

PET - et redskab til at opnå insiderviden – I

ER RYGNING ET GATEWAY-DRUG TIL HÅRDERE STOFFER?

I 2003 skrev jeg tre artikler til Dansk Kemi om Position Emissions Tomograf (PET) [1] i forbindelse med PET centeret på Århus Universitetshospitals 10 års fødselsdag. De handlede om, hvordan man med en cyklotron producerer de ustabile isotoper ^{11}C , ^{14}N , ^{15}O og ^{18}F , og hvordan man ved hjælp af organisk-kemi indbygger disse PET-isotoper i større molekyler. I denne serie gives eksempler på, hvad PET kan bruges til - nemlig til at opnå indsigt og viden om kroppens biokemiske processer *in vivo*

Af Svend Borup Jensen

I den første artikel vil jeg starte med et forskningsprojekt, der kunne vise sig at være meget kontroversielt. Den hypotese, som vi ønskede at undersøge, var nemlig, om den kemiske påvirkning, som tobaksrygere udsætter deres krop for, medfører, at de har en forøget risiko for at ende i et misbrug af hårdere stoffer?

I diskussionen om fri hash har man gentagne gange benyttet argumenter som, at brugen af hash kan føre til misbrug af hårdere stoffer; man har ligefrem kaldt hash et "gateway-drug", til hårdere stoffer. En meget stor del af stofmisbrugere er rygere, ca. 80-90 %, et tal, der er meget større end for den tilsvarende øvrige befolkning, der ikke er misbrugere. Vi har ønsket at belyse spørgsmålet "om tobaksrygning kan føre til en forøget risiko for brug af hårdere stoffer". Vores forsøg belyser udelukkende de kemiske processer og ignorerer eventuelle sociale forhold.

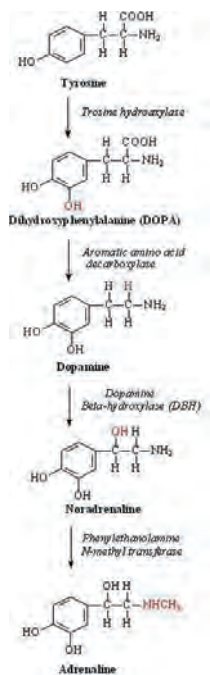
Ideen bag undersøgelsen bygger på, hvad der sker med dopaminsystemet i hjernen, når man indtager forskellige misbrugsstoffer, herunder tobaksrøg. Dopamin er et neurotransmitter-molekyle eller et hjernesignalstof, om man vil, dvs. et kemisk stof, der bliver brugt til at transportere "beskeder" mellem neuronerne i hjernen. Dopamin bliver syntetiseret i hjernen i neuronerne ud fra aminosyren tyrosin via dihydroxyphenylalanin - også kaldet dopa (figur 1). Ud over at dopamin er et signalstof, er den også et intermediat til andre signalstoffer, nemlig noradrenalin og adrenalin, men det er en helt anden historie, som vi ikke vil behandle yderligere her.

Essentielt stof

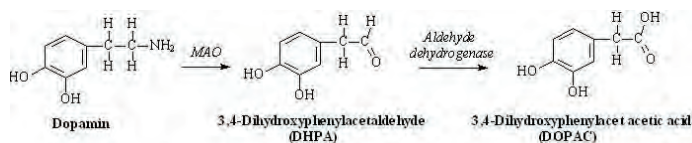
Dopamin som neurotransmitter er meget essentielt for os og har indvirkning på mange forskellige og forskelligartede hjerneprocesser, så som at kontrollere vores bevægelser, følelser, fornemmelse af smerte og fornøjelse.

Når dopamin er blevet syntetiseret, lagrer neuronene dopa-

minmolekylerne i vicikler i nerveenderne klar til senere brug og beskyttet fra mono amino oxidase enzymet kaldet (MAO). MAO-enzymet gør præcis det, man forventer, nemlig at oxidere monoaminer (figur 2). Når nerveenderne modtager et elektrisk signal, bliver viciklerne tømt ud i mellemrummet mellem nerveenderne, kaldet synapsen. Dopaminmolekylerne kan så gå over og sætte sig på receptoren på andre nerveender, signalet bliver igen lavet om til et elektrisk signal og transporteret videre. Den del af dopaminen, der ikke sætter sig på receptorerne, vil blive optaget af nerven igen vha. re-uptakesites eller vil blive nedbrudt af MAO enzymet.



Figur 1 In-vivo syntesen af Dopamin.

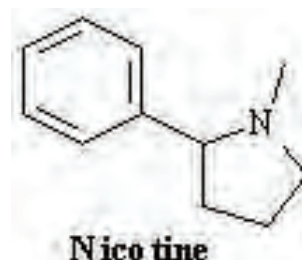


Figur 2 Metabolisering af Dopamin.

Røg påvirker dopamin

Man har i en del år vidst, at rygning påvirker dopaminniveauet direkte, ved at nikotin (figur 3) medfører dopaminfrigivelse, men som noget relativt nyt har man fundet, at nogle af de over 4000 kemiske stoffer [2], der er blevet identificeret i cigaretrøg, også har en indirekte påvirkning. Det er nemlig blevet påvist, at rygere har et nedsat MAO-enzymniveau på 40-50 %, så ikke nok med at rygning øger dopaminniveauet, det fjerner også ca. halvdelen af det enzym, der skal hjælpe med at fjerne dopamin fra synapserne. Man må derfor forvente, at rygere får en længerevarende og måske højere påvirkning af frigivet dopamin end ikke-rygere.

Dopaminens effekt er me-



Figur 3 Nikotin.



get kompleks og heller ikke fuldt ud forstået endnu, men det ser ud til, at dopamin spiller en rolle i hjernens belønningssystem. Dopamin- niveauet i hjernen er for eksempel øget, når man spiser, drikker eller har sex. Det øges ikke alene ved at udføre/ få noget, vi kan lide, men tanken om det er nok. Øget dopamin-niveau ses for eksempel hos fodboldspilleren, der forestiller sig, at han/hun score et vigtige mål, eller ved forventningen til et kommende restaurant besøg. Der er mange misbrugsstoffer, der får misbrugerne til at føle velvære og/eller harmoni, hvilket påvirker dopaminniveauet opad, men herom mere i en senere artikel i denne serie.

Ekspperimentet

Hvordan kan vi designe et eksperiment, der kunne være med til at besvare ovenstående spørgsmål? På PET-centeret i Århus har vi et kulstof -11mærket sporstof, der hedder raclopride, der indirekte kan bruges til at finde ud af, hvor meget dopamin der er i synapserne (figur 4). Der findes også et andet kulstof-11mærket sporstof, harmin, der kan bruges til at måle mængden af monoaminooxidase (MAO) niveauet (figur 4). Den måde, hvorpå vi opnår den viden, sker ved, at raclopride og harmin sætter sig på henholdsvis dopaminreceptorerne og MAO-enzymet. Hvis der er meget dopamin i synapserne, så er en relativt stor del af dopaminreceptorerne allerede optaget af dopamin, dvs. at der vil være færre dopaminreceptorer ledige, til at raclopride kan sætte sig. Da raclopride er mærket med den radioaktive isotop kulstof-11, vil der være mindre radioaktivitet akkumuleret i synapserne som følge af, at der bliver frigivet dopamin. Ved hjælp af samme "konkurrenceagtige" metode undersøger man MAO-enzymniveauet. ▶

Producerer eller forarbejder De
pulver, granulat eller massegods?
Hent impulser til denne
nøgleteknologi indenfor den
kemiske industri på POWTECH.



Nürnberg, Tyskland
30.9. – 2.10.2008

POWTECH 2008

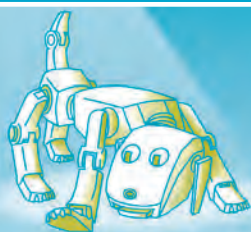
International fagmesse for
mekanisk procesteknologi og analyse

now powered by POWTECH:



IPB 2008

6th International Powder/Bulk
Conference & Exhibition
Shanghai, China, 9 – 11.12.2008
www.ipbexpo.com



Søg og find!

www.ask-POWTECH.de

Her finder De alle udstillere og produkter!

Arrangør

NürnbergMesse GmbH
Tel +49 (0) 9 11.86 06-49 44
visitorservice@nuernbergmesse.de

Yderligere information

Strauss & Partnere
Tel +45.70 20 21 81
danmark@nuernbergmesse.com

Protector



Indgangsbilletter med rabat
bestiller de online på:
www.powtech.de/ticketshop

NÜRNBERG MESSE

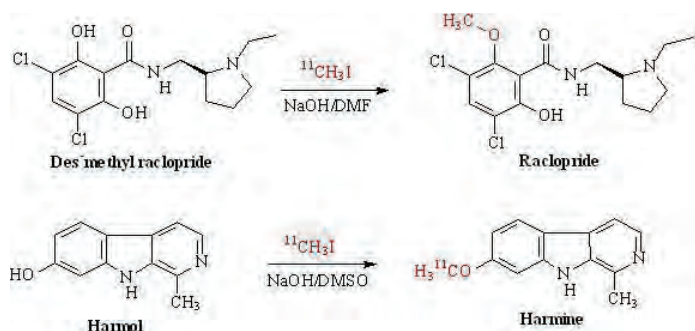


På scanneday 1 undersøger vi MAO niveauet vha. C11-harmin og dopaminniveauet vha. C11-raclopride. Vi kunne så give et misbrugsstof som for eksempel amfetamin, som man jo ved, forøger mængden af dopamin i synapserne. Det vi så gør, er at undersøge denne forøgelse vha. af en nr. to C-11-raclopride. I vores PET scanner vil vi så se en mindre binding af C11-raclopride til dopaminreceptorerne i forhold til den første C11-racloprideskanning. Dette fald kan sættes i relation til mængden af det amfetaminfrigivede dopamin. Det foretrukne forsøgsdyr på PET-centeret i Århus er grisen. Det kan tænkes, at det ville være vanskelig at lave en gris om til en kæderyger (grisens relative høje intelligens taget i betragtning). Man kan derfor give et andet stof, der hedder pargyline, der irreversibelt binder til MAO (dvs. slår enzymet ihjel), og det er lige det, vi ønskede

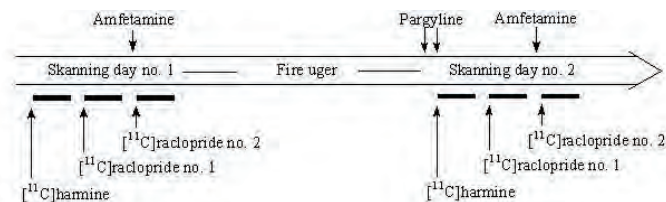
at checke, for det er præcis den effekt ved rygning, vi ønsker at undersøge.

Vi undersøgte om MAOniveauet påvirker den af amfetaminen introducerede dopamin ved at gentage forsøget fra første skanneday (figur 5, sporstof som funktion af tiden). Først C11-harmin for at finde ud af, i hvor stort omfang vi har blokeret MAO, og derefter C11-raclopride før og efter amfetaminen for at finde de to dopaminniveauer.

Vi syntetiserede det kulstof-11 mærkede raclopride og harmin ved methyleringer af aromatiske alkoholgrupper for at lave methylestere (figur 4). Resultaterne fra vores PET-skanninger er vist i figur 6 og 7; vi har skannet 3 grise efter protokollen

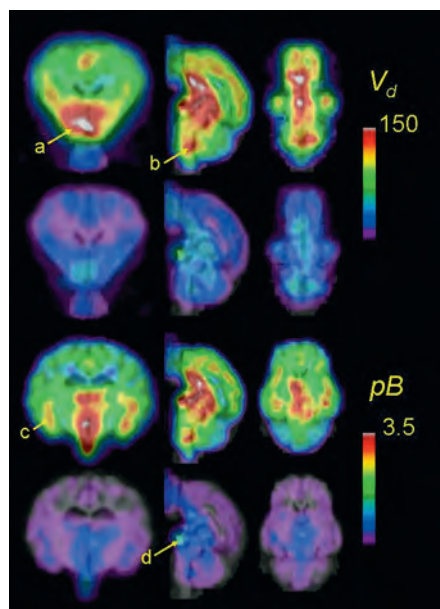


Figur 4 Kulstof-11 mærkning af raclopride og harmin.



Figur 5 Scanninger som funktion af tiden.

(skitseret i figur 5) og har så lagt billederne fra de tre grise oven i hinanden[3]. Grunden til, at man gør det på den måde, er selvfølgelig, for at de biologiske effekter af amfetamin i relation til mængden af MAO-enzymet skal træde frem for støjen og den biologisk varians. Figur 7 viser et PETbillede af grisens hjerne før og efter, man har givet pargyline. I de doser, vi har givet



Figur 6; $[^{11}\text{C}]$ -Harmin skanninger af grisens hjerne før og efter man har givet pargyline.

pargyline, ser vi, at pargyline kraftigt reducerer V_d (volumen of distribution) pB (binding potential) for ^{11}C -harmin; V_d og pB er udtryk for bindingen af harmin. Vi har tæt på fjernet MAO-enzymet i hjernen; det er selvfølgelig mere, end hvad rygningen forårsager, nemlig kun en 40-50 % reduktion. I figur 8 ser vi igen på et gennemsnit af de tre grise i 4 forskellige situationer. Øverst er grisene kun påvirket af narkosen, nedenunder ser vi, at der sker et fald i bindingen af raclopride som følge af, at man har givet amfetamin. C og D er fra skannedag to efter pargyline, hvor man gentager forsøget uden og med amfetamin. Man ser at pargyline i sig selv forårsager et fald i bindingen af raclopride som udtryk for, at der er mere dopamin i synapserne eller færre bindings-

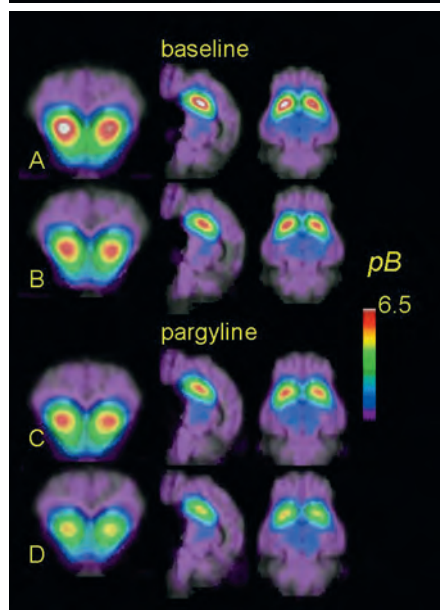
sites for dopamin/raclopride. Det, vores hypotese gik ud på, var at rygere bliver påvirket mere af amfetamin end ikkerygere, og om det fald mellem situation C og D (figur 8) relativt er større end det, man ser mellem A og B (figur 8); det var ikke tilfældet. Vi kan derfor ikke konkludere, at rygere har større risiko for at blive afhængige af hårdere stoffer som f.eks. amfetamin ud fra disse forsøg. Hvis man ønsker en mere omfangsrig gennemgang af vores fund, så er det publiceret i Synapse [4].

E-mail-adresse:

Svend Borup Jensen: svend@pet.auh.dk

Referencer:

1. Jensen S.B., 2003. PET - på Århus Kommunehospital - fylder rundt. Dansk Kemi nr. 9, 10 og 11.
2. EPA, 1992. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, DC. EPA Report/600/6-90/006F
3. Grisene er under fuld narkose forsegne igennem og lider derfor ingen overlast ved at skulle ligge helt stille i skanneren.
4. Jensen SB, Olsen AK, Pedersen K, Cumming P., (2006), Effect of monoamine oxidase inhibition on amphetamine-evoked changes in dopamine receptor availability in the living pig: A dual tracer PET study with $[^{11}\text{C}]$ Harmin and $[^{11}\text{C}]$ Raclopride, *Synapse*, 59, (7): 427-434.



Figur 7; Her har vi et gennemsnit af de tre grise i 4 forskellige situationer. Øverst er grisene kun påvirket af narkosen, nedenunder ser vi at der sker et fald i bindingen af raclopride som følge af at man har givet amfetamin. C og D er fra skannedag to efter pargyline hvor man gentager forsøget, uden og med amfetamin.

**LABORATORIES
SCANDINAVIA**

ILS Laboratories Scandinavia Aps
Gydevang 22A
DK-3450 Allerød
Tel. 48 14 18 50 www.ilsdk.dk

Arena, Thermo Scientific

Fuldautomatisk fotometri til bl.a.:

- Vin/øl
- Juice
- Mælk
- Hønning
- Fødevarer
- Detergenter
- og andre brugerdefinerede applikationer.

**Thermo
SCIENTIFIC**

Plougmann & Vingtoft

intellectual property consulting



ARTIST BØRN BØRNHOLT

Your idea is not your own
until it's protected ...

Munich • Copenhagen • Aarhus • Oslo

www.pv.eu