

Využití pozitronové emisní tomografie (PET) v neurologii

MUDr. Irena Doležalová^{1,2}, MUDr. Karol Bolčák³, prof. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.^{1,2}

1Centrum pro epilepsie Brno, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

2Středoevropský technologický institut CEITEC, MU Brno

3Oddělení nukleární medicíny a pozitronové emisní tomografie, Masarykův onkologický ústav, Brno

Pozitronová emisní tomografie (PET) je zobrazovací metoda podávající informaci o funkci dané tkáně či orgánu. Je využívána především v onkologii, neurologii a kardiologii. V následujícím přehledu krátce vysvětlíme princip PET vyšetření, poté se budeme věnovat jeho využití v neurologii. Soustředíme se především na oblast neuroonkologie a epileptologie, tedy na indikace, ve kterých je PET již běžně klinicky využíván. Posléze se zmíníme i o možnostech jeho aplikace v rámci diagnostiky extrapyramidových onemocnění, demencí a mozkových infarktů, v těchto indikacích je PET z větší části omezen na oblast výzkumu.

Klíčová slova: pozitronová emisní tomografie (PET), neurologie, neuroonkologie, demence, extrapyramidová onemocnění, mozkový infarkt.

Use of positron emission tomography in neurology

Positron emission tomography (PET) is an imaging technique providing information on the function of a certain tissue or organ. It is primarily used in oncology, neurology, and cardiology. The present review briefly explains the principle of PET examination and subsequently deals with its use in neurology. The main focus is on the fields of neuro-oncology and epileptology, i.e. on indications in which PET is commonly utilized clinically. Also mentioned are the options of its application in diagnosing extrapyramidal diseases, dementias, and cerebral infarctions; in these indications, PET is largely limited to the field of research.

Key words: positron emission tomography (PET), neurology, neuro-oncology, dementia, extrapyramidal diseases, cerebral infarction.

Neurol. praxi 2014; 15(1): 16–21

Seznam zkratek

AD – Alzheimerova choroba

ATP – adenosintrifosfát

¹¹C-FMZ – ¹¹C-Flumazenil

CT – výpočetní tomografie

DLB – demence s Lewyho tělísky

DNA – deoxyribonukleová kyselina

EEG – elektroencefalografie

EORTC – Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny

EZ – epileptogenní zóna

F – fluor

¹⁸FDG – ¹⁸F-2-deoxyglukóza

¹⁸F-dopa – ¹⁸F-6-fluorodopa

¹⁸FLT – 3'-deoxy-3' - ¹⁸F-thymidin

FTD – frontotemporální demence

GABA – γ-aminomáslenou

I – jód

MRI – magnetická rezonance

MSA – multisystémová atrofie

N – dusík

¹⁸F-NaF – ¹⁸F-natrium fluorid

O – kyslík

PD – Parkinsonova nemoc

PET – pozitronová emisní tomografie

PSA – progresivní supranukleární paralýza

RNA – ribonukleová kyselina

SISCOM – subtraction ictal SPECT co-registered to MRI

SPECT – single photon emission computed tomography

VD – vaskulární demence

ZP – zóna penumbra

Pozitronová emisní tomografie (PET) je diagnostická metoda umožňující zobrazení fyziologických a patologických procesů probíhajících v organismu, tj. vizualizaci funkce. Tímto se zásadně liší od výpočetní tomografie (CT) či magnetické rezonance (MRI), které podávají informace "pouze" o anatomické struktuře. V současné době je PET klinicky využíván především v onkologii, kardiologii a v neurologii (Bybel et al., 2006; Tai et Piccini, 2004). V první části tohoto přehledu se budeme krátce věnovat vlastnímu principu PET vyšetření, ve druhé pak jeho využití v neurologii.

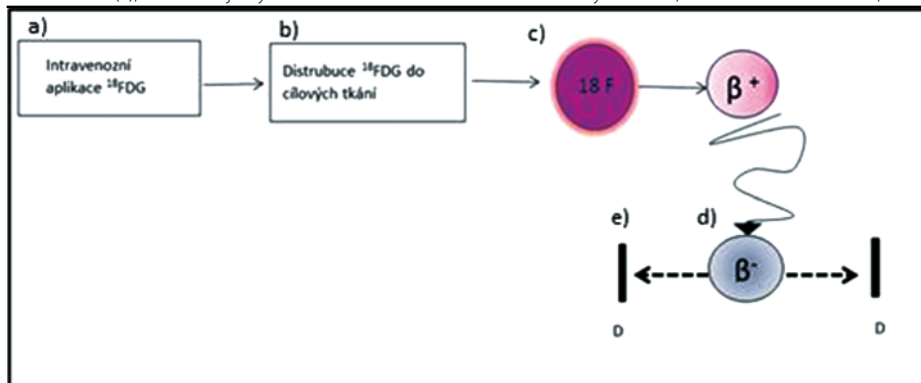
Princip PET vyšetření

Před vlastním PET vyšetřením je nutná příprava radiofarmaka (skládá se z radionuklidu a jeho nosiče), které je aplikováno pacientovi intravenózně (obrázek 1). Radionuklid je získán inkorporací protonu do jádra jiného prvku v zařízení, které se označuje jako cyklotron. Radionuklidy jsou nestabil-

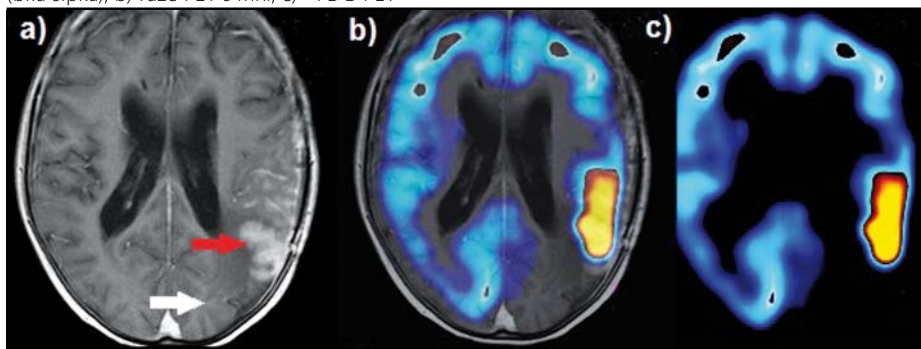
ní, tj. podléhají samovolnému rozpadu. Využívá se především ¹⁸fluor (¹⁸F), ¹⁵kyslík (¹⁵O), ¹³dusík (¹³N) a ¹²⁴jód (¹²⁴I). Klinické využití právě těchto radionuklidů je podmíněno délkou jejich poločasu rozpadu (od několika minut do 2 hodin), tato doba je na jednu stranu dostatečná, aby umožnila jejich distribuci v organismu, na druhou stranu nezatěžuje pacienta příliš dlouhou dobou záření. Jako nosiče jsou využívány látky plnící v organismu specifickou funkci, v klinické praxi je nejpoužívanějším nosičem deoxyglukóza označená ¹⁸F, tj. ¹⁸F-2-deoxyglukóza (¹⁸FDG), jež vypovídá o úrovni energetického metabolismu v dané struktuře. Vzhledem k širokému klinickému využití ¹⁸FDG zde bude jeho funkce vysvětlena podrobněji. Molekula ¹⁸FDG je odvozena od glukózy. Glukóza je nejvýznamnějším zdrojem energie pro buňku, po vstupu do buňky je fosforylována enzymem hexokinázou za vzniku glukóza-6-fosfátu, tento je dále metabolizován, při čemž dochází k uvolnění energie v podobě adenosintrifosfátu (ATP). ¹⁸FDG je stejně jako glukóza fosforylována enzymem hexokinázou, avšak k následným reakcím již nedochází, z tohoto důvodu zůstává ¹⁸FDG akumulována v buňce.

Ve výzkumu se používají i agonisté či antagonisté neurotransmiterových receptorů, transportních systémů či látky působící jako enzymové

Obrázek 1. Princip vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET). Nejdříve je pacientovi aplikováno radiofarmakum, zde ^{18}F -2-deoxyglukóza (^{18}F FDG) (a). Dochází k jeho distribuci v organismu a akumulaci v cílových tkáních (b). Při rozpadu radionuklidu dojde k uvolnění pozitronu (β^+), neutronu a neutrina (c). Uvolněný pozitron se setká s elektronem (β^-), dochází k jejich anihilaci, tj. při setkání částice a její antičástice dochází k jejich zániku a k uvolnění energie v podobě 2 fotonů (d). Uvolněná energie je zachycena detektorem (e), následně je vytvořen PET obraz. Modifikováno dle Bybel et al., 2006 a dle Tai a Piccini, 2004



Obrázek 3. Recidiva meduloblastomu při vyšetření ^{18}F FDG-PET. Pacient s recidivou meduloblastomu v levé temporální oblasti, okcipitotemporálně patrná rozsáhlá glióza po přecházející operaci a radioterapii a) MRI mozku – recidiva meduloblastomu (červená šipka), jizva po přecházející operaci a radioterapii (bílá šipka); b) fúze PET s MRI; c) ^{18}F FDG-PET



^{18}F FDG – ^{18}F -2-deoxyglukóza; MRI – magnetická rezonance; PET – pozitronová emisní tomografie

Tabulka 1. Využití pozitronové emisní tomografie (PET) v neurologii

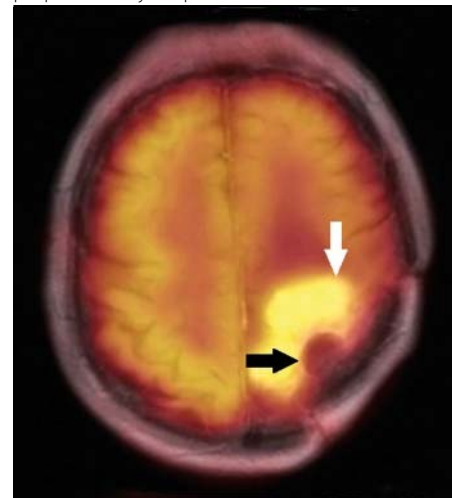
^{11}C -FMZ – ^{11}C -flumazenil, ^{18}F -dopa – ^{18}F -6-fluorodopa, ^{18}F FDG – ^{18}F -2-deoxyglukóza, ^{18}F FLT – ^{18}F -deoxy-3'- ^{18}F -thymidin, PET – pozitronová emisní tomografie

Indikace PET	Aplikovaná látka	Význam
Neuroonkologie	^{18}F FDG ^{18}F FLT ^{11}C -Methionin ^{18}F -Tryptofan	Odlišení maligních nádorů od benigních lézí Vyvrácení či potvrzení nádorového onemocnění v případě klinického podezření Lokalizace primárního nádoru u pacientů s metastatickým postižením Stanovení stupně malignity Posouzení rozsahu onemocnění Zhodnocení efektu chemoterapie Záchyt rekurence
Epileptologie	^{18}F FDG ^{11}C -FMZ	Lokalizace epileptogenní zóny
Extrapyramidová onemocnění	^{18}F FDG ^{18}F -dopa	Odlišení jednotlivých onemocnění Časná diagnostika Monitorace progresu
Demence	^{18}F FDG ^{11}C -Pittsburská substance	Odlišení jednotlivých onemocnění Časná diagnostika Monitorace progresu
Cévní neurologie	^{18}F FDG ^{15}O - H_2O	Monitorace přítomnosti penumbry

substráty. Zde bychom uvedli jen několik případů, jejich využití bude podrobněji vysvětleno v příslušné části našeho přehledu. Studium metabolismu

dopaminu umožňuje ^{18}F -6-fluorodopa (^{18}F -dopa), informaci o hustotě receptorů pro kyselinu γ-aminomáslenou (GABA) podává ^{11}C -flumazenil

Obrázek 2. Recidiva glioblastomu při vyšetření ^{18}F FDG-PET. Pacient s recidivou glioblastomu v levé okcipitoparietální oblasti, při vyšetření ^{18}F FDG-PET je v odpovídající lokalizaci přítomen rozsáhlý hypermetabolismus (bílá šipka). Na obrázku je rovněž zachyceno drobné ložisko hypometabolismu (černá šipka), toto koreluje s lokalizací gliové jizvy po přecházející operaci



^{18}F FDG – ^{18}F -2-deoxyglukóza; PET – pozitronová emisní tomografie

(^{11}C -FMZ), ^{15}O - H_2O vypovídá o průtoku krve mozkiem (Bybel et al., 2006; Tai et Piccini, 2004).

Radionuklid podléhá v organismu samovolnému rozpadu. Proton se rozpadá na pozitron, od této částice se odvozuje název PET, neutron a neutrina. Pozitron nesoucí kladný náboj je anihilován elektronem, při tomto procesu vznikají 2 fotony o stejném množství energie, které jsou zachyceny detektorem, následný obraz je pak získán matematickým procesem. Jak již bylo zmíněno výše, PET podává informace o funkci dané struktury, nikoliv anatomickou, z tohoto důvodu je PET s výhodou kombinován s CT nebo MRI. Při hodnocení PET se používají dva přístupy, prvním je hodnocení kvalitativní, tj. vizuální; druhým je hodnocení kvantitativní, tj. matematické zpracování dat za účelem kvantifikace distribuce radiofarmaka a tak funkce příslušného orgánu.

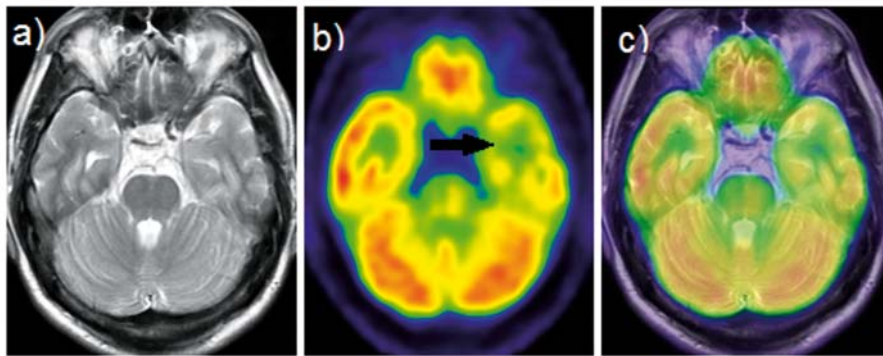
PET v neurologii

V klinické praxi je PET využíván především v neuroonkologii a v rámci předoperační diagnostiky u pacientů s epilepsií, na oblast výzkumu je zatím limitováno jeho využití u extrapyramidových onemocnění, demencí a u mozkových infarktů. Přehled využití PET v neurologii je sumarizován v tabulce 1.

PET v neuroonkologii

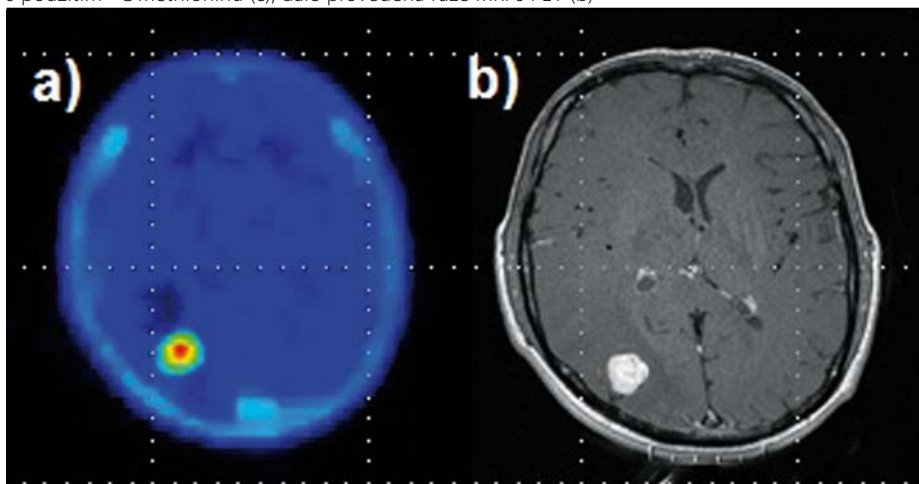
Onkologie je v současnosti oblast, v níž je PET nejvíce klinicky využíván. Indikace PET v onkologii jsou následující (Vallabha Josula, 2007; Nekula, 2005):

Obrázek 4. Metastáza při PET vyšetření s ^{18}F -Thyminu. Metastáza při vyšetření PET s použitím ^{18}F -Thyminu (a) a MRI (b)



MRI – magnetická rezonance; PET – pozitronová emisní tomografie

Obrázek 5. Glioblastom při PET vyšetření s ^{11}C -Methioninu; glioblastom při vyšetření MRI (a) a PET s použitím ^{11}C -Methioninu (c), dále provedena fúze MRI s PET (b)



MRI – magnetická rezonance; PET – pozitronová emisní tomografie

- odlišení maligních nádorů od benigních lézí,
- vyloučení či potvrzení nádorového onemocnění v případě klinického podezření,
- lokalizace primárního nádoru u pacientů s metastatickým postižením,
- stanovení stupně malignity,
- posouzení rozsahu onemocnění,
- zhodnocení efektu chemoterapie,
- záchyt recidivy.

Nádorové buňky se při srovnání s buňkami zdravé tkáně odlišují svými vlastnostmi, čehož se využívá při vyšetření PET. ^{18}F FDG-PET je založen na vyšší energetické spotřebě nádorových buněk. PET s radiofarmaky na bázi nukleových kyselin na jejich vyšší proliferativní aktivitu. PET s radiofarmaky na bázi aminokyselin na jejich zrychleném růstu. V následující části se budeme věnovat jednotlivým typům radiofarmak používaných v onkologii.

Metabolismus glukózy: ^{18}F FDG

Na vyšších energetických nárocích nádorových buněk, jež se projevují zrychlením metabolismu glukózy, je založen ^{18}F FDG-PET. Po podání

^{18}F FDG dochází k jeho zvýšené akumulaci v maligních nádorových buňkách, tuto zvýšenou akumulaci označujeme jako tzv. hypermetabolismus (obrázek 2, 3). Experimentální studie jak in vitro, tak in vivo jednoznačně dokumentovaly korelaci akumulace ^{18}F FDG v nádoru s množstvím životaschopných buněk (Vallabha-Josula, 2007).

V neuroonkologii je ^{18}F FDG-PET používán k rozlišení nízkostupňových a vysokostupňových nádorů, ev. posouzení jejich maligní transformace. Umožňuje odlišení recidivy gliomů od pooperačních/poradiačních změn, což může působit obtíže při použití CT či MRI (obrázek 2, 3).

^{18}F FDG-PET lze využívat i k monitoraci odpovědi pacienta na onkologickou terapii. Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (EORTC) definovala tzv. částečnou a kompletní metabolickou odpověď (Young et al., 1999). Částečná metabolická odpověď je definována jako snížení vychytávání ^{18}F FDG v nádoru o 15–20%, kompletní metabolická odpověď poté jako snížení metabolismu v nádoru až na úroveň okolní tkáně. PET v této indikaci na základě výše zmíněných definic částečné a kompletní metabolické odpo-

vědi umožňuje u konkrétního pacienta posouzení efektivity chemoterapie a může vést k její změně či ke změně jejího dávkování.

Hypermetabolismus při ^{18}F FDG-PET však není zcela specifický pro nádorové buňky, vyskytuje se i při zánětech, infekcích nebo při procesech hojení (De Witte et al., 2001). V literatuře je dokumentováno větší množství stavů, které zvyšují či snižují akumulaci ^{18}F FDG v nádorové tkáni. Ke zvýšené akumulaci ^{18}F FDG dochází v krátkém časovém intervalu od chemoterapie nebo radioterapie. Akumulace je naopak snížena např. v důsledku hyperglykémie či podání inzulínu (De Witte et al., 2001). Takovéto ovlivnění ^{18}F FDG-PET může vést jak k falešně negativním, tak i k falešně pozitivním výsledkům, z tohoto důvodu se výzkum soustředil na vývoj jiných radionuklidů, jejichž použití by vedlo ke zpřesnění výsledků vyšetření.

DNA syntéza: 3'-deoxy-3'- ^{18}F -thymidin (^{18}FLT)

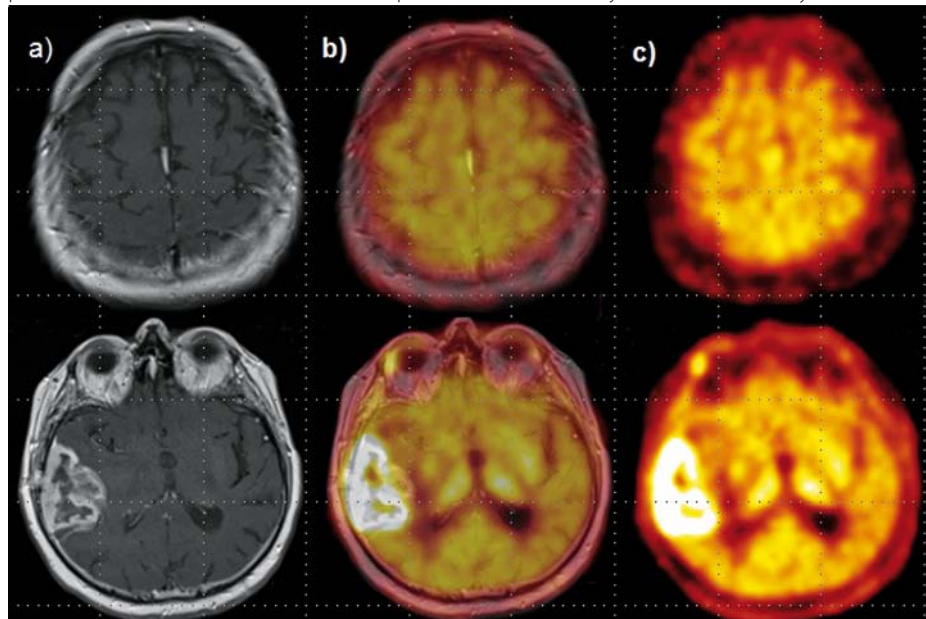
Jak již bylo zmíněno výše, nádorové buňky se vyznačují vyšší proliferativní aktivitou, ve srovnání s okolní tkání je v nich přítomna zvýšená syntéza deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Základními kameny pro syntézu DNA jsou čtyři báze (adenin, cytosin, guanin a thymin), pro PET vyšetření jsou využívána především radiofarmaka odvozená od thyminu např. ^{18}FLT . Thymidin je totiž jediným nukleotidem, který se vyskytuje výlučně v DNA (ostatní nukleotidy jsou přítomny i v ribonukleové kyselině (RNA), která se účastní tvorby bílkovin). ^{18}FLT tedy podává kvantitativní hodnocení syntézy DNA, čímž vypovídá o buněčné proliferaci.

^{18}FLT -PET umožňuje proti "klasickému" ^{18}F FDG-PET časné hodnocení odpovědi nádoru na chemoterapii. Některá chemoterapeutika jsou schopná zastavit dělení nádorových buněk, avšak nevedou ihned k jejich zániku. V nádoru je zastavena proliferace, aniž by došlo k ovlivnění jeho metabolismu, tj. ^{18}F FDG-PET zůstane nezměněn, ale sníží se akumulace radiofarmak na bázi nukleotidů (Vallabha-Josula, 2007).

Syntéza bílkovin: ^{11}C -Methioninu či ^{18}F -Tryptofanu

V důsledku zrychleného růstu je v nádorových buňkách přítomna zvýšená syntéza bílkovin a tedy i zvýšená potřeba aminokyselin, ze kterých jsou bílkoviny tvořeny. Po podání radiofarmak odvozených od aminokyselin jsou tyto akumulovány v nádorových buňkách. Na tomto principu je založen i PET s využitím ^{11}C -Methioninu či ^{18}F -Tryptofanu (De Witte et al., 2001) (obrázek 4, 5).

Obrázek 6. ^{18}F FDG-PET mozku u pacienta s farmakorezistentní epilepsií levého temporálního laloku. Pacient byl na naší klinice vyšetřen v rámci epileptochirurgického programu v roce 2010. Na MRI (a) nebyla přítomna strukturální patologie, avšak při vyšetření ^{18}F FDG-PET (b) lze vidět rozsáhlý hypometabolismus v levé temporální oblasti (šipka), provedena i fúze MRI a PET (c). Na základě těchto vyšetření byl nálezu u pacienta hodnocen jako MRI negativní/PET pozitivní epilepsie levého temporálního laloku, následně provedena levostranná anteromediální temporální resekce. Pacient je v současnosti 2 roky bez záchvatů



^{18}F FDG – ^{18}F -2-deoxyglukóza; MRI – magnetická rezonance; PET – pozitronová emisní tomografie

PET v epileptologii

U 20–30% pacientů s epilepsií nedochází i přes adekvátní léčbu antiepileptiky k vymizení záchvatů, u této skupiny farmakorezistentních pacientů by měla být posouzena možnost epileptochirurgie, tj. operačního řešení (Engel, 1996). Základem pro úspěšnou operaci je správná lokalizace epileptogenní zóny (EZ), což je oblast mozku schopná generovat epileptické záchvaty a jejíž odstranění vede k jejich vymizení (Rosenow et al., 2001). K lokalizaci EZ slouží větší množství metod, vždy jsou nutné MRI, neuropsychologické vyšetření a video-EEG monitorace. Z dalších funkčně-zobrazovacích metod se nejčastěji provádí interiktální a iktální SPECT (single photon emission computed tomography), jejichž matematickým zpracováním se získá SISCOM (subtraction ictal SPECT co-registered to MRI) (Brázdil et al., 2006; Kudr et al., 2013; Marušić et al., 2002). PET v této indikaci podává komplementární informaci k výsledkům ostatních vyšetřovacích metod. V současné době se rutinně používá ^{18}F FDG-PET, objevují se však i práce agonisty/antagonisty neurotransmitterových receptorů, z nichž jsou zatím největší zkušenosti s ^{11}C -FMZ.

^{18}F FDG-PET

V rámci předoperačního vyšetření u pacientů s farmakorezistentní epilepsií se běžně provádí interiktální ^{18}F FDG-PET. Iktální ^{18}F FDG-PET se v klinické praxi nepoužívá z důvodu jeho obtížného provedení a z nedostatku zkušeností při interpretaci.

Při ^{18}F FDG-PET je v oblasti EZ přítomen hypometabolismus (obrázek 6), který má však ve většině případů větší rozsah než EZ a často je přítomen i v oblastech mimo vlastní EZ, např. velká část pacientů s temporální epilepsií má hypometabolismus i ve frontálních lalocích. V současnosti se objevují i práce s kvantitativním zpracováním PET u pacientů s epilepsií (obrázek 7). V literatuře je publikováno velké množství studií zabývajících se přínosem ^{18}F FDG-PET ke správné lokalizaci EZ. Dle jejich výsledků má ^{18}F FDG-PET největší senzitivitu, cca 70–85%, u pacientů s temporální epilepsií (EZ je lokalizována v temporálním laloku). U pacientů s extratemporální epilepsií (EZ je lokalizována mimo temporální lalok) je senzitivita ^{18}F FDG-PET výrazně nižší. Pohybuje se mezi 30–60% v závislosti na konkrétní lokalizaci EZ (Arnold et al., 1996; Drzezga et al., 1999).

Největší přínos ^{18}F FDG-PET je u pacientů s podezřením na temporální epilepsii, u kterých není přítomná strukturální abnormalita na MRI zobrazení mozku. Pokud je při vyšetření ^{18}F FDG-PET zachycen unilaterální hypometabolismus, který koreluje s výsledky video EEG monitorace, tj. s lokalizací interiktální epileptické abnormality a s počátkem epileptických záchvatů a s výsledky neuropsychologického vyšetření, lze pacienta zařadit do skupiny MRI negativní/PET pozitivní temporální epilepsie. U pacientů z této skupiny byly dokumentovány lepší pooperační výsledky ve srovnání s ostatními pacienty s negativním MRI nálezem (Kuba et al., 2011; LoPinto-Khoury et al., 2011).

^{11}C -FMZ-PET

V případech epilepsie jsou rovněž testována radiofarmaka, která působí jako antagonisté či agonisté neurotransmitterových receptorů. V současné době se nejvíce používá ^{11}C -FMZ, který se jeví jako slibná alternativa ^{18}F FDG při lokalizaci EZ, avšak stále je otázkou, zda dojde k jeho širšímu využití v běžné klinické praxi (La Fougère et al., 2009).

Hlavním inhibičním neurotransmiterem v mozku je GABA, tato působí přes GABA_A receptorové komplexy, jejichž snížené množství bylo prokázáno v oblasti EZ. ^{11}C -FMZ působí jako antagonist centrálních benzodiazepinových receptorů, které jsou součástí GABA_A receptorových komplexů, podává tedy informaci o množství GABA_A receptorových komplexů a tak nepřímo i o lokalizaci EZ.

Při vyšetřování pacientů s farmakorezistentní epilepsií přináší ^{11}C -FMZ-PET ve srovnání s ^{18}F FDG-PET několik výhod. Za prvé, při použití ^{11}C -FMZ-PET je EZ lépe ohraničena. Za druhé, byly dokumentovány lepší výsledky u pacientů s extratemporální epilepsií (Juhasz et al., 2001; Ryvlin et al., 1998). Objevují se i práce, dle jejichž výsledků je ^{11}C -FMZ-PET schopen rozpoznat pacienty s častými záchvaty, lze jej tedy považovat za marker aktivity onemocnění (Savic et al., 1996).

^{11}C -FMZ-PET však stejně jako ^{18}F FDG-PET selhává v lokalizaci EZ u pacientů, u kterých dochází k rychlé propagaci záchvatu z místa jeho začátku do okolních struktur (Muzik et al., 2000). Hlavní nevýhodou ^{11}C -FMZ-PET je extrémně krátký poločas rozpadu ^{11}C -FMZ (20 min).

PET a extrapyramidová onemocnění

Ve studiích byly dokumentovány rozdíly při PET vyšetřeních mezi pacienty s Parkinsonovou chorobou (PD) a jinými onemocněními z okruhu Parkinson plus (multisystémovou atrofií (MSA), progresivní supranukleární paralýzou (PSP)).

^{18}F FDG-PET

Odlišnosti mezi těmito onemocněními jsou popisovány již při použití ^{18}F FDG-PET (Hu et al., 2000). Pro PD je charakteristický normální nebo zvýšený metabolizmus ve striatu, ale hypometabolismus v temporoparietálních oblastech. U PSP je přítomen hypometabolismus jak ve striatu, tak ve frontálních oblastech. U MSA se hypometabolismus popisuje ve striatu, mozkovém kmeni a v mozečku.

Metabolizmus dopaminu: ^{18}F -dopa

Vyšší senzitivitu i specifitu než ^{18}F FDG mají nosiče zaměřující se na metabolizmus dopaminu jako hlavního neurotransmiteru u těchto

Obrázek 7. ^{18}F FDG-PET mozku u pacienta s farmakorezistentní epilepsií pravého temporálního laloku, ukázka kvantitativního hodnocení. Obrázek je ukázkou kvantitativního hodnocení PET, byl vytvořen statistickým zpracováním, tzv. SPM (statistic parametric mapping) analýzou, a následně přeložen přes MRI pacienta. Maximum hypometabolismu (červenožlutá oblast) je přítomno v pravém temporálním laloku, drobnější samostatná ložiska hypometabolismu jsou i v jiných oblastech



^{18}F FDG – ^{18}F -2-deoxyglukóza; MRI – magnetická rezonance; PET – pozitronová emisní tomografie

onemocnění (Burn et al., 1994; Brooks, 2003). Jako příklad zde uvádíme ^{18}F -dopa, tento je akumulován v dopaminergních neuronech a následně metabolizován enzymem dopa-dekarboxylázou. Podání ^{18}F -dopa umožňuje tedy studovat funkci a integritu presynaptických neuronů, které jsou lokalizovány v pars compacta

substantia nigra, odkud projikují do putamen a hlavy nucleus caudatus. V iniciální fázi PD je přítomno snížení kumulace ^{18}F -dopa v putamen, s progresí onemocnění se objevuje snížení její kumulace i v nucleus caudatus. Postižení bazálních ganglií je asymetrické, maximum je přítomno na kontrolaterální straně ke klinickým symptomům. U MSA a PSP nacházíme difuzní symetrickou ztrátu signálu ^{18}F -dopa v celém striatu. Dle výsledků publikovaných prací ^{18}F -dopa umožňuje rozlišení PD od MSA v 70 % případů a v 90 % případů od PSP.

PET a demence

V této oblasti se PET studie věnují dvěma hlavním cílům. Prvním cílem je odlišení Alzheimerovy choroby (AD) od jiných typů demencí, především od demence s Lewyho tělísky (DLB), frontotemporální demence (FTD) a vaskulární demence (VD) (Hort et al., 2010; Hort et al., 2011). Druhým cílem je rozpoznání osob s rizikem rozvoje AD, ev. sledování progresu vlastního onemocnění. Je využíván jak ^{18}F FDG-PET, tak i radiofarmaka vázající se na beta-amyloid.

^{18}F FDG -PET

Při využití ^{18}F FDG -PET byly zjištěny odlišnosti v lokalizaci hypometabolismu mezi jednotlivými typy demencí (Albinin et al., 1996; Feeney, 1986; Herholz, 1995; Salmon, 2002). V počátečních fázích AD je typický hypometabolismus v temporoparietálních oblastech, s progresí onemocnění se objevuje i hypometabolismus ve frontálních lalocích. Dle prací využívajících posmrtné histopatologické potvrzení diagnózy, byl ^{18}F FDG -PET schopen identifikovat AD až s 94% senzitivitou a 74% specificitou (Silverman et al., 2001). Nález u DLB je podobný jako u AD, avšak již od počátku je hypometabolismus přítomen i v okcipitálních oblastech. U FTD je hypometabolismus lokalizován ve frontálních nebo temporálních lalocích. U VD jsou přítomna vícečetná ložiska hypometabolismu v různých lokalizacích. Přestože jsou přítomny výše uvedené rozdíly mezi jednotlivými jednotkami, je i výrazný překryv, z tohoto důvodu je nutno data interpretovat vždy v rámci klinického kontextu.

Beta-amyloid

^{11}C -Pittsburghská substance

Pro AD je typické hromadění beta-amyloidu v extracelulárním prostoru za vzniku amyloidových plak. Bylo vyvinuto několik látek, které se váží na beta-amyloid, v současnosti je nejvíce používanou N-metyl- ^{11}C -2-(4-metylaminofenyl)-6-hydroxybenzotiazol, který je známý spí-

še pod názvem ^{11}C -Pittsburghská substance (Engler et al., 2006; Jack et al., 2009). Po podání ^{11}C -Pittsburghské substance pacientům s AD dochází k akumulaci radiofarmaka v místech s depozity beta-amyloidu, nejvíce v prefrontálním kortexu, precuneu a v zadním cingulu, dále v oblasti laterálního parietálního a temporálního kortexu a ve striatu (Quigley et al., 2011).

Není však přítomná jednoznačná souvislost mezi množstvím vázajícím se ^{11}C -Pittsburghská substance a stavem kognitivních funkcí pacienta, což poukazuje na fakt, že deteriorace kognitivních funkcí souvisí spíše s vlastním neurodegenerativním procesem než s akumulací beta-amyloidu.

^{11}C -Pittsburghská substance umožňuje velmi dobré odlišení pacientů s AD od pacientů s FTD či s demencemi, které se vyskytují v rámci pokročilých Parkinsonovy nemoci. K hromadění beta-amyloidu dochází rovněž u DLB, z tohoto důvodu činí její odlišení obtížné. Hlavní limitací ^{11}C -Pittsburghské substance je však přítomnost falešně pozitivních výsledků až u 30% zdravých "starších" kontrol, což ukazuje na poměrně nízkou specificitu tohoto vyšetření (Quigley et al., 2011).

PET a cévní mozkové příhody

V minulosti PET studie přispěly k vývoji trombolytické terapie u pacientů s cévní mozkovou příhodou, byl používán jak ^{18}F FDG ke studiu metabolismu, tak i ^{15}O - H_2O ke studiu krevního průtoku.

V akutní fázi mozkového infarktu se v jeho centru při PET vyšetření zobrazuje jádro ireverzibilně poškozené tkáně, která se vyznačuje jak snížením krevního průtoku, tak i metabolismu (Guadagno et al., 2003). Objem tohoto ireverzibilně poškozeného jádra odpovídá tíži pacientova deficitu při "vstupním" vyšetření a koreluje s objemem konečného mozkového infarktu při kontrolním zobrazení.

Výše zmíněné centrum mozkového infarktu je obklopeno zónou penumbry (ZP), ve které je sice přítomna výrazná hypoperfuze, avšak metabolismus je zachován. Buňky v oblasti ZP se v závislosti na dalším vývoji mozkového infarktu mohou buď zachránit, nebo rovněž podlehnout ischemii. S časem se množství pacientů, u kterých může být ZP prokázána, snižuje, stejně tak jako se snižuje i její objem. ZP byla nalezena až u 90% pacientů do 6 hod od prvních příznaků mozkového infarktu a u 50% pacientů v časovém intervalu 5–18 hod. Existují však i práce, které prokazují, že alespoň část buněk v ZP je schopna mnohem delšího přežití (v některých studiích se uvádí, že až 50% neuronů přežívá 16 hod) (Heiss et al., 2001). Právě přežití neuronů v oblasti ZP u pacientů po proběhlé ischemic-

ké cévní mozkové příhodě koreluje se stupněm dlouhodobého neurologického deficitu (Furlan et al., 1996). V budoucnu se předpokládá využití těchto poznatků v rámci individuálního přístupu k pacientům s akutním mozkovým infarktem (Tai et Paccini, 2004).

PET v budoucnu

V současnosti se v České republice kliniky využívá ^{18}F FDG, ^{18}F -dopa, ^{18}F FLT, ^{18}F -cholin a ^{18}F -natrium chlorid (^{18}F -NaF, umožňuje studium kostního metabolismu). Předpokládá se využití i jiných radiofarmak, v rámci studií je u nás nyní testován ^{11}C -methionin, avšak není ještě schválen ke klinickému použití.

Kromě širšího využití v oblasti neuroonkologie a epileptologie se v budoucnu očekává i klinické využití PET v časně diagnostice neurodegenerativních onemocnění. Toto využití by mělo význam především v době, kdy by byly dostupné látky s neuroprotektivním účinkem, které by byly schopny rozvoj těchto onemocnění buď zastavit, nebo alespoň výraznou měrou zpomalit. Další možností je již výše zmíněná individualizace přístupu u pacientů s mozkovými infarkty (Tai et Piccini, 2004).

Tato práce vznikla díky projektu CEITEC – Středoevropský technologický institut (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského fondu regionálního rozvoje.

Literatura

1. Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, Frey KA, Kuhl DA, Sima AA. Fluro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996; 47: 462–466.
2. Arnold S, Schlaug G, Niemann H, Ebner A, Lüders H, Witte OW, Seitz RJ. Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy. *Neurology* 1996; 46: 1422–1430.
3. Brázdil M, Mikl M, Chlebus P, Pažourková M, Novák Z, Chrástina J. Combining advanced neuroimaging technique in presurgical work-up of non-lesional intractable Epilepsy. *Epileptic Disord* 2006; 8: 190–194.
4. Brooks DJ. PET studies on the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurology* 1993; 43: S6–S16.
5. Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 278–284.
6. Bybel B, Brunken RC, Shah SS, Guiyun W, Turbinder E, Neumann DR. PET and PET/CT imaging: What clinicians need to know? *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006; 73: 1075–1087.

7. De Witte O, Goldberg I, Wikler D, Rorive S, Damhaut P, Monclus M, Salmon I, Brothi J, Goldman S. Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg* 2003; 97: 1056–1064.
8. Drzeżga A, Arnold S, Minoshima S, Noachtar S, Szecsi J, Winkler P, Römer W, Tatsch K, Weber W, Bartenstein P. ^{18}F -FDG PET studies in patients with extratemporal and temporal epilepsy: evaluation of an observer-independent analysis. *J Nucl Med* 1990; 79: 39–48.
9. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, Wall A, Ringheim A, Långström B, Nordberg A. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006; 129: 2856–2866.
10. Feeney DM, Baron JC. Diaschisis. *Stroke* 1986; 17: 817–830.
11. Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC. Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996; 40: 2016–226.
12. Guadagno JV, Calautti C, Baron JC. Progress in imaging stroke: emerging clinical applications. *Brit Med Bull* 2003; 65: 145–157.
13. Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, Grond M, Pawlik G. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain* 2001; 124: 20–29.
14. Herholz K. FDG PET and differential diagnosis of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9: 6–16.
15. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttilä T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1236–1248.
16. Hort J. Nová guidelines pro diagnostiku a léčbu Alzheimerovy choroby. *Neurol. praxi* 2011; 12: 277–281.
17. Hu MT, Taylor-Robinson SD, Chaudhuri KR, Bell JD, Labbé C, Cunningham VJ, Koeppe MJ, Hammers A, Morris RG, Turjanski N, Brooks DJ. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients? A combined (31) P-MRS and (18) FDG-PET study. *Brain* 2000; 123: 340–352.
18. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, Shiung MM, Gunter JL, Boeve BF, Kemp BJ, Weiner M, Petersen RC. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009; 132: 1355–1365.
19. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Shah A, Shah J, Watson C, Canady A, Chugani HT. Relationship of flumazenil and glucose PET abnormalities to neocortical epilepsy surgery outcome. *Neurology* 2001; 56: 1650–1658.
20. Kuba R, Tyrliková I, Chrástina J, Slaná B, Pažourková M, Hemza J, Brázdil M, Novák Z, Hermanová M, Rektor I. "MRI-negative PET-positive" temporal lobe epilepsy: invasive EEG findings, histopathology, and postoperative outcomes. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 537–541.
21. Kudr M, Kršek P, Marusič P, Tomášek M, Trnák J, Michalová K. SISCOM and FDG-pet in patients with non-lesional extratemporal epilepsy: correlation with intracranial EEG, histology, and seizure outcome. *Epileptic Disord* 2013; 15: 3–13.
22. La Fougère C, Rominger A, Förster, Geisler J, Bartenstein. PET and SPECT in epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009; 15: 50–55.
23. LoPinto-Khoury C, Sperling MR, Skidmore C, Nei M, Evans J, Sharam A, Mintzer S. Surgical outcome in PET-positive, MRI negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011; 53: 342–348.
24. Marusič P, Tomášek M, Belšan T, Křížová H. Zobrazovací a funkčně-zobrazovací metody v epileptologii. *Neurol. praxi* 2002; 2: 73–75.
25. Muzik O, da Silva EA, Juhasz C, Chugani DC, Shah J, Nagy F, Canady A, von Stockhausen HM, Herholz K, Gates J, Frost M, Ritter F, Watson C, Chugani HT. Intracranial EEG versus flumazenil and glucose PET in children with extratemporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 54: 191–179.
26. Nekula J. Algoritmus vyšetřování zobrazovacími metodami u nádorů mozku, páteře a páteřního kanálu. *Neurol. praxi* 2003; 5: 229–235.
27. Quigley H, Collopy J, O'Brien. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 991–999.
28. Rozental JM, Levine RL, Mehta MP, Kinsella TJ, Levin AB, Algan O, Mendoza M, Hanson JM, Schrader DA, Nickles RJ. Early changes in tumor metabolism after treatment: the effects of stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20: 1053–1060.
29. Ryvlin P, Bouvard S, Le Bars D, De Lamézie G, Grégoire MC, Kahane P, Froment JC, Mauguière F. Clinical utility of flumazenil-PET versus [18F] flurodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy? A prospective study in 100 patients. *Brain* 1998; 121: 2067–2081.
30. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683–1700.
31. Salmon E. Functional brain imaging applications to differential diagnosis in dementias. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 439–444.
32. Savić I, Svanborg E, Thorell JO. Cortical benzodiazepine receptor changes are related to frequency of partial seizures: a positron emission tomography study. *Epilepsia* 2000; 54: 171–179.
33. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung de Aburto MA, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 288: 2120–2127.
34. Tai YF, Piccini P. Applications of positron emission tomography (PET) in neurology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 669–676.
35. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price P. Measurement of clinical and subclinical tumor response using [^{18}F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1773–1782.
36. Vallabhajosula S. ^{18}F -Labeled Positron Emission Tomographic Radiopharmaceuticals in Oncology: An Overview of Radiochemistry and Mechanisms of Tumor Localization. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 400–419.

Článek doručen redakci: 25. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 27. 10. 2013

MUDr. Irena Doležalová

Centrum pro epilepsie Brno,
I. neurologická klinika LF MU a FN
u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, Brno
irena.dolezalova@fnusa.cz

