



Ağrı Görüntülemeye Yenilikler

Developments in Pain Imaging

Çiğdem Soydal, Mine Araz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Kronik ağrı nedeninin ortaya konması için yaygın olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemler kullanılmaktadır. Radyolojik yöntemlerin sağladığı anatomik bilgi dışında kemik, eklem ve çevre yumuşak dokularda ağrıya neden olabilecek farklı patolojilerin görüntülenmesinde kullanılacak farklı metabolik değişiklikleri görüntüleyen kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi nükleer tıp yöntemleri bulunmaktadır. Son yıllarda ağrı görüntülemesinde bu anatomik ve metabolik görüntüleme yöntemlerinin kombine olarak uygulandığı tek foton emisyon tomografisi (SPECT)/BT ve PET/MR gibi hibrit görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Son birkaç dekattır kemik sintigrafisinin hibrit SPECT/BT kameraları ile uygulanmaya başlanması ile daha yüksek uzaysal rezolüsyon ve anatomik lokalizasyon sağlamak mümkün olmuştur. Bu nedenle özellikle vertebral kökenli ağrılarının değerlendirilmesinde SPECT/BT ile kemik sintigrafisinin yeri hakkında klinik çalışmalar yapılmıştır. Kemik SPECT/BT ile ilgili çalışmaların en önemli kısıtlılığı aktivite tutulumunun osteoblastik aktivite artışı ile sınırlı olması, enflamasyon gibi diğer değişiklikleri ortaya koyamamasıdır. Bu nedenle günümüzde ağrı görüntülemeye farklı metabolik yolları görüntüleyebilen radyonüklidler ile yapılan ve MRG ile kombine edilebilen PET görüntüleme daha ön plana çıkmaktadır. Ağrı görüntülemeye PET/MR uygulamalarının başında en yaygın kullanılan PET radyofarmasötici olan F-18-FDG ile yapılan PET/MRG çalışmaları gelmektedir. F-18-FDG PET/MRG, MRG komponenti sayesinde eklem anatomik anomalilerin ve PET sayesinde hipermetabolik/enflamatuvar patolojilerin saptanmasına izin veren, kronik ağrı nedenlerinin ortaya konulmasında umut vadeden bir yöntemdir. Ağrı görüntülemesinde kullanılacak bir diğer PET radyofarmasötici F-18-Sodyum floriddir (NaF). Ancak dejeneratif kemik hastalıklarındaki kullanımı ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda F-18-NaF ile PET/MR'nin henüz MR bulguları gelişmeden metabolik değişiklikleri saptayabildiği

Abstract

In order to determine the etiology of chronic pain, radiological imaging tools like computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are usually used. Except for the anatomical data that the radiological imaging methods provide, there are nuclear medicine imaging methods like bone scintigraphy and positron emission tomography (PET) which are used to demonstrate metabolic changes in the bone, joint and neighbouring soft tissue which may cause pain. Recently, hybrid imaging methods combining anatomical and metabolic imaging like single photon emission computed tomography (SPECT)/CT and PET/MR have been introduced. In the last decades, imaging with higher resolution and providing anatomical localisation have been possible thanks to bone scintigraphy performed with hybrid SPECT/CT. This is why clinical studies have been performed especially about the role of bone SPECT/CT in the evaluation of pain originating from vertebra. The major limitation of the studies with bone SPECT/CT is that the uptake of radiopharmaceutical is limited to increase in osteoblastic activity and that changes like inflammation cannot be diagnosed. So, PET imaging combined with MR and performed with radiopharmaceuticals imaging different metabolic pathways come forward. PET/MR studies performed with the most commonly used radiopharmaceutical, F-18-FDG, come first among the studies on PET/MR in pain imaging. While F-18-FDG PET/MR imaging provides anatomical abnormalities of the joint with MRI component and hypermetabolic/inflammatory pathologies with PET component, it is a promising imaging tool for diagnosing the causes of chronic pain. Another PET radiopharmaceutical in pain imaging is F-18-sodium fluoride (NaF). However, data about its use in degenerative bone diseases is limited. It has been reported that metabolic changes can be detected before MRI changes appear. Sigma-1 receptor (S1R) is especially localized in the endoplasmic

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Mine Araz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 313 77 01 E-posta: csoyodal@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6467-618X

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

gösterilmiştir. Sigma-1 (S1R) reseptörü nöropatik ağrı başta olmak üzere pek çok nörolojik hastalıkta rol oynayan, santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan, özellikle endoplazmik retikülumda lokalize olan organeller arası bir sinyal düzenleyici reseptördür. Bu reseptörü hedef alan F-18-FTC-146 [6-(3-(18F)floropropil)-3-(2-(azepan-1)etil)benzo(d)thiazol-2], S1R reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan bir radyofarmasötiktir. Henüz çok yeni bir radyofarmasötik olması nedeni ile ağrı görüntülemesindeki yerinin belirlenmesi için mevcut bulguların daha fazla klinik çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir. Halihazırda mevcut sonuçlar bu yeni görüntüleme yönteminin ağrı görüntülemesinde umut vadeden bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ağrı görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme

reticulum as a signal modulating receptor which plays role in the pathophysiology of many neurological diseases, mainly neuropathic pain, is found extensively in the central nervous system. F-18- FTC-146 [6-(3-(18F)fluoropropyl)-3-(2-(azepan-1)ethyl)benzo(d)thiazol-2] is a radiopharmaceutical which targets this receptor and binds with high affinity. Because it is a very recently developed radiopharmaceutical, the available findings are needed to be supported by further clinical trials. Already existing results show that this imaging method is a promising tool in pain imaging.

Keywords: Pain imaging, positron emission tomography, magnetic resonance imaging

Giriş

Kronik ağrı nedeninin ortaya konması etiyojolojiye yönelik tedavi olanağı sağlayacağı için yaşam kalitesinin artırılması açısından kritik öneme sahiptir. Günümüzde bu endikasyon ile uygulanacak objektif bir tanısal yöntem mevcut değildir. Yaygın olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemler kullanılmaktadır (1,2). Ancak bu yöntemler hastaların bir kısmında ağrı etiyojisinin ortaya konulmasında yetersiz kalmaktadır. Radyolojik yöntemlerin sağladığı anatomik bilgi dışında kemik, eklem ve çevre yumuşak dokularda ağrıya neden olabilecek farklı patolojilerin görüntülenmesinde kullanılacak farklı metabolik değişiklikleri görüntüleyebilecek kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi nükleer tıp yöntemleri bulunmaktadır. Son yıllarda ağrı görüntülemesinde bu anatomik ve metabolik görüntüleme yöntemlerinin kombine olarak uygulandığı tek foton emisyon tomografisi (SPECT)/BT ve PET/MRG gibi hibrit görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır (1). Bu derlemede ağrı görüntüleme hibrit görüntüleme uygulamaları ile ilgili güncel literatür bilgisini sunmak amaçlanmıştır.

Derleme

Teknesyum-99m (Tc-99m) işaretli bifosfonat bileşikleriyle kemik sintigrafisi iskelet sisteminin görüntülenmesinde uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Tc-99m işaretli bifosfonat bileşikleriyle iskelet sisteminde osteoblastik aktivite artışı olan bölgelerde non-spesifik olarak tutulum gösterir. Ancak klasik olarak yapılan planar görüntüleme olası ağrı etiyojisini ortaya koymak

için yeterli uzaysal rezolüsyona sahip değildir. Buna karşın son birkaç dekattır kemik sintigrafisinin hibrit SPECT/BT kameraları ile uygulanmaya başlanması ile daha yüksek uzaysal rezolüsyon ve anatomik lokalizasyon sağlamak mümkün olmuştur (3). Bu nedenle özellikle vertebral kökenli ağrıların değerlendirilmesinde SPECT/BT ile kemik sintigrafisinin yeri hakkında klinik çalışmalar yapılmıştır. Harisankar ve ark. (4) faset eklem kökenli kronik ağrı yakınması olan 30 hasta ile yaptıkları SPECT/BT çalışmasında kesitsel görüntüleme yapılması ve BT komponentinin mevcut olması sayesinde skleroz ve vakum fenomeni gibi bulguların saptanma olasılığının arttığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada bel ağrısı yakınması olan hastaların bir grubuna SPECT/BT ile kemik sintigrafisi yapılarak diğer gruba ise yapılmadan lokal anesteziyle sinir blokajı yapılmış ve SPECT/BT görüntüleme yapılan grupta hastaların tedavi yanıt oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Benzer şekilde McDonald ve ark. (6) SPECT/BT bulgularına göre lokal anestezi ve steroid enjeksiyonu yapılan hastalarda ortalama ağrı skorunun $7,2 \pm 1,3$ 'ten $2,8 \pm 2,6$ 'ya düştüğünü bildirmişlerdir. Kemik SPECT/BT ile ilgili çalışmaların en önemli kısıtlılığı aktivite tutulumunun osteoblastik aktivite artışı ile sınırlı olması, enflamasyon gibi diğer değişiklikleri ortaya koyamamasıdır. Bunun yanında BT'nin kemik görüntüleme üzerindeki üstün başarısına rağmen ağrıya neden olabilecek kartilaj, eklem kapsülü ve çevre diğer yumuşak dokulara ait patolojileri ortaya koymada MRG üstünlüğü tartışılmazdır. Bu nedenle günümüzde ağrı görüntüleme farklı metabolik yolları görüntüleyebilen radyonüklidlerle yapılan ve MRG ile kombine edilebilen PET görüntüleme daha ön plana çıkmaktadır.

PET pek çok onkolojik hastada tanı, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve yeniden evreleme amacı ile yaygın olarak uygulanmaktadır. Her ne endikasyon ile uygulanırsa uygulansın PET görüntüleme sırasında hastaların bir kısmında metastatik kökenli olmayan kemik, eklem ve yumuşak doku aktivite tutulumları izlenebilmektedir. Ayrıntılı bir anamnez alındığında bu bölgelerin bir kısmında hastaların kronik ağrı yakınması olduğu bilgisine ulaşılabilir. Ağrıya sebep olan patolojilerin pek çoğu bir takım metabolik değişikliklere yol açarak PET görüntüleme farklı mekanizmalar ile tutulum gösteren farklı radyofarmasötiklerin tutulumuna yol açabilir. Bu nedenle son yıllarda geliştirilen ve sınırlı sayıda da olsa ulaşılabilir bir görüntüleme yöntemi olan hibrit PET/MRG görüntülemenin ağrı görüntülemesinde kullanımı gündeme gelmiştir. PET/MRG kemik, eklem kartilajı ve diğer yumuşak dokuların görüntülenmesinde metabolik ve anatomik bilgiyi bir arada sağlayan duyarlı bir görüntüleme yöntemidir.

Ağrı görüntüleme PET/MR uygulamalarının başında en yaygın kullanılan PET radyofarmasötiği olan F-18-Florodeoksiglukoz (F-18-FDG) ile yapılan PET/MRG çalışmaları gelmektedir. F-18-FDG, F-18 ile işaretlenmiş bir glukoz analogudur ve GLUT reseptörleri aracılığı ile hücre içine alınarak yüksek metabolik aktivite sahip malign lezyonların yanında enflamatuvar süreçlerin de görüntülenmesinde kullanılabilir. F-18-FDG PET/MRG, MRG komponenti sayesinde eklem anatomik anomalilerin ve PET sayesinde hipermetabolik/enflamatuvar patolojilerin saptanmasına izin veren, kronik ağrı nedenlerinin ortaya konulmasında umut vadeden bir yöntemdir (7,8). Kronik siyatik ağrısı olan 9 hastanın ve 5 sağlıklı gönüllünün F-18-FDG PET/MRG bulgularının karşılaştırıldığı çalışmada, ağrısı olan tüm hastalarda aktivite tutulumları izlenmiş ve izlenen tutulum düzeyleri ağrı düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada F-18-FDG tutulumu yalnızca ilgili siyatik sinirde değil aynı zamanda faset eklem dejenerasyonu, pars defekti ve skar nöroma gibi ağrıya neden olan non-spinal lezyonlarda da izlenmiştir. Sonuç olarak kronik siyatik ağrıya neden olan faktörlerin ortaya konulmasında F-18-FDG PET/MRG'nin başarısı ortaya konulmuştur (9). Bir başka çalışmada Servikal Faset sendromu nedeni ile ağrısı olan 10 hastaya F-18-FDG PET/MRG uygulanmıştır. Sonrasında elde edilen görüntülerde F-18-FDG tutulumu gözlenen 6 hastada tutulum izlenen faset eklem bölgelerine blok tedavisi uygulanmıştır. PET/MRG'de tutulum izlenmeyen 4 hastada ise konvansiyonel yöntem ile maksimum faset eklem artrozu ve ağrı izlenen eklem blok tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında 4. hafta ve

3. ay kontrollerde başlangıçta F-18-FDG tutulumu olan hastaların blok tedavisi sonrasında ağrı düzeylerinde anlamlı azalma olurken, F-18-FDG tutulumu olmayan hastalarda belirgin bir yanıt izlenmemiştir. Sonuç olarak faset blok tedavisinden fayda görecektir hastaların seçiminde F-18-FDG PET/MRG'nin faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (10). Cipriano ve ark. (11) 9 yıllık kronik ayak ağrısı olan ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile ağrı etiyojisi ortaya konulamayan bir hastanın plantaris kas tendonundaki kronik rüptürün F-18-FDG PET/MR ile saptanmasını vaka bildirimi olarak sunmuşlardır. Tanı sonrası tendona yapılan cerrahi girişim ile hastanın ağrısı ortadan kaybolmuştur.

Ağrı görüntülemesinde kullanılabilecek bir diğer PET radyofarmasötiği; osteoblastik kemik matriksinde hidroksiapatit kristallerine kimyasal absorpsiyon yolu ile bağlanan ve osteoblastik aktivitenin noninvaziv olarak görüntülenebilmesini sağlayan F-18-Sodyum floriditir (NaF). Primer kemik tümörleri ve kemik metastazlarının değerlendirilmesi başta olmak üzere pek çok kemik hastalığının tanısında kullanımı yaygınlaşmaktadır. Ancak dejeneratif kemik hastalıklarındaki kullanımı ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Kogan ve ark. (12) 22 diz osteoartriti tanılı hastada F-18-NaF PET/MR bulgularını bildirmişlerdir. Yazarlar osteofit, sklerozis ve kemik iliği lezyonlarını içeren tüm subkondral lezyonlarda sağlıklı kemik dokusuna göre anlamlı düzeyde yüksek F-18-NaF tutulumu izlemişlerdir. Dahası bu çalışmada MRG'de subkondral lezyon izlenmeyen 172 hastada yüksek düzeyde F-18-NaF tutulumu izlenmiştir. Sonuç olarak F-18-NaF ile PET/MR görüntülemenin henüz MRG bulguları gelişmeden metabolik değişiklikleri gösterebileceği sözlülmüştür.

Sigma-1 reseptörü (S1R) nöropatik ağrı başta olmak üzere pek çok nörolojik hastalıkta rol oynayan, santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunan, özellikle endoplazmik retikulumda lokalize olan organeller arası bir sinyal düzenleyici reseptördür (13,14). Artmış S1R ekspresyonunun santral sinir sisteminde hipersensitiviteye yol açarak kronik ağrının patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir (13). Bu reseptörü hedef alan F-18- FTC-146 [(6-(3-(18F) floropropil)-3-(2-(azepan-1)etil)benzo(d)thiazol-2)], S1R reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanan bir radyofarmasötiktir. Bu radyofarmasötik ile yapılan klinik öncesi çalışmalar S1R reseptörlerinin *in vivo* görüntülenmesinde kullanılabileceğini göstermiştir (15,16). Ratlarda oluşturulan bir nöropatik ağrı modelinde bu ligandın PET/MRG ile birlikte kullanılması sinir hasarı olan bölgelerin saptanmasını başarı ile sağlamıştır. Dahası bu reseptörlerin radyoaktif

olmayan formlarının lokal olarak uygulanması ile S1R reseptörlerinin blokajı ağrının azalmasına yol açmıştır (14). F-18-FTC-146'nın biyodağılımı ve ilk klinik insan çalışması, sağlıklı gönüllüler ve kronik ağrı yakınması olan hastalar üzerinde incelenmiştir (17). Sağlıklı kişilerde S1R reseptörü bakımından zengin olan beyin bölgelerinde ve pankreas ve dalak gibi periferik organlarda fizyolojik tutulum izlenmiştir. Güncel bir olgu bildirimde 7 yıllık sebebi açıklanamayan diz ağrısı olan 50 yaşında bir kadın hastanın yapılan F-18-FTC-146 PET/MR görüntülemesinde interkondiler çentik düzeyinde fokal aktivite tutulumu izlenmiş ve bu alanda MRG'de düzensiz ancak şüpheli bir lezyon saptanmıştır. Lezyonun cerrahi eksizyonu sonrasında patolojik inceleme sonucunda intraartiküler sinovyal lipom saptanmış ve cerrahi sonrası hastanın ağrısı tümü ile kaybolmuştur (18). Henüz çok yeni bir radyofarmasötik olması nedeni ile ağrı görüntülemesindeki yerinin belirlenmesi için mevcut bulguların daha fazla klinik çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir. Mevcut sonuçlar yeni görüntüleme yönteminin ağrı görüntülemesinde umut vadeden bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Ağrı görüntülemesinde anatomik ve metabolik değişikliklerin bir arada değerlendirilmesine olanak sağlayan hibrit görüntüleme yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Özellikle faset eklem kaynaklı olduğu düşünülen ağrıların lokalizasyonunda ve tedavi planlamasında SPECT/BT ile yapılan kemik sintigrafisi faydalı olabilir. Ancak özellikle eklem kartilajı ya da diğer yumuşak doku komponentleri ile ilişkili olduğu düşünülen hastalarda F-18-FDG ile PET/MRG daha başarılı gibi görünmektedir. S1R reseptörlerini hedef alan PET radyofarmasötikleri ile görüntüleme gelecekte farklı ağrı etiyojilerinin ortaya konmasında başarı ile uygulanabilecek umut vadeden bir görüntüleme yöntemidir.

Kaynaklar

1. Yolcu YU, Lehman VT, Bhatti AUR, et al. Use of Hybrid Imaging Techniques in Diagnosis of Facet Joint Arthropathy: A Narrative Review of Three Modalities. *World Neurosurg* 2019;134:201-210.
2. Dolan AL, Ryan PJ, Arden NK, et al. The value of SPECT scans in identifying back pain likely to benefit from facet joint injection. *Br J Rheumatol* 1996;35:1269-1273.
3. Strobel K, Burger C, Seifert B, et al. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:W467-474.
4. Harisankar CNB, Mittal BR, Bhattacharya A, et al. Utility of hybrid SPECT-CT in the detection of unsuspected single lytic vertebral metastases in renal cell carcinoma. *Indian J Nucl Med* 2010;25:32-33.
5. Jain A, Jain S, Agarwal A, et al. Evaluation of efficacy of bone scan with SPECT/CT in the management of low back pain: A Study supported by differential diagnostic local anesthetic blocks. *Clin J Pain* 2015;31:1054-1059.
6. McDonald M, Cooper R, Wang MY. Use of computed tomography-single-photon emission computed tomography fusion for diagnosing painful facet arthropathy. Technical note. *Neurosurg Focus* 2007;22:E2.
7. Fahnert J, Purz S, Jarvers JS, et al. Use of Simultaneous 18F-FDG PET/MRI for the Detection of Spondylodiskitis. *J Nucl Med* 2016;57:1396-1401.
8. Behera D, Jacobs KE, Behera S, et al. (18)F-FDG PET/MRI can be used to identify injured peripheral nerves in a model of neuropathic pain. *J Nucl Med* 2011;52:1308-1312.
9. Cipriano PW, Yoon D, Gandhi H, et al. 18F-FDG PET/MRI in chronic sciatica: early results revealing spinal and nonspinal abnormalities. *J Nucl Med* 2018;59:967-972.
10. Sawicki LM, Schaarschmidt BM, Heusch P, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/MRI for the outcome of CT-guided facet block therapy in cervical facet syndrome: initial results. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2017;61:327-333.
11. Cipriano PW, Yoon D, Holley D, et al. diagnosis and successful management of an unusual presentation of Chronic foot pain using positron emission tomography/magnetic resonance imaging and a simple surgical procedure. *Clin J Sport Med* 2020;30:e11-e14.
12. Kogan F, Fan AP, McWalter EJ, et al. PET/MRI of metabolic activity in osteoarthritis: A feasibility study. *J Magn Reson Imaging* 2017;45:1736-1745.
13. Zamanillo D, Romero L, Merlos M, et al. Sigma 1 receptor: a new therapeutic target for pain. *Eur J Pharmacol* 2013;716:78-93.
14. Shen B, Behera D, James ML, et al. Visualizing Nerve Injury in a Neuropathic Pain Model with [¹⁸F]FTC-146 PET/MRI. *Theranostics* 2017;7:2794-2805.
15. James ML, Shen B, Nielsen CH, et al. Evaluation of σ -1 receptor radioligand 18F-FTC-146 in rats and squirrel monkeys using PET. *J Nucl Med* 2014;55:147-153.
16. Shen B, James ML, Andrews L, et al. Further validation to support clinical translation of [¹⁸F]FTC-146 for imaging sigma-1 receptors. *EJNMMI Res* 2015;5:49.
17. Hjørnevik T, Cipriano PW, Shen B, et al. Biodistribution and Radiation Dosimetry of ¹⁸F-FTC-146 in Humans. *J Nucl Med* 2017;58: 2004-2009.
18. Cipriano PW, Lee SW, Yoon D, et al. Successful treatment of chronic knee pain following localization by a sigma-1 receptor radioligand and PET/MRI: a case report. *J Pain Res* 2018;11:2353-2357.