

D2 RECEPTOR SZCINTIGRÁFIA-MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓ

(EANM Procedure Guidelines for Brain Neurotransmission SPET using ¹²³I-labelled Dopamine D2 Receptor Ligands)

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

Fordította: Pávics László

1. Háttér információk és definíciók

A gyógyszeres kutatások szerint kétfajta dopamin receptor családot különíthetünk el. D1- receptor csoport (D1, D5) és D2-receptor csoport (D2, D3 és D4). A D1 receptoroknak nincs klinikai jelentőségük. A D2-szerű receptorok SPECT-tel történő leképezésére ¹²³I-dal jelölt IBZM-et és epidepridit használunk.

2. Leggyakoribb indikációk

2. 1. **Parkinson szindrómák** differenciál diagnózisa.
2. 2. **D2 receptor bloká**d nagyságának a mérése neuroleptikus kezelés alatt.
2. 3. **Huntington kór** gyanúja esetén a D2 receptor SPECT vizsgálat megerősíti a postsynapticus D receptor degenerációt.
2. 4. **Wilson kór**: segít megítélni a Wilson-kór idegrendszeri tüneteinek a súlyosságát, segít megbecsülni a striátumban lerakódott cytotoxicus réz mennyiségét.
2. 5. **Hypophysis adenoma**: segít megítélni a hypophysis adenoma dopamin receptor státuszát, mely a gyógyszeres kezelés megválasztását befolyásolhatja.

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. A vizsgálat menete

4.1. A beteg előkészítése

4.1.1. Beteg előkészítés a vizsgálat előtt

Amennyiben lehetséges a vizsgálat előtt el kell hagyni azokat a gyógyszereket, melyek befolyásolják a D2 receptor kötést, kivéve, ha a vizsgálat célja a gyógyszeres kezelés (pl.: neuroleptikumok) hatásosságának mérése.

4.1.2. Az injekciót megelőző teendők

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 kálium perklorátot adunk, ezzel megelőzzük a radioaktív jód dúsulását a pajzsmirigyben.

4.2. D2 receptor 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 percig nyugodtan feküdni. Ha szedálásra van 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. Gyógyszereszedés és az utolsó adag bevitelének az ideje. Számos Parkinson kórban szedett szer (különösen a dopamin agonisták), neuroleptikumok és más gyógyszerek (pl.: metoclopramid, cinnarizin, flunarizin, amfetamin, methylphenidat stb.) befolyásolják a SPECT ligand kötődését a D2 receptorokhoz. A gyógyszerek elhagyása a SPECT vizsgálat előtt függ az adott gyógyszer kimosódásától és biológiai felezési idejétől, mely egy elég tág intervallum: néhány órától hónapokig tarthat. Standard dózisban az L-DOPA terápia folytatható, mert a kölcsönhatás a D2 receptor ligandokkal elhanyagolható.

4.2.5. Óvintézkedések

A beteg felügyelete a vizsgálat végéig folyamatosan szükséges.

4.3. Radiofarmakon

4.3.1. Radiofarmakon megnevezése

- [¹²³I] IBZM:[¹²³I](S)-2-hydroxi-3-jodo-6-metoxi-(1-etil-2-pyrrolidinymetil)-benzamid
- [¹²³I] epidepid:[¹²³I](S)-N-((1-etil-2-pyrrolidinil)metil)-5-jodo-2,3-dimetoxi-benzamid

4. 3. 2. A radiofarmakon preparálása

Az [¹²³I]IBZM és az [¹²³I]epidepid készítmény felhasználásra készen szállítják.

4. 3. 3. Minőség-ellenőrzés

A gyártó utasításainak megfelelően ellenőrizni kell a radiofarmakon tisztaságát.

4. 4. Injekció beadása

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. Az [¹²³I]IBZM és az [¹²³I]epidepid esetén ez a szállítási időtől számított egy nap általában.

4.4.3. Alkalmazott aktivitás

Felnőtt: 150 – 250 MBq (általában 185 MBq)

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]IBZM	Pajzsmirigy 0,16	0,034
[¹²³ I]epideprid	Vastagbél 0,10 Húgyhólyag fala 0,07	0,025
Gyerek (5 év) [¹²³ I]IBZM	Pajzsmirigy 0,86 (blokkolás mellett)	0,11

Adatok az irodalom alapján [28, 29].

6. Adatgyűjtés

6.1. Az injekció beadásától az adatgyűjtésig eltelt idő

- [¹²³I]IBZM: beadástól számított 1,5 – 3 óra (általában 2 óra)
- [¹²³I]epideprid: beadástól számított 2 – 3 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 jó minőségű képek 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 méret 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 csökkenti a műszerek elhasználódását.
- Összes beütés szám:> 3 millió
- 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

D2 receptor 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 a specifikus D2 receptor kötésnek megfelelő striatumnak és egyéb striatális struktúráknak megfelelően (nucleus caudatus feje, putamen) jelöljük ki. A referencia régiót, olyan helyen jelöljük ki, ahol a D2 receptor kötés nem specifikus, fiziológiásan hiányzik (vagy

alacsony), például a cerebellumnak megfelelően, vagy a cortex frontális vagy 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.
- Specifikus 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 D2 receptorok eloszlása 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) képparaméterek 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.
- Hibaforrások:
 - Életkor: célszerű a D2 receptor eloszlás 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.

7.2. Mennyiség meghatározás (kvantifikáció)

- A szemikvantitatív értékelés kötelező, a striatális D2 receptor kötés objektív becsléséhez.
- Általában a transzverzális és a ferde síkok behatárolják a ROI-t. A kiértékelésnél vagy az egész striatumra számolunk vagy azon a striatális szeleten, ahol a legintenzívebb D2 receptor kötés.
- Az értékeléshez az anatómiailag is megfelelő (MR) ROI-t használjuk.
- A kvantitatív eredmények értékelése a következőn alapszik:
 - ROI technika segítségével a kapott lelet összehasonlítása az életkorra normált adatokkal. A D2 receptor eloszlást mérjük az egész striatumban, a nucleus caudatus fejében és a putamen területén
 - 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.

7.3. 2. 2. A vizsgálattal talált viszonyok leírása

- SPECT vizsgálat eredménye: normál lelet vagy kóros eltérés. Amennyiben a SPECT vizsgálat kóros eltérést mutat a D2 receptor kötésben, 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 esetén.
- Klinikai vonatkozások. Válaszadás a klinikus által feltett kérdésre.

- Az adatok összehasonlítása. Jelen vizsgálat összehasonlítása, egybevetése más vagy korábbi D2 receptor vizsgálatokkal. Különösen a presynapticus dopamin rendszerre (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:
 - A postsynapticus D2 receptor kötés állapota: normális, emelkedett vagy csökkent.
 - A csökkent D2 receptor kötések kiterjedését és a jellegzetességeit (aszimmetria, predomináns struktúrák). I. 3. 3. Amennyiben szükséges a betegség pontos tisztázáshoz, javaslat további (pl.: preszinaptikus dopamin transzporter) vagy kontroll vizsgálatokra.

8. Minőség-ellenőrzés

EANM ajánlások követése.

9. Hibaforrások

- Műtermékek
- Dopamin D2 receptorra 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. 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. Brücke T, Podreka I, Angelberger P et al. Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: Studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1991; **11**: 220-228
9. van Royen EA, Verhoeff NPLG, Speelman JD, Wolters EC, Kuiper MA, Janssen AGM. Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy. Diminished Striatal D2 Dopamine Receptor Activity Demonstrated by 123I-IBZM Single Photon Emission Computed Tomography. *Arch Neurol* 1993; **50**: 513-516

10. Schelosky L, Hierholzer J, Wissel J, Cordes M, Poewe W. Correlation of clinical response in apomorphine test with D2 receptor status as demonstrated by IBZM-SPECT. *Mov Disord* 1993; **8**: 453-458
11. Schulz JB, Klockgether T, Petersen D *et al*. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 1047-56
12. Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Oertel WH. [123]IBZM binding predicts dopaminergic responsiveness in patients with parkinsonism and previous dopaminomimetic therapy. *Mov Disord* 1997; **12**: 898-902
13. Pirker W, Asenbaum S, Wenger S, Kornhuber J, Angelberger P, Deeke L, Podreka I, Brücke T. Iodine-123-epidepride-SPECT: studies in Parkinson's disease, multiple system atrophy and Huntington's disease. *J Nucl Med* 1997; **38**: 1711-17
14. Schwarz J, Tatsch K, Gasser T *et al*. 123I-IBZM binding compared with long-term clinical follow up in patients with de novo parkinsonism. *Mov Disord* 1998; **13**: 16-9
15. Hierholzer J, Cordes M, Venz S *et al*. Loss of dopamine-D2 receptor binding sites in Parkinsonian plus syndromes. *J Nucl Med* 1998; **39**: 954-960
16. Scherer J, Tatsch K, Schwarz J, Oertel W, Kirsch MC, Albus M. Striatal D2-dopamine receptor occupancy during treatment with typical and atypical neuroleptics. *Biol Psychiatry* 1994; **36**: 627-9
17. Busatto GF, Pilowsky LS, Costa DC, *et al*. Dopamine D2 receptor blockade in vivo with the novel antipsychotics risperidone and remoxipride – an 123I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology* 1995; **117**: 55-61
18. Pilowsky LS, Busatto GF, Taylor M, *et al*. Dopamine D2 receptor occupancy in vivo by the novel antipsychotic olanzapine – a 123I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology* 1996; **124**: 148-53
19. Klemm E, Grünwald F, Kasper S, *et al*. [123I]IBZM SPECT for imaging of striatal D2 dopamine receptors in 56 schizophrenic patients taking various neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1996; **153**: 183-90
20. Pilowsky LS, O'Connell P, Davies N, *et al*. In vivo effects on striatal dopamine D2 receptor binding by the novel atypical antipsychotic drug sertindole – a 123I IBZM single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology* 1997; **130**: 152-8
21. Ichise M, Toyama H, Fornazzari L, Ballinger JR, Kirsh JC. Iodine-123-IBZM dopamine D2 receptor and technetium-99m-HMPAO brain perfusion SPECT in the evaluation of patients at risk for Huntington's disease. *J Nucl Med* 1993; **34**: 1274-81
22. Oertel WH, Tatsch K, Schwarz J, Trenkwalder C, Scherer J, Weinzierl M, Kirsch CM. Decrease of D2 receptors indicated by 123I-iodobenzamide single-photon emission computed tomography relates to neurological deficit in treated Wilson's disease. *Ann Neurol* 1992; **32**: 743-748
23. Oder W, Brücke T, Kolleger H, *et al*. Dopamine D2 receptor binding is reduced in Wilson's disease: correlation of neurological deficits with striatal 123I-iodobenzamide binding. *J Neural Transm* 1996; **103**: 1093-1103
24. Pirker W, Riedl M, Luger A, *et al*. Dopamine D2 receptor imaging in pituitary adenomas using iodine-123-epidepride and SPECT. *J Nucl Med* 1996; **37**: 1931-7
25. Brücke T, Wober C, Podreka I *et al*. D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; **15**: 513-8
26. Schwarz J, Oertel WH, Tatsch K. Iodine-123-iodobenzamide binding in parkinsonism: reduction by dopamine agonists but not L-Dopa. *J Nucl Med* 1996; **37**: 1112-5
27. Laruelle M. Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; **20**: 423-51
28. Verhoeff NP, Sokole EB, Stabin M, Hengst D, Kung HF, van Royen EA, Janssen AG. Dosimetry of iodine-123 iodobenzamide in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* 1993; **20**: 747-52

29. Votaw JR, Ansari MS, Mason NS *et al.* Dosimetry of iodine-123-epidepride: a dopamine D2 receptor ligand. *J Nucl Med* 1995; **36**: 1316-21
30. Radau P, Linke R, Slomka PJ, Tatsch K. Optimization of automated quantification of ¹²³IIBZM uptake in the striatum applied to parkinsonism. *J Nucl Med* 2000; **41**: 220-227

A módszertani útmutató kibocsátásának dátuma: 2001. október 4.