

## IMPLICAȚII DIAGNOSTICE ALE IMAGISTICII TRANSPORTORULUI DE DOPAMINĂ ÎN BOALA PARKINSON

LAURA D. PERJU-DUMBRAVĂ, MARIA-LUCIA MUNTEAN,  
DAFIN FIOR MUREȘAN

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

### Rezumat

*Boala Parkinson (BP) este a doua dintre cele mai frecvente boli neurodegenerative. În producerea BP, pierderea neuronilor dopaminergici și reducerea proiecției striatale de dopamină joacă un rol determinant. Diagnosticul BP rămâne încă un diagnostic bazat pe contextul de apariție și evoluție al parkinsonismului, înregistrându-se o importantă rată de eroare. Posibilitatea de eroare este și mai mare în stadiul precoce de boală. Imagistica transportorului de dopamină (DAT) reprezintă o modalitate modernă de apreciere a disfuncției dopaminergice nigro-striatale presinaptice, permițând identificarea precoce a parkinsonismului degenerativ. Totodată, imagistica DAT poate constitui un instrument important, uneori chiar decisiv, în diferențierea parkinsonismului din BP de alte tipuri de parkinsonism.*

**Cuvinte cheie:** boala Parkinson, parkinsonism, neuroni dopaminergici, transportor de dopamină.

### THE IMPORTANCE OF DOPAMINE TRANSPORTER IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF PARKINSON'S DISEASE

#### Abstract

*Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder. The loss of dopamine neurons in the substantia nigra and the reduction of dopamine projections to the striatum play a determining role in the physiopathology of the disease. The diagnosis of PD is still dependent on a clinical evaluation and as a result it is subject to a significant margin of error especially in the early stages of the disease. Dopamine transporter (DAT) imaging is a modern method of identifying the presynaptic dopaminergic dysfunction in the nigro-striatal structures, allowing early diagnosis of degenerative parkinsonism. Also DAT imaging is an important and sometimes decisive instrument in differentiating between the parkinsonism apparent in PD and other types of parkinsonism.*

**Keywords:** Parkinson's disease, parkinsonism, dopaminergic neurons, dopamine transporter.

#### Introducere

Boala Parkinson (BP) este a doua ca și frecvență în cadrul bolilor neurodegenerative, afectând aproximativ 0,3% din populație și 1-2% din indivizii peste 60 de ani. Rămân încă multe necunoscute în patologia BP, dar o serie de evidențe atestă că procesul neurodegenerativ este progresiv, multilezional, devastator și că afectează nu numai structurile sistemului nervos central, dar și componenta periferică a sistemului nervos vegetativ și alte

structuri non nervoase. Deși se consideră că patologia BP nu începe la nivelul sistemului nigro-striatal și nici nu se restricționează la acest nivel, degenerarea neuronilor dopaminergici din substanța neagră pars compacta și reducerea proiecției striatale de dopamină (DA) sunt determinante în patogeneza bolii [1].

Diagnosticul BP rămâne încă un diagnostic bazat pe contextul de apariție și evoluție al parkinsonismului, înregistrându-se o importantă rată de eroare [2]. Studiile cu verificări anatomopatologice raportează un coeficient de eroare a diagnosticului clinic de BP în jur de 25%. De asemenea, evoluția în timp a bolii și modul de răspuns la

Articol intrat la redacție în data de: 5.12.2011

Acceptat în data de: 16.01.2012

Adresa pentru corespondență: lauraperju@gmail.com

terapia dopaminergică pot impune reevaluarea pacienților la un interval scurt sau chiar la câțiva ani de la debutul simptomelor. Din aceste considerente, pe lângă examinările impuse de ghidurile de diagnostic și tratament al BP (probe biochimice, tomografie computerizată cerebrală, rezonanță magnetică cerebrală), în scopul creșterii acurateții diagnostice, s-au dezvoltat tehnici moderne de imagiere funcțională, între care cele care apreciază integritatea sistemului dopaminergic nigro-striatal ocupă un rol important [3].

### Modalități de apreciere in vivo a integrității sistemului dopaminergic

Sintetizată în principal la nivelul neuronilor dopaminergici, DA este concentrată în vezicule intracelulare și eliberată prin mecanisme Ca-dependente în fanta sinaptică. La acest nivel, DA se leagă de receptori dopaminergici postsinaptici sau de autoreceptori de la nivelul membranei presinaptice.

Transportatorul de dopamină (DAT) este o proteină a membranei plasmactice presinaptice, exprimată exclusiv la nivelul neuronilor dopaminergici, al cărei rol este de a îndepărta rapid DA eliberată în spațiul extracelular. În felul acesta, DAT reglează amplitudinea și durata transmisiei dopaminergice. În creierul mamiferelor, DAT se găsește în principal în neuronii dopaminergici mezencefalici din substanța neagră pars compacta și în aria tegmentului ventral, evidențiindu-se în mod particular în concentrație mare în corpul striat și nucleul accumbens [4].

Utilizând tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și tomografia computerizată cu emisie monofotonică (SPECT - tomoscintigrafia) se poate aprecia, in vivo, integritatea sistemului dopaminergic [5]. În acest scop, sunt disponibile în prezent următoarele investigații:

- determinarea DAT cu PET: [<sup>11</sup>C]-CFT, [<sup>18</sup>F]-CFT, [<sup>18</sup>F]-FP-CIT, [<sup>11</sup>C]-RTI-32 și cu SPECT: [<sup>123</sup>I]-FP-CIT, [<sup>123</sup>I]-β-CIT, [<sup>123</sup>I]-IPT, [<sup>99m</sup>Tc]-TRODAT-1;
- determinarea receptorilor dopaminergici D2 postsinaptici cu PET: [<sup>11</sup>C]-raclopride și cu SPECT: [<sup>123</sup>I]-IBZM;
- aprecierea sintezei de DA, via dopa decarboxilază, cu PET: [<sup>18</sup>F]-DOPA;
- determinarea transportorilor veziculari monoamini cu PET: [<sup>11</sup>C]-DTBZ.

Determinarea disponibilității DAT reprezintă modalitatea de elecție pentru evaluarea nivelului de DA striatală. Utilizându-se diverși radioliganzi pentru disponibilitatea DAT, s-a evidențiat că în procesul de îmbătrânire, pe deceniu, se înregistrează o reducere DAT de 6-8%. Această reducere moderată este difuză și simetrică și în concordanță cu modificările substanței negre legate de înaintarea în vârstă [6].

Într-un studiu PET efectuat pe subiecți cu vârstă înaintată, declinul DAT s-a corelat cu deteriorarea memoriei episodice și cu funcționarea executivă, sugerând că legarea DAT poate fi implicată și în modificările cognitive

din procesul de îmbătrânire [7].

Cei mai utilizați radioliganzi pentru DAT - SPECT și PET sunt: <sup>123</sup>I-FP-CIT ([<sup>123</sup>I] NW-fluoropropyl-2-carbomethoxy-3 - (4-iodophenyl) nortropane, numit și DaTSCAN) și <sup>123</sup>I-β-CIT ([<sup>123</sup>I] 2-carboxymethoxy-3 - (4-iodophenyl) tropane numit și DopaSCAN). Din punct de vedere chimic, acești radioliganzi sunt derivați de cocaină (phenyltropane) și se diferențiază în principal prin timpul de fixare la DAT [8]. <sup>123</sup>I-β-CIT atinge maximum de fixare striatală la 20-24 de ore de la administrarea sa i.v., în bolus, impunând evaluarea imagistică a pacientului la interval de o zi. <sup>123</sup>I-FP-CIT atinge maximum de fixare striatală la 3-6 ore după injectarea i.v., permițând evaluarea imagistică a pacientului în cursul aceleiași zile.

Atât <sup>123</sup>I-FP-CIT, cât și <sup>123</sup>I-β-CIT au o mare capacitate de a diferenția BP de procesul normal de îmbătrânire. O sensibilitate și specificitate cuprinsă între 95% și 100% a dovedit și <sup>99m</sup>Tc-Trodat-1, fapt ce conferă, în prezent, celor trei radioliganzi un rol important în evaluarea sistemului dopaminergic nigro-striatal [6].

### Imagistica DAT în diagnosticul pozitiv al bolii Parkinson

Deși nu se cunoaște cu certitudine intervalul de timp dintre debutul procesului de degenerare dopaminergică nigro-striatală și apariția primelor simptome clinice care ar putea ridica suspiciunea de BP, datele neuropatologice sugerează un interval de aproximativ 6 ani. Apariția primelor simptome de parkinsonism este însoțită de o pierdere de aprox. 80% din DA striatală și de aprox. 50% din totalul celulelor dopaminergice nigrale [9,10]. Presupunând o relație liniară între debutul BP și fixarea de [<sup>18</sup>F]-dopa în putamen, studiile imagistice estimează debutul degenerării nigro-striatale ca producându-se într-un interval de mai puțin de 7 ani înaintea debutului simptomelor clinice de parkinsonism [11]. Acest interval de timp concordă cu calcule bazate pe imagistica DAT secvențială [12].

Imagistica DAT a evidențiat că BP este caracterizată de un deficit dopaminergic asimetric, mai accentuat la nivelul regiunii posterioare a putamenului [13]. Pe măsură ce boala evoluează, scăderea DAT continuă cu aproximativ 8-10% pe an, fapt ce atestă o rată de declin a funcției dopaminergice de aproximativ 10 ori mai mare, în comparație cu cea evidențiată în contextul procesului normal de îmbătrânire [6]. Intensitatea reducerii fixării striatale DAT în BP este proporțională cu progresia și severitatea bolii, precum și cu intensitatea unor simptome ca bradikinezia, rigiditatea și afectarea axială motorie [14].

Disponibilitatea DAT din regiunea nucleului caudat se corelează cu funcțiile cognitive prefrontale, iar disponibilitatea DAT din regiunea putamenului se corelează în principal cu funcția motorie [15].

În ceea ce privește tremorul parkinsonian, nu s-a evidențiat nici un fel de corelație între intensitatea acestuia și reducerea fixării striatale DAT. Datele sunt similare

atât pentru tremorul de repaus, cât și pentru cel de acțiune și susțin componenta nondopaminergică în patogeniza tremorului parkinsonian.

Se consideră că simptomatologia BP devine apreciabilă clinic la o degenerare de aproximativ 70-80% din totalul neuronilor dopaminergici. Cu toate acestea, imagistica DAT atestă că, încă de la pierderea cu doar 50% a terminațiilor dopaminergice, se pot înregistra simptome clinice. În condițiile unui hemiparkinsonism la debut, striatul care corespunde părții afectate s-a dovedit a înregistra o pierdere DAT de 50%, în timp ce striatul corespunzător hemicorpului, deocamdată neafectat, înregistrează o pierdere DAT de doar 30% [6]. Aceste constatări au determinat utilizarea imagisticii DAT în diagnosticul precoce al BP, atât pentru studierea condiției preclinice de boală, cât și pentru evidențierea unor posibile mutații genetice asociate cu parkinsonism.

Pornindu-se de la observația că hiposmia este un semn comun, care poate preceda cu ani debutul de BP, un studiu de cohortă pe subiecți sănătoși a evidențiat că aproximativ 10% din subiecții care au dezvoltat hiposmie „idiopatică” au înregistrat o pierdere DAT, dezvoltând parkinsonism în următorii 2 ani. Ulterior, la un interval de alți 2 ani, încă 12% din indivizii cu hiposmie au prezentat o reducere semnificativă DAT [16]. Aceste constatări subliniază rolul hiposmiei ca semn preclinic în BP.

O altă condiție clinică, care este considerată că poate preceda simptomatologia motorie de debut a BP, este tulburarea de comportament a somnului REM. La pacienți cu o tulburare „idiopatică” de comportament a somnului REM, s-a evidențiat o depreciere a funcției dopaminergice presinaptice, asemănătoare cu cea observată în BP la debut [17].

Cu toate acestea, imagistica DAT nu poate fi, deocamdată, utilizată ca modalitate de screening pentru subiecții cu risc de a dezvolta BP. Aceasta pentru că nu se poate încă stabili când, cât de des și la ce intervale de timp ar trebui investigate aceste persoane; de asemenea, nu se știe dacă rezultatele anormale DAT la subiecți asimptomatici ar prezice invariabil debutul clinic de BP și nici nu există încă nici un tratament care să prevină sau să întârzie în mod semnificativ boala [9].

Un alt aspect important îl constituie faptul că, deși se consideră improbabil ca imagistica DAT să fie normală în faza de inițiere a debutului BP, o serie de studii clinice care au investigat pacienți cu BP în stadiu precoce și care au utilizat [ $^{123}\text{I}$ ]-β-CIT SPECT și [ $^{18}\text{F}$ ]-dopa PET ca markeri surogat pentru a urmări progresia bolii, au evidențiat existența unor cazuri cu rezultate normale. Acești pacienți au fost numiți “subiecți fără evidență de deficit dopaminergic la scanare” (SWEDD). Constatarea a fost atribuită fie faptului că reducerile striatale ale disponibilității DAT în stadiul incipient al debutului BP sunt sub pragul de detectare, fie erorilor de diagnostic precoce. De fapt, evoluția clinică în timp a acestor cazuri, precum și incidența SWEDD

mai mică din studiile care au urmărit pacienți cu o durată mai mare a bolii, sugerează că pacienții cu disponibilitate striatală normală DAT sunt extrem de susceptibili de a nu suferi de o boală care să afecteze calea dopaminergică nigro-striatală [9].

### Imagistica DAT în diagnosticul diferențial al Bolii Parkinson

Detectând precoce disfuncția neuronală dopaminergică presinaptică, caracteristică parkinsonismelor degenerative, imagistica DAT permite diferențierea acestora de parkinsonismele fără deficit dopaminergic presinaptic. Astfel, în situații de incertitudine diagnostică, imagistica DAT poate fi un element important în susținerea parkinsonismului degenerativ, diferențiindu-l de parkinsonismul indus medicamentos, parkinsonismul vascular și de parkinsonismul psihogenic [18].

Un studiu multicentric, cu evaluare SPECT (cu  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT) la pacienți cu parkinsonism, a demonstrat că imagistica DAT a contribuit la o schimbare de diagnostic în 52% din cazuri și a impus o schimbare în managementul terapeutic la 72% dintre pacienți [19].

Tremorul esențial (ET) reprezintă și el una din condițiile clinice, care, mai ales în fazele incipiente de boală, poate ridica probleme de diferențiere de BP. Se estimează că aprox. 20% din TE se confundă cu BP și viceversa. Aceasta cu atât mai mult cu cât 70% din pacienții cu BP prezintă tremor de repaus, iar 40% prezintă și tremor postural și/sau tremor de acțiune izolat sau asociat cu tremorul de repaus. Două studii SPECT, unul american (folosind  $^{123}\text{I}$ -β-CIT) și unul european (folosind  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT) au raportat o sensibilitate a metodei de respectiv 98% și 95%, cu o specificitate de 83% și respectiv 94% [6].

În diferențierea parkinsonismului din BP de parkinsonismele atipice, cum sunt cele din paralizia supranucleară progresivă (PSP), atrofia multisistemică (MSA), degenerescența cortico-bazală (CBD) și demența cu Corpuri Lewy (DLB), utilizarea imagisticii DAT a înregistrat de multe ori rezultate contradictorii [20]. Clinic, parkinsonismele atipice sunt de cele mai multe ori caracterizate de o progresie mai rapidă a simptomelor și de un răspuns slab la terapia dopaminergică. Cu toate acestea, sunt situații care impun găsirea unor noi argumente pentru o decizie terapeutică adecvată.

În PSP și MSA, atât gradul, cât și paternul deficitului de DA se aseamănă mult cu cel evidențiat în BP. Majoritatea studiilor au raportat în PSP și MSA un deficit dopaminergic cu exprimare mai uniformă, atât la nivelul nucleului caudat, cât și la nivelul putamenului, în contrast cu implicarea preferențială a putamenului posterior caracteristică BP [20,21].

Aceeași degenerare extinsă cu implicarea severă și a nucleului caudat s-a evidențiat și în LBD [6]. În acest context, un element important în decizia clinică îl poate avea și faptul că demența apare de regulă înaintea dezvoltării parkinsonismului.

## Concluzii

Imagistica DAT este utilă în identificarea precoce a disfuncției dopaminergice nigro-striatale presinaptice, oferind date suplimentare valoroase la pacienții care se prezintă cu simptome parkinsoniene incipiente neconcludente.

Imagistica DAT diferențiază cu succes parkinsonismele degenerative de cele nondegenerative, permițând astfel inițierea unei terapii individualizate, cu implicații nu numai în controlul simptomelor, dar și cu evitarea unor atitudini terapeutice costisitoare și neadecvate.

## Bibliografie

1. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 991:1-14.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57:1497-1499.
3. Stoessl AJ, Brooks DJ, Eidelberg D. Milestones in Neuroimaging. *Mov Disord* 2011; 26, 6:968-978.
4. Bannan MJ. The dopamine transporter: role in neurotoxicity and human disease. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 204:355-360.
5. Brooks DJ. Neuroimaging in Parkinson's disease. *NeuroRx*, 2004; 1:243-254.
6. Varrone A, Halldin C. Molecular Imaging of the Dopamine Transporter. *J Nucl Med* 2010; 51:1331-1334.
7. Erixon-Lindroth N, Farde L, Wahlin TB, et al. The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. *Psychiatry Res* 2005; 138:1-12.
8. Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *MovDisord*, 2003; 1415-1418.
9. Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al. Role of DAT-SPECT in the Diagnostic Work Up of Parkinsonism. *MovDisord*, 2007; 22, 9:1229-1238.
10. Porritt M, Stanic D, Finkelstein D, et al. Dopaminergic innervations of the human striatum in Parkinson's disease. *Mov*

*Disord*, 2005; 20:810-818.

11. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, et al. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998; 64:314-319.
12. Marek K, Innis R, van Dyck C, et al. [123I]β-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology*, 2001; 57:2089-2094.
13. Perju-Dumbravă LD, Kovacs GG, Jellinger K, et al. 'DAT SPECT in post mortem-confirmed parkinsonian disorders'. *Eur J Neurol*, 2009; 16(Suppl 3):519.
14. Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with Parkinson motor handicap – how close is it? *MovDisord*, 2003; 18(Suppl 7):16-21.
15. Muller U, Wachter T, Barthel H, et al. Striatal [<sup>123</sup>I]beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2000; 107:303-319.
16. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2004; 56:173-181.
17. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain*, 2005; 128:126-137.
18. Tang CC, Poston KL, Eckert T, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol*. 2010; 9:149-158.
19. Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using <sup>123</sup>Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian syndromes. *Mov Disord*, 2004; 19:1175-1182.
20. Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, et al. [123I]β-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *MovDisord*, 2000; 15:1158-1167.
21. Perju-Dumbravă LD, Kovacs GG, Pirker SS, et al. Dopamine transporter imaging in autopsy-confirmed Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* Article first published online: 18 nov 2011, DOI: 10.1002/mds.24000