

# RUTINEPRODUKTION AF FDOPA

FRA PRODUKT TIL DIAGNOSTICERING AF PARKINSONS SYGDOM

## RESUMÉ

PET-Centret på Århus Sygehus er indtil videre det eneste sted i landet, der producerer FDOPA, der bruges til diagnosticering af Parkinsons sygdom samt lokalisering af neuroendokrine tumorer. Afdelingen har selv designet og fremstillet det apparat, hvor FDOPA produceres, hvilket betyder, at de har mulighed for at levere FDOPA til Odense Universitetshospital.

Undersøgelse af patienter med det radioaktive sporstof FDOPA (3,4-dihydroxy-6-<sup>18</sup>F-fluoro-L-phenyl-alanine) til diagnosticering af Parkinsons sygdom har været kendt i adskillige år. Brugen af FDOPA til at lokalisere neuroendokrine tumorer er forholdsvis ny og har inden for de sidste par år resulteret i en øget efterspørgsel på netop dette sporstof.

PET-Centret på Århus Sygehus er det eneste sted i Danmark, der indtil videre laver FDOPA. Der har fra 2007 været et ønske om, at vi kunne levere FDOPA til andre sygehuse. På grund af manglende kapacitet er vi i øjeblikket kun i stand til at levere til Odense Universitetshospital. I 2008 blev der lavet 27 produktioner til 32 patienter, og heraf var kun de 9 produktioner til Odense. Dette skyldes, at efterspørgslen af FDOPA hos os selv også er steget meget. For at have en stabil produktion af FDOPA har det været nødvendigt at udvikle et nyt apparatur til fremstilling af FDOPA.

## SÅDAN FREMSTILLES FDOPA

Den kemiske reaktion for FDOPA er velkendt:

Syntesen af FDOPA er en elektrofil substitution. Det radioaktive <sup>18</sup>F<sub>2</sub> leveres i opløsningen med udgangsstoffet, hvorved <sup>18</sup>F skiftes ud med tin (Sn). Opløsningen med udgangsstoffet føres gennem et kolonnemateriale, der binder det <sup>18</sup>F<sub>2</sub>, der ikke har reageret med udgangsstoffet og videre over i hydrolysebeholderen. Opløsningsmidlet inddampes, hvorefter jodsyre tilsættes for at fjerne beskyttelsesgrupperne (-O-Boc grupperne). Dette sker ved 140 °C i 20 min. Før HPLC-oprensningen neutraliseres jodsyren med natriumhydroxid. Selve produktionen tager 1 1/2 time, og udbyttet ligger mellem 500-1000 MBq. Der bruges ca. 200 MBq pr. patient.

## HAR SELV DESIGNET APPARATET

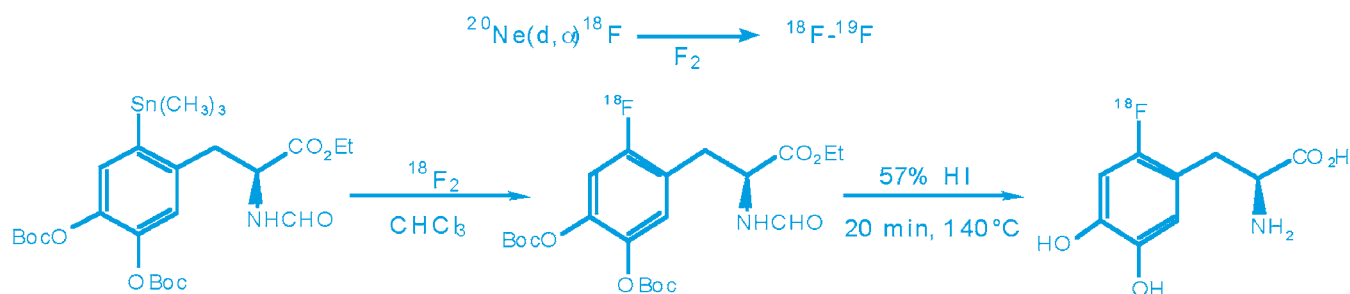
Sidste efterår begyndte en af vores teknikere og jeg at arbejde på apparatet til produktion af FDOPA. Der var flere ting, vi skulle tage i betragtning. Apparatet skulle være let at komme til og let at rengøre. Syntesen skulle være så hurtig som mulig på grund af halveringstiden, og apparatet skulle styres automatisk for at skåne betjeningspersonalet for radioaktiv stråling.

På grund af de store radioaktivitetsmængder foregår produktionen af radioaktive lægemidler til PET i hotceller, der er store bokse lavet af 70 mm bly. >



Af bioanalytiker //  
**Gitte Munkebo Kodahl**  
PET-centret, Århus Sygehus

Den kemiske reaktion for FDOPA



Med udgangspunkt i syntesen kom jeg med mine ønsker til apparatet, og elektronikteknikeren kom med en skitse over, hvordan det kunne opbygges. Apparatet består af 8 ventiler, en beholder, hvor udgangsstoffet gøres radioaktivt, små beholdere til reagenser, et varmekammer til reaktionen og en kolonne til oprensning. Alle dele forbindes med slanger til at føre væsken rundt mellem beholderne, og et computerprogram sørger for at føre det rigtigt rundt.

Efter ca.  $\frac{1}{2}$  år var apparatet færdigt, og afprøvningen kunne begynde. Vi lavede syntesen adskillige gange og foretog justeringer. Vi afprøvede computerprogrammet og til sidst hele den computerstyrede syntese.

## FDOPA BENYTTES TIL SKANNING AF PARKINSONS SYGDOM OG ENDOKRINE TUMORER

### Parkinsons sygdom

Parkinsons sygdom er en såkaldt degenerativ hjernesygdom, hvor energiproduktionen i hjernecellerne i et bestemt

område bliver nedsat. Dette forårsager skader på og tab af de nerveceller, der danner stoffet dopamin, der er med til at overføre signaler mellem hjernecellerne.

Parkinsons sygdom er karakteriseret ved muskelstivhed og rysten samt nedsatte og langsomme bevægelser. Sygdommen kan ikke helbredes, men den kan effektivt holdes nede i mange år med medicin.

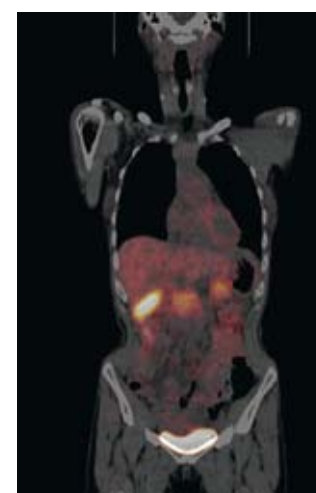
### Neuroendokrin tumor

En neuroendokrin tumor er en tumor, der dannes af celler, der frigiver hormoner, som svar på et signal. Det kan fx være insulin, der reagerer på sukkerniveauet, eller calcitonin, der reagerer på kalciumniveauet. Tumorerne kan afgive en højere mængde af hormoner end normalt, hvilket kan give mange forskellige symptomer hos patienten.

Neuroendokrine tumorer udgør en meget heterogen gruppe. Fælles for dem er, at de er dannet ud fra samme neurogene celler i fostertilstanden.



Figur 1: FDOPA i en normal hjerne og i en patient med Parkinsons sygdom



Figur 2: FDOPA i et helkrops-skanning til lokaliserings af neuroendokrine tumorer



Figur 3: Apparatet



Figur 4: Inden i apparatet

### SÅDAN FUNGERER PET-TEKNIKKEN

Alle grundstoffer findes i flere former, såkaldte isotoper. Visse isotoper er ustabile og henfalder, hvorved der udsendes radioaktiv stråling (gamma-stråling). Det er disse ustabile isotoper, i daglig tale kaldet radioaktive sporstoffer, man benytter sig af ved en PET-undersøgelse. Halveringstiden for de radioaktive sporstoffer, der benyttes til PET-undersøgelser, ligger fra 2 min. til 110 min. Halveringstiden for FDOPA er 110 min.

PET-teknikken virker ved, at et radioaktivt sporstof injiceres i en vene. Når det radioaktive sporstof henfalder, udsendes gamma-stråling, der detekteres i PET-skanneren, hvorved der fremkommer 3D-billeder. Isotoperne til fremstilling af de radioaktive sporstoffer, produceres på PET-Centret vha. en cyklotron.

### 2200 SKANNINGER OM ÅRET

På PET-centret, Århus Sygehus foretages der både kliniske skanninger og skanning af projektpatienter, raske kontrolpersoner og dyr (grise, rotter og mus). PET-Centret startede i 1993 som en afdeling med minimum 80 % forskning. Der blev foretaget mange hjerneskanninger i modsætning til mange andre PET-centre, der hovedsageligt skannede kræftpatienter. Gennem årene voksede PET-Centret i omfang, og den kliniske del blev en større del af hverdagen. I 2007 lavede vi 2.200 skanninger, hvoraf godt 40 % var kliniske patienter.

11 bioanalytikere er ansat i centret. 8 bioanalytikere skanner på 1 PET/CT, 1 PET og 1 hjerneskanner. 1 bioanalytiker skanner smådyr, mus og rotter på vores smådyrsskanner (mikropet). 1 bioanalytiker er kvalitetskoordinator, og 1 bioanalytiker arbejder i radiopharmaci med at producere og lave kvalitetskontrol på sporstoffer.

Figur 5: Schematisk oversigt af FDOPA-produktionsapparatet.

