

Az Alzheimer-kór molekuláris képi megjelenítése

Albert Annamária oh.¹ ■ Borbély Katalin dr.²

¹Semmelweis Egyetem, Budapest

²Országos Onkológiai Intézet, PET/CT Ambulancia, Budapest

A társadalom egyre növekvő átlagéletkora az Alzheimer-kór előfordulását jelentősen fokozza. Mindez a társadalmi és gazdasági terhek nagymértékű növekedésével társul, ami sürgős cselekvésre invitál az egészségügy területén is, mind a diagnosztika, mind a terápia részéről. A dementia leggyakoribb oka az Alzheimer-kór, amelynek jellegzetes kórszövettani eltérései jól ismertek. A funkcionális eltérések kimutatása a kórkép korai diagnosztikáját eredményezi, ami évekkal megelőzi a morfológiai eltéréseket. Az anyagcsere-változások kimutatásában, a molekuláris pozitronemissziós tomográfia fontos szerepet játszik. A glükózmetabolikus mintázat az egyes klinikai formáknál jellegzetes mintázati eltéréseket mutat. A β -amiloid fehérjéhez kötődő számos radiofarmakon közül kiemelendő a kutatásban széles körben alkalmazott [¹¹C]Pittsburgh compound B, valamint a diagnosztikában széleskörűen elfogadott [¹⁸F]florbetapir. A közelmúltban jelentek meg a tau fehérje alkotta neurofibrillaris kötegeket megjelenítő trészerek, és azóta is folyamatosan fejlődő, újabb radiofarmakonok jelennek meg. Ezek a trészerek fontos szerepet játszanak a kutatásban és a diagnosztikában egyaránt.

Orv Hetil. 2019; 160(33): 1289–1295.

Kulcsszavak: Alzheimer-kór, pozitronemissziós tomográfia, fluoro-dezoxi-glükóz, amiloid-, tauképződés

Molecular imaging of Alzheimer's disease

The ever-growing average age of the society significantly increases the occurrence of Alzheimer's disease. The increased prevalence represents considerable social and economic burden, which urges the development of diagnostic and therapeutic methods in the field. The most common cause of dementia is Alzheimer's disease, the typical histopathological abnormality of which are well known. The detection of functional changes results in the early diagnosis of the disease, which precedes the morphological changes by years. Positron-emission tomography plays an important role in the demonstration of metabolic changes. The glucose metabolic pattern differs significantly in each clinical form of dementia. The most important β -amyloid-binding radiopharmaceuticals that should be highlighted are [¹¹C]Pittsburgh compound B that is widely used in the research and [¹⁸F]florbetapir that is commonly approved in diagnostics. Tracers visualising neurofibrillary tangles consisting of tau protein appeared most recently. The development continues; newer and newer radiopharmaceuticals appear. These tracers play an important role in both the research and the diagnostics.

Keywords: Alzheimer's disease, positron emission tomography, fluorodeoxyglucose, amyloid, tau imaging

Albert A, Borbély K. [Molecular imaging of Alzheimer's disease]. Orv Hetil. 2019; 160(33): 1289–1295.

(Beérkezett: 2019. március 19.; elfogadva: 2019. április 9.)

A Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Rövidítések

¹¹C = szén-11 (PET-izotóp); ¹⁵O = oxigén-15 (PET-izotóp); ¹⁸F = fluor-18 (PET-izotópok); AD = (Alzheimer's disease) Alzheimer-kór; CSF = cerebrospinalis folyadék, liquor, agyvíz; CT = (computed tomography) számítógépes tomográfia; EOAD = (early-onset Alzheimer's disease) korai kezdetű Alzheimer-kór; FDA = (Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyelete; FDG = fluoro-

dezoxi-glükóz; LOAD = (late-onset Alzheimer's disease) késői kezdetű Alzheimer-kór; MCI = (mild cognitive impairment) enyhe kognitív hanyatlás; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képződés; PET = (positron emission tomography) pozitronemissziós tomográfia; PiB = Pittsburgh compound B; USA = (United States of America) Amerikai Egyesült Államok

Az életkörülmények javulása, az orvosi technika, a közegészségügy fejlődése a lakosság átlagéletkorának világszerte észlelhető jelentős növekedését eredményezte. Az idős populáció növekedésével azonban a demencia előfordulásának gyakorisága is drámaian emelkedett, ami hatalmas gazdasági és társadalmi teherrel társul. A kór kép korai pontos felismerése elengedhetetlen a megfelelő terápia megkezdéséhez, ami jelentősen befolyásolja a betegség kimenetelét [1, 2]. A demencia a különböző kognitív funkciók zavarával járó betegség. Az Amerikai Pszichiátriai Társaság által kiadott legújabb kritériumrendszer, a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5. kiadása (DSM-5) alapján a demencia olyan jelentős neurokognitív betegség, amely mind a kognitív funkciókban, mind a mindennapi élet tevékenységeiben zavart okoz [1, 3]. A 65 év feletti betegek esetében a kognitív hanyatlás hátterében a leggyakrabban neurodegeneratív eredet áll, és ezen belül a leggyakoribb az Alzheimer-kór (Alzheimer's disease, AD). A megbetegedés tüneteit először Alois Alzheimer írta le 1907-ben. Az AD-t hisztopatológiailag idegsejtpusztulás, granulovacuolás degeneráció, tau fehérjéből álló neurofibrillaris kötegek és β -amiloid fehérje alkotta szenilis plakkok jellemzik [1, 3].

Az Alzheimer-kór képalkotó diagnosztikája

Strukturális képalkotás

A mágnesesrezonancia-képalkotás (magnetic resonance imaging, MRI) kitűnő lágyszöveti felbontással bír, és funkcionális szekvenciákat is alkalmaz. A megbízható lokalizálás, a módszer növekvő funkcionális lehetőségei háttérbe szorították a komputertomográfia (computed tomography, CT) alkalmazását demenciában [3, 4]. Az AD-t illetően, tanulmányokkal igazolták, hogy a halántéklebeny medialis részén kimutatható atrófia súlyossága 80–85%-os szenzitivitással és specificitással bír a betegség diagnosztikájában, és kapcsolatban áll mind a kognitív hanyatlással, mind a neurofibrillaris kötegek jelenlétével [3]. A különböző diagnosztikai módszerek kombinálásával előre jelezhető a demencia kialakulásának lehetősége. Enyhe kognitív hanyatlás (mild cognitive impairment, MCI) tüneteivel, azokban az egyéneknél, akiknél a temporális lebeny medialis részén nagyobb mértékű sorvadást tapasztaltak, valamint a cerebrospinalis folyadékban (CSF) alacsonyabb β -amiloid- és magasabb taufehérjeszintet mértek, 94%-os valószínűséggel alakultak ki a demencia tünetei [5]. Az MR-vizsgálat során kapott eltérések önmagukban nem elegendőek a diagnózis felállításához, de a CSF-minták és a funkcionális képalkotó vizsgálatok eredményei segítséget nyújthatnak [3].

Funkcionális képalkotás, nukleáris medicina

A nukleáris medicina az élő sejtek működésének és életfolyamatainak képi megjelenítésével foglalkozik [3]. Fontos megjegyezni, hogy az idegsejtekben létrejött

anyagcsere-változások korábban és érzékenyebben kimutathatók a funkcionális képalkotó eljárásokkal, mint ahogy az MR-vizsgálat eredményei alapján várnánk [6]. A pozitronemissziós tomográfia (PET) során pozitront kibocsátó izotóppal jelzett specifikus molekulát juttatnak a szervezetbe, és *in vivo* mérhető és számszerűsíthető a radiofarmakon eloszlása. A módszer segítségével a különböző biokémiai, farmakokinetikai, -dinámiai folyamatok sebessége vizsgálható és lokalizálható a szervezetben. A számos, pozitront emittáló izotóp közül a leggyakrabban a fluor-18 (^{18}F)-, az oxigén-15 (^{15}O)- és a szén-11 (^{11}C)-izotópot használják. A jelzőmolekula típusát a vizsgálni kívánt folyamat, valamint a szerv funkciója határozza meg [1, 3, 7].

A funkcionális és strukturális képalkotó technikák egymásba illesztésével olyan multimodális hibrid rendszerek (PET/CT, PET/MR stb.) születtek, amelyek egyszerre nyújtanak morfológiai és működésbeli információt a szervezetről. 2001-ben a PET/CT bevezetése lehetővé tette a demencia funkcionális megközelítését, ami neuropszichológiai tesztekkel alkalmazva különösen hasznosnak bizonyul. Hazánkban 2005-től a PET-módszert csak PET/CT berendezések formájában használják. A PET/MR 2011-ben történő bevezetése lehetővé tette a betegek sugárterhelésének számottevő csökkentését, ami a gyerekek, fiatal felnőttek és a krónikus betegségek követése során elengedhetetlen. 2014-től Magyarországon is elérhető a PET/MR [7–9].

A glükózanyagcsere feltérképezése

A (F-18)-2-fluoro-2-dezoxi-D-glükóz (FDG) vegyület *Phelps és mtsai* alkalmazták az emberi agy cukoranyagcserejének vizsgálatában. Az FDG-PET jó térbeli felbontással és nagy szenzitivitással bír, nem invazív módszer az agyi metabolizmus mérésében és feltérképezésében. A ^{18}F -izotóp hosszú felezési ideje segítette a klinikai gyakorlatban történő széles körű elterjedését [10]. Az FDG-PET a cukorfelhasználás csökkenésének mintázatával jelzi azokat a helyeket, ahol az idegsejtek és a közöttük lévő szinaptikus kapcsolatok aktivitása csökkent vagy megszűnt [11].

AD-ban jellemzően a parietotemporalis asszociációs kéregben, a hátsó cingularis és precuneus régiókban mérhető az FDG csökkent felvétele [12]. A hátsó cingularis kéregben detektálható csökkent FDG-felvétel a frontotemporalis demenciában érintett személyek 27–42%-ában is jelen volt, aminek alapján ez a mintázat nem mondható AD-specifikusnak [13]. Az anyagcsere-vizsgálat hasznos az MCI tüneteit mutató egyének esetében, akiknél később manifesztálódik a kór. Az egyik vizsgálat során az AD-ra jellemző temporoparietális anyagcsere-csökkenés mintázatát hasonlították össze AD-ban szenvedő betegekben, egészségesekben és MCI tüneteit mutató egyéneknél, akiknél később jelentkeztek vagy nem jelentkeztek a demencia tünetei. A metabolikus aktivitás változása szignifikánsan kifejezettebb volt azon egyének-

ben, akiknél később kialakult a betegség, a csökkenés mértéke azonban nem függött össze a demenciába történő progresszió idejével, de korrelált a kórkép súlyosságával, a Mini Mentál Teszt eredményeivel [11].

A frontális lebeny érintettsége a betegség késői stádiumára jellemző, viszont egészséges idős egyének esetében is megfigyelhető, ezért fontos a „fiziológias öregedés” agyi mintázatának ismerete [9, 12].

Az AD különböző klinikai típusainál eltérő anyagcsere-mintázat figyelhető meg. A korai kezdetű AD (early-onset Alzheimer’s disease, EOAD) esetében a bal praecuneus területén mérhető kifejezett glükózanyagcsere-csökkenés. Ez az elváltozás nagyobb mértékű, kiterjedtebb és gyorsabban progrediáló folyamattal társul, mint a jobb cingularis kérget érintő késői típusú AD (late-onset Alzheimer’s disease, LOAD) [14, 15]. Az EOAD-ban érintett betegeknél tapasztalták, hogy a kifejezett metabolikus változást mutató területekben hiányzik a specifikus β -amiloid-patológia. Ez arra utal, hogy ezen klinikai megjelenés hátterében nagyobbbrészt anyagcsere-elváltozások állnak, és nem a kóros fehérjelerakódás [15].

Az EOAD típusos és atípusos megjelenésű formái is különböző metabolikus mintázattal jellemezhetők. Típusos esetben szignifikáns anyagcsere-csökkenés a paralimbicus régiót érinti, atípusos formában azonban diffúz hipometabolizmus jellemző az asszociatív kérgi területekben, a hátsó régiókban [15].

Ezeken túlmenően, az EOAD minden klinikai variánssa esetén más régió anyagcsere-csökkenése figyelhető meg. Azon személyekben, akiknél a nyelvi készségek funkciózavara az elsődleges, a domináns félteke Wernicke- és Broca-mezője, valamint a thalamus érintettsége jellemző. A vizuális funkciózavarral küzdő betegeknél a jobb félteke elsődleges és magasabb rendű látóközpontjában tapasztaltak eltérést. A végrehajtó funkciók zavarában megnyilvánuló formában a praefrontális cortex hipometabolizmusát találták, ez az elváltozás azonban nem volt szignifikáns a típusos megjelenésű formában tapasztalt anyagcsere-elváltozásokhoz képest. Az ezeken a specifikus területeken tapasztalt metabolikus elváltozások jól korrelálnak a klinikai tünetekkel, az anyagcsere-csökkenés mértéke és a neuropszichológiai tesztek pontszáma között egyenes arányosság áll fenn [15].

Amiloid-képződés

Az AD-ra jellemző két kórszövettani elváltozás egyike a β -amiloid fehérjéből álló szenilis plakkok jelenléte. A fehérje az amiloid prekursor proteinből képződik enzim által katalizált folyamatok révén. A felhalmozódás AD-ban betöltött szerepét először *John Hardy és David Allsop* fogalmazta meg [16, 17]. Az amiloidfelrakódások gyulladást előidézve károsítják a sejtek fehérjéit, más makromolekulák szerkezetét, gátolják a neuronok közötti jelátvitelt, amelyek a sejt pusztulásához vezetnek [18, 19]. Az AD-ra jellemző szenilis plakkok a kóros β -amiloid fehérjék mellett kóros szerkezetű dendriteket,

axonokat, aktivált microgliát és reaktív astrocytát is tartalmaznak. Úgynevezett diffúz felrakódás esetén a fehérje mellett nincsenek jelen a fent említett kóros struktúrák és az aktivált sejtek. A patológiai elváltozások ezen két szélsőséges megjelenési formája között az átmenet folyamatos. Fontos megjegyezni, hogy egészséges idős egyének esetében a diffúz felrakódás mellett néhány plakk a betegség hiányában is előfordulhat [18]. Megfelelő trézszer alkalmazva, PET-technikával a fehérjefelrakódások megjeleníthetők és mérhetők [3].

A ^{11}C -izotóppal jelzett Pittsburgh compound B (^{11}C PiB) a szövettani vizsgálatok során használt, amiloid fehérjét kötő festék szerkezeti módosításával jött létre. A vegyület gyorsan átjut a vér–agy gáton, specifikusan és reverzibilisen képes kötődni a lerakódott fehérjékhez. A szűrkeállományból gyorsan kimosódik, míg a fehérállományban lassabban megy végbe ez a folyamat. Az első humánvizsgálatok alkalmával egészséges és AD-ban szenvedő betegek adatait hasonlították össze. A betegcsoportban jelentős radiofarmakon-kötődést tapasztaltak a frontális, parietalis és temporalis lebenyekben és a striatumban. Az agy többi régiójában nem volt különbség a trézszer felvételi és kiürülési kinetikájában a két csoport között. Az anyagcsere-elváltozással együtt értékelve, szignifikánsan negatív összefüggést a ^{11}C PiB és az FDG felvétele között csak a parietalis lebenyben tapasztaltak [20]. Egészséges és demenciával élő személyek PET-eredményeit összehasonlítva megállapították, hogy a ^{11}C PiB diagnosztikai pontossága nagy a kórfolyamat igazolásában [20, 21]. A ^{11}C PiB agykérgi kötődése jól korrelál a CSF-amiloid-csökkenéssel, a szövettani vizsgálat eredményeivel és az MR-en látható agysorvadás mértékével [22–24]. A nagyobb mértékű radiofarmakon-felvétel alacsonyabb Mini Mentál Teszt-eredménnyel társult, viszont a két eredmény között nem találtak szignifikáns különbséget [20]. A ^{11}C -izotóp rövid, 20 perces felezési ideje limitálja a ^{11}C PiB széles körű alkalmazását, csak ciklotron közelében végezhető a vizsgálat. Kutatási célokra és mint első szelektív amiloidkötő radiofarmakon referenciaként szolgál a kifejlesztés alatt álló trézszer vizsgálatához [24, 25].

Napjainkra számos, ^{18}F -izotóppal (110 perces felezési idő) jelölt radiofarmakon fejlesztettek ki [22, 26]. Ezek egyike a széles körben alkalmazott florbetapir, amely nagy affinitással és specificitással kötődik a β -amiloid fehérjéhez. Kedvező felvételi és kimosódási kinetikával és gyors metabolizmussal rendelkezik. A boncolási vizsgálatok során a ^{18}F florbetapir-PET szenzitivitását 93%-osnak, fajlagosságát 100%-osnak véleményezték [26]. A ^{11}C PiB-vegyülettel összehasonlítva igazolták, hogy jól kötődik a kóros szerkezetű amiloid fehérjéhez. Fontos megjegyezni, hogy a florbetapirra (más ^{18}F -izotóppal jelzett radioligandhoz hasonlóan) magasabb nem specifikus fehérállományi kötődés jellemző, ami nehezíti a képek vizuális értékelését [24, 27]. A trézszer széleskörűen alkalmazzák a kutatás területén, többek között AD-ra kifejlesztett kísérleti gyógyszerek hatásának vizsgálatá-

ban [26]. A florbetapir radiofarmakont 2012-ben az amerikai egyesült államokbeli (United States of America, USA) Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyelet (Food and Drug Administration, FDA) befogadta [28].

Számos trézsért kifejlesztettek az amiloid fehérje jelzésére, mint a [¹¹C]BF-227, melynek széles körű felhasználását korlátozza az izotóp rövid felezési ideje [22, 29]. E radioligandot továbbfejlesztve jelent meg a ¹⁸F-ral jelzett [¹⁸F]FACT [30]. A florbetapir mellett még két másik radiofarmakon, a flutemetamol, illetve a florbetaben is befogadást nyert az USA-ban az FDA által [28]. A [¹⁸F]NAV4694 radioligand az eddigi vizsgálatok alapján alacsony nem specifikus fehérállományi kötődést mutat, ami előnyösebbé teheti a fenti radioligandokkal szemben. A radiofarmakon kettes és hármas fázisú vizsgálata jelenleg folyamatban van [24, 28]. *Higashi és mtsai* a közelmúltban fejlesztették ki a még szintén vizsgálat alatt lévő [¹⁸F]FPYBF-2 trézsért [31].

A β-amiloid fehérjék alkotta plakkok, illetve azok mennyisége, elhelyezkedése, valamint a klinikai tünetek súlyossága és a betegség fennállásának időtartama között nem találtak összefüggést. A kóros tau fehérjék alkotta neurofibrillaris kötegek jelenléte azonban jó korrelációt mutat a tünetek súlyosságával, valamint a betegség progressziójával [32].

Tauképződés

Az AD-ra jellemző másik szövettani elváltozás a túlfoszforilált tau fehérjékből álló neurofibrillaris kötegek. A tau a microtubulus-asszociált fehérjék csoportjába tartozik, szerepet játszik a microtubulus szerkezetének stabilizálásában, dinamikus változásának szabályozásában, és részt vehet az axonális transzportfolyamatok irányításában is. Állatkísérletekben bizonyították, hogy a tau fehérje a neuronaktivitás kontrolljában, illetve az idegsejtképződésben is részt vesz. A fehérje natív állapotban antiaggregatív szerkezetű, a nagymértékű foszforilálódás során szerkezete megváltozik, hajlamossá teszi a neurofibrillaris kötegek kialakulására. A kóros fehérje terjedése az agyban a Braak-stádiumokat követi. Az I–II. stádiumban a transztorhinalis és entorhinalis régiókban, a III–IV. stádiumban a hippocampusban, majd ezt követően az V. fázisban az agykéreg minden területén fellelhetők az intracellularis neurofibrillaris kötegek. A folyamat feltételezhetően a sejtek közötti szinaptikus útvonalat igénybe véve terjed. AD esetében a kognitív funkcióban bekövetkező hanyatlás fokozatossága összhangban van a neurofibrillaris kötegek lépcsőzetes megjelenésével. A neurofibrillaris kötegek okozta idegsejt-károsodás patomechanizmusának feltárása az utóbbi időszakban nagy fejlődésnek indult, a pontos folyamat azonban továbbra sem teljesen tisztázott [33].

A közelmúltban elérhetővé váltak a tau fehérje leképezését szolgáló, első generációs PET-radiofarmakonok. A [¹⁸F]flortaucipir, korábbi nevén [¹⁸F]AV-1451, nagy affinitással és szelektíven kötődik a neurofibrillaris köte-

gekhez, és nem mutat kötődést a β-amiloid fehérjéhez [32]. A trézsért kedvező lipofilitás, metabolikus stabilitás, gyors agyi felvétel és kimosódás jellemzi, és az amiloidkötő radiofarmakonokkal szemben nincs nem specifikus fehérállományi retenciója [32, 34, 35]. Hátránya, hogy számos, a központi idegrendszerben előforduló transzmembrán csatornához, transzporterhez és receptorhoz kötődhet, befolyásolva azok működését. Ezért humán felhasználásban a legnagyobb megengedett trézszer dózis 13 µg. AD-ban szenvedő és egészséges egyének vizsgálata során az entorhinalis és parahippocampalis régiókban szignifikánsan magasabb radiofarmakon-kötődést észleltek a betegcsoportban a kontrollhoz viszonyítva [34]. A dementia által érintett egyéneknél, valamint MCI-tünetekkel, kifejezetten az alsó és oldalsó temporoparietális, a parietooccipitalis és a hátsó cingularis régióban észlelték a trézszer felhalmozódását. Az alsó temporalis retenció mértéke összefüggést mutatott a Mini Mentál Teszttel mért kognitív hanyatlás mértékével, valamint a [¹¹C]PiB magasabb átlagos agykérgi kötődésével [35]. A taulerakódás és az anyagcsere-változás között szoros összefüggés mutatkozott [36]. *Whitwell és mtsai* a [¹⁸F]flortaucipir, FDG-PET, PiB-PET és MR eredményeinek összehasonlító tanulmányában a legszorosabb összefüggést a tau-PET és a cukoranyagcsere között találták, a leggyengébb pedig az amiloid-PET és az MR között volt. Ebből is következik, hogy a taufehérje lerakódás, valamint a metabolikus változások megelőzik a strukturális elváltozásokat. Az MR-felvételeken látható agysorvadás a betegség egy késői stádiumára utal [37]. A [¹⁸F]flortaucipir-PET igen nagy diagnosztikai pontossággal elkülöníti a beteg egyéneket az egészségesektől. Ugyancsak hasonlóan eredményesnek bizonyult az AD korai diagnosztikájában, amikor az agykéregben még nem észlelhető a neurofibrillaris kötegek elterjedése, mint a CSF-ben mért tau mennyiségének eltérése. Az előzőekből következtették, hogy megbízható nem invazív alternatíva kerül kilátásba az AD diagnosztikájában [38]. Más munkacsoportok is igazolták, hogy a [¹⁸F]flortaucipir-PET megfelelően bizonyul a betegek elkülönítésében az egészségesektől, valamint jelentős klinikai értékkel bír a betegség progressziójának nyomon követésében és a betegségmódosító kezelések hatékonyságának mérésében [35].

Számtalan más radiofarmakont is kifejlesztettek, amelyek nagy affinitással kötődnek a tau fehérjéhez. Idetartoznak a THK-molekulacsalád tagjai, mint a [¹⁸F]THK-523, [¹⁸F]THK-5105, [¹⁸F]THK-5117, [¹⁸F]THK-5317 és a [¹⁸F]THK-5351 [39–43]. A [¹¹C]PBB3 a szabad koncentrációjától függően, szelektíven kötődik a tau fehérjéhez, nagyobb mennyiségben képes kötődni a β-amiloid-felrakódásokhoz is [44]. Alacsonyabb nem specifikus fehérállományi kötődéssel rendelkezik, mint a [¹¹C]PiB, az agyhártyák vénás sinusában azonban felhalmozódást mutat [44]. Jelenleg is vizsgálatok folynak a [¹⁸F]MK-6240 radiofarmakonnal, amely az eddigi eredmények alapján megfelelő érzékenységgel képes detek-

tálni a tau fehérjék felhalmozódását, ami hozzájárulhat a kórfolyamat korai stádiumban történő kimutatásához [45].

A ^{11}C -izotóppal való jelölésben rejlő előnyök és lehetőségek a gyógyszerkutatás egynapos, gyors vizsgálataiban is megmutatkoznak. A gyors felezési idő lehetővé teszi a 2–3 óránkénti ismételt vizsgálatot, a kutatásban részt vevő személyt nem szükséges többször visszahívni, és a gyógyszerhatás megbízhatóan nyomon követhető [46].

Megbeszélés

Az átlagéletkor növekedésével a dementia előfordulása is növekszik, komoly terhet róva a társadalomra. Fontos a korai és pontos diagnózis a hatékony kezelés mielőbbi megkezdéséhez. Jelenleg a világban kb. 47 millió egyént érint a betegség, és 2050-re várhatóan 131 milliónál is nagyobb lehet a betegek száma [2]. A leggyakoribb demenciátípus az AD, igen jellegzetes szövettani elváltozásokkal, mint a β -amiloid fehérje alkotta extracelluláris szenilis plakkok és a tau fehérjéből felépülő neurofibrillaris kötegek [18]. A diagnózis felállítását számos módszer segíti, az invazív lumbálpunkciótól a különböző neuropszichológiai teszteken át a különböző képalkotó vizsgálatokig, külön-külön azonban ezek egyike sem rendelkezik megfelelő diagnosztikus pontossággal. A módszerek kombinálása lehetőséget nyújt a diagnózis pontosítására [3, 5]. A strukturális képalkotó eljárások nem rendelkeznek megfelelő érzékenységgel, és jól ismert, hogy a morfológiai eltérések hátterében már régebb óta zajló funkcionális elváltozás áll [37]. Ez a felismerés, valamint a folyamatos fejlődést mutató trézszer nyújtotta széles körű lehetőségek a PET-módszert az agyműködés nem invazív vizsgálatának arany etalonjává tette [6]. A morfológiai és működésbeli információkat együtt szolgáltató multimodális hibrid technikák nagy segítséget nyújtanak a funkcionális elváltozások anatómiai lokalizálásában. A régebb óta használt FDG-PET segítséget nyújt az anyagcsere-változás kimutatásában, az agyi érintettség lokalizálásában. A hátsó cingularis régió hipometabolizmusa és a betegség klinikai megjelenése, a beteg életkora és a panaszok életkori kezdete között szignifikáns összefüggést találtak. Ez a metabolikus minta nem specifikus AD-ra, mivel a frontotemporalis demenciában szenvedő betegek jelentős hányadában szintén látható hasonló mintázat [13]. A jelzőmolekulák fejlődésével lehetőség adódott egyes fehérjék jelenlétének kimutatására [3]. Az amiloidkötő radiofarmakonok specifikus fehérjekötő képességük révén képesek lokalizálni a kóros plakkokat a központi idegrendszerben [20]. A jelöléshez számos trézszer áll rendelkezésre, a cikk ezeknek csupán a töredékét tárgyalja. A kóros fehérjefelhalmozódás leképezése nem specifikus AD-ra, mivel a fízológias öregedés során is képződnek és rakódnak le fehérjék diffúz eloszlásban vagy plakkok formájában [9, 18]. A szenilis plakkok mennyisége és elhelyezkedése nem korrelál a tünetek sú-

lyosságával és a betegség időtartamával. Ezzel ellentétben a neurofibrillaris kötegek lokalizációja összefüggésben áll mind a tünetekkel, mind a betegség progressziójával [32]. Számos radiofarmakont fejlesztettek a fehérje minél pontosabb és érzékenyebb kimutatására, és a munkálatok jelenleg is folynak.

A PET-diagnosztikában a ^{18}F -izotóppal történő jelölés segíti a széles körű felhasználást, tekintettel az izotóp megfelelően hosszú felezési idejére, ami lehetőséget biztosít a ciklotronnal nem rendelkező PET-egységek ellátására is, mint ahogy az az FDG esetén is történik [22, 23]. A ^{11}C -izotóppal történő jelölések a jobb jel/zaj viszony mellett előnyösek a gyógyszerkutatás egynapos, gyors vizsgálataiban is [46]. A jelenlegi és a még fejlesztés alatt álló radiofarmakonok fontos szerepet töltenek be nemcsak a diagnosztikában, hanem a kutatás területén is.

Következtetések

A dementia előfordulásának növekedése egyre nagyobb problémát jelent, különösen az előregedő társadalmi struktúrával rendelkező országokban. A betegség leggyakoribb oka az AD, amely két jellegzetes kórszövettani eltéréssel társul: a β -amiloid alkotta szenilis plakkok és a tau fehérjéből felépülő neurofibrillaris kötegek. E két fehérje jelenléte lehetőséget nyújt arra, hogy a betegséget ne csak a strukturális elváltozások, valamint a metabolikus változások kimutatása alapján közelítsük meg, hanem a kóros fehérjék kimutatásával a háttérben álló patológia is jobban feltárható. A kórfolyamat minél közelebbi tanulmányozása, megértése segítséget nyújthat a hatékony terápiás lehetőségek kidolgozásához. Szerepük tehát nemcsak a kutatásban, a korai diagnosztikában, hanem a terápia minél előbbi megkezdésében és ezáltal a prognózisban is kiemelendő.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő mértékben vettek részt a kézirat elkészítésében, a cikk végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Borbély K. Functional imaging examinations in dementia – Part 1. [Funkcionális képalkotó vizsgálatok demenciában – I. rész.] *Agyérbetegségek* 2001; 7: 11–19. [Hungarian]
- [2] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2016. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2016> [accessed: September 27, 2018].
- [3] Kollack-Walker S, Liu CY, Fleisher AS. The role of neuroimaging in the assessment of the cognitively impaired elderly. *Neurol Clin.* 2017; 35: 231–262.

- [4] Borbély K. New challenges and new potentials in the management of patients in oncology: PET/MRI clinical applications. [Újdonságok és új lehetőségek az onkológiai betegek terápiás vezetésében: PET/MR klinikai alkalmazások.] *Magy Onkol.* 2015; 59: 10–16. [Hungarian]
- [5] Bouwman FH, Schoonenboom SN, van der Flier WM, et al. CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1070–1074.
- [6] Borbély K. Clinical aspects of PET examinations. [A PET-vizsgálatok klinikai aspektusai.] *Ideggyogy Szle* 1998; 51: 274–280. [Hungarian]
- [7] Borbély K, Kásler M. PET/CT and PET/MRI in oncology: diagnosis and follow-up of treatment efficacy. [PET/CT és PET/MR képalkotás a daganatos betegek diagnózisában és a terápia eredményességének követésében.] *Háziorv Továbbk Szle.* 2018; 23: 504–507. [Hungarian]
- [8] Borbély K. New challenges and perspectives in nuclear medicine imaging. [Újdonságok és új lehetőségek a nukleáris medicina képalkotásában.] *Magy Onkol.* 2014; 58: 232–238. [Hungarian]
- [9] Borbély K. Visualisation of the brain dysfunction by functional imaging modalities. [Az agyi működészavarok megjelenítése funkcionális képalkotó módszerekkel.] *Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2005*; pp. 316–333. [Hungarian]
- [10] Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol.* 1979; 6: 371–388.
- [11] Meles SK, Pagani M, Arnaldi D, et al. The Alzheimer's disease metabolic brain pattern in mild cognitive impairment. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017; 37: 3643–3648.
- [12] Bao W, Jia H, Finnema S, et al. PET imaging for early detection of Alzheimer's disease: from pathologic to physiologic biomarkers. *PET Clin.* 2017; 12: 329–350.
- [13] Scheltens NM, van der Weijden K, Adriaanse SM, et al. Hypometabolism of the posterior cingulate cortex is not restricted to Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2018; 19: 625–632.
- [14] Chiaravalloti A, Koch G, Toniolo S, et al. Comparison between early-onset and late-onset Alzheimer's disease patients with amnesic presentation: CSF and ¹⁸F-FDG PET study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2016; 6: 108–119.
- [15] Vanhoutte M, Semah F, Rollin Sillaire A, et al. ¹⁸F-FDG PET hypometabolism patterns reflect clinical heterogeneity in sporadic forms of early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2017; 59: 184–196.
- [16] Kaether C, Haass C, Steiner H. Assembly, trafficking and function of γ -secretase. *Neurodegener Dis.* 2006; 3: 275–283.
- [17] Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 1991; 12: 383–388.
- [18] Selkoe DJ. Biochemistry and molecular biology of amyloid β -protein and the mechanism of Alzheimer's disease. *Handb Clin Neurol.* 2008; 89: 245–260.
- [19] Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016; 8: 595–608.
- [20] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol.* 2004; 55: 306–319.
- [21] Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S, et al. Visual assessment *versus* quantitative assessment of ¹¹C-PIB PET and ¹⁸F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* 2007; 48: 547–552.
- [22] Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. Imaging of amyloid β in Alzheimer's disease with ¹⁸F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 129–135.
- [23] Villemagne VL, Mulligan RS, Pejoska S, et al. Comparison of ¹¹C-PiB and ¹⁸F-florbetaben for A β imaging in aging and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 983–989.
- [24] Rowe CC, Pejoska S, Mulligan RS, et al. Head-to-head comparison of ¹¹C-PiB and ¹⁸F-AZD4694 (NAV4694) for β -amyloid imaging in aging and dementia. *J Nucl Med.* 2013; 54: 880–886.
- [25] Higashi T, Nishii R, Kagawa S, et al. ¹⁸F-FPYBF-2, a new F-18-labelled amyloid imaging PET tracer: first experience in 61 volunteers and 55 patients with dementia. *Ann Nucl Med.* 2018; 32: 206–216.
- [26] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging β -amyloid pathology. *JAMA* 2011; 305: 275–283.
- [27] Landau SM, Breault C, Joshi AD, et al. Amyloid- β imaging with Pittsburgh compound B and florbetapir: comparing radiotracers and quantification methods. *J Nucl Med.* 2013; 54: 70–77.
- [28] Anand K, Sabbagh M. Amyloid imaging: poised for integration into medical practice. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 54–61.
- [29] Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, et al. 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for *in vivo* detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med.* 2007; 48: 553–561.
- [30] Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, et al. A ¹⁸F-labeled BF-227 derivative as a potential radioligand for imaging dense amyloid plaques by positron emission tomography. *Mol Imaging Biol.* 2013; 15: 497–506.
- [31] Nishii R, Higashi T, Kagawa S, et al. ¹⁸F-FPYBF-2, a new F-18 labelled amyloid imaging PET tracer: biodistribution and radiation dosimetry assessment of first-in-man ¹⁸F-FPYBF-2 PET imaging. *Ann Nucl Med.* 2018; 32: 256–263.
- [32] Devous MD Sr, Joshi AD, Navitsky M, et al. Test-retest reproducibility for the tau PET imaging agent flortaucipir F 18. *J Nucl Med.* 2018; 59: 937–943.
- [33] Gao YL, Wang N, Sun FR, et al. Tau in neurodegenerative disease. *Ann Transl Med.* 2018; 6: 175.
- [34] Xia CF, Arteaga J, Chen G, et al. [¹⁸F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2013; 9: 666–676.
- [35] Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2016; 79: 110–119.
- [36] Bischof GN, Jessen F, Fliessbach K, et al. Impact of tau and amyloid burden on glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016; 3: 934–939.
- [37] Whitwell JL, Graff-Radford J, Tosakulwong N, et al. Imaging correlations of tau, amyloid, metabolism, and atrophy in typical and atypical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 1005–1014.
- [38] Mattsson N, Smith R, Strandberg O, et al. Comparing ¹⁸F-AV-1451 with CSF t-tau and p-tau for diagnosis of Alzheimer disease. *Neurology* 2018; 90: e388–e395.
- [39] Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, et al. ¹⁸F-THK523: a novel *in vivo* tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain* 2011; 134: 1089–1100.
- [40] Okamura N, Furumoto S, Harada R, et al. Novel ¹⁸F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med.* 2013; 54: 1420–1427.
- [41] Jonasson M, Wall A, Chiotis K, et al. Tracer kinetic analysis of (S)-¹⁸F-THK5117 as a PET tracer for assessing tau pathology. *J Nucl Med.* 2016; 57: 574–581.
- [42] Chiotis K, Saint-Aubert L, Savitcheva I, et al. Imaging *in-vivo* tau pathology in Alzheimer's disease with THK5317 PET in a multimodal paradigm. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1686–1699.

- [43] Betthausen TJ, Lao PJ, Murali D, et al. *In vivo* comparison of tau radioligands ¹⁸F-THK-5351 and ¹⁸F-THK-5317. *J Nucl Med.* 2017; 58: 996–1002.
- [44] Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013; 79: 1094–1108.
- [45] Betthausen TJ, Cody KA, Zammit MD, et al. *In vivo* characterization and quantification of neurofibrillary tau PET radioligand ¹⁸F-MK-6240 in humans from Alzheimer's disease dementia to young controls. *J Nucl Med.* 2019; 60: 93–99.
- [46] Wang M, Gao M, Xu Z, et al. Synthesis of a PET tau tracer [¹¹C] PBB3 for imaging of Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015; 25: 4587–4592.

(Borbély Katalin dr.,
Budapest, Ráth György utca 7–9., 1122
e-mail: dr.borbely.katalin@gmail.com)

„*Senectus ipsa morbus.*”
(Az öregség már maga is betegség.)

HELYREIGAZÍTÁS

Angeli Orsolya dr. és munkatársai kérésére a Szerkesztőség megerősíti, hogy az *Orvosi Hetilap* 160. évfolyamának 29. számában az 1146–1152. oldalakon 2019. július 21-én megjelent „Szemfenéki arteria centralis retinae érelzáródás miatt kialakult hirtelen látásromlás spontán restitúciója cilioretinalis artéria jelenlétében” című dolgozat Rövidítések jegyzékében a PCA = (posterior ciliary artery) arteria ciliaris posterior magyarázatban az angol **ciliary** szó helyett tévesen, nem a szerzők hibájából **cerebral** szó szerepel.