

РАДІОНУКЛІДНІ МЕТОДИ У ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Макеєв С. С.

ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України»

Однофотонна емісійна томографія та позитронна емісійна томографія набувають широкого використання як високоефективні методи діагностики у багатьох галузях медицини, зокрема у неврології, психіатрії та нейрохірургії. В роботі представлені дані застосування ОФЕКТ та ПЕТ при пухлинах головного мозку, деменції, епілепсії, інших захворюваннях. Проведений аналіз радіофармацевтичних препаратів, які застосовуються з цією метою, особливості скінтіграфічної картини при церебральних захворюваннях та оцінені можливості цих методів.

Ключові слова: однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, позитронна емісійна томографія, радіонуклідна діагностика.

Останні роки позначені інтенсивним розвитком таких методів діагностики, як комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія (КТ, МРТ), однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) та позитронна емісійна томографія (ПЕТ). У зв'язку із удосконаленням техніки, застосуванню більш сучасних алгоритмів формування зображень, реалізації можливостей поєднання різних діагностичних модулів відкриваються більш широкі можливості у нейровізуалізації [6, 9, 22]

Особливо важливу роль ці методи відіграють у діагностиці церебральної патології, вогнищевих утворень головного мозку: пухлин, судинних та травматичних уражень, у виявленні різних видів функціональних порушень, наприклад, при деменції та епілепсії.

Відомо, що магнітно-резонансна томографія (МРТ) є основним методом діагностики пацієнтів з неврологічними розладами. Вона дозволяє візуалізувати дрібні анатомічні структури не тільки головного мозку, але й самих патологічних утворень з високою точністю. Комп'ютерна томографія (КТ) також має широке поширення та в останній час МРТ з успіхом заміщає комп'ютерну томографію у більшості випадків.

Тобто, МРТ та КТ є основними анатомо-томографічними методами діагностики церебральної патології та на сьогоднішній день застосовуються практично у всіх пацієнтів із захворюваннями центральної нервової системи.

В той же час, істотним обмеженням МРТ як і КТ є їх низька ефективність у візуалізації патофізіологічних змін головного мозку. Зокрема, ці методи не дозволяють у повній мірі оцінити перфузію мозкової тканини, її метаболізм чи функцію нейрорецепторних систем [11], також ці методи малоінформативні у диференціації ділянок посиленої проліферативної активності від радіонекрозу, що обмежує їх використання при

діагностиці продовженого росту пухлин [8, 23].

У цих випадках з більшою ефективністю застосовується томографія функціональної спрямованості – ОФЕКТ та ПЕТ. Серед радіонуклідних методів діагностики церебральної патології однофотонна та позитронна томографії займають лідируючі позиції [2].

Кожен з цих методів має свої переваги та обмеження, зокрема, ОФЕКТ – технічно простіша, значно дешевша, доступніша та створює менше променевого навантаження на пацієнта. В той час як, ПЕТ має вищу розподільну здатність, вищу чутливість та є фізіологічною, тобто застосовує радіоактивні речовини, які є аналогами стабільних сполук, присутніх у мозковій тканині.

Однофотонна томографія головного мозку застосовується для діагностики пухлин головного мозку, для вивчення церебрального кровотоку з перфузійними радіофармапрепаратами (РФП), а також для вивчення нейрорецепторів з міченими радіолігандами [13].

При пухлинах головного мозку застосування ОФЕКТ доцільне у випадках диференційної діагностики пухлин та не пухлинних утворень, зокрема, рубцевої тканини або некрозу, діагностики ступеня злоякісності гліом головного мозку (рис. 1), оцінки ефективності радіо та хімотерапевтичного лікування, визначенні радикальності операції та наявності ознак продовженого росту. Ефективною є ОФЕКТ у діагностиці множинних метастазів як церебральної так і соматичної локалізації [24].

З метою діагностики пухлин головного мозку можуть застосовуватись більшість РФП, що не проникають через неушкоджений гематоенцефалічний бар'єр, однак як правило перевага надається метоксизобутилзонітрилу, міченому ^{99m}Tc -пертехнетатом (^{99m}Tc -МІБІ) у зв'язку із його можливостями відображати енергетичний потенціал новоутворення [4, 17].

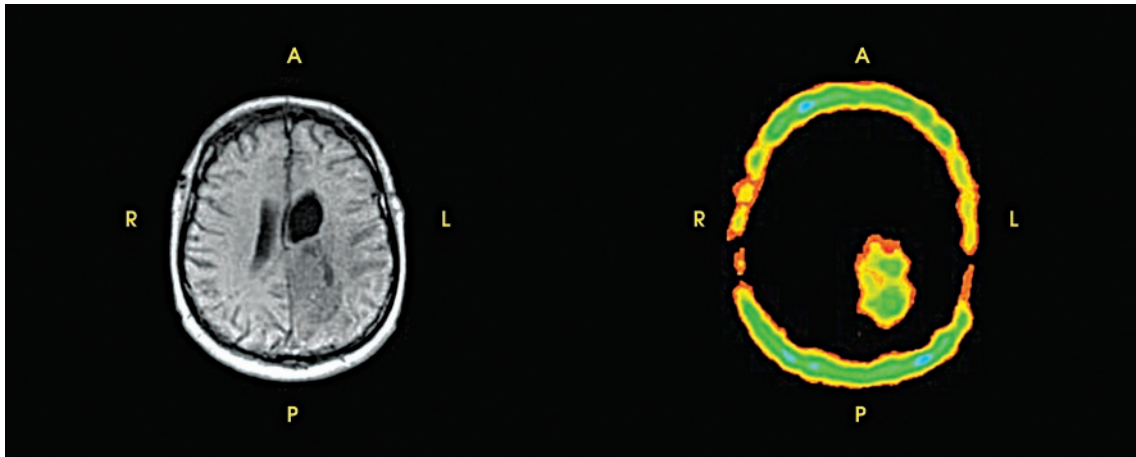


Рис. 1. Зліва: МРТ головного мозку пацієнта з гліобластомою IV ступеня злоякісності. Справа: ОФЕКТ того ж пацієнта

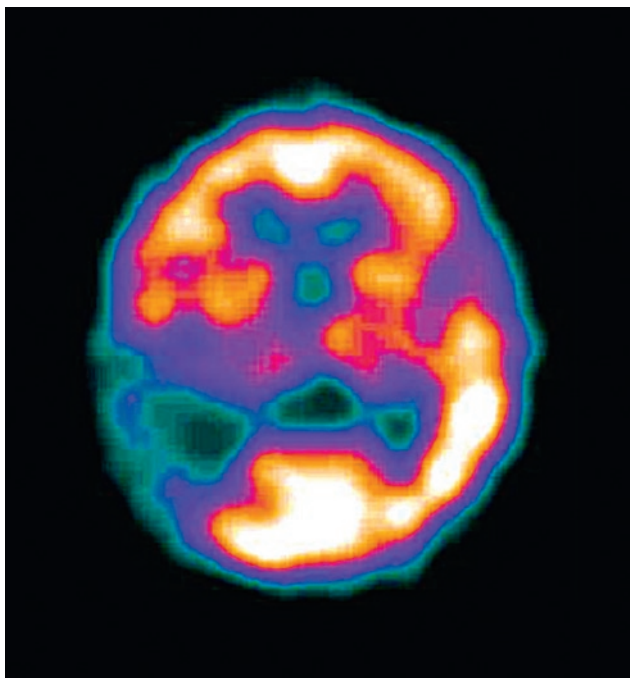


Рис. 2. Вогнище гіперметаболізму ФДГ у лівій скроневій ділянці хворого після ішемічного інсульту

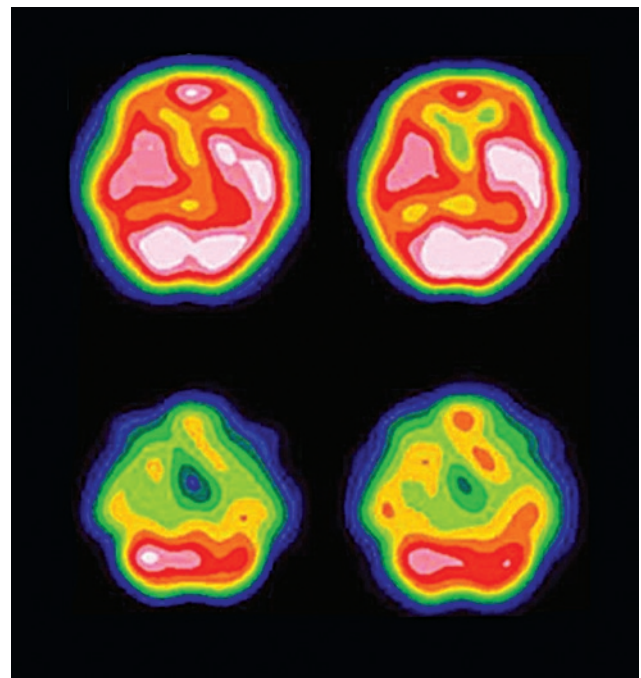


Рис. 3. Перфузійна ОФЕКТ головного мозку. Верхній ряд: гіперметаболізм ФДГ у лівій скроневій ділянці. Нижній ряд: гіперметаболізм ФДГ в правій півкулі мозочку, обумовлена кросцеребелярним діаскізом

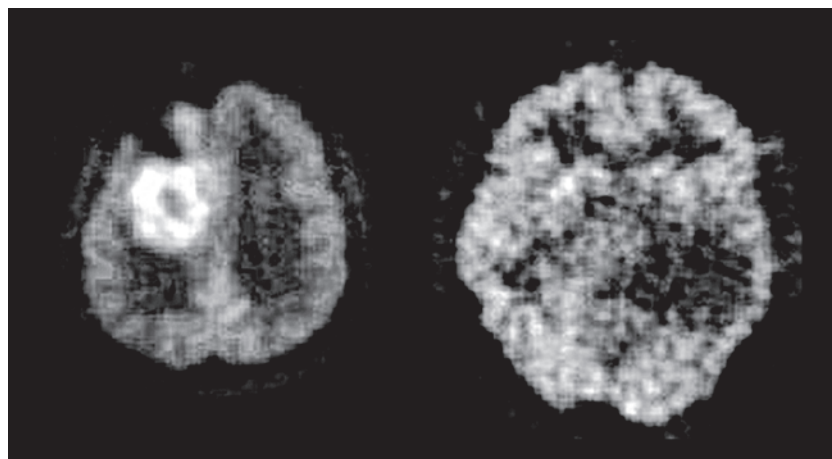


Рис. 4. ПЕТ головного мозку. Зліва: вогнище гіперметаболізму ФДГ у лівій тім'яній ділянці, обумовлене продовженим ростом гліобластоми. Справа: вогнище гіпометаболізму ФДГ, обумовлене астроцитомою II ступеня злоякісності правої скроневій ділянці головного мозку

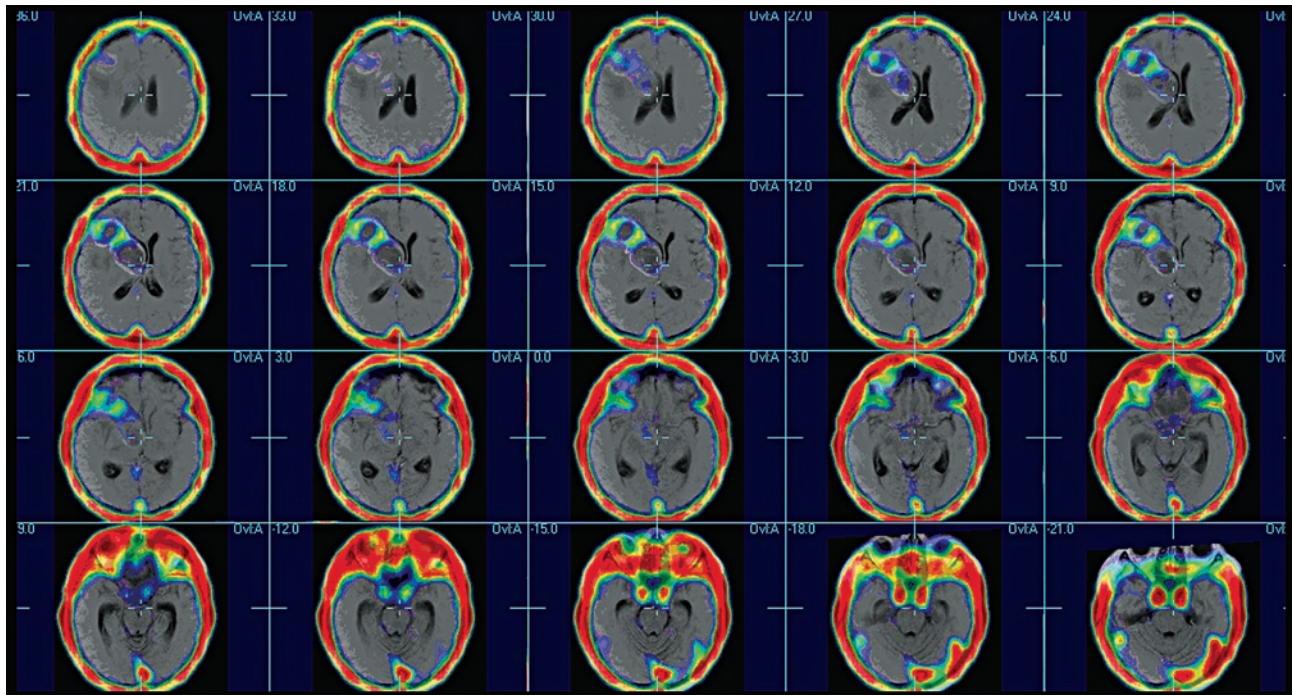


Рис. 5. Поєднані ОФЕКТ/МРТ зображення пацієнта зі злоякісною пухлиною лівої лобної ділянки

Перфузійна ОФЕКТ головного мозку проводиться із застосуванням спеціальних діагностичних речовин, зокрема, міченого ^{99m}Tc -пертехнетатом гексаметилпропіленамінноксиму (^{99m}Tc -ГМПАО) чи етиленцистеїнатдимеру (^{99m}Tc -ЕЦД), які вільно проникають у мозкову тканину відповідно рівню її кровопостачання. Це дозволяє вивчати мозкову перфузію та виявляти її характерні зміни при гострих порушеннях мозкового кровообігу, зокрема, при транзиторних ішемічних атаках, у визначенні цереброваскулярного резерву, при епілепсії та черепно-мозковій травмі. Також широко застосовується ОФЕКТ з діагностичною метою при нервово-психічних порушеннях: шизофренії, депресії, різного виду деменцій, в тому числі хвороби Альцгеймера.

Основними феноменами перфузійної ОФЕКТ є гіперперфузія, гіперперфузія та кросцеребелярний діасхіз.

Гіперперфузія – зменшення перфузії мозкової тканини супроводжує більшість патологічних процесів головного мозку і діагностується при пухлинах головного мозку, геморагічному чи ішемічному (рис. 2) інсультах, у інтеріктальному періоді епілепсії, при черепно-мозковій травмі, тощо.

Гіперперфузія – надлишкова перфузія («luxury perfusion») діагностується лише в окремих випадках: у іктальному, постіктальному періодах епілептичного нападу, а також після ішемічного інсульту, відіграючи в цьому випадку негативну роль, а саме, створюючи помилкове враження про відновлення кровопостачання ішемізованої ділянки головного мозку

Кросцеребелярний діасхіз (грец. – diaschisis – розколювання, розділення) – це випадіння функції непошкоджених відділів головного мозку, але пов'язаних з ділянками ураження провідними шляхами. На ОФЕКТ цей феномен відображається у вигляді гіперперфузії півкулі мозочку (рис. 3), яка є контрлатеральною до ураженої півкулі великого мозку. Самостійного клінічного значення кросцеребелярний діасхіз не відіграє, однак, може розглядатись як додаткова діагностична ознака при порушенні мозкової перфузії.

Останні роки все ширше застосовується радіонуклідна діагностика для вивчення нейротрансмісії при багатьох дегенеративних захворюваннях головного мозку [18]. Але на жаль поки що цей напрямок ще досі залишається у процесі розробки, хоча вже існує перший такий препарат для діагностики хвороби Паркінсона – DATSCAN (^{123}I -FP CIT).

Позитронна емісійна томографія – один з найбільш інформативних методів візуалізації, набуває все більшого значення та розповсюдження у клінічній практиці, що вимагає вивчення особливостей його застосування, визначення показів до його проведення, аналізу очікуваних результатів та їх інтерпретацію. Особливою характеристикою цього методу є те, що завдяки йому можна оцінити функціональні показники мозкової тканини як у нормі та при патології, що вимагає знань не тільки нейрорадіології та анатомії головного мозку, але й принаймні уявлень про основні біохімічні процеси, які протікають у мозковій тканині.

Сьогодні основними напрямками практичного застосування позитронної емісійної томографії є діагностика пухлин головного мозку, діа-

гностика локальних змін мозкової тканини при деменції та епілепсії [26].

Для позитронної емісійної томографії синтезовано декілька десятків РФП, мічених позитронними випромінювачами – ^{11}C (вуглець), ^{15}O (кисень), ^{15}N (азот), ^{18}F (фтор), які можуть з успіхом застосовуватись для дослідження також і головного мозку. Але слід відмітити, що майже всі ці речовини мають один істотний недолік – надкороткий період напіврозпаду, який обраховується хвилинами і це робить їх практичне використання надто складним. Лише ^{18}F має період напіврозпаду 110 хвилин, що дозволяє відносно широко застосовувати його у щоденних обстеженнях.

Основним РФП для діагностики патологічних змін головного мозку є мічена ^{18}F флюородиокси глюкоза (ФДГ), яка являє собою аналог глюкози і використовується для ПЕТ досліджень у 90% випадків. Розподіл цього радіофармацевтичного препарату відображає метаболічну активність об'єкта дослідження. Високий рівень нагромадження ФДГ у пухлинах відносно фонових показників дозволяє легко їх ідентифікувати, та робить ФДГ незамінною у діагностиці пухлин немозкової локалізації.

Найважливішою основою для застосування радіоактивної глюкози є те, що характерне для злоякісних пухлин неокисне фосфорування призводить до значного посилення використання глюкози в них. Тому у пухлинній тканині ФДГ нагромаджується у 19 разів більше на кожен молекулу АТФ порівняно з неушкодженими тканинами [25]. Візуально це виглядає як різке посилення радіоактивності патологічного вогнища після введення ФДГ, що і дозволяє легко відрізнити злоякісну пухлину від навколишніх тканин.

Однак, у діагностиці пухлин головного мозку використання ФДГ значно менш поширене порівняно із застосуванням при новоутвореннях немозкової локалізації. Це обумовлене високим рівнем нагромадження РФП не тільки в злоякісних пухлинах, але й у самій мозковій тканині, в першу чергу, в сірій речовині головного мозку. На цьому фоні іноді буває складно відрізнити пухлинну тканину, її межі та розповсюдженість у церебральні структури. Тому останнім часом все ширшого застосування набувають інші радіофармацевтичні препарати для ПЕТ пухлин головного мозку, в першу чергу радіоактивно мічені амінокислоти.

Вперше для ПЕТ були застосовані амінокислоти метіонін та тирозин з радіоактивною міткою ^{11}C . У порівнянні з ФДГ, ці речовини нагромаджуються у неушкодженій мозковій тканині у дуже малій кількості, в той час як в пухлинах нагромадження, наприклад, метіоніну у 1,2–3,5 рази більше [12].

Єдиним, але дуже важливим недоліком ^{11}C для застосування у клінічній практиці є надто короткий період його напіврозпаду (20 хв.), котрий вимагає обов'язкової наявності спеціаль-

ного обладнання, необхідного для прискорення процесу підготовки до дослідження.

Перші результати застосування тирозину та холіну, мічених ^{18}F , дає обнадійливі результати щодо більш широкого застосування цих радіоактивних амінокислот для ПЕТ. Низьке нагромадження цих РФП у мозковій тканині та високе – в пухлині при їх застосуванні, забезпечує вищу, ніж ФДГ контрастність зображення. Існують також дані щодо застосування радіоактивних аналогів тимідину для візуалізації клітинної проліферації [7, 21], що є надзвичайно важливим для нейроонкології.

Посилений рівень нагромадження радіоактивності при ПЕТ характерний для пухлин високого ступеня злоякісності, а знижений – відмічається в новоутвореннях низького ступеня анаплазії (рис. 4), що дозволяє використати ці властивості для вибору тактики лікування [10].

Позитронна томографія з ФДГ є ефективною у діагностиці багатьох гістологічних типів пухлин, але щодо метастазів слід відмітити низьку інформативність ПЕТ (61%) [1].

Основним радіофармацевтичним препаратом для ПЕТ-діагностики деменції є також ФДГ. Типовими ознаками хвороби Альцгеймера при проведенні позитронної емісійної томографії є симетричне зниження метаболізму глюкози у скронево-тім'яних ділянках головного мозку, хоча іноді при цьому захворюванні може також діагностуватись і асиметрія метаболізму у великих півкулях головного мозку. На відміну від інших типів деменції у пацієнтів з хворобою Альцгеймера зберігається фізіологічний посилений метаболізм ФДГ у базальних гангліях, проекції моторної та зорової кори головного мозку та в мозочку, що може бути диференційно-діагностичною ознакою такого захворювання [3]. Рання діагностика хвороби Альцгеймера відіграє важливу роль для лікування, тому що застосування нейропротекторних фармпрепаратів, ще у період безсимптомного перебігу цього захворювання дозволяє зменшити кількість хворих майже у 2 рази [5].

Чутливість ПЕТ з ФДГ у діагностиці хвороби Альцгеймера складає 90–95%, а специфічність – 65–75% [20]. Вона дозволяє диференціювати це захворювання від інших видів деменції, зокрема мультиінфарктної деменції, хвороби Піка, так званої лобно-скроневої деменції. Диференційна діагностика цих типів захворювань базується на визначенні локалізації ділянок гіпометаболізму. Так якщо при хворобі Альцгеймера типовою локалізацією гіпометаболізму є скронево-тім'яні ділянки головного мозку, то хворобі Піка притаманне зниження метаболізму в лобно-скроневих ділянках. При мультифокальній деменції системність локалізації таких зон взагалі відсутня, а при деменції з тільцями Леві може відмічатись гіпометаболізм візуальної кори [16], що не ха-

рактерно для інших видів недоумства.

Важливу роль відіграє ПЕТ також у діагностиці церебральних змін при епілепсії. Найбільш частою локалізацією епілептичних вогнищ є скронева частка головного мозку. Чутливість і специфічність позитронної томографії з ФДГ у діагностиці скроневої епілепсії складає 89% і 91%, відповідно [15].

У зв'язку із тим, що як правило дослідження хворих на епілепсію проводиться у період між нападами, то епілептогенні вогнища на ПЕТ виглядають як ділянки гіпометаболізму глюкози. Проведення ПЕТ під час нападу або безпосередньо після його завершення, відображає посилене нагромадження радіоактивної глюкози у патологічному вогнищі завдяки гіперметаболізму ураженої ділянки. При екстратемпоральному розташуванні епілептогенних вогнищ ПЕТ також

інформативна, однак, чутливість її нижча, ніж при скроневої локалізації [14].

Сьогодні, окрім ФДГ, синтезовані нові РФП для діагностики епілепсії, наприклад, ^{11}C -флюмазеніл – ліганд бензодіазепінових рецепторів нейронів. Такі речовини здатні поліпшити точність ПЕТ у діагностиці ідіопатичної епілепсії, завдяки більш прецизійному визначенню меж патологічного вогнища [19].

Останні роки для діагностики церебральної патології застосовують поєднання зображень різних методів і навіть поєднання діагностичних систем – ОФЕКТ/КТ, ПЕТ/КТ та ПЕТ/МРТ. Ці системи являють собою комбінацію двох різних методів дослідження, надають унікальні можливості вивчення головного мозку, у багатьох випадках доповнюють один одного та забезпечують нову діагностичну інформацію (рис. 5).

Література

1. Розуменко В. Д. Епидемиология опухолей головного мозга: статистические факторы // Укр.нейрохірург. журн.– 2002.– № 2.– с. 47–48.
2. Alexiou G. A., Fotopoulos A. D., Papadopoulou A., Kyritsis A. P., Polyzoidis K. S., Tsiouris S. Evaluation of brain tumor recurrence by (99m)Tc-tetrofosmin SPECT: a prospective pilot study // *Ann Nucl Med.* – 2007. – Vol. 21. – p. 293–298
3. Berent S., Giordani B., Foster N., et al. Neuropsychological function and cerebral glucose utilization in isolated memory impairment and Alzheimer's disease // *J Psychiatr Res.*– 1999.– V. 33, № 1.– P. 7–16.
4. Bleichner-Perez S., Le Jeune F., Dubois F., Steinling M. 99mTcMIBI brain SPECT as an indicator of the chemotherapy response of recurrent, primary brain tumors // *Nucl. Med. Commun.* – 2007. – Vol. 28, N. 12. – P. 888–894.
5. Brookmeyer R., Gray S., Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset // *Am J Public Health.*– 1998.– V. 88, № 9.– P. 1337–1342.
6. Carreras Delgado J. L. CT-PET: a new light in the diagnostic tunnel. // *An R Acad Nac Med.* – 2006. – V. 123. – p. 649–654.
7. Choi S. J., Kim J. S., Kim J. H. et al. [(18F)]3'-deoxy-3'-fluorothymidine PET for the diagnosis and grading of brain tumors // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*– 2005.– V. 32, № 6.– P. 653–659.
8. Filippi L., Santoni R., Nicolm P., Danieli R., Schillaci O. Intracranial tumors after radiation therapy: role of 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT with a hybrid camera // *Cancer Biother Radiopharm.* – 2009. – Vol. 24. – p. 229–235.
9. Freeman W. D.; Vatz K. A. The future of neurology // *Neurol Clin.* – 2010. – V. 28. – p. 537–561
10. Hanson M. W., Glantz M. J., Hoffman J. M. et al. FDG-PET in the selection of brain lesions for biopsy // *J Comput Assist Tomogr.*– 1991.– V. 15, № 5.– P. 796–801.
11. Horti A. G., Villemagne V. L. The quest for Eldorado: development of radioligands for in vivo imaging of nicotinic acetylcholine receptors in human brain // *Curr Pharm Des.* – 2006. – Vol. 12. – p. 3877–3900
12. Jager P. L., Vaalburg W., Pruijm J., de Vries E. G., Langen K. J., Piers D. A. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology // *J Nucl Med.*– 2001.– V. 42, № 3.– P. 432–445.
13. Kaneko K., Sasaki M., Morioka T., Koga H., Abe K., Sawamoto H., Ohya N., Yoshiura T., Mihara F., Honda H. Pre-surgical identification of epileptogenic areas in temporal lobe epilepsy by 123I-iomazenil SPECT: a comparison with IMP SPECT and FDG PET.// *Nucl Med Commun.* – 2006. – Vol. 27. – p. 893–899.
14. Kim D. W., Lee S. K., Yun C. H. et al. Parietal lobe epilepsy: the semiology, yield of diagnostic workup, and surgical outcome // *Epilepsia.*– 2004.– V. 45, № 6.– P. 641–649.
15. Kim Y. K., Lee D. S., Lee S. K. et al. Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: quantitative analysis of (18)F-FDG PET using SPM // *J Nucl Med.*– 2003.– V. 44, № 7.– P. 1006–1112.
16. Minoshima S., Foster N. L., Sima A. A., Frey K. A., Albin R. L., Kuhl D. E. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation // *Ann Neurol.*– 2001.– V. 50, № 3.– P. 358–365.
17. Sasajima T., Shimada N., Naitoh Y. (99m)Tc-MIBI imaging for prediction of therapeutic effects of second-generation MDR1 inhibitors in malignant brain tumors // *Int. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 121, N. 12. – P. 2637–2645
18. Sharp P. F. Practical nuclear medicine /Peter F. Sharp, Howard G. Gemmell, Alison D. Murray/.–3rd ed. Springer-Verlag London Ltd. – 2005. – 382 P.
19. Savic I., Thorell J. O., Roland P. [11C]Flumazenil Positron Emission Tomography Visualizes Frontal Epileptogenic Regions // *Epilepsia.* – 2005. – V. 36, № 12.– P. 1225–1232.
20. Silverman D. H., Small G. W., Chang C. Y. et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome // *JAMA.*– 2001.– V. 286, № 17.– P. 2120–2127.
21. Sun H., Sloan A., Mangner T. J. et al. Imaging DNA

- synthesis with [(18F)FMAU and positron emission tomography in patients with cancer // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2005. – V. 32, № 1. – P. 15–22.
22. Terds M., Tolvanen T., Johansson J. J., Williams J. J., Knuuti J. Performance of the new generation of whole-body PET/CT scanners: Discovery STE and Discovery VCT // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. – 2007. – V. 34. – p. 1683–1692.
23. Wang C. T., Young Y. H. Potential usefulness of Tl-201 SPECT for differentiating radionecrosis in an irradiated nasopharyngeal carcinoma patient // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2006. – Vol. 263. – p. 135–138.
24. Wang H., Fu H. L., Li J. N., Zou R. J., Gu Z. H., Wu J. C. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography for precise localization of metastases in patients with differentiated thyroid cancer // *Clin Imaging*. – 2009. – Vol. 33. – p. 49–54
25. White A., Handler P., Smith E. Principles of Biochemistry. 5th ed. McGraw-Hill: New York. – 1973. – 441 P.
26. Workman R. B. Jr., Wong T. Z., Coleman R. E. PET in Neurology. In: Workman R. B. Jr., Coleman R. E., editors. PET/CT. Essentials for Clinical Practice. New York: Springer. – 2006. – 248 P.

РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Макеев С. С.

ГУ «Институт нейрохирургии имени акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины»

Однофотонная эмиссионная томография и позитронная эмиссионная томография приобретают широкое использование как высокоэффективные методы диагностики во многих отраслях медицины, в частности, в неврологии, психиатрии и неврологии. В работе представлены данные применения ОФЭКТ и ПЭТ при опухолях головного мозга, деменции, эпилепсии, других заболеваниях. Проведен анализ радиофармацевтических препаратов, применяемых с этой целью, особенности скинтиграфической картины при церебральных заболеваниях и оценены возможности этих методов.

Ключевые слова: однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография, радионуклидная диагностика.

METHODS OF NUCLEAR MEDICINE IN DIAGNOSTICS OF BRAIN DISEASES

Makeyev S. S.

SI «Institute of neurosurgery named after acad. A. P. Romodanov NAMS of Ukraine»

Single photon emission tomography and positron emission tomography is a widely-used, high-effective diagnostic methods in many branches of medicine, particularly, in the neurosciences. This article is devoted to the using of the SPECT and PET in the diagnostics of brain tumors, dementia, epilepsy and another brain diseases. The analysis of radiopharmaceuticals for these purposes, peculiarity of scintigraphic picture features of cerebral diseases and estimation of possibilities of these methods were studied.

Keywords: single photon emission computer tomography, positron emission tomography, radionuclide diagnostics.