



STRÅLDOSEN KAN SÄNKAS

vid FDG-PET

“FDG-PET är väl etablerad som en robust och känslig metod för att påvisa eller utesluta neurodegenerativ sjukdom vid oklara symptom.”

Avancerad hjärnabbildning blir allt vanligare vid demensdiagnostik. Ny forskning visar att det går att minska stråldosen avsevärt vid PET-undersökning med likvärdigt resultat. Därmed öppnas nya möjligheter skriver **David Fällmar**, ST-läkare i Bild- och funktionsmedicin, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

Ett världsomspännande demografiskt skifte äger för närvarande rum, med ett hastigt stigande antal äldre. Eftersom risken att insjukna i neurodegenerativa sjukdomar stiger med ökande ålder, så kommer förekomsten av dessa att öka påtagligt. År 2015 uppskattades antalet människor i världen med demenssjukdom till 46,8 miljoner – och enligt prognoser kommer den siffran att stiga till 131,5 miljoner till år 2050.¹ Även Parkinsons sjukdom och andra neurodegenerativa sjukdomar förväntas öka i prevalens.

Neuroradiologiska hjärnabbildningsmetoder, oftast med datortomografi (DT), har traditionellt använts för att värdera förekomst av cerebrovaskulär sjukdom, samt för att utesluta andra behandlingsbara orsaker till symtomen, som till exempel hjärntumör. I takt med att bildkvaliteten och kunskapen om sjukdomarna har ökat, så har fokus glidit över till att även påvisa fynd som kan stärka den kliniska diagnosmisstanken, eftersom en del direkta och indirekta tecken kan ses på bilderna. Vid neurodegenerativa demenssjukdomar, progressiv supranukleär pares och multipel systematrofi kan man se olika mönster av atrofi som kan tala för eller emot vissa diagnoser. I tidigt sjukdomsskede är detta inte särskilt uttalat, och ibland är

det svårt att skilja patologisk atrofi från normalt åldrande. Därför krävs det andra avbildningsmetoder med större känslighet. Perfusion och glukosmetabolism kan mätas och avbildas med funktionella metoder. Sådana metoder har större chans att hitta sjukdomarna i tidigt skede. Glukosmetabolism i hjärnbarken kan avbildas med positronemissionstomografi (PET) genom att spåra omsättningen av en injicerad positronemitterande sockeranalogue, ¹⁸F-fluorodeoxyglukos (FDG).

DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

FDG-PET är väl etablerad som en robust och känslig metod för att påvisa eller utesluta neurodegenerativ sjukdom vid oklara symptom. Vid misstänkt demens kan metoden påvisa tydliga nedsättningar tidigare än neuropsykologiska tester.² Flera studier har visat att nedsatt glukosupptag i bland annat posteriora gyrus cinguli kan ses hos patienter med Alzheimers sjukdom redan innan de uppfyller kliniska demenskriterier.³ Undersökning med FDG-PET kan ofta bidra differentialdiagnostiskt hos patienter med kliniskt svårtolkad demenssjukdom eftersom de olika demenssjukdomarna har olika nedsättningsmönster.⁴ Alzheimerdemens med tidigt frontalt engagemang tillhör de svårare dif-

ferentialdiagnoserna, eftersom nedsättningsmönstret i stor utsträckning kan likna frontotemporal demens. Hos andra patienter kan en frontotemporal demens ha en mycket övertygande bild, inte minst vid semantisk demens som ofta har en mycket påtagligt sänkt metabolism i den mest anteriora delen av temporalloben. Lewykroppsdemens kan inte pålitligt diagnostiseras med morfologisk neuroradiologi, eftersom sjukdomen inte har något utpräglat atrofimönster. Nuklearmedicinsk undersökning av dopaminsystemet blir ofta nödvändig, men sjukdomen kan också ha en typisk bild på FDG-PET, med en temporoparietal och occipital nedsättning, i kombination med bevarad metabolism i precuneus och posteriora gyrus cinguli.

Parkinsons sjukdom och parkinson-plus-syndrom kan påvisas i tidigt skede med dopamintransporterscintigrafi (Dat-Scan) eller PE2I-PET, men sjukdomarna kan då inte säkert skiljas från varandra. Atofimönster på morfologisk undersökning (i praktiken magnetresonanstomografi, MRT) kan ge viss vägledning, men differentialdiagnostiken blir tydligare med FDG-PET.

För att underlätta diagnostiken omvandlar man ofta PET-bilderna till så kallade Z-score-kartor, vilket har visats öka säkerheten hos bedömare, i synnerhet för de mindre erfarna.⁵ Den individuella bilden normaliseras, vilket innebär att den förvrängs något för att passa i ett standardiserat koordinatsystem. Därefter identifieras ett stort antal mätpunkter längs cortex, och den aktuella patientens mätvärden jämförs med en databas av friska kontrollpersoner. Ett statistiskt värde (Z-score) tas fram för varje mätpunkt som anger hur många standarddeviationer som det aktuella mätvärdet skiljer sig från motsvarande värde i normaldatabasen. Därefter "trösklar" man värdena så att endast de områden som har en signifikant nedsättning visas upp. Detta visas oftast som en 3D-renderad hjärnbild (patientens egna eller en standardhjärna), med färgkodade fläckar som visar områden med nedsatt upptag (Bild 1). Diagnostikern kan snabbt känna igen ett typiskt nedsättningsmönster. Det är viktigt att komma ihåg att dessa bilder har genomgått omfattande postprocessning, och det finns flera tekniska fallgropar som kan ge falskt positiva och falskt negativa resultat, och därför gran-

skar man alltid den oprocessade PET-bilden tillsammans med en morfologisk bild av patientens hjärna (DT eller MRT).

LÅGDOS FDG-PET

Trots att FDG-PET är mer aktuell än någonsin och har en hög efterfrågan är det vid det här laget en gammal metod. Moderna PET-kameror skiljer sig avsevärt från äldre, bland annat genom att de alltid kombineras med en DT eller MR, alltid har "tredimensionell avläsning" och ofta har teknologiskt avancerade tilläggfunktioner som time-of-flight-detektion. En minst lika stor utveckling har skett på mjukvarusidan, där gammaldags bildrekonstruktion med filtrerad bakåtprojektion har bytts mot iterativa rekonstruktioner. Förslag på dosering av FDG finns i publicerade riktlinjer^{6,7} och är baserade på många års klinisk och vetenskaplig praxis. En normal dos FDG ligger ofta mellan 200 och 400 megabecquerel (MBq), exempelvis kan man ge 3 MBq per kilo kroppsvikt (ibland mer). Den effektiva stråldosen som patienten erhåller är i storleksordningen 4–5 millisievert (mSv), vilket är i samma storleksordning som vad man får av en datortomografiundersökning av buken. Denna stråldos är å ena sidan inte försumbar, men är å andra sidan sällan relevant på grund av patienternas ålder. Den teknologiska utveckling som ägt rum sedan mitten av 1990-talet borde medge en avsevärd dosminskning med väsentligen bibehållen bildkvalitet, vilket var uppslaget för ett forskningsprojekt som nu pågår på Akademiska sjukhuset i Uppsala.

En minskning av dosen vid FDG-PET har större betydelse än bara minskad strålbörda för en grupp äldre patienter med sannolik komorbiditet. Nuklearmedicinsk personal utsätts oundvikligen för icke-försumbara stråldoser eftersom det är själva patienten som är strålkällan. Den positronemitterande beståndsdel i FDG är fluor-18, vilken har en halveringstid på 110 minuter. FDG tillverkas därför ofta i en stor mängd tidigt på morgonen och ska räckas till alla patienter som undersöks den dagen. Den relativt generösa halveringstiden gör att man kan göra PET-undersökningar med fluor-18-baserade spårämnen utan att ha en tillgänglig

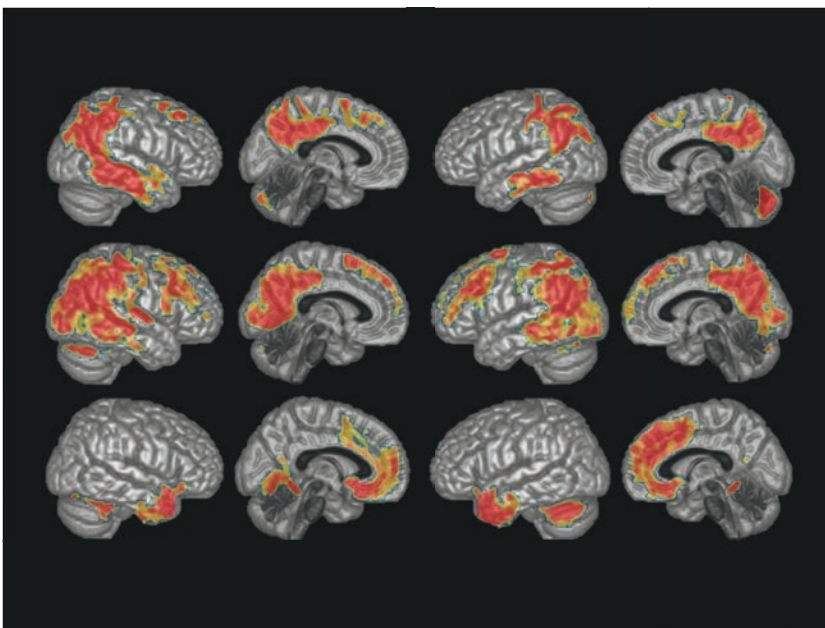


Bild 1. Z-score-kartor av tre typiska patientfall. Den övre raden visar en patient med Alzheimers sjukdom, raden i mitten en patient med Lewykroppsdemens och den nedre raden visar en patient med frontotemporal demens av semantisk typ (semantisk demens). Z-score-kartorna är framtagna med Hermes Brass och visar områden med signifikant nedsatt glukosmetabolism i gult och rött, överprojicerat på en standardhjärna i grått.

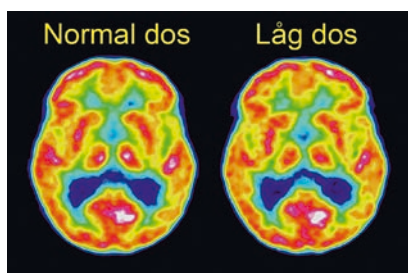


Bild 2. SUV-ratio erhållna med normal respektive låg dos FDG varierar med några enstaka procent. Ingen kliniskt relevant bias kunde påvisas i studien (Fällmar D, et al 2016).

cyklotron. Det innebär att man kan köpa in spårämnet från en annan stad eller till och med ett annat land. Om undersökningen kan göras med lägre dos ställer det lägre krav på den mängd som behövs och på tidpunkten som undersökningen ska genomföras på.

Andra vinster med en dosminskning är dock av ännu större betydelse. Friska försökspersoner kan rekryteras till forskningsstudier med en betydligt mer liberal hållning än vad tidigare har varit möjligt. Detta gäller i synnerhet unga människor eftersom strålkänsligheten är betydligt större ju yngre man är. Med en påtagligt sänkt dos blir även undersökningar av barn mindre kontroversiell. Den andra stora vinsten med en sänkt dos är att ett upplägg med upprepade undersökningar blir tänkbar. Möjligheterna att mäta hastigheten på försämring vid ett sjukdomsförlopp eller att monitorera effekt av ett läkemedel eller annan behandling öppnar sig.

PÅGÅENDE FORSKNING

I december 2016 försvarade jag min avhandling "Visual assessment of perfusion and metabolism in neurodegenerative dementia",⁸ som innehöll två delarbeten om FDG-PET i låg dos. Delarbete två utgjordes av en publicerad artikel där vi undersökt PET-bilder erhållna från normal, låg och ultralåg dos FDG.⁹ Åtta patienter med neurodegenerativ demenssjukdom och 17 friska försökspersoner genomgick två FDG-PET vid separata tillfällen, där den ena undersökningen gjordes efter en normal dos (3 MBq/kg) och den andra undersökningen efter en fjärdedels dos (0,75 MBq/kg). Den uppmätta signalen vid en PET-undersökning omvandlas ofta

till SUV-värden (standard uptake value). När man undersöker hjärnan gör man ofta kvoter mellan SUV-värdet i olika regioner och en referensregion, som kan vara cerebellum, pons eller ett medelvärde från hela hjärnan. Dessa kvoter kallas SUV-ratio och är ett användbart sätt att värdera regionala avvikelser i glukosupptag. Vår studie visar att SUV-ratio erhållna med normal och låg dos varierade med några enstaka procent och att ingen kliniskt relevant bias kunde påvisas (Bild 2). Ytterligare fem försökspersoner genomgick undersökningar med normal och ultralåg dos, med endast en tiondels normal dos. Hos dessa var variationen i SUV-kvoter något större, men fortfarande i storleksordningen enstaka procent.

Delarbete tre i avhandlingen utgjordes av ett opublicerat manuskript där vi jämför diagnostiska egenskaper hos Z-score-kartor baserade på ovan nämnda lågdosundersökningar. Samtidigt som projektet fortlöper har PET-centrum vid Akademiska sjukhuset i Uppsala nu gått ned avsevärt i den FDG-dos som används vid kliniska undersökningar av hjärnan. Detta innebär en vinst för både patienter och personal, samt en minskad kostnad och ökad flexibilitet vid bokning. Vilka implikationer som projektet får för framtida forskning, både med avseende på vad man undersöker, hur man lägger upp studierna och vilka man inkluderar, återstår att se.

SAMMANFATTNING

Dosen som ges vid en FDG-PET-undersökning av hjärnan kan sänkas påtagligt jämfört med nuvarande praxis, med väsentligen bibehållen bildkvalitet. Detta kan få fördelaktiga kliniska konsekvenser och öppnar upp helt nya möjligheter för forskningsprojekt, både vad gäller inklusion av friska försökspersoner och vad gäller studieupplägg med upprepade undersökningar. Det är ingen underdrift att påstå att FDG-PET är ett kraftfullt och användbart redskap, som trots sin ålder känns mer aktuell än någonsin.



DAVID FÄLLMAR
ST-läkare i Bild- och funktionsmedicin,
Akademiska sjukhuset,
Uppsala
david.fallmar@radiol.uu.se

REFERENSER

1. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. World Alzheimer Report 2015 [online]. Available at: <http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>. Accessed 2016-02-11.
2. Drzezga A. Diagnosis of Alzheimer's disease with [18F]PET in mild and asymptomatic stages. *Behav Neurol* 2009; 21:101-115.
3. Shivamurthy VK, Tahari AK, Marcus C, Subramaniam RM. Brain FDG PET and the diagnosis of dementia. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204:W76-85.
4. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 2014; 34:684-701.
5. Lehman VT, Carter RE, Claassen DO, et al. Visual assessment versus quantitative three-dimensional stereotactic surface projection fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Clin Nucl Med* 2012; 37:721-726.
6. Waxman AD, Herholz K, D.H. L, et al. Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for FDG PET Brain Imaging, Version 1.02009.
7. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borcht T, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2009; 36:2103-2110.
8. Fällmar D. Visual assessment of perfusion and metabolism in neurodegenerative dementia. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis, 2016, 65 s. 2016.
9. Fällmar D, Lilja J, Kilander L, et al. Validation of true low-dose 18F-FDG PET of the brain. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6:269-276.