

AGYI NEUROTRANSMISSZIÓ SPECT ¹²³I JELZETT DOPAMIN TRANSZPORTER LIGANDOKKAL - MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓ

(EANM Procedure Guidelines For Brain Neurotransmission SPET using ¹²³I-labelled Dopamine Transporter Ligands)

Tatsch K (Coordinator), Asenbaum S, Bartenstein P, Catafau A, Halldin C, Pilowsky LS, Pupi A

Fordította : Pávics László

1. Háttér információk és definíciók

Néhány kokain analóg erős kötődést mutat a nigrostriális presynapticus membrán felszínén elhelyezkedő dopamin transzporterekhez (DAT). A DAT felelős a dopamin synapticus részből történő újra felvételéért. A DAT SPECT képes a striatális dopamin felvételen keresztül megmutatni a presynapticus dopaminerg idegvégződés szerkezeti és strukturális integritását. A régebben a SPECT-tel történő DAT leképezésre különféle ¹²³I-dal jelölt kokain analógokat használtak, úgy, mint β-CIT, FP-CIT (vagy pontosabban β-CIT-FP), újabban pedig ^{99m}Tc-vel jelölt kokain analógokat használnak, mint a TRODAT-1.

2. Leggyakoribb indikációk

2.1. A dopaminerg neuronok pusztulásának megerősítése vagy kizárása Parkinson syndromában.

A DAT SPECT képes elkülöníteni az esszenciális tremort a Parkinson syndromáktól (Parkinson kór, multisystemás atrophia, progresszív szupranukleáris bénulás)

2.2. Korai diagnózis felállítás.

A DAT SPECT képes a korai presynapticus deficit kimutatására.

2.3. A betegség súlyosságának megítélése.

A DAT kötés összefüggést mutat a klinikai állapottal és a Parkinson kór súlyosságával.

2.4. A betegség progressziójának mérése.

A DAT kötések progresszív vesztesének követése Parkinson kórban.

3. Kontraindikációk

3.1. Terhesség (amennyiben az anya szoptat, és a SPECT vizsgálat szükséges, a szoptatást fel kell függeszteni 24 órára.

3.2. A beteg képtelen vagy nem akar együttműködni.

4. Módszertan

4.1. A beteg előkészítése

4.1.1. Beteg előkészítés a vizsgálat előtt

A vizsgálat a betegnek el kell hagyni azokat a szereket, ami befolyásolják a DAT kötést (pl.: metilphenidat, modafenil, SSRI), kivéve, ha vizsgálat célja a gyógyszerelés hatásának mérésre a DAT kötésekre.

4.1.2. Az injekciót megelőző előkészületek

4.1.2.1. Meg kell győződni arról, hogy a beteg a vizsgálat végéig képes az együttműködésre.

4.1.2.2. A radiofarmakon beadása előtt 30 perccel 1000 mg perklorátot adunk, ezzel megelőzzük a radioaktív jód dúsulását a pajzsmirigyben.

4.2. A DAT SPECT vizsgálat megkezdéséhez szükséges információk

4.2.1. A beteg anamnézisének ismerete, különös tekintettel a neurológiai és pszichiátriai rendellenességekre, jelen neurológiai és pszichés státuszra.

4.2.2. Tájékozódni kell arról, hogy a beteg képes e legalább 40, maximum 60 percre nyugodtan fekvődni. Ha szédülésre van a szükség, a gyógyszert a SPECT vizsgálat megkezdése előtt legalább egy órával be kell adni.

4.2.3. Korábbi vizsgálatok eredményeinek ismerete (CT, MR).

4.2.4. Gyógyszeres kezelés és az utolsó adag bevételének az ideje. Jelen tudásunk szerint a típusos anti-Parkinson szerek nem befolyásolják számottevően a DAT SPECT eredményét. Azonban a gyógyszeres kezelés alatt a finom változások nem ítélték meg teljes pontossággal.

4.2.5. Óvintézkedések

A beteget a vizsgálat végéig folyamatosan figyelni kell.

4.3. A radiofarmakon tulajdonságai

4.3.1. Radiofarmakon

- [¹²³I]β-CIT: [¹²³I]2β-carboximetoxi-3β-(4-jodophenil)tropan
- [¹²³I]FP-CIT: [¹²³I]N-ω-fluoropropil-2β-carbometoxi-3β-(4-jodophenil)mortropan

4.3.2. A radiofarmakon preparálása

A radiofarmakonokat felhasználásra készen szállítják.

4.3.3. Minőség ellenőrzés

A gyártó utasításainak megfelelően ellenőrizni kell a radiofarmakon tisztaságát.

4.4. Az injekció

4.4.1. A radiofarmakont lassan (legalább 20 másodpercen keresztül), bólusban adjuk be, majd fiziológiás só oldattal bemossuk.

4.4.2. Az injekció beadásáig eltelt idő: A radiofarmakon beadása a gyártó által meghatározott időkereten belül történik, ez a szállítási időtől számított egy nap általában.

4.4.3. Beadott aktivitás

Felnőtt: 150 – 250 MBq (általában 185 MBq) mindkét radiofarmakon esetén.

Gyerek: gyerekek esetében ennek a vizsgálatnak jelenleg nincs klinikai indikációja.

5. Sugárterhelés

Radiofarmakon	A legnagyobb elnyelt dózist kapó szervek (mGy/MBq)	Effektív dózis (mSv/MBq)
Felnőtt		
[¹²³ I]β-CIT	tüdő, máj 0,10	0,031 – 0,035
	bazális ganglionok 0,27	
[¹²³ I]FP-CIT	húgyhólyag fala 0,054	0,024
	tüdő, vastagbél 0,042	
Gyermek		
[¹²³ I]β-CIT	Nincs adat	Nincs adat
[¹²³ I]FP-CIT	Nincs adat	Nincs adat

Az irodalom alapján (22-24)

6. Adatgyűjtés

6.1. Az injekció beadásától az adatgyűjtésig eltelt idő

- [¹²³I]β-CIT: az injekció beadásától számított 18 – 24 óra
- [¹²³I]FP-CIT: az injekció beadásától számított 3 – 6 óra

Ajánlott, hogy mindig azonos idő teljen el az injekció beadásától az adatgyűjtésig, így az egyes vizsgálatok összehasonlíthatók.

6.2. Az adatgyűjtés megkezdése

6.2.1. A beteg pozicionálása

- A vizsgálat ideje alatt a betegnek teljes kényelmet kell biztosítani.
- Meg kell kérni a beteget, hogy a vizsgálat ideje alatt ne mozgassa a fejét. Nem ajánlott a fej merev fixálása, a beteg fejét lazán rögzítjük a vizsgálat idejére.

6.2.2. A leképezéshez szükséges eszközök

- Az adatgyűjtéshez több detektoros (három- vagy kétféjű) vagy dedikált SPECT készüléket használunk.

- Egy detektoros készülék használata nem ajánlott. Egy detektoros készüléket csak akkor használunk, ha leképezési idő elég hosszú (> 3 millió beütés szám), és a felvételek jó minőségűek, kellően részletgazdagok.

6. 2. 3. Adatfelvétel paraméterei:

- A forgás sugara: a beteg biztonságát figyelembe véve, minél kisebb
- Mátrix: 128 x128 (vagy nagyobb)
- Forgási szög (léptetés): $\leq 3^\circ$ (360° -os forgás)
- Zoom: a begyűjtési pixel mérete harmada-fele a várt felbontóképességnek, ezért szükséges lehet számítógépes zoom beállítása a megfelelő pixel méret eléréséhez
- Begyűjtési mód: A leginkább használt mód a „step and shoot” technika. A folyamatos begyűjtési mód lerövidíti a leképezési időt és csökkent a műszerek elhasználódását.
- Összes beütés szám:> 3 millió (FP-CIT), > 1 millió (β -CIT)
- Teljes leképezési idő: A vizsgálat ideje függ az eszköztől. Háromfejes SPECT készülékkel a vizsgálat kb. 40 – 50 percig tart (120 felvétel, 40 felvétel irányonként: 50 – 60 sec/kép).

6. 3. Kiegészítő beavatkozások

DAT SPECT vizsgálatnál általában nem használunk speciális vizsgáló eljárásokat.

6. 4. Képfeldolgozás

6. 4. 1. A begyűjtött adatok áttekintése

Az értékelés megkezdése előtt a begyűjtött adatok áttekintése, mozi-szerű levetítése szükséges az esetleges mozgási és egyéb okból létrejött műtermékek kiszűrésére.

6. 4. 2. Rekonstrukció

- Módszerek: filterezett visszavetítés, iteratív rekonstrukció
- Meg kell győződni arról, hogy az agy egész állományát magába foglalja a rekonstrukció.
- A rekonstrukciót a legnagyobb felbontó képesség mellett kell végezni.

6. 4. 3. Szűrés

- A kapott adatokat mindhárom dimenzióban (x, y, z) szűrni kell. Ez történhet az adatok kétdimenziós előszűrésével vagy háromdimenziós utószűréssel.
- A leggyakrabban Low-Pass (Butterworth) filtert használunk.

6. 4. 4. Elnyelődés korrekció

Lineáris korrekciós koefficiens ^{123}I -ra: $\mu=0.10 - 0.12 \text{ cm}^{-1}$

6. 4. 5. Reorientáció

- Az elkészült metszeteket legalább 3, egymásra merőleges síkban kell ábrázolni (transaxialis, coronalis, sagittalis).

6. 4. 6. Összehasonlító kiértékelés

- A ROI-t specifikus DAT kötésnek megfelelően (nucleus caudatus feje, putamen) jelöljük ki. A referencia régiót, olyan helyen jelöljük ki, ahol a DAT kötés nem specifikus, fiziológiásan

hiányzik (vagy alacsony), például a cerebellumnak megfelelően, vagy a cortex occipitalis részén.

- A ROI mérete legalább a kétszerese legyen az FWHM értékének. Fontos, hogy a ROI helyének a meghatározása más képalkotó (MR) eljárás képei alapján történjen. Ennek különösen akkor van jelentősége, ha a specifikus kötődés alacsony.
- Speciális kötődés ([striatalis ROI beütés száma – háttér ROI beütés száma]/ háttér ROI beütés száma) értékét meghatározzuk a betegben és összehasonlítjuk a hasonló képen számított kontroll (lehetőség szerint életkorra normált) értékekkel.
- Ha az alapvizsgálatot hasonlítjuk össze a gyógyszeres kezelés hatására kialakult állapottal, vagy a betegség progresszióját mérjük, célszerű stereotacticus normáláson alapuló standard értékelést végezni.

7. **Interpretáció, leletezés**

7.1. **A kiértékelés kritériumai**

7.1.1. Vizuális értékelés

- A vizuális értékelés információt ad arról, hogy a DAT kötés abnormális vagy normális mértékű, illetve van-e a két oldal izotópfelvétele között különbség.
- A leletezést a számítógép képernyője előtt célszerű végezni, mivel a leletezést végző orvosnak így jóval nagyobb lehetősége van (pl. háttér színe, kontraszt) paraméterek beállítására.
- A képek összehasonlítását lehetőleg az azonos életkorú egészséges személyek kontroll vizsgálataihoz kell hasonlítani melyek lehetőség szerint ugyanazon a gépen ugyanazzal a protokollal készültek.
- Az adatok értékeléséhez nagyon fontos a más képalkotó eljárások (CT, MR) eredményeinek ismerete. Fontos tudni, hogy van-e strukturális károsodás a basalis ganglionok területén, illetve az anatómia viszonyok ismerete fontos a szemikvantitativ értékeléshez a referencia régió meghatározásában.
- Vizuális kiértékelés hibaforrásai:
 - Életkor: célszerű a DAT kötés életkorral történő változásának az ismerete.
 - A kontraszt szintje és a háttér kivonás: A rosszul megválasztott küszöbérték műtermékek kialakulásához vezethet.
 - Színskála: A nem-folyamatos színskála (a színskálán a színek nem folyamatosan mennek át egymásba, közöttük „szakadás” van) használata a kapott lelet túlértékeléséhez vezethet.
 - Műtermékek: a lelet korlátozottan lehet csak értékelhető a fej mozgása esetén és a gamma-kamera hibái miatt.
 - Gyógyszerezés: a vizsgálatot befolyásolhatják a beteg által szedett gyógyszerek.

7.1.2. Mennyiség meghatározás (kvantifikáció)

- A szemikvantitatív értékelés kötelező a striatális DAT kötések objektíven történő becsléséhez.
- Általában a transzverzális és a ferde síkok behatárolják a ROI-t. A kiértékelésnél vagy az egész striatumra számolunk, vagy azon a striatális szeleten, amely a legtöbb DAT kötést tartalmazza.
- Az értékeléshez az anatómiailag is megfelelő (MR) ROI-t használjuk.
- A kvantitatív eredmények értékelése a következőn alapszik:

ROI technika segítségével a kapott lelet összehasonlítása életkorra normált adatokkal. A DAT kötést mérjük az egész striatum a nucleus caudatus és a putamen területére. A putamen és a nucleus caudatus arányának a mérése.

Az eredményeket az egyes régióként külön vetjük össze a normál értékekkel.

7.2. Leletezés

7. 2. 1. Általános adatok

A leleteknek a következő általános adatokat kell tartalmazniuk: beteg neve, egyéb beteg azonosítók (TAJ, születési év), beküldő orvos neve, vizsgálat ideje típusa, a beadott radiofarmakon és annak aktivitása, beteg anamnézise.

7. 2. 2. A lelet

7. 2. 2. 1. Vizsgálat módszere és anyagok

- Rövid leírás a vizsgálat menetéről, a kapott képek minőségéről. (pl.: a beteg mozgása miatt létrejött műtermék)
- Ha szükség volt szedálásra, a radiofarmakon beadásához képest mikor kapta a gyógyszert a beteg.

7. 2. 2. 2. Leíró rész

- SPECT vizsgálat eredménye: normál lelet vagy kóros eltérés. Amennyiben a SPECT vizsgálat kóros eltérést mutat, meg kell adni annak helyét és intenzitását. Meg kell adni azokat a kritériumokat, amiket a kiértékelés során követtünk (kvantitatív vagy szemikvantitatív vizsgálatok, összehasonlítás normál adatokkal, vizuális értékelés).
- A vizsgálat esetleges korlátozott értékelhetősége. A vizsgálat korlátozott értékű lehet például a gyógyszerzedés vagy mozgásból eredő műtermékek estén.
- Klinikai vonatkozások. Válaszadás a klinikus által feltett kérdésre.
- Az adatok összehasonlítása. Jelen vizsgálat összehasonlítása, egybevetése más vagy korábbi DAT SPECT vizsgálatokkal. Különösen a postsynapticus receptor státusz (és szerkezetbeli eltérésre) vonatkozó adatok segíthetnek a helyzet pontos tisztázásában.
- A vizsgálatból levonható következtetések
- Pontos diagnózis megfogalmazása a betegségre specifikus jelek alapján.
- A vizsgálat eredményeinek a vizuális értékelésen és a sokkal fontosabb kvantitatív méréseken kell alapulniuk. Tartalmaznia kell:

- Presynapticus dopaminerg hiány megerősítése vagy kizárása

- A csökkent DAT kötés kiterjedését és a jellegzetességét (aszimmetria, predomináns struktúrák), presynapticus dopamin hiányt.

7. 2. 2. 3. Amennyiben szükséges a betegség pontos tisztázáshoz, javaslat további (pl.: D2 receptor SPECT vizsgálat) vagy kontroll vizsgálatra.

8. Minőségellenőrzés

EANM ajánlások követése.

9. Hibaforrások

- Műtermékek
- Dopamin transzporterre ható gyógyszerek

10. Ajánlott irodalom

1. Bartenstein P, Grünwald F, Kuwert T, Tatsch K, Sabri O, Benkert O, Fahlbusch R, Gründer G, Herholz K, Weiller C. Clinical applications of single photon emission tomography in neuromedicine. 1. Neurooncology, epilepsy, movement disorders, cerebrovascular disease. *Nuklearmedizin* 2000; 39:180-95
2. Juni JE, Waxman AD, Devous MD, et al. Procedure guideline for brain perfusion single photon computed tomography (SPECT) using Tc-99m radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 1998; 39: 923-26
3. Society of Nuclear Medicine Brain Imaging Council. Ethical clinical practice of functional brain imaging. *J Nucl Med* 1996; 37: 1256-1259
4. Verhoeff NPLG. Radiotracer imaging of dopaminergic transmission in neuropsychiatric disorders. *Psychopharmacology* 1999; 147: 217-249
5. Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, van Royen EA. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 171-82
6. Tatsch K. Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPET. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 819-827
7. Halldin C, Gulyas B, Langer O, Farde L. Brain radioligands – State of the art and new trends. *Q J Nucl Med* 2001; 45: 139-52
8. Asenbaum S, Pirker W, Angelberger P, Bencsits G, Pruckmayer M, Brücke T. [123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1998; 105: 1213-28
9. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG *et al.* Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FPCIT study group. *Mov Disord* 2000; 15: 503-10
10. Jeon BS, Jeong JM, Park SS *et al.* Dopamine transporter density measured by [123I]beta-CIT single-photon emission computed tomography is normal in dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1998; 43: 792-800
11. Booij J, Speelman JD, Horstink MWIM, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]-FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 266-272
12. Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS *et al.* [123I]β-CIT SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 231-237
13. Booij J, Tissingh G, Boer GJ *et al.* [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 133-40
14. Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D *et al.* Decreased single-photon emission computed tomographic [123I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 589-98

15. Rinne JO, Kuikka JT, Bergström KA *et al.* Striatal dopamine transporter in different disability stages of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 1995; 1: 47-51
16. Brücke T, Asenbaum S, Pirker W *et al.* Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [¹²³I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl* 1997; 50: 9-24
17. Asenbaum S, Brücke T, Pirker W *et al.* Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1997; 38: 1-6
18. Staffen W, Mair A, Unterrainer J, Trinka E, Ladurner G. Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with [¹²³I]β-CIT SPECT. *J Neural Transm* 2000; 107:543-52
19. Chouker M, Tatsch K, Linke R, Pogarell O, Hahn K, Schwarz J. Striatal dopamine transporter binding in early to moderately advanced Parkinson's disease: monitoring of disease progression over 2 years. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 721-25
20. Innis RB, Marek KL, Sheff K *et al.* Effect of treatment with L-Dopa/Carpidopa or Lselegeline on striatal dopamine transporter SPECT imaging with [¹²³I]β-CIT. *Mov Disord* 1999; 14: 436-42
21. Ahlskog JE, Uitti RJ, O'Connor MK *et al.* The effect of dopamine agonist therapy on dopamine transporter imaging in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999; 14: 940-6
22. Seibyl JP, Wallace E, Smith EO *et al.* Whole body biodistribution, radiation absorbed dose and brain SPECT imaging with iodine-123-beta-CIT in healthy human subjects. *J NuclMed* 1994; 35: 764-70
23. Kuikka JT, Bergstrom KA, Ahonen A, Lansimies E. The dosimetry of iodine-123 labelled 2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 53-6
24. Booij J, Sokole EB, Stabin MG, Janssen AGM, de Bruin K, van Royen EA. Human biodistribution and dosimetry of [¹²³I]FP-CIT: a potent radioligand for imaging of dopamine transporters. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 24-30
25. Habraken JB, Booij J, Slomka P, Sokole EB, van Royen EA. Quantification and visualization of defects of the functional dopaminergic system using an automatic algorithm. *J Nucl Med* 1999; 40: 1091-7

A módszertani útmutató kibocsátásának dátuma: 2001.október 4.