

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2014.04

Parkinsonizmin Görüntülenmesinde Son Gelişmeler: Nükleer Tıp Yaklaşımı

Recent Developments in Imaging of Parkinsonism: Nuclear Medicine Approach

Ümit Özgür AKDEMİR, L. Özlem ATAY KAPUCU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nükleer tıp görüntülemeleri nörolojik hastalıkların araştırılmasında ve tanısında beyin işlevlerine ilişkin önemli bilgiler sağlar. Beyinde kanlanmanın ve glukoz metabolizmasının yanında, dopaminerjik sistemin ve patolojik protein birikimlerinin nükleer tıp yöntemleri ile değerlendirilmesi parkinsonizm hastalarında ayırıcı tanı için önemlidir. Bu yazıda parkinsonizm hastalarında en yaygın uygulanan nükleer tıp yöntemleri ve bu yöntemlerin görüntüleme bulguları özetlendi.

Anahtar Sözcükler: Beta-amiloid; dopaminerjik nöroileti; F-18 florodeoksiglukoz; parkinsonizm; pozitron emisyon tomografi; tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi; sempatetik sinir sistemi; tau proteinleri.

Nuclear medicine imaging provides significant information about brain functions in research and diagnosis of neurological diseases. Besides brain perfusion and glucose metabolism, assessment of the dopaminergic system and pathological protein accumulations by nuclear medicine methods is important for differential diagnosis in patients with parkinsonism. This manuscript aims to summarize the most common nuclear medicine methods administered in patients with parkinsonism, and the imaging findings of these methods.

Key Words: Beta-amyloid; dopaminergic neurotransmission; F-18 fluorodeoxyglucose; parkinsonism; positron emission tomography; single-photon emission computed tomography; sympathetic nervous system; tau proteins.

Beyin tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) radyoaktif bileşiklerin beyindeki dağılımlarının üç-boyutlu olarak görüntülenmesini sağlayan moleküler incelemelerdir. Bu incelemeler kullanılan radyoaktif bileşiğin moleküler hedefinin ne olduğuna bağlı olarak beyinin moleküler yapısı ve işleyişi hakkında *in vivo* bilgiler sağlar.

Bu sayede beyin SPECT ve PET görüntülemele-
rinin birçok nörolojik hastalığın patofizyolojik süreçlerinin anlaşılmasına ve tedavi yollarının değerlendirilmesine önemli katkıları olmuştur.

Klinik nöroloji uygulamalarında beyin SPECT ve PET görüntülemeleri tanıya yardımcıdır. Bu amaçla beyin perfüzyonunun ve beyin metabolizmasının, dopaminerjik nöroiletinin,

beta-amiloid ve tau gibi patolojik protein birikimlerinin ve sempatetik sistemin nükleer tip yöntemleri ile incelenmesinden yararlanılabilir. Parkinsonizmde PET ve SPECT görüntülemelerin en önemli rolü striatal dopamin eksikliğinin belirlenmesi ile erken dönemde dopamin replasman tedavisinin verilmesini sağlamaktır. Bunun dışında beyin PET ve SPECT görüntülemeleri parkinsonizmin ayırıcı tanısına katkı sağlar.

Bu yazıda parkinsonizm özelinde beyin SPECT ve PET yöntemlerinden, bu incelemeler ile ilgili güncel klinik kullanım koşullarından ve çeşitli parkinsonizm sendromlarında elde edilen bulgulardan bahsedilecektir.

BEYİN SPECT VE PET YÖNTEMLERİ

Beyin SPECT ve PET yöntemlerinde hastaya bir radyofarmasötik madde verilmekte ve bir süre sonra bu maddenin beyindeki dağılımı üç-boyutlu olarak belirlenmektedir. Bu kayıt sırasında beyinde bulunan radyofarmasötüğün yaydığı gama ışınları özel kamera sistemleri tarafından kaydedilir. Elde edilen görüntüler sayısal nitelikte olup, görsel olarak değerlendiril-

rilmelerinin yanı sıra sayısal olarak da analiz edilebilir. Sayısal analiz sonuçları patolojik bulguların nesnel biçimde belirlenmesini ve beyin fizyolojisine ilişkin çeşitli değişkenlerin ölçülmesini sağlar. Beyinde moleküler hedeflerin düşük yoğunluklu olması nedeniyle nanomolar düzeyinde duyarlılığa sahip SPECT ve PET görüntülemeleri beyin moleküler görüntülemesinde özel bir yere sahiptir.

Beyin SPECT ve PET yöntemlerinde görüntünün bilgisayarlı içeriğini belirleyen en önemli değişken hastaya intravenöz yoldan verilen radyofarmasötiktir. Bu radyofarmasötikler kan-beyin engelini aşabilen ve belirli bir hedef molekül aracılığı ile beyinde tutulum gösteren radyoaktif işaretli bileşiklerdir. Beyin görüntülemelerinde kullanılan 200'den fazla sayıda SPECT PET radyofarmasötüğü bulunmaktadır. Ancak genel olarak radyofarmasötiklerin kısa ömürlü olmaları ve üretimlerinin güç olması nedeniyle bunların küçük bir kısmı yaygın kullanım olanağı bulabilmiştir. Parkinsonizm tanısı bakımından önem taşıyan bazı radyofarmasötikler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Parkinsonizmde beyin tek foton emisyon tomografisi ve pozitron emisyon tomografisi görüntülemelerinde sık olarak kullanılan radyofarmasötikler

İşlevsel/moleküler hedefler	SPECT	PET
Kan akımı	Tc-99m HMPAO Tc-99m ECD	O-15 su
Glukoz metabolizması	–	F-18 FDG
Presinaptik dopaminerjik nöron	I-123 β-CIT I-123 FP-CIT (ioflupane)	F-18 dopa
Postsinaptik dopaminerjik nöron	I-123 IBZM I-123 epidepride	C-11 raclopride F-18 fallypride
Beta-amiloid birikimi	–	C-11 PiB F-18 florbetaben F-18 florbetapir F-18 flutemetamol F-18 NAV4694
Tau birikimi	–	C-11 PBB3 F-18 T807 F-18 THK-5105 F-18 THK-5117
Miyokard sempatetik sistem	I-123 MIBG	C-11 hydroxyephedrine

SPECT: Beyin tek foton emisyon tomografisi; PET: Pozitron emisyon tomografisi; Tc-99m: Technetium-99m; HMPAO: Hexamethylpropyleneamineoxime; O-15: Oxygene-15; ECD Ethylcysteinatedimer; FDG: Fluorodeoxyglucose; I-123: Iodine-123; β-CIT: 2β-carboxymethoxy-3β-(4-iodophenyl)-tropane; F-18: Fluorine-18; FP-CIT: N-ω-fluoropropyl-2β-carboxymethoxy-3β-(4-iodophenyl) nortropane; IBZM: (S)-2-hydroxy-3-iodo-6-methoxy-(1-ethyl-2-pyrrolidinylmethyl)-Benzamide; C-11: Carbon-11; PiB: Pittsburgh compound B; PBB3: Phenyl/pyridinyl-butadienyl-benzothiazoles/benzothiazoliums; MIBG: Metaiodobenzylguanidine.

Elde edilen SPECT PET görüntülerinde anatomik detaylar sınırlıdır. Bunun nedenleri görüntülenen hedefin düşük yoğunluklu olması, heterojen biyodağılım göstermesi ve SPECT PET görüntülemenin başta uzaysal çözünürlük olmak üzere fiziksel sınırlılıklarıdır. Genel olarak SPECT sistemleri 6-8 mm, PET sistemleri ise 4-6 mm tomografik çözünürlük değerlerine sahiptir.^[1] Bu nedenle bu yöntemler kullanılarak beyindeki küçük çekirdekler görüntülenemez. Yeni olarak kullanıma sunulan beyin PET/manyetik rezonans (MR) hibrid görüntüleme sistemleri, moleküler görüntüleme bulgularının MR bulguları ile ilişkilendirilmesine olanak sağlayan ve çeşitli matematiksel düzeltme işlemlerine olanak sağlayan en ileri görüntüleme yöntemini temsil etmektedir.^[2] Ancak dünyada sınırlı sayıda bulunan bu sistem henüz ülkemizde bulunmamaktadır.

PARKİNSONİZMDE SPECT PET GÖRÜNTÜLEMELERİNE İLİŞKİN YÖNERGELER

Özellikle daha yaygın kullanım olanağı bulan dopaminerjik sistemin görüntülenmesi ile ilgili Avrupa Nükleer Tıp Derneğinin yayınladığı yönergelerde SPECT PET görüntülemenin parkinsonizm hastalarının değerlendirilmesinde kullanım endikasyonları belirtilmiştir.^[3,4] Presinaptik dopamin taşıyıcısına (DAT) yönelik SPECT görüntülemenin striatal dopaminerjik işlev bozukluğunun belirlenmesi ve Lewy cisimcikli demansın (LCD) ayırıcı tanısı amacıyla kullanılması önerilmektedir.^[3] Striatal dopaminerjik işlev bozukluğunun belirlenmesi ile esansiyel tremor (ET) ile Parkinson hastalığı (PH), multi-sistem atrofi (MSA) ve progresif supranükleer paralizi (PSP) gibi parkinsonizm sendromlarının ayırımı yüksek tanısallıkla doğru olarak yapmak olanaklıdır. Striatal postsinaptik dopaminerjik sistemin D2 reseptörlerine bağlanan radyofarmasötikler ile değerlendirilmesi de çeşitli klinik durumlarda önem kazanmaktadır.^[4] Bu bakımdan en sık başvuru alan endikasyon PH ile MSA ve PSP ayırımının yapılmasıdır. Daha az sıklıkla başvuru alan endikasyonlar arasında D2 reseptörlerinin görüntülenmesi, nöroleptiklerin D2 reseptör blokaj derecesinin belirlenmesi, Huntington hastalığı, Wilson hastalığı ve hipofiz adenomunda tıbbi tedavi yaklaşımının

belirlenmesi yer almaktadır. Ayrıca nükleer tıp yönergelerinde PH ile atipik parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısı beyin metabolizmasının F-18 florodeoksiglukoz (FDG) PET ile incelenmesi için önerilen endikasyonlar arasında yer almaktadır.^[5]

Bunlara karşılık beyin SPECT PET görüntülemelerin hareket bozukluklarındaki kullanımları nörolojinin klinik yönergelerinde daha az yer bulmuştur. Nörolojik Dernekleri Avrupa Federasyonu (European Federation of Neurological Societies; EFNS) tarafından hazırlanan yönergede SPECT ile DAT görüntülemeye dejenere parkinsonizm ile ET ayırıcı tanısında yararlanılması önerilmektedir.^[6] Ayrıca yine bu yönergede miyokardın sempatetik uyarılmasının I-123 MIBG SPECT ile görüntülenmesinin PH ile atipik parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısı amacıyla kullanılabilmesi belirtilmiştir. Bunun dışında LCD için önerilen 2005 konsensus kriterlerinde bazal gangliada presinaptik dopaminerjik tutulumda azalma olması bir tanı kriteri olarak tanımlanmıştır.^[7] Klinik araştırma bulgularının artması ve beyin SPECT PET görüntülemelerin yaygınlaşması ile ileride klinik yönergelerde nükleer tıp yöntemlerine daha fazla yer verilmesi beklenebilir.

ÜLKEMİZDE BEYİN SPECT VE PET GÖRÜNTÜLEME İLE İLGİLİ DURUM

Ülkemizde uzun bir zamandır beyin SPECT ve PET görüntüleme yapılmaktadır. Ancak beyin görüntülemesi için kullanılabilen radyofarmasötik sayısı oldukça sınırlıdır. Bugüne kadar ülkemizde en çok yapılan beyin perfüzyon SPECT ve FDG PET ile beyin metabolizması incelemeleri olmuştur. Ayrıca yakın zamanda I-123 ioflupane (DATSCAN™) ile DAT SPECT incelemesi yapılmaya başlanmıştır. Yine lisans alması ve kullanıma sunulması beklenen bir diğer radyofarmasötik beta-amiloid birikimlerinin PET ile görüntülenmesine olanak sağlayacaktır.

Parkinsonizm hastalarında nükleer tıp görüntülemeleri ile ilgili olarak 10/04/2014 tarihinde Sağlık Uygulama Tebliğinde (SUT) yürürlüğe giren değişiklikler önem taşımaktadır. Sağlık Uygulama Tebliği eki EK-2B'de daha önce "Beyin Reseptör Çalışması, SPECT (I-123 IBZM)" olarak tanımlı tetkik

“Beyin Reseptör Çalışması, SPECT” olarak değiştirilmiştir. I-123 IBZM postsinaptik D2 reseptörlerini görüntülemeye yarayan bir SPECT radyofarmasötüğü olduğundan, bu değişiklik sayesinde DAT SPECT görüntüleme yapılabilmesinin de önü açılmıştır. Bu incelemenin yapılabilmesi için “Nükleer Tıp Uzman hekiminin yer aldığı üç imzalı rapor ile tıbbi gerekçe belirtilmelidir.” koşulu devam etmektedir. Ayrıca beyin FDG PET görüntüleme endikasyonlarının belirtildiği yeni SUT eki EK-2/D-1’de daha önce mevcut olan epilepsi ve Alzheimer hastalığı (AH) yanında “Parkinson hastalığı, sekonder parkinsonizm, bazal gangliyonların diğer dejeneratif hastalıkları ve ekstrapiramidal bozukluklar ve hareket bozuklukları” tanıları eklenmiştir. Tüm bu hastalıklarda tanı amaçlı FDG PET incelemesi için “Tüm yaş grupları için üçüncü basamak sağlık hizmet sunucusundan sağlık kurulu raporu alınması şartı aranır” koşulu getirilmiştir.

Ülkemizde bugün hemen hemen her şehirde en az bir SPECT cihazı bulunmaktadır. PET kamera sayısı ise 90’ın üzerindedir. Ancak düzenli olarak beyin üzerine çalışmalar yapılan merkez sayısı sınırlıdır. Bu nedenle görüntülemenin ve raporlamanın özellikle deneyim gerektirdiği beyin SPECT ve PET incelemelerinin bu deneyime sahip merkezler tarafından yapılmasının doğru olacağını düşünüyoruz.

BEYİN PERFÜZYONU VE METABOLİZMASI

Beyinde nöronal aktivite için gerekli olan enerji glukozun oksidatif yıkımı ile sağlanır. Beyinde glukoz depoları olmadığından glukoz kullanımı ile nöronal aktivite arasında doğrusal bir ilişki vardır. Glukoz ve oksijenin kullanımının artan nöronal aktivite ile birlikte artması beyinde o bölgeye olan kan akımının da artmasına neden olur. Nörodejeneratif süreçlerde

ise etkilenen beyin bölgesinde perfüzyon ve metabolizma azalır. Dolayısıyla hem normal kişilerde hem de nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalık durumlarında beyin perfüzyonu ve glukoz metabolizması birbirleri ile benzer bulgular verir.^[5,8] Bu nedenle her iki incelemenin beyin işlevsel olarak değerlendirilmesinde kullanılması olanaklıdır. Ancak hem kamera çözünürlüğünün daha iyi olması hem de beyinde radyofarmasötik tutulumunun göreceli olarak daha fazla olması nedeniyle FDG PET görüntülerinde görüntü kalitesi beyin perfüzyon SPECT çalışmalarına göre genellikle daha iyidir.

Elde edilen beyin görüntüleri rutin uygulamada görsel olarak değerlendirilir. Ayrıca, olanaklar dahilinde bazı merkezlerde ek sayısal analizler de yapılmaktadır. Görsel değerlendirmenin sonucu nükleer tıp hekiminin bu konudaki deneyimine bağlıdır. Buna karşılık sayısal değerlendirme nesnel bir tanısal değerlendirme sağlar. Bu sayısal analizlerin amacı hastanın beyin görüntülerinde gözlenebilen işlevsel kaybın (hipoperfüzyonun veya hipometabolizmanın) belirlenmesidir. Bunun için hastanın verisi sağlıklı kontrol grubuna ait benzer veriler ile istatistiksel olarak karşılaştırılmaktadır. Birçok hastalık durumunda sayısal analizlerin tanısal doğruluğu artırdığı gösterilmiştir.^[9,10] Biz de merkezimizde beyin FDG PET görüntülerinin sayısal analizinde ücretsiz bir yazılım olması ve kendi normal veritabanımızı oluşturmamıza ve sayısal analizi bu veritabanını kullanarak yapmamıza olanak sağlayan SPM (“Statistical Parametric Mapping”, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London, London, U.K.) yazılımını kullanıyoruz.^[11]

Literatürde PH ve diğer parkinsonizm sendromlarında beyin FDG PET bulguları ile ilgili çok sayıda veri bulunmakta olup, bu verilerden

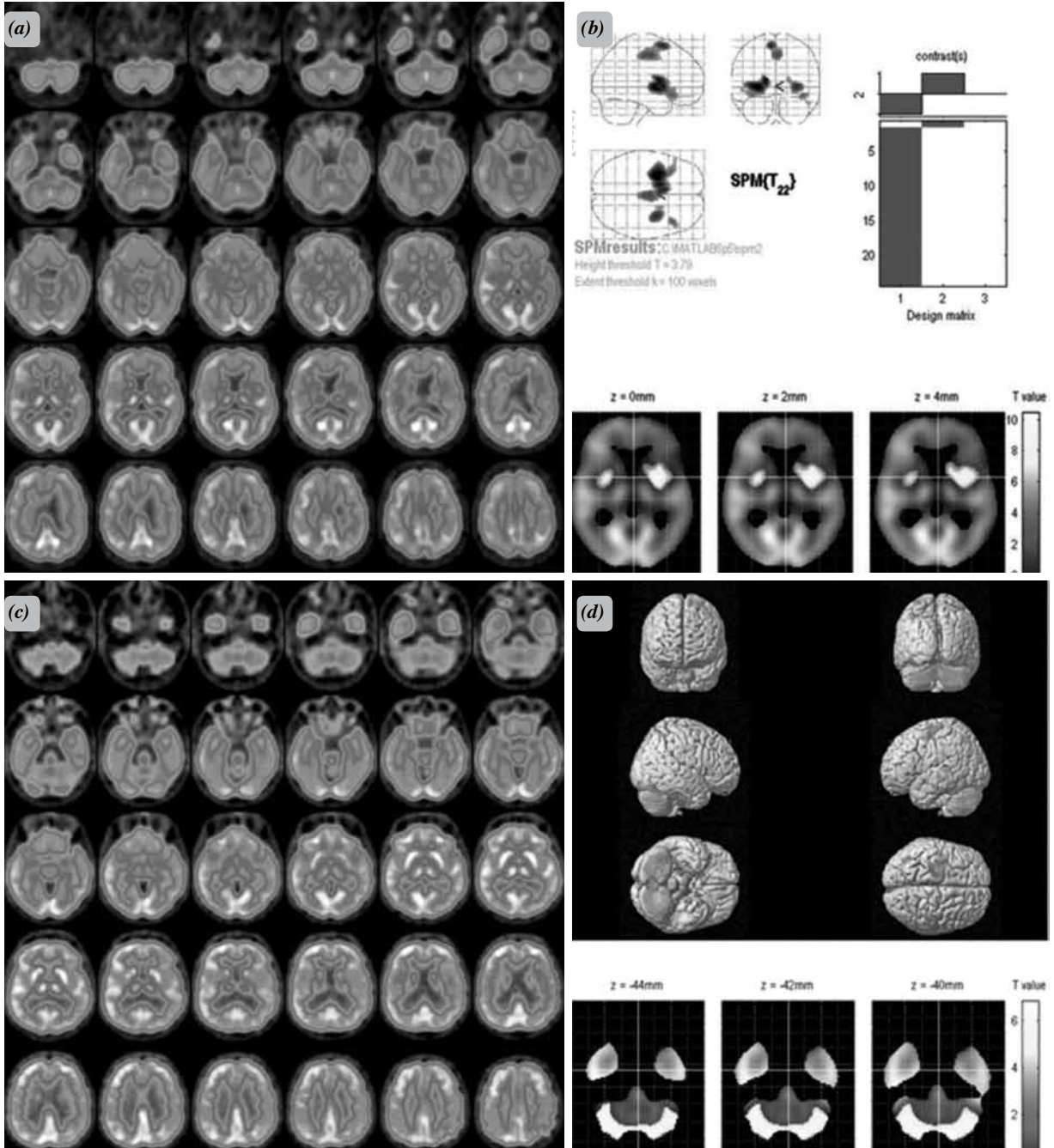
Tablo 2. Parkinsonizm ayırıcı tanısına yardımcı beyin florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi bulguları

Hastalık	Belirleyici FDG PET bulguları
Parkinson hastalığı	Dorsolateral putamende hipermetabolizma
Multi-sistem atrofi	İki taraflı putamende ve serebellumda hipometabolizma
Progresif supranükleer paralizisi	Orta hat frontal kortekste ve beyin sapında hipometabolizma
Kortikobazal dejenerasyon	En çok etkilenen tarafın karşı tarafındaki kortekste hipometabolizma, asimetric bazal ganglia hipometabolizması

FDG: Florodeoksiglukoz; PET: Pozitron emisyon tomografisi.

yola çıkılarak her hastalık için ayırt edici tutulum (hipometabolizma) biçimleri tanımlanmıştır (Tablo 2).^[12-17] Ancak bu tutulum biçimleri bir grup hastanın verisinin sağlıklı kontroller ile

sayısal olarak karşılaştırılması sonucu elde edilmiş olup, hasta bazında elde edilen bulgular ile her zaman birebir örtüşmeyebilir. Parkinson hastalığında bölgesel olarak premotor, suplementer



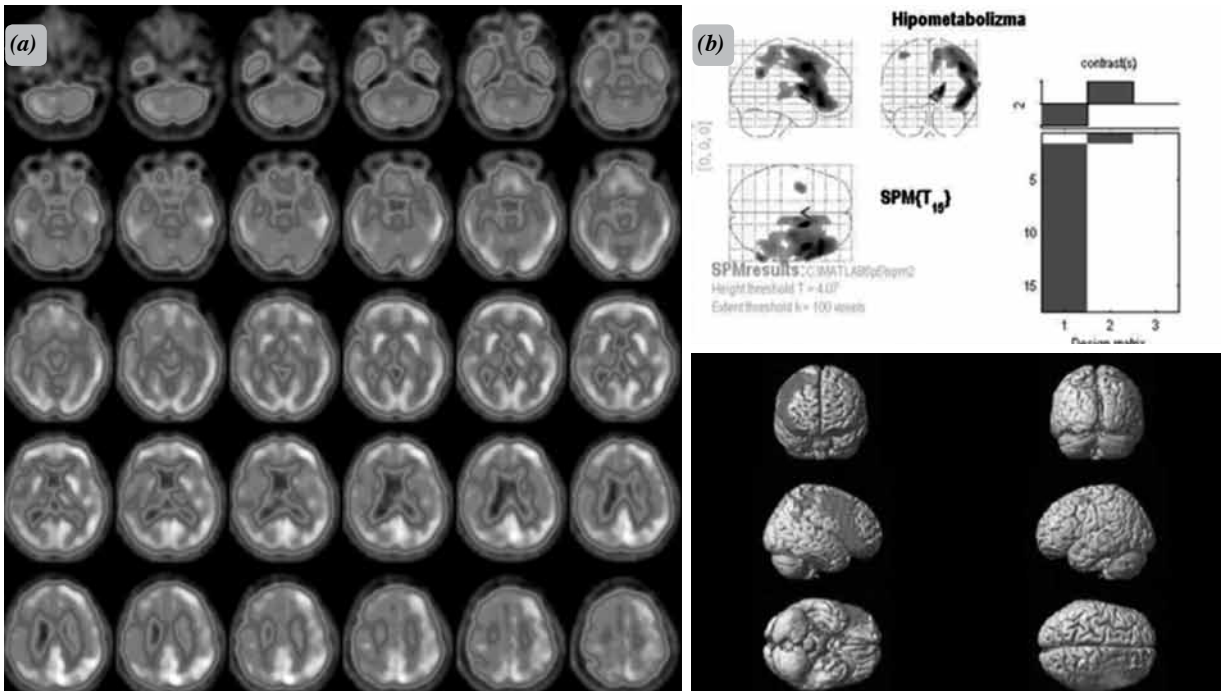
Şekil 1. Multi-sistem atrofi tanılı iki farklı hastanın beyin florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi görüntüleri. Dizartri, disfaji, oftalmoparezi, inkontinans belirti ve bulguları olan, (a) klinik olarak bazal ganglionları iki taraflı etkilenmiş hastada aksiyel kesit görüntülerinde ve (b) istatistiksel parametrik haritalama analizinde sağ frontal, temporal ve iki taraflı bazal gangliada hipometabolizma bulguları izlenmektedir. (c) Dizartri, disfaji, ortostatik hipotansiyon, empotans, denge bozukluğu, sık düşme belirti ve bulguları olan diğer hastada ise aksiyel kesit görüntülerinde ve (d) istatistiksel parametrik haritalama analizinde sağ temporal, iki taraflı parietal ve serebellar hipometabolizma bulguları mevcuttur.

motor ve parietal kortikal bölgelerde metabolizma normale oranla azalmış; pallido-talamik ve pontoserebellar bölgelerde ise artmış olarak izlenir.^[6,15,18] Multi-sistem atrofi hastalarında ise putamende ve serebellumda metabolizmanın azaldığı gözlenir (Şekil 1).^[19-22] Progresif supranükleer paralizi hastaları için tanımlanan bulgular medial prefrontal ve ventrolateral prefrontal kortekste, kaudat çekirdekte, talamik çekirdekte ve beyin sapında hipometabolizma olmasıdır.^[23] Bir diğer parkinsonizm sendromu olan kortikobazal dejenerasyonda (KBD) parietal lobda, orta frontal ve singulat girusta hipometabolizma gözlenir (Şekil 2).^[24] Bu konuda kendi deneyimimiz de parkinsonizmin ayırıcı tanısında özellikle subkortikal çekirdeklere ve serebellumda gözlenen bulguların ayırıcı tanıya katkısının olduğu, kortikal tutulum yaygınlığının ve bazal ganglia tutulumunun hastalığın klinik derecesi ile ilişkili olduğu biçimindedir.^[24] Literatürde FDG PET görüntülemenin PH ile diğer parkinsonizm sendromlarının (MSA ve PSP) ayırıcı tanısında %80'nin üzerinde duyarlılık ve %90'nın üzerinde özgüllüğe sahip olduğu ve bulgularının %90 oranında kesin klinik tanı ile uyumlu olduğu bildirilmiştir.^[12,13]

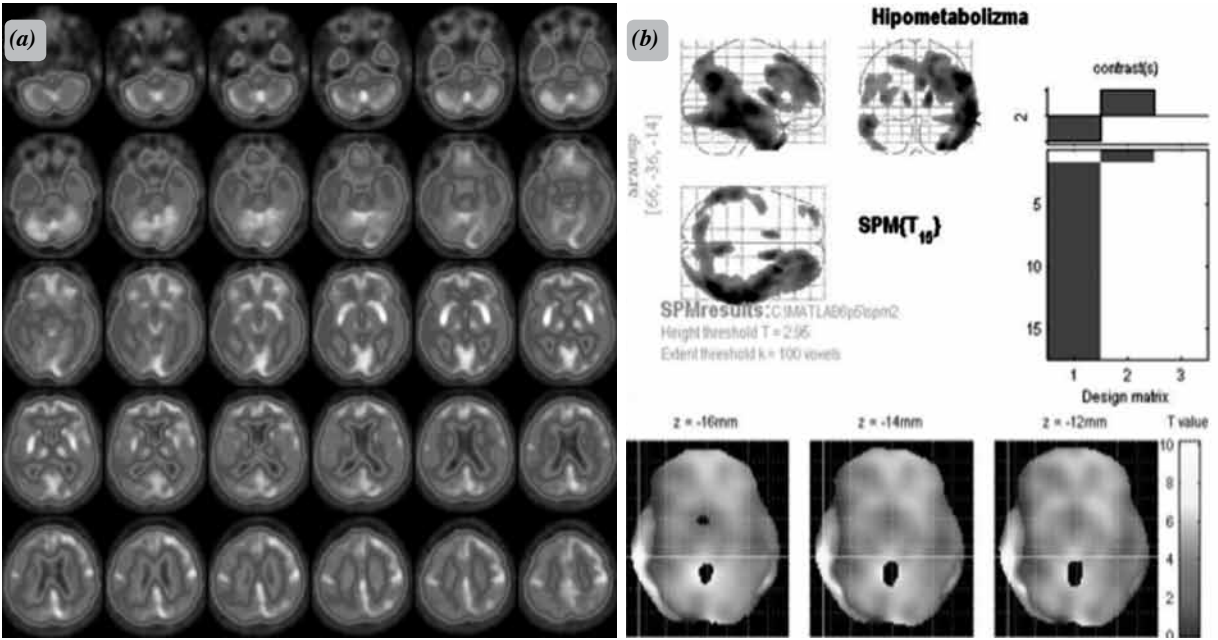
Beyin FDG PET görüntüleme yaygın olarak demans hastalarında ayırıcı tanı amacıyla kullanılır. Yapılan araştırmalar beyin FDG PET görüntülemeyen AH ile LCD ayırıcı tanısında yararlanılabileceğini işaret etmektedir.^[25-27] Alzheimer hastalığı ile ilgili SPECT ve PET bulguları hastalığın erken dönemlerinden itibaren yüksek tanısal doğruluk ile klinik tanıya yardımcı olmaktadır. Nitekim beyin FDG PET bulguları bir biyolojik gösterge olarak AH tanı kriterlerine eklenmiştir.^[28] Alzheimer hastalığında beyin FDG PET görüntülemeye tipik bulgu olarak iki taraflı parietotemporal hipometabolizma izlenir. Duyu-motor kortikal bölgeler ile subkortikal çekirdeklere metabolizma korunmuştur. Lewy cisimcikli demans hastalarında ise temporoparietal bölgeye ek olarak oksipital hipometabolizma gözlenir (Şekil 3). Bu tutulum biçimleri dikkate alındığında beyin FDG PET görüntüleme ile AH ve LCD ayırıcı tanısı %90'nın üzerinde tanısal doğruluk ile yapılabilmektedir.^[25]

DOPAMİNERJİK SİSTEMİN GÖRÜNTÜLENMESİ

Beyin tek foton emisyon tomografisi ve PET yöntemlerinin parkinsonizme en önemli katkısı



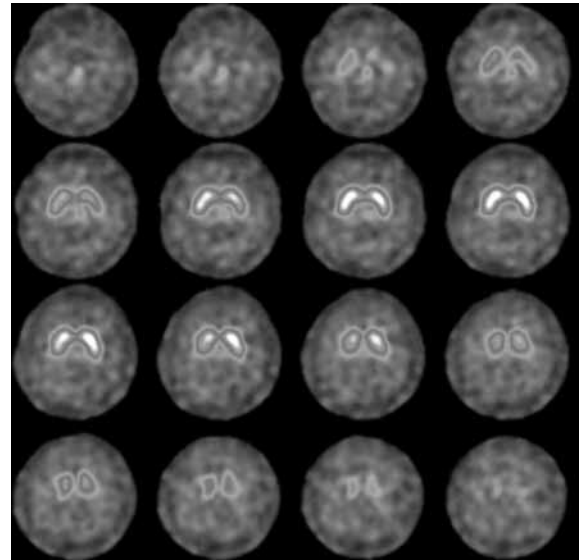
Şekil 2. Kortikobazal dejenerasyon tanılı hastaya ait beyin florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi görüntüleri. Hastanın aksiyel kesit görüntülerinde (a) ve istatistiksel parametrik haritalama analizi sonucunda (b) sağda frontal, parietal, temporal kortekslerde, sağ bazal gangliyon ve talamik çekirdekte hipometabolizma izlenmektedir.



Şekil 3. Klinik izlem sonucunda Lewy cisimcikli demans tanısı alan hastaya ait beyin florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi görüntüleri. (a) Aksiyel kesitlerin görsel olarak değerlendirilmesinde yaygın sağ hemikortikal, sol temporal hipometabolizma ve iki taraflı putninal hipermetabolizma bulguları izlenmektedir. (b) Hipometabolik bölgeleri belirlemeye yönelik istatistiksel parametrik haritalama yazılımı ile yapılan analiz sonuçları görsel bulguları desteklemektedir.

dopaminerjik sistemin işlevsel olarak değerlendirilmesine olanak sağlamalarıdır. Dopaminerjik sistemin görüntülenmesine yönelik radyofarmasötikler moleküler hedefin bulunduğu hücreye göre presinaptik ve postsinaptik olarak sınıflandırılır. Presinaptik görüntülemeye aromatik amino asit dekarboksilaz (AADC) enzimine, veziküler monoamin taşıyıcısına (VMAT-2) ve dopamin taşıyıcısına (DAT) bağlanan SPECT ve PET radyofarmasötiklerinden yararlanır. Bu radyofarmasötikler ile yapılan incelemeler sayesinde nigrostriatal yolakta dopaminerjik hücrelerde meydana gelen kaybın belirlenmesi ve sayısal olarak derecelendirilmesi olanaklıdır. Tüm radyofarmasötikler farklı farmakokinetik özellikler göstermekle birlikte görüntüleme bulguları benzerdir. Tanısal görüntülemeye hangi radyofarmasötüğün tercih edileceği daha çok o radyofarmasötüğün temin edilebilirliğine ve sayısal değerlendirmenin yapılabilirliğine bağlıdır. Sayısal değerlendirme için yaş bakımından hasta ile uyumlu sağlıklı gönüllülerden aynı yöntemle elde edilmiş bir beyin görüntüleri veritabanını gerekir (Şekil 4). Bu bakımdan I-123 ioflupane (DaTScan™) ile yakın zamanda Avrupa'da,

merkezimizin de dahil olduğu, çok merkezli bir çalışma yürütülerek sağlıklı bireylere ait bir normal veritabanı oluşturulmuştur.^[29-31] Yurtdışında yaygın olarak kullanılan bu radyofarmasötik için



Şekil 4. Sağlıklı bir gönüllüye ait Iodine-123 ioflupane (DaTScan™) beyin tek foton emisyon tomografisi görüntüleri. Bazal gangliyon düzeyinden geçen aksiyel kesitlerde bazal gangliada iki taraflı normal düzeyde radyofarmasötik tutulumu izlenmektedir.

Tablo 3. Farklı moleküler hedefler kullanılarak yapılan beyin tek foton emisyon tomografisi ve pozitron emisyon tomografisi görüntülemelerinde elde edilen bulguların hastalıklara göre dağılımı

Hastalık	FDG PET	DA-Presinaptik	DA-Postsinaptik	Amiloid PET	TAU PET
Parkinson hastalığı	+/-	↓	N/↑	-	-
Multi-sistem atrofi	+	↓	↓	-	-
Progresif supranükleer paralizi	+	↓	↓	-	+
Kortikobazal dejenerasyon	+	↓	N/↓	-	+
Lewy cisimcikli demans	+	↓	N/↑	+	-
Alzheimer hastalığı	+	N	N	+	+

FDG: Florodeoksiglukoz; PET: Pozitron emisyon tomografisi; DA: Dopaminerjik; N: Radyofarmasötik tutulumu beklenen normal düzeyde; +/-: Anormal veya normal bulgular; +: Anormal bulgular; -: Normal bulgular; ↓: Radyofarmasötik tutulumu azalmış; N/↑: Radyofarmasötik tutulumu normal veya artmış; N/↓: Radyofarmasötik tutulumu normal veya azalmış.

ülkemizde de lisans alınmış olup, SPECT ile DAT görüntüleme başlamıştır.

Presinaptik dopaminerjik görüntüleme ile striatal dopaminerjik işlev bozukluğunun klinik olarak erken bir dönemde, nesnel biçimde belirlenmesi olanaklıdır. Nitekim PH için genetik yatkınlığı olan asemptomatik kişilerde -hastaların ikiz kardeşlerinde ve mutasyon taşıyıcılarında- yürütülen çalışmalar patolojik presinaptik dopaminerjik görüntüleme bulgularının henüz hastalık belirtilerinin ortaya çıkmadığı erken dönemlerde de var olduğunu işaret etmektedir.^[32,33] Klinik belirti ve bulguların ancak striatal dopaminerjik kayıp yaklaşık %50 düzeyine ulaştığında ortaya çıktığı tahmin edilmektedir.^[34] Presinaptik görüntüleme bulguları PH'de genellikle posterior putamende ve asimetrik olarak başlar, hastalığın ilerlemesi ile radyofarmasötik tutulumundaki azalma sırası ile anterior putamene ve kaudat çekirdeğe uzanır ve iki taraflı görünüm kazanır.^[32] Bazal gangliada radyofarmasötik tutulumundaki azalmanın derecesi ile PH'nin klinik evreleri arasında bir ilişki bulunmaktadır.^[35,36]

Presinaptik görüntüleme PH tanısında yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. Presinaptik görüntüleme sayesinde nörodejeneratif parkinsonizm sendromları ile ET, vasküler parkinsonizm ve ilaca bağlı parkinsonizm ayırıcı tanıları yapılabilir.^[37] Toplam 248 parkinsonizm hastası içeren bir prospektif çalışmada klinik izlem sonuçlarına göre SPECT ile DAT görüntüleme bulgularının %80 duyarlılık ve %95 özgüllük ile PH ile ET ayrımını yapabildiği gösterilmiştir.^[38] Aynı çalışmada PH ile vasküler ve ilaca bağlı parkinsonizm ayırıcı tanısında DAT görüntülemenin

duyarlılığı %80, özgüllüğü ise %100 olarak bulunmuştur. Literatürde daha yüksek tanısal doğruluk değerleri veren daha küçük örneklemli çalışmalar bulunmaktadır.^[39,40] Presinaptik dopaminerjik görüntülemenin kullanıldığı bir diğer alan da LCD ve AH'nin ayırıcı tanısıdır. Post-mortem doğrulamanın da yapıldığı bir çalışmada SPECT ile DAT görüntülemesinin LCD tanısında %88 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir.^[10] Klinik tanı referans olarak kullanıldığında da tanısal doğruluk değerleri benzer düzeydedir.^[41,42]

Postsinaptik görüntülemede kullanılan radyofarmasötikler ise postsinaptik hücrede D2 reseptörlerine bağlanırlar. Bu incelemenin önemi postsinaptik hücrenin işlevsel durumunu göstererek PH ile diğer parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısına katkı yapmasıdır. Atipik parkinsonizm sendromlarında da PH'de olduğu gibi nigrostriatal tutulum olması nedeniyle sadece presinaptik görüntüleme kullanılarak bu ayırım yapılamaz. Buna karşılık PH'de postsinaptik görüntülemede bazal gangliada normal veya artmış radyofarmasötik tutulumu izlenirken, MSA ve PSP gibi diğer parkinsonizm sendromlarında tutulum azalmıştır (Tablo 3). Bu sayede postsinaptik görüntülemede PH ile diğer parkinsonizm sendromlarının %100'e varan yüksek tanısal doğruluk değerleri ile ayrımı yapılabilir.^[37,43] Dopaminerjik sistem üzerinde etkili ilaçların doz ile ilişkili olarak reseptörlere bağlanmasının ve amfetaminin endojen sinaptik dopamin düzeylerine etkisinin postsinaptik görüntüleme ile değerlendirilebilmesi bu yöntemi, nörolojik hastalıkların yanında birçok psikiyatrik hastalık için önemli bir tanısal araç kılmaktadır. Örnek olarak PH'de yapılan kök

hücre çalışmalarında aktarılan hücrenin dopamin üretimi ve sinaptik aralıktaki endojen dopamin varlığı amfetamin ile uyarılma sonrasında postsinaptik D2 reseptör PET görüntüleme yoluyla gösterilebilmiştir.^[44]

PATOLOJİK PROTEİNLERİN PET İLE GÖRÜNTÜLENMESİ

Nörodejeneratif hastalıklarda beyinde nöron hücresi içinde ve dışında çeşitli patolojik proteinler birikir. Daha önce beyin dokusunda immünohistokimyasal yöntemler ile gösterilen bu birikimlerin günümüzde *in vivo* olarak PET ile belirlenmesi olanaklıdır. Son yıllarda özellikle beta-amiloid birikiminin, bir kısmı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration; FDA) tarafından onaylanan çeşitli PET radyofarmasötikleri kullanılarak görüntülenmesi AH'nin erken tanısı, ayırıcı tanısı ve izlemi bakımından önem kazanmıştır.^[45] Yakın zamanda AH'de birikim gösteren tau proteininin de PET ile belirlenmesini sağlayan radyofarmasötikler geliştirilmiştir.^[46,47] Ancak bu radyofarmasötikler ile yapılan araştırmalar henüz çok sınırlıdır. Sadece bir KBD hastasında PET ile tau görüntülenmesinde artmış tutulum bildirilmiştir.^[48] Bunun dışında bildiğimiz kadarıyla henüz parkinsonizmde tau görüntülenmesine ilişkin klinik veri bulunmamaktadır.

Parkinsonizm hastalarında da beyinde çeşitli protein birikimleri gerçekleşmektedir. Amiloid pozitifliği AH ile birlikte LCD hastalarında da gözlenir. Progresif supranükleer paralizi ve KBD ise tau birikimlerinin gözleendiği hastalıklardır. Parkinson hastalığı ile birlikte MSA ve LCD hastalarında birikimi gözlenen diğer bir protein ise alfa-synuclein proteindir. Ancak henüz alfa-synuclein proteinini SPECT veya PET ile görüntülemeyi sağlayan bir radyofarmasötik bulunmamaktadır. Özgül tutulum biçimleri sayesinde bu radyofarmasötikler nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısına katkıda bulunabilir. Ancak bu birikimlerin esas önemi ilişkili oldukları hastalıkların erken tanısına ve tedavi sonuçlarının *in vivo* değerlendirilmesine olanak sağlayabilecek olmalarıdır. Ne yazık ki, bu konuda araştırmalar henüz başlamakta ve yeterli veri bulunmamaktadır.

MİYOKARD SEMPATETİK İNERVASYONUNUN GÖRÜNTÜLENMESİ

Miyokard sempatetik sisteminin görüntülenmesi amacıyla kullanılan I-123 MIBG bir norepinefrin analogudur. Radyofarmasötik enjekte edildikten sonra 15. dakikada (erken) ve dördüncü saatte (geç) hastanın mediasteni görüntülenir. Görüntülerde kalpteki I-123 MIBG tutulumu mediastinal tutulum ile karşılaştırılır. Kalpte izlenen tutulumun göreceli olarak azalmış olması patolojik kabul edilir. Başta antihipertansif ilaçlar olmak üzere birçok ilacın kardiyak I-123 MIBG tutulumunu etkilemesi nedeniyle işlem öncesinde hastanın kullandığı ilaçların düzenlenmesi gerekebilir.^[49] Kardiyak adrenerjik hücrelerde norepinefrin taşıyıcıları tarafından I-123 MIBG hücre içine alınır ve daha sonra kalbin kolinerjik olarak uyarılması ile adrenerjik hücre sonlanmalarından sekresyona uğrar. Dolayısıyla I-123 MIBG miyokard sempatetik sisteminin işlevsel bütünlüğünün değerlendirilmesini sağlar.

Parkinson hastalığında kalpte I-123 MIBG tutulumu belirgin olarak azalmıştır. Buna karşılık diğer atipik parkinsonizm sendromlarında ve vasküler parkinsonizmde kalpte I-123 MIBG tutulumunun normal düzeyde veya hafif derecede azalmış olduğu izlenir. Dolayısıyla, PH ile diğer nörodejeneratif parkinsonizm nedenlerinin ayırıcı tanısında I-123 MIBG görüntümeden yararlanılabilir. Toplam 845 hasta verisi içeren bir meta-analiz çalışmasında bu endikasyonda I-123 MIBG ile erken ve geç görüntülemeler için duyarlılık %83 ve %90; özgüllük ise %89 ve %83 olarak hesaplanmıştır.^[50]

SONUÇLAR

Nükleer tıp beyin görüntüleme yöntemleri işlevsel ve moleküler düzeyde nörolojik hastalıklarda meydana gelen değişikliklerin belirlenmesini sağlar. Özellikle dopaminerjik sisteme yönelik radyofarmasötikler sayesinde, parkinsonizmde de beyin SPECT ve PET çalışmaları klinik değerlendirme sürecine erken tanı ve atipik klinik bulgular varlığında ayırıcı tanı bakımından yardımcı yöntemlerdir. Ülkemizde yaygın olarak kullanılan beyin FDG PET görüntüleme de deneyimli ve sayısal analiz yöntemlerinin kullanıldığı nükleer tıp merkezlerinde yapılması

durumunda, parkinsonizm ayırıcı tanısına yüksek tanısal doğrulukla katkıda bulunabilir. Beyin SPECT ve PET çalışmaları ile ilgili deneyimin ve radyofarmasötik çeşitliliğinin artması ile parkinsonizmde bu görüntülemeler daha yaygın olarak kullanılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Abraham T, Feng J. Evolution of brain imaging instrumentation. *Semin Nucl Med* 2011;41:202-19.
2. Garibotto V, Heinzer S, Vulliemoz S, Guignard R, Wissmeyer M, Seeck M, et al. Clinical applications of hybrid PET/MRI in neuroimaging. *Clin Nucl Med* 2013;38:e13-e8.
3. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borght T, Kapucu OL, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:443-50.
4. Van Laere K, Varrone A, Booij J, Vander Borght T, Nobili F, Kapucu OL, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:434-42.
5. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Nagren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F] FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:2103-10.
6. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:16-34.
7. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
8. Kapucu OL, Nobili F, Varrone A, Booij J, Vander Borght T, Nagren K, et al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:2093-102.
9. Drzezga A, Arnold S, Minoshima S, Noachtar S, Szecsi J, Winkler P, et al. 18F-FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *J Nucl Med* 1999;40:737-46.
10. Walker Z, Jaros E, Walker RW, Lee L, Costa DC, Livingston G, et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1176-81.
11. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1999;9:63-80.
12. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage* 2005;26:912-21.
13. Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:149-58.
14. Teune LK, Bartels AL, de Jong BM, Willemsen AT, Eshuis SA, de Vries JJ, et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord* 2010;25:2395-404.
15. Eckert T, Tang C, Ma Y, Brown N, Lin T, Frucht S, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2008;23:727-33.
16. Spetsieris PG, Ma Y, Dhawan V, Eidelberg D. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using PCA-based functional imaging features. *Neuroimage* 2009;45:1241-52.
17. Eidelberg D. Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach. *Trends Neurosci* 2009;32:548-57.
18. Mure H, Hirano S, Tang CC, Isaias IU, Antonini A, Ma Y, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage* 2011;54:1244-53.
19. Claassen DO, Lowe VJ, Peller PJ, Petersen RC, Josephs KA. Amyloid and glucose imaging in dementia with Lewy bodies and multiple systems atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:160-5.
20. Juh R, Pae CU, Lee CU, Yang D, Chung Y, Suh T, et al. Voxel based comparison of glucose metabolism in the differential diagnosis of the multiple system atrophy using statistical parametric mapping. *Neurosci Res* 2005;52:211-9.
21. Kwon KY, Choi CG, Kim JS, Lee MC, Chung SJ. Diagnostic value of brain MRI and 18F-FDG PET in the differentiation of Parkinsonian-type multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15:1043-9.
22. Lee PH, An YS, Yong SW, Yoon SN. Cortical metabolic changes in the cerebellar variant

- of multiple system atrophy: a voxel-based FDG-PET study in 41 patients. *Neuroimage* 2008;40:796-801.
23. Klein RC, de Jong BM, de Vries JJ, Leenders KL. Direct comparison between regional cerebral metabolism in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1021-30.
 24. Akdemir UO, Tokcaer AB, Karakus A, Kapucu LO. Brain 18F-FDG PET imaging in the differential diagnosis of parkinsonism. *Clin Nucl Med* 2014;39:e220-e6.
 25. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008;49:390-8.
 26. 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;26:627-45.
 27. Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, Best R, Jones G, Saling M, et al. The 18F-FDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med* 2009;50:1638-45.
 28. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. 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;7:263-9.
 29. Varrone A, Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Asenbaum S, Booij J, et al. European multicentre database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:213-27.
 30. Thomsen G, Knudsen GM, Jensen PS, Ziebell M, Holst KK, Asenbaum S, et al. No difference in striatal dopamine transporter availability between active smokers, ex-smokers and non-smokers using [123I]FP-CIT (DaTSCAN) and SPECT. *EJNMMI Res* 2013;3:39.
 31. Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, de Nijs R, Booij J, Bagnara MC, et al. Proposal for the standardisation of multi-centre trials in nuclear medicine imaging: prerequisites for a European 123I-FP-CIT SPECT database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:188-97.
 32. Brooks DJ, Pavese N. Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2011;95:614-28.
 33. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999;45:577-82.
 34. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:314-9.
 35. Wang J, Zuo CT, Jiang YP, Guan YH, Chen ZP, Xiang JD, et al. 18F-FP-CIT PET imaging and SPM analysis of dopamine transporters in Parkinson's disease in various Hoehn & Yahr stages. *J Neurol* 2007;254:185-90.
 36. Niethammer M, Tang CC, Ma Y, Mattis PJ, Ko JH, Dhawan V, et al. Parkinson's disease cognitive network correlates with caudate dopamine. *Neuroimage* 2013;78:204-9.
 37. Cummings JL, Henchcliffe C, Schaier S, Simuni T, Waxman A, Kemp P. The role of dopaminergic imaging in patients with symptoms of dopaminergic system neurodegeneration. *Brain* 2011;134:3146-66.
 38. Vlaar AM, de Nijs T, Kessels AG, Vreeling FW, Winogrodzka A, Mess WH, et al. Diagnostic value of 123I-ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol* 2008;59:258-66.
 39. Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, Gruber D, Lobsien E, et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. *Mov Disord* 2008;23:405-10.
 40. Isaias IU, Marotta G, Hirano S, Canesi M, Benti R, Righini A, et al. Imaging essential tremor. *Mov Disord* 2010;25:679-86.
 41. Colloby SJ, Firbank MJ, Pakrasi S, Lloyd JJ, Driver I, McKeith IG, et al. A comparison of ^{99m}Tc-exametazime and 123I-FP-CIT SPECT imaging in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2008;20:1124-40.
 42. Koeppe RA, Gilman S, Junck L, Wernette K, Frey KA. Differentiating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with (+)-[11C]dihydrotrabenazine positron emission tomography. *Alzheimers Dement* 2008;4(1 Suppl 1):S67-S76.
 43. Van Laere K, Clerinx K, D'Hondt E, de Groot T, Vandenberghe W. Combined striatal binding and cerebral influx analysis of dynamic 11C-raclopride PET improves early differentiation between multiple-system atrophy and Parkinson disease. *J Nucl Med* 2010;51:588-95.

44. Piccini P, Brooks DJ, Bjorklund A, Gunn RN, Grasby PM, Rimoldi O, et al. Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. *Nat Neurosci* 1999;2:1137-40.
45. Frisoni GB, Bocchetta M, Chetelat G, Rabinovici GD, de Leon MJ, Kaye J, et al. Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology* 2013;81:487-500.
46. Vallabhajosula S. Positron emission tomography radiopharmaceuticals for imaging brain Beta-amyloid. *Semin Nucl Med* 2011;41:283-99.
47. Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, et al. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET. *Brain* 2014;137:1762-71.
48. Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013;79:1094-108.
49. Flotats A, Carrio I, Agostini D, Le Guludec D, Marcassa C, Schafers M, et al. Proposal for standardization of 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac sympathetic imaging by the EANM Cardiovascular Committee and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1802-12.
50. Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:494-500.