

# A <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT DOPAMINTRANSPORTER KÉPALKOTÁS JELENTŐSÉGE A KLINIKAI GYAKORLATBAN

PERLAKI Gábor<sup>1, 2</sup>, SZEKERES Sarolta<sup>3</sup>, JANSZKY József<sup>1, 4</sup>, DEZSŐ Dániel<sup>3</sup>, ASCHERMANN Zsuzsanna<sup>4</sup>, ZÁMBÓ Katalin<sup>3</sup>, KOVÁCS Norbert<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup>MTA-PTE Klinikai Idegtudományi Képző Kutatócsoport, Pécs

<sup>2</sup>Pécsi Diagnosztikai Központ, Pécs

<sup>3</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Nukleáris Medicina Intézet, Pécs

<sup>4</sup>Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika, Pécs



Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.72.0381> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## THE APPLICABILITY OF <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT DOPAMINE TRANSPORTER IMAGING IN CLINICAL PRACTICE

Perlaki G, PhD; Szekeres S, MD; Janszky J, MD DSc;

Dezső D, MD; Aschermann Zs, MD PhD;

Zámbó K, MD, PhD; Kovács N, MD, DSc

*Idegyogy Sz* 2019;72(11–12):381–388.

A <sup>123</sup>I-FP-CIT dopamintranszporter SPECT-képzés egy érzékeny módszer a működőképes striatalis dopaminerg idegvégződések működésének megítélésére. A módszer évek óta Magyarországon is elérhető. Két fő indikációja az 1. klinikailag bizonytalan, vagy korai tüneteket produkáló parkinsonizmus és az esszenciális tremor elkülönítése, valamint a 2. Lewy-testes demenciának az Alzheimer-kórtól való megkülönböztetése. A jelen összefoglaló célja, hogy a nemzetközi adatok és ajánlások, valamint saját tapasztalatok alapján bemutassa a <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT-képzést, ezzel segítve a gyakorló nukleáris medicina szakemberek és a neurológusok munkáját.

**Kulcsszavak:** DaTSCAN, Parkinson-kór, SPECT, FP-CIT, Lewy-testes demencia

The <sup>123</sup>I-FP-CIT dopamine transporter SPECT imaging is a sensitive method to assess functional dopaminergic neuron terminals in the striatum. The method has also been available in Hungary for years. There are two main indications: (i) to help differentiate essential tremor from clinically uncertain Parkinsonism, including patients with early symptoms and (ii) to help differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. The aim of this paper is to review <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT imaging based on international data/guidelines and our own experiences, thereby assisting nuclear medicine practitioners and neurologists.

**Keywords:** DaTSCAN, Parkinson's disease, SPECT, FP-CIT, dementia with Lewy bodies

Levelező szerző (correspondent): Dr. KOVÁCS Norbert, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Neurológiai Klinika; 7623 Pécs, Rét u. 2. Telefon: (06-72) 535-900, fax: (06-72) 535-911.  
E-mail: kovacs.norbert@pte.hu <https://orcid.org/0000-0002-7332-9240>

Érkezett: 2018. október 18.

Elfogadva: 2018. november 7.

A preszinaptikus dopamintranszporter (DAT) vizualizációjára számos single photon emissziós tomográfia (SPECT) tracer létezik (például: <sup>123</sup>I-FP-CIT, <sup>123</sup>I-β-CIT, <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1, <sup>123</sup>I-Altropine, <sup>123</sup>I-PE2I vagy <sup>123</sup>I-IPT)<sup>1, 2</sup>. Ezek közül a <sup>123</sup>I-FP-CIT az egyik legtöbbet tanulmányozott, klinikai gyakorlatban is széles körben alkalmazott radiofarmakon, aminek használatát az Európai Gyógyszerügynökség (EMA)

és az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer-engedélyezési Hivatal (FDA) is engedélyezte<sup>3, 4</sup>. A <sup>123</sup>I-FP-CIT-injekció hatóanyaga az ioflupán (FP-CIT), amit gammasugárzó <sup>123</sup>I (jód-123) izotóppal jelöltek. Az ioflupán specifikusan kötődik a preszinaptikus dopamintranszporterhez (DAT), ami alkalmasá teszi a striatum működőképes dopaminerg idegvégződéseinek kimutatására, aminek alapján követ-

keztetni lehet ezen struktúrák károsodásának mértékére<sup>5</sup>. Magyarországon indokolt esetben a <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) finanszírozásával is végezhető. Jelen összefoglalónk célja, hogy a módszer alkalmazásának lehetőségeit bemutassuk.

## A <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT főbb indikációi

A <sup>123</sup>I-FP-CIT radiofarmakon klinikai használatát felnőtteken DaTSCAN névvel az EMA eredetileg 2000-ben engedélyezte a klinikailag bizonytalan vagy korai tüneteket produkáló (2013-ban került hozzáadásra) parkinsonizmus (idiopathiás Parkinson-kór, multiszisztémás atrófia, progresszív szupranukleáris paresis) és az esszenciális tremor elkülönítésére, majd 2006-tól az indikációt kiterjesztve a Lewy-tesztos demenciának az Alzheimer-kórtól való megkülönböztetésére<sup>3</sup>. Az Amerikai Egyesült Államokban az FDA DaTscan márkanév alatt csak jóval később (2011) engedélyezte a klinikai használatot felnőttekben, és indikációként csak a parkinsonizmus és az esszenciális tremor elkülönítése szerepel<sup>4</sup>.

Az EMA értékelését követően közzétett nyilvános jelentés (más néven EPAR) alapján tehát a DaTSCAN alkalmazásának két fő indikációja van Magyarországon:

1. klinikailag bizonytalan, vagy korai tüneteket produkáló parkinsonizmus és az esszenciális tremor elkülönítése;

2. Lewy-tesztos demenciának az Alzheimer-kórtól való megkülönböztetése.

A <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT nem képes megkülönböztetni egymástól a preszinaptikus érintettséget mutató parkinsonizmus, azaz az idiopathiás Parkinson-kór, a multiszisztémás atrófia, valamint a progresszív szupranukleáris paresis egyes eseteit, továbbá nem alkalmas a preszinaptikus érintettséget mutató Lewy-tesztos és a Parkinson-kór okozta demenciák elkülönítésére sem<sup>3</sup>. Hasonlóan, a módszer nem detektál különbséget a preszinaptikus érintettséget nem mutató állapotok (például egészséges alany, esszenciális tremor, dystoniás tremor, pszichogén parkinsonizmus, gyógyszer indukálta másodlagos parkinsonizmus) között<sup>6</sup>.

Az EMA azt is hangsúlyozza, hogy a DaTSCAN kizárólag diagnosztikai célra alkalmazható<sup>3</sup>. Tehát a vizsgálat szerepe nem az, hogy már korábban diagnosztizált Parkinson-kóros vagy egyéb ismert betegségben szenvedő alanyok esetében alkalmazzuk „megerősítésként”<sup>6</sup>.

Az EMA által engedélyezett indikációkon túl az Európai Nukleáris Medicina Társaság (EANM) által kiadott irányelv<sup>5</sup> két további potenciális indi-

kációként említi a parkinsonizmus súlyosságának megítélését, valamint a preszinaptikus érintettséget mutató parkinsonizmusnak az egyéb, preszinaptikusan nem érintett parkinsonizmustól (például gyógyszer indukálta vagy pszichogén parkinsonizmus) való elkülönítését. Több korábbi (köztük saját) kutatás eredménye támogatja, hogy a parkinsonizmus klinikai súlyossága (például Hoehn–Yahr-pontszám, betegség időtartama, UPDRS motoros pontszám, MDS-UPDRS II–IV) szignifikáns kapcsolatot mutat a DaTSCAN striatumban mutatott kötődésével<sup>7,8</sup>. A preszinaptikus parkinsonizmus és a preszinaptikus érintettséget nem mutató parkinsonizmus elkülönítésében való hasznos szerepére szintén vannak korábbi publikációk<sup>9–11</sup>. Ezek a potenciális indikációk azonban egyelőre sem az EMA, sem az FDA által nem támogatottak, és a vonatkozó irányelvek hiányában nem világos, hogy a klinikai gyakorlatban miként kérhető DaTSCAN vizsgálat ezeknél az eseteknél.

## Kontraindikációk

Terhességre vonatkozóan sem humán, sem állatkísérleti eredmény nem áll rendelkezésre, így (potenciálisan) várandós nők esetén a vizsgálat ellenjavallt<sup>3,4</sup>. A szoptatás is relatív kontraindikáció, mivel nem ismert, hogy a DaTSCAN kiválasztódik-e az anyatejben<sup>3</sup>. Az anyatej esetleges radioaktivitását és a vizsgálat fontosságát mérlegelve el kell dönteni, hogy a vizsgálat vagy elhalasztásra kerül a szoptatás megszűnéséig, vagy ha mindenképp szükséges elvégezni, akkor a szoptatást abba kell hagyni a vizsgálatot követően. A <sup>123</sup>I felezési idejét (13,2 óra) figyelembe véve a gyártó azt javasolja, hogy a vizsgálatot követően a szoptatás hat napig kerüljön felfüggesztésre<sup>4</sup>. Ez idő alatt a tejet rendszeresen le kell fejni és megsemmisíteni. Az EANM és az EMA ennél rövidebb, csupán egy-, illetve háromnapos felfüggesztést javasol<sup>3,5</sup>.

További kontraindikáció, ha a beteg nem képes kooperálni a vizsgálat során<sup>5</sup>, illetve ha ismert túlérzékenysége van a készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával (ecetsav, nátrium-acetát, etanol, injekcióhoz való víz) szemben<sup>3</sup>.

## Gyógyszer-interakciók

A DaTSCAN vizsgálat értékelését számos kábító-, altató- és gyógyszer befolyásolhatja. *Booij* és *Kemp* összefoglaló közleménye szerint az alábbi szerek lehetnek szignifikáns befolyással a <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT vizsgálat eredményére<sup>12</sup>:

- kokain,
- amfetaminok (d-amfetamin, metamfetamin, metilfenidát),
- központi idegrendszeri stimulánsok (efedrin, fentermin),
- modafinil,
- antidepresszívumok (bupropion, mazindol, radafaxin),
- adrenerg agonisták (fenilefrin, norepinefrin/noradrenalin),
- antikolinerg szerek (benztropin),
- opioidok (fentanil),
- anesztetikumok (ketamin, izoflurán, fenciklidin/PCP).

Booij és Kemp ajánlása szerint – amennyiben a kezelőorvos mérlegelése alapján lehetséges – ezeket a szereket a SPECT-vizsgálat előtt legalább öt plazmafelezési idővel meg kell vonni.

Mivel az ioflupán mutat némi hajlandóságot a szerotonintranszporterhez való kötődésre, a szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (például paroxetin és citalopram) és a szerotonin-norepinefrin visszavételgátlók (például venlafaxin és klomipramin) is befolyásolhatják a DAT-kötődést. Ez az effektus azonban túl kicsi (~10%) ahhoz, hogy a vizuális interpretációt érdemben befolyásolja<sup>12</sup>. Általánoságban nem javasolják ezen gyógyszerek szedésének DaTSCAN-mérés előtti felfüggesztését<sup>13</sup>, azonban a kis különbségekre is érzékeny kvantitatív/szemikvantitatív kiértékelésen alapuló vizsgálatok esetén már fontos lehet a vizsgálat előtti szüneteltetés.

Az antiparkinson gyógyszerek (például levodopa, dopaminagonisták, NMDA-antagonisták, COMT- és MAO-B-gátlók) számottevően nem befolyásolják a vizsgálatot, így a vizsgálat előtt ezek elhagyása nem szükséges<sup>5</sup>.

Tapasztalataink alapján a gyakorlatban igen ritkán fordul elő, hogy a DaTSCAN-vizsgálat miatt a beteg gyógyszerelését meg kell változtatni.

## Ajánlott protokoll

A beteg előkészítéséről, a radiofarmakon kezeléséről, a SPECT-képpalkotással kapcsolatos beállításokról részletes információt találunk az EANM és a Nukleáris Medicina Társaság (SNM), valamint a gyártó által megfogalmazott ajánlásokban<sup>4, 5, 14</sup>.

A DaTSCAN-t használatra készen szállítják, ajánlott dózisa 111–185 MBq (3–5 mCi), tipikusan 185 MBq (5 mCi). A tiszta, színtelen injekciót lassú (15–20 másodperces) intravénás bólusban kell beadni valamely kari vénába, majd fiziológiás sóoldattal bemosni. Amennyiben a készítmény vizuális ellenőrzése során bármilyen elszíneződést, darabo-

sodást tapasztalunk, az injekciót nem szabad használni. A pajzsmirigy által felvett radioaktív jó mennyiségének minimálisra csökkentése érdekében a DaTSCAN-injekció beadása előtt a betegnek megfelelő pajzsmirigygátló kezelést kell kapnia (például kálium-jodid vagy Lugol oldat, káliumperklorát, nátrium-perklorát)<sup>5, 14</sup>.

Az adatgyűjtést 3–6 órával az injekció beadása után kell kezdeni, amikor a striatalis és occipitalis kötődések aránya stabilnak tekinthető mind az egészségesek, mind a Parkinson-kórban szenvedők esetén<sup>15</sup>. A reprodukálhatóság és az (alanyok közti, vagy követéses vizsgálatoknál alanyon belüli) összehasonlíthatóság érdekében érdemes ezt az időt fixen tartani<sup>5</sup>.

Az optimális képpalkotás érdekében több detektoros (két- vagy háromfejes) gammakamera vagy agyi képpalkotásra dedikált SPECT-rendszer javasolt, melyek egymással összehasonlítható eredményeket adnak<sup>16–18</sup>. A fotocúcsot 159 keV-ra ( $\pm 10\%$  energiaablak) kell beállítani.

Az alacsony energiájú, nagy vagy ultranagy felbontású (LEHR, LEUHR) kollimátorok elfogadható képet biztosítanak, de ha lehetőség van rá, részesítsük előnyben a fanbeam kollimátort vagy a specifikusan a <sup>123</sup>I karakterisztikájára illesztett kollimátort.

A forgás sugara a beteg biztonságát figyelembe véve a lehető legkisebb legyen (11–15 cm). Léptetéses módban  $\leq 3^\circ$  forgási szög (legalább 120 lépés a teljes 360°-os körkörös pályán) ajánlott. Az optimális képpalkotáshoz a gyártó legalább 1,5 millió, az EANM pedig legalább 3 millió beütésszámot tanácsol. A javasolt 128 × 128-as mátrix mérethez olyan nagyítási értéket (zoom faktort) kell választani, ami 3,5–4,5 mm-es pixel méretet eredményez.

A feldolgozás megkezdése előtt ellenőrizzük a begyűjtött adatok minőségét, az esetleges mozgási és egyéb potenciális műtermékek jelenlétét. Kismértékű mozgás korrigálására mozgáskorrekciós algoritmusokat használhatunk.

A rekonstrukcióhoz iteratív rekonstrukciós módszer vagy filterezett visszavetítés („filtered back-projection”) technika is elfogadott. A rekonstrukciónak a teljes agyállományt magába kell foglalnia, és a legnagyobb pixelfelbontás mellett kell végezni.

Aluláteresztő szűrő használatát (például Butterworth) tanácsolják. A szűrés kivitelezhető a projekciós adatok 2 dimenziós előszűrésével (prefilter), vagy a rekonstruált adatok 3 dimenziós utószűrésével (postfilter).

Az elnyelődéskorrekció használata is javasolt, ami történhet Chang-féle módszerrel (a <sup>123</sup>I lineáris korrekciós koefficiense:  $\mu = 0,10\text{--}0,12\text{ cm}^{-1}$ ) vagy elnyelési térkép mérésével.

## A vizsgálat értékelése

Alapvetően kétféle értékelő módszer létezik, ezek együttes használata javíthatja a diagnosztikai pontosságot<sup>19</sup>.

### VIZUÁLIS ÉRTÉKELÉS

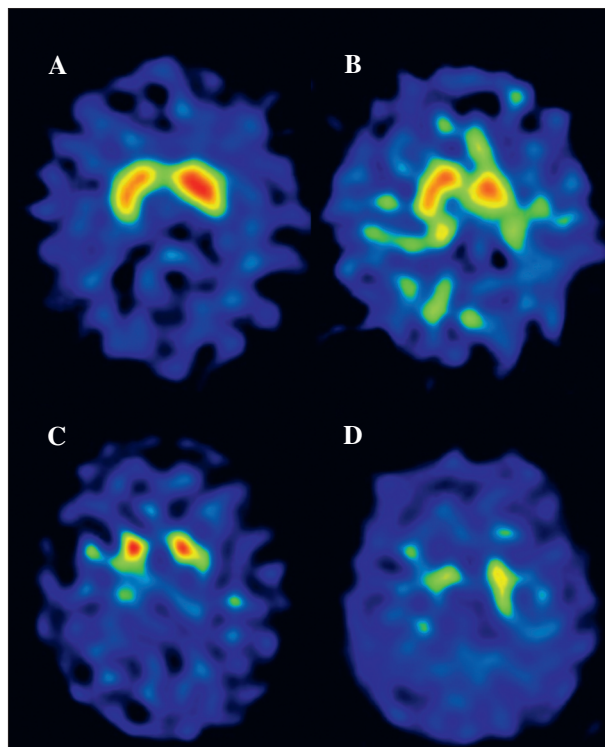
A klinikai gyakorlatban a DaTSCAN-vizsgálatokat általában vizuálisan értékelik, hiszen ez a legegyszerűbb és legkézenfekvőbb értékelési forma. A normál- és a kóros állapotok elkülönítése a striatum területén megfigyelhető DaTSCAN-kötődés alakjának, kiterjedtségének és intenzitásának megítélése alapján történik<sup>20</sup>. A rekonstruált képek vizuális értékelését optimális esetben az anterior-posterior commissurát (AC-PC-t) összekötő síkkal párhuzamos axiális szeleteken végzik<sup>4</sup>. A felvételek értékelése számítógép-monitoron célszerű, így a megjelenítési paraméterek (például színbeállítás, kontraszt, háttérkivonás) a vizsgálat céljának és az értékelő kívánalmainak megfelelően tetszőlegesen módosíthatók<sup>5</sup>.

A tracer specifikus kötődése nőkben magasabb, és az életkor előrehaladtával mindkét nemből némileg csökken (évtizedenként ~5,5%-kal)<sup>21</sup>. A striatum anatómiai aszimmetriája a DaTSCAN-vizsgálaton is enyhe aszimmetriát okozhat, ami utánozhatja a kóros esetekre jellemző aszimmetrikus megjelenést<sup>6</sup>. A striatum területét érintő laesiók szintén zavarhatják a vizsgálat értékelését. A „túlin-terpretáció” elkerülése érdekében az adatértékelést az alany életkora, neme és a releváns morfológiai információk (MR vagy CT) ismeretében kell végezni<sup>22</sup>. A klinikai gyakorlatban elterjedt értékelési módszer a SPECT-képek radiomorfológiai képekkel történő regisztrációja, ami történhet már korábban elvégzett, megfelelő minőségű agyi MR- vagy CT-felvételek alapján, vagy a SPECT/CT funkció használatával.

A normál megjelenésű striatum jól körülhatárolt, a putamen és a caudate területeknek megfelelő szimmetrikus sarló- vagy vesszőformát képez (**1A ábra**). A kóros striatum intenzitása egyik vagy mindkét féltekében csökkenést mutat, a sarlóalak gyakran kör vagy ovális formájúvá zsugorodik<sup>14</sup>.

A kóros DaTSCAN-felvételek az alábbi három súlyossági kategóriába sorolhatók<sup>4, 23</sup>:

– grádus 1: Aszimmetrikus aktivitás: az egyik oldali putamen aktivitása normálisnak mondható, a másik oldali erősen lecsökkent, vagy teljesen eltűnt. Az aktivitás továbbra is jól látható mindkét féltekei caudate területén, így a striatum területén az egyik féltekében sarló alakú, a másikon kerek vagy ovális formájú radiofarmakon-felvétel látható (**1B ábra**).



**1. ábra.** A <sup>123</sup>I-FP-CIT-SPECT-felvételek vizuális értékelése. **A:** Esszenciális tremorban szenvedő alany normál megjelenésű felvétele. **B–D:** Parkinson-kórban szenvedő alanyok grádus 1 (**B**), grádus 2 (**C**) és grádus 3 (**D**) súlyosságú kategóriákba sorolandó felvételei

– grádus 2: Az aktivitás mindkét féltekei putamenben erőteljesen lecsökkent, csak a caudate területére korlátozódik. Az aktivitás közel szimmetrikus, és mindkét oldalt kerek vagy ovális formát képez (**1C ábra**).

– grádus 3: Az aktivitás gyakorlatilag mindkét féltekei putamenben hiányzik, és erősen lecsökkent legalább az egyik oldali caudate területén (**1D ábra**).

A módszer egyszerűsége ellenére az eredmény relatíve független az értékelő személyétől (magas interobserver agreement:  $\kappa = 0,83-0,88$ )<sup>7, 24</sup>, és magas diagnosztikus pontossággal képes elkülöníteni a parkinsonizmust az esszenciális tremortól (szenzitivitás: 95–100%, specificitás: 80–100%)<sup>7, 23</sup>, valamint a Lewy-tesztis demenciát az Alzheimer-kórtól (szenzitivitás: 78%, specificitás: 94%)<sup>24</sup>.

### SEMIKVANTITATÍV ÉRTÉKELÉS

A striatalis kötődés objektív becsléséhez a vizuális kiértékelés mellett szemikvantitatív analízis szükséges<sup>5</sup>, ami azonban egyelőre sok centrumban nem elérhető<sup>25</sup>. A kvantifikáció általában a specifikus és

a nem specifikus (háttér) DAT-kötődés egymáshoz viszonyításán alapszik az alábbi képlet segítségével: specifikus kötődés-háttér-kötődés / háttér-kötődés.

A specifikus kötődést a striatumból vagy valamelyik alrészéből (putamen vagy caudate), a háttér-kötődést pedig olyan területből számoljuk, ahol nincs vagy nagyon alacsony a DAT-sűrűség (occipitalis cortex vagy cerebellum)<sup>5, 23</sup>. Mivel a korai Parkinson-kór esetén gyakran aszimmetrikus DAT-csökkenés tapasztalható (ami az idő előrehaladtával a klinikai tünetek szempontjából érintettebb testdallal kontralaterális dorsalis putamen felől anterior és ipsilaterális irányba terjed)<sup>14</sup>, a caudate/putamen kötődések arányának<sup>5</sup>, valamint a putamen és caudate kötődésekre és a caudate/putamen kötődések arányára jellemző bal-jobb aszimmetriák kiszámítása szintén hasznos lehet. A gyakorlatban azonban túl nagy az átfedés a Parkinson-kórra és az atípusos parkinsonizmusra jellemző DAT-csökkenési mintázatok közt, így ezek alapján nem lehet biztonsággal diszkriminálni az egyes csoportokat<sup>14</sup>.

A Parkinson-kór és az atípusos parkinsonizmus elkülönítésében a szív MIBG-SPECT vizsgálata is segíthet<sup>26–28</sup>, azonban ilyen jellegű vizsgálat Magyarországon csak onkológiai indikációval kérhető.

A betegeken számolt szemikvantitatív adatokat azonos technikával számolt (lehetőleg életkorban illesztett) kontrolladatokhoz kell hasonlítani<sup>5, 14</sup>. Egy adott centrumban meghatározott küszöbérték alapján a szemikvantitatív módszer magas szenzitivitással (95,8–97%) és specificitással (93,3–100%) képes azonosítani a parkinsonizmust<sup>7, 29</sup>. Az egyes intézetek közötti metodológiai különbségek miatt azonban nem létezik olyan általános küszöbérték, ami minden centrumban alkalmas lenne a normális és abnormális DAT-felvételek elkülönítésére<sup>14</sup>. Minden központnak saját normál adatbázist kell kialakítania, vagy fantommérések alapján kalibrálnia kell a módszert más olyan centrumokhoz képest, amelyek rendelkeznek referencia-adatbázissal<sup>5, 14, 17</sup>.

Az értékeléshez szükséges agyi régiók kijelölése többféle módon történhet: kézi vagy automata kijelölés a DAT SPECT-felvételen; egészséges alany(ok)on alapuló általános templát (MRI vagy SPECT) és a DAT SPECT-felvétel regisztrációja alapján; fuzionált MRI-felvételen meghatározott egyedi morfológia alapján<sup>7, 30</sup>. Az utóbbinak különösen olyan esetekben lehet jelentősége, amikor nagyon alacsony a specifikus kötődés<sup>5</sup>, vagy az egyén morfológiája jelentősen különbözik az általános populációtól. A módszer automata verzióját munkacsoportunk korábbi publikációja során validálta<sup>7</sup>. A DAT-quantifikáció során használt területek (ROI-k) kijelölése az MRI-felvételen történik automatikus szegmentációs módszerek segítségével

– ezeket a kvantifikáció során a SPECT-felvétel terébe transzformálva alkalmazzuk. Mivel a transzformáció az alany MR- és CT-felvételei közt számolt regisztráción alapul, a SPECT-felvételre jellemző anatómiai részletek hiánya (különösen a súlyosabb betegek esetén), illetve az értékelő személye nincs befolyással a ROI-kijelölés pontosságára. Az új módszer 97%-os szenzitivitás és 93,3%-os specificitás mellett képes a parkinsonizmus és az esszenciális tremor elkülönítésére.

## SWEDD

A SWEDD (scans without evidence of dopaminergic deficit) kifejezést betegek egy olyan csoportja esetében használjuk, akiknél klinikailag parkinsonizmus diagnosztizálható, azonban a DAT-képalakítás (például DaTSCAN-vizsgálat) nem mutat abnormalitást<sup>31</sup>. Egyes tanulmányok szerint ez a jelenség a betegek jelentős, akár több mint 10%-át érintheti<sup>31, 32</sup>. Bár a rövidítést gyakran használják diagnosztikai jelzőként, fontos megjegyezni, hogy a SWEDD mögött különböző etiológiák állhatnak, nem valószínű, hogy egyetlen klinikai entitásról van szó<sup>31</sup>. Megfigyelhető, hogy a SWEDD-alanyok számos szempontból különböznek a klasszikus Parkinson-kórban szenvedőktől. SWEDD esetén a levodopakezelés általában nem használ (egyik legfontosabb kivétel a levodopareszponzív dystonia), valamint az esetek nagy részében a betegség klinikailag és a DAT-képalakítás alapján sem progrediál számottevően<sup>13, 25, 33</sup>. Teoretikusan három eset lehetséges<sup>32</sup>: 1. A beteg nem parkinsonizmusban szenved. 2. Az alany olyan neurodegeneratív parkinsonizmusban szenved, amelyben nincs számottevő preszinaptikus nigrostriatalis dopaminerg érintettség. 3. A preszinaptikus SPECT- és PET-vizsgálatok (még) nem képesek detektálni a nigrostriatalis érintettséget.

Egy közelmúltban megjelent szisztematikus összefoglaló cikk alapján többnyire az első esetről, vagyis tévesen felállított klinikai diagnózisról beszélhetünk<sup>31</sup>. A betegek egy részénél felnőttkorban kezdődő dystoniás tremor állhat a háttérben<sup>32–34</sup>, de számos egyéb alternatív diagnózis is lehetséges (például esszenciális tremor, fragilis X-premutáció, vascularis, gyógyszer indukálta, iatrogén, supranigralis vagy pszichogén parkinsonizmus, súlyos fokú depresszió a motoros rendszer lassúságával, időskori enyhe extrapiramidális jelek)<sup>31</sup>.

A SWEDD-alanyok egy kis hányadánál elméletileg a második eset is lehetséges, vagyis olyan benignus, lassú progressziót mutató Parkinson-kór, amelyben a betegség kezdetén nincs még számottevő

dopaminerg érintettség. Figyelembe véve, hogy Parkinson-kórbán a striatalis dopaminsejtek 70-80%-a a kezdeti tünetek megjelenésekor már elpusztult<sup>35</sup>, ez az eset igen valószínűtlen<sup>33</sup>. Ugyanakkor létezik olyan, patológiailag is bizonyított, benignus tremor-domináns Parkinson-kór típus, amelyben lassabb a klinikai progresszió és a substantia nigra területén kisebb mértékű neuronális pusztulás tapasztalható<sup>36</sup>. A SWEDD háttérének pontosabb megértéséhez azonban patológiai vizsgálatok lennének szükségesek, azonban tudomásunk szerint eddig ez nem történt meg ebben a speciális betegcsoportban<sup>13, 31, 32</sup>. A corticobasalis szindróma (CBS), illetve a cerebellaris típusú multiszipisztémás atrófia (MSA-C) egyes eseteinél a DAT-képződés sem mindig mutat abnormalitást<sup>37-41</sup>.

Sajnos a DAT-vizsgálatok szenzitivitása nem feltétlen 100%, ezért harmadik esetként az is előfordulhat, hogy a DAT-képződés nem képes detektálni a nigrostriatalis érintettséget (fals negatív eredmény)<sup>42</sup>. Ennek háttérében metodológiai okok is állhatnak (például mozgás, szubjektív vizuális értékelés). Figyelembe véve, hogy a striatalis <sup>123</sup>I-FP-CIT- és <sup>123</sup>I-β-CIT-kötődés mértéke kezdeti Parkinson-kór esetén évi ~8%-kal csökken<sup>43, 44</sup>, az esetek egy részénél a képződés megismétlése egy bizonyos idő elteltével segíthet a striatalis abnormalitás detektálásában<sup>45</sup>.

## Pécsi tapasztalatok

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Nukleáris Medicina Intézetében 2014 májusa és 2018 májusa között 135 DaTSCAN-vizsgálatot végeztünk. Nyolcvanhét beteget vizsgáltunk differenciáldiagnosztikai célzattal, NEAK-finanszírozással. A háttérben 62 esetben Parkinson-kór, 12 esetben kombinált esszenciális tremor és Parkinson-kór, két esetben esszenciális tremor, kilenc esetben gyógyszer indukálta parkinsonizmus, egy esetben SWEDD (az okot nem tudjuk) és egy esetben olyan frontális glioblastoma állt, ami a DaTSCAN vizsgálat mellett rutinszerűen elvégzett koponya-MR-rel került felismerésre. Negyvennyolc esetben ETT-TUKEB engedéllyel a Nemzeti

Agykutatási Program keretén belül végeztünk kutatási célú vizsgálatokat. A kutatás eredményeként egy automatikus értékelő módszert dolgoztunk ki, ami a tapasztalt nukleáris medicina szakorvosok vizuális értékelésével összehasonlítható pontossággal, de objektív módon képes az esszenciális tremor és a parkinsonizmus elkülönítésére<sup>7</sup>.

## Összefoglalás

A DaTSCAN egy biztonságos, jól tolerálható diagnosztikai eszköz a striatalis dopamintranszporter vizualizációjára. A módszer Magyarországon is elérhető, és a NEAK által támogatott. Amennyiben klinikailag szükséges, úgy az engedélyezett indikációkat szem előtt tartva használjuk, az off-label használat („kíváncsiság”) viszont kerülendő. A vizuális és a szemikvantitatív elemzés egyaránt hasznos lehet. A preszinaptikus érintettséget mutató állapotok (például idiopathiás Parkinson-kór, parkinsonos tünetekkel járó multiszipisztémás atrófia, progresszív szupranukleáris paresis, Lewy-testes demencia) differenciáldiagnosztikájára nem alkalmas. A SWEDD-alanyok esetén a képződés bizonyos idő elteltével való megismétlése segíthet a striatalis abnormalitás detektálásában. A vizsgálat eredménye megnövelheti a betegség elfogadását mind a beteg, mind a család részéről.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Munkánkat a Nemzeti Agykutatási Program (2017-1.2.1-NKP-2017-00002), az NKFIH EFOP-3.6.2-16-2017-00008, az NKFIH SNN125143, az Intézményi Kiválósági Támogatás 2018 (17886-4/2018/FEKUTSTRAT), az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-4-PTE-315 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja (PG), a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (PG), a PTE ÁOK-KA-2017-05 (PG), az EFOP-3.6.1.-16-2016-00004 számú Átfogó fejlesztések a Pécsi Tudományegyetemen az intelligens szakosodás megvalósítása érdekében program és az Emberi Erőforrások Minisztériumának Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Programja támogatta, a Pécsi Tudományegyetem 5. tématerületi programja keretében (20765/3/2018/FEKUSTRAT).

## IRODALOM

1. Wang L, Zhang Q, Li H, Zhang H. SPECT molecular imaging in Parkinson's disease. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012:412486.
2. Kanyo B, Argyelan M, Dibo G, et al. Imaging of dopamine transporter with Tc99m-Trodat-SPECT in movement disorders. *Ideggyogy Sz* 2003;56:231-40.
3. European Medicines Agency. DaTSCAN ioflupane (<sup>123</sup>I) Product Information. Annex I. Summary of Product Characteristics [online]. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000266/WC500035355.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000266/WC500035355.pdf). Accessed 13 August.

4. General Electric Company. DaTscan (Ioflupane I 123 Injection) for Intravenous Use, CII Initial U.S. Approval: 2011 [online]. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022454Orig1s000Lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022454Orig1s000Lbl.pdf). Accessed 13 August.
5. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:443-50. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1267-x>
6. Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1288-95. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304436>
7. Perlaki G, Szekeres S, Orsi G, et al. Validation of an automated morphological MRI-based (123)I-FP-CIT SPECT evaluation method. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;29:24-9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.06.001>
8. Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphie GJ, Grosset DG. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000;15:692-8. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200007\)15:4<692::aid-mds1014>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200007)15:4<692::aid-mds1014>3.0.co;2-v)
9. Brigo F, Marinella A, Erro R, Tinazzi M. [(1)(2)(3)I]FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2014;21:1369-e90. <https://doi.org/10.1111/ene.12444>
10. Gaig C, Marti MJ, Tolosa E, et al. 123I-Ioflupane SPECT in the diagnosis of suspected psychogenic Parkinsonism. *Mov Disord* 2006;21:1994-8. <https://doi.org/10.1002/mds.21062>
11. Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [(123)I]FP-CIT SPECT in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 2001;28:266-72. <https://doi.org/10.1007/s002590000460>
12. Booij J, Kemp P. Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:424-38. <https://doi.org/10.1007/s00259-007-0621-0>
13. Tatsch K, Poepperl G. Nigrostriatal dopamine terminal imaging with dopamine transporter SPECT: an update. *J Nucl Med* 2013;54:1331-8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.105379>
14. Djang DS, Janssen MJ, Bohnen N, et al. SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with 123I-ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med* 2012;53:154-63. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.100784>
15. Booij J, Hemelaar TG, Speelman JD, de Bruin K, Janssen AG, van Royen EA. One-day protocol for imaging of the nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson's disease by [(123)I]FP-CIT SPECT. *J Nucl Med* 1999;40:753-61.
16. Varrone A, Sansone V, Pellecchia MT, et al. Comparison between a dual-head and a brain-dedicated SPECT system in the measurement of the loss of dopamine transporters with [(123)I]FP-CIT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35: 1343-9. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0729-x>
17. Koch W, Radau PE, Munzing W, Tatsch K. Cross-camera comparison of SPECT measurements of a 3-D anthropomorphic basal ganglia phantom. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:495-502. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-0036-8>
18. Meyer PT, Sattler B, Lincke T, Seese A, Sabri O. Investigating dopaminergic neurotransmission with 123I-FP-CIT SPECT: comparability of modern SPECT systems. *J Nucl Med* 2003;44:839-45.
19. Ueda J, Yoshimura H, Shimizu K, Hino M, Kohara N. Combined visual and semi-quantitative assessment of (123)I-FP-CIT SPECT for the diagnosis of dopaminergic neurodegenerative diseases. *Neurol Sci* 2017;38:1187-91. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2936-3>
20. Isaacson SH, Fisher S, Gupta F, et al. Clinical utility of DaTscan imaging in the evaluation of patients with parkinsonism: a US perspective. *Expert Rev Neurother* 2017;17: 219-25. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1256205>
21. Varrone A, Dickson JC, Tossici-Bolt L, et al. European multicentre database of healthy controls for [(123)I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:213-27. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2276-8>
22. Subramaniam RM, Frey KA, Hunt CH, et al. ACR-ACNM Practice Parameter for the Performance of Dopamine Transporter (DaT) Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Imaging for Movement Disorders. *Clin Nucl Med* 2017;42:847-52. <https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000001815>
23. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [(123)I]-FP-CIT SPECT imaging: the [(123)I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15:503-10. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(200005\)15:3<503::aid-mds1013>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200005)15:3<503::aid-mds1013>3.0.co;2-v)
24. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004;61:919-25. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.6.919>
25. Rodriguez-Porcel F, Jamali S, Duker AP, Espay AJ. Dopamine transporter scanning in the evaluation of patients with suspected Parkinsonism: a case-based user's guide. *Expert Rev Neurother* 2016;16:23-9. <https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1120160>
26. Papp M, Kovacs T. Multiple system atrophy: the beginning of a new era in the history of neurodegenerative diseases. *Ideggyogy Sz* 2006;59:308-20.
27. Shin DH, Lee PH, Bang OY, Joo IS, Huh K. Clinical implications of cardiac-MIBG SPECT in the differentiation of Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurol* 2006;2:51-7. <https://doi.org/10.3988/jcn.2006.2.1.51>
28. Fujita H, Suzuki K, Numao A, et al. Usefulness of cardiac MIBG scintigraphy, olfactory testing and substantia nigra hyperechogenicity as additional diagnostic markers for distinguishing between Parkinson's disease and atypical Parkinsonian syndromes. *PLoS ONE* 2016;11:e0165869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165869>
29. Tinaz S, Chow C, Kuo PH, et al. Semiquantitative analysis of dopamine transporter scans in patients with Parkinson disease. *Clin Nucl Med* 2018;43:e1-e7. <https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000001885>
30. Mirzaei S, Zakavi R, Rodrigues M, et al. Fully automated 3D basal ganglia activity measurement in dopamine transporter scintigraphy (Spectalyzer). *Ann Nucl Med* 2010; 24:295-300. <https://doi.org/10.1007/s12149-010-0353-2>
31. Erro R, Schneider SA, Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. What do patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) have? New evidence and continuing controversies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:319-23. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-310256>

32. Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M, et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study with repeat [123I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord* 2009;24:500-8. <https://doi.org/10.1002/mds.22108>
33. Batla A, Erro R, Stamelou M, et al. Patients with scans without evidence of dopaminergic deficit: a long-term follow-up study. *Mov Disord* 2014;29:1820-5. <https://doi.org/10.1002/mds.26018>
34. Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord* 2007;22:2210-5. <https://doi.org/10.1002/mds.21685>
35. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973;20:415-55. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(73\)90175-5](https://doi.org/10.1016/0022-510x(73)90175-5)
36. Selikhova M, Kempster PA, Revesz T, Holton JL, Lees AJ. Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism. *Mov Disord* 2013;28:145-52. <https://doi.org/10.1002/mds.25220>
37. Ceravolo R, Rossi C, Cilia R, et al. Evidence of delayed nigrostriatal dysfunction in corticobasal syndrome: a SPECT follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:557-9. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.01.013>
38. Kaasinen V, Gardberg M, Roytta M, Seppanen M, Paivarinta M. Normal dopamine transporter SPECT in neuropathologically confirmed corticobasal degeneration. *J Neurol* 2013;260:1410-1. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6886-2>
39. Cilia R, Rossi C, Frosini D, et al. Dopamine Transporter SPECT Imaging in Corticobasal Syndrome. *PLoS ONE* 2011;6:e18301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018301>
40. Nicastro N, Garibotto V, Burkhard PR. 123I-FP-CIT SPECT Accurately Distinguishes Parkinsonian From Cerebellar Variant of Multiple System Atrophy. *Clin Nucl Med* 2018;43:e33-e36. <https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000001899>
41. Munoz E, Iranzo A, Rauek S, et al. Subclinical nigrostriatal dopaminergic denervation in the cerebellar subtype of multiple system atrophy (MSA-C). *J Neurol* 2011;258:2248-53. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6108-8>
42. Ba F, Martin WR. Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:87-94. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.11.007>
43. Winogrodzka A, Bergmans P, Booij J, van Royen EA, Stoof JC, Wolters EC. [(123I)]beta-CIT SPECT is a useful method for monitoring dopaminergic degeneration in early stage Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:294-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.3.294>
44. Winogrodzka A, Bergmans P, Booij J, van Royen EA, Janssen AG, Wolters EC. [123I]FP-CIT SPECT is a useful method to monitor the rate of dopaminergic degeneration in early-stage Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)* 2001;108:1011-9. <https://doi.org/10.1007/s007020170019>
45. Marshall VL, Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. Two-year follow-up in 150 consecutive cases with normal dopamine transporter imaging. *Nucl Med Commun* 2006;27:933-7. <https://doi.org/10.1097/01.mnm.0000243374.11260.5b>