

# Psikiyatrik Hastalıklarda Nükleer Tıp Uygulamaları

Prof. Dr. Nahide GÖKÇORA\*, Dr. Özgür AKDEMİR\*

Psikiyatrik belirtiler, primer mental bozuklukların sonucu olabilecekleri gibi metabolik, enfeksiyöz veya yapısal birtakım bozuklukların beyin işlevlerini etkilemesi sonucunda da ortaya çıkabilirler. Psikiyatrik belirtilerle başvuran hastanın genel medikal ve nörolojik değerlendirmesinin tam olarak yapılması gereklidir. Sıklıkla bu değerlendirme beyin görüntülenmesini de içerir (Kaplan ve Sadock 1998).

Psikiyatri hastalarının ele alınmasında bir problem, belirtilerin düşük özgüllüğü nedeniyle belirli bir tanısal kategoriye konulan hastaların heterojen yapıda olmasıdır. Bu sorunun bir çözümü, değişik mental hastalıklara sahip kişilerin beyinlerinde yapılan fizyolojik ve biyokimyasal ölçümlerin kullanılması olabilir. Bu yaklaşım, hastalıkların daha iyi anlaşılmasına ve daha iyi farmakolojik, psikolojik tedaviler geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Nörogörüntüleme tekniklerinde elde edilen ilerlemeler sayesinde bugün, normal bilişsel işlemler sırasında veya psikiyatrik bozukluk durumlarında beyinde oluşan spesifik kimyasal ve elektriksel olayların analizi yapılabilmektedir. Moleküler ve fizyolojik işlevlerin değerlendirilmesinde beyinde meydana gelen değişikliklerin araştırılmasında

heyecan verici yeni ufuklar ortaya çıkmaktadır. Bu çalışma alanı fonksiyonel nörogörüntüleme olarak adlandırılmaktadır. Radyoaktif bileşikler kullanmayı gerektiren PET (positron emission tomography) ve SPECT (single photon emission computed tomography) teknikleri, beyinde bilişsel işlemlerin yerlerinin belirlenmesi ve nörotransmitterler ile psikofarmakolojik ajanların bağlanma özelliklerinin araştırılması için kullanılmaktadır.

Nükleer tıp, işaretlenmiş bir bileşiğin insan beyininde dağılımının üç-boyutlu ve niceliksel haritasını bize sunar. Yeni geliştirilen işaretli bileşiklerle; yaşayan hastada başka hiçbir yöntemle elde edemeyeceğimiz kan/beyin engeli, kan akımı, metabolizma (oksijen, glukoz, amino asitler) ve nöroileti (dopamin, benzodiazepin, serotonin reseptörleri) gibi özel fonksiyonlara ilişkin veriler yüksek duyarlılıkla toplanabilir.

Tablo 1'de nükleer tıbbın nöroloji ve psikiyatride temel klinik endikasyonları gösterilmektedir (Costa 1999).

## SPECT

Bölgesel beyin perfüzyonunu yansıtan, radyoaktif bir bileşiğin beyinde 3-boyutlu dağılımının tomografik görüntülerini elde etmek için kullanılan bir tekniktir. Beynin değişik bölgelerinden, perfüzyona paralel olarak gri cevhere yerleşmiş radyoaktif bileşiğin yaydığı fotonların kaydedilmesi ile gerçek-

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, ANKARA

**Tablo 1. Nükleer tıbbın nöroloji ve psikiyatride temel klinik endikasyonları**

Akut inmenin araştırılması ve prognozun değerlendirilmesi
Beyin ölümü tanısı konulması
Beyin travmasının değerlendirilmesi
Fokal epilepside odağın belirlenmesi
Demansın ayırıcı tanısı
Parkinson hastalığının ve parkinson benzeri sendromların erken dönemde değerlendirilmesi
HIV+ hastalarda intraserebral kitlelerin ayırıcı tanısı ve değerlendirilmesi
Tümör nekrozu, fibroz doku oluşumu ve tümör rekürrensının değerlendirilmesi

leştirilir. Bölgesel beyin perfüzyonu, bölgesel glukoz metabolizması ile ilişkili olsa da nöronal metabolizmanın direkt ölçümünü göstermez (Oirison ve ark. 1995).

SPECT için, tek foton yayılımı yapan Xe-133 veya I-123 ve Tc-99m ile işaretlenmiş bileşikler kullanılır. Beyin perfüzyon çalışmalarında kullanılan bileşikler; Tc-99m ile işaretlenmiş HMPAO (hexamethylpropyleneamine oxime), ECD (Ethyl cystine dimer) ve I-123 ile işaretlenmiş IMP'dir (iodoamphetamine). Ayrıca kolinerjik, dopaminerjik, serotonerjik reseptörler ve opioid reseptörleri ile çalışmak için I-123 ile işaretlenmiş bileşikler mevcuttur (Wagner 1995).

## PET

PET, pozitron yayan radyoaktif maddelerin vücutta verildikten sonra uğradıkları dağılımı görüntülemek yoluyla dokuların ve organların metabolizma ile kan akımı gibi fizyolojik özelliklerini ve bunların çeşitli patofizyolojik koşullarda uğradığı değişimleri değerlendiren bir nükleer tıp yöntemidir.

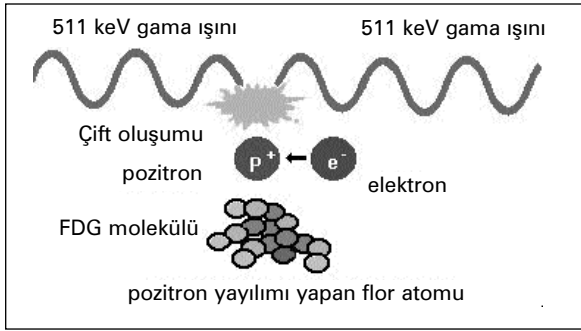
PET görüntüleri, diğer nükleer tıp görüntülerinde olduğu gibi, anatomik yapıyı göstermekten çok fizyolojik bilgileri içermektedir. PET yönteminin uzaysal görüntü rezolüsyonu (çözünürlük) radyolojik tomografi yöntemlerine göre daha kötüdür. Bu nedenle anatomik yapıyı göstermede ve yapısal değişiklikleri ortaya koymada PET, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin yerini alamaz, sadece fonksiyonel ve metabolik bilgiler sağlayarak bu yöntemleri tamamlayıcı rol oynar.

PET tekniğinde, organik moleküllerin bileşimine

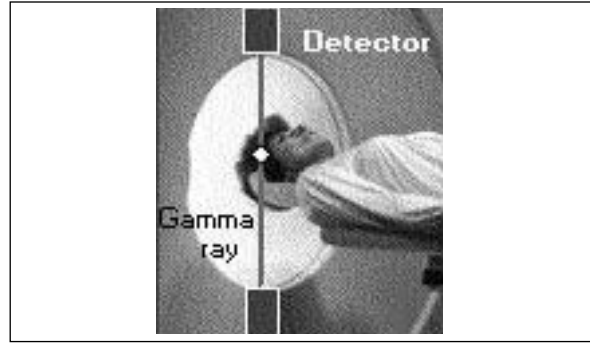
katılan elementlerin pozitron yayıcı izotopları kullanılır. Böylece, çeşitli makromoleküllerin metabolizma ve kan akımı gibi temel fizyolojik parametrelerini yansıtan görüntüler elde edilir (parametrik görüntüleme). Kullanılan radyoframasötiğin özelliğine göre değişik metabolik ve fonksiyonel parametreler PET yöntemi ile in vivo olarak görüntülenir. Örneğin, kan akımı, oksijen kullanımı, glukoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması ve estrogen reseptör dağılımı PET'in en yaygın kullanıldığı parametrelerdir. Birçok patofizyolojik durumda, henüz yapısal bozuklukların oluşmadığı dönemde, oluşabilen fonksiyonel veya metabolik değişiklikler saptanabildiği için hastalıkların erken tanısı mümkün olur. Ayrıca bilinen yapısal değişikliklerin metabolik veya biyokimyasal aktivitelerini ortaya koyarak ayırıcı tanıya da yardımcı olur.

PET diğer nükleer tıp yöntemleri gibi emisyon (yayılım) tekniğine dayalı bir görüntüleme sistemidir. Emisyon görüntülemesinde hastaya verilen bir radyonüklidin veya radyofarmasötiğin yaydıkları gama ışınları, dışarıdan saptanarak vücut içindeki dağılımları ölçülür veya görüntüye çevrilir. PET ile yumuşak dokuların neden olduğu atenüasyon (ışının şiddetinde zayıflama) etkisi hesaba katıldığı için görüntü artefaktları daha azdır ve mutlak nicel (kantitatif) değerlendirmeler yapılabilir.

PET yönteminde kullanılan radyonüklidler düşük atom numaralı ve kısa yarı ömürlü elementlerdir. Canlı organizmalar, yapıtaşları hidrojen, oksijen, karbon ve azot atomları olan makromoleküllerden oluşmuşlardır. Bu elementlerin vücut dışından saptanabilen izotopları, sadece pozitron yayan çekirdekleridir. Bu tür çekirdeklerde, nötron sayısının proton sayısından daha az olması nedeniyle, çekirdekteki bir proton nötrona dönüşür ve bu sırada bir pozitron yayılır. Pozitron ( $\beta^+$ ), zıt elektriksel yüküne karşın elektron ile eş ağırlıkta olan bir partiküldür. PET uygulamalarında kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler; F-18 (flor), C-11 (karbon), N-13 (azot) ve O-15'dir (oksijen). Siklotronda yapay olarak oluşturulan bu radyonüklidler, bozunurken çekirdekten pozitron partikülü fırlatırlar. Bu partikül ortamda kısa bir mesafe ilerledikten sonra başka bir atomun elektronu ile çarpışır. Bu çarpışmada, iki kütle yok olur



**Resim 1.** F-18 FDG (Fluoro-2-deoxy-D-glucose) molekülünden pozitron yayılımı ve çift oluşumu.

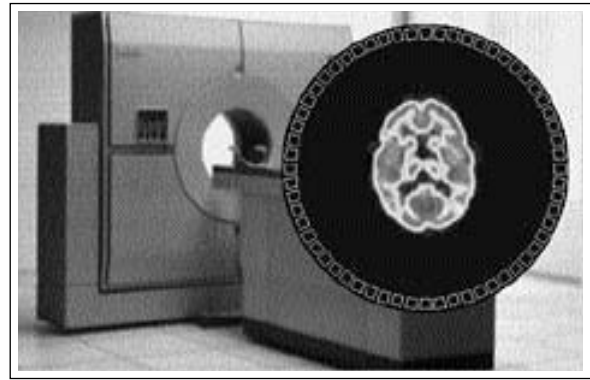


**Resim 2.** PET kamerasında beyin görüntülemesi sırasında yayılan gama ışınlarının saptanması.

ve enerjiye dönüşerek birbirine zıt hareket eden 511 keV (kilo elektron volt) sabit enerjide iki gama ışını oluşur. Bu olay "Pozitron yok olması" veya "Çift oluşumu" olarak isimlendirilir (Resim 1). C-11, N-13 ve O-15 çok kısa yarı ömürleri (2-20 dakika) nedeniyle merkezler arasında taşınmazlar. İdeal olarak bu radyonüklidlerin üretildiği siklotron ünitesinin PET kamerasının yanı başında olması gerekmektedir. Ancak 110 dakika yarı ömrü nedeniyle F-18 ve bununla işaretlenmiş radyofarmasötikler, belirli mesafelere dağıtılabilir.

PET kamerası bilgisayarlı tomografi cihazına benzerdir. Dairesel tarzda düzenlenmiş yakalama ünitesinin iç yüzeyi, yüksek enerjili 511 keV gama ışınlarını durdurabilecek bismut germanyum oksit (BGO) kristal paketlerden oluşan çok sayıda detektör ve diğer elektronik ünitelerle kaplanmıştır. Karşılıklı her detektör çifti ancak aynı anda birer foton saptarsa, bunun bir çift oluşumu olayı olduğunu anlar ve sistemi kaydeder (Elektronik Deteksiyon) (Resim 2). PET kameralarında diğer nükleer tıp kameralarından farklı olarak ışınların sadece belirli bir yönden gelenlerinin detektöre çarpmasını sağlayan kurşun kolimatörler bulunmaz. Bu sayede sayım etkinliği büyük oranda artar (yaklaşık 105 misli). Eş zamanlı deteksiyon nedeniyle PET kameralarında foton saçılması olmaz ve görüntü kalitesi yükselir. PET kameralarında uzaysal rezolüsyon 5-7 mm iken gama kameralarda 12-15 mm'dir (Koeppel ve Hutchins 1992).

Toplanan görüntülerin tomografik görüntü haline getirilmesi işlemine rekonstrüksiyon adı verilir. Bu işlem, diğer tomografik görüntüleme yöntemlerinde (BT, MRG ve SPECT) yapılan rekonstrüksiyon ile aynı prensiplere dayanır (Resim 3). Elde edilen görüntüler orijinal radyoaktivite dağılımını yansıtır ancak bulanıktır ve matematiksel bir işlem olan filtreleme ile gözle değerlendirilebilir hale gelirler.



**Resim 3.** PET kamerası ve F-18 FDG kullanılarak elde edilen beyin transaksiyel tomografik kesitsel görüntüsü.

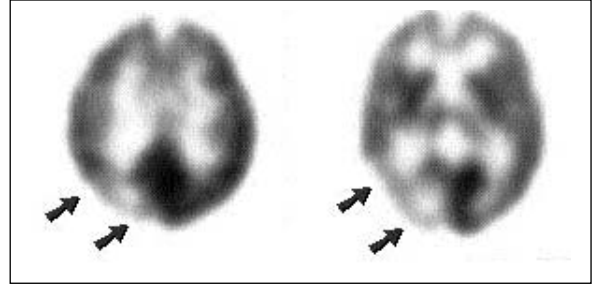
PET görüntüleri mutlak nicel değerlerle metabolik parametreleri yansıtan görüntüler haline getirilebilir. Bunun için atenuasyon (ışığın veya yayılımın şiddetinde azalma) düzeltilmesi yapılmış PET görüntüleri, arteriyel kan sayımları (veya bunu indirekt olarak veren bir parametre) ve bir model kullanılır. Böylece örneğin glukoz veya yağ asitlerinin metabolizmasını veya beyin kan akımını bölgesel olarak ve mutlak değeri ile gösteren parametrik görüntüler elde edilir.

Bölgesel serebral kan akımı ölçümü için en çok kullanılan PET radyofarmasötüğü O-15 ile işaretli su (H<sub>2</sub>O)'dur. Bölgesel kan akımı değerleri, bölgesel glukoz kullanımına paralellik gösterir ve kortikal

nöronların uyarılması ile hızla değişir. Gri cevher için ölçülen normal bölgesel kan akımı 70 ml/100 gr/dakika ve beyaz cevher için ise 20 ml/100 gr/dakika olarak bildirilmiştir (Orrison ve ark. 1995). Bölgesel serebral glukoz kullanım hızları da, F-18 ile işaretli fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) kullanılarak elde edilir ve normal değerlerinin gri cevher için 20-60  $\mu\text{mol}/100 \text{ gr/dakika}$ , beyaz cevher için 10-20  $\mu\text{mol}/100 \text{ gr/dakika}$  olduğu gösterilmiştir (Orrison ve ark. 1995). Her iki yöntem de arteriyel kan örneklenmesi ve matematiksel işlemler gerektirmektedir ve teknik olarak güçlükler içermektedir.

Radyoaktif maddenin belirlenen bir bölgede tutulan miktarının enjekte edilen miktara oranını veren yarı-kantitatif bir değerlendirme, "Standart Uptake Value" (SUV), daha kolay yapıldığı ve arteriyel kan toplanmasını gerektirmediği için belirli amaçlarla yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu değer 2.5'ten yüksek olması ilgili lezyonun hipermetabolik olduğunu gösterir (Sönmezoğlu 2001). İzlenen atipik metabolizmalı odaklar, mutlaka yakın zamanda yapılmış anatomik görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmelidir. Son zamanlarda anatomik görüntülerle PET görüntülerini üst üste koyabilen veya aynı anda hem PET ve hem de BT yapabilen sistemler geliştirilmiştir (Wagner 1995).

Rutin klinik uygulamalarda en çok kabul gören ve kullanılan PET parametresi glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla F-18 ile işaretli FDG bileşiği kullanılmaktadır. Bütün PET çalışmalarının %80'ini FDG PET çalışmaları oluşturmaktadır. FDG hücre içine glukozun izlediği yollardan girer, heksokinaz enzimi yardımı ile fosforilize edilir, ancak daha öteye metabolize olmaz ve hücre içinde kalır. Böylece belirli bir dokuda FDG'nin birikme hızı o dokunun glukozu metabolizma etme hızını yansıtır. Glukoz kullanımı ve metabolizması artmış dokular, daha çok FDG tutmaları nedeniyle, elde edilen PET görüntülerinde normal dokulara göre daha yüksek sayım yoğunluğu gösteren odaklar olarak karşımıza çıkarlar. Bunun tersi glukoz kullanımı azalmış dokular, örneğin epileptojenik bölgeler veya skar alanları PET görüntülerinde normal dokulara göre düşük sayım gösteren odaklar şeklinde görünürler (Resim 4). Normalde gri kortekste yüksek miktarda glukoz kullanımından



**Resim 4.** Bir epilepsi hastasının inter-iktal dönemde çekilen FDG PET görüntülerinde epileptik odak hipometabolik olarak izlenmektedir.

dolayı beyin yüksek miktarda FDG tutar. FDG beyinde metabolik hızın ve kan akımının yüksek olduğu yerlerde daha fazla tutulur.

FDG-PET çalışması için glukoz seviyesinin 60-150 mg/dl olması gerekir. Glukoz seviyesi daha düşük veya yüksek ise çalışma ertelenir. Hastanın asgari 4 saat aç olması, insülin ve oral antidiyabetik ilaçların kesilmesi gerekir. Glukoz seviyesi ölçüldükten sonra damar yolu açılarak 10-15 mCi (miliküri) FDG enjekte edilir. Çocuklarda doz vücut yüzeyine göre ayarlanır (Asgari doz 1 mCi). FDG enjeksiyonundan sonra hasta, sakin bir ortamda hareketsiz olarak 45-60 dakika bekletilir (Sönmezoğlu 2001).

PET çalışmaları sonucunda hastanın alacağı tüm vücut dozu 7.2-10 mSv'dir. Alınan radyasyon dozunun bu denli küçük olması nedeniyle, FDG-PET çalışmaları küçük çocuklara da uygulanabilmekte ve gerekirse kısa süreli aralıklarla tekrarlanabilmektedir. FDG'nin başka bir yan etkisi olmaması ve yarı ömrünün kısa olması nedeniyle, FDG-PET çalışması sonrası hasta normal yaşamına dönebilir.

PET yaygın olarak; Alzheimer hastalığının erken tanısı ve diğer demans tiplerinin ayırıcı tanısında, ayrıca cerrahi tedavi düşünülen medikal tedaviye dirençli epileptik olguların değerlendirilmesinde kullanılır. FDG-PET ile bilateral simetrik parieto-okspital kortekste glukoz metabolizmasının azalması Alzheimer hastalığının erken dönemi için özgün bir bulgudur (Frey ve ark. 1998). Epileptojenik odakların ise iktal dönemde yüksek metabolik aktivite ve perfüzyon; interiktal dönemde ise düşük metabolik aktivite ve perfüzyon

yon gösterdikleri bildirilmiştir (Delbeke ve ark. 1996). PET nörolojik ve psikiyatrik bozuklukları olduğu kadar normal beyin gelişimi ve işlevlerini çalışmak için de kullanılmıştır. Reseptörlere özgül-

lük gösteren radyoaktif madde ile işaretlenmiş bileşiklerle, psikoterapötik ilaçların bu reseptörlere bağlanma özellikleri araştırılmıştır.

#### KAYNAKLAR

Costa DC, Pilowsky LS, Ell PJ (1999) Nuclear medicine in neurology and psychiatry. *Lancet*, 354:1107-1111.

Delbeke D, Lawrence SK, Abou-khalil BW ve ark. (1996) Postsurgical outcome of patients with uncontrolled complex partial seizures and temporal lobe hypometabolism on FDG-positron emission tomography. *Investigative Radiology*, 31:261-266.

Frey KA, Minoshima S, Kuhl DE (1998) Neurochemical imaging of Alzheimer's disease and other degenerative dementias. *J Nucl Med*, 42:166-178.

Kaplan HI, Sadock BJ (1998) *Synopsis of Psychiatry*, 8. Baskı, Williams and Wilkins, s.122-135.

Koeppel RA, Hutchins GD (1992) Instrumentation for Positron Emission Tomography: Tomographs and Data Processing and Display Systems. *Seminars in Nuclear Medicine*, 22(3):162-181.

Sönmezoğlu K (2001) *Pozitron Emisyon Tomografi Bülteni*, 1(1):1-8.

Wagner Jr. HN (1995) *Principles of Nuclear Medicine*, 2. Baskı, W.B. Saunders Company, s.584-594.

Orrison Jr. WW, Lewine JD, Sanders JA (1995) *Functional Brain Imaging*, 1. Baskı, Mosby-Year Book, s.190-193.

Phelps ME, Grafton S, Mazziotta J ve ark. *Clinical PET-Neurology*, www.crump.ucla.edu/lpp/clinpetneuro.