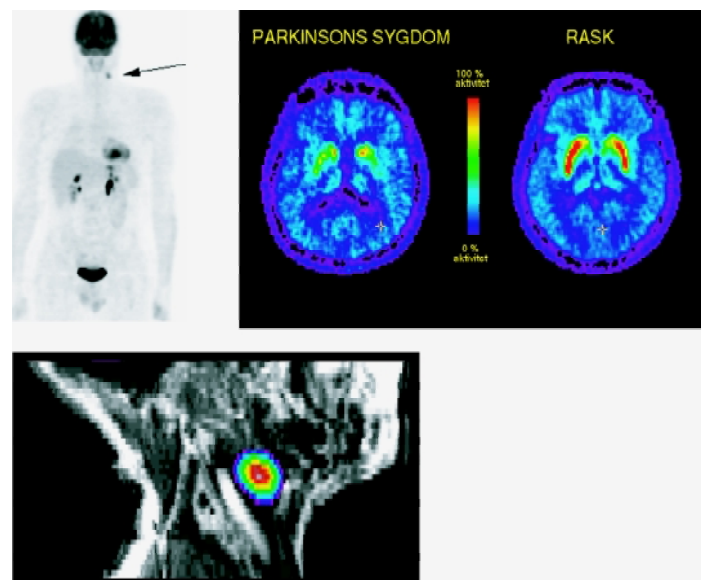
Tabel 1.

Produkterne fra kernereaktionerne sendes til vores Hot-lab (kaldes sådan da der arbejdes med hot-kemi/radioaktiv kemi). I hot-lab inkorporeres de radioaktive isotoper i molekyler, der har humanbiologisk interesse.

## Hvad er det, man ser med PET?

Vha. PET undersøger man biokemiske processer in vivo (i den levende organisme). Det er lettest at forklare ved nogle eksempler.

Et dårligt hjerte har næsten altid noget med blodgennemstrømningen at gøre. Enten som årsag eller som et symptom. Når blodgennemstrømningen skal undersøges kan man f.eks. bruge O-15 vand, N-13 ammoniak eller O-15 butanol. Det valgte sporstof sprøjtes ind i en vene, hvorefter man kan se blodgennemstrømningen af hjertet vha. en PET-skanner. Har dele i hjertet været uden blodgennemstrømning et stykke tid, kan man undersøge om hjertevævet er beskadiget. Her bruges sporstoffet F-18 FDG (fluorodeoxyglucose). Det er et monosaccharid, der bruges til at undersøge kroppens glucosemetabolisme, dvs. kroppens sukker-energiomsætning. Dødt væv har selvfølgelig ikke noget energiforbrug. Samme sporstof kan også bruges til at undersøge for nogle former for kræftkuder. Kræftceller har den egenskab, at de vokser meget hurtigere end andre celler, hvorfor de skal bruge meget mere energi end



Billede 6. De to billeder til højre er FDG-skanninger af kræftkuder. Billedet ovenover er et scan af en Parkinsonpatient over for en rask, hvor man har brugt sporstoffet F-DOPA.

4916 3388  
**CLAUS DAMM**  
 Udstyr til:  
 ★ steril produktion  
 ★ bioteknologi  
 ★ forskning  
 www.clausdamm.dk

andre celler. Med et FDG-skan kan man derfor se kræftformer, der får deres energi fra sukker, tidligere end ved andre diagnostiske metoder. PET kan også bruges til at studere hjernefunktioner. Man vælger f.eks. et sporstof, der specifikt vil binde sig til en receptor eller receptorgruppe. Først undersøges hjernen uden påvirkning og dernæst med direkte eller indirekte påvirkning. Forsøget gentages og forskellen bestemmes. Man kan også undersøge en gruppe af patienter mod en tilsvarende normal gruppe.

#### Billeddannelsen

PET er en forholdsvis ny teknik. Den første medicinske applikation var påvisningen af en hjernetumor i 1951 [3]. Billederne fremkom ved at placere det, der skulle optages, mellem to detektorer. En af de første PET-skannere ses på billede 4. Forsøgspersonerne ligner en mellemting mellem Médusa og én, der er ved at blive permanentet. I dag har man meget mere sofistikerede systemer, der består af flere ringe af detektorer, der hver især består af krystaller, der kan omdanne gammastrålingen til et elektrisk signal (billede 1).

Når en positronemitterende partikel henfalder, når positronen max. 1-2 mm, inden den sammensmelter med en elektron (billede 5). Det kaldes en annihilation, altså når to modsat ladede partikler forener sig under omdannelse af deres masse til energi [4]. Her sammensmelter en elektron og en positron og omdannes til energi i form af gammastråling (ifølge Albert Einstein  $E=mc^2$ ). Der skal både være masseenergi og impulsbevarelse, så der sker en udsendelse af gammastråling i to retninger (med samme energi: 511keV), 180° ift. hinanden. Man kender gammastrålingens hastighed (lysets hastighed), og man ved, at de to gammastråler fremkom ved en annihilation, der blev udsendt 180° ift. hinanden. Det betyder, at man ved at detektere tidspunktet og ved at koble de to gammastrålinger sammen, i teorien kan beregne, hvor annihilationen skete. Vi ved, at en positron bevæger sig meget kort, inden den forårsager en annihilation. Altså haves en metode til tredimensionalt at bestemme, hvor det PET-mærkede sporstof var, da det henfaldt.

Den beskrevne metode (»time of flight«) bruges dog ikke endnu. I stedet laver man en matematisk rekonstruktion af dataene for derved at fremstille et billede.

Ved detektion af tilpas mange af disse henfald kan man generere PET-billeder (billede 6).

I begyndelsen blev PET mest brugt i forskningsøjemed, men igennem de seneste 20 år er en klinisk pendant vokset frem. På verdensplan laves der i dag betydeligt flere kliniske PET-skanninger end forskningsskanninger. Det gælder ganske vist ikke for vores center i Århus, hvor ca. 75% af skanningerne sker i forskningsøjemed.

Den kliniske anvendelse af PET har gjort, at man siden 2000 har kunnet købe en PET/CT-skanner, hvor de to billeddiagnostiske discipliner er kombineret.

#### En lille aperitif til PET-radiokemi

Der findes to PET-centre i Danmark - et på Århus Kommunehospital og et på Rigshospitalet i København.

PET-radiokemi skiller sig ud fra anden kemi ved, at man arbejder med radioaktive isotoper med meget korte halveringstider. Det dikterer, hvad man kan, og i særdeleshed hvad man ikke kan. Man er tvunget til at gøre brug af synteser og oprensningmetoder, som forløber meget hurtigt, og som kan automatiseres. Vi kan typisk klare syntese og oprensning på mellem 5 minutter og 2 timer.

Denne artikel har omhandlet andre facetter af PET end netop kemien, det vil der imidlertid blive rådet bod på i de næste to artikler. Artikel 2 bringes i »dansk kemi« nr. 10 og handler om

sporstoffer, der er mærket med ilt-15, nitrogen-13 og fluor-18. Den sidste artikel bringes i nr. 11 og omhandler sporstoffer mærket med carbon-11.

E-mail-adresse:

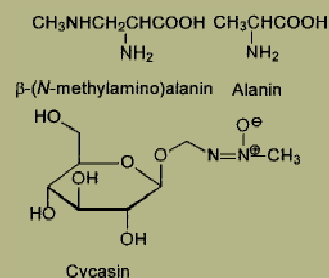
Svend Borup Jensen: svend@pet.auh.dk

#### Referencer

1. Gyldendals røde Fremmedord ordbog, 10 udgave ISBN 87-01-41132-2, side 590.
2. Kung H.F., 2001. Development of Tc-99m labeled tropanes: TRODAT-1, as a dopamine transporter imaging agent. Nucl. Med. Bio. 28:505-508.
3. Sweet, W.H., 1951. The use of nuclear disintegration in diagnosis and treatment of brain tumors. N. Engl. Med. 245:875-878.
4. Gomme J, 1997. Isotopteknik 1- radioaktive isotoper og ioniserende stråling i biologi og medicin. Gads Forlag 1 udgave, ISBN: 87-12-03048-1.

## Nyt om... flagermus

Under Anden Verdenskrig blev beboerne på Stillehavsoen Guam angrebet af en hjerne sygdom, der mindede om Parkinsons sygdom.



Man mente, at det skyldtes, at de pga. mangel på mad spiste frøene af en palme *Cycas circinalis*. Disse frø indeholder dels en »aparte« aminosyre  $\beta$ -methylaminoalanin (1). Alanin er en af de livsnødvendige aminosyrer, mens (1) er giftig. Dels indeholder de et stof, Cycasin, som formodes at være både neurotoksisk og mutagent.

Der er blot det problem, at beboerne skulle spise usandsynligt store mængder af cycasfrø, for at man kunne forklare fænomenet. De spiste imidlertid også store mængder af en katterstor flagermus »flying fox«. Denne flagermus yndlingsspis er cycasfrø, som den hver nat spiser to gange sin egen vægt af. Nyere undersøgelser synes at vise, at flagermusene opkoncentrerer giftstofferne, uden selv at tage skade af dem. Når menneskene spiser flagermusene, bliver de imidlertid forgiftede. Man kender noget tilsvarende ved muslingeforgiftninger, hvor muslingerne har spist giftige alger, hvilket ikke generer dem; men når mennesker spiser muslingerne, får de en dødelig forgiftning.

Carl Th.

Bats on the brain, New Scientist 6. april 2002, side 15; Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, Neurology, 58 2002: 956

Teknisk oversættelse – kemi og kemiteknik  
Forskrifter – Datablade – Vejledninger – Afhandlinger  
Engelsk – Fransk – Italiensk – Norsk  
**Tetralix**  
Postboks 323 • 2830 Virum  
Tlf.: 4583 5438 • Fax: 4583 5448 • e-mail: mail@tetralix.dk

