

Radioznaczniki wykorzystywane w pozytonowej tomografii emisyjnej w badaniach otępienia z ciałami Lewy'ego

Piotr Alster, Dariusz Koziorowski, Leszek Królicki, Andrzej Friedman

Klinika Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Współczesne badania neuroobrazowe mają duże znaczenie w diagnostyce otępienia z ciałami Lewy'ego. Rozwój tych metod powoduje coraz większe możliwości oznaczania obecności różnych cząsteczek za pomocą nowych radioznaczników wykorzystywanych w pozytonowej tomografii emisyjnej. Dostępne obecnie techniki pozwalają na oznaczanie obecności beta-amyloidu, białka *tau*, a także nieprawidłowości w układach cholinergicznym i dopaminergicznym. Głównym ograniczeniem związanym z wykorzystywaniem wspomnianych znaczników jest ich cena, warto jednak podkreślić, że pogłębiona diagnostyka z wykorzystaniem radiofarmaceutyków może pozwolić na szybsze ustalenie właściwego rozpoznania.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (4), 186–188

Słowa kluczowe: otępienie, PET, ciała Lewy'ego, F-Dopa

Wprowadzenie

Fluorodeoksyglukoza (FDG) w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) jest obecnie najbardziej rozpowszechnionym radioznacznikiem stosowanym w tym badaniu. Wspomniana metoda umożliwia wykazanie hipometabolizmu [1–28]. Dodatkowo stwierdza

się niską swoistość wykorzystaniem tego radioznacznika w diagnostyce otępienia z ciałami Lewy'ego (DLB, *dementia with Lewy bodies*). We współczesnych badaniach wskazane jest nie tylko stwierdzenie zaburzeń metabolizmu, ale również uzyskanie informacji dotyczących patologii choroby. Wielokierunkowe badanie uwzględniające obecność białka *tau*, beta-amyloidu i zaburzeń neuroprzekazywania stanowi obiecującą dziedzinę diagnostyki chorób neurodegeneracyjnych.

Amyloidowy ligand Pittsburgh

Epidemiologia otępień ukazuje, że różnicowanie zaburzeń zdolności poznawczych powinno obejmować różnicowanie choroby Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) i innych chorób związanych z odkładaniem się beta-amyloidu. Współczesne badania wskazują na to, że jest to możliwe z wykorzystaniem radioznacznika amyloidowego *Pittsburgh* (PiB) w PET zawierającego radioizotop węgla ^{11}C . Radioznacznik ten jest pochodną tioflawinowego T-amyloidu [6]. Wykorzystanie PiB poszerzyło wiedzę na temat odkładania się beta-amyloidu w korze mózgu w przebiegu zaburzeń pozapiramidowych — nie tylko w przypadku DLB, ale również w chorobie Parkinsona (PD, *Parkinson disease*) czy chorobie Parkinsona z otępieniem (PDD, *Parkinson disease with dementia*). Ocena ilości beta-amyloidu sugerowała możliwość rozwoju zaburzeń zdolności poznawczych. Dane dotyczące różnicowania AD z DLB wskazują, że ocena uogólnionego odkładania się beta-amyloidu połączona z oceną hipometabolizmu i zaburzeń troficznych w obrębie hipokampa może się stać

Adres do korespondencji: lek. Piotr Alster
Klinika Neurologii
Wydziału Nauki o Zdrowiu
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Kondratowicza 8, budynek G, 03-242 Warszawa
tel. 22 326 58 15, faks 22 326 58 15
e-mail: Piotr.Alster@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13; 4, 186–188
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2017 Via Medica

optymalną metodą różnicowania wymienionych chorób. Zmiany morfologiczne w DLB nie są ograniczone do płata potylicznego, ale wiążą się również z odkładaniem się beta-amyloidu w okolicy ciemieniowo-skroniowej i korze przedczołowej. Obecność beta-amyloidu jest podkreślana ze względu na fakt, że w DLB — w przeciwieństwie do pozostałych atypowych parkinsonizmów — złogi amyloidu w obrębie kory mózgu stwierdza się w 50–70% przypadków [17]. Jednocześnie wykazano brak powiązań między zmniejszeniem metabolizmu glukozy a obecnością złogów amyloidu [18]. Mimo że zastosowanie PiB jest przełomem w wizualizacji blaszek amyloidowych, to nie umożliwia różnicowania podtypów neurytowych i rozproszonych. Kolejnym ograniczeniem stosowania tego radioznacznika pozostaje jego większa swoistość przy identyfikacji blaszek amyloidowych w istocie szarej.

18-fluoro AV-1451

18-fluoro AV-1451 (^{18}F AV-1451) jako radiofarmaceutyk używany w PET znany jest również jako fluoro-T807 [21]. Cechuje się on powinowactwem i swoistością względem białka *tau*. W DLB ^{18}F AV-1451 wskazuje na obecność białka *tau* w splątkach neurofibrylarnych oraz neurytach. W odniesieniu do DLB warto podkreślić, że ^{18}F AV-1451 nie może być wykorzystany do oznaczania obecności złogów beta-amyloidu czy cząstek alfa-synukleiny. W badaniach dotyczących parkinsonizmów stwierdzono zwiększony wychwyty ^{18}F AV-1451 w zakręcie skroniowym dolnym i przedkliniku u chorych z DLB. Podwyższony wychwyty ^{18}F AV-1451 zaobserwowano u pacjentów z obniżonym korowym gromadzeniem się PiB [20]. Odchylenia związane z wychwytem znacznika ^{18}F AV-1451 są łączone z zaburzeniami zdolności poznawczych wykazywanymi w badaniu *Mini Mental State Examination* (MMSE) oraz za pomocą skali *Clinical Dementia Rating* (CDR) [21]. Badania dotyczące obrazowania białka *tau* w tauopatiach są jednak zagadnieniem ewoluującym. AV-1451 jest jednym z wielu radiofarmaceutyków stosowanych w PET wykorzystywanych w oznaczaniu obecności białka *tau*. Jako przykłady analogicznych znaczników warto wymienić ^{18}F THK5117, ^{18}F THK5351 i ^{11}C PBB3. Wśród wad ^{11}C PBB3 w zastosowaniu klinicznym wymienia się krótki okres połowicznego rozpadu, który wiąże się z koniecznością jego doraźnej syntezy. Warto podkreślić, że ze stosowaniem ^{11}C PBB3 wiąże się tworzenie metabolitów osocza z tendencją do przekraczania bariery krew–mózg [22].

Acetylocholinowy analog N- ^{11}C -metylo-4-piperydylooctanu

Aktywność acetylocholinoesterazy (AChE, *acetylcholinesterase*) ma istotne znaczenie w patofizjologii i farmakoterapii określonych typów otępień, takich jak DLB i AD. Możliwości analizy aktywności AChE z wykorzystaniem acetylocholinowego analogu N- ^{11}C -metylo-4-piperydylooctanu (MP4A) w PET zależą od stadium choroby [24]. W badaniu PET z zastosowaniem tego radiofarmaceutyku wykazano zróżnicowany wychwyty w obrębie tylnej części zakrętu obręczy zależnie od tego, czy pacjent chorował na AD czy DLB. Warto podkreślić, że zmienna aktywność AChE wykazuje tendencję do korelacji z hipometabolizmem wykazywanym w FDG-PET [25]. Zmniejszenie wychwyty AChE, mimo że obserwowane w obrębie całej kory mózgu, u pacjentów z DLB było najbardziej nasilone w płacie potylicznym. Wyniki badań MP4A u chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi okazały się niewiążące.

^{18}F Fluorodopa

^{18}F Fluorodopę (^{18}F -Dopa) wprowadzono jako wskaźnik postępującej degeneracji układu dopaminergicznego. Zbliżona struktura chemiczna F-Dopy i L-Dopy przyczynia się do występowania podobieństw w szlaku metabolicznym substancji w odniesieniu do przekraczania bariery krew–mózg, czego determinantą są L-aminokwasowe transportery LAT1 oraz LAT2 [27]. Największe powinowactwo F-Dopy zaobserwowano w obszarze zwojów podstawy. Niska aktywność transporterów dopaminy w zwojach podstawy jest uznawana za jeden z aspektów DLB [28]. Obserwuje się charakterystyczne zmiany metabolizmu w obrębie istoty czarnej [27]. Ten aspekt ułatwia różnicowanie zespołów parkinsonowskich od innych chorób neurodegeneracyjnych [27]. Poszerzona analiza, oparta na lokalizacji zmian patologicznych oraz ich rozproszeniu, umożliwia częściowe różnicowanie zespołów pozapiramidowych. W jednym z badań różnicowanie oparto na ^{18}F -Dopa *influx constants* [25]. Wykazano w nim obustronną utratę ^{18}F -Dopy *influx* w obrębie skorupy i jądra ogoniastego w PD i PDD. W przypadku DLB utrata F-Dopy *influx* była obecna tylko w obrębie półkuli mózgu przeciwstronnej względem strony ciała z najbardziej nasilonymi objawami. Wyników badania, choć charakteryzujących się dużą czułością i swoistością dzięki wykorzystaniu ^{11}C -dihydrotetrabenazyny, nie oparto na wystarczającym licznie materiale klinicznym [26]. We

współczesnych badaniach dowiedziano, że profile cholinergiczny i dopaminergiczny w DLB i PDD mogą być powiązane ze wspólnymi cechami tych chorób. Z jednej strony fluorodopa obrazuje zmniejszony wychwyt w obrębie prążkowiec, z drugiej zaś MP4A — zmniejszenie aktywności AChE, stopniowo narastające od płata czołowego do potylicznego [25]. Korelacja zmian w DLB i PDD może częściowo tłumaczyć powiązanie zaburzeń ruchowych i pogorszenie zdolności poznawczych w przebiegu obu chorób.

Podsumowanie

Wykorzystanie współczesnych radiofarmaceutyków w PET pozwala na szczegółową analizę wielu chorób neurodegeneracyjnych. Zastosowanie wymienionych znaczników jest coraz istotniejszym elementem procesu diagnostycznego. W schorzeniach neurodegeneracyjnych należy uwzględnić ograniczenia w liczbie potencjalnych narzędzi do oceny patologicznych i molekularnych podstaw chorób. Wykazanie obecności bądź braku beta-amyloidu czy białka *tau* może pomóc w przeprowadzaniu diagnostyki różnicowej. Badanie neurotransmisji dopaminergicznej i cholinergicznej często pozwala nie tylko wykazać zmiany patofizjologiczne, ale również określić stadium choroby. Wydaje się również uzasadnione łączenie objawów z lokalizacją w tych badaniach. Problem radioznaczników w PET jest stale ewoluującym zagadnieniem, które w przyszłości może prowadzić do ich szerszego zastosowania nie tylko w neurologii, ale również w innych dyscyplinach klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

- Mak E, Su Li, Williams GB, et al. Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther*. 2014; 6(2): 18, doi: [10.1186/alzrt248](#), indexed in Pubmed: [25031634](#).
- Van Der Gucht A, Cleret de Langavant L, Bélistant O, et al. Brain (18)F-FDG, (18)F-florbetaben PET/CT, (123)I-FP-CIT SPECT and cardiac (123)I-MIBG imaging for diagnosis of a „cerebral type” of Lewy body disease. *Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 50(3): 258–260, doi: [10.1007/s13139-016-0394-0](#), indexed in Pubmed: [27540431](#).
- Whitwell J, Graff-Radford J, Singh T, et al. 18 F-FDG PET in posterior cortical atrophy and dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med*. 2017; 58(4): 632–638, doi: [10.2967/jnumed.116.179903](#), indexed in Pubmed: [27688479](#).
- Han D, Wang Q, Gao Z, et al. Clinical features of dementia with Lewy bodies in 35 Chinese patients. *Transl Neurodegener*. 2014; 3(1): 1, doi: [10.1186/2047-9158-3-1](#), indexed in Pubmed: [24398160](#).
- Meyer PT, Hellwig S. Update on SPECT and PET in parkinsonism — part 1: imaging for differential diagnosis. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(4): 390–397, doi: [10.1097/WCO.000000000000106](#), indexed in Pubmed: [24950013](#).
- Shivamurthy VKN, Tahari AK, Marcus C, et al. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. *AJR Am J Roentgenol*. 2015; 204(1): W76–W85, doi: [10.2214/AJR.13.12363](#), indexed in Pubmed: [25539279](#).
- Firbank MJ, Lloyd J, O'Brien JT. The relationship between hallucinations and FDG-PET in dementia with Lewy bodies. *Brain Imaging Behav*. 2016; 10(3): 636–639, doi: [10.1007/s11682-015-9434-0](#), indexed in Pubmed: [26239998](#).
- Iizuka T, Kameyama M. Cingulate island sign on FDG-PET is associated with medial temporal lobe atrophy in dementia with Lewy bodies. *Ann Nucl Med*. 2016; 30(6): 421–429, doi: [10.1007/s12149-016-1076-9](#), indexed in Pubmed: [27098829](#).
- Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, et al. A follow up study of non-demented patients with primary visual cortical hypometabolism: prodromal dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci*. 2013; 334(1-2): 48–54, doi: [10.1016/j.jns.2013.07.013](#), indexed in Pubmed: [23927939](#).
- Hellwig S, Frings L, Bormann T, et al. Neural correlates of cognitive dysfunction in Lewy body diseases and tauopathies: combined assessment with FDG-PET and the CERAD test battery. *Brain Lang*. 2013; 127(2): 307–314, doi: [10.1016/j.bandl.2013.10.004](#), indexed in Pubmed: [24183466](#).
- O'Brien JT, Firbank MJ, Davison C, et al. 18F-FDG PET and perfusion SPECT in the diagnosis of Alzheimer and Lewy body dementias. *J Nucl Med*. 2014; 55(12): 1959–1965, doi: [10.2967/jnumed.114.143347](#), indexed in Pubmed: [25453043](#).
- Al-Faham Z, Zein RK, Wong CYO. 18F-FDG PET assessment of Lewy body dementia with cerebellar diaschisis. *J Nucl Med Technol*. 2014; 42(4): 306–307, doi: [10.2967/jnmt.114.139295](#), indexed in Pubmed: [25190733](#).
- Jolepalem P, Balon HR, Wong CYO, et al. Complementary role of 18F-FDG PET and 123I-ioflupane SPECT in the diagnosis of Lewy body disease. *J Nucl Med Technol*. 2014; 42(3): 233–234, doi: [10.2967/jnmt.113.133199](#), indexed in Pubmed: [25033885](#).
- Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, et al. EADC-PET Consortium. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *Neuroimage Clin*. 2014; 6: 445–454, doi: [10.1016/j.nicl.2014.10.009](#), indexed in Pubmed: [25389519](#).
- 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(1): 13–21, doi: [10.15274/nrj-2014-10002](#), indexed in Pubmed: [24571830](#).
- Herholz K. Guidance for reading FDG PET scans in dementia patients. *Neuroradiology J*. 2014; 27: 13–21.
- Broski SM, Hunt CH, Johnson GB, et al. Structural and functional imaging in parkinsonian syndromes. *Radiographics*. 2014; 34(5): 1273–1292, doi: [10.1148/rg.345140009](#), indexed in Pubmed: [25208280](#).
- Ishii K, Hosokawa C, Hyodo T, et al. Regional glucose metabolic reduction in dementia with Lewy bodies is independent of amyloid deposition. *Ann Nucl Med*. 2015; 29(1): 78–83, doi: [10.1007/s12149-014-0911-0](#), indexed in Pubmed: [25270712](#).
- Graff-Radford J, Murray ME, Lowe VJ, et al. Dementia with Lewy bodies: basis of cingulate island sign. *Neurology*. 2014; 83(9): 801–809, doi: [10.1212/WNL.0000000000000734](#), indexed in Pubmed: [25056580](#).
- Gomperts SN, Marquie M, Locascio JJ, et al. PET Radioligands reveal the basis of dementia in parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurodegener Dis*. 2016; 16(1-2): 118–124, doi: [10.1159/000441421](#), indexed in Pubmed: [26655867](#).
- Gomperts SN, Locascio JJ, Maraketz SJ, et al. Tau positron emission tomography in the Lewy body diseases. *Ann Med Assoc*. 2016; E1–E7.
- Dani M, Edison P, Brooks D. Imaging biomarkers in tauopathies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 22(Suppl 1): S26–S28, doi: [10.1016/j.parkreidis.2015.08.011](#), indexed in Pubmed: [26299160](#).
- Shimada H, Hirano S, Sinotoh H, et al. Dementia with Lewy bodies can be well-differentiated from Alzheimer's disease by measurement of brain acetylcholinesterase activity — a [11C]MP4A PET study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015; 30(11): 1105–1113, doi: [10.1002/gps.4338](#), indexed in Pubmed: [26280153](#).
- Marcone A, Garibotto V, Moresco RM, et al. [11C]-MP4A PET cholinergic measurements in amnesic mild cognitive impairment, probable Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies: a Bayesian method and voxel-based analysis. *J Alzheimers Dis*. 2012; 31(2): 387–399, doi: [10.3233/JAD-2012-111748](#), indexed in Pubmed: [22596267](#).
- Klein JC, Eggers C, Kalbe E, et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology*. 2010; 74(11): 885–892, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181d55f61](#), indexed in Pubmed: [20181924](#).
- Hu XS, Okamura N, Arai H, et al. 18F-fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000; 55(10): 1575–1577, doi: [10.1212/wnl.55.10.1575](#), indexed in Pubmed: [11094120](#).
- Calabria FF, Calabria E, Gangemi V, et al. Current status and future challenges of brain imaging with (18)F-DOPA PET for movement disorders. *Hell J Nucl Med*. 2016; 19(1): 33–41, doi: [10.1967/s002449910335](#), indexed in Pubmed: [26929938](#).
- Galasko D. Dementia with Lewy bodies. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2007; 13(2): 69–86, doi: [10.1212/01.con.0000267236.07498.38](#).