

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

16. Folker H, Jensen BM. Undersøgelse af udvalgte metoder til selvvurdering af helbred, livskvalitet og tilfredshed med behandling. *Ugeskr Læger* 2001; 24:3347-52.
17. Folker H. Selvvurdering af funktionsniveau hos en gruppe psykiatriske patienter ved indlæggelse og udskrivning. *Ugeskr Læger* 1992; 154:130-3.
18. Folker H, Kreiner S, Deleuran A et al. Undersøgelse af målekvalitet af sickness impact profile. *Ugeskr Læger* 1990;152:2352-4.
19. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:365-76.
20. Strömrgren A, Goldschmidt D, Grønvold M et al. Self-assessment in cancer patients referred to palliative care. *Cancer* 2002;94:512-20.
21. Strömrgren A, Grønvold M, Pedersen L et al. Symptomatology of cancer patients in palliative care: content validation of self-assessment questionnaires against medical records. *Eur J Cancer* 2002;38:788-94.
22. Grønvold M, Klee MC, Sprangers MA et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol* 1997;50:441-50.
23. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-6.
24. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen H et al. Dermatology life quality index: data from Danish inpatients and outpatients. *Acta Derm Venereol* 2000;80: 272-6.
25. Finlay AY, Kelly SE. Psoriasis - an index of disability. *Clin Exp Dermatol* 1987;12:8-11.
26. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K et al. Quality of life in 6497 Nordic patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;146:1-12.
27. Gupta MA, Gupta AK. The Psoriasis Life Stress Inventory: a preliminary index of psoriasis-related stress. *Acta Derm Venereol* 1995;75:240-3.
28. Fayers P, Machin D. Quality of life. Assessment, analysis and interpretation. West Sussex: John Wiley & Sons, 2000.
29. Thorsen H. Helbredsstatusmål. Erfaringer med Edinburgh Rehabilitation Status Scale og Nottingham Health Profile. København: Foreningen af Danske Lægestuderendes Forlag, 1995.
30. McDowell I, Newell C. Measuring health. A guide to rating scales and questionnaires. 2 ed. Oxford: Oxford University Press, 1996.
31. Velikova G, Stark D, Selby P. Quality of life instruments in oncology. *Eur J Cancer* 1999;35:1571-80.
32. Brazier J, Harper R, Jones NMB et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992;305:160-4.
33. Riazi A, Hobart JC, Lamping DL et al. Evidence-based measurement in multiple sclerosis: the psychometric properties of the physical and psychological dimensions of three quality of life rating scales. *Mult Scler* 2003;9:411-9.
34. Hays RD, Hadorn D. Responsiveness to change: an aspect of validity, not a separate dimension. *Qual Life Res* 1992;1:73-5.
35. Sommerlund B. Illustreret itemanalyse. Et arbejdsliv. Århus: Psykologisk Institut, 1997:45-54.
36. Grønvold M, Bjørner JB, Klee M et al. Test for item bias in a quality of life questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1995;48:805-16.
37. Gilbody SM, House AO, Sheldon T. Routine administration of Health Related Quality of Life (HRQoL) and needs assessment instruments to improve psychological outcome-a systematic review. *Psychol Med* 2002;32:1345-56.
38. Bjørner J, Damsgaard MT, Watt T et al. Dansk manual til SF-36. Et spørgeskema om helbredsstatus. København: Lægemiddel Industri Foreningen, 1997.
39. Klee M, Grønvold M, Machin D. Quality of life of Danish women: population-based norms of the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res* 1997;6:27-34.
40. Osoba D, Rodrigues G, Myles J et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16:139-44.

Molekylær billeddannelse med positronemissionstomografi og single photon emission computer tomography

Status og perspektiver

Professor Andreas Kjær

H:S Rigshospitalet, Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET, og
Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
Cluster for Molecular Imaging,

Molekylær billeddannelse muliggør noninvasive in vivo-studier på cellulært og molekylært niveau af fysiologiske og patologiske processer. Ved molekylær billeddannelse anvender man metodikker fra nuklearmedicin, optisk billeddannelse og magnetisk resonans. En række forhold og udviklingstendenser gør imidlertid de nuklearmedicinske metoder særlig velegnede til molekylær billeddannelse, hvilket er årsagen til, at deres anvendelse inden for feltet er i kraftig udvikling. I denne artikel vil status og perspektiver for anvendelse af de nuklear-

medicinske metoder inden for molekylær billeddannelse blive gennemgået.

Single photon emission computer tomography og positronemissionstomografi

Nuklearmedicinsk billeddannelse kan opdeles i teknikker, der benytter sig af radioaktive isotoper, der udsender gammastråling og teknikker, der benytter sig af radioaktive isotoper, der udsender positroner.

Hypptigt anvendte isotoper, der udsender gammastråling egnet til billeddannelse er f.eks. ^{99m}Tc , ^{111}In og ^{123}I . Disse isotoper kobles til en række biomolekyler, hvorved disses fordeling kan påvises vha. et gammakamera. Når der fremstilles tredimensionale billeder vha. tomografisk teknik kaldes dette *single photon emission computer tomography* eller blot SPECT. Forskellige isotoper udsender gammastråling med forskellige

energier, hvilket kan udnyttes til at adskille dem billedmæssigt. Det vil sige, det er muligt at mærke flere stoffer med hver deres isotop og efterfølgende samtidig optage billeder af fordelingen af hvert af stofferne. De hyppigst benyttede isotoper har halveringstider på timer til dage og fremstilles enten lokalt vha. en såkaldt generator eller leveres fra eksterne leverandører.

Eksempler på nuklearmedicinsk hyppigt anvendte isotoper, der udsender positroner er ^{18}F , ^{11}C , ^{15}O , ^{13}N og ^{124}I . Disse isotoper indbygges også i biomolekyler, hvis skæbne og fordeling kan følges og påvises vha. af en positronemissionstomografi (PET)-skanner. Når der udsendes en positron neutraliseres denne straks af en elektron (annihilation), og der udsendes to modsatrettede fotoner (180°). Det er disse samtidig udsendte fotoner, som en PET-skanner detekterer. Ved PET er det ikke muligt at adskille forskellige isotoper, da den udsendte stråling har samme energi. De hyppigst anvendte isotoper har halveringstider på få minutter til timer, hvilket oftest nødvendiggør, at de fremstilles lokalt, hvilket kræver en cyklotron.

Principielt kan alle biomolekyler mærkes med radioaktive isotoper velegnet til billeddannelse, så typisk vil udgangspunktet i molekylær billeddannelse være at identificere den proces, der skal påvises og et dertil egnet biomolekyle. Dette biomolekyle skal så efterfølgende mærkes med en radioaktiv isotop, der er velegnet til billeddannelse. Det er væsentligt at understrege, at mængden af biomolekyle, der skal mærkes, er meget lille, og derfor er risikoen for bivirkninger ikke noget problem i praksis.

Det medicinske paradigmeskift og molekylær billeddannelse

Udviklingen i retning af individualiseret, skræddersyet behandling, det såkaldte medicinske paradigmeskift, har med-

Molekylær billeddannelse bruges til påvisning af molekylære og cellulære processer i levende, intakte organismer

ført et behov for at kunne diagnosticere på cellulært og molekylært niveau. En række af de metoder, som anvendes inden for molekylærbiologien i dag, er dog kun anvendelige til laboratoriemæssigt in vitro-brug og altså ikke i det intakte levende væsen. Det er her den molekylære billeddannelse har sin betydning, idet metoderne sigter mod anvendelse i levende, intakte dyr eller mennesker. Metoderne kan i dag anvendes til påvisning af så mangeartede processer som organfunktioner, metabolisme, apoptose, cellulær trafik og differentiering, mængde af receptorer og genekspression. Eksempler på nogle sporstoffer, der anvendes, og de processer, de påviser, er anført i **Tabel 1**.

Gen- og stamcelleterapi

Indførelse af genterapi ved udvalgte sygdomme har medført et behov for at kunne følge effekten af behandlingen. Ved hjælp af reporter genteknik er det muligt at indsætte et såkaldt reporter gen i relation til det terapeutiske gen, således at det terapeutiske gen og reporter genet udtrykkes samtidig. Det terapeutiske gen kunne f.eks. kode for vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF), der medfører karnydannelse og bl.a. benyttes til patienter med svær iskæmisk hjertesygdom. Reporter genet kunne f.eks. være genet for herpes simplex virus type 1-thymidinkinase (HSV1-tk) [1]. For at påvise, hvor HSV1-tk udtrykkes/dannes, benyttes en såkaldt reporterprobe, der er et stof, som er radioaktivt mærket og optages i celler, hvor det forforyles af HSV1-tk, hvorefter det ikke

Tabel 1. Eksempler på nogle positronemissionstomografi (PET)- og *single photon emission computer tomography* (SPECT)-sporstoffer, der anvendes for øjeblikket, og hvilke sygdomme der kan diagnosticeres vha. dem.

Sporstof	PET/SPECT	Påvist proces	Praktisk anvendelse
^{18}F]FDG	PET	Glykolytisk aktivitet	Diverse cancerformer
^{11}C]Cholin	PET	Membransyntese	Prostatacancer
^{18}F]FLT	PET	DNA-syntese/celleproliferation	Tumorrespons ved terapi
^{11}C]methionin	PET	Aminosyretransport	Visse cancerformer
^{18}F]FMISO	PET	Hypoksi	Tumorhypoksi mhp. strålefølsomhed
^{64}Cu]ATSM	PET	Hypoksi	Tumorhypoksi mhp. strålefølsomhed
^{111}In]Octreotid	SPECT	Somatostatinreceptorer	Neuroendokrine tumorer
^{123}I]MIBG	SPECT	Noradrenalintransport	Sympatisk innervation, fæokromocytomer
$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Annexin V	SPECT	Apoptose	Afstødningreaktioner, akut myokardieinfarkt

FDG: Fluoro-deoxyglukose, FLT: Fluoro-deoxythymidin; FMISO: Fluoromisonidazol; ATSM: Diacetyl-methylthiosemicarbazon; MIBG: Metaiodobenzylguanidin.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

længere kan forlade cellen (Figur 1). På denne måde ophobes det radioaktivt mærkede stof i celler, der udtrykker HSV1-tk og VEGF. Man har således et system, hvormed man kan kontrollere, om og hvor det terapeutiske gen udtrykkes. Undersøgelsen kan gentages evt. efter indgift af en ny dosis radioaktivt mærket probe [2].

Et andet og lovende reporter-genprincip inden for nuklear-medicinsk billeddannelse er brug af genet, der koder for den membranbundne natriumjodidsymporter (NIS) [3]. Når denne udtrykkes, optages jodid i cellerne, hvilket betyder, at reporterproben i dette tilfælde blot kan være jod. Radioaktivt jod eksisterer både til billeddannelse vha. SPECT (f.eks. ^{123}I) og til billeddannelse vha. PET (f.eks. ^{124}I), idet førstnævnte udsender gammastråling og sidstnævnte positroner.

Forsøg med mærkning af stamceller med hhv ^{111}In og ^{18}F -FDG mhp. at kunne følge stamcellerne synes ligeledes at være lovende [4].

Apoptose

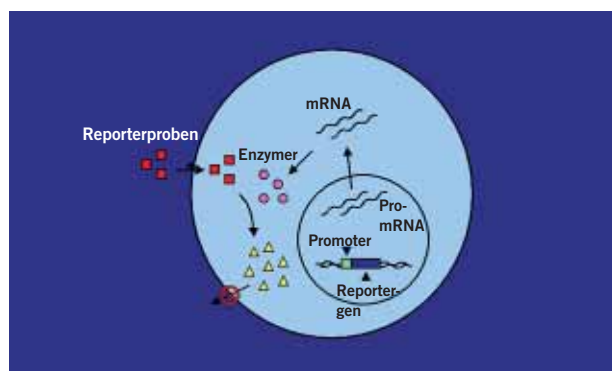
Specifikke markører for programmeret celledød – apoptose – er også tilgængelige til brug for nuklearmedicinsk billed-dannelse [5]. Ved anvendelse af disse kan man allerede i den akutte fase ved et myokardieinfarkt afgrænse det apoptotiske område og dermed forudsige, hvor stort et område der vil gå til grunde. Dette kan formentlig på længere sigt støtte valg af terapeutisk strategi. Også til påvisning af afstødningssreaktioner efter hjertetransplantation synes billeddiagnostiske apoptosemarkører at kunne anvendes. Apoptosemarkører som Annexin V mærket med $^{99\text{m}}\text{Tc}$ har også relevans i onkologisk sammenhæng og kan måske benyttes i risikostratificering ved aterosklerose, idet der synes at være sammenhæng med stabiliteten af plaques og apoptose.

Tidlig diagnostik og monitorering af terapi

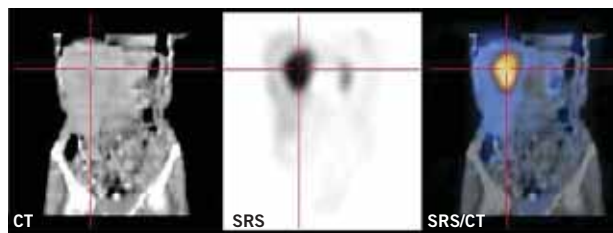
Baseret på forskning i forskellige sygdommes patofysiologi er der identificeret en række specifikke biomarkører på såvel gen som proteinniveau. Disse kan identificeres vha. radioaktivt mærkede ligander, der binder sig til biomarkørerne. Eksempelvis udtrykker tumorceller visse cancerspecifikke egenskaber (f.eks. receptorer), der kan bruges som mål for billeddannelse. På længere sigt vil en påvisning af endogen genekspression også kunne benyttes til in vivo-påvisning af aktive sygdomsprocesser. Ved gentagne undersøgelser kan man endvidere følge respons på behandling ved f.eks. kræftsygdomme. Den i dag hyppigt benyttede PET-undersøgelse for cancer er baseret på øget glykolytisk aktivitet og opregulerede glukosetransportører i cancerceller og dermed øget optag af glukoseanlogen FDG. Metoden er relativ uspecifik og vil formentlig efterhånden blive afløst af mere specifikke billeddiagnostiske metoder for de enkelte kræftformer.

Lokal stråleterapi

Når en tumor er påvist vha. en specifik ligand, der er mærket



Figur 1. Eksempel på reporter-genteknik anvendt til nuklearmedicinsk molekylær billeddannelse: Reporter-genet koder for herpes simplex virus 1-thymidin-kinase (HSV1-tk), der kan fosforylere en række stoffer. Reporterproben er et radioaktivt mærket stof, der let passerer over celledembranen. Når reporter-genet udtrykkes, dannes der HSV1-tk, der fosforylerer den radioaktivt mærkede probe (fx [^{18}F]fluoroganciclovir), hvorefter denne ikke kan forlade cellen. På denne måde ophobes radioaktivt mærket probe i celler, hvor reporter-genet udtrykkes. Denne radioaktivitet kan påvises vha. *single photon emission computer tomography* (SPECT) eller positronemissionstomografi (PET) afhængigt af den anvendte radioaktive isotop.



Figur 2. Eksempel på påvisning af neuroendokrin tumor (VIPom) i leveren vha. somatostatinreceptorskintigrafi (SRS). Somatostatinreceptorskintigrafien er fusioneret med computertomografi (CT).

radioaktivt mhp. billeddannelse, kan denne påvisning efterfølgende danne udgangspunkt for lokal stråleterapi. Liganden mærkes i så fald efterfølgende med en radioaktiv isotop, der udsender korttrækkende og skadelig alfa- eller beta-stråling, hvorved tumor og metastaser bliver lokalt strålebehandlet uden nævneværdig stråling til andre organer. Dette princip benyttes allerede i dag ved visse neuroendokrine tumorer, der kan påvises på baggrund af deres overfladereceptorer, når ligander for disse mærkes med f.eks. gammaemittere (Figur 2).

De receptorspecifikke stoffer mærkes så efterfølgende med betaemittere og indgives mhp. lokal stråleterapi: et eksempel på dette princip er diagnostik vha. ^{111}In -Octreotid-skintigrafi baseret på tumorernes overekspression af somatostatinreceptorer og behandling med f.eks. ^{90}Y og ^{177}Lu , der udsender betastråling, bundet til stoffer med affinitet for somatostatinreceptorer [6]. Princippet kan også anvendes med isotoper bundet til monoclonale antistoffer. I øjeblikket foregår der forsøg med dette i behandling af ovariecancer (^{211}At) [7] og visse lymfomer (^{131}I) [8].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Fordele ved molekylær billeddannelse med radioaktive isotoper

Høj følsomhed
Dynamisk helkropsundersøgelse
Kvantitativ
Stort udvalg af radioaktive isotoper med passende halveringstider
Nemt at overføre metoder fra dyr til klinik (translationel forskning)
Mulighed for lokal stråleterapi
Moden teknologi
Ekspertise tilgængelig på nuklearmedicinske afdelinger

Billedfusion

I dag kombineres de nuklearmedicinske metoder til molekylær billeddannelse oftest med morfologiske billedmodaliteter som computertomografi og magnetisk resonans-skanning. Fremover vil man herudover også i stigende grad se multimodalitetsmolekylær billeddannelse, hvor f.eks. nuklearmedicinsk og optisk billeddannelse kombineres. Således er kombinerede reporter gener til dette allerede benyttet eksperimentelt [9].

Udvikling af lægemidler

Ved udvikling af lægemidler har molekylær billeddannelse også væsentlig betydning [10]. Ved hjælp af især PET-teknologi kan man kvantificere optagelse og fordeling af nye potentielle lægemidler. Man kan fastlægge effektive doser baseret på antallet af receptorer og lægemiddelkoncentrationen. Der er ingen tvivl om, at molekylær billeddannende teknikker vil accelerere og billiggøre disse faser af lægemiddeludviklingen.

Konklusion og perspektiver

Molekylær billeddannelse åbner mulighed for at studere normale og patologiske mekanismer ikkeinvasivt hos mennesker og dyr. Med adgang til disse teknikker kan de molekylærbiologiske landvindinger nu benyttes til tidlig diagnostik og en nøjere karakterisering af sygdomme, således at disse kan behandles mere målrettet og individualiseret. Også udvikling af lægemidler kan accelereres og billiggøres gennem brug af molekylær billeddannelse. Blandt de mange forskellige teknikker inden for molekylær billeddannelse har de nuklearmedicinske teknikker det største potentiale for translationel anvendelse, idet de kan benyttes til både dyr og mennesker. For at udnytte dette potentiale fuldt ud, bør der være adgang til dyreeksperimentelle faciliteter i tæt relation til de kliniske faciliteter inden for nuklearmedicinen, og det er da også en tendens, man ser ved en række førende centre inden for molekylær billeddannelse med nuklearmedicinsk metodik.

Korrespondance: *Andreas Kjær*, KF-4011, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: kjaer@mfi.ku.dk

Antaget: 16. marts 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Gambhir SS, Barrio JR, Phelps ME et al. Imaging adenoviral-directed reporter gene expression in living animals with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:2333-8.
2. Avril N, Bengel FM. Defining the success of cardiac gene therapy: how can nuclear imaging contribute? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:757-71.
3. Dadachova E, Carrasco N. The Na/I symporter (NIS): imaging and therapeutic applications. *Semin Nucl Med* 2004;34:23-31.
4. Brenner W, Aicher A, Eckey T et al. 111In-labeled CD34+ hematopoietic progenitor cells in a rat myocardial infarction model. *J Nucl Med* 2004;45:512-8.
5. Blankenberg F, Mari C, Strauss HW. Imaging cell death in vivo. *Q J Nucl Med* 2003;47:337-48.
6. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Valkema R et al. Peptide receptor radionuclide therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:234-45.
7. Andersson H, Elgqvist J, Horvath G et al. Astatine-211-labeled antibodies for treatment of disseminated ovarian cancer: an overview of results in an ovarian tumor model. *Clin Cancer Res* 2003;9(10 Pt 2):3914S-21S.
8. Vose JM. Bexxar: novel radioimmunotherapy for the treatment of low-grade and transformed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Oncologist* 2004;9:160-72.
9. Ray P, De A, Min JJ et al. Imaging tri-fusion multimodality reporter gene expression in living subjects. *Cancer Res* 2004;64:1323-30.
10. Maclean D, Northrop JP, Padgett HC et al. Drugs and probes: the symbiotic relationship between pharmaceutical discovery and imaging science. *Mol Imaging Biol* 2003;5:304-11.