

- gence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991;324:370-6.
6. Davis P, Lay-Yee R, Briant R et al. Adverse events in New Zealand public hospitals I: occurrence and impact. *N Z Med J* 2002;115:U271.
  7. Thomas EJ, Studdert DM, Burstin HR et al. Incidence and types of adverse events and negligent care in Utah and Colorado. *Med Care* 2000;38:261-71.
  8. Unbeck M, Schildmeijer K, Henriksson P et al. Is detection of adverse events affected by record review methodology? *Patient Saf Surg* 2013;7:10.
  9. Sammer CE, Lykens K, Singh KP et al. What is patient safety culture? *J Nurs Scholarsh* 2010;42:156-65.
  10. Huang DT, Clermont G, Kong L et al. Intensive care unit safety culture and outcomes: a US multicenter study. *Int J Qual Health Care* 2010;22:151-61.
  11. Morello RT, Lowthian JA, Barker AL et al. Strategies for improving patient safety culture in hospitals: a systematic review. *BMJ Qual Saf* 2013;22:11-8.
  12. Pronovost P. Interventions to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU: the Keystone Intensive Care Unit Project. *Am J Infect Control* 2008;36:S171-S175.
  13. Timmel J, Kent PS, Holzmueller CG et al. Impact of the Comprehensive Unit-based Safety Program (CUSP) on safety culture in a surgical inpatient unit. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2010;36:252-60.
  14. Simpson KR, Knox GE, Martin M et al. Michigan Health & Hospital Association Keystone Obstetrics: a statewide collaborative for perinatal patient safety in Michigan. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2011;37:544-52.
  15. Cooper M, Makary MA. A comprehensive unit-based safety program (CUSP) in surgery: improving quality through transparency. *Surg Clin North Am* 2012;92:51-63.
  16. Wick EC, Hobson DB, Bennett JL et al. Implementation of a surgical comprehensive unit-based safety program to reduce surgical site infections. *J Am Coll Surg* 2012;215:193-200.
  17. Marsteller JA, Sexton JB, Hsu YJ et al. A multicenter, phased, cluster-randomized controlled trial to reduce central line-associated bloodstream infections in intensive care units. *Crit Care Med* 2012;40:2933-9.
  18. Hudson P. Implementing safety culture in a major multi-national. *Safety Science* 2007;45:697-722.
  19. Pronovost PJ, Goeschel CA, Marsteller JA et al. Framework for patient safety research and improvement. *Circulation* 2009;119:330-7.
  20. Sammer CE, James BR. Patient safety culture: the nursing unit leader's role. *Online J Issues Nurs* 2011;16:3.
  21. Frankel AS, Leonard MW, Denham CR. Fair and just culture, team behavior, and leadership engagement: The tools to achieve high reliability. *Health Serv Res* 2006;41:1690-709.
  22. Kirk S, Parker D, Claridge T et al. Patient safety culture in primary care: developing a theoretical framework for practical use. *Qual Saf Health Care* 2007;16:313-20.
  23. Agency for Healthcare Research and Quality. Surveys on Patient Safety Culture and supplemental documents. <http://www.ahrq.gov/qual/patientsafetyculture> (25. nov 2012).
  24. Center for Healthcare Quality and Safety. Safety Attitude Questionnaires and supplemental documents. <https://med.uth.edu/chqs/surveys/safety-attitudes-and-safety-climate-questionnaire> (25. nov 2012).
  25. Etchegaray J, Thomas EJ. Comparing two safety culture surveys; Safety Attitude Questionnaire and Hospital Survey on Patient Safety. *BMJ Qual Saf* 2012;21:490-8.
  26. Koncern Plan og Udvikling. Medarbejdernes vurdering af patientsikkerhedskulturen 2006 - spørgeskemaundersøgelse blandt medarbejdere på hospitalerne og i psykiatrisygdomheden i Region Hovedstaden. København: Peter Dyrvig Grafisk Design/PJ Schmidt A/S, 2007.
  27. Madsen MD. Sikkerhedskultur på sygehuse - resultater fra en spørgeskemaundersøgelse i Frederiksborg Amt. Hovedrapport. Risø-R-1471(DA). Roskilde: Forskningscenter Risø, 2004.
  28. Feitelberg SP. Patient safety executive walkarounds. *Perm J* 2006;10:29-36.
  29. Weaver SJ, Lubomski LH, Wilson RF et al. Promoting a culture of safety as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:369-74.

## Hyperpolariseret magnetisk resonans kan in vivo kvantificere cellulær metabolisme

Christoffer Laustsen<sup>1,2</sup>, Jan Henrik Ardenkjaer-Larsen<sup>2,3,4</sup>, Michael Pedersen<sup>1</sup>, Steffen Ringgaard<sup>1</sup> & Hans Stødkilde-Jørgensen<sup>1</sup>

### STATUSARTIKEL

- 1) MR Centret, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet
- 2) Dansk Center for Magnetisk Resonans, Hvidovre Hospital
- 3) GE Healthcare, København
- 4) Danmarks Tekniske Universitet

Ugeskr Læger  
2014;176:V11120646

En stor udfordring ved mange sygdomme er at overvåge og forstå de patologiske stofskiftemønstre, der er knyttet til sygdommen. Det gælder en række endokrinologiske sygdomme, hvor diabetes er en af de mest fremtrædende. Det samme gælder hjerte-kar-sygdomme, hvor diætetisk mønster og livsstil er en del af ætiologien. Kræftcellers stofskifte har i de senere år tiltrukket sig særlig opmærksomhed, idet cellerne ved omsætningen af både sukker og aminosyrer viser forskelle fra normalt væv. Disse afvigelser kan udnyttes til individualiseret og generelt bedret diagnostik og terapi.

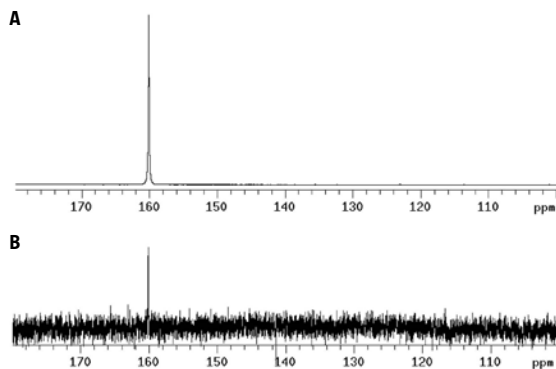
Hyperpolariseret MR-spektroskopi (MRS) er en teknik, ved hvilken man kan koncentrationsbestemme en række metaboliske produkter fra omsætningen af sukkerstoffer og aminosyrer. Af tekniske årsager baseres hyperpolarisering ofte på <sup>13</sup>C-atomet (en stabil, MR-aktiv kerne), som kan indsættes i bio-

logisk aktive molekyler. F.eks. har hyperpolariseret <sup>13</sup>C-pyruvat tiltrukket sig særlig opmærksomhed, idet pyruvat (slutproduktet i glykolyse) reduceres gennem laktatdehydrogenase til laktat. Alternativt kan pyruvat undergå enzymatisk reaktion med glutamat til alanin, eller pyruvat kan indgå i Krebs' cyklus via pyruvatdehydrogenase med frigivelse af CO<sub>2</sub>, der igen er i ligevægt med bikarbonat, hvorved man i nogle tilfælde kan få information om pH-værdi. Måling af pyruvatdehydrogenaseaktiviteten giver desuden information om iltmætningen i vævet. En umiddelbar fordel ved hyperpolariseret MRS er, at de beregnede koncentrationssværdier af eksempelvis pyruvat, laktat, alanin og CO<sub>2</sub>/bikarbonat kan kombineres med simultant optagne højopløselige proton-MR-billeder, hvorved man opnår en præcis anatomisk lokalisering af den metaboliske aktivitet i vævet.

Hyperpolariseret MRS har nu været tilgængelig i


**FIGUR 1**

Forskelle i signal-støj-forhold (S/N) imellem hyperpolariseret MR-spektroskopi (MRS) (A) og standard-MRS (B) ved koncentrationsbestemmelse af urea i vandopløsning (59,6 mM  $^{13}\text{C}$ -urea). Ved sammenligning af S/N skal optagetiden tages i betragtning. Selv ved 1 s optagetid (A) er S/N langt bedre ved hyperpolariseret MRS end ved standard-MRS, som i dette tilfælde er optaget over 65 t. (B). Forskellen illustrerer den langt større følsomhed ved hyperpolariseret MRS [11].



nogle år til eksperimentel brug hos gnavere. Senest er polariseringsteknikken blevet opskaleret, således at den kan anvendes hos store dyr og mennesker. I litteraturen ser man derfor nu de første resultater af patientstudier.

### EKSEMPLER PÅ PATOFYSIOLOGISK UDREDNING MED HYPERPOLARISERET MR-SPEKTROSKOPI

Hyperpolariseret MRS baseret på f.eks.  $^{13}\text{C}$ -pyruvat har med held været anvendt til tumorgraduering i eksperimentelle modeller for prostatacancer. De kvantitative mål for pyruvats nedbrydningsprodukter kan sammenstilles således, at de korrelerer med malignitetsgraden [1]. Senest har man fra University of California publiceret de første kliniske studier, hvori der indgår patienter med prostata [2]. Her er påvist en tidlig og anatomisk mere detaljeret diagnostik af human prostatacancer, hvilket ikke var muligt med andre metoder. De involverede patienter havde med andre metoder fået påvist unilateral cancer, hvor man med hyperpolariseret MRS kunne påvise bilateral cancer hos flere. I andre studier har man for nylig påvist en signifikant øget hyperpolariseret laktatproduktion i en lymfommodeller og i human glioblastom-xenograftmodeller, og det blev konkluderet, at hyperpolariseret MRS har potentiel klinisk betydning i prognose og monitorering af den terapeutiske respons i behandlingen af cancer [3, 4]. Med hyperpolariseret  $^{13}\text{C}$ -pyruvat er der hos rotter med implantede humane glioblastomceller påvist en signifikant reduktion i laktat-pyruvat-forholdet efter behandling

med temozolomid [5]. Lignende terapeutiske studier, der beror på associeringen mellem malign transformation og stigende glykolyse med forøget intracellulær laktat, er blevet foretaget med andre eksperimentelle dyremodeller. F.eks. har man i et nyligt publiceret præklinisk studium fundet, at injektion af hyperpolariseret  $^{13}\text{C}$ -pyruvat var anvendelig til belysning af den positive effekt af combretastatin-A4-fosfat (målrettet mod angiogenesis) på tumorvæksten hos en mus med subkutan inokulerede lymfomceller [6].

Hyperpolariseret  $^{13}\text{C}$ -pyruvat kan også anvendes ved andre sygdomme, der er karakteriseret ved generelle metaboliske forandringer. MacKenzie *et al* har anvendt hyperpolariseret MRS i en dyreeksperimentel arthritismodel, hvor man påviste en øget laktatdehydrogenasekatalyseret omdannelse af pyruvat til laktat i inflammatoriske områder [7]. Endvidere er den enzymatiske konvertering af hyperpolariseret  $^{13}\text{C}$ -pyruvat til  $^{13}\text{C}$ -laktat,  $^{13}\text{C}$ -acetylkarnitin,  $^{13}\text{C}$ -citrat og  $^{13}\text{C}$ -glutamat belyst *in vivo* med subsekundtemporal opløsning i perfunderede rottehjerter [8]. Disse resultater er siden blevet udbygget med *in situ*-målinger af hjertets pyruvatomsætning [9]. Netop nu udføres der ved flere centre i USA studier af metaboliske forandringer i væv som følge af diabetes. Blandt andet har man i et studie af det diabetiske hjerte påvist en signifikant reduktion i pyruvatdehydrogenaseaktiviteten [10].

### HYPERPOLARISERET MR-SPEKTROSKOPI: TEKNISK BESKRIVELSE

Med klinisk anvendt MRS er der naturligvis en nedre grænse for, hvilke molekylekoncentrationer der kan bestemmes inden for en rimelig skanningstid. Ved hyperpolariseret MRS øges følsomheden med en faktor over 10.000 (Figur 1) [11]. Bestemte atomer i biologisk aktive molekyler mærkes (hyperpolariseres) og kan indgives intravenøst. Disse molekyler, hvor udvalgte atomer er hyperpolariserede, defineres som bioprober. Sensitiviteten i hyperpolariseret MRS af-

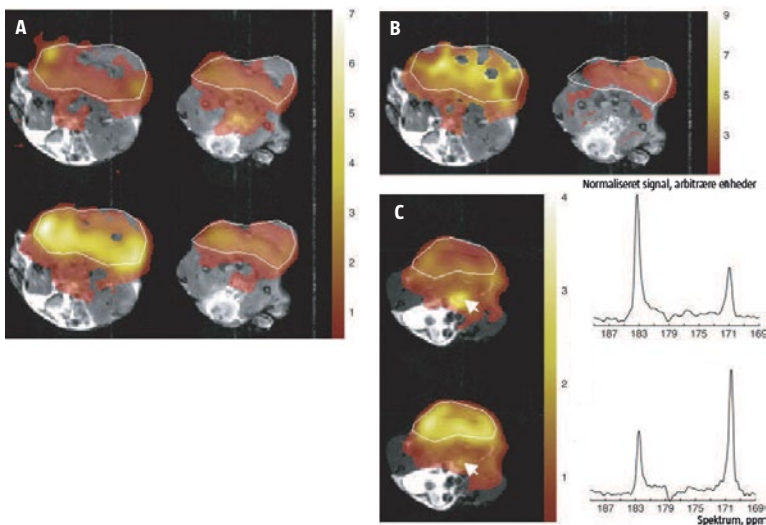
### FAKTABOKS

Ved hyperpolariseret MR forøges skannerfølsomheden med op til 10.000 gange.

De første undersøgelser af patienter med prostatakræft udføres nu i USA med hyperpolariseret  $^{13}\text{C}$ -pyruvat.

I dyremodeller har hyperpolariseret MR foruden ved kræftsygdomme vist sit store potentiale ved måling af metaboliske forandringer ved en række organsygdomme, f.eks. som følge af diabetes eller vævsiskæmi.

Ved hyperpolariseret MR kan der simultant foretages dynamiske undersøgelser af en række forskellige hurtigtforløbende metaboliske processer (1-2 min). Metoden baseres på intravenøs injektion af en hyperpolariseret prøve af den metabolit, man ønsker at følge, f.eks.  $^{13}\text{C}$ -pyruvat.



Resultater fra hyperpolariseret MR-spektroskopi (MRS) baseret på  $1\text{-}^{13}\text{C}$ -pyruvat i en lymfommouse-model overlæg et  $T_1$ -vægtet MR-billede. Resultatet viser situationen 24 t. før (venstre) og efter (højre) behandling med etoposid [3]. **A.**  $1\text{-}^{13}\text{C}$ -pyruvat- (øverst) og  $1\text{-}^{13}\text{C}$ -laktatbillede (nederst). **B.** Laktat-pyruvat-ratio-billede. **C.** MRS-billede med pyruvatmærkning øverst og laktatmærkning nederst; MRS-spektrum fra billedet viser øverst tumor indeholdt i *region of interest* og nederst blodkar (pil) [3].

hænger af flere faktorer, såvel den specifikke metaboliske aktivitet som koncentrationen af den anvendte bioprobe. Afhængigt af hvilke kulstofatomer i et givet molekyle man polariserer, kan man kvantitativt bestemme produkter fra forskellige nedbrydningsveje. Polariseringen finder sted uden for MR-skanneren i en polarisator, hvor en given atomkerne, f.eks.  $^{13}\text{C}$ , i det aktive molekyle hyperpolariseres med mikrobølgebestråling ved en temperatur nær 1 grad Kelvin. I løbet af få sekunder opvarmes stoffet til stuetemperatur og indsprøjtes i patienten. Mærkning med  $^{13}\text{C}$  ændrer ikke molekylernes biologiske eller farmakokinetiske egenskaber.

En begrænsende faktor ved hyperpolariserede bioprober er, at det kun er hurtigtforløbende biokemiske processer (maks. 1-2 min), der kan registreres. **Tabel 1** viser en række bioprober, der hidtil er anvendt på forsøgsdyr. En del af disse har afgjort også en potentiel anvendelse i humanundersøgelser, f.eks. fumarat, som omdannes til malat. Netop forholdet imellem fumarat og malat anvendes som biomarkør for celledød ved bl.a. cancer [6, 12]. Foruden naturligt forekommende biologiske molekyler er det også muligt at anvende specialdesignede molekyler, som ikke omsættes metabolisk i kroppen. Disse kan bruges som kvantitative angiografi- og perfusionsmarkører [13].

$^{13}\text{C}$ -MRS nødvendiggør særlige udvidelser af standard-MR-systemerne, hvilket dog allerede er muligt på flere kliniske skannere. Desuden stilles der særlige krav til pulsskener og til de anvendte

**TABEL 1**

Bioprober som er anvendt i eksperimentel sammenhæng. Pyruvatproberne indgår nu i humane undersøgelser, og flere af de andre forventes i fremtiden at blive introduceret til klinisk anvendelse.

Bioprobe	Biokemisk registrering
$1\text{-}^{13}\text{C}$ -pyruvat	LDH-aktivitet NADH/NAD+ ALT-aktivitet PDH-aktivitet Intracellulær pH PC-aktivitet Krebs' cyklus
$2\text{-}^{13}\text{C}$ -pyruvat eller $1,2\text{-}^{13}\text{C}$ -pyruvat	PDH-aktivitet Krebs' cyklus
$1,4\text{-}^{13}\text{C}$ -fumarat	Fumaraseaktivitet Nekrose
$1\text{-}^{13}\text{C}$ -laktat	LDH-aktivitet ALT-aktivitet PDH-aktivitet
$1\text{-}^{13}\text{C}$ -alanin	ALT-aktivitet PDH-aktivitet
$1\text{-}^{13}\text{C}$ -acetat	Karnitinacetyltransferaseaktivitet Acetyl-CoA-syntetaseaktivitet Krebs' cyklus
$2\text{-}^{13}\text{C}$ -fruktose	Hexokinase GLUT5-transporter
$1\text{-}^{13}\text{C}$ -glutamat	ALT-aktivitet $\alpha$ -ketoglutarat
$1\text{-}^{13}\text{C}$ -urea	Perfusion Ureagradiant
HP001	Angiografi Perfusion
$\text{H}_2\text{O}$	Angiografi Perfusion
Dehydroaskorbat (C-vitamin)	Redox
$^{13}\text{C}$ -bikarbonat	Carbonanhydraseaktivitet pH
$5\text{-}^{13}\text{C}$ -glutamin	Glutaminaseaktivitet
2-keto[ $1\text{-}^{13}\text{C}$ ]isocaproat	BCAT-aktivitet Glutamat

ALT = Alanin-transaminase; BCAT = *branched-chain amino acid transaminase*; LDH = laktatdehydrogenase; NAD = niacin-adenin-dinukleotid; PC = pyruvatkarboxylase; PDH = pyruvatdehydrogenase

radiofrekvensspoler. Der findes i dag flere spoleproducenter, der fremstiller  $^{13}\text{C}$ -spoler til klinisk anvendelse. På grund af den korte halveringstid for hyperpolariseret  $^{13}\text{C}$  i væv er det nødvendigt med specielle MR-sekvenser, der anvender signalet optimalt. Man bruger i dag typisk 5D-sekvenser, der ud over de tre spatielle dimensioner optager den tidslige og den spektrale udvikling. De nyeste instrumenter muliggør simultane undersøgelser med flere bioprober.

## SIKKERHED, STERILITET OG KLINISK ANVENDELIGHED

Fremstilling af hyperpolariserede bioprober til injektion kræver, at særlige instrumenter er placeret i umiddelbar nærhed af MR-skanneren. De sterile bioprober er i et lukket system, som reducerer komplikationer og letter håndteringen. En steril produktion af bioprober kræver dedikerede personer med farmakologisk ekspertise og sterile rum til pakning af prøverne. Da de fleste af disse bioprober er naturlige metabolitter, som allerede i dag anvendes i andre sammenhænge, forventes det ikke, at de vil være specielt svære at få klinisk accepteret som endogene substrater.

Eksempelvis virker metabolitten  $^{13}\text{C}$ -pyruvat som et endogent stof, der selv i relativt høje doser tåles særdeles godt i kroppen. Dog skal man være opmærksom på, at hyperpolariserede bioprober ofte injiceres i koncentrationer, der overgår de fysiologiske niveauer. Dette forhold nødvendiggør in vivo-biotoksicitetsundersøgelser med hensyn til evaluering af dosisrespons og dosissikkerhed.

I USA anvendes hyperpolariseret MRS nu i kliniske studier. I Europa mangler man endnu sundhedsmyndighedernes godkendelse til generel klinisk anvendelse.

## HYPERPOLARISERET MR-SPEKTROSKOPI I FORHOLD TIL ANDRE SKANNINGSTEKNIKKER

Hyperpolariseret MRS minder på flere måder om PET; specielt kan man sammenligne med de kortlivede biomarkører i PET.

Ved begge teknikker bruger man mærkede biologiske molekyler, som i opløsning indgives intravenøst. Der er endvidere tale om dynamiske undersøgelser, hvor man kan følge processer over tid. Hyperpolarisering er mindre følsom end PET, men er uden ioniserende stråling og er instrumentmæssigt simple og billigere. Den betydeligste forskel ligger dog i, at hyperpolariseret MRS, foruden højopløste anatomiske informationer om udspringet af metaboliske processer, også muliggør kvantitativ bestemmelse af indgående biokemiske komponenter, typisk for flere metaboliske processer på samme tid. Dette kan ikke opnås med PET. For eksempel viser fluordeoxyglukose (FDG)-PET-optagelse/akkumulation af FDG med stor følsomhed, mens indgift af hyperpolariseret pyruvat ikke kun giver kvantitative mål for optagelse/akkumulation af pyruvat, men samtidig også for omdannelsen til alanin, laktat og bikarbonat. Alle disse mål giver et billede af oxidativ fosforylering og om anaerob metabolisme. Forskellene mellem hyperpolariseret MRS og PET betyder, at de to teknologier i mange tilfælde vil være komplementære teknikker.

## KONKLUSION

Kvantificering og billedrepræsentation af hyperpolariserede eksogene molekyler har en potentiel vigtig rolle i fremtidens diagnostik og i forståelsen af cellulær biologi ved en lang række sygdomme. I USA er man nået relativt langt med hensyn til klinisk anvendelse. I Europa er specielt universitetshospitalerne i Oxford og Cambridge langt fremme. I Danmark vil man på både Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital have denne teknologi til rådighed i slutningen af 2013.

**KORRESPONDANCE:** Hans Stødkilde-Jørgensen, MR Centret, Institut for Klinisk Medicin, Aarhus Universitet, Brendstrupgaardsvej 100, 8200 Aarhus. E-mail: [hsj@mr.au.dk](mailto:hsj@mr.au.dk)

**ANTAGET:** 14. juni 2013

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 19. august 2013

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [Ugeskriftet.dk](http://Ugeskriftet.dk)

## LITTERATUR

1. Albers MJ, Bok R, Chen AP et al. Hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  lactate, pyruvate, and alanine: noninvasive biomarkers for prostate cancer detection and grading. *Cancer Res* 2008;68:8607-15.
2. Nelsson SJ. Preclinical & clinical applications of hyperpolarized contrast agents. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2011;19:8349.
3. Day SE, Kettunen MI, Gallagher FA et al. Detecting tumor response to treatment using hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Nat Med* 2007;13:1382-7.
4. Park I, Larson PE, Zierhut ML et al. Hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  magnetic resonance metabolic imaging: application to brain tumors. *Neuro Oncol* 2010;12:133-44.
5. Park I, Bok R, Ozawa T et al. Detection of early response to temozolomide treatment in brain tumors using hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  MR metabolic imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:1284-90.
6. Bohndiek SE, Kettunen MI, Hu DE et al. Detection of tumor response to a vascular disrupting agent by hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  magnetic resonance spectroscopy. *Mol Cancer Ther* 2010;9:3278-88.
7. MacKenzie JD, Yen Y-F, Mayer D et al. Detection of inflammatory arthritis by using hyperpolarized  $^{13}\text{C}$ -pyruvate with MR imaging and spectroscopy. *Radiology* 2011;259:414-20.
8. Schroeder MA, Atherton HJ, Ball DR et al. Real-time assessment of Krebs cycle metabolism using hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  magnetic resonance spectroscopy. *FASEB J* 2009;23:2529-38.
9. Lau AZ, Chen AP, Barry J et al. Reproducibility study for free-breathing measurements of pyruvate metabolism using hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  in the heart. *Magn Reson Med* 2013;69:1063-71.
10. Schroeder MA, Cochlin LE, Heather LC et al. In vivo assessment of pyruvate dehydrogenase flux in the heart using hyperpolarized carbon-13 magnetic resonance. *PNAS* 2008;105:12051-6.
11. Ardenkjaer-Larsen JH, Fridlund B, Gram A et al. Increase in signal-to-noise ratio of > 10,000 times in liquid-state NMR. *PNAS* 2003;100:10158-63.
12. Clatworthy MR, Kettunen MI, Hu D-E et al. Magnetic resonance imaging with hyperpolarized [ $^{13}\text{C}$ ] fumarate allows detection of early renal acute tubular necrosis. *PNAS* 2012;109:13374-9.
13. Svensson J, Månsson S, Johansson E et al. Hyperpolarized  $^{13}\text{C}$  MR angiography using trueFISP. *Magn Reson Med* 2003;50:256-62.