NÖRO PSİKİYATRİ ARŞİVİ
ARCHIVES OF NEUROPSYCHIATRY

DERLEME

Arch Neuropsychiatry 2022;59:(Ek 1): 17–23
https://doi.org/10.29399/npa.28155

Demansta Nükleer Tıp Görüntülemelerinde Yenilikler

What is New in Nuclear Medicine Imaging for Dementia

Esen SAKA TOPÇUOĞLU[1], Ümit Özgür AKDEMİR[2], Lütfiye Özlem ATAY[2]

[1]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Alzheimer hastalığı (AH) ve diğer dejeneratif demansların moleküler biyolojisi, patolojisi ve genetiği ile ilgili gelişmeler, bu hastalıklara özgü biyobelirteçlerin ve nükleer tıp alanında radyo-işaretleyicilerin gelişmesini sağlamıştır. Görüntüleme ve görüntüleme dışı belirteçler bu hastalıkların çok erken tanınmalarını sağlayarak tanımlanmalarında da önemli değişikliklere neden olmuşlardır. Moleküler görüntüleme yöntemlerinden olan amiloid pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tau PET, beyindeki glukoz metabolizma paternini gösteren florodeoksiglukoz (FDG) PET, dopaminerjik terminalleri işaretleyen dopamin taşıyıcı tek foton emisyon tomografisi (SPECT), AH'nı ve atipik varyantlarını, frontotemporal demansları ve Lewy cisimcikli demansı erken tanıma ve birbirlerinden ayırt etmede değerli araçlardır. Birbirlerine göre farklı üstünlükleri olan bu görüntüleme yöntemlerinin kullanım endikasyonları farklıdır ve kimi zaman birbirlerini tamamlayan bilgi verirler. Ayrıca, nöroenflamasyonu, astrositleri, sinaptik yoğunluğu ve kolinerjik terminalleri hedefleyen radyoişaretleyiciler ile araştırmalar devam etmektedir. Bu derlemede, AH ve diğer nörodejeneratif demanslarda rutin olarak kullanılan ya da yeni geliştirilen nükleer görüntüleme yöntemleri, kullanılan ajanlar ve tanısal özellikleri, olgu örnekleri ile beraber sunulacaktır.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, amiloid, florodeoksiglukoz F18, kognitif bozukluk, pozitron emisyon tomografisi, tau proteinleri

ABSTRACT

Advances in the molecular biology, pathology and genetics of Alzheimer's disease (AD) and other degenerative dementias have led to the development of biomarkers specific to these diseases and radiotracers that are used in nuclear medicine. Imaging and non-imaging markers have enabled very early recognition of these diseases and have caused significant changes in their definitions. Amyloid positron emission tomography (PET) and tau PET, which are molecular imaging methods, [F18]fluorodeoxyglucose (FDG) PET showing the glucose metabolism pattern in the brain, dopamine transporter single photon emission computerized tomography (SPECT) that marks dopaminergic terminals are valuable tools for early recognition and differentiation of AD and its atypical variants, frontotemporal dementias and dementia with Lewy bodies. These imaging methods, which have different advantages over each other, have different indications for use and provide complementary information. In addition, research on radiotracers targeting neuroinflammation, astrocytes, synaptic density, and cholinergic terminals is ongoing. In this review, routinely used and newly developed nuclear imaging methods in AD and other neurodegenerative dementias, the agents used and their diagnostic features will be presented together with case examples.

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid, cognitive dysfunction, fluorodeoxyglucose F18, positron-emission tomography, tau proteins

Cite this article as: Saka Topçuoğlu E, Akdemir ÜÖ, Atay LÖ. Demansta Nükleer Tıp Görüntülemelerinde Yenilikler. Arch Neuropsychiatry 2022; 59: (Ek 1): 17–23.

GİRİŞ

Demansa neden olan hastalıkların tanısında yapısal, fonksiyonel ve moleküler görüntüleme yöntemleri gittikçe daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemlerinden beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile elde edilen yapısal görüntüleme bilgileri öncelikle subdural hematom, beyin tümörü, normal basınçlı hidrosefali gibi sekonder demans nedenlerini ayırt etmeyi amaçlar iken, farklı nörodejeneratif hastalıklarda görülen atrofi patenlerinin de tanınmasını sağlarlar (1). Klinik uygulamalarımızda demans tanı ve ayırıcı tanısında beyin MRG ve çekilemediği durumlarda beyin BT görüntülerinin değerlendirilmesi olmazsa olmaz yaklaşımdır. Diğer yandan tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon

Öne Çıkan Noktalar

- **Alzheimer hastalığına özgü değişiklikler en erken amiloid PET ile belirlenebilir.**
- **AH'de Tau PET nörodejenerasyonun ağırlığını belirlemede değerlidir.**
- **Florodeoksiglukoz ile beyin metabolik PET görüntüleme hafif kognitif bozuklukta prognoz ile ilişkilidir.**

Yazışma Adresi: Esen Saka Topçuoğlu, Maidan İş Merkezi, B-blok, 146 no'lu ofis, Mustafa Kemal Mah. Ankara, Türkiye • **E-posta:** esensaka@gmail.com
Geliş Tarihi: 13.03.2022, **Kabul Tarihi:** 02.04.2022, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 16.12.2022
©Telif Hakkı 2022 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir

tomografisi (PET) yöntemlerini kullanan nükleer görüntülemeler primer nörodejeneratif demanslarda fonksiyonel etkilenim paternlerinin ve moleküler patolojinin saptanmasını sağlayarak tanı ve ayırıcı tanıda artan özgünlüğü sağlamaktadır. Klinik uygulamalarımızda bu tetkikler ayırıcı tanıda daha fazla netliğe ihtiyaç duyulduğu durumlarda gittikçe daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Bu derlemede, Alzheimer hastalığı'nda (AH) ve diğer nörodejeneratif demanslarda kullanılan ya da geliştirilen nükleer tıp görüntüleme yöntemleri, kullanılan ajanlar ve tanısal özellikleri, olgu örnekleri ile beraber sunulacaktır.

AH'de Fonksiyonel ve Moleküler Görüntüleme

AH'nin patolojisinde temel özellik amiloid beta peptidinin patolojik katlanması sonucu oluşan amiloid plaklar ve threonine 217, threonine 181 bölgelerinde artmış fosforlanma gösteren tau proteinin (p-tau 217 ve p-tau 181) yine patolojik katlanması ve çökelmesini içeren nörofibriller yumaklardır. Hastalığın patogenezinde artmış amiloid beta oluşumu ya da azalmış temizlenmesi sonucunda ilk olarak amiloid birikiminin başladığı, daha sonra bu patoloji ile tetiklenen ya da artan tau patolojisinin amiloid birikimine eşlik ettiği bilimsel kanıtları güçlü olan ve yaygın kabul gören bir hipotezdir (2). Bu protein patolojileri ile birlikte enflamasyon, sinaptik disfonksiyon ve nihayetinde sinaptik ve nöronal kayıp gelişmektedir. Bellek ve diğer kognitif fonksiyon bozuklukları ile karakterize hastalık kliniğinin tüm bu patofizyolojik değişikliklerin başlangıcından en az 10–20 yıl sonra ortaya çıktığı bilinmektedir (3). Bu özellik, AH'de hastalık kliniği gelişmeden önce dahi (preklinik evrede), amiloid beta ve tau protein birikiminin tayini ile hastalığın tanınmasını sağlamaktadır. Moleküler görüntüleme yöntemleri amiloid, tau, mikroglia ve sinaptik dansiteyi işaretleyen ajanları kullanarak AH'nin erken tanısında ve ayırıcı tanısında gittikçe artan bir yere sahiptirler (4). Ayrıca AH'de patolojik etkilenimin anatomik olarak yerleşim özellikleri ve zamansal gelişimi, glukoz metabolizmasını bir nöronal aktivite belirteci olarak kullanan fonksiyonel görüntüleme yöntemleri tarafından kullanılmaktadır. Son yıllarda AH tanısında biyobelirteçlerin tanımlanması ve kullanımı gittikçe artmaktadır. Amaç, hastalığın tipik ya da atipik formlarının erken ve doğru tanısını sağlamaktır. Bu amaçla A/T/N klasifikasyon şeması geliştirilmiş ve bu şemada AH görüntüleme yöntemlerinden amilod PET, tau PET ve florodeoksiglukoz (FDG) PET sırası ile amiloid belirteci, tau belirteci ve nörodejenerasyon belirteci olarak yer almıştır (5). Benzer şekilde AH uluslararası çalışma grubu ve NIA-AA kriterleri de amiloid PET'i sırası ile patofizyolojik biyobelirteç ve amiloid beta biyobelirteci, [18F] FDG-PET'i topografik belirteç ve nöronal hasar belirteci olarak tanımlamıştır (6,7). Böylece AH devamlılığı olarak da tanımlanan, biyobelirteçlerle teyit edilen preklinik AH, prodromal AH ve AH demansı (AHD), aynı hastalığın farklı evrelerini oluşturmakta ve her bir evre etkin olarak tanınabilmektedir. Erken tanı ise, erken tedavi ile demansa dönüşümün önlenebilmesi ve prognozun belirlenebilmesi için ilk gerekliliktir.

Amiloid PET görüntülemesi

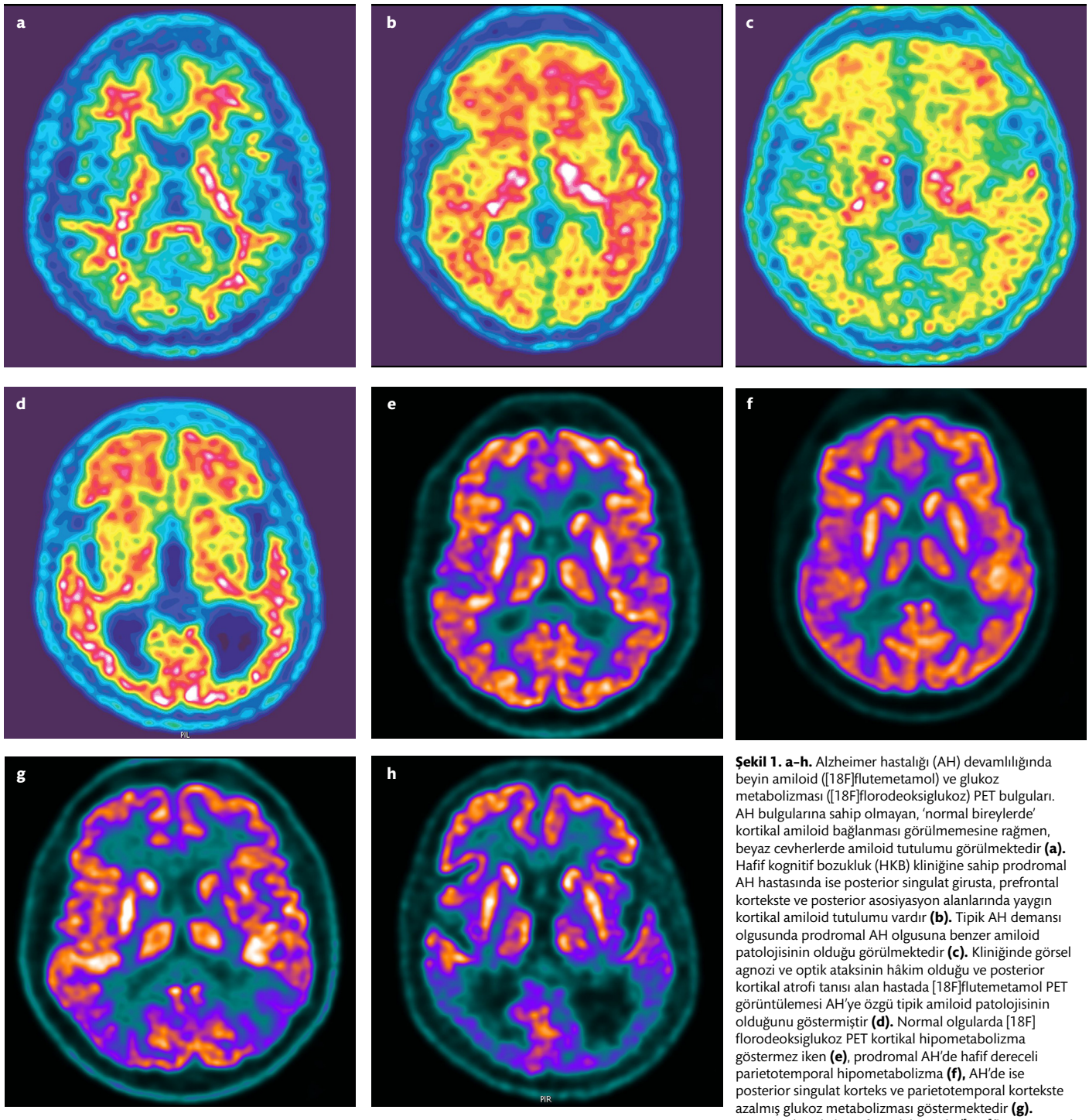
Amiloid betaya bağlanan ajanların çok daha önce geliştirilmesi ile AH erken tanısında ve ayırıcı tanısında ilk kullanılan moleküler görüntüleme yöntemi amiloid PET olmuştur. Bu yöntem beyindeki amilod plakların ve fibrillerin görüntülenmesini sağlar (8). [18F] FDDNP ve [11C] PiB ilk geliştirilen radyoişaretleyicilerdir.[18F] FDDNP amiloid betaya spesifik bağlanmaması nedeniyle klinik çalışmalara taşınamamıştır. [11C] PiB ise yoğun olarak araştırılmıştır. Ancak yarı ömrü kısa (yaklaşık 20 dakika) olan radyoaktif karbon bağlanması nedeniyle yaygın klinik kullanım için uygun değildir, yalnızca bünyesinde siklotron içeren merkezlerde kullanılabilmektedir (9). Amiloid PET görüntülemesi için kullanılan ikinci jenerasyon ajanlar ise [18F] florbetaben, [18F] flutemetamol, [18F] BF-227, [18F]florbetapir, 11C] BF22752 ve [11C] SB-13'tür (10). Bu ajanlardan üç tanesi, [18F] florbetaben, [18F] flutemetamol ve [18F] florbetapir, Amerika Birleşik Devletinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Avrupa'da Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından AH tanısında kullanım için onay almıştır. Üçüncü jenerasyon ajanlarla ise çok daha spesifik amiloid bağlama amaçlanmış olup, [18F] NAV4694 (AZD4694), [18F] FPYBF-2, [18F] FIBT, [18F] FC119S, [18F] FACT ve [11C] AZD2184 bu ajanlardandır (10).

Çoğunlukla ikinci jenerasyon ajanlar ve [11C] PiB ile yapılan çalışmalar, amiloid PET görüntülemenin normal bireylerde beyaz cevher tutulumu dışında önemli kortikal tutulum göstermediğini (Şekil 1a, 1e), AH'de ise posterior singulat korteksin, prefrontal korteksin ve striatumun tipik olarak amiloid bağlayan ajanlarla işaretlendiğini göstermiştir (11). Tüm bu ajanlarla yapılan amiloid PET görüntülemenin birbirleri ile karşılaştırmalı değerlendirmesi ve merkezler arası standardizasyonun oluşturulması için Centiloid skalası geliştirilmiştir (12). Amiloid bağlanma özellikleri AH'nin preklinik evresinde, prodromal evresinde (AH devamlılığında hafif kognitif bozukluk (HKB)) ve AHD'de de benzerdir ancak amiloid tutulum yoğunluğu farklılık gösterebilmektedir (Şekil 1b–d, 1f–h). Amiloid tutulum yoğunluğu preklinik evreden AHD evresine kadar gittikçe artmasına rağmen AHD'de bu artışın devam etmediği ve platoya eriştiği bilinmektedir.

Patoloji çalışmalarında elde edilen bulgularla benzer şekilde, kognitif olarak normal değerlendirilen yaşlı bireylerde amiloid PET görüntülemesi ile kortikal amiloid birikiminin varlığı gösterilmiş olup, bu oran farklı çalışmalarda %10–44 olarak bildirilmiştir (13). A/T/N klasifikasyon sistemine göre bu bireyler preklinik AH olarak tanımlanmaktadır. Diğer yandan, demans kliniklerinde AHD tanısı almış ve bu şekilde tedavi edilen ya da tedavisi planlanan hastaların %20–30'unda, HKB tanısı almış hastaların %30–50'sinde amiloid PET görüntüleme ile amiloid birikiminin olmadığı gösterilmiştir (14). Tüm bu bulgular amilod PET'in rutin klinik kullanıma sunulması halinde hasta tedavi ve takibinde %60 hastada değişikliğe neden olabileceğini ortaya koymaktadır (15,16).

Amiloid PET görüntülemenin klinik endikasyonları tam olarak belirlenmese de, Amiloid Görüntüleme Çalışma Grubunun önerdiği endikasyonlar atipik vakalarda tanının ayrıştırılması (erken yaş, atipik klinik özellikler gibi), erken tanının gerektiği durumlar (amiloid temelli tedavi planı) ve araştırma amaçlı kullanımdır (17). Yukarıda belirtilen amiloid tutulum özellikleri hastalığın tipik sunumunda da atipik sunumlarında da (posterior kortikal atrofi, logopenik varyant AH ya da frontal-yürütücü varyant AH) görülmektedir. Her biri birden fazla patoloji ve hastalıkla ilişkilendirilebilen bu özgün fenotiplerin AH'ye bağlı olup olmadığını ayrıştırmak, tedavi seçimi ve prognozu belirlemede önemlidir. Örneğin, posterior kortikal atrofi AH'ye, kortikobazal dejenerasyona, Lewy cisimcikli demansa ya da prion hastalığına bağlı görülebilmektedir. Yapısal beyin görüntülemesi ya da FDG PET görüntülemesi altta yatan patolojiden bağımsız olarak benzer bulgular göstermesine rağmen, altta yatan hastalığın saptanması ancak moleküler görüntüleme ile amiloid beta, tau ya da alfa-sinüklein birikiminin tanınabilmesi ile gerçekleştirilebilir. Şekil 1'de (1d, 1h) [18F] flutemetamol radyoişaretleyici ile amiloid birikimi net olarak gösterilen ve posterior kortikal atrofi kliniğine sahip atipik AH olgusunun görüntüleme bulguları FDG PET incelemesi ile karşılaştırılarak gösterilmektedir.

AH tanısında beyin omirilik sıvısı (BOS) belirteçleri (Abeta42, Abeta42/Abeta40 oranı, total tau ve fosforile tau) çok daha uzun süredir tanımlanmış olup, mükemmelleştirme çalışmaları devam edilmekte ve bu belirteçler klinik tanıda kullanılmaktadır (18,19). Amiloid PET görüntülemeye göre daha düşük maliyete sahip olmasına rağmen, lumbar ponksiyonun (LP) gerekliliği, antikoagulan tedavi alanlarda nispeten invaziv bir girişim olan LP'nin kontrendike olması, daha düşük duyarlılık (%80–86 karşı %91–98) ve özgüllüğe (%77–82 karşı %87–100) sahip olması, amiloid birikiminin yoğunluğu ve dağılımı hakkında bilgi vermemesi bu belirteçlerin dezavantajlarıdır (4). Bu son özellik, amiloid PET görüntülemeyi tedaviye cevabın izlenmesinde de daha değerli kılmaktadır.



Şekil 1. a–h. Alzheimer hastalığı (AH) devamlılığında beyin amiloid ([18F]flutemetamol) ve glukoz metabolizması ([18F]florodeoksiglukoz) PET bulguları. AH bulgularına sahip olmayan, 'normal bireylerde' kortikal amiloid bağlanması görülmemesine rağmen, beyaz cevherlerde amiloid tutulumu görülmektedir **(a).** Hafif kognitif bozukluk (HKB) kliniğine sahip prodromal AH hastasında ise posterior singulat girusta, prefrontal kortekste ve posterior asosiyasyon alanlarında yaygın kortikal amiloid tutulumu vardır **(b).** Tipik AH demansı olgusunda prodromal AH olgusuna benzer amiloid patolojisinin olduğu görülmektedir **(c).** Kliniğinde görsel agnozi ve optik ataksinin hâkim olduğu ve posterior kortikal atrofi tanısı alan hastada [18F]flutemetamol PET görüntülemesi AH'ye özgü tipik amiloid patolojisinin olduğunu göstermiştir **(d).** Normal olgularda [18F] florodeoksiglukoz PET kortikal hipometabolizma göstermez iken **(e)**, prodromal AH'de hafif dereceli parietotemporal hipometabolizma **(f),** AH'de ise posterior singulat korteks ve parietotemporal kortekste azalmış glukoz metabolizması göstermektedir **(g).** Posterior kortikal atrofi tanılı hastada ([18F]flutemetamol PET bulguları 1 d'de gösterilen hasta) azalmış glukoz metabolizması temporoparietal kortekse ek olarak oksipital asosiasyon alanlarını da içermektedir **(h).**

Tau PET görüntülemesi

AH'de ve taupatiler olarak da tanımlanan tau birikimi ile giden frontotemporal demanslarda (örn; Pick hastalığı), progresif supranüklear palsi (PSP), kortikobazal dejenerasyon (KBD) gibi dejeneratif hastalıklarda tau birikiminin görüntülenmesi amacı ile tau proteinine bağlanan farklı ajanlar geliştirilmektedir. Tau proteinin farklı izoformlarının olması, birikimin hücre içinde gerçekleşmesi, genel olarak birikimin düşük miktarda olması tau görüntülemesini amiloid görüntülemeden daha zor kılmaktadır (20). Tau bağlayan ajanlardan [18F] THK5351, [18 F] THK5317, [18 F] AV1451 (Flortaucipir), [11C] PBB3 birinci jenerasyon ajanlardır ve AH'de patolojik tau birikimine özgül ve özgül olmayan bağlanma özellikleri ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Klinik çalışmalar, AH'de antemortem tau PET görüntüleme ve postmortem tau immünohistokimyasının yakın zaman aralığında yapıldığı çalışmalar ile birinci jenerasyon ajanlarının patolojik tau birikimi yanı sıra koroid pleksus, dural venöz sinüsleri, myelin proteinine ve beyaz cevhere, nöromelanine ve hatta diğer patolojik katlanan alfa-sinüklein ve TDP-43 proteinlerine, monoamin-oksidaz (MAO) A ve B'ye, glial fibrillar asidik proteinine (GFAP) bağlanabildiği gösterilmiştir (21). MAO enzimine de bağlanması bu enzimi yüksek oranda eksprese eden beyin bölgelerinde (örn. Bazal ganglionlar)

özgül olmayan tutulumlara neden olmaktadır (20). Ayrıca bir astrositoz belirteci olan GFAP'ı hedeflemesi, bu ajanların enflamasyonun göstergesi olabileceğine işaret etmektedir. [18F] Flortaucipir, FDA tarafından AH'nin görüntülemesinde onay almıştır (22). Yukarıda belirtilen özgül olmayan bağlanma özelliklerinin yanı sıra, AH'de tau birikimini Braak evrelendirme sistemi ile uyumlu olarak tanıyabilmekte ve AH erken tanısı, HKB ve normal kontrollerden ayırımında, demansın evrelendirilmesinde yeterli güvenilirlik göstermektedir (23–26). Tau patolojisinin Braak evrelemesiyle uyumlu bir şekilde (26), 173 HKB ve AH hastasında yapılan görüntüleme çalışması, asemptomatik olgularda tau patolojisinin medial temporal kortekste entorinal kortekste ilk olarak görüldüğünü, daha sonra hipokampus ve fusiform kortekse yayıldığını, klinik ilerleme ile uyumlu olarak orta temporal girus, prekuneus ve superior temporal girusa ve diğer kortikal alanlara doğru ilerlediğini göstermiştir (23). Bu yayılım özelliği tau patolojisinin prionoid özellikte yayıldığı hipotezini de desteklemektedir (27). Amiloid betanın birikme dinamiğinden farklı olarak tau patolojisinin hastalık ilerledikçe arttığı, amiloid beta gibi plato çizmediği ortaya konulmuştur (28).

Geliştirilmekte olan yeni jenerasyon tau ajanları ile tau proteini dışındaki bağlanmalar ("hedef dışı bağlanma") önemli ölçüde azaltılabilmiştir. Bu ajanlardan en çok çalışılanlar [18F] PM-PBB3, [18F] MK-6240, [18F] PI-2620, [18F] RO-948, [18F] GTP-1'dir (21). AH'de tau patolojisinin görüldüğü medial temporal lob, prekuneus/posterior singulat korteks, lateral parietal ve prefrontal korteks gibi bölgelerde ikinci jenerasyon tau radyo-işaretleyicilerin özgül olarak bağlandıkları gösterilmiştir (21).

Farklı ajanlarla gerçekleştirilen çalışmalar, tau PET görüntüleme bulgularının beyin hipometabolizması gösteren yerlerle örtüştüğünü; klinik ağırlığı ve kognitif yıkımı yapısal görüntüleme ya da amiloid görüntüleme gibi diğer görüntüleme tetkiklerinden daha fazla yordadığını göstermiştir (29). Ayrıca AH'nin farklı fenotiplerinde, klinik ile uyumlu anatomik yapılarda tau brikimi ve tau radyo-işaretlemesi görülmektedir (30).

FDG-PET görüntülemesi

FDG PET görüntüleme, beyinde glutamaterjik sinaptik aktivite azalmasına bağlı glukoz kullanma değişikliklerini ortaya koyar. Nörodejeneratif demanslarda etkilenen beyin yapılarındaki farklılıklar, farklı bölgesel glukoz hipometabolizma paternlerine neden olmaktadır. AH'nin tipik formunda posterior singulat korteks/prekuneusun ve temporoparietal kortekslerin glukoz metabolizmasında azalma görülmektedir (Şekil 1g). Bu tipik paternin AH'yi diğer demanslardan ayırt ederek tanımada duyarlılığı ve özgünlüğü, farklı çalışmalarda değişse de, çok sayıda çalışmanın kapsandığı bir meta-analiz çalışmasında sırası ile %90 ve %89 olarak saptanmıştır (31). AH'nin atipik sunumlarında çoklukla tipik tutulum paternine, frontal kortikal hipometabolizma (frontal-yürütücü varyant AH), dominant hemisferde perisilvian hipometabolizma (logopenik varyant AH) ya da oksipital kortikal hipometabolizma (posterior kortikal atrofi) eşlik etmektedir (Şekil 1h). Bu değişiklikler, AH devamlılığında, HKB evresinde ortaya çıkmakta, yapısal görüntüleme ile saptanabilen atrofi gelişiminden önce saptanabilmektedir (32). Bu nedenle FDG PET görüntülemenin AH'in erken tanısında (AH devamlılığında HKB), AH'yi diğer demanslardan ayırt etmede ve hatta klinik ağırlığı evreleme amaçlı kullanımı önerilmektedir (3).

Pek çok yeni çalışma FDG PET görüntülemenin HKB hastalarının kısa ve uzun dönem prognozunu belirlemede de oldukça değerli olduğunu göstermiştir. Yalnız BOS belirteçleri ya da beyin MR değerlendirmesi kullanıldığında HKB hastalarının AHD'ye dönüşümünün %32 oranında yanlış tahmin edildiği, bu incelemelerin beraber kullanımı durumunda yanlış tahmin oranının %27 olduğu; ancak FDG PET'in de değerlendirmeye eklenmesi durumunda bu oranın %9'a düştüğü görülmüştür (33). Amiloid PET'in de HKB'nin AHD'ye dönüşümünü yüksek olasılıkla tahmin edebildiği bilinmektedir. Amiloid PET ile FDG PET bu konuda karşılaştırılırsa, FDG PET amiloid PET'ten daha yüksek özgüllükte kısa dönemde kognitif gerilemeyi ve AHD'ye dönüşümü öngörmektedir (34,35). Şekil 2'de [18F] flutemetamol ve FDG PET görüntüleme bulguları gösterilen ve prodromal AH (HKB) olarak değerlendirilen iki olgu, FDG-PET'in prognostik değerini gösteren tipik bir örnek oluşturmaktadır. Her iki olgunun eğitim süresi, yaşı ve kognitif bulguları oldukça benzer olmasına rağmen, Olgu 1'de iki yıllık takip sonunda hızlı bir yıkım ile AHD'ye dönüşüm, Olgu 2'de ise benzer süre içerisinde klinik bozulmanın oluşmadığı görülmüştür. Olgu 1 ve Olgu 2'nin [18F] flutemetamol PET görüntüleme özellikleri (sırasıyla, Şekil 2a ve 2c) oldukça benzer olup tipik AH tutulum paterni göstermesine rağmen FDG PET bulguları (Olgu 1'de belirgin bilateral temporo-parietal ve posterior singulat kortekste hipometabolizma; Olgu 2'de ise normal glukoz metabolizması) farklılık göstermektedir (sırasıyla, Şekil 2b ve 2d).

Geliştirilmekte olan diğer moleküler görüntüleme yöntemleri

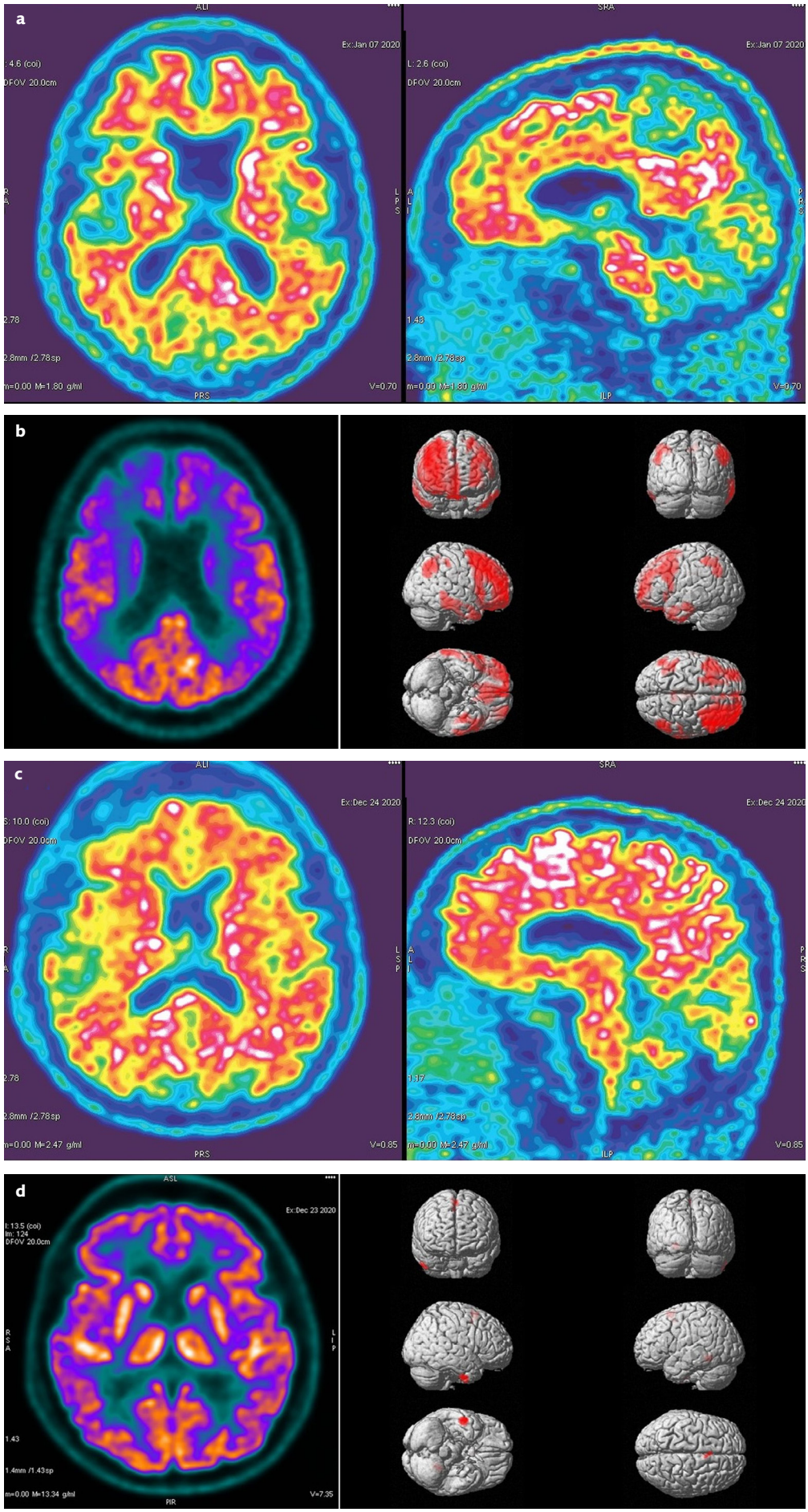
AH patogenezindeki diğer değişiklikleri hedef alan görüntüleme yöntemleri sinaptik yoğunluktaki değişmeyi gösteren sinaptik vezikül glikoprotein 2A (SV2A) görüntüleme (36); nöroenflamasyonu ya da mikroglia aktivasyonunun belirteci translocator protein 18 kDA'u (TPSO) işaretleyen ajanlar [11C] PK11195, [11C] PBR28, [18F] DPA-714, [18F] EPPA, [11C] DAA1106; aktif astrositler tarafından eksprese edilen MAO B'e bağlanan [11C] deuterium-L-deprenyl PET (14) ve bu derleme sınırları içine alamadığımız diğerleridir. Bu görüntüleme ajanları henüz klinik kullanımda değillerdir.

Diğer Dejeneratif Demanslarda Moleküler ve Fonksiyonel Görüntüleme

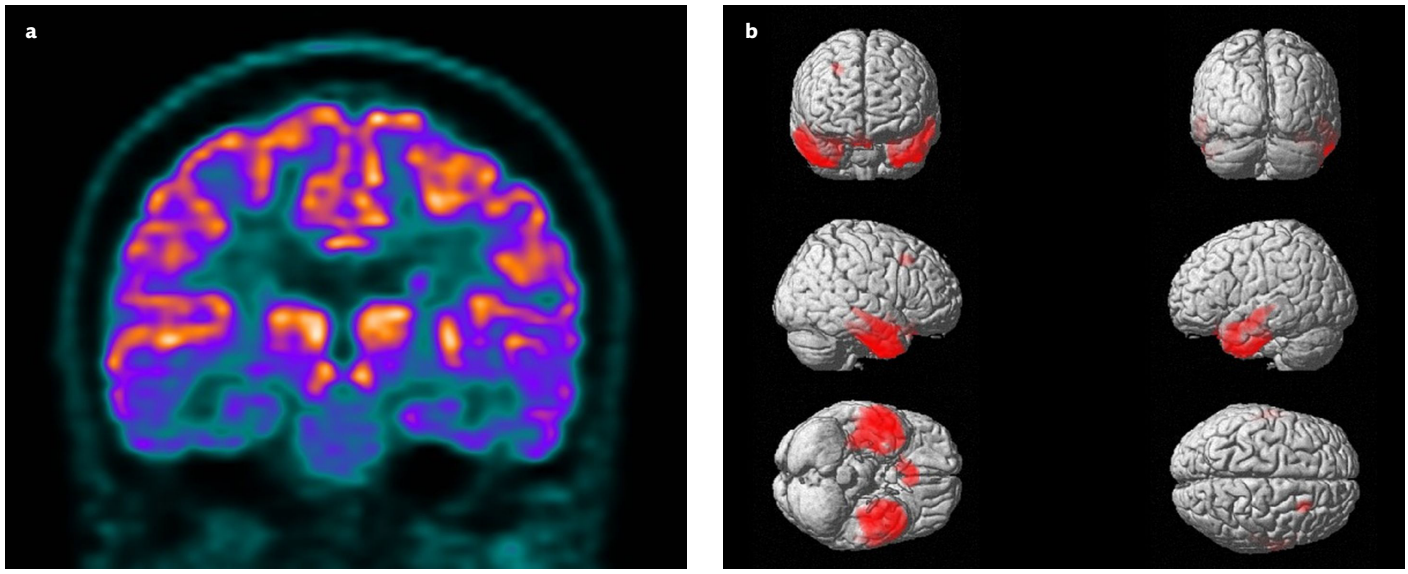
Moleküler görüntüleme

AH'den sonra en sık görülen dejeneratif demans Lewy cisimcikli demansdır (LCD) (37). LCD, Parkinson hastalığı ve Parkinson hastalığı demansında Lewy cisimciği ortak patolojidir ve Lewy cisimciğinin ana maddesi alfa-sinükleindir. Bu hastalıkların moleküler görüntülemesinde alfa-sinüklein bağlayan ajanların geliştirilmesi devam etmekle birlikte, bu ajanlar henüz klinik kullanıma taşınamamışlardır. LCD'de ve Parkinson hastalığı demansında AH patolojisinin sık eşlik etmesi nedeniyle, amilod PET görüntüleme pozitif ya da AH patolojisinin eşlik etmediği durumlarda negatif olabilmektedir (1). Ancak bu hastalıkların ortak kimyasal özelliği olan dopaminerjik terminallerdeki dopamin taşıyıcısı (DAT) kaybının görüntülenmesi LCD ya da Parkinson hastalığı demansı tanılarını destekleyen ve AH'den ayırabilen bir görüntü belirtecidir (38). [123I] Ioflupane (DaTScan™) SPECT, striatumdaki aktif dopaminerjik sinapsları görüntülemeyi sağlayan en yaygın kullanılan moleküler görüntüleme yöntemidir. Parkinson hastalığı, LCD gibi dopaminerjik nöron kaybı ile giden hastalıklarda, straitumdaki dopaminerjik eksikliğin görüntülenmesini sağlar. Ancak çekim öncesi bupropion, fentanyl ve anestetik kullanımı görüntüleme bulgularını değiştirebileceği için önerilmemektedir (39). [18F] DOPA PET, dopaminerjik sinir terminallerinde DOPA'nın alınımını ve dopamine dönüşümü sağlayacak dopadekarboksilaz aktivitesini gösterir. DAT görüntülemeye göre daha az kullanılsa da LCD, Parkinson hastalığı ve Parkinson hastalığı demansının tanısında ayırt edici özelliğe sahiptir (14).

Frontotemporal demansların (FTD) farklı fenotipik, genetik ve moleküler alttipleri vardır. Klinik olarak, FTD davranış varyant, tek kelime anlamanın ve semantik bilginin bozulduğu semantik varyant FTD, progresif tutuk afazi varyant FTD, KBD ve PSP en sık görülen formlarıdır. Moleküler olarak, tau patolojisi (3R ya da 4R tau patolojisi gösterebilir), TDP-43 patolojisi ya da FUS patolojisi, farklı fenotipik formlarda görülebilmektedir. TDP-43 ya da FUS PET görüntüleme henüz geliştirilmemiştir.



Şekil 2. a–d. Farklı klinik gidiş gösteren, iki hafif kognitif bozukluk (HKB) hastasının karşılaştırmalı [18F]flutemetamol ve [18F]florodeoksiglukoz PET görüntülemeleri. Olgu 1, 68 yaşında, üniversite mezunu erkek hasta, PET/MR görüntülemeleri **(a ve b)** yapıldığı sırada standardize mini mental test (SMMT) skoru: 29, artırılmış ipuçlu hatırlama (AIH) test skoru: 46 (bellek testi, N>42) idi. Bu hastanın [18F]flutemetamol PET görüntülemesinde beyinde yoğun amiloid beta tutulumunun olduğu görüldü **(a).**[18F] florodeoksiglukoz PET görüntülemesinde ise posterior singulat kortekste ve bilateral parietotemporal kortekslerde belirgin glukoz hipometabolizması saptandı **(b).** Bu bulgular hem PET'in görsel değerlendirmesinde hem de istatiksel parametrik haritalama (SPM) yöntemiyle yapılan sayısal analizde görülmektedir. SPM analizinde hastanın MNI atlasına normalize edilen beyin PET görüntüsü, normal [18F] florodeoksiglukoz PET veritabanı ile karşılaştırılmakta ve istatiksel olarak anlamlı derecede hipometabolizma görülen alanlar topografik olarak beyin MR görüntüsü üzerinde gösterilmektedir. Bu hastanın iki yıl sonraki klinik değerlendirmesinde belirgin kognitif yıkım gerçekleşti, SMMT skoru 15 olarak değerlendirildi. Olgu 2, 64 yaşında, üniversite mezunu erkek hasta, PET/MR görüntüleri elde edildiğinde **(c ve d)** kognitif durumu Olgu 1'e çok benzerdi (SMMT skoru: 29, AİH skoru: 47). Bu hastanın [18F]flutemetamol PET görüntülemesinde aşikâr amiloid beta tutulumunun olduğu **(c),** [18F]florodeoksiglukoz PET görüntülemesinde ise normal glukoz metabolizması olduğu saptandı **(d).** Olgu 2'nin iki yıllık takibinde klinik gerileme (hastalık progresyonu) görülmedi.



Şekil 3. a, b. Frontotemporal demans, semantik varyantta [18F]florodeoksiglukoz PET/MR görüntülemesi. 58 yaşında kadın hasta, yedi yıldır olan ve ilerleyen patavatsızlık, empati eksikliği, nadir kullanılan objelerde isimlendirme sorunu nedeniyle görüldü. Beyin MR'de frontotemporal (özellikle sol anterior temporal kortekste) atrofisi olan hastanın, sol>sağ temporal kortekste ve frontal kortekste PET'in koronal kesit görüntüsünde **(a)** ve istatiksel parametrik haritalama (SPM) yöntemiyle yapılan sayısal analizde **(b)** glukoz hipometabolizması görülmektedir.

Tau birikimi ile giden FTD'de (davranış varyantı ve progresif tutuk afazi varyantı hastalarında tau patolojisi hâkim patolojilerdendir), KBD, PSP, Down sendromu, kronik travmatik ensefalopati, diğer pek çok hastalıkta tau patolojisi görülmektedir ve tau PET görüntülemenin bu hastalıklardaki tanısal değeri araştırılmaktadır. Bir 3R/4R taupati olan AH'de tanısal önemi gösterilen [18F] flortaucipir, saf 3R ya da 4R tau birikimi ile giden diğer taupatilerde güvenilir tanısal yararlılık gösterememiştir (40). Diğer yandan farklı hastalıklarda tau patolojisinin anatomik yerleşim ve dağılım özellikleri farklı tau bağlayan ajanlarla yapılan çalışmalar ile gösterilebilmiştir. İkinci jenerasyon tau radyo-işaretleyicilerden [18F] PI-2620, PSP hastalığında bazal ganglionlarda ve hastalığın hedeflediği diğer subkortikal bölgelerde oldukça özgül tau bağlama özelliği göstermektedir (41).[18F] PI-2620'nin, yine bir 4R taupati olan KBD'de kortikal tutulumu gösterebilmiştir. Halen pek çok farklı radyo-işaretçilerle ilgili çalışmalar devam etmekle birlikte henüz hiçbir ajan AH dışındaki taupatilerde tanısal yeterlilik gösterememiş ve kullanım onayı alamamıştır.

Ayrıca atipik parkinsonian sendromlardan olan KBD ve PSP hastalıklarında DAT görüntüleme ile dopaminerjik eksiklik görüntülenebilmektedir (14).

FDG PET görüntülemesi

LCD'de görülen ancak duyarlılığı çok yüksek olmayan tipik patern, posterior singulat girusu dışlayan bilateral parietooksipital kortekste glukoz hipometabolizmasıdır (singulat adası bulgusu) (38,42).

FTD'de hipometabolik aktivite paterni, farklı alt tiplerde görülen atrofi paternini yansıtır: Frontal loblar, anterior temporal loblar, insula, anterior singulat girus ve talamus etkilenen bölgelerdir. Davranış varyant FTD'de prefrontal korteks, anterior singulat korteksin; semantik varyant FTD'de özellikle solda daha belirgin olmak üzere anterior temporal kortekslerin (Şekil 3a ve 3b), progresif tutuk afazi varyantta ise solda daha belirgin olmak üzere frontal (lateral-posterior, superior-medial) ve anterior temporal lobun, insulanın ve angular girusun glukoz hipometabolizmasından özellikle etkilendiği bilinmektedir (43,44).

Sonuç olarak, AH ve diğer dejeneratif demanslarda moleküler ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri giderek artan bir hızda araştırma ve klinik kullanım amacı ile geliştirilmektedir. Hastalıklara ait patofizyolojik moleküllerin tayini, nörokimyasal değişikliklerin saptanması ve hastalığa özgü nörodejenerasyonun anatomik seçiciliğini gösteren bu görüntüleme yöntemleri, erken tanı, prognoz ve tanı netliğini sağlayabilmektedir. Hastalık patogenezine yönelik tedavilerin hızla geliştirilmeye çalışıldığı günümüzde erken ve doğru tanı, etkin tedaviye ulaşım için bu görüntülemeler temel gerekliliktir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - EST, LÖA; Tasarım - EST, ÜÖA, LÖA; Denetleme - EST, LÖA; Kaynaklar - LÖA; Malzemeler - EST, LÖA; Veri Toplama ve/veya İşleme - EST, ÜÖA,LÖA; Analiz-Yorum - EST, ÜÖA, LÖA; Literatür Taraması - EST, ÜÖA; Yazıyı Yazan - EST; Eleştirel İnceleme - ÜÖA, LÖA.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu makalenin konusu ile ilgili yazarların herhangi bir finansal desteği bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Patel KP, Wymer DT, Bhatia VK, Duara R, Rajadhyaksha CD. Multimodality imaging of dementia: clinical importance and role of integrated anatomic and molecular imaging. Radiographics. 2020;40(1):200–222. [Crossref]
2. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. Embo Mol Med. 2016;8(6):595–608. [Crossref]
3. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chetelat G, Holtzman DM, Hyman BT ve ark. Alzheimer disease. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):33. [Crossref]
4. Chetelat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S ve ark. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. Lancet Neurol. 2020;19(11):951–962. [Crossref]
5. Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB ve ark. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. Neurology. 2016;87(5):539–547. [Crossref]
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Harald Hampel, José Luis Molinuevo, Kaj Blennow ve ark. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. Lancet Neurol. 2014;13(6):614–629. [Crossref]
7. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH ve ark. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011;7(3):263–269. [Crossref]
8. Villemagne VL, Dore V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. Imaging tau and amyloid-beta proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. Nat Rev Neurol. 2018;14(4):225–236. [Crossref]

9. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang YM, Blomqvist G, Holt DP ve ark. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol. 2004;55(3):306–319. [Crossref]
10. van Waarde A, Marcolini S, de Deyn PP, Dierckx RA. PET agents in dementia: an overview. Semin Nucl Med. 2021;51(3):196–229. [Crossref]
11. Catafau AM, Bullich S. Amyloid PET imaging: applications beyond Alzheimer's disease. Clin Transl Imaging. 2015;3(1):39–55. [Crossref]
12. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, Benzinger TL, Devous Jr MD, Jagust WJ ve ark. The Centiloid Project: Standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. Alzheimers Dement. 2015;11(1):1–15. [Crossref]
13. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FR ve ark. Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia A Meta-analysis. Jama-J Am Med Assoc. 2015;313(19):1924–1938. [Crossref]
14. Villemagne VL, Barkhof F, Garibotto V, Landau SM, Nordberg A, van Berckel BN. Molecular imaging approaches in dementia. Radiology. 2021;298(3):517–530. [Crossref]
15. Fantoni ER, Chalkidou A, O'Brien JT, Farrar G, Hammers A. A systematic review and aggregated analysis on the impact of amyloid PET brain imaging on the diagnosis, diagnostic confidence, and management of patients being evaluated for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2018;63(2):783–796. [Crossref]
16. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, Chaudhary K, Gareen I, Hanna L ve ark. Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia. JAMA. 2019;321(13):1286–1294. [Crossref]
17. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, Donohoe KJ, Foster NL, Herscovitch P ve ark. Appropriate use criteria for amyloid PET. A report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. Alzheimers Dement. 2013;9(1): E1–E16. [Crossref]
18. Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J ve ark. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. Acta Neuropathol. 2018;136(6):821–853. [Crossref]
19. Blennow K, Zetterberg H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. J Intern Med. 2018;284(6):643–663. [Crossref]
20. Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, Gillberg P-G, Almkvist O, Rodriguez-Vieitez E ve ark. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge. Mol Psychiatry. 2019;24(8):1112–1134. [Crossref]
21. Beyer L, Brendel M. Imaging of tau pathology in neurodegenerative diseases: an update. Semin Nucl Med. 2021;51(3):253–263. [Crossref]
22. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous Sr MD, Lu M, Arora AK, Truocchio SP ve ark. Positron emission tomography imaging with [F-18] flortaucipir and postmortem assessment of Alzheimer disease neuropathologic changes. JAMA Neurol. 2020;77(7):829–839. [Crossref]
23. Schwarz AJ, Yu P, Miller BB, Shcherbinin S, Dickson J, Navitsky M ve ark. Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. Brain. 2016;139:1539–1550. [Crossref]
24. Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, Becker JA, Sepulcre J, Rentz D ve ark. Tau Positron Emission Tomographic Imaging in Aging and Early Alzheimer Disease. Ann Neurol. 2016;79(1):110–119. [Crossref]
25. Wang L, Benzinger TL, Su Y, Christensen J, Friedrichsen K, Aldea P ve ark. Evaluation of tau imaging in staging Alzheimer disease and revealing interactions between beta-amyloid and tauopathy. JAMA Neurol. 2016;73(9):1070–1077. [Crossref]
26. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991;82(4):239–259. [Crossref]
27. Goedert M, Clavaguera F, Tolnay M. The propagation of prion-like protein inclusions in neurodegenerative diseases. Trends Neurosci. 2010;33(7):317–325. [Crossref]
28. Pontecorvo MJ, Devous Sr MD, Navitsky M, Lu M, Salloway S, Schaerf FW ve ark. Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. Brain. 2017;140(3):748–763. [Crossref]
29. Ossenkoppele R, Smith R, Mattsson-Carlgren N, Groot C, Leuzy A, Strandberg O ve ark. Accuracy of tau positron emission tomography as a prognostic marker in preclinical and prodromal Alzheimer disease: a head-to-head comparison against amyloid positron emission tomography and magnetic resonance imaging. JAMA Neurol. 2021;78(8):961–971. [Crossref]
30. Graff-Radford J, Yong KX, Apostolova LG, Bouwman FH, Carrillo M, Dickerson BC ve ark. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers. Lancet Neurol. 2021;20(3):222–234. [Crossref]
31. Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2011;26(4):627–645. [Crossref]
32. Laforce Jr R, Tosun D, Ghosh P, Lehmann M, Madison CM, Weiner MW ve ark. Parallel ICA of FDG-PET and PiB-PET in three conditions with underlying Alzheimer's pathology. Neuroimage Clin. 2014;4:508–516. [Crossref]
33. Shaffer JL, Petrella JR, Sheldon FC, Choudhury KR, Calhoun VD, Coleman RE ve ark. Predicting cognitive decline in subjects at risk for Alzheimer disease by using combined cerebrospinal fluid, MR imaging, and PET biomarkers. Radiology. 2013;266(2):583–591. [Crossref]
34. Caroli A, Prestia A, Galluzzi S, Ferrari C, van der Flier WM, Ossenkoppele R ve ark. Mild cognitive impairment with suspected nonamyloid pathology (SNAP) Prediction of progression. Neurology. 2015;84(5):508–515. [Crossref]
35. Blazhenets G, Ma YL, Sörensen A, Schiller F, Rücker G, Eidelberg D ve ark. Predictive value of 18F-florbetapir and 18F-FDG PET for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. J Nucl Med. 2020;61(4):597–603. [Crossref]
36. Cai Z, Li S, Matuskey D, Nabulsi N, Huang Y. PET imaging of synaptic density: a new tool for investigation of neuropsychiatric diseases. Neurosci Lett. 2019;691:44–50. [Crossref]
37. Yang S-K, Chen W, Su C-H, Liu C-H. Incidence and comorbidity of dementia with Lewy bodies: a population-based cohort study. Behav Neurol. 2018;2018:7631951. [Crossref]
38. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D ve ark. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 2017;89(1):88–100. [Crossref]
39. Akdemir ÜÖ, Bora Tokçaer A, Atay LÖ. Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and parkinsonian disorders. Turk J Med Sci. 2021;51(2):400–410. [Crossref]
40. Soleimani-Meigooni DN, Iaccarino L, La Joie R, Baker S, Bourakova V, Boxer AL ve ark. 18F-flortaucipir PET to autopsy comparisons in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. Brain. 2020;143(11):3477–3494. [Crossref]
41. Lyoo CH, Cho H, Choi JY, Ryu YH, Lee MS. Tau positron emission tomography imaging in degenerative Parkinsonisms. J Mov Disord. 2018;11(1):1–12. [Crossref]
42. Caminiti SP, Sala A, Iaccarino L, Beretta L, Pilotto A, Gianolli L ve ark. Brain glucose metabolism in Lewy body dementia: implications for diagnostic criteria. Alzheimers Res Ther. 2019;11. [Crossref]
43. Minoshima S, Mosci K, Cross D, Thientunyakit T. Brain [F-18] FDG PET for clinical dementia workup: differential diagnosis of Alzheimer's disease and other types of dementing disorders. Semin Nucl Med. 2021;51(3):230–240. [Crossref]
44. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B ve ark. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18F] FDG, version 3. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022;49(2):632–651. [Crossref]