



Demanssta Nükleer Tıp Yöntemleri

Nuclear Medicine Methods in Dementia

Evrım Sürer Budak¹, Funda Aydın²

¹Antalya Kamu Hastaneleri Birliđi Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eđitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Öz

Demans; oryantasyon, hafıza, algılama, dikkat, yargılama, gerçeği değerlendirme gibi kognitif fonksiyonların günlük yaşam aktivitesini bozacak oranda ve ilerleyici kaybı olarak tanımlanabilir. Demansın pek çok nedeni olmakla birlikte en sık nedeni Alzheimer hastalığıdır. Demans sendromlarının tanısı, özellikle de hastalığın erken döneminde klinisyenler açısından oldukça zordur. Hastalığın erken ve doğru tanısı, kullanılan tedavilerin erken dönemde yani kalıcı beyin hasarı olmadan başlanması durumunda daha etkili olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Bilişsel disfonksiyonların tanısında belli başlı nedenleri dışlamada kullanılan testler olsa da, sonuçları nadiren kesin bir tanıya yönlendirebilmektedir. Bu nedenle görüntüleme yöntemleri demans hastalarının tanı/ayırıcı tanısında giderek daha büyük bir role sahip olmaktadır. Demanssta görüntüleme; yapısal/anatomik değişiklikler, serebral kan akımı, glukoz metabolizması, nörokimyasal yollar ve moleküler görüntüleme esasları üzerinden yapılabilmektedir. Kronolojik sıraya bakıldığında bilgisayarlı tomografi (BT), ardından manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) demanssta kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Pek çok nörodegeneratif hastalıkta, BT veya MRG gibi yapısal görüntüleme teknikleri ile henüz spesifik bulgular saptanmaz iken PET veya SPECT gibi nükleer tıp yöntemleri ile önemli beyin fonksiyon değişiklikleri saptanabilmektedir. Farklı ajanların geliştirilmesi ile de demans tanı/ayırıcı tanısında PET kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. PET görüntüleme; glukoz metabolizması, nöropatoloji (amiloid birikimi, nörofibriller yumaklar), nöroenflamasyon (lokal glial cevap/mikroglial aktivasyon), nörotransmitter (kolinerjik, serotonerjik, dopaminerjik) yollar üzerinden yapılabilmektedir. Klinikte en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemi olan 2-(fluorine-18) florodeoksiglukoz (F-18 FDG) PET, serebral glukoz metabolizması üzerinden lokal sinaptik

Abstract

Dementia is the progressive decline and loss of cognitive functions such as orientation, memory, perception, attention, and judgement that cause worsening in daily activities. There are many reasons causing dementia, but the most common one is Alzheimer's disease. The clinical diagnosis of dementia can be challenging especially in the early stages of disease. Early and accurate diagnosis of the disease has great importance because treatment is more effective when the medication is started before the irreversible brain damage. Although there are tests for exclusion of certain causes of dementia, results can rarely lead to definitive diagnosis. For this reason, imaging tools are playing an increasingly important role in the workup of dementia patients. Imaging can be performed by various methods such as structural-anatomical, cerebral blood flow, cerebral glucose metabolism, neurochemical, or molecular imaging. In chronological order, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), single-photon emission computed tomography (SPECT), and positron emission tomography (PET) are the commonly used imaging techniques in dementia diagnosis. In many neurodegenerative disorders, significant brain function alterations can be detected by SPECT or PET even when structural images with CT or MRI reveal no specific abnormalities. By the development of new tracers, PET is becoming a commonly used imaging tool in the diagnosis and differential diagnosis of dementia. PET imaging can be performed by using tracers indicating cerebral glucose metabolism, neuropathology (amyloid β plaques, neurofibrillary tangles), and neurotransmitter activity (cholinergic, serotonergic, dopaminergic). Brain 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-d-glucose (F-18) FDG PET is a minimally invasive diagnostic imaging procedure used to evaluate cerebral glucose metabolism which provides an index of local synaptic activity and the dominant biochemical maintenance processes in dementia. Cerebral glucose

Yazıřma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Funda Aydın, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 242 249 64 90 E-posta: afunda@akdeniz.edu.tr

©Telif Hakkı 2016 Türkiye Nükleer Tıp Derneđi / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Öz

aktivite ve dominant biyokimyasal işlevin değerlendirilebildiği minimal invaziv tanısal bir görüntüleme yöntemidir ve serebral glukoz metabolizmasının ölçümüne olanak sağlar. F-18 FDG PET ile saptanan serebral glukoz hipometabolizması nöronal hasar ve nörodejenerasyonun bir göstergesidir. FDG dışında nörodejeneratif demans tiplerinde izlenen amiloid ve tau gibi patolojik protein birikimleri, değişim gösteren nörotransmitter düzeyleri ve var olan nöroinflamasyon da çok çeşitli ajanlar kullanılarak PET ile gösterilebilmektedir. Demans patogenezinin farklı yollarını gösterebilen nükleer tıp yöntemlerinin tek başına veya MRG ile kombine olarak kullanılması, klinik olarak çakışan demans nedenlerinin büyük bir tanısal doğruluk ile ayırımına olanak vermektedir. Erken ve doğru tanı, erken ve efektif tedaviye olanak sağlayacak, ileri demans tablosunun getirdiği maddi ve manevi yıkımların önüne geçecektir. Demans tanısında yeni geliştirilen görüntüleme ajanları ile nükleer tıp gelecekte de bu alandaki rolünü giderek pekiştirecektir.

Anahtar Kelimeler: Demans, nükleer tıp, tanısal yöntemler, PET/BT

Abstract

hypometabolism on FDG-PET is a downstream marker of neuronal injury and neurodegeneration. Except cerebral glucose metabolism, pathological protein deposits such amyloid and tau, neurotransmitter activity alterations and existing neuroinflammation can also be detected by various PET tracers. The use of nuclear medicine techniques alone or combined with MRI can lead to accurate diagnosis of various subtypes of dementia especially with overlapping clinical symptoms. Early and accurate diagnosis can also facilitate early and effective treatment options which prevent high treatment costs of advanced disease. In conclusion, by the development of new PET tracers, nuclear medicine imaging will continue to play an important role in dementia both now and in the future.

Keywords: Dementia, nuclear medicine, diagnostic tools, PET/CT

Demans Nedir?

Demans; oryantasyon (yer, kişi, zaman), hafıza, algılama, dikkat, yargılama, gerçeği değerlendirme gibi kognitif fonksiyonların günlük yaşam aktivitesini bozacak oranda ve ilerleyici kaybı olarak tanımlanabilir. Demans dünya genelinde 35 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Demansın pek çok nedeni olmakla birlikte en sık nedeni Alzheimer hastalığıdır (AH). Demans, hafif kognitif bozukluk [mild cognitive impairment (MCI)] ile oturmuş demans tablosu arasında geniş bir spektrumu içermektedir. MCI genellikle normal kognitif fonksiyon ile tamamen oturmuş demans tablosu arasında bir duruma karşılık gelmektedir ve demans olmaksızın, günlük işlevlerin korunduğu, kognitif fonksiyonlardan birinde bozulma olarak tanımlanabilir.

Demans Nedenleri

Nörodejeneratif nedenler: Bunlardan en bilineni AH'dir (%50-60). Diğer nedenler arasında non-AH grup: Lewy cisimcikli demans (LCD) (%15-25) ve frontotemporal demans (FTD); %15-25 bulunmaktadır. Bunların birbirinden doğru ayırımı, olası pahalı ve etkisiz/yan etki içeren tedavilerden kaçınmak adına önemlidir.

Serebrovasküler nedenler: Multienfarkt demans, Travmatik nedenler,

Beyin tümörleri,

Enfeksiyonlar (menenjit, HIV/AIDS, sfiliz gibi),

Normal basınçlı hidrosefali,

Hormonal/metabolik/toksik/nutrisyonel bozukluklar.

Demansta Tanı Yöntemleri

Demans sendromlarının tanısı, özellikle de hastalığın erken döneminde klinisyenler açısından oldukça zordur. Hastalığın erken ve doğru tanısı, kullanılan tedavilerin erken dönemde yani kalıcı beyin hasarı oluşmadan başlaması durumunda daha etkili olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Bilişsel disfonksiyonların tanısında belli başlı nedenleri dışlamada kullanılan testler olsa da, sonuçları nadiren kesin bir tanıya yönlendirebilmektedir. Bu nedenle görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bilgiler ki bunlara "görüntüleme biyomarkerları" diyebiliriz; demans hastalarının tanı/ayırıcı tanısında giderek daha büyük bir role sahip olmaktadır. Görüntüleme biyomarkerları ayrıca demans patofizyolojisini aydınlatma ve yeni - daha iyi tedavi yöntemleri geliştirebilme açısından da büyük öneme sahiptir (1). Hastalık kliniği ortaya çıkmadan önce beyinin histopatolojisinde ve buna bağlı olarak yapı ve fonksiyonunda ortaya çıkan değişiklikler beyin görüntüleme ile saptanabilmektedir. Demansta görüntüleme; yapısal/anatomik değişiklikler, serebral kan akımı, glukoz metabolizması, nörokimyasal

yolaklar ve moleküler görüntüleme esasları üzerinden yapılabilmektedir. Kronolojik sıraya bakıldığında bilgisayarlı tomografi (BT), ardından manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografi (PET) demansta kullanılan görüntüleme yöntemleridir. Farklı ajanların geliştirilmesi ile de demans tanı/ayırıcı tanısında PET kullanımını giderek yaygınlaşmaktadır.

Demansta Nükleer Tıp Yöntemleri ve Konvansiyonel Yöntemler

Pek çok nörodejeneratif hastalıkta, BT veya MRG gibi yapısal görüntüleme teknikleri ile henüz spesifik bulgular saptanmaz iken PET veya tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile önemli beyin fonksiyon değişiklikleri saptanabilmektedir. Konvansiyonel BT ve MRG ile demans semptomları gösteren hastaların yaklaşık %5'inde klinik olarak şüphelenilmeyen başka önemli patolojiler saptanabilmektedir (2). Ancak çok daha yaygın olan AH'ında bu tür görüntülemeler çoğunlukla "normal" ya da "kortikal atrofi" veya "iskemik değişiklikler" gibi non-spesifik olarak raporlanmaktadır. Özellikle iskemik değişiklikler şeklinde raporlanan hastalarda kognitif bozuklukların primer veya yegane nedeni serebrovasküler hastalık (SVH) olarak değerlendirilmektedir. AH tanı ve tedavi merkezlerine üye, toplamda yedi üniversiteyi içeren çok merkezli bir çalışmada klinik ve yapısal nörogörüntüleme yöntemleri ile vasküler demans tanısı almış hastaların %30'undan azı gerçekten vasküler demans tanısı alırken, bunların çoğunluğu (%55) patolojik olarak AH tanısı almışlardır (3).

Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

Glukoz metabolizması ile bölgesel serebral kan akımı ilişkili olduğundan, bölgesel kan akım SPECT görüntüleme pek çok demansta oluşan hipoperfüzyon paternlerini gösterebilmektedir. Bölgesel kan akım SPECT tetkiki, [Tc-99m] heksametil propilen amin oksim (HMPAO), [Tc-99m] etil sisteinat dimer ve N-izopropil-[I-123] p-iyodoamfetamin gibi ajanlar kullanılarak yapılabilmektedir. Beyin perfüzyon SPECT'in AH-FTD, AD-vasküler demans, AH-LCD ve AH-normal kontrollerde (NK) tanıs rolünü değerlendiren sistematik derlemede; Tc-99m HMPAO SPECT'in klinik olarak tanı almış AH'yi FTD'den ayırmada sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %79,7 ve %79,9 olarak bulunmuştur. Bu oranlar AH-vasküler demans için %74,5 ve %72,4; AH-LCD için %70,2 ve %76,2 ve AH-NK için %76,1 ve %85,4 olarak bulunmuştur (4). Tanısal değeri olsa da, SPECT, klinik veriler ve test sonuçlarına ek bir yöntem olarak

kullanılmalıdır. Herholz ve ark. Yaptıkları çalışmada FDG PET görüntülemenin bölgesel kan akım SPECT'e üstün olduğunu göstermişlerdir (5). Bunun nedeni PET görüntülemenin intrinsek uzaysal rezolüsyonunun daha yüksek olması ve 3D tomografik rekonstrüksiyon algoritmaları kullanılarak atenüasyon düzeltilmesinin iyileştirilmiş olmasıdır. Ayrıca serebral perfüzyon ile kıyaslandığında glukoz metabolizma değişikliklerinin fizyolojik mekanizması da bir diğer olası nedendir.

Positron Emisyon Tomografi ve Kullanılan Ajanlar

PET Ajanları Etki Mekanizmaları:

- Glukoz metabolizması,
- Nöropatoloji (amiloid birikimi, nörofibriler yumaklar),
- Nöroenflamasyon (lokal glial cevap/mikroglial aktivasyon),
- Nörotransmitter:
 - Kolinerjik,
 - Serotonerjik,
 - Dopaminerjik,
 - Diğer.

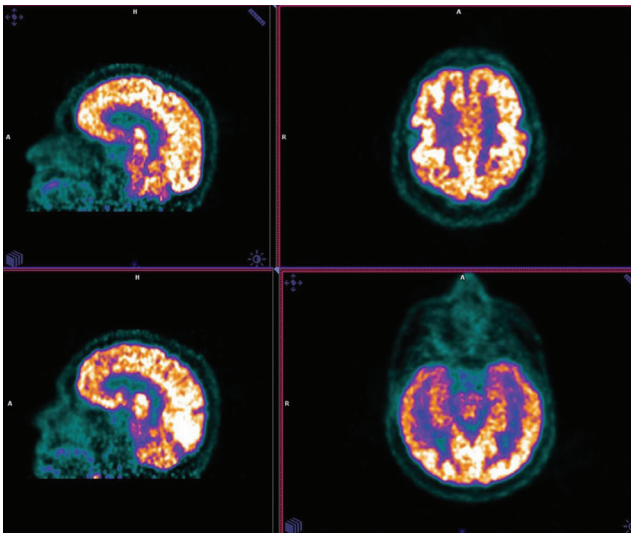
F-18 Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografi /Bilgisayarlı Tomografi

Demansta altta yatan patoloji, spesifik beyin bölgelerinde nöronal - sinaptik kayıp ve özellikle geç dönemde atrofi ile karakterlidir. 2-[fluorine-18] florodeoksiglukoz (F-18 FDG) PET, serebral glukoz metabolizması üzerinden lokal sinaptik aktivite ve dominant biyokimyasal işlevin değerlendirilebildiği minimal invaziv tanısal bir görüntüleme yöntemidir. FDG, beyin ana enerji substratı olan glukozun analogudur. FDG, hücre tarafından tutulduktan ve heksokinaz ile fosforile edildikten sonra, nöronlar içerisinde hapsedilerek görüntülemeye ve serebral glukoz metabolizmasının ölçümüne olanak sağlar. F-18 FDG PET ile saptanan serebral glukoz hipometabolizması nöronal hasar ve nörodejenerasyonun bir göstergesidir. Bölgesel glukoz hipometabolizmasının karakteristik paternleri AH, FTD ve LCD gibi pek çok nörodejeneratif demans tipi ile ilişkilidir (6). Sağlıklı bireylerde en yoğun FDG uptake'i subkortikal gri cevherde (putamen, kaudat nükleus ve talamusta) izlenirken bunları kortikal gri cevher izlemektedir. Globus pallidusta tipik olarak orta düzeyli bir tutulum izlenirken beyaz cevher rölatif fotopeniktir. Kortikal gri cevher içerisinde de primer vizüel korteks ve

posterior singulat korteks/prekuneus rölatif olarak daha yoğun FDG tutulumu göstermektedir (7). Normal veya korunmuş serebral tutulum paterni (Şekil 1), depresyon gibi potansiyel geri dönüşlü bozuklukların primer nörodejeneratif demanslardan ayrımında önemlidir (8). Majör demans tiplerinin karakterizasyonunda klinik ve görüntüleme verileri birlikte değerlendirilmelidir, aksi halde travma, nöbet veya vasküler bozukluklara bağlı metabolizma değişiklikleri de yanlış tanıları neden olabilir. İlaveten, görüntü işleme artefaktları da hastalığı taklit edebilir. Bu amaçla bilgisayar destekli tanısız (CAD) yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan otomatik voksel-bazlı istatistiksel analiz programlarının kullanılması izlenen nörodejeneratif değişikliklerin standart, objektif ve kantitatif olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (9). Otomatik sistemlerin uzman raportörlerle tanısız doğruluğunu kıyaslayan, tanısız performansını gösteren, kullanımlarının klinik tanıyı nasıl etkilediği/iyileştirdiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Çalışmalar, otomatik sistemler ile deneyimli raportörlerin nörodejeneratif demans tanısında performansının alıcı işlem karakteristiklerine göre eşit olduğunu göstermiştir (10,11).

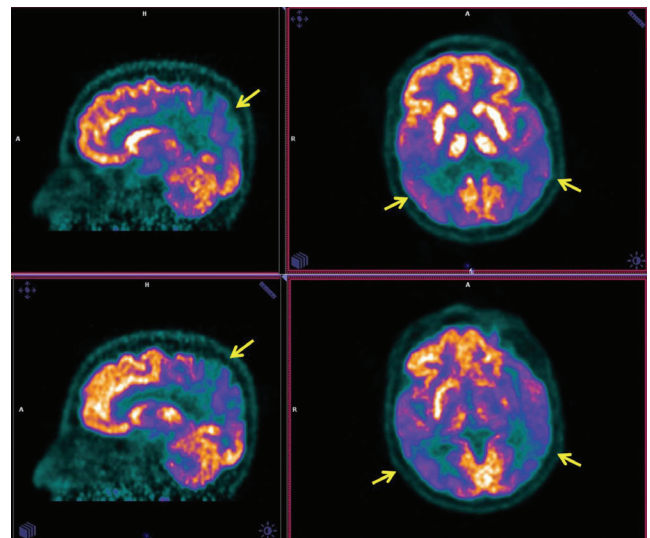
Alzheimer Hastalığında F-18 FDG Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

AH, tüm demansların en sık görülen formudur ve tüm demansların 2/3'ünü oluşturmaktadır.



Şekil 1. Normal metabolizma gösteren beyin pozitron emisyon tomografi görüntüleme

Altmış beş yaş üstü bireylerin yaklaşık %10'unu etkilemektedir. Altmış beş - seksen yaş arası bu oran her 5 yılda bir ikiye katlanarak artar ve 80 yaş üstünde %40'lara kadar çıkmaktadır (12). AH tanısı kesin olarak beyin dokusunun histopatolojik olarak incelenmesi ile konulabilmektedir ancak bu rutinde pratik bir uygulama değildir. AH'nin patofizyolojisini bilmek görüntüleme esaslarını anlamak açısından önemlidir. AH patofizyolojisi birçok mekanizma ve nörotransmitter değişiklikleri ile giden oldukça kompleks bir süreçtir. Mekanizmanın 3 temel bileşeni ekstrasellüler beta (β) amiloid protein içeren plaklar, intranöronal anormal fosforile "tubulin associated unit" (tau: τ) protein içeren nörofibriller yumaklar ve nöronal hücre ölümüdür. Amiloid döngüsünün ilk ortaya çıkan bileşeni amiloid beta ($A\beta$) üretimi ve plaklardır. Bir dizi eşzamanlı gerçekleşen oksidasyon, eksitotoksinite, enflamasyon ve tau hiperfosforilasyonu ile devam eden bu süreç nörotransmitter yetmezliği ve tetiklenen apoptotik hücre ölümü ile son bulur. Nöronal kayıp ve gliosis mesiotemporal korteksten başlayarak beynin diğer alanlarına yayılır. Bu patofizyolojik döngünün klinikteki karşılığı ilerleyici kognitif kayıp ve psikiyatrik semptomlarla birlikte günlük yaşam aktivitelerinde bozulmadır (13). Klasik patern posterior singulat girus, prekuneus, posterior temporal ve parietal loblarda hipoperfüzyon şeklindedir (Şekil 2). Hipometabolizma en erken



Şekil 2. Bilateral parietal ve temporal alanda yaygın hipometabolizma (ok), bazal ganglionlarda, talamusta, frontal ve oksipital kortekste metabolizma korunmuş: Alzheimer hastalığı ile uyumlu bulgular

posterior singulat girusta izlenir (14). Neredeyse tüm, posterior singulat girus tutulur. Hemisferik tutulum asimetrik veya unilateral olabilir. Daha ileri vakalarda hipometabolizma prefrontal assosiasyon kortekslerine ve hatta frontal loba da uzanabilir, ancak anterior singulat girus genel olarak korunur. AH, LCD ve FTD gibi ileri nörodejeneratif bozuklukların tümünde sensorimotor korteks korunur. İlaveten, AH'de metabolizma primer vizüel kortekste, bazal ganglionlarda, talamusta, serebellum ve beyin sapında korunmaktadır (7). FDG PET/BT; AH tanısı (klinik + preklinik dönem), hastalık progresyon takibi, tedaviye yanıtın izlemi (?), AH/diğer demanslar ayırıcı tanısı ve AH riski taşıyan hastalarda/hafif kognitif bozukluğu (MCI) olanlarda AH gelişim riskini öngörmede önemli role sahiptir. İstatistiksel parametrik haritalama (SMP) yönteminin kullanıldığı 14 AH, 16 MCI hastasını içeren bir çalışmada; AH grubunda posterior singulat korteks, prekuneus, inferior parietal ve orta temporal loblarda hipometabolizma gözlenirken, MCI grubunda hipometabolizmanın posterior singulat girus ile sınırlı olduğu saptanmıştır (15). MCI'nın heterojen bir başlık olduğu bilirse de prospektif çalışmalar amnestik MCI'sı olup da sonradan AH gelişen hastaların erken evrede AH-benzeri bir glukoz hipometabolizması gösterdiğini belirtmişlerdir (16). FDG PET/BT primer demans tiplerinin ayırıcı tanısında da önemli bir role sahiptir. Beş yüz kırk sekiz yaşlı ve 10 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çok merkezli bir çalışmada hastalık spesifik veriler ile AH hastalarının %95'i, LCD hastalarının %92'si, FTD hastalarının %94'ü ve sağlıklı kontrollerin %94'ü doğru şekilde tanı almıştır. Yine bu çalışmada MCI hastalarının %81'inde posterior singulat korteks ve hipokampal (temporal) hipometabolizma gösterilmiştir (17). Toplamda 1112 hastayı içeren 24 çalışmalık meta-analizde FDG PET'nin MCI-AH dönüşümünü de öngörebildiğini göstermiştir (18). Hastalık progresyonunu veya tedavi yanıtını takipte FDG PET'nin oturmuş bir klinik endikasyonu bulunmasa da ilk görüntülemeden özellikle 6-12 ay sonra tekrarlanması halinde ilerleyici kognitif bozukluğu olan erken şüpheli veya non-diagnostik vakalarda yararlı olabilmektedir. AH tanısında uygulanan mevcut tedavilerin (kolinesteraz inhibitörleri, memantin gibi) takibinde glukoz metabolizma değişikliklerini gösteren veriler bulunmamaktadır, bu nedenle tedavi yanıtını değerlendirmedeki kullanımı hakkında yorum yapılamamaktadır (7), ancak tedaviler geliştikçe bu durum da değişebilir.

Lewy Cisimcikli Demansta F-18 FDG Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

Altmış beş yaş üstü hastalarda nörodejeneratif demansın en sık 2. nedenidir. Klasik klinik triadı; kognitif uyarılmada dalgalanma, görsel halüsinasyonlar ve spontan parkinsonizm şeklindedir. Ek olarak, nöroleptik tedavilerle hastanın klinik durumu kötüleşebilir (19). LCD, AH'de olduğu gibi bilateral parietal, posterior temporal ve posterior singulat girus hipometabolizması ile ortaya çıkar. LCD ayırıcı tanısında en önemlisi primer vizüel korteks tutulumudur ki bu alan AH'de korunmuştur (20,21,22). Oksipital lob tutulumu klinik ile de uyumludur. Oksipital lob tutulumu yok ise AH ve LCD, FDG tutulum paternleri üzerinden ayırt edilemezler. FDG görüntülemenin belirleyici olmadığı durumlarda dopamin transporter ajanları ile görüntüleme ayırıcı yardımcı olabilir (23). AH paterninde hipometabolizma ile pozitif dopamin transporter görüntüleme daha çok LCD'yi desteklemektedir. LCD'de substansia nigra dopaminerjik nöron kaybı ve buna bağlı azalmış striatal dopaminerjik aktivite ve buna bağlı olarak da LCD hastalarının dopamin transporter görüntülemesinde anormal striatal uptake gözlenmektedir.

Frontotemporal Demansta F-18 FDG Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi

FTD, frontal ve temporal lobları tutan nörodejeneratif bir hastalıktır. AH'nin aksine geçerli bir farmakolojik tedavisi bulunmamakla birlikte antikolinesterazlar ile medikasyondan da kaçınılmalıdır. Hastalar genellikle sosyal becerilerde kayıp, disinhibisyon ve impulsif davranışlar ile presente olurlar. Klasik olarak frontal ve anterior temporal lob ile anterior singulat girusda hipometabolizma dikkat çeker (Şekil 3). Temporal varyant FTD (semantik demans) ve frontal predominant varyant olmak üzere alt tipleri bulunmaktadır. Klasik FTD, anterior singulat girusu da içerecek şekilde frontal ve anterior temporal lob hipometabolizması/atrofisi ile karakterizedir. AH'nin aksine temporal tutulum anteriora uzanım eğilimi göstermektedir. Frontal predominant formda (behavioral demans) temporal loblar korunurken hastalar tipik olarak disinhibisyonun da dahil olduğu davranış değişiklikleri gösterirler. Temporal varyant FTD'de (semantik demans), dil problemleri ön plandadır, herhangi bir nesneyi tanımlayacak kelimeleri bulamazlar. Bu hastalarda daha çok temporal lob hipometabolizması ön plandadır.

Nadir Görülen Nörodejeneratif Hastalıklar

Kortikobazal dejenerasyon

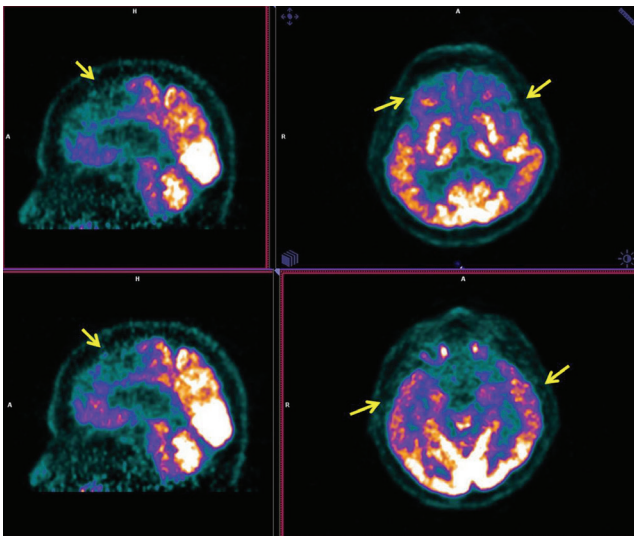
FTD nin bir varyantıdır. Hastalar asimetric distoni ve "alien limb sendrom" ile presente olurlar. FDG PET görüntülerinde sensorimotor korteksin asimetric tutulumu belirgindir ve ipsilateral bazal ganglionlarda veya talamusta hipometabolizma gözlenir. Singulat girusun orta kesiminin tutulumu ile frontal ve parietal korteksin asimetric atrofisi de izlenebilir.

Posterior serebral atrofi (PSA), (Benson sendromu)

Kompleks vizüel kognitif değişiklikler ile presente olur. AH'nin atipik bir varyantıdır. AH'de bellek ve dil becerilerinde kötüleşme gözlenirken PSA hastalarında vizüel assosiasyon becerilerinde progresif, dramatik ve rölatif olarak selektif bir kötüleşme mevcuttur. Ağırıklı olarak etkilenen oksipital loblarda FDG PET'de hipometabolizma gözlenir. Oksipital hipometabolizma potansiyel olarak LCD'yi taklit edebilir. Ancak FDG PET'in bu iki demans tipinin ayırımındaki tanısallık doğruluğunu gösterir kesin çalışma bulunmamaktadır, bunun büyük ihtimalle nedeni bu iki hastalığın kliniklerinin birbirinden çok farklı olmasıdır.

Vasküler Demans

SVH ve vasküler beyin hasarı (VBH) sıklığı, 7. dekattan sonra katlanarak artış göstermektedir. VBH, SVH'ye bağlı uzamış hipotansiyon veya iskemi ile oluşan



Şekil 3. Bilateral frontal ve anterior temporal alanda yaygın hipometabolizma (ok), bazal ganglionlarda, talamusta, parietal ve oksipital kortekste metabolizma korunmuş: Frontotemporal demans ile uyumlu bulgular

parankimal hasarı gösterir. Anterior, orta veya posterior kraniyal arterlerin etkilenmesine bağlı farklı alanlarda, anatomik görüntüleme yöntemlerindeki ensefalomalazi alanları ile uyumlu lokalizasyonlarda hipometabolizma gözlenebilir (24). Mikrovasküler hastalığa bağlı oluşan hipometabolizma nörodejeneratif bozukluklarda izlenen metabolik değişiklikleri taklit edebilir. Ateroskleroz, arterioskleroz ve serebral amiloid anjiyopatisine (SAA) bağlı gelişebilir (25). SAA'nın varlığı AH ile VBH'yi ilişkilendirir; şöyle ki Aβ pozitif SAA'lar sıklıkla AH'deki diğer nöropatolojik değişiklikler ile birliktelik gösterir (26).

Travmatik Beyin Hasarı

Hipometabolizma ile presente olan, sekonder nörodejeneratif demans nedenlerinden biridir. AH'deki nörodejenerasyon ile travmatik beyin hasarı (TBH) arasındaki patolojik ilişki, travma sonrası Aβ ve tau protein akümülyasyonuna bağlı olabilir. Aβ plaklar ile intra-aksonal Aβ depositleri travmadan kısa süre ölen (genç hastalar da dahil) hastaların 1/3'ünde saptanmaktadır (27).

F-18 FDG PET Tetkikinde Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Bazı ilaçların serebral glukoz metabolizmasını azalttığı akılda bulundurulmalıdır. Örneğin sedasyon amacıyla kullanılan diazepam, serebral glukoz metabolizmasını global olarak %20 oranında azaltmaktadır (28).

FDG PET çekim prosedüründe, FDG enjeksiyonundan sonra hastanın karanlık, sessiz bir odada gözleri açık şekilde bekletilmesi önerilmektedir. Hastanın gözlerini kapatması oksipital lobda hipometabolizmaya dolayısıyla LCD yanlı tanısına neden olabilmektedir.

Demans nedeniyle refere edilen hastalarda pek çok patolojik prosesin bir arada bulunabileceği de akılda bulundurulmalıdır (29). Miks demans tabloları, SVH gibi eşlik eden komorbid durumların varlığı görüntü yorumlamasında karışıklıklara neden olabilir. Bu nedenle, metabolik patern eğer spesifik bir nörodejeneratif bozukluğu işaret etmiyorsa, multiple etiyojilerin olabileceği akla getirilmeli ve SVH gibi komorbid durumları veya eski kafa yaralanmalarını göstermede anatomik görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmalıdır.

Diğer Pet Görüntüleme Ajanları

Amiloid Görüntüleme

Kortikal gri cevherde Aβ isimli anormal peptid birikimi AH' da tipiktir. Serebral sıvıda Aβ yüksekliği kesin AH tanısı

koydurmaz, ancak beynin beta-amiloidozunu gösterir ki bu durumun da AH gelişimine zemin hazırladığı var sayılmaktadır. Birikim diffüz veya yoğun plaklar şeklinde olabilmektedir. Amiloid PET görüntüleme ajanları ile bu plaklar gösterilebilmektedir. Amiloid plaklar yoğun olarak posterior singulat girus, prekuneus ve lateral parietal ve temporal bölgelerde lokalizedir. Özellikle orbital ve medial frontal bölge olmak üzere frontal kortekste de izlenebilirler. Primer sensorimotor ve oksipital korteks ile mesial temporal bölgeler rölaf olarak daha az etkilenirler. Aksine nörofibriler yumaklar (NFY) hipokampusu da içerek şekilde en yoğun olarak mesial temporal bölgede izlenirler (30). Aβ plaklar FTD ya da pür inme ilişkili vasküler demanslarda gözlenmezler. Amiloid görüntüleme, AH konfirmasyonu/ekartasyonu, AH erken tanısı ve AH-FTD ayırımına ve anti-Aβ tedavilerin etkinliğini değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. Aβ depolanması demans ortaya çıkmadan 10-20 yıl önce başladığından amiloid PET görüntüleme ile nörodejenereatif demans gelişmesi olası hastalar saptanabilir. Amiloid görüntülemede kullanılan ilk ajan C-11 ile işaretli Pittsburgh compound B'dir (C-11) (PiB). Bu ajan fibriler Aβ için yüksek afinite ve selektivite gösterirken, beyin uptake ve klirensi için gereken kriterleri de karşılamaktadır. Son dönemde F-18 gibi daha uzun ömürlü bir radyonüklid ile işaretlemenin lojistik problemleri çözeceği düşüncesinden hareketle yeni ajanlar geliştirilmiş ve üç tanesi Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı almıştır. Bunlar; (F-18) florbetapir (Amyvid), (F-18) flutemetamol (Vizamyl) ve (F-18) florbetaben (Neuraceq)'dir. Bu üç ajanda in vivo selektif Aβ bağlanması gösterebilir de kinetik davranışları farklıdır. Persistan veya progresif, nedeni açıklanamayan MCI'da, atipik presente olan demans durumlarında ve erken başlangıçlı (65 yaş altı) atipik demanslarda amiloid görüntüleme yapılabilmektedir.

Tau Görüntüleme

Aβ birikimi rölaf olarak hastalığın erken evrelerinde platoya ulaşır ve kognitif semptomların derecesi ile zayıf bir korelasyon gösterir (31). Aksine neokortikal NFY düzeyleri hastalık progresyonu ile yakın korelasyon göstermektedir (32). Tau birikimi AH için spesifik değildir, FTD gibi diğer patolojilerde de gözlenebilir. Transentorhinal kortekste sınırlı tau birimi normal yaşlanmanın bir bulgusu iken neokortikal alanda birikimi demans ile ilişkilidir (33). Aβ görüntüleme ile kombine edilmesi durumunda klinisyeni daha kesin bir tanıya yönlendirebilir. Kognitif bozulmanın derecesi ile yakın ilişki gösterdiğinden, neokortikal tau içeriğinin ölçümü AH teropatik etkinliğini değerlendirmede önemli ve

anamlı bir biyomarker olabilir. Pek çok tau görüntüleme ajanı prelinik ve insan çalışmalarında kullanılmaktadır. Tau görüntüleme ajanından beklenen özellikler, Aβ/α-synuclein gibi diğer amiloid agregat proteinlerinden ziyade tau proteinine yüksek selektif bağlanma göstermesi, tüm tau izoformlarına yüksek bağlanma afinitesinin olması, farmakokinetik özelliklerinin uygun olması, beyinde radyoşaretli metabolitinin olmaması ve F-18 ile işaretlemeye uygun olmasıdır. Gelecek vaat eden tau işaretleme ajanları, [F-18]T807 [diğer adı (F-18)AV-1451], [C-11]PBB3 ve [F-18]THK-5351'dir.

Kolinerjik Görüntüleme

AH'de kolinerjik sistem görüntüleme nöroreseptör, nörotransmitter ligandlar, FDG PET ve perfüzyon SPECT ile yapılabilmektedir. Kolinerjik nöronlar bazal ön beyin ve Meynert'in bazal nükleusunda yerleşmişlerdir ve buradan tüm serebral kortekse kolinerjik uyarılar gönderirler. Çalışmalar kolinerjik modülasyon ile nöronal aktivite ve serebral kan akımının ilişkili olduğunu göstermiştir (34). AH'da muskarinik asetil kolin reseptör görüntüleme ilk SPECT yöntemi ile gerçekleştirilmiştir (35). Kolinerjik görüntüleme;

- Muskarinik asetil kolin reseptörleri [I-123 işaretli quinuclidinyl benzilate (QNB) kullanılarak SPECT yöntemi ile, [C-11] N-methyl-4-piperidyl benzilate kullanılarak PET ile],
- Nikotinik asetil kolin reseptörleri (α4β2 reseptör: C-11 nicotine PET, 1. Jenerasyon A85380 deriveleri: 2-[F-18]FA, 6-[F-18]FA, 5-[I-123]IA, 2. Jenerasyon: [F-18]AZAN, [F-18]flubatine ([F-18]NCFHEB), α7 reseptör: [C-11]CHIBA1001, [F-18]ASEM, [F-18]NS14490),
- Presinaptik terminaller üzerinden (kolin asetiltransferaz, veziküler asetilkolin transporterleri: [I-123]iodobenzovesamicol SPECT, [F-18]FEOBV),
- Asetil kolinesteraz (AChE) aktivitesi: (N-[C-11] methylpiperidyl acetate/propionate PET) Bu yöntem AH tanısında olduğu kadar ilaç tedavilerinin etkinliğini takipte de kullanılmaktadır.

Dopaminerjik Görüntüleme

- Dopaminerjik presinaptik enzimler: 2-β-carbomethoxy-3-β(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane (FP-CIT) SPECT
- Dopaminerjik reseptörler (D1, D2 ve diğer alt tipler): D2: [F-18]fluorodopa, [C-11]raclopride PET, D2-3: [C-11]FLB457, [C-11]NMSP, [F-18]fallypride
- Presinaptik transporterler (dopamin ve monoamin): [I-123]IBZM SPECT üzerinden yapılabilmektedir.

Benzodiazepin Görüntüleme

Santral ve periferik olmak üzere 2 tip benzodiazepin reseptörü bulunmaktadır.

- [C-11]flumazenil PET: AH'da rölatif olarak korunmuş benzodiazepin bağlanma alanlarını gösterir.
- [I-123] işaretli iomazenil SPECT: AH'da kortikal bağlanması azalmış olarak izlenir.

Translocator Protein Görüntüleme

Translocator protein (TSPO) beyinde aktive mikroglia da tanımlanmıştır. AH'da nöroenflamasyonun ve artmış mikroglial aktivitenin gösterilmesi ile mikroglial aktivite diğer bir araştırma konusu haline gelmiştir. Mikroglial aktivasyon immün yanıt, amiloid plaklar ile ilişkilendirilmiştir. Mikroglial görüntüleme ile subklinik Aβ plak oluşumu gösterilebilmekte, böylece henüz kognitif bozukluklar oluşmadan immün sistem modülasyonu sağlanarak AH tanısı konup tedavi başlanabilmektedir. Bu amaçla kullanılan ilk PET ajanı non-selektif TSPO ligandı olan izokinolin karboksamit PK11195 derivativesidir (rasemik [C-11]PK11195). [C-11]DAA1106 gibi ikinci jenerasyon ligandlar daha selektif TSPO bağlanması gösterirler.

Serotoninerjik Reseptör Görüntüleme

AH'de raphe nükleusunda serotoninerjik nöron kaybı ve serebral kortekste sinir terminallerinde serotonin disfonksiyonu gösterilmiştir (36). Görüntüleme daha çok 5-HT1 ve 5-HT2 reseptörleri üzerinden yapılmaktadır;

5-HT2A: [F-18] setoperone PET, [I-123]-5-I-R91150 SPECT: [F-18] altanserine,

5-HT1A: [F-18] MPPF PET,

5-HT4 : [C-11] SB207145, yeni bir ajan, amiloid pozitif hastalarda artmış ligand bağlanması gözlenir.

Norepinefrin Transporter Görüntüleme

Pek çok postmortem AH hastasında azalmış norepinefrin transporterleri (NET) ile ilişkili locus coeruleus'ta nöronal kayıp gösterilmiştir (37). (S,S)-[F-18]FMEN-D NET selektif yeni bir PET ligandıdır. AH'lı hastaların postmortem otoradyolojik incelemesinde locus coeruleus ve talamusda sağlıklı bireylerle kıyaslandığında NET yoğunluğunda anlamlı azalma gösterilmiştir (38).

Histaminergic Reseptör Görüntüleme

Histaminergic reseptörler öğrenme, hafıza ve dikkati modüle ederken antiapoptotik yollar ile hipokampal nöroprotektif mekanizmalarda da rol aldığı gösterilmiştir. AH'de [C-11]doxepine PET ile temporal ve frontal loblarda

H1 reseptör ligand bağlanmasında azalma gösterilmiştir (39).

Sonuç

Demanstan etkilenen bireylerin sayısı her geçen gün artış gösterdiğinden erken ve doğru tanı büyük önem taşımaktadır. Nükleer tıp yöntemlerinin tek başına veya MRG ile kombine olarak kullanılması, klinik olarak çakışan demans nedenlerinin büyük bir tanısal doğruluk ile ayırımına olanak vermektedir. Erken ve doğru tanı, erken ve efektif tedaviye olanak sağlayacak, ileri demans tablosunun getirdiği maddi ve manevi yıkımların önüne geçecektir. Demans tanısında yeni geliştirilen görüntüleme ajanları ile nükleer tıp gelecekte de bu alandaki rolünü giderek pekiştirecektir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Eisenmenger LB, Huo EJ, Hoffman JM, et al. Advances in PET Imaging of Degenerative, Cerebrovascular, and Traumatic Causes of Dementia. Semin Nucl Med 2016;46:57-87.
2. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2001;56:1143-1153.
3. Victoroff J, Mack WJ, Lyness SA, Chui HC. Multicenter clinicopathological correlation in dementia. Am J Psychiatr. 1995;152:1476-1484.
4. Yeo JM, Lim X, Khan Z, Pal S. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013;263:539-552.
5. Herholz K. Perfusion SPECT and FDG-PET. Int Psychogeriatr 2011;23(suppl 2):S25-S31.
6. Tripathi M, Tripathi M, Damle N, et al. Differential diagnosis of neurodegenerative dementias using metabolic phenotypes on F-18 FDG PET/CT. Neuroradiol J 2014;27:13-21.
7. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism. Radiographics 2014;34:684-701.
8. Rasgon NL, Kenna HA, Geist C, Small G, Silverman D. Cerebral metabolic patterns in untreated postmenopausal women with major depressive disorder. Psychiatry Res 2008;164:77-80.
9. Hosaka K, Ishii K, Sakamoto S, et al ; Wellcome Department of Neurology, London, UK; Department of Internal Medicine, University of Michigan. Validation of anatomical standardization of FDG PET images of normal brain: comparison of SPM and NEUROSTAT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:92-97.

10. Markiewicz PJ, Matthews JC, Declerck J, Herholz K. Robustness of multivariate image analysis assessed by resampling techniques and applied to FDG-PET scans of patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2009;46:472-485.
11. Markiewicz PJ, Matthews JC, Declerck J, Herholz K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Verification of predicted robustness and accuracy of multivariate analysis. *Neuroimage* 2011;56:1382-1385.
12. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, et al. Dementia and Alzheimer disease incidence: A prospective cohort study. *Arch Neurol* 2002;59:1737-1746.
13. Elmaci NT. The Pathophysiology of Alzheimer's Disease. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2012;5:7-10.
14. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85-94.
15. Del Sole A, Clerici F, Chiti A, et al. Individual cerebral metabolic deficits in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: an FDG PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1357-1366.
16. Morbelli S, Piccardo A, Villavecchia G, et al. Mapping brain morphological and functional conversion patterns in amnesic MCI: a voxel-based MRI and FDG-PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:36-45.
17. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008;49:390-398.
18. Yuan Y, Gu ZX, Wei WS. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:404-410.
19. Minoshima S, Foster NL, Petrie EC, Albin RL, Frey KA, Kuhl DE. Neuroimaging in Dementia with Lewy Bodies: Metabolism, Neurochemistry, and Morphology. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002;15:200-209.
20. Cordery RJ, Tyrrell PJ, Lantos PL, Rossor MN. Dementia with Lewy bodies studied with positron emission tomography. *Arch Neurol* 2001;58:505-508.
21. Imamura T, Ishii K, Hirono N, et al. Occipital glucose metabolism in dementia with lewy bodies with and without Parkinsonism: a study using positron emission tomography. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:194-7.
22. Perneczky R, Drzezga A, Boecker H, Förstl H, Kurz A, Haussermann P. Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with Lewy bodies and visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:531-538.
23. Yong SW, Yoon JK, An YS, Lee PH. A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* 2007;14:1357-1362.
24. Kuczynski B, Reed B, Mungas D, Weiner M, Chui HC, Jagust W. Cognitive and anatomic contributions of metabolic decline in Alzheimer disease and cerebrovas- cular disease. *Arch Neurol* 2008;65:650-655.
25. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, et al. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:931-945.
26. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: Amicrovascular link between parenchymal and vascular dementia? *Ann Neurol* 2001;49:691-693.
27. Daneshvar DH, Goldstein LE, Kiernan PT, Stein TD, McKee AC. Post-traumatic neuro- degeneration and chronic traumatic encephalopathy. *Mol Cell Neurosci* 2015;66:81-90.
28. Foster NL, VanDerSpek AF, Aldrich MS, et al. The effect of diazepam sedation on cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease as measured using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:415-420.
29. Wang BW, Lu E, Mackenzie IR, et al. Multiple pathologies are common in Alzheimer patients in clinical trials. *Can J Neurol Sci* 2012;39:592-599.
30. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Int Psychogeriatr* 1997;9(suppl 1):257-261.
31. Jack CR Jr, Wiste HJ, Lesnick TG, et al. Brain β -amyloid load approaches plateau. *Neurology* 2013;80:890-896.
32. Giannakopoulos P, Gold G, Kovari E, et al. Assessing the cognitive impact of Alzheimer disease pathology and vascular burden in the aging brain: The Geneva experience. *Acta Neuropathol* 2007;113:1-12.
33. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, et al. Primary age-related tauopathy (PART): A common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol* 2014;128:755-766.
34. Minoshima S, Frey KA, Cross DJ, et al. Neurochemical imaging of dementias. *Semin Nucl Med* 2004;34:70-82.
35. Drayer B, Jaszczak R, Coleman E, et al. Muscarinic cholinergic receptor binding: In vivo depiction using single photon emission computed tomography and radioiodinated quinuclidinyl benzilate. *J Comput Assist Tomogr* 1982;6:536-543.
36. Palmer AM, Francis PT, Benton JS, et al. Presynaptic serotonergic dysfunction in patients with Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1987;48:8-15.
37. Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, et al. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol* 2003;60:337-341.
38. Gulyas B, Brockschneider D, Nag S, et al. The norepinephrine transporter (NET) radioligands (S,S)-[18F]FMeNER-D2 shows significant decreases in NET density in the human brain in Alzheimer's disease: A post-mortem autoradiographic study. *Neurochem nt* 2010;56:789-798.
39. Higuchi M, Yanai K, Okamura N, et al. Histamine H1 receptors in patients with Alzheimer's disease assessed by positron emission tomography. *Neuroscience* 2000;99:721-729.