

PET/MR U NEURODEGENERATIVNÍCH ONEMOCNĚNÍ S KOGNITIVNÍM DEFICITEM

PET/MRI IN THE NEURODEGENERATIVE DISORDERS WITH COGNITIVE IMPAIRMENT

přehledový článek

Jiří Ferda¹
Eva Ferdová¹
Jan Baxa¹
Vít Matoušek²
Jakub Hort³
Jiří Cerman³

¹Klinika zobrazovacích metod FN, Plzeň

²Neurologická klinika FN, Plzeň

³Neurologická klinika FNM, Praha

Přijato: 15. 10. 2015.

Korespondenční adresa:

prof. MUDr. Jiří Ferda, Ph.D.
Klinika zobrazovacích metod FN
alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferdanplzen.cz

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň a Programem rozvoje vědních oborů Karlovy Univerzity (projekt P36).

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Ferda J, Ferdová E, Baxa J, Matoušek V, Hort J, Cerman J. PET/MR u neurodegenerativních onemocnění s kognitivním deficitem

Přehledové sdělení podává souhrn současných postupů v zobrazovací diagnostice neurodegenerativních onemocnění, která se projevují kognitivním deficitem. Základním postupem je zobrazení magnetickou rezonancí, která zahrnuje zobrazení pomocí T2-vážených sekvencí včetně zobrazení roviny kolmé na dlouhou osu spánkového laloku a izotropní zobrazení T1-váženými obrazy gradientního echa. K hodnocení kortikální atrofie je používáno mediotemporální skóre atrofie (MTA, Scheltens) a skóre zadní atrofie (PA, Koedam), posouzení vlivu ischemie na vznik kognitivního deficitu pomáhá určit Fazekasovo skóre. Hybridní zobrazení pomocí PET/MR dovoluje současně hodnotit morfologické změny zejména v temporálním laloku, ale také při použití ¹⁸F-FDG typické snížení úrovně oxidativní glykolýzy v temporálních lalocích a temporoparietálně. Cílenou metodikou v diferenciaci Alzheimerovy choroby je použití radiofarmaka, které se specificky váže na amyloid beta v mozkové tkáni, prokázání akumulace radiofarmaka florbetabenu nebo flutemetamolu v šedé hmotě významně přispívá ke stanovení vysoké pravděpodobnosti diagnózy Alzheimerovy choroby. V diferenciální diagnostice některých tzv. Parkinson plus syndromů, jakými je například demence s Lewyho tělísky, se může uplatnit i průkaz deficitu dopaminergního systému pomocí podání ¹⁸F-dihydroxyfenylalaninu (FDOPA).

Klíčová slova: PET/MR, neurodegenerativní onemocnění, amyloid beta, FDG, FDOPA.

SUMMARY

Ferda J, Ferdová E, Baxa J, Matoušek V, Hort J, Cerman J. PET/MRI in the neurodegenerative disorders with cognitive impairment

Review summarizes contemporary approaches in imaging diagnostic of the neurodegenerative diseases presenting with cognitive deficit. Magnetic resonance imaging plays an essential role, it is including the T2 weighted imaging in the planes perpendicular to the longitudinal axes of the temporal lobes, and isotropic T1 weighted images with isotropic resolution. In the assessment of the cortical atrophy, the mediotemporal atrophy score (MTA, Scheltens) and posterior atrophy score (PA, Koedam) are used. Fazekas score assesses the hypoxic-ischemic influences. When ¹⁸F-FDG is used hybrid imaging PET/MRI enables to evaluate the morphological changes, especially within the temporal lobe, with the typical changes of decreased oxidative glycolysis in the temporal lobe and in the temporoparietal cortex. Targeted method of the Alzheimer disease differentiation is the application of the radiopharmaceutical with the ability to be bind to the amyloid beta. Confirmation of the accumulation such as molecule – florbetaben or flutemetamol to the amyloid beta within the gray matter supports the setting of the highest probability of Alzheimer disease diagnosis. In the differential diagnosis of some so-called Parkinson plus syndromes, such as dementia with Lewy bodies, could play the role also the application of ¹⁸F-dihydroxyphenylalanine (FDOPA).

Key words: PET/MRI, neurodegenerative disorders, amyloid beta, FDG, FDOPA.

ÚVOD

Nárůst prevalence demencí se v celosvětovém měřítku každé dvě dekády zdvojuje. Nejčastější z primárních neurodegenerativních onemocnění, která vedou k demenci, je Alzheimerova choroba (AD), méně častými onemocněními jsou onemocnění typu frontotemporální demence (FTD), demence s Lewyho tělísky (dementia with Lewy Bodies – DLB), ještě vzácněji Creutzfeldova-Jacobova choroba (CD). Jelikož jedinou spolehlivou metodou potvrzení diagnózy je biopsie mozkové tkáně nebo histologické vyšetření sekčního materiálu, ostatní metody mají komplementární diagnostickou funkci – jedná se o klinické vyšetření, psychometrické vyšetření, zobrazovací metody a laboratorní diagnostiku cerebrospinálního moku a diagnostiku v krvi kolujících biomarkerů. Hlavním dilematem diagnostiky stavů demence je vliv stanovení diagnózy na eventuální zhodnocení prognózy vývoje soběstačnosti nemocného v každodenním životě, především soběstačnosti nezávislé na pomoci druhou osobou. Dále jde také o posouzení, jaká léčba je možná a zda je schopna zabezpečit prodloužení doby soběstačnosti postiženého jedince, zastavit progresi nebo zpomalit rychlost sestupu úrovně mentálního výkonu. Samotné stanovení diagnózy má velice významný psychologický význam pro samotného nemocného a pro sociální skupinu, v níž je začleněn, ať se jedná o rodinu, pracovní kolektiv nebo širší okolí. Jako nejčastější z neurodegenerativních onemocnění vedoucích k demenci je nejzávažnějším socioekonomickým problémem Alzheimerova choroba.

V roce 2007 byla provedena revize kritérií National Institute of Neurology Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer Disease and Related Disorders Association kriteria (NINCDS-ADRA kriteria) tak, že zahrnují nejen progresivní epizodickou ztrátu paměti po dobu nejméně 6 měsíců, ale také jedno a více podpůrných kritérií vyšetření krve nebo cerebrospinálního moku. Při vyšetření likvoru jde o zvýšení celkového tau proteinu, hyperfosforylovaného tau proteinu a snížení amyloidu beta.

Základním postupem při diferenciální diagnostice stavů s kognitivním deficitem je kromě vyšetření mentálních funkcí a laboratorních metod také zobrazení magnetickou rezonancí. Základní úlohou zobrazení mozku magnetickou rezonancí je stanovení diagnózy per exclusionem, vyloučením jiných stavů, jako je postižení mozkové tkáně cévního původu, pokročilých fází demyelinizačních onemocnění, postižení nádorových. Při stanovení diagnózy Alzheimerovy choroby se uplatňuje hodnocení morfometrické (1–3), a to především posouzení redukce objemu hipokampu, zadní cingulum, změny struktury a šíře vrstvy šedé hmoty, změny objemu komorové soustavy a subarachnoidálních prostorů. Současně zobrazovací postupy dále umožňují zobrazit a hodnotit mikrostrukturu bílé hmoty, kdy jde především o posouzení její organizovanosti pomocí mnohosměrného difuzního vážení výpočtu frakční anizotropie a stanovení jejího objemu.

Kromě zobrazení magnetickou rezonancí je možné k diagnostice demencí využít i pozitronovou emisní tomografii (PET), a to použitím markeru oxidativní glykolýzy ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (FDG) pro hodnocení úrovně energetického metabolismu, nebo použitím látek, které se specificky vážou na amyloid beta – jedná se o látky odvozené od tzv. Pittsburghské substance, která se váže v mozkové tkáni na be-

taamyloidickou plaku v šedé mozkové hmotě. V současnosti jsou v Evropské unii registrovaná a používaná radiofarmaka značená ^{18}F -flumetamol (FML) (Visamyl[®], GE Healthcare, Seibersdorf, Rakousko) (4–7) a florbetaben (FBB) (NeuraCeq[®], Piramal, Monza, Itálie) (8–14) – souborně nazývané fluoro-betaamyloid substance (FBA).

Hybridní zobrazení PET/MR zahrnuje v sobě kombinaci zobrazení mozkové tkáně pomocí morfologického a mikrostrukturuálního zobrazení pomocí 3T MR a PET s vysokým rozlišením, u integrovaných PET/MR systémů je výhoda především v simultánní akvizici dat, která dovoluje provést během provedení kompletního protokolu diagnostiky magnetickou rezonancí přístrojem s indukcí pole 3T a po dobu akvizice dat pro MR současně získat data PET zobrazení.

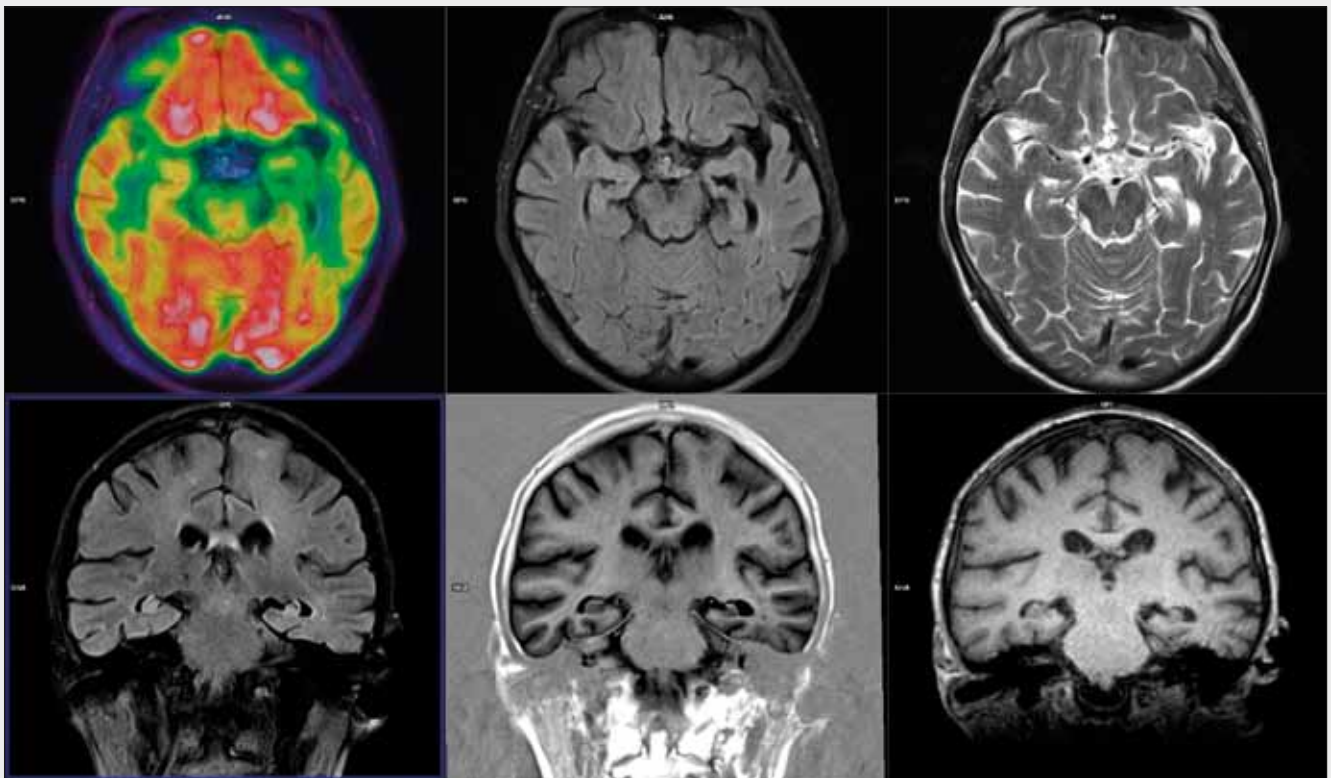
MAGNETICKÁ REZONANCE

Technika vyšetření

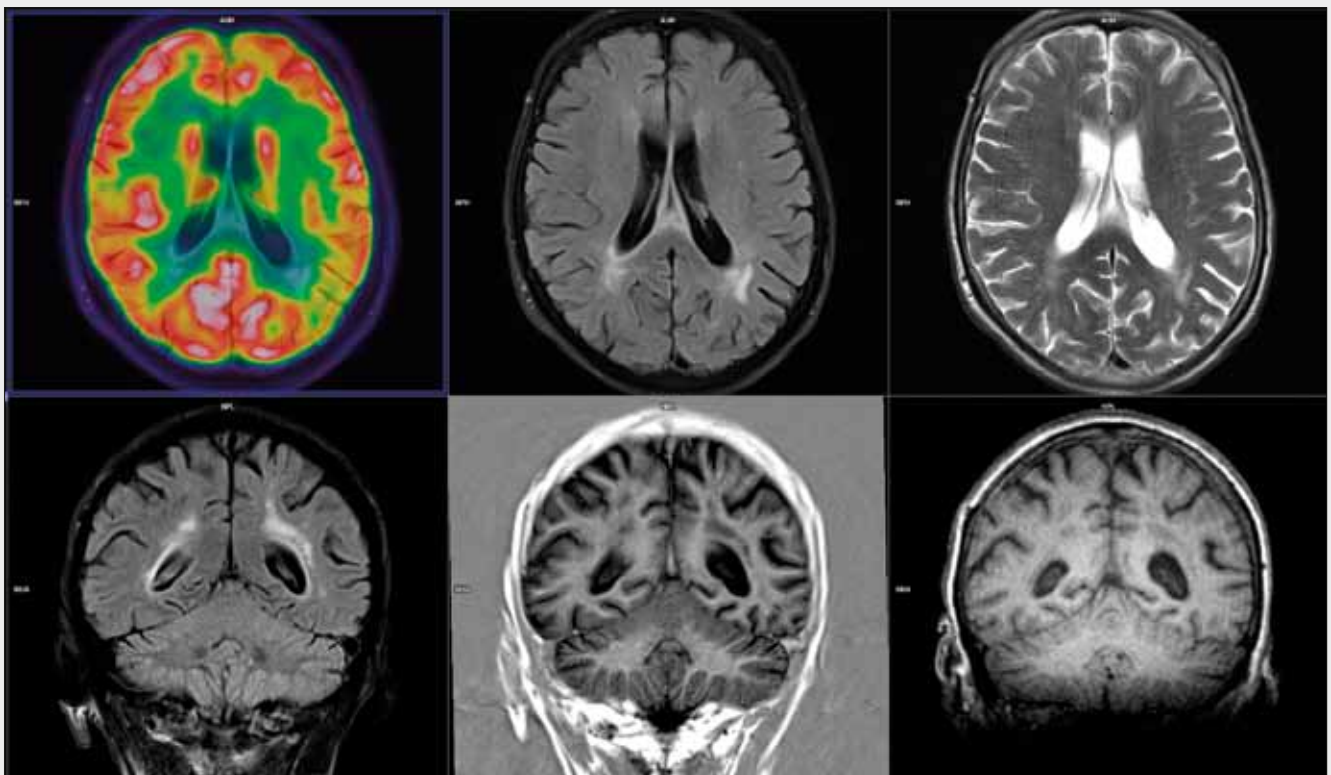
Při zobrazování nemocných s kognitivními poruchami jsou využívány standardní T2-vážené sekvence rychlého spinového echa (například TSE T2), dále T2-vážené sekvence inversion recovery s potlačením signálu likvoru (fluid attenuation inversion recovery – FLAIR) v rovinách skloněných v rovině procházející paralelně linií hypofýza fastigium, dále zobrazení v koronární rovině, respektive kolmé na průběh fasciculus longitudinalis inferior bílé hmoty ve spánkovém laloku, využívají se sekvence T2-vážené sekvence inversion recovery s potlačením signálu likvoru a sekvence T1-vážené true inversion recovery (TIR) ve fázovém zobrazení. Sekvence s izotropním rozlišením T1-vážená gradientního echa nebo sekvence T2 FLAIR se využívá především k přesné morfometrii (1, 2). Pro zobrazení pokročilejší slouží difuzně vážené zobrazení mnohosměrnými difuzními gradienty – tzv. diffusion tensor imaging (DTI). DTI umožňuje analýzu směrovosti difuze v oblastech bílé hmoty, a tak hodnotit její organizovanost. Z kalkulovaných obrazů má nejvýznamnější roli mapy frakční anizotropie. Další sekvencí, kterou lze při zobrazení mozkové tkáně u nemocných s kognitivními deficity využít, je zobrazení pomocí susceptibilně vážených obrazů (SWI), tedy T2* zobrazení gradientního echa s vysokou citlivostí k susceptibilním efektům trojmocného železa a/nebo deoxyhemoglobinu. Tyto sekvence umožňují detekovat mikrodepozita hemosiderinu v mozkové tkáni. Při zobrazování nemocných s kognitivními deficity jsou využívány tedy častěji T2-vážené sekvence, u nichž se nejvíce projevuje nárůst signálu použitím 3T přístrojů k zobrazení.

Hodnocení nálezů

Hodnocení magnetické rezonance má za úkol jednak odlišit jiné příčiny kognitivních poruch, jako je přítomnost nádorového onemocnění, multiinfarktové demence, chronického subdurálního hematomu nebo hydrocefalu. Kromě této diferenciální diagnostiky je možné pomocí typické distribuce odlišit frontotemporální demenci (morbus Pick), pro niž je charakteristické postižení polárních oblastí čelních a spánkových laloků. Dalšími specifickými nálezy jsou nálezy v T2-vážených obrazech hypersignální změny u Creutzfeldo-



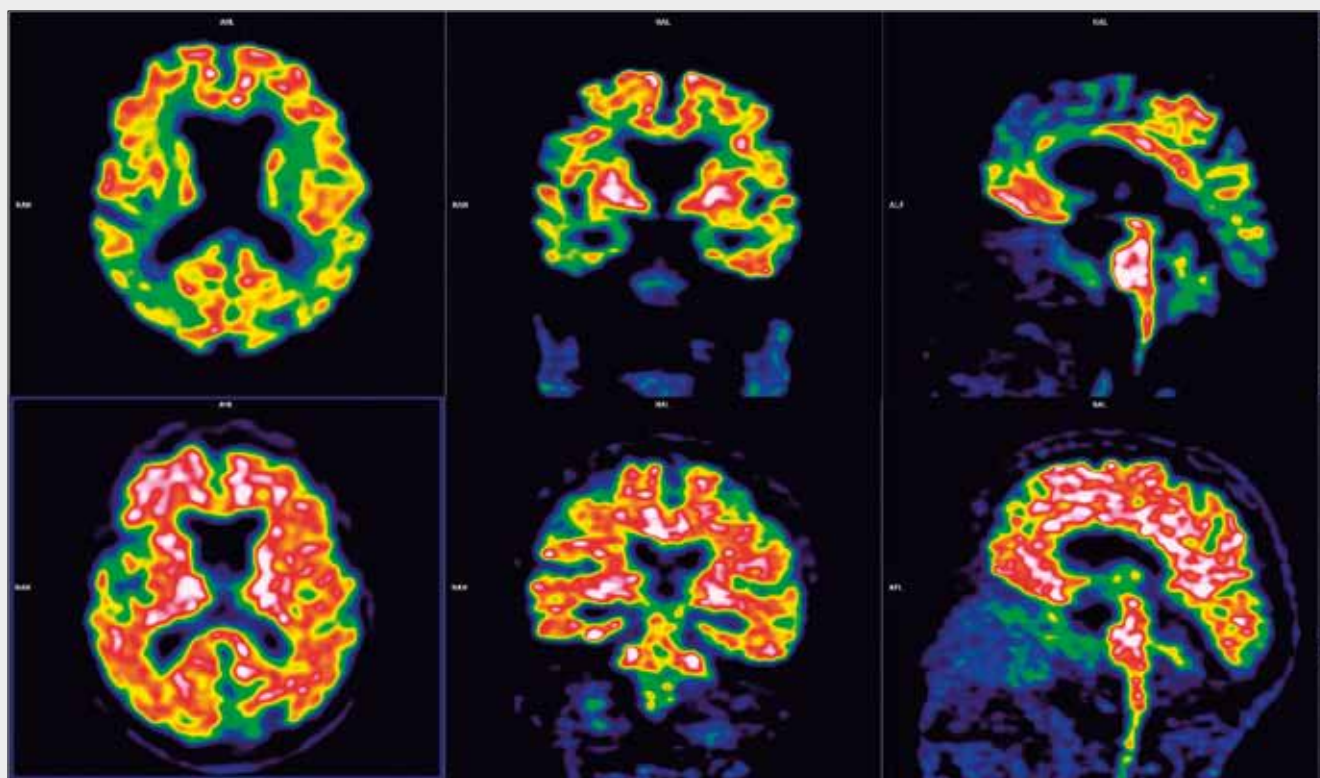
▲ Obr. 1A



▲ Obr. 1B

Obr. 1A, B. Kognitivní deficit, MMSE 24/30, PET/MR s FDG – komplexní zobrazení ukazuje hypometabolismus ve spánkovém laloku vlevo a temporoparietálně – nález odpovídající Alzheimerově chorobě. MTA skóre vpravo 2–3, vlevo 3–4, PA skóre 2 oboustranně, Fazekas DWM skóre 2; zobrazení – zleva doprava a shora dolů – fúze FDG-PET/TIRM T2 FLAIR, TIRM T2 FLAIR, TSE T2, TIRM T2 FLAIR, TIR T1, MPRAGE T1

Fig. 1A, B. Cognitive impairment, MMSE 24/30, PET/MRI with FDG – hypometabolism in temporal and temporoparietal regions on the left. MTA score right 2–3, left 3–4, PA score 2 bilaterally, Fazekas DWM score 2; images left to right and up to down – fusion FDG-PET/TIRM T2 FLAIR, TIRM T2 FLAIR, TSE T2, TIRM T2 FLAIR, TIR T1, MPRAGE T1



▲ Obr. 2

Obr. 2. Kognitivní deficit, MMSE 20/30, PET/MR s betaamyloid specifickou látkou – porovnání PET obrazů časné fáze akumulace po 10 minutách od aplikace (nahore – perfuzní ekvivalent) a pozdní fáze pod 90 minutách (dole – amyloid beta specifická fáze), pozitivní nález akumulace látky v šedé hmotě svědčí pro přítomnost amyloidu beta

Fig. 2. Cognitive impairment, MMSE 20/30, PET/MRI with betaamyloid specific substance – comparison of PET images in early – perfusion related and late – amyloid specific distribution phases (upper row 10 minutes delay, lower row 90 minutes delay), amyloid beta presence within gray matter confirmed

vy-Jakobovy choroby, nebo typická konfigurace mozkového kmene u progresivní supranukleární obrny (příznak kolibříka – hummingbird sign) či změny u onemocnění, kdy motorický deficit může překrývat zachované mentální funkce jako u multisystémové atrofie typu striatonigralní degenerace (příznak mazance – cross-bun sign). Kromě specifických změn, které umožní stanovit správnou diagnózu – jinou než Alzheimerova choroba, jsou užívány také klasifikace morfologického hodnocení MR mozku.

Hodnocení změn v bílé hmotě mozku dle Fazekase

Pro hodnocení morfologické mozku je u nemocných s kognitivním deficitem používáno několik stupnic, které se věnují různým morfologickým změnám v mozkové tkáni. Zejména u demencí vaskulárního původu se uplatňuje posouzení dysmyelinizace bílé hmoty Fazekasovým skóre (4 stupně: 0 až 3) (tab. 1), které hodnotí postižení periventrikulární, a hluboké bílé hmoty zvláště, při posuzování nálezu u nemocných s mírným kognitivním deficitem má význam hodnocení hluboké bílé hmoty. Fazekasova škála je užívána k jednoduchému zhodnocení množství změn v bílé hmotě pomocí T2 hyperintenzivních lézí, které svědčí pro chronické postižení malých cév. Skóre dělí bílou hmotu na periventrikulární a hlubokou. Skóre se stanovuje na základě rozsáhlosti změn a jejich splývání.

Tab. 1. Fazekasovo skóre

Table 1. Fazekas' score

Stupeň	Periventrikulární bílá hmota (PVWM)	Hluboká bílá hmota (DWM)
0	chybění změn	chybění změn
1	čepičky nebo „obkreslení tužkou“	tečkovitá ložiska
2	hladké haló	počínající splývání
3	nepravidelný periventrikulární zvýšený signál s přechodem v hlubokou bílou hmotu	rozsáhlé splývající oblasti

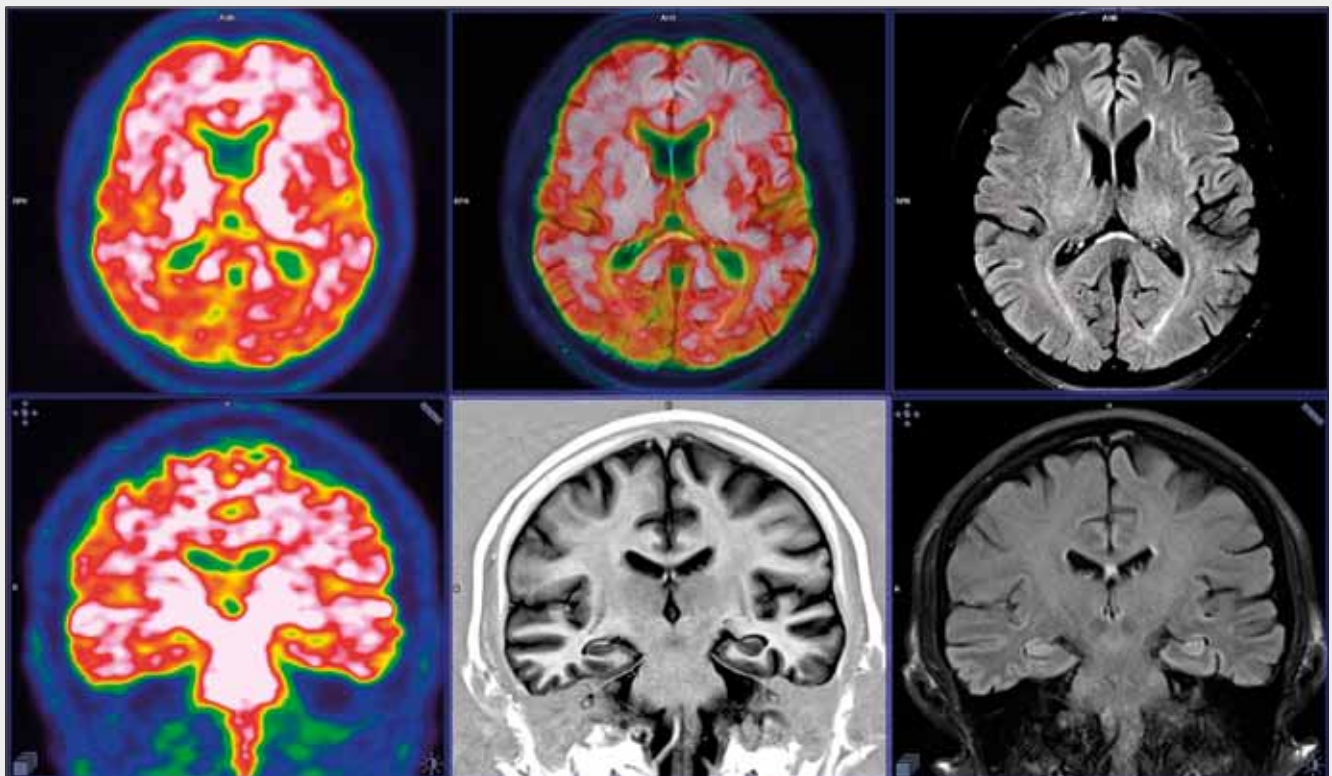
PVWM – periventricular white matter, DWM – deep white matter

Medial temporal lobe atrophy (MTA) skóre (tab. 2)

Skóre je možné použít v posuzování stavu mozkové tkáně a rozlišení nemocných s lehkým kognitivním deficitem a nemocných s Alzheimerovou chorobou (3). Vizualní hodnocení je prováděno na koronárních rovinách T1-vážených obrazů v rovině procházející hipokampem v úrovni předního pontu a posuzuje šíři chorioidální fisury, šíři temporálního rohu postranní komory a výšku hipokampu.

Posterior atrophy (PA) skóre (tab. 3)

The posterior atrophy skóre (Koedam score) bylo vyvinuto, aby bylo možné vizuálně hodnotit tíži atrofie parietální u nemocných s možným rozvojem demence. Aby bylo mož-



▲ Obr. 3

Obr. 3. Kognitivní deficit, MMSE 22/30, PET/MR s betaamyloid specifickou látkou – komplexní zobrazení ukazuje přítomnost amyloidu v čelních lalocích, bazálních gangliích a precuneu – nález odpovídající Alzheimerově chorobě. MTA skóre vpravo 1, vlevo 1, PA skóre 0–1 oboustranně, Fazekas DWM skóre 0; zobrazení – zleva doprava a shora dolů – amyloid PET, fúze amyloid-PET/TIRM T2 FLAIR, TIRM T2 FLAIR, amyloid PET, TIR T1, TIRM T2 FLAIR

Fig. 3. Cognitive impairment, MMSE 22/30, PET/MRI with betaamyloid specific substance – amyloid beta presence confirmed in frontal lobes, basal ganglia and precuneus – finding related to Alzheimer disease. MTA score right 1, left 1, PA score 0–1 bilateral, Fazekas DWM score 0. Images left to right and up to down – amyloid PET, fusion amyloid-PET/TIRM T2 FLAIR, TIRM T2 FLAIR, amyloid PET, TIR T1, TIRM T2 FLAIR

Tab. 2. MTA skóre
Table 2. MTA score

Stupeň	
0	kolem hipokampu není viditelný likvor
1	chorioidální fisura je lehce rozšířená
2	výraznější rozšíření chorioidální fisury, střední rozšíření temporálního rohu postranní komory a střední ztráta výšky hipokampu
3	zřetelné rozšíření chorioidální fisury, výraznější rozšíření temporálního rohu postranní komory a výraznější ztráta výšky hipokampu
4	zřetelné rozšíření chorioidální fisury, výraznější rozšíření temporálního rohu postranní komory a zřetelná atrofie hipokampu a ztráta jeho vnitřní struktury

Do věku 75 let je skóre 2 a více patologické, ve věku na 75 let je patologické skóre 3 a více.

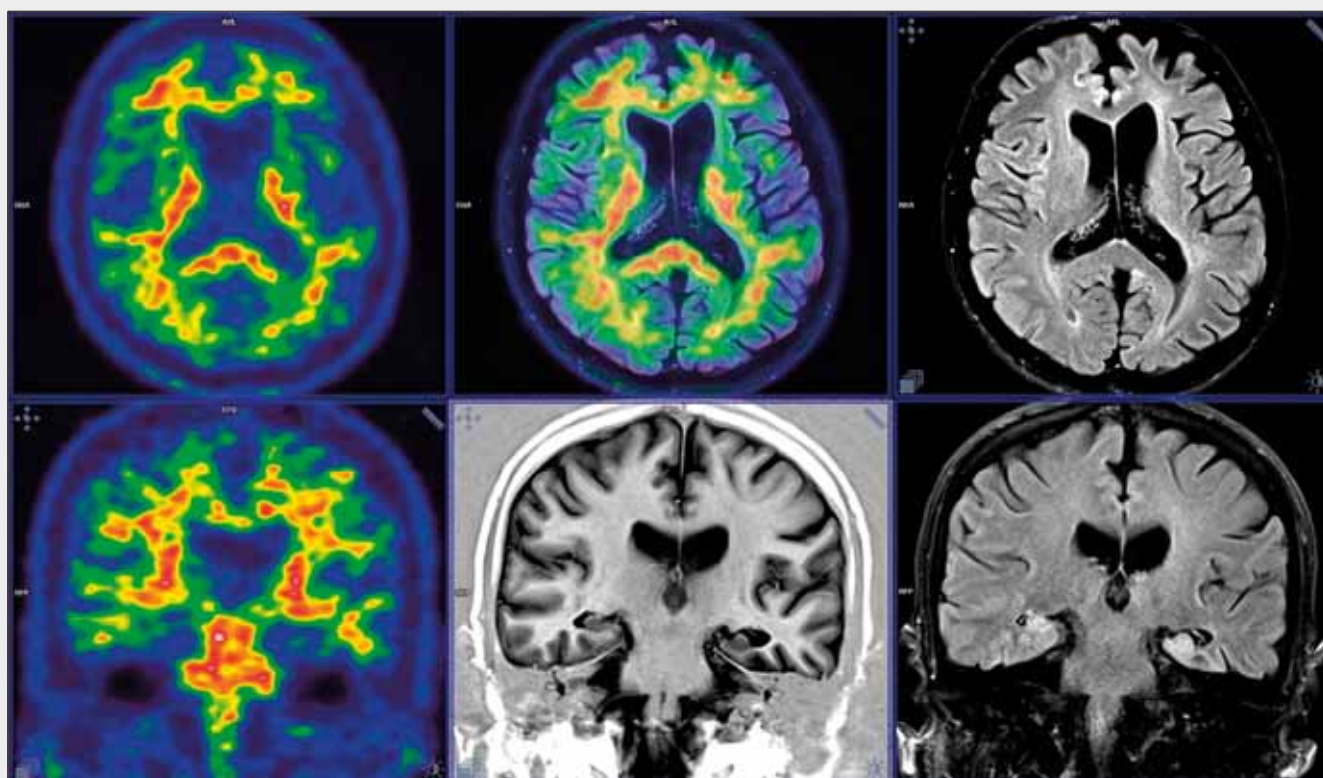
Tab. 3. PA skóre
Table 3. PA score

Stupeň	
0	uzavřené sulky, není přítomna atrofie gyrů
1	lehké rozšíření sulků, střední atrofie gyrů
2	podstatné rozšíření sulků a podstatná atrofie gyrů
3	zřetelné rozšíření sulků, gyry připomínají tvarem ostří nože

né PA skóre hodnotit, je nutné mít k dispozici 3D zobrazení s izotropním rozlišením, nejlépe gradientní T1-vážené obrázky. Na sagitálních obrazech je hodnocen sulcus parietooccipitalis, precuneus, na koronární rovině sulcus cinguli posterior a parietální gyry, na axiální rovině sulcus cinguli posterior a parietální laloky.

HYBRIDNÍ ZOBRAZENÍ PET/MR

Po uplynutí akumulační doby je nemocný uložen do portálu magnetické rezonance, vyšetření je prováděno pomocí 12kanálové hlavové dedikované cívky s možností použití paralelních akvizičních technik, cívka je kalibrována pro akvizici PET v integrovaném systému PET/MR (Biograph mMRI, Erlangen Siemens Healthcare, Německo (PET/MR systém je skládá z 3T MR s gradientním systémem 45 mT/m. Uvnitř portálu magnetické rezonance na povrchu kryostatů je vložen detektorový systém PET, který je vybaven pěti soustřednými detektorovými prstenci. Samotné vyšetření je prováděno simultánní akvizicí dat MR a dat PET.



▲ Obr. 4

Obr. 4. Kognitivní deficit, MMSE 19/30, PET/MR s betaamyloid specifickou látkou – komplexní zobrazení neprokazuje přítomnost amyloidu v čelních lalocích, bazálních gangliích či precuneu – nález neodpovídá Alzheimerově chorobě. MTA skóre vpravo 1, vlevo 2–3, PA skóre 0–1 oboustranně, Fazekas DWM skóre 0, atrofie frontálního laloku; zobrazení – zleva doprava a shora dolů – amyloid PET, fúze amyloid-PET/TIRM T2 FLAIR, TIRM T2 FLAIR, amyloid PET, TIR T1, TIRM T2 FLAIR

Fig. 4. Cognitive impairment, MMSE 19/30, PET/MRI with betaamyloid specific substance – amyloid beta presence did not confirmed in frontal lobes, basal ganglia and precuneus – finding is not related to Alzheimer disease. MTA score right 1, right 2–3, PA score 0–1 bilateral, Fazekas DWM score 0, frontal atrophy left; images left to right and up to down – amyloid PET, fusion amyloid-PET/TIRM T2 FLAIR, TIRM T2 FLAIR, amyloid PET, TIR T1, TIRM T2 FLAIR

Akvizici dat provádíme po dobu 20 minut 3D akvizicí s rekonstrukcí dat iterativní technikou a s využitím funkce point spread function (PSF), tzv. rekonstrukce high definition (HD). Další pokročilou technikou, která zvyšuje prostorové rozlišení, je rekonstrukce dat za ložená na korekci pohybu mozkové tkáně. Během akvizice dat je pořízena série echoplánárních sekvencí využívající techniku BOLD (blood oxygen level dependent) pomocí pseudofunkčního zobrazení jsou provedeny mapy pohybu mozkové tkáně, jimiž je korigována rekonstrukce jednotlivých LOR (line of response). Tato pokročilá technika PET zobrazení mozku (COMPASS, Siemens Healthcare, Erlangen, Siemens) umožňuje lepší korekci polohy morfologických struktur se strukturami PET obrazu.

Hodnocení akumulace radiofarmaka se provádí pomocí semikvantitativních jednotek (standardized uptake values – SUV), které jsou vyjádřením vztahu naměřené aktivity ve voxelu k aplikované aktivitě, odstupu od aplikace radiofarmaka a hmotnosti nemocného.

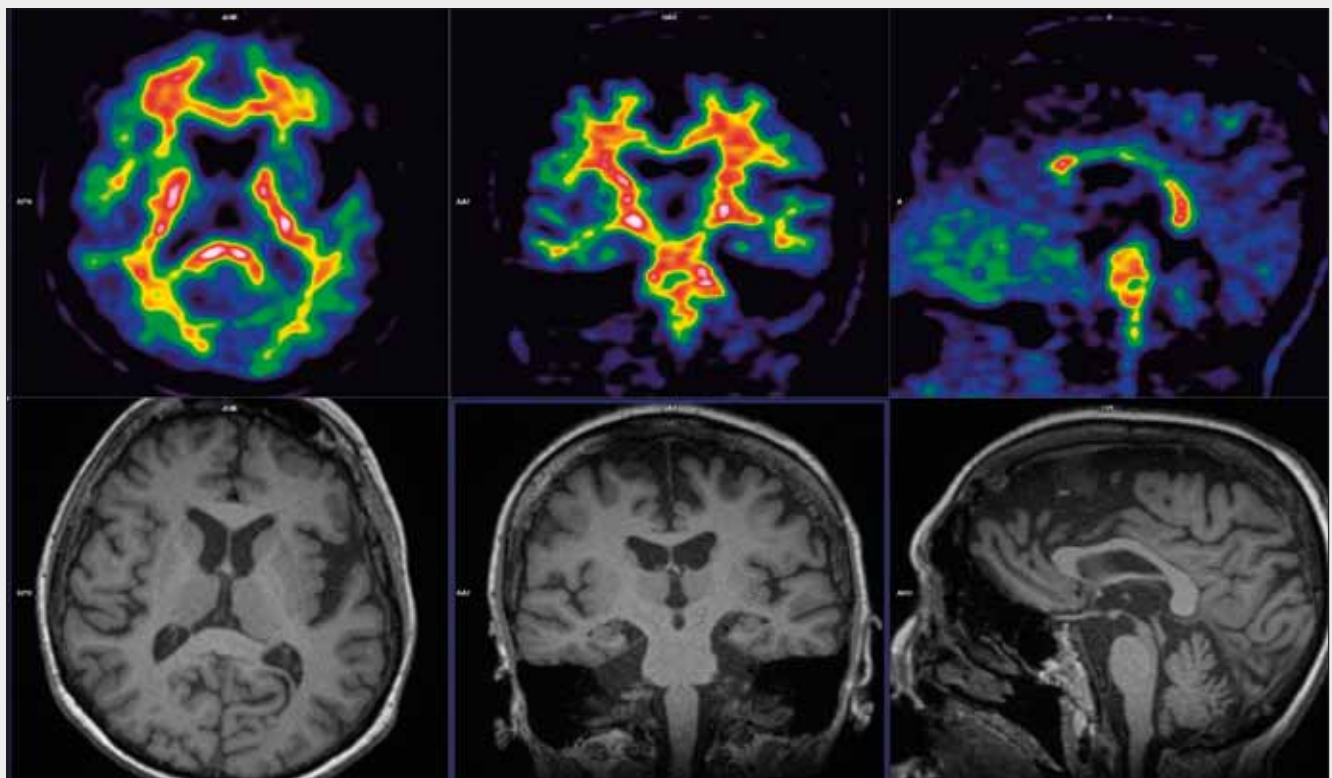
Zobrazení pomocí ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (^{18}F -FDG)

Pro zobrazení mozku v nenádorových indikacích pomocí ^{18}F -FDG objednáváme vždy jako první do programu daného dne.

^{18}F -FDG aplikujeme intravenózně v dávce 2,5 MBq/kg, přímo po aplikaci je vyšetřovaný uložen do temna přímo na lůžko přístroje PET/MR. Akumulace radiofarmaka probíhá za bazálních podmínek v temnu a klidu po dobu 30 minut tak, aby nebyla některá z kortikálních center zvýhodněna perfuzí v době aktivity. Hodnoceny jsou jednak PET i MR obrazy separátně dále také včetně fúze mezi oběma zobrazeními, respektive mezi jednotlivými sekvencemi MR a obrazy pozitronové emisní tomografie.

Charakteristicky je u Alzheimerovy choroby pozorován úbytek akumulace nad temporálními laloky, v oblasti gyrus cinguli posterior a v oblasti precuneu. Deficit se s postupem tíže onemocnění rozšiřuje na oblasti temporoparietální přibližně v oblastech asociční šedé hmoty, dále na čelní laloky. Relativně dlouho je ušetřena oblast striata, thalamu, primárních senzomotorických oblastí, zraková kůra a mozeček, a to navzdory postupu kognitivního deficitu. ^{18}F -FDG-PET je zobrazením ekvivalentním k míře neuronálního poškození (15). Snížení populace neuronů ve tkáni má za následek v mozkové tkáni pokles měrné oxidativní glykolýzy, jejímž biomarkerem ^{18}F -FDG je. Aerobní glykolýza je rovněž produktem dostatečného zásobení kyslíkem, proto distribuce akumulace ^{18}F -FDG je odrazem také distribuce perfuze.

I když je v prvních fázích postižen hipokampus, hodnocení poklesu metabolické úrovně v něm není možné tak, aby byla



▲ Obr. 5

Obr. 5. Kognitivní deficit, parkinsonské příznaky, MMSE 21/30, PET/MR s betaamyloid specifickou látkou – komplexní zobrazení neprokazuje přítomnost amyloidu v čelních lalocích, bazálních gangliích či precuneu – nález neodpovídá Alzheimerově chorobě; horní řada PET obrazy, dolní řada 3D MPRAGE T1 – typický nález příznaku kolibříka typický pro progresivní supranukleární obrnu
 Fig. 5. Cognitive impairment, parkinsonian symptoms, MMSE 21/30, PET/MRI with betaamyloid specific substance – amyloid beta presence did not confirmed in frontal lobes, basal ganglia and precuneus – finding is not related to Alzheimer disease; upper row PET images, lower row 3D MPRAGE T1 – hummingbird sign typical for progressive supranuclear palsy

odlišena časná stadia Alzheimerovy choroby od variability akumulace, jelikož přirozená úroveň glykolýzy v hipokampech je nižší než v oblastech neokortexu.

Zobrazení amyloid beta specifickými látkami

Amyloid beta specifické látky jsou odvozeny od Pittsburghské substance B, derivátu thioflavinu T, který je používán při histologickém barvení pro průkaz amyloidu beta při histopatologickém vyšetření, původní látky obsahovala ^{11}C , v současnosti jsou k dispozici v České republice ^{18}F fluorované deriváty florbetaben a flutemetamol (4–14).

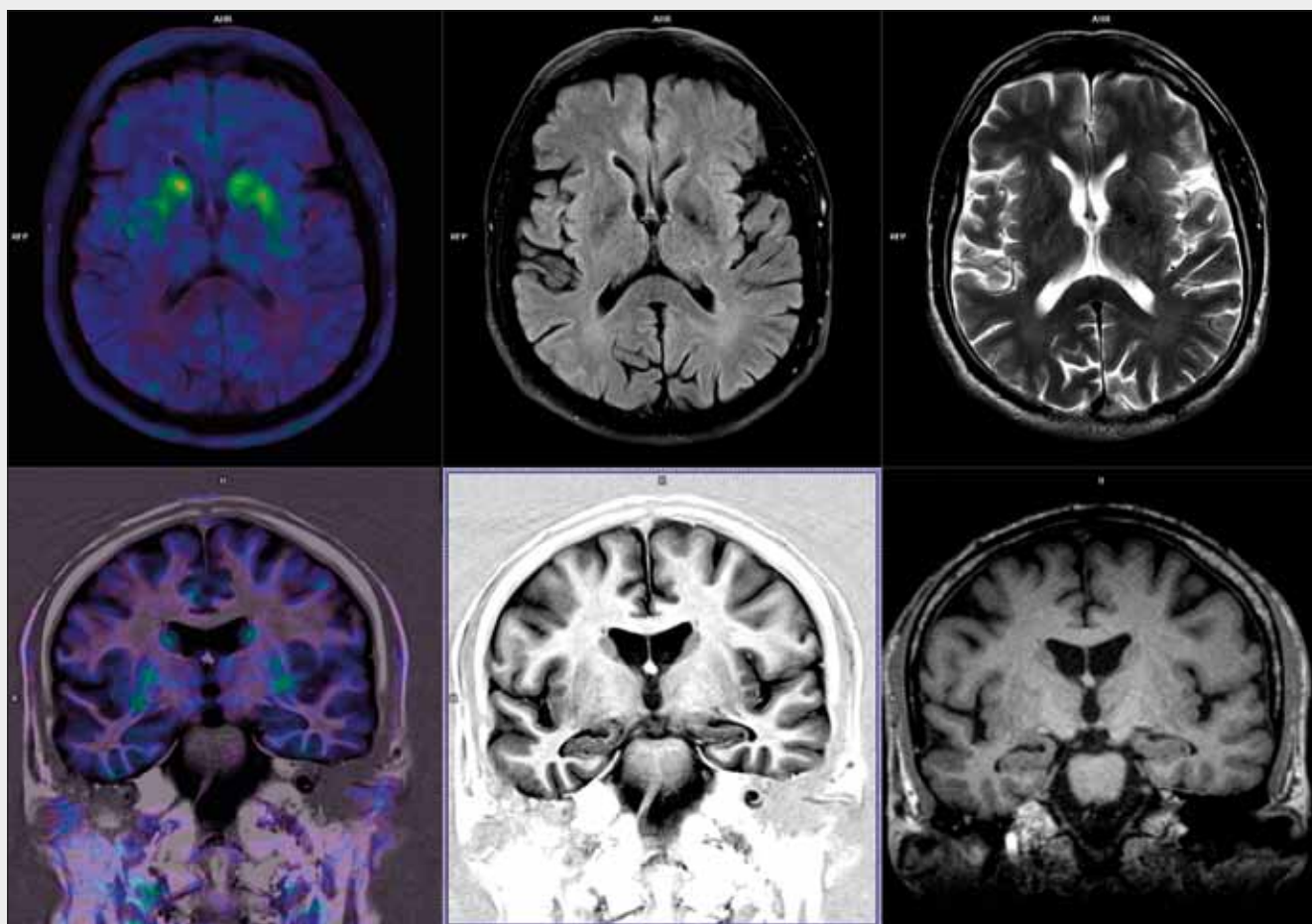
Pomalou nitrožilní injekcí je aplikováno radiofarmakum v dávce 185 MBq (flutemetamol) nebo v dávce 300 MBq (florbetaben), dávka radiofarmaka je uniformní, není individualizovaná k hmotnosti nemocného, dávkový ekvivalent je u nemocných s podaného radiofarmaka u obou radiofarmak srovnatelný (i při rozdílné podané celkové aktivitě), 5,9 mSv (flutemetamol) a 5,9 mSv (florbetaben).

V časně fázi se amyloid beta specifické látky distribuují úměrně perfuzi mozkové tkáně, takže lze využít také časného záznamu pro zobrazení ekvivalentnímu distribuci akumulace ^{18}F -FDG, a to v době přibližně od 10 minut po aplikaci (14). Následuje doba akumulace radiofarmaka, 90 minut od doby

aplikace radiofarmaka je prováděn záznam specifické distribuce. Vazba látky je přirozená v bílé hmotě, z šedé hmoty, pokud v ní není přítomen amyloid beta, se postupně radiofarmakum vymývá, tak že v době od 60 do 90 minut od aplikace se u zdravých jedinců již v této oblasti nevyskytuje. V tomto časovém úseku – období redistribuce – je v normální bílé hmotě vysoký stupeň akumulace. Za standardní úroveň, s níž je možnost porovnávat postižené oblasti, je považována akumulace v mozečku. Patologickou je akumulace v šedé hmotě v pozdním redistribučním období.

Hodnoceny jsou postupně oblasti šedé hmoty: 1. v čelních lalocích, 2. v oblasti precuneu a zadní části cingula, 3. v temporálních oblastech šedé hmoty včetně insuly, 4. parietálně a 5. v oblasti bazálních ganglií. Jako pozitivní nález je hodnocen nález akumulace radiofarmaka v některé z daných pěti oblastí, a to tak, že akumulace v šedé hmotě je shodná nebo i vyšší než v bílé hmotě v daném regionu. Hodnocení akumulace FBA usnadňuje fúze morfologického a metabolického zobrazení. Pozitivní nález akumulace v šedé hmotě je nejlépe patrný v čelních lalocích a precuneu. Nerovnoměrnost akumulace amyloidu beta, nebo naopak souvislé zobrazení nekorluje s tíží kognitivního deficitu (4).

U nemocných je hybridní zobrazení PET/MR s FBA indikováno na základě stanovení kognitivního profilu neurolo-



▲ Obr. 6

Obr. 6. Kognitivní deficit, parkinsonské příznaky, MMSE 19/30, PET/MR s fluorodihydroxyfenylalaninem (FDOPA) – snížení akumulace FDOPA ve striatu, demence s Lewyho tělísky

Fig. 6. Cognitive impairment, parkinsonian symptoms, MMSE 19/30, PET/MRI with fluorodihydroxyphenylalanin (FDOPA) with decreased accumulation in striatum

gem specializovaným na problematiku neurodegenerativních onemocnění. Správnými indikacemi jsou nemocní s perzistujícím deficitem kognitivních funkcí v pásmu středního kognitivního deficitu, nemocní s podezřením na Alzheimerovu chorobu s nejasným nebo nejednoznačným objektivním nálezem, nemocní s progredující demencí a netypickým začátkem v nižším věku. Naopak zcela nevhodnými nebo nepříjemnými jsou indikace s typickým obrazem Alzheimerovy choroby, posouzení pokročilosti demence, nemocní s pozitivní rodinnou anamnézou, nemocní s kognitivním deficitem nepotvrzeným klinickým vyšetřením, jako náhrada genetického vyšetření, nebo nezdravotnické použití (z důvodu právních, pojištění anebo žádost vyšetření zaměstnavatelem u svého zaměstnance (15).

Zobrazení pomocí ^{18}F -fluorodihydroxyfenylalaninu (^{18}F -FDOPA)

Některá z neurodegenerativních onemocnění s kognitivním deficitem v sobě spojují také příznaky z nedostatečné funkce dopaminergního systému. Demence s Lewyho tělísky v sobě spojuje příznaky Alzheimerovy choroby s parkinson-

ským syndromem, který se vyznačuje útlumem akumulace ^{18}F -FDOPA v dopaminergních oblastech bazálních ganglií (zejména ve striatu), ale i v diencefalu. Po aplikaci ^{18}F -FDOPA je typicky nalezen deficit jeho akumulace v putaminu a globus palidus, často nehomogenní, při současném postižení i ostatních dopaminergních oblastí. Demence s Lewyho tělísky charakteristicky také vykazuje pozitivitu zobrazení s amyloid beta specifickými látkami, podobný pokles glykolytické aktivity, avšak při MR vyšetření je možné pozorovat ušetření struktur mesiotemporálních především hipokampu. Od Parkinsonovy nemoci s demencí je demence s Lewyho tělísky klinicky diferencovatelná odstupem vzniku parkinsonského syndromu a kognitivní poruchou v úseku kratším než rok (15).

SHRNUTÍ

Detekce Alzheimerovy choroby a její identifikace mezi ostatními onemocněními, která se projevují kognitivním deficitem, je umožněna progresivním sledováním vývoje změn v oblasti temporálního laloku a temporoparietálního neokortexu pomocí magnetické rezonance. Hodnocení stavu hipokampální

oblasti a pokročilost atrofie neokortexu má stěžejní význam k nalezení iniciálních morfologických známek Alzheimerovy choroby. Skórování podle Fazekase má význam k posouzení vaskulární složky na kognitivním deficitu. Specifické obrazy mohou rovněž přispět ke stanovení správné diagnózy, zejména diagnózy progresivní supranukleární obrna.

V časných fázích rozvoje nemoci přispívá k diagnostice PET/MR s podáním ^{18}F -FDG, které dovoluje posoudit ztrátu neuronů ve tkáni, nebo naopak průkaz amyloidu beta v šedé hmotě pomocí FBA-PET/MR. PET/MR je metodou výběrovou spíše u nemocných v relativně mladším věku ná-

stupu příznaků a v netypické symptomatologii. Ve srovnání s PET/CT je PET/MR metodou, kterou je možné posoudit také morfologické změny a dát je do souvislosti se změnami metabolickými, vzhledem k výběrovému charakteru vyšetření a právě možnosti komplexně posoudit i specifické morfologické obrazy považují za vhodné provádět PET/MR nikoliv PET/CT.

PET/MR s podáním ^{18}F -FDOPA může pomoci diagnostikovat onemocnění s demencí, která patří zejména do skupiny onemocnění tzv. Parkinson plus, jako je zejména demence s Lewyho tělísky.

LITERATURA

1. Clerx L, van Rossum IA, Burns L, Knol DL, Scheltens P, Verhey F, Aalten P, LaPuerta P, van de Pol L, van Schijndel R, de Jong R, Barkhof F, Wolz R, Rueckert D, Bocchetta M, Tsolaki M, Nobili F, Wahlund LO, Minthon L, Frölich L, Hampel H, Soininen H, Visser PJ. Measurements of medial temporal lobe atrophy for prediction of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2013; 34(8): 2003–2013.
2. Yoshida D, Shimada H, Makizako H, Doi T, Ito K, Kato T, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Suzuki T. The relationship between atrophy of the medial temporal area and daily activities in older adults with mild cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res* 2012; 24(5): 423–429.
3. Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA, Fox N, Barkhof F, Wattjes MP. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol* 2011; 21(12): 2618–2625.
4. Heurling K, Buckley C, van Laere K, Vandenberghe R, Lubberink M. Parametric imaging and quantitative analysis of the PET amyloid ligand [(18)F]flutemetamol. *Neuroimage* 2015; 121: 184–192.
5. Thal DR, Beach TG, Zante M, Heurling K, Chakrabarty A, Ismail A, Smith AP, Buckley C. [(18)F]flutemetamol amyloid positron emission tomography in preclinical and symptomatic Alzheimer's disease: Specific detection of advanced phases of amyloid- β pathology. *Alzheimers Dement* 2015; 11(8): 975–985.
6. Curtis C, Gamez JE, Singh U, Sadowsky CH, Villena T, Sabbagh MN, Beach TG, Duara R, Fleisher AS, Frey KA, Walker Z, Hunjan A, Holmes C, Escovar YM, Vera CX, Agronin ME, Ross J, Bozoki A, Akinola M, Shi J, Vandenberghe R, Ikonovic MD, Sherwin PF, Grachev ID, Farrar G, Smith AP, Buckley CJ, McLain R, Salloway S. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. *JAMA Neurol* 2015; 72(3): 287–294.
7. Ivanoiu A, Dricot L, Gilis N, Grandin C, Lhommel R, Quenon L, Hanseew B. Classification of non-demented patients attending a memory clinic using the new diagnostic criteria for Alzheimer's disease with disease-related biomarkers. *J Alzheimers Dis* 2015; 43(3): 835–847.
8. Landau SM, Thomas BA, Thurfjell L, Schmidt M, Margolin R, Mintun M, Pontecorvo M, Baker SL, Jagust WJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amyloid PET imaging in Alzheimer's disease: a comparison of three radiotracers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41(7): 1398–1407.
9. Thurfjell L, Lötjönen J, Lundqvist R, Koikkalainen J, Soininen H, Waldemar G, Brooks DJ, Vandenberghe R. Combination of biomarkers: PET [(18)F]flutemetamol imaging and structural MRI in dementia and mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis* 2012; 10(1–4): 246–249.
10. Ong KT, Villemagne VL, Bahar-Fuchs A, Lamb E, Langdon N, Catafau AM, Stephens AW, Seibyl J, Dinkelborg LM, Reiningner CB, Putz B, Rohde B, Masters CL, Rowe CC. A β imaging with 18F-florbetaben in prodromal Alzheimer's disease: a prospective outcome study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86(4): 431–436.
11. Becker GA, Ichise M, Barthel H, Luthardt J, Patt M, Seese A, Schultze-Mosgau M, Rohde B, Gertz HJ, Reiningner C, Sabri O. PET quantification of 18F-florbetaben binding to β -amyloid deposits in human brains. *J Nucl Med* 2013; 54(5): 723–731.
12. Villemagne VL, Mulligan RS, Pejoska S, Ong K, Jones G, O'Keefe G, Chan JG, Young K, Tochon-Danguy H, Masters CL, Rowe CC. Comparison of 11C-PiB and 18F-florbetaben for A β imaging in ageing and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(6): 983–989.
13. Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, Holl G, Pejoska S, Jones G, O'Keefe G, Ackerman U, Tochon-Danguy H, Chan JG, Reiningner CB, Fels L, Putz B, Rohde B, Masters CL, Rowe CC. Amyloid imaging with (18)F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias. *J Nucl Med* 2011; 52(8): 1210–1217.
14. Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, Hiemeyer F, Wittmer-Rump SM, Seibyl J, Reiningner C, Sabri O; Florbetaben Study Group. Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (18F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol* 2011; 10(5): 424–435.
15. Ischi K. PET approaches for diagnosis of dementia. *Am J Neuroradiol* 2014; 35(11): 2030–2038.