

A hibrid képalkotás jelentősége az agyi receptor szcintigráfiák kvalitatív és
kvantitatív kiértékelésében

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Szekeres Sarolta

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2020

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József

Programvezető: Prof. Dr. Kiss István

Témavezető: Prof. Dr. Zámbó Katalin

Társtémavezető: Dr. Perlaki Gábor

**A hibrid képalkotás jelentősége az agyi receptor szcintigráfiák
kvalitatív és kvantitatív kiértékelésében**

Doktori (Ph.D.) értekezés

Dr. Szekeres Sarolta

Pécs, 2020.

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés	5
1.1. Az izotópdiagnosztikai módszerekről általában	6
1.2. Parkinson-kór	9
1.2.1. A Parkinson-kór klinikai tünetei	10
1.2.2. A Parkinson-kór diagnosztikus kritériumai	11
1.2.3. A Parkinson-kór meglétét kizáró kritériumok	11
1.2.4. A Parkinson-kór meglétét támogató kritériumok	12
1.2.5. A betegség tüneteit objektívizáló módszerek	12
1.2.5.1. Hoehn-Yahr stádiumok	12
1.2.5.2. MDS-UPDRS értékelő kérdőív	12
1.3. Parkinson-szindrómák (atípusos parkinsonizmus)	13
1.3.1. MSA (Multiszisztémás atrofia)	14
1.3.2. PSP (Progresszív szupranukleáris bénulás)	15
1.3.3. CBD (Corticobasalis degeneráció)	15
1.3.4. DCLB (Diffúz corticális Lewy-test betegség)	16
1.4. Szekunder (ismert etiológiájú) Parkinson-szindrómák	17
1.4.1. Gyógyszer okozta Parkinson-szindróma	17
1.4.2. Vaszkuláris Parkinson-szindróma	18
1.5. Esszenciális tremor	18
1.6. A dopaminerg rendszer leképezési lehetőségei mozgászavarokban	20
1.6.1. A dopamin transzporter (DAT) vizsgálata (^{123}I -FP-CIT; ^{123}I - β -CIT; ^{18}F -FP-CIT; ^{18}F -CFT) mozgászavarokban	21
1.6.1.1. SWEDD (scans without evidence of dopaminergic deficit)	26
1.6.2. A dopamin szintézis vizsgálata (^{18}F -DOPA) mozgászavarokban	28
1.6.3. A dopamin receptorok vizsgálata (^{123}I -IBZM; ^{123}I -epidepid; ^{123}I -IBF; ^{11}C -raclopride; ^{11}C -SCH23390; ^{18}F -desmethoxyfallypride) mozgászavarokban	30
1.6.4. A dopamin szinaptikus vezikulumokban való tárolásának vizsgálata mozgászavarokban	33
1.6.5. Metabolikus változások vizsgálata (^{18}F -FDG) mozgászavarokban	33
1.7. Egyéb képalkotó eljárások mozgászavarokban	35
1.7.1. MR mozgászavarokban	35
1.7.2. Transzkraniális ultrahang mozgászavarokban	38
1.8. A ^{123}I -Ioflupán (DaTSCAN) radiofarmakon általános jellemzői	39
1.8.1. ^{123}I -FP-CIT főbb indikációi	41
1.8.2. A DAT SPECT vizsgálat kiértékelési lehetőségeinek áttekintése	42
1.8.2.1. Vizuális kiértékelés	42
1.8.2.2. Szemikvantitatív kiértékelés	43
2. Célkitűzések	45
3. Betegek és módszerek	46
3.1. Betegek	46
3.2. Módszerek	49
3.2.1. SPECT/CT vizsgálat	49
3.2.2. MRI	49
3.2.3. A képek vizuális kiértékelése	50
3.2.4. A szemikvantitatív kiértékelés lehetőségei	51
3.2.4.1. SPECT/CT alapú kézi kijelölés	51

3.2.4.2. SPECT/CT alapú „standardizált” kijelölés	54
3.2.4.3. MRI-n végzett automatikus régió kijelölés.....	55
3.2.5. Statisztikai eljárások	57
3.2.5.1. Cohen’s kappa analízis	57
3.2.5.2. ROC (Receiver Operating Characteristic) analízis	57
3.2.5.3. Spearman korreláció	57
3.2.5.4. Ordinális regressziós modell.....	58
4. Eredményeink	59
5. Összefoglalás	66
5.1. Az eredmények összefoglalása az irodalmi adatok tükrében	66
5.2. Új eredményeink összefoglalása.....	69
6. Megbeszélés.....	70
7. Köszönetnyilvánítás.....	76
8. Irodalomjegyzék	77
9. Tudományos közlemények és előadások jegyzéke.....	85

Rövidítések jegyzéke

AADC aromatic amino-acid decarboxylase
ADC apparent diffusion coefficient
AUC area under the ROC curve
CBD cortico-basal degeneration
¹¹**C-DTBZ** ¹¹C-dihydrotetrabenazine
CMR_{glc} cerebral metabolic rate of glucose
¹¹**C-MP** ¹¹C-methylphenidate
COMT katekolamin-o-metil-transzferáz
¹¹**C-PK11195** ¹¹C-1-2-chlorophenyl-N-methylpropyl-3-iso-quinoline-carboxamide
EANM European Association of Nuclear Medicine
EMA European Medicines Agency (Európai Gyógyszerügynökség)
FDA Food and Drug Administration (Amerikai Élelmiszer-és Gyógyszer-ellenőrzési Hivatal)
DCLB diffúz corticális Lewy-test betegség
DWI diffusion weighted imaging
¹⁸**F-CFT** 2-carbomethoxy-3-¹⁸F-fluorophenyl-tropane
¹⁸**F-DOPA** 3,4-dihydroxy-6-¹⁸F-fluoro-L-phenylalanine
¹⁸**F-FP-CIT** N-3-¹⁸F-fluoropropyl-2-carbomethoxy-3-¹⁸F-iodophenyl-nortropane
H&YS Hoehn-Yahr scale
¹²³**I-β-CIT** 2β-carbomethoxy-3β-4-¹²³I-iodophenyl-tropane
¹²³**I-epideprid** ¹²³I-S-N-1-etil-2-pyrrolidinil-metil-5-jodo-2,3-dimetoxi-benzamid
¹²³**I-FP-CIT** N-3-¹²³I-fluoropropyl-2-carbomethoxy-3-¹²³I-iodophenyl-nortropane
¹²³**I-IPT** N-3-iodopropen-2-yl-2β-carbomethoxy-3β-4-chlorophenyl-tropane
¹²³**I-MIBG** ¹²³I-meta-jodobenzil-guanidin
LEHR low energy high resolution
MAO-B monoamin-oxidáz-B
MDS-UPDRS Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale
MPTP 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
MSA multiple system atrophy
NMDA N-metil-D-aszpartát
NPV negative predictive value
PET positron emission tomography
PET/CT positron emission tomography- computer tomography
PET/MRI positron emission tomography-magnetic resonance imaging
PPV positive predictive value
PSP progressive supranuclear palsy
ROC receiver operating characteristic
SNM society of nuclear medicine
SPECT single photon emission computer tomography
SPECT/CT single photon emission computer tomography- computer tomography
^{99m}**Tc-HMPAO** ^{99m}Tc-hexamethylpropylen-amin-oxim
^{99m}**Tc-TRODAT** 2-2-3-4-chlorophenyl-8-methyl-8-azabicyclo-3,2,1-oct-2-yl-methyl-2-mercaptoethyl-amino-ethyl-amino-ethanethiolato-3-N₂,N₂',S₂,S₂'-oxo-1R-exo-exo
VMAT2 type-2 vesicular monoamine transporter

1. Bevezetés

A neurodegeneratív betegségek egyre gyakoribb előfordulása jelentős differenciál diagnosztikai kihívást állít a neurológusok elé. Az extrapiramidális rendszer károsodása motoros diszfunkciókhoz vezet, mely gyakran manifesztálódik tremor, bradykinesia és rigiditás formájában. Azon betegségek csoportját, melyek közös jellemzője a basalis ganglionok prészinaptikus dopaminerg rendszerének károsodása és ennek következtében a jellemző motoros tünetek megjelenése, együttesen Parkinson-szindrómáknak nevezzük. Ebbe a csoportba soroljuk az idiopáthiás Parkinson-kórt, a multiszipstémás atrófiát, a progresszív szupranukleáris bénulást, a corticobasalis degenerációt és a Lewy-testes demenciát.

Parkinsonizmussal azonban olyan kórképek is járhatnak, ahol nem jellemző a nigrostriatális degeneráció. Ez lehet gyógyszer indukálta, vaszkuláris, vagy toxikus károsodás miatt kialakult és pszichogén betegség okozta parkinsonizmus.

Azoknál a betegeknél, akiknél nigrostriatális degeneráció van jelen, hatásos lehet a dopaminerg terápia, míg a posztzinaptikus és nem-degeneratív etiológiájú betegségeknél ez nem hatásos [1].

Mivel a fent jelzett kórképek terápiás protokolljai eltérnek, ezért belátható, a minél korábbi, pontos diagnózis fontossága, amely kihat a betegségek teljes lefolyására.

A Parkinson-kór biztos diagnózisa jelenleg csupán posztmortem szövettani vizsgálat alapján (Lewy-testek /zárványok/ jelenléte a dopaminerg neuronokban) mondható ki biztosan. A betegség diagnózisának felállítása a klinikai tüneteken alapul, melyek megítélésében a Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS) és a Hoehn-Yahr stádiumok használatosak, a kognitív státusz megítélésében pedig egyéb neuropszichológiai tesztek (pl. Mattis Dementia Rating Scale (MDRS); Addenbroke-féle kognitív teszt) nyújthatnak segítséget.

A Parkinson-szindrómák esetén a motoros tünetek mellett egyéb, speciális tünetek jelenléte segíthet a differenciálásban, a hagyományos képalkotó eljárások klinikai jelentősége ezekben az esetekben kérdéses. Jelenleg nem ismert olyan konvencionális képalkotó eljárás, mely önmagában képes lenne ezen betegségek elkülönítésére.

A konvencionális MRI vizsgálat kevésbé érzékeny, főleg a betegség korai stádiumában, azonban a funkcionális képalkotó eljárások (izotópdiagnosztikai módszerek) alkalmasak a „valódi” Parkinson-szindrómáknak az esszenciális tremortól, valamint a gyógyszer indukálta és a vaszkuláris parkinsonizmustól való elkülönítésére.

A funkcionális képalkotó technikák közül Európában a SPECT módszerrel történő leképezés gyakoribb a PET-hez képest [1]. Ennek oka, nagy valószínűséggel a SPECT radiofarmakonok könnyebb hozzáférhetősége (olcsóbbak), valamint hosszabb felezési ideje (^{123}I $T_{1/2}$: ~13 h, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ $T_{1/2}$: ~6 h), mely nagyobb időintervallumot biztosít a leképezés megvalósítására. A PET radiofarmakonok esetén, az ebben a betegcsoportban alkalmazott legtöbb izotóp előállításához ciklotronra van szükség (a farmakon jelölése leggyakrabban ^{18}F -al történik), ahol ez nem áll rendelkezésre ott a szállítási költséggel is számolni kell, valamint a leképezés is bonyolultabb, az izotópok jóval rövidebb felezési ideje miatt (^{18}F $T_{1/2}$: ~120 perc).

1.1. Az izotópdiagnosztikai módszerekről általában

Az élő szervezetből gyakorlatilag csak az elektromágneses sugárzás jut ki, külső detektálást lehetővé téve, tehát „in vivo” leképezéshez gamma (γ)- vagy pozitronsugárzó (β^+) radioizotópok alkalmazhatók.

Az izotópok fizikai jellemzője az ún. felezési idő ($T_{1/2}$), az az idő, mely alatt a kiinduláskor meglévő atomok száma a felére csökken.

Az ún. effektív felezési idő a biológiai tulajdonságokat is figyelembe veszi:

$1/T_{\text{eff}} = 1/T_{\text{fiz}} + 1/T_{\text{biol}}$, ahol T_{eff} az effektív-, T_{fiz} a fizikai-, T_{biol} pedig a biológiai felezési idő. A fizikai felezési idő egy adott izotópra nézve állandó, külső körülmények nem befolyásolják, a biológiai felezési idő (mely függ a vizsgált szerv működésétől, anyagcseréjétől) befolyásolható, pl. fokozott folyadékbevitellel.

Az in vivo izotópdiagnosztikai módszerek általános jellemzője:

- A radioaktív nyomjelzés metodikáján, egy adott szerv, vagy szervrendszer funkcióján alapulnak;
- Szervspecifikusságukat a hordozó molekula adja;
- Rendkívül érzékeny módszerek;
- Könnyen kivitelezhetők, általában különösebb előkészítést nem igényelnek;
- Szövődménymentesek, kockázatuk minimális [2], [3].

Az izotóp diagnosztikában ún. gamma-kamerával (egyfotonos leképezés - ún. gamma sugárzó izotópokkal), valamint PET-el (positron emission tomography - pozitronsugárzó izotópok bomlása során keletkező gamma foton párokkal) történő leképezésre van lehetőség. A mai, korszerű gamma-kamerák planáris (kétdimenziós vetületi), és rétegfelvételek készítésére alkalmasak. Utóbbi módszer az ún. SPECT (single photon emission computer tomography) vizsgálat, mely a beteget körbejáró, két, vagy több detektor segítségével három dimenzióban (coronális, sagittális és transversális síkban) rétegfelvételek készítésére alkalmas.

A SPECT módszer előnye, hogy több helyen áll rendelkezésre, alacsonyabb költségekkel bír, széleskörű klinikai tapasztalattal rendelkezünk egy-egy nyomjelző-anyag tekintetében, valamint hosszabb idő, akár napok is rendelkezésre állnak a leképezéshez. A SPECT hátrányai közé tartozik a gyengébb felbontóképesség, valamint a kevésbé fiziológiás nyomjelző anyagok használata [4].

A PET vizsgálatoknál speciális, igen rövid felezési idejű radioaktív izotópokat használunk, melyek többségét csak részecskegyorsítóban (ciklotronban) lehet előállítani és rövid élettartalmuk miatt csak korlátozottan szállíthatók. A PET módszer jóval magasabb érzékenységgű (több, mint 1000-szeres a SPECT-hez képest), előnye továbbá a jó felbontás (a jelenlegi PET kamerák többségének térbeli felbontóképessége 5 mm körüli, időbeli felbontóképessége pedig a másodperces-perces tartományban van), a kvantálhatóság, valamint, hogy rendelkezésre állnak „fiziológiás nyomjelző anyagok”. Ezen módszer hátránya, hogy magasabb költségekkel bír, legtöbbször ciklotronhoz kötött, valamint, hogy a nyomjelző-anyagok elérhetősége, a törzskönyvezés miatt nehezebb [4].

Napjainkban a SPECT- és PET berendezést is CT-készülékkel építik egybe. A CT gyorsasága, jó térbeli felbontóképessége és egésztest-leképezésre alkalmas volta miatt megfelelő kiegészítőnek bizonyult. A CT-vel való kombinálás előnye továbbá az elnyelési és mozgáskorrekció alkalmazásának lehetősége. A betegből érkező gamma-fotonok ugyanis a szöveteken áthaladva a rétegvastagságtól és a szövetek sűrűségétől függően részben elnyelődnek, így álpozitivitást eredményező képek alakulhatnak ki. Ez kiküszöbölhető, amennyiben rendelkezünk a leképezett terület szöveti elnyelési viszonyait leíró „térképpel”. A szöveti gyengítés (attenuáció) korrigálására a CT vizsgálat adatai kiválóan alkalmazhatók, ezzel csökkenthető az álpozitív vizsgálati eredmények száma, tehát nő a vizsgálat specificitása [4], [5].

A hibrid/multimodalitású berendezések, tehát egyszerre szolgáltatnak funkcionális és morfológiai információkat, ezzel növelve egymás diagnosztikus értékét, a nukleáris medicina vizsgálatainak specificitását, diagnosztikus pontosságát, valamint az alkalmazandó terápia hatékonyságát is. A képalkotó diagnosztika területén ezen hibrid képalkotó berendezések, azaz a fúziós képalkotás egyre inkább előtérbe kerül.

A funkcionális képalkotás során kapott információ általában korlátozott anatómiai-morfológiai információt szolgáltat. A multimodalitású készülékeknél a nagy felbontású morfológiai képalkotó CT készülék ugyanazon a gantry-n helyezkedik el, mint a funkcionális képalkotásra alkalmas rész, ami lehetővé teszi az automatikus képfúziót.

A fúziós képalkotás során a beteg elmozdítása nélkül, közvetlenül egymást követően készül el a CT és PET felvétel. Az anatómiai/morfológiai változásokat jelző CT felvétel segítségével jól lokalizálhatók az izotópos módszereken alapuló funkcionális változások, mint például az anyagcsere, a mikrocirkuláció, a hormonszintézis és a receptor eloszlás kóros vagy normális viszonyai. Hazánkban a PET/CT készülékek előbb kezdtek működni, az első SPECT/CT berendezés mindössze 12 éves múltra tekint vissza. Az első ilyen SPECT/CT készülék (Mediso Kft.) a Pécsi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intéztében került telepítésre 2007-ben [4] - [6].

Az utóbbi években elterjedőben van a PET módszer MR vizsgálattal való ötvözése, az ún. PET/MR vizsgálat. A PET/MR vizsgálat előnye, hogy az MR leképezés nem jár sugárterheléssel, valamint alkalmazásával magasabb anatómiai részletesség és szöveti karakterizálás nyerhető. Ezen tulajdonságai miatt elsősorban központi idegrendszeri betegségek és gyermekek vizsgálata esetén használják. A módszer legfontosabb hátrányai, hogy a gyengítés korrekció nem pontos, valamint hogy hosszú idejű leképezéssel jár [4].

1.2. Parkinson-kór

A Parkinson-kór a második leggyakoribb neurodegeneratív megbetegedés az Alzheimer-kór után. Típusos neuropatológiai eltérés az ún. Lewy-test zárványok megjelenése és a dopaminerg neuronok elvesztése a substantia nigra pars compacta területén, mely a nigro-striatális pályarendszerben progresszív neuron pusztulást és végül a cortico-striato-pallido-thalamo-corticális pálya megváltozását eredményezi [7]. A hisztopatológiai lézió Parkinson-kórban sok évvel megelőzi a tünetek kialakulását, a motoros tünetek megjelenésekor hozzávetőlegesen a dopaminerg neuronok ~70-80%-a már elpusztul [8]. Magyarországon a betegek száma ~18-20000-re tehető [9].

A Parkinson-kór oka ismeretlen. Számos tanulmány szerint genetikai és környezeti toxikus tényezők együttesen járulnak hozzá a klinikai tünetek manifesztációjához [10], [11]. Családi halmozódás az esetek mintegy 5-10%-ánál figyelhető meg [12]. A család- és ikerkutatások szerint a fiatalabb életkorban (50 éves kor alatt) kezdődő betegségnél a genetikai tényezők jelentősége nagyobb [13], 50 év felett ennek szerepe nem elsődleges [14]. Az örökletes Parkinson-kór (a sporadikus formával ellentétben) tehát fiatalabb életkorban kezdődik, a betegség gyors progressziójú [9].

A Parkinson-kór patogenezisében központi szerepet tulajdonítanak az α -szinuklein nevű fehérje aggregációjának a Lewy-testekben (mely az adott fehérjét kódoló gén mutációjával és annak jelenléte nélkül is megfigyelhető), akár genetikai, akár környezeti ágensek hatására alakult ki a betegség [9], [15]. Ez alapján a Parkinson-kórt az α -szinukleinopátiák közé sorolják.

A Parkinson-kórt és a Parkinson-szindrómákat a mozgászavarok akinetikus-rigid tünetekkel járó csoportjába soroljuk. A Parkinson-kór diagnózisa csak akkor mondható ki, ha a substantia nigrában, valamint más agytörzsi magvakban (mint a locus coeruleus, a raphe magvak és a nucleus dorsalis nervi vagi idegsejtjeiben) Lewy-testek mutathatók ki. További diagnosztikus kritérium a nigrostriatális pálya degenerációja [9], [16].

A biztos diagnózis tehát, csak posztmortem szövettani vizsgálattal lehetséges, a diagnózis in vivo felállítása a klinikai tüneteken alapul, mert jelenleg nem ismert olyan biokémiai marker, laboratóriumi vagy műszeres vizsgálat, melynek segítségével egyértelműen ki lehetne azt mondani. A diagnosztikus bizonyosság a UK Parkinson's Disease Society Brain Bank diagnosztikus kritériumainak bevezetésével 82%-ra emelkedett, ez az érték ma megközelítőleg 90%-ra tehető [9], [17].

A diagnózis felállításakor a tévedések magas százaléka a betegség természetéből adódik. A Parkinson-kór és a Parkinson-szindrómák elkülönítése a betegség kimenetele és terápiája miatt nagyon fontos [9].

A motoros tünetek között a három alaptünet a hypokinesis, rigor és a nyugalmi tremor, melyek közül legalább kettő jelenléte szükséges a diagnózis felállításához. Klinikailag **lehetséges** a diagnózis, ha egy alaptünet észlelhető, klinikailag **valószínű**, ha kettő és klinikailag **biztos**, ha mindhárom tünet jelen van [9], [18]. A Parkinson-kór diagnózisát megerősítő további klinikai kritérium a dopaminerg kezelésre (Levodopára) adott megfelelő válasz, a tünetek aszimmetrikus kezdete, valamint az egyéb Parkinson-szindrómákra jellemző atípusos tünetek hiánya [7], [19].

1.2.1. *A Parkinson-kór klinikai tünetei*

Hypokinesis/bradykinesis: Mind az akaratlagos, mind a spontán mozgások meglassulása, az összes mozgásmennyiség csökkenése, a mozgás elindításának és megállításának nehézsége jellemzi. Legsúlyosabb foka az akinesis, ami az akaratlagos mozgás hiányát jelenti.

Főbb formái:

- apró léptű, csoszogó járás, toporgás;
- leragadás (freezing), megfordulási nehézség;
- felső végtagok együttmozgása elmarad járás közben;
- halk, dysarthriás beszéd;
- maszkszerű arc.

Rigor: Az agonista és az antagonista izmok egyidejű tónusfokozódása. Jellemző formája a fogaskeréktünet, ami a metacarpo-phalangeális ízület mozgatasakor tapasztalható.

Tremor: Remegés, amely az agonista és az antagonista izmok ritmusos összehúzódása miatt alakul ki.

Főbb formái:

- *nyugalmi tremor*: Nyugalomban észlelhető remegés, ami az akaratlagos mozgások hatására csökken, vagy szűnik. Parkinson-kórban ez a fajta a domináló, a kezeken a kórképre jellemzően „pilula sodró” jellegű.
- *posturalis tremor*: A gravitáció ellenében tartott végtagon (pl.: kar) kialakuló remegés. Erre a kórképre csak az előrehaladott állapotában jellemző.

Tartási instabilitás (késői tünet): A beteg nehezen, vagy egyáltalán nem tudja kompenzálni az egyensúlyából való kimozdítást (gyakori elesések).

Pszichiátriai és mentális tünetek: Zavartság, agitáció, depresszió, hallucináció; exekutív és munkamemória csökkenés (késői tünet), alvászavar, apathia, szexuális túlfűtöttség [20].

1.2.2. *A Parkinson-kór diagnosztikus kritériumai*

- 1) Bradykinesia.
- 2) Legalább egy tünet megléte a következők közül: rigiditás, 4-6 Hz-es nyugalmi tremor, más neurológiai kórképpel nem magyarázható testtartási instabilitás [21].

1.2.3. *A Parkinson-kór meglétét kizáró kritériumok*

Amennyiben az alábbiak közül egy is teljesül, a Parkinson-kór biztonsággal kizárható.

- A kórelőzményben szereplő ismétlődő stroke-ok, a Parkinson-kórra jellemző, fokozatosan romló tünetekkel.
- A kórelőzményben ismétlődő fejsérülések szerepelnek.
- Korábbi encephalitis az anamnézisben.
- Oculogyriás krízis az anamnézisben.
- Neuroleptikus terápia mellett megjelenő tünetek.
- Ha több mint egy vérszerinti rokon Parkinson-kórban szenved.
- Ha a tünetek tartós javulást mutatnak.
- Ha a tünetek 3 év után is kizárólag egyoldaliak.
- Szupranukleáris tekintészavar.
- Kisagyi tünetek.
- Korán megjelenő súlyos autonóm tünetek (vizelési zavar, ortostaticus hypotensio).
- Korán (egy éven belül) megjelenő súlyos demencia, memória-és nyelvi zavarokkal.
- Piramis (Babinski) tünetek jelenléte.
- Agydaganat vagy non-obstructiv hydrocephalus jelenléte, melyet képalkotó (CT/MRI) is megerősít.
- Nagy dózisú Levodopa kezelés hatástalansága esetén, amikor a felszívódási zavar kizárható.
- Az anamnézisben MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) expozíció szerepel [21].

1.2.4. A Parkinson-kór meglétét támogató kritériumok

A diagnózis felállításához legalább 3 kitétel egyidejű fennállása szükséges.

- Egyoldali kezdet.
- Nyugalmi tremor jelenléte, mely gyakran az első tünet (frekvenciájától függetlenül).
- Progresszív kórlefolyás.
- A tünetekben kezdetek óta fennálló aszimmetria végig megmarad.
- A Levodopa kezelésre kiváló (70-100%) válasz.
- Súlyos, Levodopa indukálta chorea.
- A Levodopa a tüneteket a betegség kezdetétől számított 5. év után is javítja.
- Legalább 10 éves betegségtartam [21].

1.2.5. A betegség tüneteit objektívizáló módszerek

1.2.5.1. Hoehn-Yahr stádiumok

I. stádium: Csak egyoldali érintettség, nagyon enyhe tünetekkel.

II. stádium: Kétoldali vagy középvonali érintettség, járászavar /egyensúlyzavar/ tartási instabilitás nélkül.

III. stádium: Enyhe-mérsékelt kétoldali tünetek posturalis (tartási) instabilitással, de a beteget már a mindennapi tevékenységeiben a betegség akadályozza.

IV. stádium: Súlyos tünetek, de a járás képessége még megtartott és segítség nélkül tud állni a beteg.

V. stádium: Kétoldali tünetek, segítség nélkül a beteg járásképtelen [22].

1.2.5.2. MDS-UPDRS értékelő kérdőív

A Mozgászavar Társaság-féle Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála (MDS-UPDRS) négy részből tevődik össze:

Az I. rész „A mindennapi életvitel nem-motoros tünetei”-t tartalmazza. Ez a rész 13 kérdést tartalmaz, két alegységre bontható. Az I.A rész a komplex magatartásformákat vizsgálja, az ide tartozó hat kérdést a vizsgáló teszi fel. Az I.B alfejezet hét, nem motoros tünetet felmérő kérdést tartalmaz, amelyet a beteg önállóan, vagy a hozzátartozója/gondozója segítségével tölt ki.

A II. rész a mindennapi életvitel „motoros tünetei”-vel foglalkozik. Ezt a részt is önkitöltős beteg kérdőívnek tervezték. (Az I.B és II. részeket a vizsgáló is áttekintheti, a teljesség és az érthetőség biztosítása érdekében).

A III. rész a „Motoros tünetek vizsgálata”, a beteg aktuális észlelésén alapul. Itt minden fennálló tünetet rögzíteni kell, tekintet nélkül arra, hogy az adott eltérés a Parkinson-kór miatt, vagy más neurológiai történés (pl. korábbi stroke maradványtünetei) okaként van jelen. Fel kell jegyezni továbbá a beteg állapotát befolyásoló gyógyszereket, külön kiemelve a Levodopa kezelést, és hogy a vizsgálat „ON” vagy „OFF” állapotban történt. („ON” állapot: a gyógyszeres kezelés mellett viszonylag panaszmentes állapot; „OFF” állapot: a gyógyszeres kezelés ellenére is fennálló, Parkinson-kórra jellemző tünetek jelenléte jellemzi). A rész végén nyilatkoznia kell a vizsgáló orvosnak, hogy jelen volt-e dyskinesia (chorea vagy dystonia) a vizsgálat alatt és ha igen, ez a pontozást zavarta-e. A vizsgálat végén meg kell adni a páciens aktuális Hoehn-Yahr stádiumát.

A IV. rész a „Motoros komplikációk vizsgálata”. Hat kérdés feltevésével keresi a választ az „ON” és „OFF” állapotban jelentkező tünetekre. Az egyik ilyen vizsgált tünet a dyskinesia, ami az akaratlan véletlenszerű mozgásmintázatot jelent (fontos, hogy ezt a beteg ne tévessze össze a tremorral); a másik a dystonia (abnormális testtartás, kényszertartás), amit gyakran csavaró jellegű mozgás is kísér. A harmadik a motoros fluktuáció és ennek időtartama. A motoros fluktuáció a gyógyszeres kezelésre adott változékonnyal terápia válasz (az előbbieken említett „ON”-„OFF”jelenség).

A kérdésre 0-tól 4-ig terjedő skálán kell egész számot megadni. A „0” a tünet/panaszmentes állapotot jelenti. Az „1” a nagyon enyhe, a „2” az enyhe, a „3” a közepes és a „4” a súlyos fokú panaszok meglétét jelenti [23].

1.3. Parkinson-szindrómák (atípusos parkinsonizmus)

A Parkinson-szindrómák a tremor, bradykinesia és rigiditás jellemezte mozgatórendszeri betegségek egy csoportja. Kialakulásuk oka leggyakrabban primer neurodegeneratív betegség, mely a nigrostriális dopaminerg idegvégződések elvesztéséhez vezet. Ez a jelenség figyelhető meg MSA (multiszisztémás atrofia), PSP (progresszív szupranukleáris bénulás), CBD (corticobasalis degeneráció) és Lewy-testes demencia eseteiben. Parkinsonizmus azonban olyan esetekben is előfordulhat, melyekre nem jellemző a nigrostriális degeneráció: ilyen a gyógyszer indukálta, a vaszkuláris, a pszichogén vagy a toxikus hatásra bekövetkező parkinsonizmus.

A nigrostriatális degenerációval járó csoportnál hasznos lehet a dopaminerg gyógyszerelés, míg a nem-degeneratív vagy posztszinaptikus etiológiájúaknál nem. Az idiopátiás Parkinson-szindrómák diagnózisa a Parkinson-kórhoz hasonlóan, a klinikai tüneteken alapul. Az adott betegséget kizáró és megerősítő kritériumok alapján, valamint a Levodopára adott válasz alapján egyszerűnek tűnhet a diagnózis felállítása [24], azonban enyhe, atípusos, vagy bizonytalan tünetek, Levodopára adott nem meggyőző válasz esetén már nehézségekbe ütközik [24], [25].

1.3.1. **MSA (*Multiszipisztémás atrófia*)**

Az MSA sporadikus degeneratív idegrendszeri betegség. A Parkinson-szindrómák között a leggyakrabban előforduló és a leggyakrabban félrediagnosticsztizált megbetegedés. MSA-ban parkinsonizmus, kisagyi és az autonóm idegrendszer zavara fordulhat elő bármilyen kombinációival.

A tünetek alapján a betegséget két csoportba soroljuk:

Ha a cerebelláris tünetek dominálnak (az esetek 20%-a), Cerebelláris típusról (MSA-C), ha a nigrostriatális degeneráció tünetei a meghatározóak (az esetek 80%-a), Parkinson típusról (MSA-P) beszélünk [9], [26], [27].

Az MSA a parkinsonizmusban szenvedő betegek kb. 10%-át érinti, melyet kiterjedt neurodegeneráció jellemez, elsősorban a striatum, substantia nigra, híd, inferior oliva és a vagus motoros magvainak, valamint a kisagy és gerincvelő érintettségével [28].

Papp és munkatársai szövettanilag olyan ezüstözhető oligodendroglia-zárványokat mutattak ki, melyek más idegrendszeri betegségben nem fordulnak elő [28]. Ezen zárványok alapján a betegséget a synucleinopátiák közé sorolják.

A legnagyobb differenciál diagnosztikai problémát a Parkinson-kórtól való elkülönítés jelenti, mivel az esetek csaknem 80%-ában ebben a betegségben is kialakulnak a parkinsonizmus tünetei. A diagnózis felállítását megkönnyíti az autonóm tünetek (pl. inkontinencia, impotencia) betegség kezdetén való jelentkezése, mely az első tünet is lehet. A betegség kezdete általában fiatalabb korra tehető, mint Parkinson-kór esetén, a szimmetrikus tünetek, a Levodopa kezelés hatástalansága, illetve kis dózisú Levodopa dyskinesziát okozó hatása szintén MSA-ra jellemzőek, azonban **biztos** diagnózis szintén csak posztmortem szövettani vizsgálattal állapítható meg. **Valószínű** a diagnózis, ha a Parkinson-szindróma mellett autonóm zavarok és kisagyi tünetek alakulnak ki. **Lehetséges** a diagnózis, ha a Parkinson-szindróma és a kisagyi tünetek együtt fordulnak elő [9].

1.3.2. **PSP (Progresszív szupranukleáris bénulás)**

A PSP a Parkinsonizmusban szenvedő betegek kisebb csoportját teszi ki. Neuropatológiailag a taupátiák közé sorolják. A nigrostriális pálya neuronális degenerációja, valamint a basalis ganglionok és az agytörzsi magok károsodott neurofibrillumainak lerakódása jellemzi [24].

A Parkinson-kórra jellemző tünetek mellett a betegség legfőbb tünete a vertikális irányú tekintészavar, elsősorban a lefele tekintés korlátozott. Szupranukleáris károsodásra utal, hogy az akaratlagos lefele tekintés nem kivitelezhető, azonban a fej passzív hátrahajtásakor („babafejtünet”kiváltása) a szemgolyók lefele kitérnek. Idősebb korra (a hatodik-hetedik évtizedre) tehető a betegség kezdete, lefolyása progresszív, 5-10 éven belül halálhoz vezet.

A Parkinson-szindróma axiális tünetei (pl. rigor a nyakizmokban, törzs bradykinesia), a tartási reflexek korai károsodása (korai elesések), járászavar (kezdeti tünet lehet hátraeséssel), dystonia, dysarthria (kezdeti tünet, gyorsan rosszabbodik, gyakran nyelészavarral társul), korán kialakuló frontális típusú demencia a jellemző tünetek. Ha ezen tünetek közül három, vagy ennél több van jelen, **valószínű**, ha kettő, akkor pedig **lehetséges**, hogy PSP-ről van szó.

A cerebellaris tünetek, polyneuropátia, autonóm zavarok, érzészavar, féloldali végtagataxia, „idegen kéz” tünet hiánya, valamint a Levodopa kezelés hatástalansága is jellemző a betegségre [9].

A tünetek alapján a betegség két fenotípusra osztható. Ha a Parkinson-kórhoz hasonló tünetek dominálnak, akkor PSP-parkinsonizmusnak (PSP-P), ha nem ezen tünetek a dominálóak, akkor klasszikus formának, vagy Richardson-szindrómának (PSP-RS) nevezik. A PSP-P altípusnak a Parkinson-kórtól való elkülönítése a tünetek hasonlósága miatt különösen nehéz [29].

1.3.3. **CBD (Corticobasalis degeneráció)**

A corticobasalis degeneráció ritka, sporadikus, progresszív neurodegeneratív megbetegedés, mely jellemzően idősebb korban, a hatodik-hetedik életévtizedben jelentkezik, és általában 5-10 éven belül halálhoz vezet. Dominálón a basalis ganglionok működészavarára és corticális, elsősorban a parietális kéreg károsodására utaló tünetek jellemzőek.

Alaptünete, illetve a diagnózis feltétele a krónikus, progresszív kórlefolyás és a tünetek aszimmetrikus kezdete (a Parkinson-kórhoz hasonlóan rigiditás, bradykinesia, tremor). A klinikai diagnózishoz az alábbiak közül legalább még három megléte szükséges:

- Levodopára nem reagáló akinetikus rigid tünetek;
- Végtagdystonia;
- Spontán vagy reflexes myoclonus;
- Posturalis/kinetikus tremor;
- Corticális diszfunkció tünetei: apraxia, corticális érzészavar, „idegen kéz” jelenség.

A Levodopa kezelés a tüneteket nem befolyásolja, mely tény a Parkinson-kórtól különíti el a betegséget. A kezdeti stádiumban járás-és egyensúlyzavar nem alakul ki, ami a PSP-től és az MSA-tól való elkülönítést teszi lehetővé. A betegség előrehaladtával a betegeknél a kognitív funkciókban is progresszív hanyatlás jelentkezik [7], [9], [30]. Ez a betegség is a taupátiák közé tartozik, ugyanis tau proteinek (zárványtestek) lerakódása figyelhető meg az idegsejtekben.

1.3.4. **DCLB (Diffúz corticális Lewy-test betegség)**

A DCLB a demenciák második leggyakoribb oka, az Alzheimer-kór után, és a gyakran átfedést mutató klinikai kép miatt elkülönítésük diagnosztikus kihívást jelent. Míg Alzheimer-kórban a rövidtávú memória csökkenése, nyelvi nehézségek, neuropszichiátriai jelek dominálnak, parkinsonos tünetek az esetek mintegy 5%-ában fordulnak elő. A Lewy-testes demenciánál a klinikai képet kognitív zavar (progresszív, fluktuáló kognitív hanyatlás), vizuális hallucinációk, delírium jellemzi, a betegek ~ 41%-ánál pedig a parkinsonizmus motoros tünetei (legjellemzőbben tartási-és járászavar, ritkábban hypokinesis és rigor) is jelen vannak. A parkinsonizmus klinikai tünetei mindkét demencia formában (DCLB és Alzheimer-kór esetén is) jelen vannak, azonban kevésbé súlyosak, mint Parkinson-kórban.

A betegség **valószínű**, ha a három alaptünet (váltakozó kognitív zavar, vizuális hallucinációk, Parkinson-szindróma motoros tünetei) közül legalább kettő jelen van, **lehetséges**, ha egy észlelhető közülük.

A neuroleptikus kezelés gyakran felszínre hozza, vagy rontja a mozgászavar tüneteit. Ha a Parkinson-szindróma jelentkezése után egy éven belül demencia alakul ki, a Lewy-test betegségnek nagy a valószínűsége.

A Levodopa kezelés hatástalansága, a neuroleptikumokkal szembeni túlérzékenység, a negatív morfológiai képalkotók eredménye, szintén ezen betegség meglétét támogatják.

A tünetek alapján a Parkinson-kór korai demenciával járó típusával lehet összetéveszteni. A két kórkép egymástól való elkülönítése a dopaminerg kezelés DCLB-ben fellépő súlyos (akár fatális) mellékhatásai miatt is rendkívül fontos.

A Lewy-testes demencia kizárása különösen fontos, ha a beteg hallucinációi miatt gyógyszeres kezelésre szorul. Ezen esetekben ugyanis ún. „parkinsonos krízis” alakulhat ki, mivel néhány neuroleptikum blokkolja a D₂ receptorokat, ezáltal súlyosbítva a dopamin hiányt a szinaptikus részben. Ezen betegek több mint felében súlyos, akár fatális kimenetelű ellentétes reakciók jönnek létre [9], [24], [31], [32].

A Parkinson-kórral szemben ennél a betegségnél Lewy-testeket találunk nemcsak a mély szürkeállományban, de az agyban diffúzan, beleértve a cortexet is [24].

1.4. Szekunder (ismert etiológiájú) Parkinson-szindrómák

A Parkinson-kórra jellemző tünetek további szisztémás degeneratív idegrendszeri betegségekben, gyógyszer mellékhatásaként, toxikus ártalmak, trauma, vagy idegrendszeri gyulladás következtében, illetve az idegrendszer vaszkuláris betegségeiben is megjelenhetnek [9].

A következőkben ezen betegségek közül azokat a legfontosabb csoportokat (gyógyszer okozta és vaszkuláris parkinsonizmus) sorakoztatom fel, ahol a DAT SPECT képalkotásnak jelentősége van.

1.4.1. *Gyógyszer okozta Parkinson-szindróma*

Minden olyan szer, mely a posztzinaptikus dopamin receptorokat, a dopamin szintézisét, tárolását, vagy felszabadulását gátolja, Parkinson-szindrómát okozhat. A neuroleptikumok például antipszichoticus hatásukat a posztzinaptikus D₂ receptorok gátlásán keresztül (kompetitív antagonisták) fejtik ki. Egyéb szerek is okozhatnak dopamin blokádot, mint a hányáscsillapító metoclopramid, vagy az egyéb gastrointestinal panaszok enyhítésére használt cimetidin, cinnarizin, és flunarizin, valamint a tiapridum tartós adása, melynek használata Parkinson-kórban ellenjavallt.

A gyógyszer okozta parkinsonizmus tünetei szimmetrikusak és jellemzően a gyógyszerhasználatot követően viszonylag gyorsan (néhány nappal, héttel) jelentkeznek, ritkán a gyógyszer elhagyása után.

A gyógyszer indukálta Parkinson-szindróma általában reverzibilis. A Parkinson-kórtól és a Parkinson-szindrómáktól való elkülönítést az anamnézis segíti [9].

1.4.2. *Vaszkuláris Parkinson-szindróma*

Ebben a betegség csoportban a járászavar a meghatározó tünet, a betegek széles alapon, ügyetlenül járnak, a karjukat messze tartják maguktól, a felső végtag és arc általában nem érintettek („lower body parkinsonism”). A motoros kör léziója a thalamo-corticális szakaszon, a putamenben, vagy a mesostriális pálya mély fehérállományi részén következik be. A substantia nigra sejtjei nem károsodnak („supra- vagy extranigrális Parkinson-szindróma”). A lacunáris elváltozások, infarctusok mindkét féltekében jelen vannak [9].

A vaszkuláris parkinsonizmus diagnosztikus kritériumait Zijlmans és munkatársai írták le [33], miután részletesen elemezték ezen állapotok klinikai és neuropatológiai eredményeit.

A leíró ajánlása szerint a következő kliniko-radiológiai jellemzőknek kell fennállniuk:

1. Bradykinesia és legalább egy a következők közül: nyugalmi tremor, rigiditás, vagy tartási instabilitás.
2. Cerebrovasculáris betegség igazolása vagy morfológiai képzőanyag (CT/MRI), vagy a stroke-ra jellemző klinikai tünetek alapján.
3. Kapcsolat a két betegség között: akut/késleltetett progresszív kezdet infarktussal, mely olyan agyterületet érintett, ami a mozgás szabályozásában szerepet játszik; vagy alattomos kezdetű parkinsonizmus kiterjedt subcorticális fehérállományi lézióval, kezdeti kétoldali tünetekkel, korai csoszogó járással, vagy kognitív zavarokkal [24], [33].

1.5. Esszenciális tremor

Az esszenciális tremor a leggyakoribb mozgászavar. Poszturális és akciós tremor jellemzi, mely leggyakrabban a kezeken jelentkezik (valamint a karok, a fej és nyak is érintett lehet). A tremor jelentkezhet az akaratlagos mozgások indításakor (iniciális tremor), a mozgások közben (kinetikus tremor) és végén (intencionális tremor) is [34].

Prevalenciája 10-20 szorosa a Parkinson-kór prevalenciájának. Az esszenciális tremor előfordulásának valószínűsége nő az életkorral. Előfordulásának gyakoriságában két csúcs figyelhető meg. Az egyik csúcs a késői serdülő/korai felnőtt korra, a másik pedig ~45 éves korra tehető, azaz a későbbi felnőtt korban figyelhető meg.

Megfigyelések szerint a remegés frekvenciája széles határok között változhat (4-11 Hz), a későbbi életkorban jelentkező esszenciális tremornál a remegés frekvenciája alacsonyabb, a fiatalabb életkorban előfordulóénál, amplitúdója azonban az életkorral nő [35].

Az esszenciális tremor családi halmozódást mutathat. Egyes irodalmi adatok szerint az esetek ~ 50%-ában mutatható ki genetikai ok a háttérben, azonban a sporadikus esetek is legalább ilyen gyakoriak [36].

A betegség kialakulására többféle hipotézis létezik, melyek közül a következő tűnik legvalószínűbbnek. Mind a Parkinson-kórban, mind az esszenciális tremorban a cerebello-thalamo-corticális rendszer fokozott aktivitása jellemző. Azonban míg Parkinson-kórban a bizonyítékok arra utalnak, hogy a pallidum dopaminerg diszfunkciója, a jelzett kör fokozott aktivitását idézi elő, addig az esszenciális tremor esetén azt feltételezik, hogy a cerebelláris nucleus dentatus és az agytörzs GABA-erg diszfunkciója (mely ezen területeken neurodegenerációt okozhat) felelős a cerebello-thalamo-corticális rendszer fokozott aktivitásáért. Ezen rendszerek pontosabb megismerése célzottabb terápiát eredményezhet az esszenciális tremor kezelésében, ezért is nagyon fontos a két betegség egymástól való eldifferenciálása [37].

1.6. A dopaminerg rendszer leképezési lehetőségei mozgászavarokban

A nukleáris medicina módszerek értékes eszközök a mozgászavarokat kísérő patológiás változások vizualizációjára. A Parkinson-kór diagnózisának hiánya kedvezőtlenül befolyásolhatja a prognózist, így azon betegeknél, ahol felmerül a klinikai gyanú, a funkcionális képalkotó eljárások eredménye döntő lehet [1].

A SPECT és PET módszerekkel történő molekuláris képalkotás számos lehetőséget nyújt a mozgászavarok differenciál diagnosztikájában. A szélesebb körben alkalmazott technikák a neurotranszmitter rendszerekre, elsősorban a pré- és posztzinaptikus dopaminerg rendszerre fókuszálnak. A dopaminerg rendszer leképezésére használható különböző SPECT és PET radiofarmakonokat az 1. és 2. táblázat tartalmazza.

1. táblázat

A dopamin rendszer vizsgálatára használható különböző SPECT radiofarmakonok és az általuk vizsgált funkció. Forrás: [38].

Radiofarmakon	Funkció mérése
¹²³ I-β-CIT ¹²³ I-FP-β-CIT ¹²³ I-IPT ¹²³ I-Altropine ¹²³ I-β-PE2I ^{99m} Tc-TRODAT1	Dopamin reuptake (preszinaptikus dopamin transzporter)
¹²³ I-Iodospiperone ¹²³ I-Iodobenzamide (¹²³ I-IBZM) ¹²³ I-Iodolisuride ¹²³ I-IBF ¹²³ I-Epidopride (extrastriális D receptor)	Posztzinaptikus dopamin receptorok (D ₂)

2. táblázat

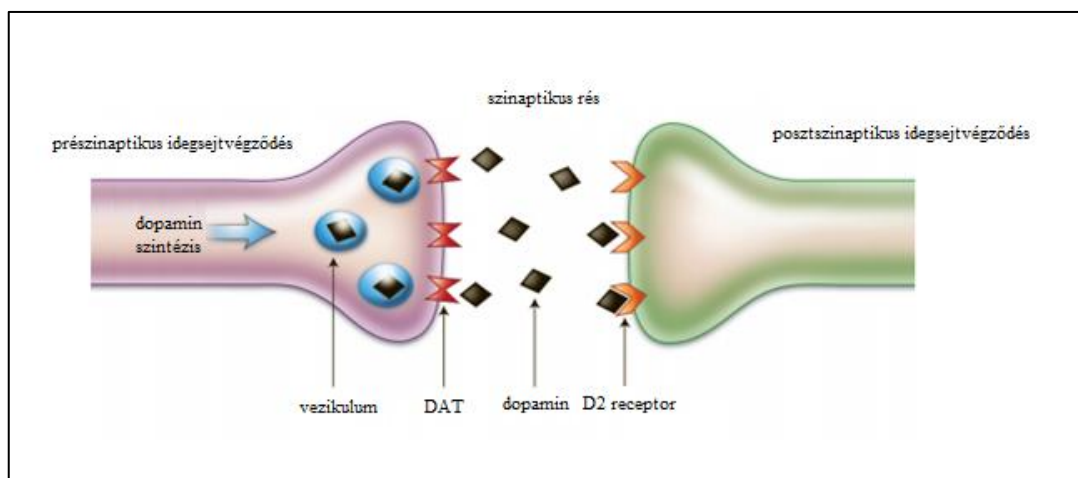
A dopamin rendszer vizsgálatára használható különböző PET radiofarmakonok és az általuk vizsgált funkció. Forrás: [7].

Radiofarmakon	Funkció mérése
¹⁸ F-DOPA	Dopamin szintézis (az amino-acid dekarboxilázon keresztül) és tárolás (a 2-es típusú vezikuláris monoamin-transzporteren keresztül)
¹¹ C-DTBZ	2-es típusú vezikuláris monoamin transzporterek
¹¹ C-dMP, ¹⁸ F-FE@CIT, ¹⁸ F-FP-CIT, ¹⁸ F-FECNT, ¹⁸ F-CFT	Prészinaptikus dopamin transzporterek
¹¹ C-SCH23390	Posztzinaptikus dopamin D ₁ receptorok
¹¹ C-raclopride, ¹⁸ F-desmethoxyfallypride, ¹⁸ F-spiperone, ¹⁸ F-fluoroethylspiperone	Posztzinaptikus dopamin D ₂ receptorok
¹⁸ F-FDG	Agyi regionális glükóz metabolizmus
¹¹ C-PK11195	Aktívált mikroglia (neuroinflammáció)
¹¹ C-diprenorphine	Opioid receptorok
¹¹ C-flumazenil	Benzodiazepin receptorok
¹¹ C-MP4A	Acetylcholin-észteráz aktivitás
¹⁸ F-MK-9470	1-es típusú cannabinoid receptorok

Emellett a ^{18}F -FDG-vel történő PET-képalkotás különösen jól használható a mozgászavarokat kísérő lokális agyi metabolikus változások feltérképezésében. A funkcionális leképezés CT vizsgálattal történő kiegészítése az attenuáció korrekció mellett, segíti a strukturális abnormalitások kizárását a parkinsonizmus szekunder formáinál [7].

1.6.1. A dopamin transzporter (DAT) vizsgálata (^{123}I -FP-CIT; ^{123}I - β -CIT; ^{18}F -FP-CIT; ^{18}F -CFT) mozgászavarokban

A dopamin transzporter egy nátrium-klorid függő transzmembrán fehérje, mely a prészinaptikus idegvégződésben helyezkedik el (1. ábra). Kifejeződése nem állandó, sűrűsége bizonyos faktorok hatására nőhet, illetve csökkenhet (pl. az inzulin növelheti, az amfetaminok és a Levopoda hatására csökkenhet a mennyisége) [1], [39], [40]. A DAT, mint transzmembrán fehérje felelős a dopamin szinaptikus résből való visszavételére (és ezzel a dopamin szint szabályozására) a prészinaptikus neuronba, hogy az, egy következő inger hatására képes legyen újabb válaszra [1], [7].



1. ábra

A striatális dopaminerg jelátvitel sematikus ábrája. A dopamin, a szintézisét követően a prészinaptikus vezikulákban tárolódik, majd megfelelő inger hatására a szinaptikus résbe bocsájtódik. A posztoszínaptikus membránban lévő D_2 receptorral való interakció után a dopamin visszakerül (reuptake) a szinaptikus résbe, majd a dopamin transzporterén (DAT) keresztül aktív transzport mechanizmussal visszajut a prészinaptikus neuronba. Forrás: [1].

A DAT mennyiség csökkenése, a dopamin termelő idegvégzódések számának csökkenését jelzi. Számos, a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott, a DAT sűrűség csökkenését érzékenyen jelző ún. kokain-analóg SPECT (pl. ^{123}I -FP-CIT, ^{123}I - β -CIT) és PET (pl. ^{18}F -FP-CIT, ^{18}F -CFT) radiofarmakon ismert.

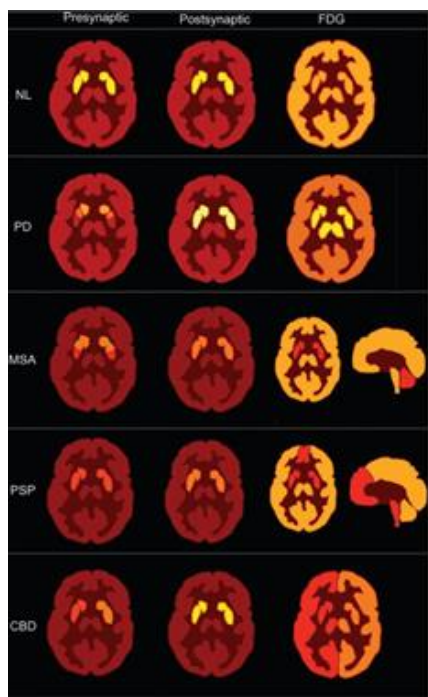
A DAT vizualizációjára leggyakrabban használt SPECT és PET tracer esetén csökkent striatális radiofarmakon felvétel tapasztalható Parkinson-kóros betegeknél az egészséges kontrollokhoz képest, kifejezettebben a putamen, kisebb mértékben a nucleus caudatus területén (2. ábra, 3. táblázat: 1. oszlop). A csökkenés mértéke súlyosabb a korábban és jobban érintett testféllel ellentétes oldali striatumban [41], [42]. A striatum DAT mennyisége, elsősorban a putamen területén összefüggést mutat a Parkinson-kór súlyosságával [43], a DAT-kötődés mértéke a putamenben csökken a betegség előrehaladtával [44]. Mivel a legtöbb dopaminerg transzmisszió a striatumban jön létre, ezért ez a terület mutatja a maximális DAT radioligand kötődést, az agy egyéb területein a háttéraktivitás minimális [1].

Előbbiekkal ellentétben a parkinsonizmus örökletes formája, mely a parkin (PARK2) gén mutációja miatt alakul ki (a legismertebb oka a fiatal korban kezdődő betegségnek, mely egy autoszomális recesszív öröklődésű forma), szimmetrikus és közel egyenletes DAT csökkenést okozhat a striatumban [1], [45].

A DAT képalkotás különösen a pré-és posztzinaptikus parkinsonizmus elkülönítésében és a bizonytalan tünetekkel járó eseteknél, a klinikai döntési folyamat elősegítésében játszik fontos szerepet [46].

A dopaminerg kezelés hatása ezen radiofarmakonok striatális kötődésének mértékére még vitatott, vizsgálat tárgyát képezi. Számos, részben SPECT, részben PET radiofarmakonokra vonatkozó tanulmány szerint a dopaminerg kezelésnek nincs számottevő hatása a DAT sűrűsége [7], [47]. Lee és munkatársai szerint bizonyos gyógyszerek hatására a DAT regulációjának változása következik be. Dopamin depletáló gyógyszerek (antagonisták) hatására válaszként lecsökken, dopaminomimetikumok (agonisták) hatására pedig fokozódik a DAT sűrűség. A károsodott dopaminerg sejtben nő a dopamin szintézise és kibocsátása, valamint csökken a visszavétel (DAT denzitás) [48]. Az ellentétes vélemények alapján elmondható, hogy még további vizsgálatok szükségesek a lehetséges speciális interakciók részletesebb tanulmányozására, megismerésére.

Ponsen és munkatársai azt találták továbbá, hogy a Parkinson-kóros betegek parkinsonos tünetekkel még nem rendelkező, hyposmiás elsőfokú rokonainál a DAT SPECT előre jelezheti a későbbi betegség megjelenését [49].



2. ábra:

Az egyes prészinaptikus (1. oszlop) és posztzinaptikus (2. oszlop) ligandokkal, valamint a ^{18}F -FDG-vel (mint metabolikus aktivitást mérő radiofarmakonnal) (3. oszlop) megfigyelhető normál állapot egészséges egyéneknél (NL, 1. sor) és a legfőbb eltérések Parkinson-kór (PD, 2. sor) valamint a legfontosabb Parkinson-szindrómák, mint a multisztémás atrofia (MSA, 3. sor), a progresszív szupranukleáris bénulás (PSP, 4. sor) és a corticobasalis degeneráció (CBD, 5. sor) esetén.
Forrás: [7].

3.táblázat

A striatum (putamen és nucleus caudatus) területén tapasztalható metabolikus változások pré-és posztzinaptikus radiofarmakonokkal (1-2.oszlopok), valamint ^{18}F -FDG-vel (3. oszlop) Parkinson-kór (2. sor), valamint az egyes Parkinson-szindrómák esetén (3-5. sor). A jelölések a következő fogalmakat szimbolizálják: ↓ csökkent radioaktivitás; ↓↓ a radioaktivitás jelentősebb mértékű csökkenése; (↓) csökkent lehet az aktivitás; ↑ fokozott aktivitás.

Betegség	1. Prészinaptikus ligand	2. Posztzinaptikus ligand	3. Metabolikus aktivitás (^{18}F -FDG)
Parkinson-kór	putamen: ↓↓ (caudális/posterior putamen területén kifejezettebb); nucleus caudatus: ↓	Striatum: normális / ↑ (utóbbi korai stádiumban)	temporo-parietális: ↓ putamen, globus pallidus, thalamus, agytörzs, kisagy centrális része, substantia alba, elsődleges szenzomotoros area: ↑
Multisztémás atrofia (MSA)	putamen: ↓↓ (caudális/posterior putamen területén kifejezettebb); nucleus caudatus: ↓	Striatum: ↓	striatum (különösen a putamen), agytörzs, kisagy; agykéreg (későbbi stádium): ↓↓
Progresszív szupranukleáris bénulás (PSP)	putamen: ↓ nucleus caudatus: ↓	Striatum: ↓	frontális kéreg, basalis ganglionok, agytörzs: ↓↓ anterior cingulum, motoros, prémotoros kéreg, striatum, thalamus: (↓)
Corticobasalis degeneráció (CBD)	putamen: ↓ nucleus caudatus: ↓ (előrehaladott stádiumban a tünetekkel ellentétes oldali aszimmetria)	Striatum: normális / ↓	parieto-temporális, préfrontális, motoros kéreg, basalis ganglionok, thalamus (aszimmetrikus; a korábban-és jobban érintett végtaggal ellentétes oldali): ↓

A DAT SPECT vizsgálat további lehetséges felhasználási területe a Parkinson-kór progressziójának nyomon követése, kezelt és nem kezelt betegeknél. Azonban az, hogy lehet-e kiegészítő biomarker a neuroprotektív kezelés során, még egyelőre nem tisztázott [1].

A nigrostriatális dopaminerg veszteség Parkinson-kórban becslések szerint legalább évi 5%, ami lényegesen magasabb, mint az életkor előrehadtával ismert fiziológiás csökkenés, mely 8% évtizedenként [50].

A DAT SPECT a ^{18}F -DOPA PET-hez hasonlóan a klinikailag bizonytalan és a korai stádiumú betegeknél is képes jelezni a dopaminerg degenerációt. Előnye azonban előbbihez képest, hogy olcsóbb, és Európában szélesebb körben elérhető [1].

A Parkinson-kór és az MSA eseteinél nincs lényeges különbség a nigrostriatális degeneráció mintázatában, így a DAT SPECT vizsgálat során mindkét betegség csoportnál a DAT-kötődés (^{123}I -FP-CIT) aszimmetrikus csökkenését látjuk (2. ábra, 3. táblázat: 1. oszlop) [51]. Újabb tanulmányokban a DAT-SPECT vizsgálat (^{123}I -β-CIT) voxel-alapú morfológiáját használják a két betegség elkülönítésére [52].

Ezzel a módszerrel az agytörzs dorsalis részén nagyobb fokú jelcsökkenés figyelhető meg MSA-P betegeknél, mint Parkinson-kórban szenvedőknél. Az idő előre haladtával (2.4 évnél utáni követés alapján) a nucleus caudatus és az anterior putamen területén nagyobb mértékű jelintenzitásbeli csökkenés volt tapasztalható MSA-P-ben, mint Parkinson-kórban, mely alapján gyorsabb betegség progresszió valószínű [24].

PSP-ben néhány SPECT tanulmány a DAT-kötődés (^{123}I -β-CIT) alacsonyabb mértékét mutatta, túlnyomórészt a putamen területén összehasonlítva Parkinson-kórral (2. ábra, 3. táblázat: 1. oszlop) [42], mások viszont MSA-hoz hasonlóan sokkal egységesebb, szimmetrikus, kiterjedt DAT veszteséget mutatnak a striatumban (^{123}I -FP-CIT) [53]. A DAT képalkotásnak korlátozott az értéke a Parkinson-szindrómák elkülönítésében [7], [54], önmagában a három betegségcsoport elkülönítésére nem alkalmas [24], [42], [51].

Cilia és munkatársai DAT SPECT (^{123}I -FP-CIT) vizsgálatok során a CBD-ben szenvedő vizsgálati személyek kb. 10%-ánál megőrzött DAT denzitást találtak, a fennmaradó nagyobb hányadban azonban egységes DAT csökkenést figyeltek meg a striatum területén és kifejezettebb féltekei aszimmetriát tapasztaltak, mint Parkinson-kórban (2. ábra, 3. táblázat: 1. oszlop) [55].

Pirker és munkatársai ^{123}I - β -CIT radiofarmakonnal végzett SPECT vizsgálataik során arra a véleményre jutottak, hogy CBD-ben a dopaminerg degeneráció mértéke aszimmetrikusabb és kevésbé kifejezett, mint MSA-ban vagy PSP-ben [54]. A módszer azonban mégsem alkalmas önmagában a Parkinson-kór, az MSA, PSP és Lewy-test betegségek elkülönítésére [24], [56].

Posztmortem vizsgálatok normál putaminalis dopamin szintet mutattak Alzheimer-kórban, DCLB-ben pedig 72%-os csökkenést [57]. Ez az eredmény megfelel a DAT-SPECT vizsgálaton (^{123}I -FP-CIT) DCLB-ben megfigyelhető aszimmetrikus DAT kötődésnek, az Alzheimer-betegek normális DAT-eloszlásával szemben, mely 90%-os PPV-vel (positive predictive value) rendelkezik a két betegség elkülönítésében [58].

A DAT SPECT ugyanakkor nem alkalmas a Parkinson-kór demenciával járó formájának (a demencia legalább egy évvel a Parkinson-kór diagnózisa után alakul ki) és a Lewy-testes demenciának az eldifferenciálására [24], [58].

Ellentétben a Parkinson-kórral, gyógyszer indukálta parkinsonizmusban a DAT SPECT vizsgálat normális vagy emelkedett ^{123}I -Ioflupán kötődést mutathat. Ez utóbbit elképzelések szerint a D_2 receptor blokádra válaszként adott DAT up-reguláció okozhatja [59].

A vizsgálatnak legnagyobb jelentősége azoknál a neuroleptikus medikációban részesülő schizophréniás betegeknél van, akiknél extrapiramidális tünetek jelentkeznek. Ha a ^{123}I -FP-CIT kötődés normális és a tünetek szegényesek, akkor az a neuroleptikumok mellékhatásával magyarázható. Azonban, ha a jelzett radiofarmakon kötődése abnormális, akkor egyidejűleg előforduló Parkinson-kórrol, MSA, vagy PSP-ről lehet szó [24].

Tekintettel arra, hogy a vaszkuláris parkinsonizmus korábbiakban jelzett klinikai kritériumai nem 100%-ban szenzitívek, a DAT SPECT segíthet ezen betegségcsoport diagnózisának a felállításában. Ugyanis ebben a betegségben a nigrostriatális dopaminerg rendszer érintettsége nem jellemző, mint Parkinson-kórban [33], [56]. Előfordulhat azonban olyan eset is, amikor a kiterjedt infarktus a striatumot is érinti (amennyiben csak az egyik oldalt, jellegzetes asszimetria látható a DAT SPECT-en), mérsékelt nigrostriatális károsodást okozva [60]. Összességében azonban, az olyan esetekben, ahol nincs posztzinaptikus (pl. gyógyszer-indukálta) ok az anamnézisben, valamint vaszkuláris eltérés van jelen a CT/MRI képeken (ez Parkinson-kórban is jelen lehet, egy korábbi esemény kapcsán), a normális DAT SPECT eredmény diagnosztikus jelentőségű vaszkuláris parkinsonizmusban.

Átfogó vizsgálatok alapján ezen képalkotó eljárás a vaszkuláris parkinsonizmust a Parkinson-kórtól 80-100%-os szenzitivitással és 73-100%-os specificitással képes elkülöníteni [24], [59].

A Parkinson-kórt az esszenciális tremortól típusos esetben a klinikai tünetek alapján el lehet különíteni (a Parkinson-kórban jellemző egyoldali aszimmetrikus nyugalmi tremorral szemben a tünetek kétoldaliak, szimmetrikusak és nincsen jelen más, Parkinson-kórra jellemző tünet). Diagnosztikus probléma akkor jelentkezik, ha ehhez egyéb Parkinsonos tünetek is csatlakoznak, illetve ha a tünetek bizonytalanok. Ilyen eseteknél döntő fontosságú lehet a DAT SPECT eredménye, mely ezen betegcsoportnál normál striatális DAT-kötődést mutat.

A DAT-hoz kötődő SPECT radiofarmakkal (^{123}I -FP-CIT, ^{123}I - β -CIT) végzett multicentrikus vizsgálatok csökkent DAT kötődést mutatnak parkinsonizmusban, esszenciális tremor esetén azonban a nigrostriatális dopaminerg rendszer viszonylagos érintetlenségét [26], [51], [61], [62]. Vlaar és munkatársai által végzett metaanalízis szerint a ^{123}I -FP-CIT vizsgálat a két betegséget 80%-os szenzitivitással és 95%-os specificitással képes elkülöníteni [59]. Mostanában vitatott, hogy az esszenciális tremornak létezik-e patofiziológiai hatása a dopaminerg jelátvitelre, mivel a nucleus caudatusok területén igen enyhe aktivitás csökkenést figyeltek meg [24], [62].

1.6.1.1. SWEDD (scans without evidence of dopaminergic deficit)

A SWEDD kifejezés betegek azon csoportját jelöli, akiknél a klinikai tünetek alapján parkinsonizmus diagnosztizálható, azonban a DAT sűrűség meghatározására irányuló izotópos eljárások (pl. a ^{123}I -FP-CIT [^{123}I –Ioflupán] SPECT vizsgálat) nem mutatnak abnormalitást [63]. Egyes tanulmányok szerint ez a jelenség a betegek jelentős, akár több, mint 10%-át érintheti [63], [64]. Nem valószínű, hogy a SWEDD esetében egyetlen klinikai entitásról van szó, hátterében különböző etiológia állhat [63].

Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a SWEDD betegek több szempontból különböznek a klasszikus Parkinson-kórban szenvedő társaiktól. A Levodopa kezelés általában nem hatásos (egyik legfontosabb kivétel a Levodopa rezponzív dystonia), valamint az esetek nagy részében a betegség sem klinikailag, sem a DAT képalkotás alapján nem progrediál számottevően [65], [66].

A SWEDD háttérében elméleti szinten három eset lehetséges [66]:

1. Az adott betegek nem parkinsonizmusban szenvednek.
2. A páciensek olyan neurodegeneratív parkinsonizmusban szenvednek, ahol nincs számottevő prészinaptikus nigrostriális dopaminerg érintettség.
3. A prészinaptikus SPECT és PET vizsgálatok (még korai stádium) nem képesek detektálni a nigrostriális érintettséget.

Egy, a közelmúltban megjelent összefoglaló cikk alapján, többségében az első esetről, azaz tévesen felállított klinikai diagnózisról van szó [66].

A betegek egy részénél felnőtt korban kezdődő dystoniás tremor állhat a háttérben, de számos más betegség is előfordulhat (pl. esszenciális tremor; fragilis X prémutáció; vaszkuláris-, gyógyszer indukálta-, iatrogén-, supranigrális- vagy pszichogén parkinsonizmus, súlyos depresszió motoros tünetekkel; időskori enyhe extrapiramidális jelek) [63], [64], [66], [67].

A SWEDD betegek egy kis hányadánál elméletileg a második eset is lehetséges, vagyis olyan benignus, lassú progressziójú Parkinson-kórrol van szó, ahol a betegség kezdetén még nincs számottevő dopaminerg érintettség. Tekintettel arra, hogy Parkinson-kórban a kezdeti tünetek megjelenésekor a striális dopaminerg neuronoknak már ~70-80%-a elpusztul [8], ez az eset elég valószínűtlen [66]. Létezik azonban olyan, patológiailag is bizonyított, benignus, tremor domináns Parkinson-kór típus, ahol lassabb a klinikai progresszió és a substantia nigra területén kisebb mértékű neuronális veszteség tapasztalható [68]. A SWEDD ezen háttérének pontosabb megítéléséhez azonban patológiai vizsgálatok lennének szükségesek, melyek ez idáig ebben a betegcsoportban tudomásunk szerint még nem történtek meg [63], [64], [69]. A corticobasalis szindróma, illetve a cerebelláris típusú multiszipisztémás atrofia (MSA-C) egyes eseteinél a DAT képződés szintén nem mutat eltérést [70], [71].

Mivel a DAT vizsgálatok szenzitivitása nem feltétlenül éri el a 100%-ot, ezért harmadik esetként ál-negatív eredmény is előfordulhat, amikor a DAT vizsgálat nem képes detektálni a nigrostriális érintettséget [72]. Ennek háttérében állhatnak metodológiai dolgok is (pl. mozgás, vagy a vizuális kiértékelés szubjektivitása).

Tekintettel arra, hogy a striatális ^{123}I -FP-CIT és ^{123}I - β -CIT kötődés mértéke ~évi 8%-al csökken kezdődő Parkinson-kórban [73], [74], az esetek egy részénél a vizsgálat bizonyos idő elteltével való megismétlése segíthet abban, hogy detektáljuk a striatális eltéréseket [75], [76].

Egy másik megközelítés szerint a SWEDD betegek nyomon követése során az tapasztalható, hogy ezen betegek tünetei se nem romlanak, se nem javulnak Levodopa kezelésre és a DAT SPECT vizsgálatuk végig normális marad [1], [40].

1.6.2. *A dopamin szintézis vizsgálata (^{18}F -DOPA) mozgászavarokban*

A dopamin egy neurotranszmitter, mely központi szerepet játszik a mozgás koordinálásában, a motivációban és az érzékelésben. A dopaminerg idegsejtek elsősorban a középagyban találhatók, a substantia nigra-ból kilépő rostok a striatumban szállnak fel és ott, elsősorban az akaratlagos és a spontán mozgások szerveződését szabályozzák (ez az ún. nigrostriatális pálya) [1].

A dopamin transzmisszió (átvitel) első lépése, azaz a dopamin szintézis, mely a prészinaptikus dopaminerg idegvégződésben zajlik, a ^{18}F -DOPA PET-radiofarmakon segítségével tanulmányozható. A ^{18}F -DOPA aktív transzporttal kerül felvételre az idegsejtbe és az AADC (aromatic amino acid decarboxylase) segítségével ^{18}F -dopaminná alakul, majd a szinaptikus vezikulákban tárolódik, mely megvédi a MAO (monoamin-oxidáz) hatására bekövetkező oxidációtól (1. ábra). Ennek megfelelően a ^{18}F -DOPA felvétel mértéke, a dopaminerg neuron dopamin szintetizáló képességét reprezentálja [7].

Számos tanulmány szerint Parkinson-kórban a ^{18}F -DOPA striatális felvétele jelentősen csökkent, összehasonlítva egészséges kontrollokkal. A csökkenés mértéke kifejezetten a putamen területén, mint a nucleus caudatusban és jelentősebb a csökkenés a putamen caudális részén (2. ábra. 3. táblázat: 1. oszlop) [7], [46], [77].

A ^{18}F -DOPA felvétel korrelál a Parkinson-kór súlyosságával és a progresszió is nyomon követhető segítségével. Egyes, utánkövetéses tanulmányok szerint Parkinson-kóros betegeknél a putamen területén évenként ~8-9%-os, a nucleus caudatusok területén pedig ~4-6%-os folyamatos csökkenés tapasztalható a ^{18}F -DOPA felvételének mértékében [44], [77].

Khan és munkatársai azt találták, hogy ezen radiofarmakon használatával, a DAT SPECT-hez hasonlóan már korai stádiumban, szubklinikai fázisban kimutatható a betegség [1], [78].

Eshuis és munkatársai a ^{123}I -Ioflupán SPECT és a ^{18}F -DOPA PET vizsgálat diagnosztikus teljesítőképességét vetették össze. Tanulmányuk szerint korai stádiumban mindkét eljárás 100%-os szenzitivitással és specificitással képes a Parkinson-kór elkülönítésére egészséges kontrolloktól a tünetekkel ellentétes oldali putamen és striatum radiofarmakon felvétele alapján. A tünetekkel ellentétes oldali nucleus caudatus tracer felvétele alapján a szenzitivitás mindkét eljárásnál 91%, a specificitás pedig a SPECT esetében 100%, a PET esetében pedig 90%-nak adódott [79].

Ibrahim és munkatársai vizsgálatai alapján a ^{18}F -DOPA PET vizsgálat 95.4%-os szenzitivitással, 100%-os specificitással, 100%-os PPV-vel és 87.5%-os NPV-vel (negative predictive value) rendelkezik a Parkinson-kór kimutatásában [80].

Lee és munkatársai vizsgálata szerint viszont, a ^{18}F -DOPA használatának lehetséges hátránya, hogy alulbecsülheti (a ^{11}C -DTBZ és ^{11}C -MP-hoz képest) a nigrostriatális dopaminerg veszteséget, feltehetően az ADCC aktivitás up-regulációja miatt, különösen a Parkinson-kór korai stádiumában. Ez az elképzelés egybevág azzal a tapasztalati megfigyeléssel, hogy a dopaminerg veszteség következtében az idegsejtben a dopamin szintézise és kibocsátása megnövekszik, ami a szervezet kompenzatórikus válasz reakciója a dopamin veszteségre. Ezen kívül a radiofarmakon felvétele megemelkedhet a dopaminerg kezelésben (Levodopa és dopamin agonisták) részesülő betegeknél, az ADCC aktivitásának csökkenése miatt [7], [48].

A dopaminerg degeneráció típusos mind Parkinson-kórban, mind MSA-ban. ^{18}F -DOPA-val végzett vizsgálatok egészséges egyénekkel összevetve súlyos striatális aktivitás csökkenést találtak MSA esetén (2. ábra, 3. táblázat: 1. oszlop). A ^{18}F -DOPA felvétel a posterior putamen területén jelentősebb mértékben csökkent, mint az anterior putamen és a nucleus caudatus területén, hasonlóan Parkinson-kórban szenvedők esetén. Ahogy Parkinson-kórban, úgy MSA esetén is igaz, hogy szignifikáns az összefüggés a ^{18}F -DOPA putaminális felvétele és a betegség súlyossága között [7], [46], [81].

A ^{18}F -DOPA PET használhatósága a parkinsonizmus differenciál diagnosztikájában vitatott. Brooks és munkatársai szerint a károsodás MSA-ban súlyosabb a nucleus caudatusok területén, mint Parkinson-kórban, ezért javasolják a ^{18}F -DOPA felvétel putamen/nucleus caudatus arányának használatát a differenciál diagnosztikában [46]. Más erre vonatkozó vizsgálatok nem tesznek e tekintetben lényeges különbséget a két betegcsoport között [7], [82].

A nigrostriatális dopaminerg idegsejtek pusztulása PSP-ben is jellemző, a Parkinson-kórhoz hasonlóan, azonban annak mintázata eltér.

A ^{18}F -DOPA striatális felvétele PSP-ben a putamen és nucleus caudatus területén hasonló mértékben csökkent (2. ábra, 3. táblázat: 1. oszlop), Parkinson-kóros betegek vizsgálatához hasonlítva a nucleus caudatus területén a csökkenés mértéke kifejezettebb [46].

A ^{18}F -DOPA PET vizsgálat a CBD korai stádiumában kifejezettebben csökkent radiofarmakon felvételt mutat a putamen területén, míg a nucleus caudatus aktivitásfelvétele viszonylag megőrzött [83].

Előrehaladottabb állapotban a radioaktivitás csökkenése a putamen és a nucleus caudatus területén hasonló mértékű lesz, a klinikai tünetekkel ellentétes oldali túlsúllyal (2. ábra, 3. táblázat: 1. oszlop) [84].

1.6.3. *A dopamin receptorok vizsgálata (^{123}I -IBZM; ^{123}I -epideprid; ^{123}I -IBF; ^{11}C -raclopride; ^{11}C -SCH23390; ^{18}F -desmethoxyfallypride) mozgászavarokban*

A gyógyszeres kutatások szerint a dopamin receptorok kétféle csoportja ismert: a D_1 receptor csoport (D_1 , D_5) és a D_2 receptor csoport (D_2 , D_3 és D_4). A D_1 csoportnak nincsen klinikai jelentősége [85]. A legtöbb striatális D_2 receptor posztszinaptikusan helyezkedik el, feladata a sejt-sejt közötti kommunikáció elősegítése. Kulcs szerepük van a mozgások finomhangolásában és kritikus célpontjai a dopaminerg terápiának [24], [86].

Ha a prészinaptikus neuront megfelelő inger éri, a dopamin a szinaptikus részbe kerül [1]. A szinaptikus részbe kiszabadult dopamin, elsősorban a posztszinaptikus membránban helyet foglaló D_2 receptorhoz kapcsolódik (1. ábra), melynek kötődési kapacitása számos radiofarmakkal vizsgálható. A D_2 receptorok vizualizációja széles körben alkalmazott a parkinsonizmus differenciál diagnosztikájában, mivel ezen (SPECT és PET) radiofarmakonok striatális felvétele típusosan normális, vagy emelkedett (elsősorban korai stádiumban, lásd lentebb) Parkinson-kór esetén (2. ábra, 3. táblázat: 2. oszlop), míg a parkinsonizmus egyéb formáinál (pl. MSA, PSP) csökkent [81], [87]. Rinne és munkatársai ^{11}C -raclopride radiofarmakkal végzett vizsgálataik szintén azt mutatták, hogy a posztszinaptikus D_2 receptor kötődés normális vagy emelkedett lehet ezen betegeknél. Ez a jelenség egy, a striatális dopaminerg idegvégződések csökkenésére adott kompenzatórikus válasz-reakcióval magyarázható [88]. A D_2 receptorok up-regulációja ismert a betegség korai stádiumában, ami az érintettebb testféllel ellentétes oldalon kifejezettebb [89].

Tehát az endogén dopamin hiány a D₂ receptorok számának növekedésével, így megnövekedett radiofarmakon kötődéssel jár a betegség ezen stádiumában [7].

A krónikus gyógyszeres kezelés csökkentheti a D₂ receptorok mennyiségét, valószínűleg azok down-regulációját előidézve. A krónikus Levodopa kezelés egyik gyakori tünete a dyskinesia, melynek megjelenése azonban nem mutat kapcsolatot a D₁ és D₂ receptorok mennyiségével. Turjanski és munkatársai ¹¹C-SCH23390 és ¹¹C-raclopride PET radiofarmakonokkal történt vizsgálatait azt mutatták, hogy nincs különbség a dyskinesiával szövődött és azzal nem rendelkező Parkinson-kóros betegekénél a D₁ és D₂ receptorok putaminális, illetve nucleus caudatus-beli kötődése között [7], [90].

Számos, Parkinson-kórban használt gyógyszer (elsősorban a dopamin agonisták), neuroleptikumok és egyéb szerek (pl. metoclopramid, cinnarizin, flunarizin, amfetamin, methylphenidat) befolyásolják a radiofarmakonok (¹²³I-IBZM; ¹²³I-epidepid) D₂ receptorhoz való kötődését. A szcintigráfia előtt, azokat a gyógyszereket, melyek befolyásolják a ligandok kötődését lehetőség szerint el kell hagyni. Ez azonban függ az adott gyógyszer farmakokinetikájától, mely tág határok között változhat, egy adott szer kimosódása néhány órától-hónapokig is tarthat. Ha a Levodopát a beteg standard dózisban szedi, akkor elhagyása nem szükséges, mert a D₂ receptorhoz kapcsolódó radioligandokkal való kölcsönhatása elhanyagolható [85].

A neuropatológiai vizsgálatok a striatális D₂ receptorok csökkenését írták le MSA-ban [91], melyet SPECT (¹²³I-IBZM [87]; ¹²³I-IBF [92]) és PET vizsgálatok is alátámasztanak. Tatsch és munkatársai vizsgálata szerint a ¹²³I-IBZM SPECT vizsgálat 100%-os szenzitivitással és 83%-os specifitással képes elkülöníteni a Parkinson-kórt az egyéb Parkinson-szindrómáktól [93]. A ¹¹C-raclopride és a ¹⁸F-desmethoxyfallypride PET radiofarmakonokkal végzett vizsgálatok egyaránt csökkent striatális D₂ receptor kötődést mutatnak MSA-ban (2. ábra, 3. táblázat: 2. oszlop), mind az egészséges kontrollokhoz, mind a Parkinson-kórban szenvedőkhöz képest [94], [95], mely lehetővé teszi a két betegség elkülönítését [81]. Ez a megfigyelés a két betegség eltérő neuropatológiai károsodási mintázatából adódik. A neurodegeneráció ugyanis Parkinson-kórban csak a prészinaptikus neuronokat érinti, MSA esetén viszont a degeneráció kiterjedtebb, mind a pré-, mind a posztzinaptikus neuronok érintettek. Mivel a dopaminerg terápia hatékonysága a posztzinaptikus D₂ receptorok épségéhez kötött, a D₂ receptor PET képalkotás használható eszköz lehet a dopaminerg gyógyszerekre adott válaszkészség megjóslására MSA-ban [7].

Ez a tény magyarázhatja, hogy miért nem mutatnak érdemleges választ a D₂ receptorokhoz kötődő dopaminerg gyógyszerelésre az MSA-s betegek.

A pré- és posztszinaptikus képalkotás együttes használatának tehát jelentős szerepe van a Parkinson-kórnak, az MSA-és PSP-től való elkülönítésében [24].

Míg a striatális D₂ receptor kötődés normális, vagy emelkedett Parkinson-kórban, addig a ¹¹C-raclopride kötődés MSA-hoz hasonlóan PSP-ben is csökkent (2. ábra, 3. táblázat: 2. oszlop) [7], [96]. Az MSA-hoz hasonlóan a D₂ receptorok striatális hiánya PSP-ben is megjelenik, így a SPECT diagnosztikus teljesítő képessége az MSA és PSP elkülönítésében alacsony (¹²³I-IBZM) [87]. Néhány MSA és PSP páciensnél a posztszinaptikus tracer felvétel normális is lehet, tehát ezen ritka esetekben a pré- és posztszinaptikus jelölőanyagokat használva nem különíthető el megbízhatóan a három betegségcsoport (Parkinson-kór, MSA, PSP) [97]. Ugyanakkor, míg a posztszinaptikus vizsgálat negatív eredménye nem zárja ki teljes biztonsággal az MSA-t vagy PSP-t, az abnormális lelet PPV-je igen magas ezen betegségek diagnózisában, a csökkent posztszinaptikus radiofarmakon kötődés kizárhatja a Parkinson-kór lehetőségét. A DAT SPECT (¹²³I-β-CIT) és a posztszinaptikus ¹²³I-IBF vizsgálatok kombinálásával egyesek szerint az MSA elkülöníthető a Parkinson-kórtól és talán a PSP-től is [98], mások (¹²³I-FP-CIT és ¹²³I-IBZM kombinálásával végzett vizsgálatok alapján) ezt cáfolják [56]. Sokkal ígéretesebbnek tűnik Südmeyer és munkatársainak tanulmánya, ahol ¹²³I-FP-CIT SPECT-et ¹²³I-IBZM SPECT-el és ¹²³I-MIBG szcintigráfiával (mely utóbbi a myocardiális adrenerg beidegzést vizsgálja idiopátiás Parkinson-kóros betegeknél) kombináltak, mely 89%-os PPV-vel és 97%-os NPV-vel képes a Parkinson-kórt az MSA-tól és PSP-től elkülöníteni. A ¹²³I-MIBG szcintigráfia a Parkinson-kóros betegeknél csökkent myocardiális radiofarmakon felvételt mutat, az MSA és PSP esetén pedig a myocardium adrenerg denervációja normálisnak mutatkozik [24], [99].

A posztszinaptikus D₂ receptorok vizsgálatának CBD-ben kisebb a klinikai jelentősége, mint az egyéb Parkinson-szindrómák (pl. MSA, PSP) esetén, mert a striatális D₂ receptor sűrűség CBD esetén normális, vagy csökkent lehet egészséges kontrollokhoz hasonlítva (2. ábra, 3. táblázat: 2. oszlop). Az MSA-hoz és a PSP-hez képest gyakrabban látunk CBD-s betegeknél normális radiofarmakon felvételt, a normális eloszlás azonban nem zárja ki az atípusos parkinsonizmus jelenlétét [7], [56].

1.6.4. *A dopamin szinaptikus vezikulumokban való tárolásának vizsgálata mozgászavarokban*

A termelődött dopamin a szinaptikus vezikulumokban tárolódik (1. ábra). A neurotranszmitterek citoplazmából a vezikulumba kerüléséért a VMAT2 (type-2 vesicular mono amine transporter) felelős, mely a központi idegrendszerben csak a monoaminerg idegvégződésekben van jelen. A striatumban található ezen transzporter több, mint 95%-a dopaminerg rendszerhez kötött, így a striatális VMAT2 sűrűség a nigrostriatális neuronok számával egyenesen arányos [100]. A ^{11}C -DTBZ nevű radiofarmakon a VMAT2 egyik specifikus ligandja, mellyel a prészinaptikus nigrostriatális dopaminerg érintettség vizsgálható. Parkinson-kóros betegek esetén egészséges kontrollokhoz képest csökkent radiofarmakon felvétel tapasztalható, különösen a putamenek területén (2. ábra, 3. táblázat: 1. oszlop). A ^{11}C -DTBZ striatális felvételét nem befolyásolja a szinaptikus dopamin szint, valamint a dopaminerg gyógyszerek sem, ezért az egyik legjobban használható radiofarmakon ezen rendszer vizsgálatára [7], [101]. Egy a közelmúltban megjelent tanulmány szerint 92.9%-os szenzitivitással, 92%-os specificitással, 86.7%-os PPV-vel és 95.8%-os NPV-vel képes a Parkinson-kórt egyéb mozgászavaroktól elkülöníteni [102].

A ^{11}C -DTBZ-vel történt PET vizsgálatok súlyos striatális aktivitás csökkenést mutatnak MSA esetén (2. ábra, 3. táblázat: 1. oszlop) egészségesekhez hasonlítva (ezzel a vizsgálattal mind a putamen, mind a nucleus caudatus területén 40-60%-os csökkenés tapasztalható). Az MSA-P és MSA-C altípusokat összehasonlítva a putamen területén megfigyelhető aktivitás csökkenés mértéke MSA-P esetén sokkal kifejezettebb [7], [103].

1.6.5. *Metabolikus változások vizsgálata (^{18}F -FDG) mozgászavarokban*

Neuropszichiátriai indikációkban a ^{18}F -FDG-vel történő képalkotás alapja az, hogy a glükóz-metabolizmus regionális különbségei a neuronális aktivitást tükrözik, így az agyi hyper- és hypometabolizmus különböző kórfolyamatok megnyilvánulása lehet [4]. A dopaminerg neuronok elvesztését kísérő lokális agyi metabolikus változások, a szinaptikus aktivitás változása ^{18}F -FDG PET radiofarmakkal vizsgálható.

A ^{18}F -FDG-felvétel kvantifikációjával kiterjedt corticális hypometabolizmust találtak Parkinson-kóros betegeknél [104].

A ^{18}F -FDG-vel végzett nem kvantitatív vizsgálatok során a teljes cortex aktivitására normalizációt alkalmazva, relatív kérgi hypometabolizmust találtak, mely legkifejezettebb a temporo-parietális régióban és fokozott aktivitásfelvételt a putamen, globus pallidus, thalamus, agytörzs területén, a kisagy centrális részén, a substantia albanak és az elsődleges szenzo-motoros area-nak megfelelően (2. ábra, 3. táblázat: 3. oszlop) [7], [105].

Borghammer és munkatársai az előbbi elképzelést megcáfolták. Szerintük ugyanis nincs kvantitatív bizonyíték Parkinson-kórban a kiterjedt subcorticális hypermetabolizmusra. Nagyon hasonló subcorticális hyperaktivitás mintázatot találtak más idegrendszeri megbetegedések (pl. Alzheimer-demencia, hepaticus encephalopathia), valamint az életkorral járó fiziológiás eltérések esetén, ahányszor teljes agyra vonatkoztatott átlagolást, normalizációt alkalmaztak. Állatkísérletes modellen nem tudták bizonyítani a Parkinson-kórra „jellemző” hyperaktivitás mintázatot [106]. Mindezek tükrében elmondható tehát, hogy a relatív metabolizmus fokozódás megítélése óvatosságot igényel, mivel a látszólagos hyperaktivitás a normalizációból adódó artefactum is lehet [7], [106].

Az ún. CMRglc (a glükóz agyi metabolikus aktivitási aránya) az elsődleges és asszociatív vizuális kéreg, occipito-temporális area, orbito-frontális kéreg, valamint az elülső cinguláris gyrus területén fordítottan arányos a motoros károsodás mértékével, mely a striatális dopaminerg sejtek elvesztésének kéregre gyakorolt hatását jelezheti [107], [108]. Berti és munkatársai korai Parkinson-kóros betegeknél ^{123}I -FP-CIT és ^{18}F -FDG kettős tracer-t alkalmazva azt találták, hogy a CMRglc a prémotoros, dorsolaterális préfrontális, anterior préfrontális és orbitofrontális kéregben jelentősen korrelál a putamenben észlelhető dopaminerg veszteség mértékével [26], megerősítve a striatum és a préfrontális kéreg közötti kapcsolat meglétét [108].

Összességében a ^{18}F -FDG, mint széles körben elérhető PET radiofarmakon, kiegészítője lehet az egyéb dopaminerg radiotracer-ekkel történő vizsgálatoknak. Előnye, hogy kvantifikáció segítségével lehetőséget nyújthat az agyi metabolizmus reverzibilis változásaival járó terápiás hatás le mérésére [7].

A ^{18}F -FDG-vel végzett PET vizsgálatok során MSA-ban jelentősen csökkent metabolikus aktivitás látható a striatumban (különösen a putamen területén), valamint az agytörzs és kisagy területén, mind az egészséges, mind a Parkinson-kórban szenvedő egyénekhez képest (2. ábra, 3. táblázat: 3. oszlop).

A CMRglc csökkenés az imént felsorolt struktúrákat érinti a betegség kezdeti stádiumában, majd a későbbi stádiumban kiterjed az agykéregre is [109], [110]. A ^{18}F -FDG PET alkalmas lehet a Parkinson-kór és az MSA elkülönítésére, az utóbbi betegségnél tapasztalható kétoldali putaminális hypometabolizmus kimutatásával, valamint az MSA két formájának egymástól való differenciálásában is. Az MSA-P altípusnál a striatális, az MSA-C csoportnál a kisagyi hypometabolizmus a kifejezettebb [7].

A ^{18}F -FDG PET vizsgálat PSP-s betegeknél diffúz CMRglc csökkenést jelez, mely legkifejezettebb a frontális kéreg (azon belül a középső frontális területen), a basalis ganglionok és az agytörzs területén [111]. Továbbá érintett lehet az anterior cingulum, a motoros és prémotoros kéreg, a striatum, valamint a thalamus [105], [112]. A PSP-re jellemző hypometabolizmus mintázat a frontális kéreg és az agytörzs területén segíti a Parkinson-kórtól és egyéb Parkinson-szindrómáktól ezen betegség elkülönítését [7], [105].

A ^{18}F -FDG PET vizsgálaton CBD esetén aszimmetrikus hypometabolizmust látunk, mely a korábban és jobban érintett végtaggal ellentétes oldalon kifejezettebb [84]. Elsősorban a parieto-temporális, a préfrontális és motoros kéreg, valamint a basalis ganglionok és a thalamus érintett (2. ábra, 3. táblázat: 3. oszlop). A CBD és a többi Parkinson-szindróma klinikai tulajdonságai sok hasonlóságot mutatnak, azonban az egyoldali corticális és egyoldali egyenletes (a nucleus caudatus és a putamen egyaránt érintett) striatális hypometabolizmus jellemző CBD-re, mely Parkinson-kórtól és PSP-től való elkülönítését segítheti [7], [105].

DCLB-ben a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO vizsgálatnál occipitális hypoperfusio, ^{18}F -FDG PET technikával pedig hypometabolizmus észlelhető összehasonlítva Alzheimer-kóros betegekkel [113], [114].

1.7. Egyéb képalkotó eljárások mozgászavarokban

1.7.1. MR mozgászavarokban

A hagyományos MRI vizsgálat önmagában nem elég érzékeny a Parkinson-szindrómák elkülönítésére [115]. A hagyományos MRI képeken a Parkinson-kóros betegek kevesebb, mint 20%-ánál figyelhető meg strukturális eltérés, melyek igen diszkrétek, mint pl. a nem-specifikus putaminális atrófia [116].

A substantia nigra területén nem specifikus eltérés T2-súlyozott képeken az ún. „smudging”, mely egy hypointenzív folt közel a vörös maghoz [117]. A substantia nigra MRI megjelenése is megváltozik, szuszeptibilitás-súlyozott mérésen az egészségesekre jellemző „fecskefarok jel” („swallow-tail sign”) hiánya 90% feletti szenzitivitás és specificitás értékeket eredményezhet [118]. A volumetriás, spekroszkópiás és diffúziós tensor MR technikák ígéretesnek mutatkoznak a Parkinson-szindrómák differenciál diagnosztikájában, de a mindennapi klinikai rutinban egyelőre nem terjedtek el [1].

A struktúrális MR leképezés során átfedést láthatunk a különböző MSA szubtípusok között, függetlenül a klinikai megjelenéstől. MSA-P esetén a gliosisnak köszönhetően a putamen szegélyén hyperintenzitást láthatunk („putaminal rim sign”) T2-súlyozott képeken. Ez a jel 96%-ban specifikus ezen betegekre az idiopátiás Parkinson-kór eseteivel szemben, azonban Nicoletti és munkatársai szerint a vizsgálat szenzitivitása csak 56% [119]. Nagyobb populációt nézve a „putamen-szegély” nem specifikus, előfordulhat pl. Wilson-kórban, vagy egyes spinocerebelláris ataxia altípusokban, illetve 3T térerő esetén normál esetben is megfigyelhető [24].

MSA-C eseteinél, a dominálónan jelen lévő kisagyi ataxia és pontocerebelláris degeneráció a kisagyat és a hidat érintő atrófiában nyilvánul meg, mely az MSA-P betegeknél megfigyelhetőnél kiterjedtebb, és megnövekedett jelerősséggel jár a középső cerebelláris pedunculusok, a kisagyt és a hídi transzverzális rostok, valamint a raphe magvak területén („hot cross bun sign”) T2-súlyozott képeken. Ezt a jelet a mielinizált hídi transzverzális rostok és raphe neuronok hiánya okozza. Egyes tanulmányok szerint ez a jel 100%-ban specifikus MSA-ra, a Parkinson-kórral összevetve, azonban szintén Nicoletti és munkatársai szerint, ennek szenzitivitása csupán csak 50% [24], [119].

A szembetűnő pontocerebelláris atrófia segít a diagnózis felállításában. Ha 8 mm-es cutoff értéket használunk a középső cerebelláris pedunculus szélessége esetén, az lehetővé teszi ezen betegcsoport elkülönítését az egészséges egyénektől és a Parkinson-kórtól 100%-os PPV-vel. Szélesebb populációban ez a jel azonban szintén aspecifikus, mert pl. a spinocerebelláris ataxia szubtípusainál is előfordulhat [24], [119].

Volumetriás és voxel alapú morфомetriás vizsgálatok alapján MSA-P pácienseknél striatális és kisagyi térfogat csökkenés mutatható ki egészséges kontrollokhoz és Parkinson-kóros betegekhez képest [94], [120]. A voxel-alapú morфомetria szintén alátámasztja MSA-P betegek szelektív corticális atrófiáját, mely a basalis ganglionok motoros corticális végződéseinél figyelhető meg [120].

Differenciálásra alkalmas eljárás lehet továbbá a diffúzió súlyozott MRI vizsgálat (DWI) is. Bár prospektív tanulmányok megerősítése még szükséges, mégis az MSA-P betegek esetén a magas regionális ADC (apparent diffusion coefficient) érték specifikusnak tűnik. A putaminális ADC érték 100%-os PPV-vel képes megkülönböztetni az MSA-P betegeket a Parkinson-kórosoktól, a középső cerebelláris pedunculus ADC-je pedig a Parkinson-kóros és az egyéb Parkinson-szindrómás betegektől [24], [121].

Számos MRI jel utalhat a PSP jelenlétére. Ilyen a harmadik agykamra kitágulása, és jelerősség fokozódása a középagyban T2-súlyozott képeken (mely MSA-val összehasonlítva csak 60%-os szenzitivitással és 70%-os specificitással rendelkezik) [116], [122]. Bár gyakran hiányzó, de PSP-re utaló jel a vörös mag, valamint a frontális és temporális lebenyek atrófiája, és a 17 mm-nél kisebb középagyban antero-posterior átmérő, mely 23%-os szenzitivitással és 96%-os specificitással rendelkezik, és legalább 75%-os PPV-vel különíti el ezen betegséget az MSA-tól [122]. Szélesebb populációt szemlélve ezek az eltérések szintén aspecifikusak (csak a már diagnosztizált betegek retrospektív elemzésére használhatók), a középagyban jelerősség fokozódás jelen lehet Wilson-kórban, a kiterjedt középagyban atrófia pedig jellemző lehet CBD esetén is [24].

Az ún. „MR parkinson index” (híd/középagy) x (középső cerebelláris pedunculus/superior cerebelláris pedunculus) használatával, mely ezen régiók szélességére vonatkozik, jó hatásokkal lehet a PSP-t elkülöníteni a Parkinson-kórtól, az MSA-P-től és egészséges kontrolloktól, azonban e módszer megbízhatósága tekintetében még további tapasztalatszerzésre van szükség [24], [123].

Az atrófiás középagyban körüli konkáv postero-laterális szegély virághoz hasonló megjelenést mutat („morning glory”), a T1-súlyozott sagittális képeken a tectális atrófia kolibrihoz hasonló („hummingbird”) jelet ad [24].

A striatum és a fronto-temporális kéreg atrófiája volumetrikus és voxel alapú morfometriával mérve képes a PSP betegek egészséges kontrolloktól való elkülönítésére. Diffúziós vizsgálattal PSP-ben az ADC emelkedett a superior cerebelláris pedunculusok kereszteződéseiben, összehasonlítva a Parkinson-kórban, vagy MSA-ban szenvedő betegekkel és a kontroll csoporttal [124]. Az emelkedett putaminális ADC pedig 100%-os PPV-vel különítheti el a PSP-t az idiopátiás Parkinson-kórtól [24], [125].

A hagyományos T2-súlyozott MRI képeken CBD esetén aszimmetrikus fronto-temporális atrófiát látunk, mely elkülönítheti ezen betegség csoportot a Parkinson-kórtól és az MSA-tól [116]. A betegség PSP-től való elkülönítésére ígéretesnek tűnik a frontális corticális atrófia mérése voxel alapú morfometriával [126], valamint a motoros thalamicus érintettség keresése ADC-vel [24], [127].

1.7.2. *Transzkraniális ultrahang mozgászavarokban*

A transzkraniális ultrahang hyperechogenitást mutat a substantia nigra területén, mely a basalis ganglionok normális echogenitásával együtt értékelve 97%-os PPV-vel rendelkezik a Parkinson-kór diagnózisának előrejelzésében [128], mely alapján előrejelző biomarker lehet [129].

A vizsgálat legnagyobb hátránya, hogy a fehér populáció több, mint 20%-a és az ázsiaiak több, mint 60%-a nem vizsgálható, a nem megfelelő temporális akusztikus ablak miatt [1].

Spiegel és munkatársai a SPECT és a transzkraniális ultrahang technika diagnosztikus teljesítőképességét vetették össze, azonban nem találtak statisztikailag kimutatható összefüggést a striatális ^{123}I -Ioflupán felvétel és az ultrahanggal kapott adatok között. Vizsgálták további az echogenitás értékek és a klinikai paraméterek kapcsolatát, de nem találtak szignifikáns összefüggést a betegség súlyossága és az echogenitás növekedése között sem [130].

A transzkraniális ultrahang 100%-os PPV-vel különbözteti meg az MSA-P betegeket a Parkinson-kórban szenvedőktől, a lenticuláris hyperechogenitás és a substantia nigra területén megfigyelhető normál echogenitás együttállásának köszönhetően [24], [129].

A tünetekkel ellenoldali basalis magvak hyperechogenitása jellemző PSP-re (különösen a P-típusra, ahol a Parkinson-kórhoz hasonló tünetek dominálnak), viszont ritka Parkinson-kórban, ezáltal 90% körüli szenzitivitással és 80% körüli specificitással képes az PSP-P típus és a Parkinson-kór elkülönítésére. Több tanulmány számol be a PSP-P típusnál a harmadik agykamra tágulatáról ($>10\text{ mm}$), mely általában nem jár együtt a substantia nigra hyperechogenitásával, de a nucleus lentiformis hyperechogenitása előfordulhat [131], [132].

A transzkraniális ultrahang hyperechogenitást mutat CBD esetén a substantia nigra területén, de ez nem elegendő a Parkinson-kórtól, vagy a Lewy-testes demenciától való elkülönítésre [129].

A Lewy-testes demenciára jellemző UH-os lelet a bilaterális substantia nigra hyperechogenitás (mely a betegek 80%-ánál jelen van), míg Parkinson-kórban ez az eltérés jellemzőbben egyoldali (a betegek 1/3-nál lehet kétoldali és fiatalabb kezdetű betegségénél jellemzőbb). Figyelembe véve a substantia nigra hyperechogenitásának kiterjedését, a hyperechogenitás két oldal közötti asszimetriáját (asszimetria index), valamint a betegség kezdetekor a beteg életkorát, a Parkinson-kór demenciával járó eseteit a Lewy-testes demenciától 96%-os szenzitivitással, 80%-os specificitással és 93%-os PPV-vel lehet elkülöníteni. A betegek 20%-ában kimutatható a harmadik agykamra és az oldalkamrák frontális szarvainak jelentős tágulata is, ami Parkinson-kór esetén is hasonló gyakoriságot mutat, így a két betegség eldifferenciálására nem alkalmas [133].

1.8. A ^{123}I -Ioflupán (DaTSCAN) radiofarmakon általános jellemzői

A ^{123}I -FP-CIT dopamin transzporter SPECT képalkotás egy érzékeny módszer a működőképes striatális dopaminerg idegvégződésnek működésének megítélésére. A ^{123}I -FP-CIT az egyik legtöbbet tanulmányozott, klinikai gyakorlatban is széles körben alkalmazott radiofarmakon, melynek használatát az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) és az Amerikai Élelmiszer-és Gyógyszer-ellenőrzési Hivatal (FDA) is engedélyezte [134], [135]. A ^{123}I -FP-CIT injekció hatóanyaga az Ioflupán, melyet a gamma sugárzó ^{123}I izotóppal jelöltek. Az Ioflupán specifikusan kötődik a prészinaptikus dopamin transzporterhez (DAT), ami alkalmassá teszi a striatum működőképes dopaminerg idegvégződéseinek kimutatására, amely alapján következtetni lehet ezen struktúrák károsodásának mértékére [136]. A módszer évek óta Magyarországon is elérhető, indokolt esetben a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) finanszírozásával végezhető [75].

A beteg előkészítéséről, a radiofarmakon kezelés körülményeiről és a SPECT képalkotással kapcsolatos paraméterekről az EANM és az SNM (Society of Nuclear Medicine), valamint a gyártó által kiadott leírás alapján, a vizsgálat kontraindikációiról, valamint a vizsgálat értékelését befolyásoló gyógyszerekről (gyógyszer-interakciókról) munkacsoportunk részletesen „A ^{123}I -FP-CIT SPECT dopamin transzporter képalkotás jelentősége a klinikai gyakorlatban” című összefoglaló cikkünkben ír [75]. Néhány fontos paraméter ezek közül:

Az adatgyűjtést 3-6 órával az intravénás injekció beadása után kell kezdeni, amikor a striatális és occipitális kötődések aránya stabilnak tekinthető mind az egészséges, mind a Parkinson-kórban szenvedő betegek esetén [137]. Ezt az időt érdemes fixen tartani a reprodukálhatóság és az alanyok közti, vagy követéses vizsgálatoknál alanyon belüli összehasonlíthatóság érdekében [136].

Az ^{123}I -Ioflupán az intravénás beadást követően gyorsan kiürül a vérből, 5 perccel a beadás után az alkalmazott aktivitásnak csak 5%-a marad a vérben. Az agy gyorsan felveszi a vegyületet, az injekció után 10 perccel a teljes injektált aktivitás mintegy 7%-a vevődik fel. A teljes agy által felvett aktivitás ~30%-a a striatumban koncentrálnak [136], [138].

Az optimális képalkotás érdekében több detektoros (két- vagy háromfejes) gamma kamera, vagy agyi képalkotásra dedikált SPECT készülék javasolt, melyek egymással összehasonlítható eredményeket adnak [139], [140]. A fotocsúcsot 159 keV-ra ($\pm 10\%$ -os energiaablak) kell beállítani.

Az alacsony energiájú nagy, vagy ultra-nagy felbontású (LEHR, LEUHR) kollimátorok elfogadható képeket biztosítanak, de ha lehetőség van rá fanbeam kollimátort, vagy specifikusan ^{123}I karakterisztikájára illesztett kollimátort alkalmazunk.

Fontos, hogy 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, lépésenként 40 mp-es adatgyűjtés. Az optimális képalkotáshoz a gyártó legalább 1,5 millió, az EANM pedig legalább 3 millió beütésszámot ajánl. A javasolt 128x128-as mátrix mérethez olyan nagyítási értéket (zoom faktor-t) kell választani, amely 3,5-4,5 mm-es pixel méretet eredményez.

A rekonstrukcióhoz iteratív rekonstrukciós módszer vagy filterezett visszavetítés („filtered backprojection”) is elfogadott. A rekonstrukciónak a teljes agyállományt magába kell foglalnia, és a legnagyobb pixel felbontás mellett kell végezni. Aluláteresztő szűrő használatát (pl. Butterworth) tanácsolják. A szűrés kivitelezhető a projekciós adatok 2 dimenziós előszűrésével (préfilter), vagy a rekonstruált adatok 3 dimenziós utószűrésével (posztfilter). Elnyelődés korrekció használatát szintén javasolják, mely történhet Chang-féle módszerrel (lineáris korrekciós koefficiens a ^{123}I -ra: $\mu=0.10\text{-}0.12\text{ cm}^{-1}$), vagy elnyelési térkép mérésével [75].

1.8.1. ¹²³I-FP-CIT főbb indikációi

A ¹²³I-FP-CIT radiofarmakon klinikai használatát DaTSCAN névvel az EMA eredetileg 2000-ben engedélyezte felnőtteken, a klinikailag bizonytalan, vagy korai tüneteket produkáló (2013-ban került hozzáadásra) parkinsonizmus (idiopátiás Parkinson-kór, multiszipisztémás atrofia, progresszív szupranukleáris bénulás) és az esszenciális tremor elkülönítésére, majd 2006-tól az indikációkat kiterjesztve a Lewy-testes demenciának az Alzheimer-kórtól való megkülönböztetésére [134].

Az Amerikai Egyesült Államokban DaTscan márkaneven az FDA csak jóval később (2011-ben) engedélyezte a klinikai használatot felnőttekben, melyben indikációként csak a parkinsonizmus és az esszenciális tremor elkülönítése szerepel [135].

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

1. A klinikailag bizonytalan, vagy korai tüneteket produkáló parkinsonizmus és az esszenciális tremor elkülönítése.
2. A Lewy-testes demenciának az Alzheimer-kórtól való megkülönböztetése.

Az EMA azt is hangsúlyozza, hogy a DaTSCAN kizárólag diagnosztikus célokra alkalmazható [134]. Tehát a vizsgálat szerepe nem az, hogy már korábban diagnosztizált Parkinson-kóros, vagy egyéb ismert betegségben szenvedő páciensek esetében alkalmazzuk „megerősítésként” [141].

Az EMA által hivatalosan engedélyezett indikációkon túl az Európai Nukleáris Medicina Társaság (EANM) által kiadott irányelv [136] két további potenciális indikációként említi (1) a parkinsonizmus súlyosságának megítélését, valamint (2) a prészinaptikus érintettséget mutató parkinsonizmusnak az egyéb, prészinaptikusan nem érintett parkinsonizmustól (pl. gyógyszer indukálta vagy pszichogén parkinsonizmus) való elkülönítését. Több korábbi (köztük saját) kutatás eredménye támogatja, hogy a parkinsonizmus klinikai súlyossága (pl. Hoehn-Yahr pontszám; betegség időtartam; MDS-UPDRS II-IV. motoros pontszámok) szignifikáns kapcsolatot mutat a DaTSCAN striatumban mutatott kötődésével [142], [143]. A prészinaptikus parkinsonizmus és a prészinaptikus érintettséget nem mutató parkinsonizmus elkülönítésében való hasznos szerepére szintén vannak korábbi publikációk [144], [145]. Ezek a potenciális indikációk azonban hivatalosan egyelőre sem az EMA, sem az FDA által nem támogatottak [75].

1.8.2. *A DAT SPECT vizsgálat kiértékelési lehetőségeinek áttekintése*

Alapvetően 2-féle kiértékelő módszer létezik, melyek együttes használata javítja a diagnosztikai pontosságot [146].

1.8.2.1. *Vizuális kiértékelés*

A klinikai gyakorlatban a DaTSCAN vizsgálatok kiértékelésének legegyszerűbb és legkézenfekvőbb kiértékelési formája, magas diagnosztikus pontossággal és kiváló interobserver (kiértékelők közötti) egyezéssel [51], [147]. Habár a vizuális kiértékelés szubjektív és erősen függhet az értékelést végző szakember tapasztalatától is [51]. Ennél a módszernél a normál és a kóros állapotok elkülönítése a striatum területén megfigyelhető radiofarmakon kötődés alakjának, kiterjedtségének és intenzitásának megítélése alapján történik [148]. A rekonstruált képek vizuális kiértékelését optimális esetben az anterior-posterior commissura-t összekötő síkkal párhuzamos axiális szeleteken végzik [135].

A felvételek értékelése számítógép monitoron keresztül célszerű, ahol a megjelenési paraméterek (pl. színbeállítások, kontraszt, háttér-levonás) a vizsgálat céljának és a kiértékelő kívánalmainak megfelelően tetszőlegesen módosíthatóak [75], [136].

A tracer specifikus kötődése magasabb nőkben és mindkét nemből valamelyest csökken az életkor előrehaladtával (~5,5% évtizedenként) [149].

A striatum anatómiai aszimmetriája a DaTSCAN vizsgálaton is enyhe aszimmetriát okozhat, ami utánozhatja a kóros esetekre jellemző aszimmetrikus megjelenést [141]. A striatum területét érintő léziók szintén zavarhatják a vizsgálat értékelését.

Annak érdekében, hogy elkerüljük a „túlinterpretációt”, a páciens életkorát, nemét és a releváns morfológiai információkat (MRI vagy CT) mindenképp ismernünk kell, ezeket figyelembe véve végezhetjük a vizsgálat kiértékelését [150].

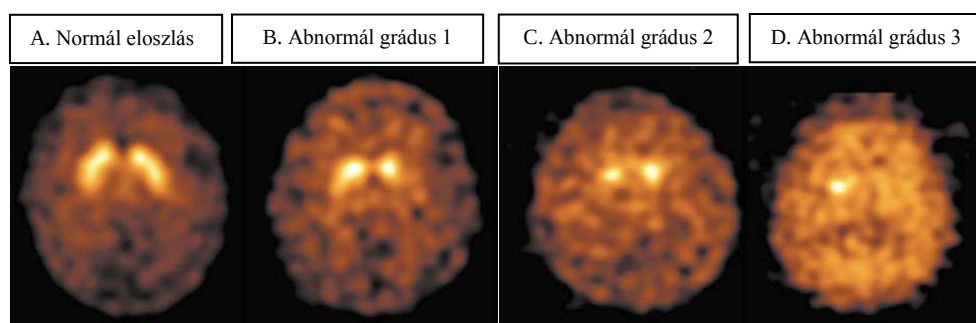
A **normál** megjelenésű striatum jól körülhatárolt, a putamen és a nucleus caudatus területeknek megfelelő szimmetrikus sarló vagy vessző formát képez (3.(A) ábra).

A **kóros** striatum intenzitása egyik vagy mindkét féltekében csökkenést mutat, a sarló alak gyakran kör vagy ovális formájúvá zsugorodik [151]. Benamer és munkatársai 2000-ben validáltak egy négy stádiumból álló vizuális skálát, mely alapján a normál eloszlás mellett a kóros DaTSCAN felvételek az alábbi három súlyossági kategóriába sorolhatóak [51]:

Grádus 1: Aszimmetrikus aktivitás, ahol az egyik putamen aktivitása normálnak mondható, a másik oldali pedig erősen lecsökkent, vagy teljesen eltűnt. Az aktivitás mindkét nucleus caudatusnak megfelelően megtartott, így a striatum területén az egyik féltekében sarló alakú, a másikon kerek vagy ovális formájú radiofarmakon felvételt látunk (3.(B) ábra).

Grádus 2: Az aktivitás mindkét féltekei putamenben erőteljesen lecsökkent, a radiofarmakon felvétel csak a nucleus caudatus területére korlátozódik. Az aktivitásfelvétel közel szimmetrikus és mindkét oldalt kerek vagy ovális formát képez (3.(C) ábra).

Grádus 3: Az aktivitás gyakorlatilag mindkét féltekei putamenben hiányzik, és erősen lecsökkent legalább az egyik oldali nucleus caudatus területén (3.(D) ábra) [75].



3. ábra

Normális (A) és 3 súlyossági fokú abnormális (B, C, D) ^{123}I -ioflupán felvétel a striatum területén balról jobbra haladva. Forrás: [152].

1.8.2.2. Szemikvantitatív kiértékelés

A radiofarmakon striatális kötődésének objektív becsléséhez a vizuális kiértékelés mellett szemikvantitatív analízis szükséges [136], ami azonban egyelőre sok centrumban nem elérhető [65].

A SPECT metszeteken történő kvantifikáció általában a specifikus és nem specifikus (háttér) DAT kötődés egymáshoz viszonyításán alapszik, az alábbi képlet segítségével:

$$\frac{\text{specifikus kötődés} - \text{háttér kötődés}}{\text{háttér kötődés}}$$

A specifikus kötődést a striatumból vagy valamelyik alrészéből (putamen vagy nucleus caudatus), a háttér kötődést pedig olyan területből számoljuk, ahol nincs vagy nagyon alacsony a DAT sűrűség (occipitalis kéreg vagy cerebellum) [51], [136]. Mivel a korai Parkinson-kór esetén gyakran aszimmetrikus DAT csökkenés tapasztalható (mely az idő előrehaladtával a klinikai tünetek szempontjából érintettebb test oldallal kontralaterális dorsalis putamen felől anterior és ipszilaterális irányba terjed) [139], így a caudate/putamen kötődések arányának [136], a putamen és caudate kötődésekre, valamint a caudate/putamen kötődések arányára jellemző bal-jobb aszimmetriák kiszámítása szintén hasznos lehet.

A gyakorlatban azonban túl nagy az átfedés a Parkinson-kór és az atípusos Parkinsonizmus betegcsoportok DAT csökkenés mintázatai közt, hogy ezek alapján biztonsággal diszkriminálni lehessen az egyes csoportokat [138].

A betegek szemikvantitatív adatait azonos technikával számolt (lehetőleg életkorba illesztett) kontrollok adataihoz kell hasonlítani [136], [138]. A szemikvantitatív módszer magas szenzitivitással (95.8-97%) és specificitással (93.3-100%) képes a Parkinsonizmust azonosítani, egy adott intézetben, meghatározott küszöbérték alapján [142], [153]. Az egyes centrumok metodológiai különbségei miatt azonban nem létezik olyan általános küszöbérték, mely minden centrumban alkalmazható lenne a normális és abnormális DAT felvételek elkülönítésére [138]. Minden központnak saját normál adatbázist kell összegyűjteni, vagy megfelelő fantom mérések alapján kalibrálnia kell a módszerét más olyan centrumokhoz képest, akik már rendelkeznek referencia adatbázissal [136], [138], [154].

2. Célkitűzések

1. A ^{123}I -FP-CIT radofarmakkal végzett SPECT/CT felvételek manuális kijelöléseken alapuló kvantifikációs lehetőségeinek (minden betegnél egyedileg történő kézi kijelölő eljárás és standardizált „félautomata” módszer) kifejlesztése.
2. A DAT SPECT felvételek kiértékelésére új automatikus MRI alapú kvantifikációs eljárás kifejlesztése.
3. A különböző VOI (volume of interest) kijelölési technikák hatásának elemzése a szemikvantitatív eredményekre.
4. Ezen eredmények és a Benamer-féle vizuális score-ok korrelációjának vizsgálata.
5. A vizuális kiértékelés és a különböző VOI-kijelölési technikák alapján meghatározott szemikvantitatív adatok klinikai stádiummal való összefüggésének vizsgálata.

3. Betegek és módszerek

3.1. Betegek

A Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Nukleáris Medicina Intézetében 2014. május és 2018. május között 135 DaTSCAN vizsgálatot végeztünk.

Nyolcvanhét beteget vizsgáltunk differenciál diagnosztikai célzattal, NEAK finanszírozással.

Negyvennyolc esetben ETT-TUKEB engedéllyel a NAP (Nemzeti Agykutatási Program) keretén belül végeztünk vizsgálatokat, kutatási célzattal [75].

Az elsődlegesen megvizsgált 58 beteg esetében kívántuk speciális kiértékeléseinket elvégezni.

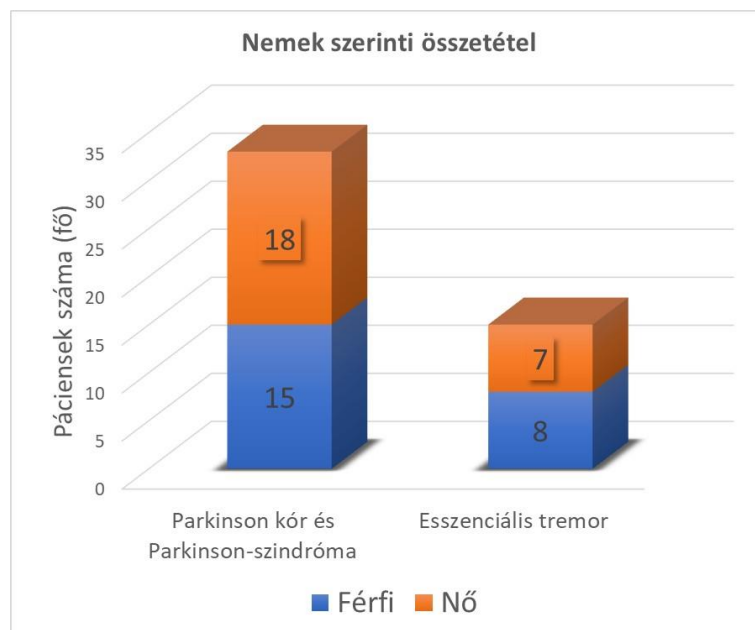
A kiválasztott betegek közül négynél viszonylag sok idő (több, mint 1 hónap) telt el a SPECT és MRI vizsgálata között, ezért ezen betegek vizsgálati értékei nem kerültek bele a statisztikai elemzésekbe.

Három páciens, a SPECT vagy MRI képek értékelését korlátozó jelentős mozgási műtermékek miatt került kizárásra. Kettő betegnél a SPECT/CT vizsgálat során készített CT felvételeken nagy kiterjedésű morfológiai eltérés (korábbi agyi történés) lehetetlenné tette a vizsgálat kiértékelését.

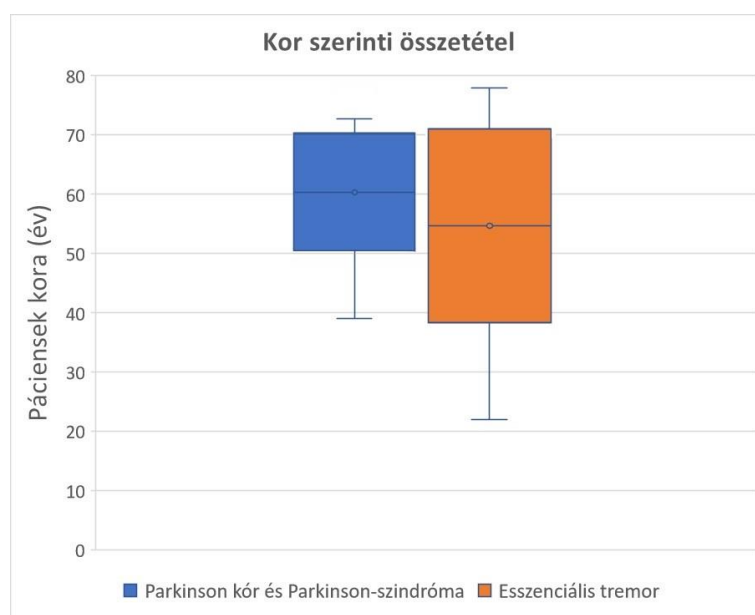
Egy esetben a páciens állapota a két vizsgálat között annyira leromlott, hogy nem tette lehetővé mindkettő kivitelezését.

Így összesen 48 beteg adatai kerültek feldolgozásra. A betegek közül 33-nak parkinsonizmusra jellemző klinikai tünetei voltak, 27 betegnél klinikailag Parkinson-kórt, 6 betegnél Parkinson-szindrómát diagnosztizáltak. A 33 beteg közül 18 nő és 15 férfi volt (4. ábra), átlag életkoruk 60.3 ± 9.7 év (5. ábra), a legfiatalabb 39, a legidősebb 73 éves volt.

Tizenöt páciensnél klinikailag esszenciális tremort állapítottak meg, a nemek eloszlása: 7 nő és 8 férfi (4. ábra), átlag életkoruk 54.7 ± 16.3 év, közülük a legfiatalabb 22, a legidősebb 78 éves volt (5. ábra) [20], [142].



4. ábra A vizsgált betegeink nemek szerinti megoszlása.



5. ábra

A vizsgált betegeink kor szerinti összetétele.

Kék (balra) a Parkinson-kóros és Parkinson-szindrómás betegek, a narancssárga (jobbra) pedig az esszenciális tremoros páciensek életkorára vonatkozó adatokat reprezentálja. A szélső vonalak a maximum és minimum értékeket, a színes tartományok pedig a szórások értékét jelelnítik meg. Középen az átlag értékek láthatóak vízszintes vonallal ábrázolva.

A Parkinson-szindróma és az esszenciális tremor diagnózisát egy mozgászavarokkal foglalkozó specialista állította fel, az aktuális klinikai kritériumok alapján [21], [155]. A Parkinson-szindróma súlyosságát a Hoehn-Yahr skála [22], az MDS-UPDRS Magyarországon validált verziója [23], [156] és a betegség fennállásának ideje alapján értékelte.

A betegek demográfiai és klinikai adatait az 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat A betegek demográfiai és klinikai adatai.

	PS (n=33)	ET (n=15)
nem (férfi/nő)	15 férfi, 18 nő	8 férfi, 7 nő
kor (évek)	60.3±9.7 (39-73)	54.7±16.3 (22-78)
H&Y	1-es stádium: 1 eset 2-es stádium: 16 eset 3-as stádium: 12 eset 4-es stádium: 3 eset 5-ös stádium: 1 eset	
betegség fennállási ideje (évek)	6.5±6.1 (1-24)	9.5±3.1 (5-19)
MDS-UPDRS I.	14.1±7.6 (2-27)	
MDS-UPDRS II.	15.0±9.8 (1-37)	
MDS-UPDRS III.	37.0±13.0 (15-62)	
MDS-UPDRS IV.	5.1±3.0 (0-15)	
MDS-UPDRS Total	71.2±26.4 (26-120)	

PS = Parkinson-szindróma; ET = esszenciális tremor; H&Y = Hoehn-Yahr skála; MDS-UPDRS = Movement Disorder Society által fémjelzett egyesített Parkinson pontozó skála; a megadott értékek átlag értéket mutatnak, zárójelben a mért értékek tartománya (minimális és maximális értékek) látható.

Az összes páciens előzetesen részletes információt kapott az eljárásról és abba írásos beleegyezését adta. A tanulmány az Országos Etikai Bizottság engedélyével zajlott (36104/2012/EKU).

A SPECT/CT vizsgálat előtt, a pajzsmirigy jódtelítettségének gátlására a betegek Lugol oldatot kaptak (30 csepp, napi 3 alkalommal, a vizsgálatot megelőző 3 napban) [142].

3.2. Módszerek

3.2.1. *SPECT/CT vizsgálat*

A betegeknél a radiofarmakon ($185 \text{ MBq } ^{123}\text{I}$ -Ioplopán, DaTscan; GE Healthcare) lassú intravénás beadása, majd fiziológiás sóoldattal való bemosása után 180 perccel agyi SPECT felvételt készítettünk low dose CT-vel kiegészítve.

A felvételeket alacsony energiájú, magas felbontású (LEHR) kollimátorral rendelkező kétféjes gamma kamerával (AnyScan, Mediso) készítettük.

A leképezés paraméterei a következők voltak: fotocsúcs = 159 keV ($\pm 10\%$ -os energiaablak); léptetési módban szögelfordulás (angular step) = 5.6° , 64 lépés (frame); 40 sec / frame; mátrix méret (frame size): 128×128 ; nagyítás (zoom) = 1.45. A forgási sugár mértéke (151.5 mm) úgy lett meghatározva, hogy a detektor a beteg fejéhez a lehető legközelebb, de biztonságos távolságban legyen.

A képek a Mediso InterView XP 2.03.014.0000 nevű szoftverével kerültek kiértékelésre (Tera-Tomo 3D SPECT Brain).

A képek rekonstrukciójához úgynevezett Butterworth Brain előfiltert használtunk, utófilterezést nem alkalmaztunk [20], [142]. A rekonstrukcióhoz használt további paraméterek: iterációk száma = 10; subset size = 8; sigma intrinsic = 2.80215 mm ; PSF (A) = 1.531420; PSF (B) = 0.038721. Majd a két kép (SPECT + CT) interpolálásához „cubic” interpolációt alkalmaztunk [20].

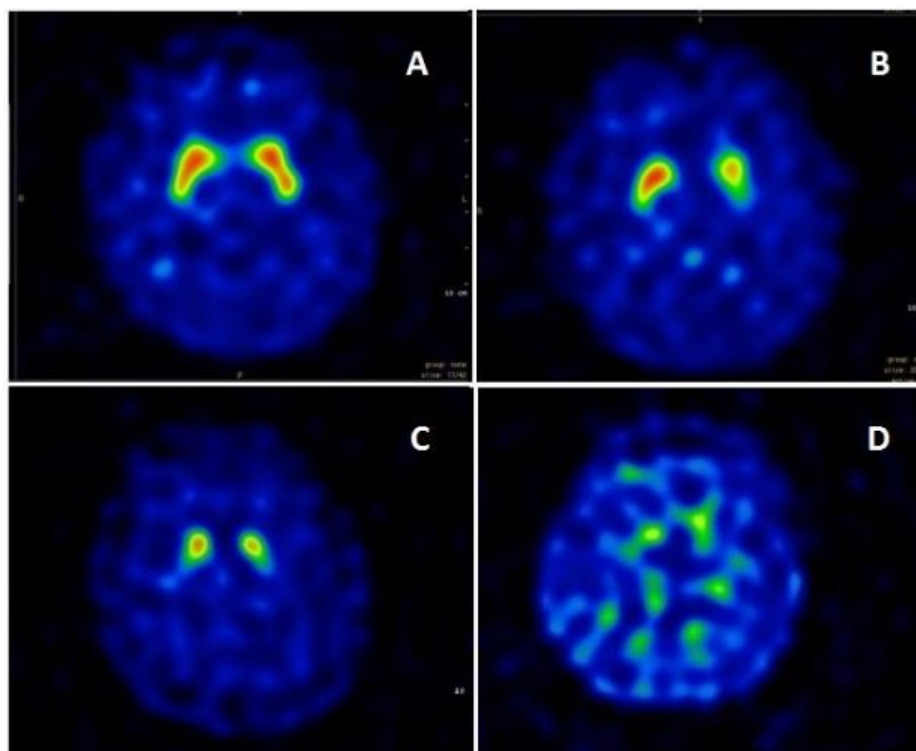
3.2.2. *MRI*

A SPECT/CT felvétel napján, vagy azt követően néhány napon belül a Pécsi Diagnosztikai Központban a betegeknél agyi MRI vizsgálat is készült. A felvételeket egy 3T MR készülékkel végeztük (MAGNETOM Trio a TIM System, Siemens AG, Erlangen, Németország), 12 csatornás fej tekercssel.

A képek T1-súlyozott 3D MPRAGE (specifikus adatai: TR/TI/TE = $2530/1100/3.37 \text{ ms}$; gerjesztési szög = 7° ; 176 szagittális szelet; szeletvastagság = 1 mm ; mérési mező (FOV) = $256 \times 256 \text{ mm}^2$; mátrix méret = 256×256 ; vételi sáv szélesség (bandwidth) = 200 Hz/pixel) szenkvenciával lettek mérve, mely lehetővé teszi az MRI alapján történő régiókijelölést, és a fuzionált MRI felvételen alapuló szemikvantitatív kiértékelést [20], [142].

3.2.3. A képek vizuális kiértékelése

A vizuális kiértékelés során a korábbiakban említett, Benamer és munkatársai által validált [51], négy stádiumból álló skálát alkalmaztuk. Ez alapján alapvetően a betegeket normál eloszlású és három különböző súlyossági fokú abnormális DAT eloszlású csoportba soroltuk (6. ábra). A kiértékelést két, egymástól független nukleáris medicina szakorvos is elvégezte, teljesen szubjektíven, a mozgászavarra vonatkozó klinikai adatok ismerete nélkül [20], [142].



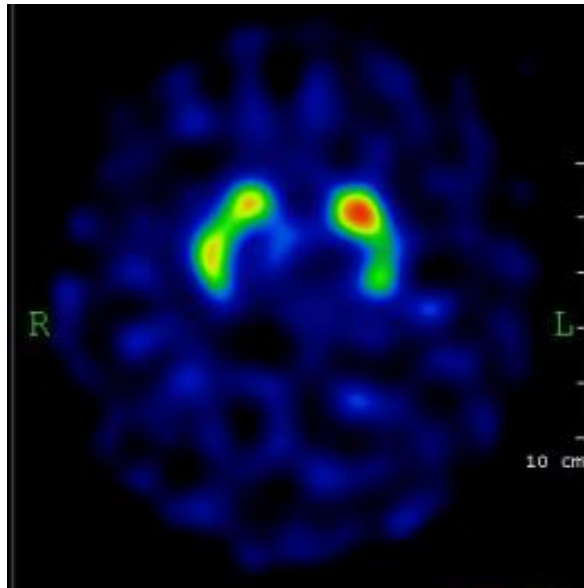
6. ábra

A striatális DAT-kötődés vizuális kiértékelésére Benamer és munkatársai által kidolgozott négy szintű skála alkalmazása saját beteganyagon.

A: normál; B: abnormális grádus 1; C: abnormális grádus 2; D: abnormális grádus 3.

Forrás [20]: Pécsi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézet saját felvételei.

Előfordult azonban olyan eset is, amikor az adott beteg felvételét a négy kategória egyikébe sem tudtuk besorolni, ilyen esetekben átmeneti grádusok kerültek bevezetésre (pl. normál-grádus 1 átmenet, 7. ábra).



7. ábra

Átmeneti grádus (pl. normál- abnormál grádus 1) alkalmazása saját beteganyagon. A striatum megjelenése kissé aszimmetrikus, a bal oldali putamen aktivitása (L) az ellenoldalhoz (R) képest kissé csökkentebb. Forrás: Pécsi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézet saját felvétele.

3.2.4. A szemikvantitatív kiértékelés lehetőségei

A szemikvantitatív kiértékelésre három metodikát alkalmaztunk:

3.2.4.1. SPECT/CT alapú kézi kijelölés

Ennél az eljárásnál minden beteg SPECT/CT vizsgálatán egyedileg jelöltük ki a következőkben részletezésre kerülő optimális VOI-kat.

- A. Normál DAT eloszlás (vizuális grádus: normál) esetén a kijelölés több lépésből állt, a következők szerint:

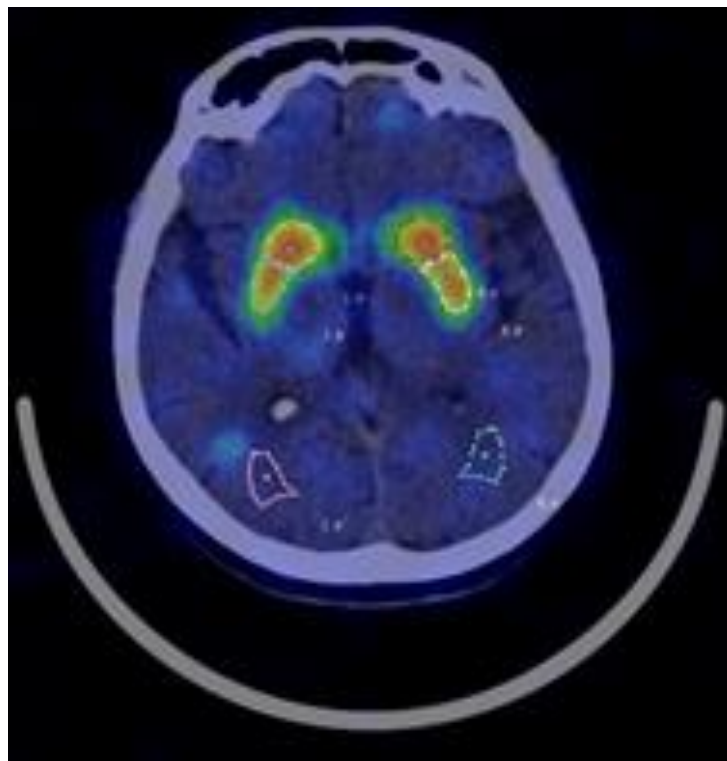
A striatum képleteinek kijelölése három speciális axiális SPECT szeleten történt. A SPECT/CT felvételen kiválasztottuk azt az axiális szeletet, ahol a dúsulás intenzitása mind a nucleus caudatus, mind a putamen felett a legmagasabb volt. Ezen a szeleten (a natívan megítélhető CT morfológiát is figyelembe véve) manuálisan körberajzoltuk a dúsulásokat. Így a „középső” ROI-hoz (region of interest) jutottunk.

A középső ROI-tól craniális és caudális irány felé haladva azokon a metszeteken jelöltük ki a VOI „tetejét” és „alját” képező ROI-kat, ahol a háttéraktivitás és a vizsgálni kívánt struktúra aktivitása már közel megegyezett. Ezt követően a szoftver a három kijelölt szeletből automatikusan létrehozta a vizsgálni kívánt három dimenziós (3D) térfogati egységet (VOI).

Ezt követően a VOI-kat, a CT képek segítségével az adott anatómiai struktúrára igazítottuk, szem előtt tartva a struktúra anatómiai határait (amennyire ez a natív CT metszeteken megítélhető). Mivel a liquorban nem mérhető radioaktivitás, figyelnünk kellett például arra, hogy a kijelölésünk az oldalkamrába ne lógjon bele, mert az meghamisította volna a méréseinket.

A putamenek területén kapott VOI-kat ezt követően az occipitális kéregre tükröztük, szintén figyelve arra, hogy liquordenzitású terület, valamint csontstruktúra se kerüljön bele a kijelölésbe (hasonlóan, az előbbieken részletezett okok miatt).

Az eljárás során így hat VOI került kijelölésre (bal-jobb oldalaknak megfelelően: 2 a nucleus caudatus-ok, 2 a putamen-ek és 2 az occipitális kéreg területén) (8. ábra).



8. ábra

Egyedi kézi (manuális) VOI-k kijelölése a SPECT/CT vizsgálaton normál DAT-eloszlású betegnél.

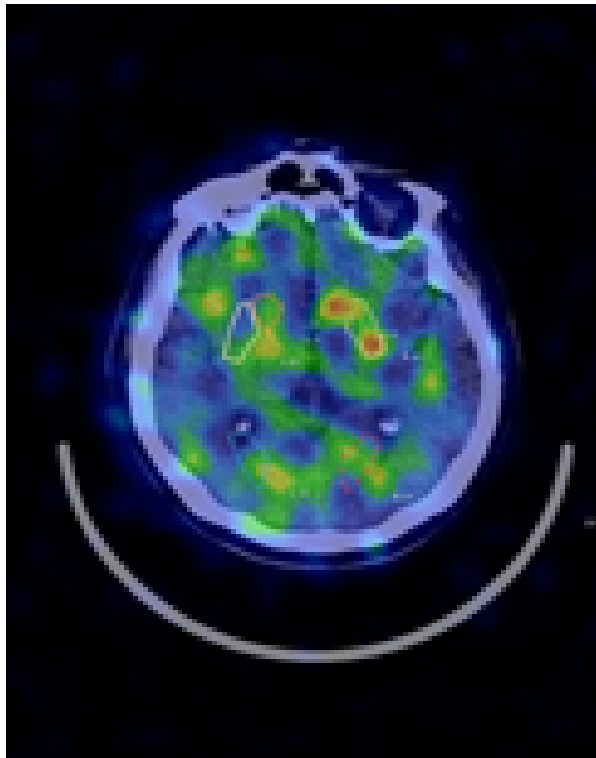
Forrás [20]: Pécsi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézet saját felvétele.

- B. Az olyan eseteknél, ahol az egyik oldalon nem láttunk érdemi aktivitást a nucleus caudatus és/vagy a putamen felett, vagyis ezen régiók radiofarmakon felvétele a háttéraktivitással közel megegyezett, a következőekben részletezett módon jártunk el:

Ezeknél a betegeknél a normál vagy közel normál aktivitású oldali VOI-kat tükröztük át a neki megfelelő ellenoldali struktúrára. A VOI kiigazítása az anatómiát figyelembe véve, valamint az occipitális régiók kijelölése a fent már részletezettekhez hasonlóan történt (9. ábra).

C. Abban az esetben, ha egyik oldalon sem ábrázolódtott nucleus caudatus és/vagy putamen (Abnormál grádus 2-3), a következő eljárást végeztük:

A struktúrák kijelölését kizárólag a CT képen megfigyelhető anatómiai struktúra alapján végeztük, az occipitális kéreg kijelölése a már ismertetett módon történt [20], [142].



9. ábra

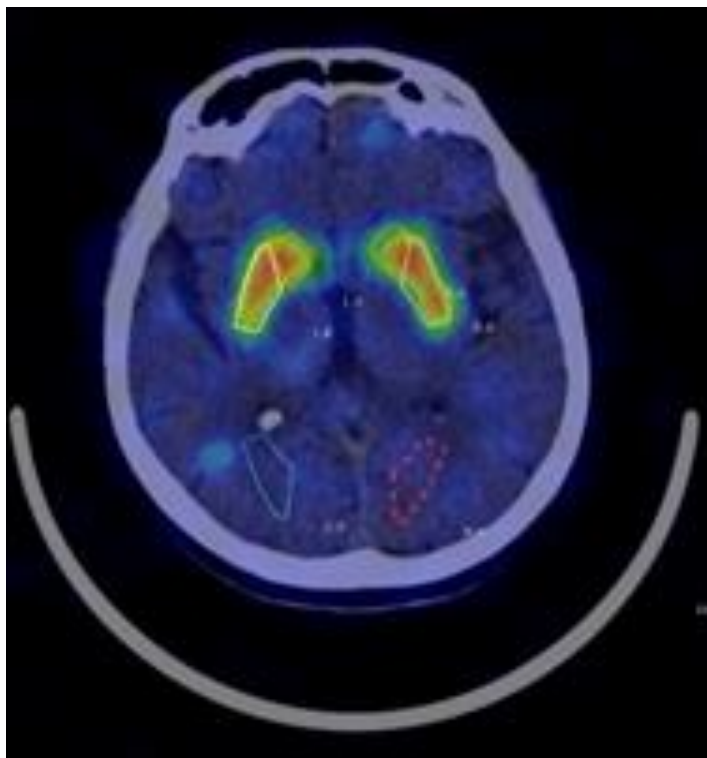
A SPECT/CT alapján történt kézi (manuális) VOI alapú kijelölés olyan beteg esetén, akinél egyik oldalon sem a nucleus caudatus, sem a putamen nem ábrázolódtott. A kijelölés az ellenoldali struktúrák tükrözésével történt.

Forrás: Pécsi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézet saját felvétele.

3.2.4.2. SPECT/CT alapú „standardizált” kijelölés

Ezen eljárás során egy normál prészinaptikus DAT-eloszlású beteg SPECT/CT vizsgálatán manuálisan jelöltük ki a VOI-kat. A striatum területén négy VOI kijelölése történt, melyeket úgy végeztünk, hogy a jobb oldali nucleus caudatus és putamen területén egy-egy VOI-t jelöltünk ki, melyeket a bal oldalra tükröztünk, a két oldal aszimmetriája esetén helyzeti korrekciót (transzláció) végeztünk. A VOI-k kijelölésére azon axiális szeleteket használtuk fel, ahol a SPECT metszetsorokon ez a legoptimálisabbnak mutatkozott ahhoz, hogy a striatum nagy része a VOI régiójába belekerüljön. A putamenek VOI-jait tovább tükröztük az occipitális kéregre (további egy-egy kijelölés), így összesen hat optimális VOI kijelölése történt (10. ábra). A későbbiekben ezen normál DAT-eloszlású („standard”) beteg CT-felvételeit a többi beteg CT-felvételével regisztrálva, a standard beteg esetén kijelölt VOI-kat alkalmaztuk a többi beteg számszerű paramétereinek kinyerésére.

Méretbeli korrekció nem történt (a VOI mérete végig standard maradt), a páciensek egyéni anatómiája miatt azonban térbeli korrekcióra (transzláció, esetleg rotáció) szükség volt [20].



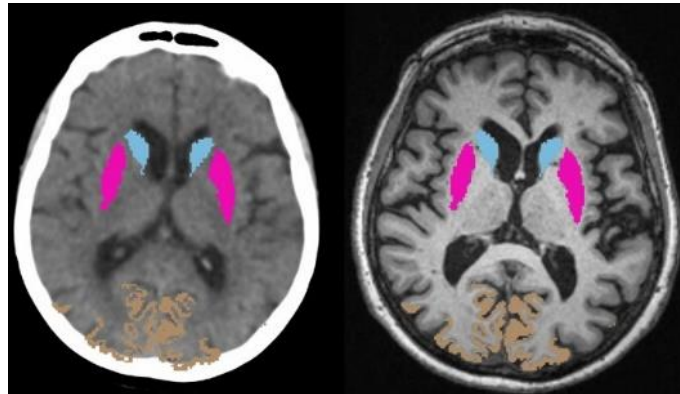
10. ábra

A SPECT/CT vizsgálaton a „standard” (normál striatális DAT kötődést mutató) betegnél történt manuális kijelölés.

Forrás [20]: Pécsi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézet saját felvétele.

3.2.4.3. MRI-n végzett automatikus régió kijelölés

Az MRI felvételen a VOI-k (MRI maszkok) kijelölése T1-súlyozott MPRAGE szekvenciával készített képeken történt automatikus, szegmentációs módszerek segítségével (11. ábra), melyeket a SPECT felvétel terébe transzformálva alkalmaztunk a kvantifikáció során. A kétoldali nucleus caudatus és putamen régiók automata kijelölését az FSL-FIRST program végezte [157]. Az occipitális kéreg a FreeSurfer 5.3. képanalizáló program által a laterális occipitális régió, a lingula, a cuneus és a pericalcarinus területeinek egyesítésével lett kijelölve (11. ábra). Az automatikus DAT kötődés kvantifikációjához az így kiszegmentált maszkokat minden páciens SPECT képéhez igazítottuk, megőrizve a maszk eredeti ($1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ -es) felbontását (12. ábra).

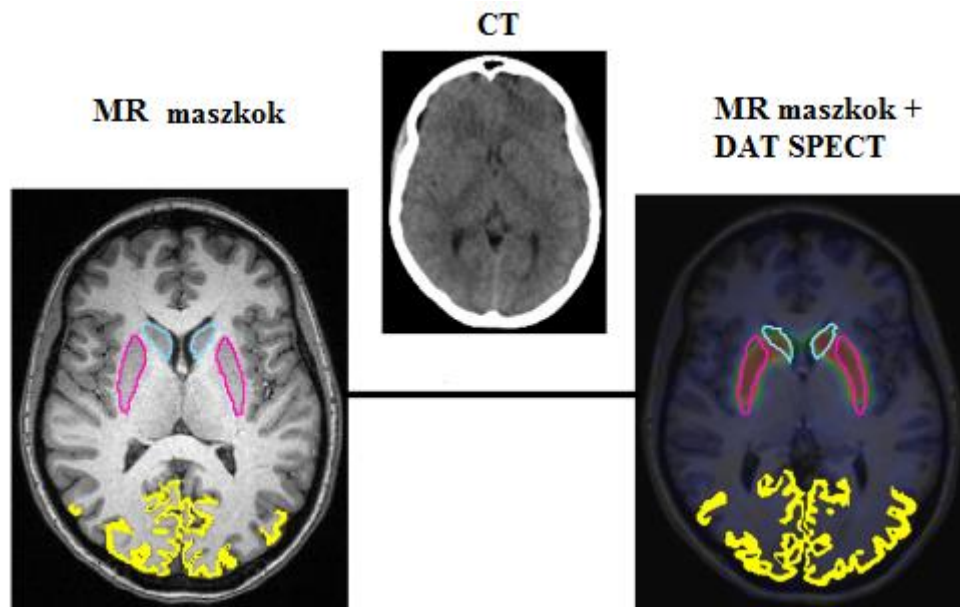


11. ábra

MRI képeken kiszegmentált egyedi maszkok. Kék: nucleus caudatus (jelen axiális metszeten a caput nucleii caudati); rózsaszín: putamen; barna: occipitális kéreg.

Forrás [20]: Pécsi Diagnosztikai Központ felvétele.

Az MRI és CT képek közötti helyzetbeli korrekció, ún. „rigid body” transzformációval (6 szabadsági fok, 3 irányú transláció és 3 irányú rotáció) történt, melyet a FIRST program végzett [158] (12. ábra).



12. ábra

Az axiális MRI képeken kiszegmentált striatum és occipitális kéreg maszkok (balra) /rózsaszín: putamen; kék: nucleus caudatus; sárga: occipitális kéreg/, a SPECT/CT vizsgálat során készített CT azonos axiális szelete (középen), valamint az MRI maszkok SPECT vizsgálattal való fúziója (jobbra). Forrás [142].

A ^{123}I -FP-CIT felvételek számszerű értékeit az összes kvantitatív kiértékelésnél az InterViewTM FUSION 2.02.055 verziója (Mediso) segítségével nyertük.

A kétoldali nucleus caudatus és putamen közül -a területükön mért átlagos beütésszám alapján- meghatároztunk egy „magasabb” (kevésbé érintett oldal) és egy „alacsonyabb” (érintettebb oldal) specifikus kötődést mutató területet.

A specifikus kötődést mutató (érintettebb) és a kevésbé-specifikus (kevésbé érintett) oldal occipitális kéregre (mint háttérre) vonatkoztatott felvételi hányados értékét külön-külön számítottuk ki mind a putamenek, mind a nucleus caudatusok területére, a következő képlet segítségével:

$(\text{UPT}_{\text{striatális}} - \text{UPT}_{\text{occipitális}}) / \text{UPT}_{\text{occipitális}}$, ahol az $\text{UPT}_{\text{striatális}}$ jelenti a célterület (nucleus caudatus vagy putamen) területén mért beütésszám átlagát, a $\text{UPT}_{\text{occipitális}}$ pedig a referencia területen (esetünkben az occipitális kéreg területén) mért átlagos értéket.

3.2.5. *Statisztikai eljárások*

Eredményeink kiértékeléséhez a következő statisztikai eljárásokat alkalmaztuk, az SPSS 20.0 szoftver (IBM Corp., Armonk, NY) használatával.

3.2.5.1. *Cohen's kappa analízis*

A két, egymástól független kiértékelő közötti egyezést (a vizuális kiértékelés során adott grádusok alapján) Cohen-féle együtthatóval (κ) fejeztük ki, mely a nominális változók egybehangzóságára (jelen esetben a két kiértékelő által végzett kategorizációra) alkalmazható mérőszám. Ha kappa értéke: 0.00-0.2 nagyon gyenge, 0.2-0.4 elfogadható, 0.41-0.60 közepes, 0.61-0.80 erős és 0.81-1.00 majdnem tökéletes az egyezés [159].

3.2.5.2. *ROC (Receiver Operating Characteristic) analízis*

A különböző eljárások (vizuális, SPECT/CT alapú manuális és „standardizált”, valamint az MRI alapú automatikus kiértékelések) alapján kapott értékek, Parkinson-kór és esszenciális tremor elkülönítésére való képességét ROC analízisnek vetettük alá. Referenciaként a páciensek klinikai diagnózisát használtuk. A különböző eljárások jellemzésére a ROC görbe alatti területet (AUC: area under the curve), a specificitást és a szenzitivitást határoztuk meg [20], [142].

A ROC analízis alapján meghatározható egy adott intézetre jellemző, ún. intralabor küszöbszám, mely függ az egyes vizsgáló berendezésektől és eljárásoktól.

Ez a szám „optimálisan” a különböző görbék ROC analízis egységnégyzetének bal felső sarkához legközelebb eső pontja.

A küszöbszám eltolásával növelhető a specificitás, a szenzitivitás rovására. A küszöbszám alatti értékek esetén nagy biztonsággal kimondható, hogy a vizsgált egyén beteg, a felette lévő értékeknél pedig, hogy egészséges [20].

3.2.5.3. *Spearman korreláció*

Spearman korrelációval vizsgáltuk, hogy a kiértékelők által adott vizuális grádus értékek, valamint a manuális és „standard” VOI, illetve az MRI maszkon alapuló kiértékelésekből származó értékek között létezik-e összefüggés, és ha igen, ez az összefüggés mennyire szoros. Az összefüggésekre kapott értékek erősségét a korrelációs koefficiens (ρ) határozza meg. Ha $|\rho| \geq 0.7$, akkor erős; ha $0.3 \leq |\rho| < 0.7$, akkor közepes; ha $|\rho| < 0.3$, akkor gyenge korrelációról beszélünk [20], [142], [160].

3.2.5.4. Ordinális regressziós modell

Ezt követően regressziós analízist végeztünk annak meghatározására, hogy milyen hatékonyan tudják megjósolni a kvantifikációs eljárások során kapott számszerű értékek a vizuális kiértékelők által adott abnormális grádusokat. Tanulmányunk ezen szakaszába csak azokat a pácienseket vontuk be, akik vizuális értékei a két vizsgáló által megegyeztek ($n = 42$).

Ordinális regressziós modellt alkalmaztunk a vizuális score-értékek és a kvantifikáció során kapott specifikus felvételi hányados értékei közötti összefüggés meghatározására az automatikus MRI alapú kiértékelés során. Erre az analízisre csak az „alacsonyabb” specifikus kötődést mutató putamen felett mért értékeket használtuk fel, ugyanis a legtöbb esetben ez a régió nyújtotta a legmagasabb diagnosztikus pontosságot.

Ezt követően Kappa analízist végeztünk, hogy megállapítsuk az egyezőséget az ordinális regressziós modell által megjósolt és a vizsgálók által valóban adott vizuális grádusok között.

A parkinsonizmusban szenvedők csoportjánál Spearman korrelációt alkalmaztunk a vizuális és a kvantitatív eljárásainkkal meghatározott DAT kötődési paraméterek és a klinikai adatok közötti összefüggések megállapítására. Ezeknél az analíziseknél a két értékelő által adott vizuális score-k átlagát használtuk.

Az elvégzett összes statisztikai eljárásnál $P \leq 0.05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

4. Eredményeink

A fentebb részletezett, előre definiált vizuális skálán, majdnem tökéletes („almost perfect”) intézetben belüli - vizsgálók közötti (intralabor - interobserver) egyezést találtunk a két független kiértékelő által adott vizuális értékek között.

A vizsgált 48 beteg közül 42 esetében a két obszerver által adott érték megegyezett, a fennmaradó 6 esetben csupán egy grádus eltérés volt az értékelést végző két nukleáris medicina szakorvos között ($\kappa=0,829$).

A legtöbb véleménykülönbség a magasabb grádusoknál volt megfigyelhető (két esetben 3-as grádus a 2-es grádus ellenében, három esetben 2-es grádus az 1-es ellenében és egy alkalommal 1-es grádus a normál kategória ellenében).

Az összes olyan beteget, akinél a klinikai diagnózis Parkinson-szindróma volt, mindkét értékelő az abnormális kategóriába (grádus ≥ 1) sorolta.

Esszenciális tremor esetén viszont az egyik vizsgáló 3, a másik pedig 2 esetben sorolta abnormális csoportba (abnormál grádus 1), a klinikai adatok alapján nem Parkinsonos pácienseket [20], [142].

A Parkinson-szindrómák és az esszenciális tremor elkülönítésében a vizsgált eljárások diagnosztikus teljesítőképességét (AUC, szenzitivitás, specificitás), a 5. táblázat tartalmazza.

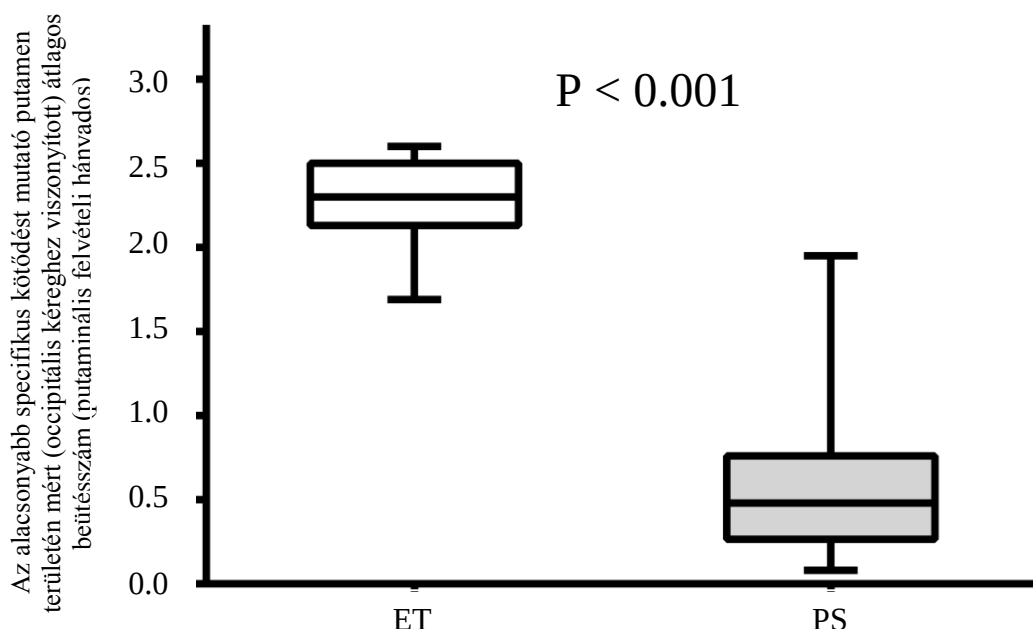
A legjobb eredményeket a két betegség elkülönítésében a putaminális felvételi hányados (a putamenek területén mért, occipitális kéreghez viszonyított átlagos beütésszám: $\frac{\text{mean count in VOI putamen} - \text{mean count in VOI occ.}}{\text{mean count in VOI occ.}}$ - mint leghasznosabbnak tűnő kvantitatív paraméter) alapján kaptuk (5. táblázat; 13. ábra).

5. táblázat

A különböző kiértékelési eljárások diagnosztikus teljesítőképessége a Parkinson-szindróma és az esszenciális tremor elkülönítésében.

Kiértékelési technika	Régió	AUC	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)
„Standard” SPECT/CT	PUTalacsonyabb	0.988	90.9 (75.7-98.1)	100 (78.2-100)
	PUTmagasabb	0.994	100 (89.4-100)	93.3 (68.1-99.8)
	CAUDalacsonyabb	0.927	87.9 (71.8-96.6)	86.7 (59.5-98.3)
	CAUDmagasabb	0.917	81.8 (64.5-93.0)	86.7 (59.5-98.3)
Manuális SPECT/CT	PUTalacsonyabb	0.984	97.0 (84.2-99.9)	93.3 (68.1-99.8)
	PUTmagasabb	0.986	93.9 (79.8-99.3)	100 (78.2-100)
	CAUDalacsonyabb	0.931	81.8 (64.5-93.0)	100 (78.2-100)
	CAUDmagasabb	0.893	75.8 (57.7-88.9)	100 (78.2-100)
Automata MRI	PUTalacsonyabb	0.988	97.0 (84.2-99.9)	93.3 (68.1-99.8)
	PUTmagasabb	0.978	97.0 (84.2-99.9)	93.3 (68.1-99.8)
	CAUDalacsonyabb	0.871	78.8 (61.1-91.0)	86.7 (59.5-98.3)
	CAUDmagasabb	0.859	78.8 (61.1-91.0)	86.7 (59.5-98.3)
Vizuális1	-	0.961	100 (89.4-100)	80.0 (51.9-95.7)
Vizuális2	-	0.980	100 (89.4-100)	86.7 (59.5-98.3)

AUC = ROC görbe alatti terület; PUT = putamen; CAUD = nucleus caudatus; alacsonyabb = az érintettebb oldalon mérhető, alacsonyabb specifikus kötődést mutató felvételi hányados értéke; magasabb = a kevésbé érintett oldalon mérhető, magasabb specifikus kötődést mutató felvételi hányados értéke; az optimális küszöbértékre (cutoff point: a ROC analízis egységnégyzetének bal felső sarkához legközelebb eső pont) kiszámolt szenzitivitás és specifititás értékek a Parkinson-szindróma diagnózisa szempontjából kerültek megadásra; a zárójelben szereplő értékek 95%-os confidencia intervallumot reprezentálnak; Vizuális1 = az 1. számú kiértékelő által adott vizuális grádusok; Vizuális2 = a 2. számú kiértékelő által adott vizuális grádusok.



13. ábra

Az érintettebb oldali putamen területén mért (occipitális kéreghez viszonyított) átlagos beütésszám esszenciális tremor (ET) és klinikailag Parkinson-szindróma (PS) esetén, az automata SPEC/CT alapú kiértékeléssel. Az ábrán a szélső vonalak a minimális és maximális beütésszámot, a sávok az alsó és felső kvadrantilis közötti intervallumot reprezentálják, melyek közepén vízszintes vonallal a medián látható.

A Parkinson-szindrómák és az esszenciális tremor elkülönítésében a vizsgált eljárások hasonlóan jó hatásfokúnak bizonyultak. A „standard” SPECT/CT alapú kijelöléssel az „alacsonyabb” putaminális hányados alapján a következő értékeket kaptuk: AUC = 0.988; szenzitivitás = 90.9%; specificitás = 100%, míg a „magasabb” putaminális hányados alapján: AUC = 0.994; szenzitivitás = 100%; specificitás = 93.3%. Az automatikus MRI alapú kiértékelésnél az „érintettebb” oldali putaminális hányados alapján: AUC = 0.988; szenzitivitás = 97%; specificitás = 93.3 %, a „kevésbé érintett” oldali hányados alapján: AUC = 0.978; szenzitivitás = 97%; specificitás = 93.3 % volt.

A manuális SPECT/CT alapú kijelölés értékei a következőképpen alakultak: az „érintettebb” oldali putaminális hányadosnál AUC = 0.984; szenzitivitás = 97%; specificitás = 93.3%, a „kevésbé érintett” oldali putaminális hányados alapján AUC = 0.986; szenzitivitás = 93.9%; specificitás = 100% (5. táblázat).

Az általunk alkalmazott mindegyik kiértékelési módszer kiváló érzékenységgel és fajlagossággal képes elkülöníteni a negatív és pozitív eseteket.

A ROC analízis alapján a kiértékelők szintén magas szenzitivitással és specificitással határozták meg a betegség jelenlétét. Kiértékelő₁: 100% szenzitivitás, 80% specificitás; AUC = 0.961; Kiértékelő₂: 100% szenzitivitás, 87% specificitás, AUC = 0.980.

A szenzitivitás és specificitás értékei erősen függtek azonban az aktuális cutoff értéktől. Az „alacsonyabb” specifikus kötődést mutató putaminális hányadost használva az egyes szemikvantitatív kiértékelések esetén a következő küszöbszámoknál érhető el 100%-os szenzitivitás:

„Standard” SPECT/CT alapú VOI: 100% szenzitivitás, 86.7% specificitás, küszöbszám: 2.04.

Kézi SPECT/CT alapú VOI: 100% szenzitivitás, 66.7% specificitás, küszöbszám: 2.82.

Automata MRI alapú kijelölés: 100% szenzitivitás, 80% specificitás, küszöbszám: 3.10.

A legspecifikusabbnak (86.7%) a „standard” SPECT/CT alapú kijelölő módszer bizonyult 100%-os szenzitivitás mellett, de hasonlóan jó eredményeket kaptunk a két vizuális kiértékelő által adott értékekre is (Kiértékelő₁ = 80%; Kiértékelő₂ = 86.7%), illetve az automatikus MRI alapú kiértékelésre (80%) is.

A 100%-os szenzitivitás elérésekor a legkevésbé specifikusnak a manuális SPECT/CT alapú kijelölési módszer mutatkozott (66.7%).

A SPECT/CT alapú „standard” és az MRI alapú automatikus eljárásoknál meghatározott specifikus felvételi hányados értékei és a manuális kiértékeléssel kapott értékek között is erős korreláció mutatkozott mind a négy régióban (mindkét féltekei putamen és a nucleus caudatusok területén) (6. táblázat).

6. táblázat

A manuális SPECT/CT alapú kiértékelés, valamint a „standard” SPECT/CT és az automatikus MRI alapú kiértékelések során kapott specifikus felvételi hányados értékei közötti összefüggések.

Kiértékelő eljárás típusa	Kijelölt régió	Manuális SPECT/CT alapú kijelölés	
		ρ	P
„Standard” SPECT/CT	PUTalacsonyabb	0.948	<0.001
	PUTmagasabb	0.929	<0.001
	CAUDalacsonyabb	0.906	<0.001
	CAUDmagasabb	0.910	<0.001
Automatikus MRI	PUTalacsonyabb	0.931	<0.001
	PUTmagasabb	0.897	<0.001
	CAUDalacsonyabb	0.814	<0.001
	CAUDmagasabb	0.821	<0.001

PUT = putamen; CAUD = nucleus caudatus; alacsonyabb = az érintettebb oldalon mérhető, alacsonyabb specifikus kötődést mutató felvételi hányados értéke; magasabb = a kevésbé érintett oldalon mérhető, magasabb specifikus kötődést mutató felvételi hányados értéke; ρ = Spearmann korrelációs koefficiens; P = statisztikai P-érték.

A vizuális besorolás értékei erős negatív korrelációt mutatnak mind a „standard” SPECT/CT alapú, mind az MRI maszk, mind a manuális kiértékelés alapján meghatározott specifikus felvételi hányados értékeivel.

A legerősebb összefüggés a „standard” SPECT/CT alapú kijelölés és a vizuális pontszámok között az „alacsonyabb” specifikus kötődést mutató putamenek területén mért értékeknél mutatkozik (Kiértékelő₁: ρ = -0.892, P < 0.001; Kiértékelő₂: ρ = -0.895, P < 0.001). Ezen értékektől a MRI maszk kiértékelés eredményei (Kiértékelő₁: ρ = -0.889, P < 0.001; Kiértékelő₂: ρ = -0.887, P < 0.001) csak kismértékben, a manuális kiértékelés eredményei nagyobb mértékben (Kiértékelő₁: ρ = -0.839, P < 0.001; Kiértékelő₂: ρ = -0.846, P < 0.001) maradnak el. A negatív előjel azt jelenti, hogy a vizuális kiértékelés során magasabb kategóriába (grádusba) sorolt betegeknek a kvantifikációs eljárásokkal a megfelelő agyterületek felett alacsonyabb aktivitás volt mérhető. Ezen adatokat a 7. táblázat demonstrálja.

7. táblázat

A vizuális kiértékelés során adott pontszámok és a specifikus felvételi hányados értékei közötti összefüggések.

Kiértékelő eljárás típusa	Kijelölt régió	Vizuális grádusok (Observer1)		Vizuális grádusok (Observer2)	
		ρ	P	ρ	P
„Standardizált” SPECT/CT	PUTalacsonyabb	-0.892	<0.001	-0.895	<0.001
	PUTmagasabb	-0.851	<0.001	-0.881	<0.001
	CAUDalacsonyabb	-0.810	<0.001	-0.808	<0.001
	CAUDmagasabb	-0.753	<0.001	-0.763	<0.001
Manuális SPECT/CT	PUTalacsonyabb	-0.839	<0.001	-0.846	<0.001
	PUTmagasabb	-0.810	<0.001	-0.829	<0.001
	CAUDalacsonyabb	-0.791	<0.001	-0.808	<0.001
	CAUDmagasabb	-0.743	<0.001	-0.770	<0.001
Automatikus MRI	PUTalacsonyabb	-0.889	<0.001	-0.887	<0.001
	PUTmagasabb	-0.833	<0.001	-0.853	<0.001
	CAUDalacsonyabb	-0.760	<0.001	-0.781	<0.001
	CAUDmagasabb	-0.721	<0.001	-0.731	<0.001

PUT = putamen; CAUD = nucleus caudatus; alacsonyabb = az érintettebb oldalon mérhető, alacsonyabb specifikus kötődést mutató felvételi hányados értéke; magasabb = a kevésbé érintett oldalon mérhető, magasabb specifikus kötődést mutató felvételi hányados értéke; ρ = Spearmann korrelációs koefficiens; P = statisztikai P-érték; Observer1 = az 1. számú kiértékelő által adott vizuális grádusok; Observer2 = a 2. számú kiértékelő által adott vizuális grádusok.

Közleményünkben [142] szignifikáns ordinális regressziós modellt állítottunk fel az automata MRI maszkkal történt kiértékelési eredmények és a kiértékelők által adott vizuális grádusok között. Ennek alapján azt látjuk, hogy az automata MRI módszerrel nyert „alacsonyabb” putaminális felvételi hányados értékei szignifikáns összefüggést mutatnak a vizuális grádusokkal, azzal fordítottan arányosak ($P < 0.001$; Nagelkerke-féle $R^2 = 0.839$). Az így kapott Nagelkerke-féle R^2 értéke meglehetősen magas, ami nagyon jó egyezésre utal.

Az ezt követően elvégzett Kappa analízis jelentős egyezést mutatott ($\kappa = 0.635$) az ordinális regressziós modellel „megjósolt” vizuális értékek és a kiértékelők által adott „valódi” vizuális pontszámok között. Teljes egyezést találtunk az esetek 74%-ában és csupán egy grádus eltérést volt felfedezhető a többi esetben.

A radiofarmakon felvételi paraméterei (az „alacsonyabb” és a „magasabb” specifikus radiofarmakon felvételt mutató putamen és nucleus caudatus területén) és a Parkinson-szindróma súlyossága közötti összefüggéseket a 8. és 9. táblázat tartalmazza.

8. táblázat

A radiofarmakon felvételi paraméterek és a Parkinson-szindróma súlyossága (H&Y; Betegség időtartam) közötti összefüggések.

Kiértékelési mód	Régiók	H&Y		Betegség időtartam	
		ρ	P	ρ	P
„Standard” SPECT/CT	PUTalacsonyabb	-0,385	0,027	-0,637	<0.001
	PUTmagasabb	-0,318	0,071	-0,625	<0.001
	CAUDalacsonyabb	-0,485	0,004	-0,547	<0.001
Manuális SPECT-CT	CAUDmagasabb	-0,485	0,004	-0,543	<0.001
	PUTalacsonyabb	-0,361	0,039	-0,655	<0.001
	PUTmagasabb	-0,300	0,090	-0,643	<0.001
	CAUDalacsonyabb	-0,446	0,009	-0,676	<0.001
Automata MRI	CAUDmagasabb	-0,384	0,027	-0,635	<0.001
	PUTalacsonyabb	-0,433	0,012	-0,638	<0.001
	PUTmagasabb	-0,396	0,022	-0,648	<0.001
	CAUDalacsonyabb	-0,497	0,003	-0,601	<0.001
Vizuális (átlag)	CAUDmagasabb	-0,445	0,010	-0,597	<0.001
	-	0,411	0,018	0,693	<0.001

H&Y = Hoehn-Yahr skála; ρ = Spearman korrelációs együttható; P = statisztikai P-érték; PUT = putamen; CAUD = nucleus caudatus; alacsonyabb = az érintettebb oldalon mérhető, alacsonyabb specifikus kötődést mutató felvételi hányados értéke; magasabb = a kevésbé érintett oldalon mérhető, magasabb specifikus kötődést mutató felvételi hányados értéke; Vizuális (átlag) = a két kiértékelő által adott vizuális értékek átlaga.

9. táblázat

A radiofarmakon felvételi paraméterek és a Parkinson-szindróma súlyossága (MDS-UPDRS) közötti összefüggések.

Kiértékelési mód	Régiók	MDS-UPDRS I		MDS-UPDRS II		MDS-UPDRS III		MDS-UPDRS IV		MDS-UPDRS total	
		ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P	ρ	P
„Standard” SPECT/CT	PUTalacsonyabb	-0,073	0,684	-0,326	0,064	-0,339	0,054	-0,423	0,014	-0,358	0,041
	PUTmagasabb	-0,130	0,471	-0,346	0,049	-0,232	0,194	-0,387	0,026	-0,335	0,057
	CAUDalacsonyabb	-0,069	0,702	-0,297	0,093	-0,277	0,119	-0,384	0,027	-0,299	0,091
	CAUDmagasabb	-0,108	0,550	-0,303	0,087	-0,273	0,124	-0,371	0,034	-0,32	0,070
Manuális SPECT/CT	PUTalacsonyabb	-0,093	0,608	-0,362	0,038	-0,362	0,039	-0,340	0,053	-0,395	0,023
	PUTmagasabb	-0,099	0,585	-0,368	0,035	-0,275	0,121	-0,260	0,144	-0,363	0,038
	CAUDalacsonyabb	-0,190	0,290	-0,404	0,020	-0,310	0,079	-0,379	0,029	-0,404	0,020
	CAUDmagasabb	-0,189	0,291	-0,341	0,052	-0,230	0,198	-0,319	0,071	-0,336	0,056
Automata MRI	PUTalacsonyabb	-0,002	0,991	-0,349	0,047	-0,390	0,025	-0,359	0,040	-0,370	0,034
	PUTmagasabb	-0,028	0,876	-0,287	0,106	-0,303	0,087	-0,301	0,089	-0,325	0,065
	CAUDalacsonyabb	-0,080	0,659	-0,343	0,051	-0,288	0,104	-0,395	0,023	-0,356	0,042
	CAUDmagasabb	-0,094	0,603	-0,340	0,053	-0,275	0,121	-0,380	0,029	-0,353	0,044
Vizuális (átlag)	-	0,115	0,525	0,366	0,036	0,469	0,006	0,458	0,007	0,448	0,009

H&Y = Hoehn-Yahr skála; MDS-UPDRS = Movement Disorder Society által fémjelzett egyesített Parkinson pontozó skála; ρ = Spearman korrelációs együttható; P = statisztikai P-érték; PUT = putamen; CAUD = nucleus caudatus; alacsonyabb = az érintettebb oldalon mérhető, alacsonyabb specifikus kötődést mutató felvételi hányados értéke; magasabb = a kevésbé érintett oldalon mérhető, magasabb specifikus kötődést mutató felvételi hányados értéke; Vizuális (átlag) = a két kiértékelő által adott vizuális értékek átlaga.

Ez alapján az összes vizsgált felvételi paraméter közepes mértékű negatív korrelációt mutat a betegség időtartamával ($|\rho| > 0.5$; $P < 0.001$).

A Hoehn-Yahr skála értékei is szignifikáns összefüggést mutatnak mindhárom kvantifikációs technikával nyert felvételi paraméter és a vizuális score-ok értékeivel, kivéve a manuális és az „standard” SPECT/CT alapú technikával nyert „magasabb” putaminális felvételi hányados értékével ($P = 0.090$ és $P = 0.071$).

Közepes korrelációt találtunk az „érintettebb” oldali putamen területén mért (occipitális kéreghez viszonyított) átlagos beütésszám és a Hoehn-Yahr skála, valamint a betegségstartam között az automata MRI kiértékelésénél ($\rho = -0.433$; $P = 0.012$; $\rho = -0.638$; $P < 0.001$) és a SPECT/CT alapú „standard” kiértékelésnél is ($\rho = -0.385$; $P = 0.027$; $\rho = -0.637$; $P < 0.001$).

Az MDS-UPDRS I. részének pontszámai egyik felvételi paraméterrel sem mutatnak összefüggést, ami abból adódik, hogy ez az eljárás nem motoros tüneteket vizsgál.

Az MDS-UPDRS II-III-IV. és az összesített MDS-UPDRS pontértékei, valamint az általunk vizsgált paraméterek (elsősorban az „alacsonyabb” specifikus kötődést mutató putamenek területén mért értékek) között a legtöbb esetben szignifikáns összefüggés mutatkozott.

A korrelációs koefficiens negatív előjelű a klinikai súlyosság és a felvételi hányados értékei között, tehát minél előrehaladottabb a betegség, annál alacsonyabb az „érintettebb” oldali putamen területén mérhető átlagos beütésszám. Ez az érték pozitív előjelű a klinikai súlyosság és a vizuális pontszámok között, tehát a betegebb páciensek magasabb vizuális pontértéket kaptak [20], [142].

5. Összefoglalás

5.1. Az eredmények összefoglalása az irodalmi adatok tükrében

A DAT kötődés vizuális kiértékelése eredményes eljárás a Parkinson-szindrómák és az esszenciális tremor elkülönítésére [51], [142]. Ugyanakkor egy objektív DAT kvantifikációs eljárás kifejlesztése is indokolt, mind a klinikum, mind a kutatás szempontjából, pl. a Parkinson-szindrómák progressziója során bekövetkező finom/apró változások monitorizálására. A „konvencionális” manuális ROI kijelölés nem elég objektív módszer, ezért bonyolultabb eljárásokra van szükség a DAT kötődés valódi mértékének objektivizálására [142], [161], [162].

Bár ezek az eljárások javítják az objektivitást, a pontosságot ronthatja, ha a striatum kijelölése önmagában a kevés anatómiai információt szolgáltatató SPECT felvételen történik, így hasznosabb a releváns morfológiai információval rendelkező képalkotókkal (CT, MRI) együtt értékelve.

Ebben a tanulmányban megvizsgáltuk egy SPECT/CT alapú, általunk standardizált „félautomatikus” és egy manuális kiértékelési eljárás, valamint egy újonnan kifejlesztett automatikus MRI kijelölési technika diagnosztikus értékét a Parkinson-szindróma és az esszenciális tremor elkülönítésében és összehasonlítottuk a „gold-standard” vizuális kiértékeléssel.

A vizuális kiértékelés során a két értékelő között majdnem tökéletes („almost perfect”) egyezést találtunk, mely egybehangzó egy korábbi, hasonlóan négy grádusból álló vizuális skálát alkalmazó vizsgálatban kapott eredményekkel [58], [142]. Más tanulmányokban is magas kiértékelők közötti egyezést találtak egy olyan vizuális analízis során, ahol csak két csoportba (normál és abnormál) sorolták a pácienseket [64], [142], [163].

A vizuális osztályozás során mindkét kiértékelő az abnormális csoportba sorolta az összes olyan páciens, akinek a klinikai diagnózisa Parkinson-szindróma volt, tehát egy sem volt közülük, aki a SWEDD (azon páciensek kis csoportja, akiknél a Parkinson-kór klinikai diagnózisa ellenére normális prészinaptikus DAT kötődés tapasztalható [64], [142]) csoportba tartozott volna.

A ROC analízis azt mutatta, hogy a „standard” SPECT/CT és az automatikus MRI alapú kiértékelésnél a putamen területén mért radiofarmakon felvételi paraméterek alkalmasak a Parkinson-szindróma és az esszenciális tremor eldifferenciálására, hasonlóan a vizuális technikához és a manuális SPECT/CT alapú kiértékeléshez (5. táblázat „AUC”-görbe alatti területek).

Ugyanakkor azt tapasztaltuk, hogy a két csoport megkülönböztetésében a putamenek területén mért (occipitális kéreghez viszonyított) beütésszám a leghasznosabbnak tűnő kvantitatív paraméter. Az „érintettebb”oldali putamenre számolt AUC érték a „standard” SPECT/CT alapú kiértékelésnél és az automatikus MRI maszkkal történt eljárásnál azonos volt (AUC = 0.988), a „kevésbé érintett” oldali AUC értéke a „standard” SPECT/CT alapú kiértékelésnél még jobb eredményt adott (AUC = 0.994).

Amint azt az 5. táblázatban láthatjuk, mindhárom kvantitatív eljárásnál és a vizuális kiértékelés során is magas specificitási és szenzitivitási érték tapasztalható, de meg kell jegyeznünk, hogy ezek az értékek erősen függenek az aktuálisan alkalmazott küszöbszámtól [142]. A küszöbszám pozitív irányba való eltolásával javítható a szenzitivitás a specificitás rovására, ami fordítva is igaz.

A nucleus caudatus régiójából származtatott felvételi hányados alacsonyabb diagnosztikus teljesítőképességgel rendelkezik mindhárom kvantifikációs eljárásunk során, korábbi tanulmányok során tapasztaltakhoz hasonlóan [164], [165]. A nucleus caudatus területéről származó DAT kötődési értékek alacsonyabb diagnosztikus pontossága lehet a parciális volumen effektus, illetve a páciensek közötti morfológiai variabilitás következménye [166], vagy adódhat a Parkinson-kórra jellemző nigrostriális degeneráció mintázatából (azaz abból hogy a putamen jobban érintett ebben a betegcsoportban, mint a nucleus caudatus, ezért a betegség kezdetekor a nucleus caudatus értékei alapján ezen páciensek egészségesnek tűnhetnek) [142], [167]. A Parkinson-szindrómás betegeknél a „standard” SPECT/CT és az automatikus MRI-maszk alapú eljárás alacsonyabb striatális DAT kötődést mutatott hosszabb ideje tartó betegség fennállás mellett, a manuális és a vizuális kiértékeléshez és más korábbi tanulmányhoz hasonlóan [142], [143], [168].

Az „alacsonyabb” specifikus kötődést mutató putamenből származó felvételi hányados értéke az automatikus MRI módszer esetén fordítottan arányos a klinikai paraméterek, úgymint a Hoehn-Yahr skála, az MDS-UPDRS Total, valamint a II., III., IV. rész pontérték mindegyikével, és ez részben igaz a „standard” SPECT/CT alapú kiértékelésnél is (kivéve az MDS-UPDRS II-III. részt, ahol a két módszer között nincs szignifikáns összefüggés) sugallva azt, hogy ezen eljárások nemcsak a Parkinson-szindróma diagnózisának felállításában, hanem a betegség súlyosságának felmérésében is eredményesek lehetnek.

A legtöbb, ebben a tanulmányban megvizsgált egyéb felvételi paraméter szignifikáns kapcsolatot mutatott a betegség klinikai súlyosságával, korábbi vizsgálatokkal megegyezően [142], [143], [161]. Az MDS-UPDRS I. része egyik felvételi paraméterrel sem korrelált, ami nem meglepő, hiszen ez a rész a nem motoros funkciókat vizsgálja [23], [142], [169].

Tanulmányunknak azonban van néhány korlátozó tényezője. A klinikai diagnózis referencia standardként való alkalmazása nem tökéletes [19], [142], [170].

Jóllehet a diagnosztikus bizonytalanságot nem lehet teljesen kiiktatni a posztmortem megerősítés hiánya miatt, de a félrediagnosticsztizálás esélyét lehet azzal minimalizálni, ha az összes páciens diagnózisát ugyanaz a mozgászavarokra specializálódott orvos állítja fel. Ezenkívül megpróbáltuk az esszenciális tremoros betegeknek a diagnosztikus pontatlanságot azzal csökkenteni, hogy vizsgálatunkba legalább 5 éves betegségstartammal rendelkező alanyokat vontunk be. Egy másik lehetséges korlátozó tényező, hogy az AUC, szenzitivitás és specificitás értékeit befolyásolhatta az általunk vizsgált csoport mérete és összetétele. Tekintettel azonban arra, az általunk vizsgált kiértékelő eljárásokat ugyanazon a betegcsoporton alkalmaztuk, eredményeink alapján teljesítőképességük egymáshoz képest megfelelően megítélhető [142].

5.2. Új eredményeink összefoglalása

1. A ^{123}I -FP-CIT radofarmakkal végzett SPECT/CT felvételek kvantifikációjára sikeresen kifejlesztettünk egy „standard” („félautomata”) módszert és minden betegnél egyedileg történő manuális kijelölő eljárást.
2. Munkacsoportunk a DAT SPECT felvételek kiértékelésére új automatikus MRI alapú kvantifikációs eljárást fejlesztett ki és validált.
3. A három különböző kvantifikációs eljárás során kapott eredmények egymással, illetve egy széles körben alkalmazott vizuális osztályozással való összehasonlítása során igazoltuk mind a négy eljárás magas diagnosztikus teljesítőképességét a Parkinson-szindrómák és az esszenciális tremor elkülönítésében.
4. Összességében megállapíthatjuk, hogy az általunk alkalmazott különböző kvantifikációs kiértékelési módszerek segítik, finomítják a képek vizuális értelmezését, jól alkalmazhatóak a klinikai gyakorlatban, pontosabb stádium meghatározást tesznek lehetővé.

6. Megbeszélés

A DaTSCAN egy biztonságos, jól tolerálható diagnosztikus eszköz a striatális dopamin transzporter vizualizációjára. A módszer Magyarországon is elérhető, és a NEAK által támogatott. Amennyiben klinikailag szükséges, úgy használata az engedélyezett indikációkat szem előtt tartva ajánlott [75].

A DAT képalkotás megbízhatóan különíti el a parkinsonizmus neurodegeneratív eseteit (Parkinson-kór, MSA, PSP) az esszenciális tremortól (EMA által engedélyezett indikáció) és a parkinsonizmus nigrosstriatális DAT veszteséggel nem járó eseteitől (pl. gyógyszer indukálta és pszichogén parkinsonizmus) (EANM irányelv szerinti potenciális indikáció). Ugyanakkor a vizsgálat segít a Lewy-testes demencia és az Alzheimer-kór elkülönítésében (EMA által engedélyezett indikáció), ezáltal elkerülve a lehetséges terápia indukálta parkinsonos krízist [24].

A ^{123}I -FP-CIT-el végzett SPECT vizsgálat nem képes megkülönböztetni egymástól a prészinaptikus érintettséget mutató parkinsonizmus egyes eseteit, továbbá nem alkalmas a prészinaptikus érintettséget mutató Lewy-testes és a Parkinson-kór okozta demenciák elkülönítésére sem [134]. A módszer nem tud különbséget tenni a prészinaptikus érintettséget nem mutató állapotok (pl. egészséges alanyok, esszenciális tremor, disztóniás tremor, pszichogén parkinsonizmus, gyógyszer indukálta másodlagos parkinsonizmus) között sem [141].

A SWEDD alanyok esetén ugyanakkor a képalkotás bizonyos idő elteltével való megismétlése segíthet a striatális abnormalitás detektálásában [75]. Képes lehet a Parkinson-kór korai stádiumának felderítésére és ezáltal fontos szerepe lehet a beteggel kapcsolatos későbbi, betegség-modifikáló folyamatok elősegítésében, mely a költséghatékonyabb betegellátásellátást szolgálja.

A Parkinson-kór és a Parkinson-szindrómák egymástól való elkülönítése bonyolult feladat, a félrediagnosticszálás lehetősége, különösen a betegség kezdeti stádiumában a legmagasabb. A klinikai gyakorlatban tehát a korai és megfelelő diagnózis alapvetően fontos, mind a prognózis, mind a kezelési lehetőségek miatt, mely utóbbiak jelentősen különbözhetnek a két betegség csoport (parkinsonizmus vs. esszenciális tremor) között [171].

A Parkinson-kór diagnosztikai bizonyosságának három szintjét különböztetjük meg: lehetséges, valószínű és biztos Parkinson-kórt.

Míg az első két esetben csak a klinikai tüneteket vesszük figyelembe, addig a betegség biztos diagnózisa csak szövettanilag is igazolt esetben állítható fel. Azért is van egyre nagyobb jelentősége a Parkinson-kór és a Parkinson-szindrómák elkülönítésének, mert a pontos diagnózis nemcsak a terápiát, hanem a betegek életkilátásait, illetve annak minőségét is befolyásolja.

A mielőbbi, pontos diagnózis felállításában ezért is kapnak egyre inkább növekvő szerepet a funkcionális képalkotók [9].

A DAT SPECT önmagában nem képes differenciálni a neurodegeneratív csoporton belül a betegségek között, habár más radioligandokkal (pl. posztzinaptikus radiofarmakonok, ^{18}F -FDG) kiegészítve a vizsgálatot, az eredmények ígéretesnek mutatkoznak [24].

Bár a funkcionális MRI-vizsgálatok jobb tér-és időbeli felbontóképességgel rendelkeznek, a specifikus biomolekulák nukleáris medicinai módszerekkel (PET-és SPECT-el) való leképezésének ma sincs alternatívája. A neuropszichiátriai indikációkban pl. a PET vizsgálat a ^{18}F -FDG mellett számos egyéb radiofarmakon használatával segíthet ezen betegségek diagnosztikájának támogatásában, biokémiai karakterizálásában, a terápia megválasztásában, esetleg a betegségek követésében [4].

Habár a dopaminerg rendszer leképezésére ma már számos SPECT és PET radiofarmakon ismert, ezek Magyarországon sajnos csak korlátozottan érhetők el.

Annak ellenére, hogy a transzkraniális ultrahang egy olcsó, könnyen hozzáférhető és a betegek szempontjából is biztonságos (nem jár sugárterheléssel) módszer, az extrapiramidális mozgászavarok differenciál diagnosztikájában betöltött szerepe szempontjából az irodalomban talált eddigi eredmények nem meggyőzőek.

A hagyományos MRI vizsgálat önmagában nem elég érzékeny ezen betegség csoportok elkülönítésére [115]. A konvencionális MRI vizsgálaton ezen betegeknél (Parkinson-kór és Parkinson-szindrómák) megfigyelhető strukturális jelek szélesebb populációra nézve általában nem specifikusak, csak a diagnózis felállítása után szolgálják a megerősítést. Szuszeptibilitás-súlyozott mérésen Parkinson-kóros betegeknél azonban az egészségesekre jellemző „fecskefarok jel” („swallow-tail sign”) hiánya pl. 90% feletti szenzitivitás és specificitás értékeket eredményezhet [118]. Az MRI vizsgálat ugyanakkor segíthet az egyes szekunder Parkinson-szindrómák diagnózisának megerősítésében, mint a cerebrovasculáris betegség morfológiai igazolása.

A volumetriás, és voxel alapú morfometriás, valamint a diffúzió súlyozott MRI technikák ígéretesnek mutatkoznak, előbbieket azonban a klinikai rutinban nem használatosak [1].

A Parkinson-szindrómák és az esszenciális tremor elkülönítésére ugyanakkor a ^{123}I -FP-CIT radiofarmakonnal történő DAT SPECT képalkotás egy hasznos diagnosztikus eljárás [136], [142].

A klinikai gyakorlatban a striatális radiofarmakon felvétel kiértékelésének leggyakrabban használt formája a vizuális értékelés. A módszer egyszerűsége ellenére az eredmény relatíve független az értékelő személyétől (magas interobserver agreement: $\kappa=0,83-0,88$) [58], [142], és magas diagnosztikus pontossággal képes elkülöníteni a parkinsonizmust az esszenciális tremortól (szenzitivitás: 95-100%, specificitás: 80-100%) [51], [142], valamint a Lewy-testes demenciát az Alzheimer-kórtól (szenzitivitás: 78%, specificitás: 94%) [58], [75].

Mindazonáltal a vizuális kiértékelés egy szubjektív módszer, mely nagymértékben függ az értékelők tapasztalatától, jártasságától [142], [172].

A vizuális kiértékelésnek, a striatum manuális kijelölésén alapuló kvantifikációs technikáival való kiegészítésére is van lehetőség, habár ez az eljárás is függ a kiértékelőtől, tehát itt is nagy szerepe van a szubjektivitásnak [142], [164], [173]. Ezen limitáló tényezők kiküszöbölésére a DAT kötődés kvantifikációjára számos automata vagy félautomata kijelölési technika ismert [142], [161], [162]. Ezen eljárások közül több, a DAT SPECT standard agyatlasszal való regisztrálásán alapul. Sajnálatos módon a DAT SPECT felvételek önmagukban kevés anatómiai információt szolgáltatnak, így a kijelölés csak a striatum radiofarmakon felvétele alapján történik, ami különösen nehézkes a jelentősen lecsökkent dopamin transzporterrel rendelkező, előrehaladott Parkinson-szindrómás betegeknél. Ezért, az ezen eljáráson alapuló VOI kijelölés és az azt követő kvantifikáció is pontatlan lehet [142], [161]. Az általános (egy adott populációra vonatkoztatott) VOI-val történő regisztráció során az általános és az egyén saját VOI-ja közötti morfológiai különbségek további pontatlanságokat eredményezhetnek [142], [166].

Mivel a korai Parkinson-kór esetén gyakran aszimmetrikus DAT csökkenés tapasztalható (mely az idő előrehaladtával a klinikai tünetek szempontjából érintettebb test oldallal kontralaterális dorsalis putamen felől anterior és ipsilaterális irányba terjed) [139], így a caudate/putamen kötődések arányának [136], a putamen és caudate kötődésekre, valamint a caudate/putamen kötődések arányára jellemző bal-jobb aszimmetriák kiszámítása szintén hasznos lehet. A gyakorlatban azonban túl nagy az átfedés a Parkinson-kór és az atípusos parkinsonizmus betegcsoportok DAT csökkenés mintázatai közt, hogy ezek alapján biztonsággal diszkriminálni lehessen az egyes csoportokat [138].

A betegek szemikvantitatív adatait azonos technikával számolt (lehetőleg életkorba illesztett) kontrollok adataihoz kell hasonlítani [136], [138]. A szemikvantitatív módszer magas szenzitivitással (95.8-97%) és specificitással (93.3-100%) képes a parkinsonizmust azonosítani, egy adott intézetben, meghatározott küszöbérték alapján [142], [153]. Az egyes centrumok metodológiai különbségei miatt azonban nem létezik olyan általános küszöbérték, mely minden centrumban alkalmazható lenne a normális és abnormális DAT felvételek elkülönítésére [138].

Minden központnak saját normál adatbázist kell összegyűjteni, vagy megfelelő fantom mérések alapján kalibrálnia kell a módszerét más olyan centrumokhoz képest, akik már rendelkeznek referencia adatbázissal [136], [138], [154].

A páciens egyedi anatómiai sajátosságait is figyelembe vevő VOI-kijelölés nyerhető, az MRI képekkel történő fúzióval, mely egy olyan lehetőség, melyet a legújabb EANM guideline is ajánl, különösen abban az esetben ha előrehaladott állapot, jelentősen lecsökkent DAT kötődés várható [136], [142], [174]. Gallego és munkatársai bizonyították, hogy az MRI felvételeken az egyéni morfológiát figyelembe vevő maszkkal történt kvantifikáció pontosabb eredményt adhat, mint az általános VOI alapú kijelölés [166].

Habár a megbízható automata MRI alapú agyi szegmentáció felhasználható a striatális struktúrák kijelölésére [157], [175], ez a fajta VOI rajzolás ritkán alkalmazott eljárás a DAT SPECT értékelésében [176].

Az MRI alapú kiértékelés előnye, hogy teljesen objektív, valamint hogy a VOI kijelölése az egyedi morfológiát figyelembe véve történik, az általános minta (templát) alapú VOI, vagy csak önmagában a SPECT-en történő kézi kijelölés helyett [142].

Mivel a transzformáció az alany MRI és CT felvételei közt számolt regisztráción alapul, így a SPECT felvételre jellemző anatómiai részletek hiánya (különösen a súlyosabb betegek esetén), illetve a kiértékelő személye nincsen befolyással a VOI-k kijelölésének pontosságára.

Munkacsoportunk, a Nemzeti Agykutatási Program (Grant No. KTIA_13_NAP-A-II/10 projekt) keretén belül egy újfajta MRI alapú automata kiértékelési módszert dolgozott ki, melyet 2016-ban validált. Kutatásunk eredményeként részben egy olyan MRI szegmentáción alapuló automata kiértékelő módszer került kidolgozásra, mely a tapasztalt nukleáris medicina szakorvosok vizuális értékelésével összehasonlítható pontossággal, de objektív módon képes az esszenciális tremor és a parkinsonizmus elkülönítésére [142]. A módszer hátránya, hogy ez a kiértékelő eljárás a SPECT/CT és MRI vizsgálatok meglétét feltételezi, hiszen a kvantifikáció alapvetően a SPECT felvétel alapján történik, a beteg CT és MRI képei közötti regisztrációt követően.

Az általunk alkalmazott, minden beteg esetében egyénileg elvégzett, SPECT/CT-n történő kézi kijelölő módszer egy időigényesebb, jóval szubjektívebb eljárás, mely nem hozott jobb eredményt a két „automatikusabb” technikához képest.

A „standard” (egy normál DAT eloszlású személy SPECT/CT vizsgálatán megrajzolt, majd a többi beteg esetében is felhasznált VOI) SPECT/CT alapú kijelölő technika előnye, hogy előbbinél gyorsabb, kevésbé szubjektív eljárás, mely az MRI maszkkal történt kijelölés eredményeivel közel megegyező mértékben képes az esszenciális tremor és a parkinsonizmus elkülönítésére. Hátránya, hogy az egyedi morfológiai eltérések, a natív CT felvételek alapján az MRI vizsgálatához képest kevésbé ítékelhetők meg.

Eredményeink alapján összességében elmondhatjuk, hogy a különböző szemikvantitatív kiértékelési módszerek (pl. számszerű paramétereket szolgáltatva, intralabor küszöbszám megadásával), segítik, pontosítják a vizuális értékelést.

Azokban az esetekben, amikor az általunk alkalmazott, már korábban validált vizuális skála négy súlyossági kategóriájának egyikébe sem tudtuk besorolni az adott páciens, szükségessé vált átmeneti grádusok alkalmazása. Mindezt figyelembe véve további cél lehet egy bővített, saját beteganyagon validált, több grádusból álló vizuális skála (finomabb, pontosabb betegkövetés) kidolgozása is.

Bízunk abban, hogy a kétféle (vizuális és kvantifikációs, különös tekintettel a SPECT/CT alapú „standard” kijelölés) technikák egyesítésével egy, a klinikumban is jól hasznosítható módszer kidolgozására nyílik lehetőségünk, ami nemcsak a betegségek elkülönítésében, a Parkinson-kór diagnózisának megerősítésében, hanem a betegség progressziójának nyomon követésében is segítséget fog a jövőben nyújtani.

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani Professzor Dr. Zámbó Katalinnak, témavezetőmnek, aki pályafutásom kezdete óta egyengeti utamat, aki a nukleáris medicinát megszerettette velem, akinek az inspirációja nélkül ez a dolgozat nem születhetett volna meg. Köszönöm a folyamatos útmutatását a vizsgálatokban, valamint a dolgozat megírásához nyújtott minden segítségét.

Külön köszönöm Dr. Perlaki Gábornak, társtémavezetőmnek, aki az MR vizsgálatok kivitelezésében, az adatok kiértékelésében, a felmerülő problémák megoldásában mindvégig segítségemre volt, és akihez bármilyen kérdéssel fordulhattam.

Köszönöm Dr. Kovács Norbertnek, hogy bizalmat szavazott nekem és segítségével több projektben részt vehettem, aki a betegek kiválasztásában, előkészítésében, a klinikai háttér biztosításában volt nagy segítségünkre.

Köszönöm Dr. Schmidt Erzsébetnek, hogy munkába állásom kezdete óta bármikor fordulhattam Hozzá tanácsért és támogatásért.

Köszönettel tartozom Dr. Suha Baláznak, a Pécsi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézet egykori Diákkörösének, aki nagy segítségünkre volt a vizsgálat bevezetésekor és sokat segített a vizsgálatok kiértékelésében.

Külön köszönet illeti a Pécsi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézetének asszisztenseit, Simonné Palotás Tímeát és Sándor Imrénét a vizsgálatok korrekt kivitelezésében nyújtott segítségükért, türelmükért.

Hálás vagyok jelenlegi munkahelyi vezetőimnek, Kókay András Ügyvezető Igazgató Úrnak és Dr. Szakáll Szabolcs Orvosigazgató Úrnak, hogy a dolgozat megírása alatt türelmet tanúsítottak felém.

Köszönetemet fejezem ki a Mediso Diagnosztika Kft. munkatársainak: Papp Lászlónak, Seres Lászlónak és Kári Bélának a vizsgálat bevezetésében és a vizsgálatok kiértékelésben nyújtott segítségükért, a rengeteg technikai tanácsért.

Köszönet illeti az Izotóp Intézet Kft. és a Radizone Diagnost-X Kft. munkatársait a radiofarmakon beszerzésében nyújtott segítségükért.

Köszönöm továbbá Családomnak és Barátaimnak a türelmet, támogatást, bátorítást, melyet a disszertáció megírása során irányomban tanúsítottak.

8. Irodalomjegyzék

- 1 Booth, TC, Nathan , M, Waldman, AD, and al. The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes, Part 1. *AJNR Am J Neuroradiol* (2015), 36:229-235.
- 2 PTE KK NMI. *Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar/Klinikai Központ Nukleáris Medicina Intézet/Oktatási anyagok/Biofizikai alapok;Általános nukleáris medicina ppt; forrás:http://aok.pte.hu/hu/egyseg/oktatasianyagok/370.*
- 3 Szivasi , I and al. *Nukleáris Medicina*. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2010.
- 4 Kajary, K, Szekeres, S, Lazar, M, Nemeth, A, Galgoczy , H, Molnar, P, and Lengyel, Zs. A pozitron emissziós tomográfia (PET) helye a tumordiagnosztikában és a terápia követésben. Összefoglaló közlemény. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, XX. évf. 3. szám (2018), 9-11.
- 5 Zambo, K, Schmidt, E, Szabo, Zs, Sarkadi, M, Derczy, K, and Szekeres , S. Újdonságok és új lehetőségek a SPECT/CT klinikai alkalmazásában. Összefoglaló közlemény. *Magyar Onkológia* (2015), 59:17-24.
- 6 Bailey, DL, Townsend, DW, Valk, PE, and Maisey, MN. *Positron Emission Tomography, first ed.(eBook ISBN.978-1-84628-007-8.)*. Springer-Verlag, London, 2005.
- 7 Berti, V, Pupi, A, and Mosconi, L. PET/CT in diagnosis of movement disorders. *Ann N Y Acad Sci* (2011), 1228:93-108.
- 8 Bernheimer, H, Birkmayer, W, Hornykiewicz, O, Jellinger, K, and Seitelberger, F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* (1973), 20:415-455.
- 9 Takats , A. A Parkinson-kór diagnosztikai kritériumai és differenciál diagnosztikája. *Ideggy Szle* (2003), 56(5-6):144-154.
- 10 Olanow , CW and Tatton, WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Rev Neurosci* (1999), 22:123-44.
- 11 Olanow , CV. Oxidation reactions in Parkinson's disease. *Neurology* (1990), 40(Suppl 3):32-7.
- 12 Wood, NW. Genetic risk factors in Parkinson's disease. *Ann Neural* (1998), 44(Suppl 1): S58-S62.
- 13 Tanner, CM, Ottmann, R, Goldman, SM, and al. Parkinson's disease in twins: an etiologic study. *JAMA* (1999), 281:341-346.
- 14 Langston, JW. Epidemiology versus genetics in Parkinson's disease. *Ann Neurol* (1998), 44(Suppl 1):S72-84.
- 15 Spillantini, MG, Crowther, RA, Jakes, R, and al. Alpha-synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's and dementia with Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* (1998), 95:6469-6473.
- 16 Tolosa, E, Koller, WC, and Gerschanik, OS. Differential diagnosis and treatment of movement disorders. *Boston: Butterworth-Heinemann* (1998).
- 17 Hughes, AJ, Daniel, SE, and Lees , AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology* (2001), 57:1497-1499.
- 18 Douglas , JG, Eugene, O, and Sid, G. Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* (1999), 56:33-39.
- 19 Hughes , AJ, Daniel , SE, Kliford, L, and Lees, AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1992), 55:181-184.
- 20 Suha, B. *Dopamin transzporter funkciójának vizsgálata SPECT/CT-vel az extrapiramidális mozgászavarok differenciál diagnosztikájában*. Szakdolgozat; Témavezető: Szekeres S., PTE-ÁOK, 2016.
- 21 Litvan, I, Bhatia, KP, Burn, DJ, and al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* (2003), 18:467-486.
- 22 Hoehn , MM and Yahr, MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* (1967), 17:427-442.
- 23 Goetz, CG, Tilley, BC, Shaftman, SR, and al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* (2008), 23:2129-2170.
- 24 Booth, TC, Nathan, AD, Waldman, AD, and al. The Role of Functional Dopamine-Transporter SPECT Imaging in Parkinsonian Syndromes, Part 2. *AJNR Am J Neuroradiol* (2015), 36:236-244.
- 25 Catafau, AM and Tolosa, E. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Mov Disord* (2004), 19:1175-1182.
- 26 Berti, V, Polito, C, Ramat, S, and al. Brain metabolic correlates of dopaminergic degeneration in de novo Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2010), 37:537-544.
- 27 Stefanova, N, Bücke, P, Duerr, S, and Wenning, GK. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol* (2009), 8:1172-1178.

- 28 Papp, MI and Lantos , PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* (1994), 117:235.
- 29 Williams, DR, de Silva, R, Paviour, DC, and et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* (2005), 128(Pt 6):1247-1258.
- 30 Mahapatra, R K, Edwards, M J, Schott, J M, and Bathia, K P. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* (2004), 3:736-743.
- 31 Ala, TA, Yang, KH, Sung, JH, and al. Hallucinations and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy bodies from patients with Alzheimer's disease at presentation: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1997), 62:16-21.
- 32 McKeith, I, Fairbairn, A, Perry, R, and al. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* (1992), 305:673-678.
- 33 Zijlmans, JC, Daniel, SE, Hughes, AJ, and al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* (2004), 19:630-640.
- 34 Jankovic, J. Essential tremor: heterogenous disorder. *Mov Disord* (2002), 17:683-644.
- 35 Elble, RJ. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* (2000), 55:1547-1551.
- 36 Louis, ED and Ottman , R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. *Neurology* (1996), 46:1200-1205.
- 37 Helmich, RC, Toni, I, Deuschl, G, and Bloem, BR. The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2013), 13(9):378.
- 38 Wang, L, Zhang , Q, Li, H, and Zhang , H. SPECT molecular imaging in Parkinson's disease. *J Biomed Biotechnol* (2012), 2012:412486.
- 39 Melikian, HG and Buckley, KM. Membrane trafficking regulates the activity of the human dopamine transporter. *J Neurosci* (1999), 19:7699-7710.
- 40 Fahn, S, Oakes, D, Shoulson, I, and al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* (2004), 351:2498-2508.
- 41 Kazumata, K, Dhawan, V, Chaly, T, and al. Dopamine transporter imaging with fluorine-18-FP-CIT and PET. *J Nucl Med* (1998), 39:1521-1530.
- 42 Brücke, T, Asenbaum, S, Pirker, W, and al. Measurement of 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.
- 43 Wang, J, Zuo, CT, Jiang, YP, and al. 18F-FP-CIT PET imaging and SPM analysis of dopamine transporters in Parkinson's disease in various Hoehn & Yahr stages. *J Neurol* (2007), 254:185-190.
- 44 Nurmi, E, Ruottinen, HM, Bergman, J, and al. Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-F18-fluoro-L-dopa PET study. *Mov Disord* (2001), 16:608-615.
- 45 Varrone, A, Pellecchia, MT, Amboni, M, and al. Imaging of dopaminergic dysfunction with 123I-FP-CIT SPECT in early-onset parkin disease. *Neurology* (2004), 63:2097-2103.
- 46 Brooks, DJ, Ibanez , V, Sawle, GV, and al. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* (1990), 28:547-555.
- 47 Guttman, M, Steward, D, Hussey, D, and al. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurolgy* (2001), 56:1559-1564.
- 48 Lee, CS, Samii, A, Sossi, V, and al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* (2000), 47:493-503.
- 49 Ponsen, MM, Stoffers, D, Wolters, EC, and al. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2010), 81:396-399.
- 50 van Dyck, CH, Seibyl, JP, Malison, RT, and al. Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123-beta-CIT SPECT. *J Nucl Med* (1995), 36:1175-1181.
- 51 Benamer, HT, Patterson, J, Grosset, DG, and al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of 123I-FP-CIT SPECT imaging: the 123I-FP-CIT study group. *Mov Disord* (2000), 15:503-510.
- 52 Nocker, M, Seppi, K, Donnemiller, E, and al. Progression of dopamine transporter decline in patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy: a voxel-based analysis of 123I-beta-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2012), 39:1012-1020.
- 53 Antonini, A, Benti, R, De, NR, and al. 123I-Ioflupane SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patient with Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurol Sci* (2003), 24:149-150.

- 54 Pirker, W, Asenbaum, S, Bencsits, G, and al. 123I-beta-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Mov Disord* (2000), 15:1158-1167.
- 55 Cilia, R, Rossi, C, Frosini, D, and al. Dopamine transporter SPECT imaging in corticobasal syndrome. *PLoS One* (2011), 6:e18301.
- 56 Plotkin, M, Amthauer, H, Klaffke, S, and al. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* (2005), 112:677-692.
- 57 Piggott, MA, Marshall, EF, Thomas, N, and al. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's diseases: rostral-caudal distribution. *Brain* (1999), 122:1449-1468.
- 58 O'Brien, JT, Colloby, S, Fenwick, J, and al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* (2004), 61:919-925.
- 59 Vlaar, AM, de Nijs, T, Kessels, AG, and al. Diagnostic value of 123I-Ioflupane and 123I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with Parkinsonian syndromes. *Eur Neurol* (2008), 59:258-266.
- 60 Forno, L. Reaction of the substantia nigra to massive basal ganglia infarction. *Acta Neuropathol (Berl)* (1983), 62:96-102.
- 61 Parkinson Study Group. A multicenter assessment of dopamine transporter imaging with DOPASCAN/SPECT in parkinsonism. *Neurology* (2000), 55:1540-1547.
- 62 Isaias, IU, Marotta, G, Hirano, S, and al. Imaging essential tremor. *Mov Disord* (2010), 25:679-686.
- 63 Erro, R, Schneider, SA, Stamelou, M, Quinn, NP, and Bhatia, KP. What do patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) have? New evidence and continuing controversies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2016), 87:319-323.
- 64 Marshall, VL, Reiningner, CB, Marquardt, M, and al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: a 3-year European multicenter study repeat 123I-FP-CIT SPECT. *Mov Disord* (2009), 24:500-508.
- 65 Rodriguez-Porcel, F, Jamali, S, Duker, AP, and Espay, AJ. Dopamine transporter scanning in the evaluation of patients with suspected Parkinsonism: a case-based user's guide. *Expert Rev Neurother* (2016), 16:23-29.
- 66 Batla, A, Erro, R, Stamelou, M, and al. Patients with scans without evidence of dopaminergic deficit: a long term follow-up study. *Mov Disord* (2014), 29:1820-1825.
- 67 Schneider, SA, Edwards, MJ, Mir, P, and al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord* (2007), 22:2210-2215.
- 68 Selikhova, M, Kempster, PA, Revesz, T, Holton, JL, and Lees, AJ. Neuropathological findings in benign tremulous parkinsonism. *Mov Disord* (2013), 28:145-152.
- 69 Tatsch, K and Poepperl, G. Nigrostriatal dopamine terminal imaging with dopamine transporter SPECT: an update. *2013 (J Nucl Med)*, 54:1331-1338.
- 70 Kaasinen, V, Gardberg, M, Roytta, M, Seppanen, M, and Paivarinta, M. Normal dopamine transporter SPECT in neuropathologically confirmed corticobasal degeneration. *J Neurol* (2013), 260:1410-1411.
- 71 Munoz, E, Iranzo, A, Rauek, S, and al. Subclinical nigrostriatal dopaminergic denervation in the cerebellar subtype of multiple system atrophy (MSA-C). *J Neurol* (2011), 258:2248-2253.
- 72 Ba, F and Martin, WR. Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord* (2015), 21:87-94.
- 73 Winogrodzka, A, Bergmans, P, Booij, J, van Royen, EA, Stoof, JC, and 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), 74:294-298.
- 74 Winogrodzka, A, Bergmans, P, Booij, J, van Royen, EA, Janssen, AG, and 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), 108:1011-1019.
- 75 Perlaki, G, Szekeres, S, Janszky, J, and al. A 123I-FP-CIT SPECT dopamin transporter képalkotás jelentősége a klinikai gyakorlatban. Összefoglaló cikk. *Ideggyógyászati szemle* (november 2019), 72(11-12):381-388.
- 76 Marshall, VL, Patterson, J, Hadley, DM, Grosset, KA, and Grosset, DG. Two-year follow-up in 150 consecutive cases with normal dopamine transporter imaging. *Nucl Med Commun* (2006), 27:933-937.
- 77 Bruck, A, Aalto, A, Nurmi, E, and al. Striatal sub-regional 6-18fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease: a two-year follow up study. *Mov Disord* (2006), 21:958-963.
- 78 Khan, NL, Valente, EM, Bentivoglio, AR, and al. Clinical and subclinical dopaminergic dysfunction in PARK6-linked parkinsonism: an 18F-dopa PET study. *Ann Neurol* (2002), 52: 849-853.
- 79 Eshuis, SA, Jager, PL, Maguire, RP, and et al. Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009), 36:454-62.
- 80 Ibrahim, N, Kusmirek, J, Struck, AF, and et al. The sensitivity and specificity of F-DOPA PET in a movement disorder clinic. *Am J Nucl Med Imaging* (2016), 6(1):102-109.
- 81 Antonini, A, Leenders, KL, Vontobel, P, and al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* (1997), 120:2187-2195.

- 82 Burn, DJ, Sawle, GV, and Brooks, DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1994), 57:278-284.
- 83 Laureys, S, Salamon, E, Garraux, G, and al. Fluorodopa uptake and glucose metabolism in early stages of corticobasal degeneration. *J Neurol* (1999), 246:1151-1158.
- 84 Nagasawa, H, Tanji, H, Nomura, H, and al. PET study of cerebral glucose metabolism and fluorodopa uptake in patients with corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* (1996), 139:210-217.
- 85 Tatsch, K, Asenbaum, S, Bartenstein, P, al., and Fordította:Pavics, L. D2 receptor szcintigráfia módszertani útmutató (EANM Procedure Guidelines for Brain Neurotransmission SPECT using 123I-labelled Dopamine D2 receptor ligands. *Módszertani útmutató* (Oct. 2001).
- 86 Seeman, P and Niznik, H. Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *FASEB J* (1990), 4:2737-2744.
- 87 van Royen, E, Verhoeff, NF, Speelman, JD, and al. Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Diminished striatal D2 receptor activity demonstrated by 123I-IBZM single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* (1993), 50:513-516.
- 88 Rinne, UK, Laihininen, A, Rinne, JO, and al. Positron emission tomography demonstrates dopamine D2 receptor supersensitivity in the striatum of patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord* (1990), 5:55-59.
- 89 Kaasinen, V, Ruottinen, HM, Nagren, K, and al. Upregulation of putaminal dopamine D2 receptors in early Parkinson's disease: a comparative PET study with 11C-raclopride and 11C-N-methylspiperone. *J Nucl Med* (2000), 41:65-70.
- 90 Turjanski, N, Lees, AJ, and Brooks, DJ. In vivo studies on striatal dopamine D1 and D2 site binding in L-dopa-treated Parkinson's disease patients with and without dyskinesias. *Neurology* (1997), 49:717-723.
- 91 Churchyard, A, Donnan, GA, Hughes, A, and al. Dopa resistance in multiple-system atrophy: loss of postsynaptic D2 receptors. *Ann Neurol* (1993), 34:219-226.
- 92 Ichise, M, Ballinger, JR, Vines, D, and al. Simplified quantification and reproducibility studies of dopamine D2-receptor binding with iodine-123-IBF SPECT in healthy subjects. *J Nucl Med* (1997), 38:31-37.
- 93 Tatsch, K, Schwarz, J, Oertel, WH, and Kirsch, CM. SPECT imaging of dopamine D2 receptors with 123I-IBZM: initial experience in controls and patients with Parkinson's syndrome and Wilson's disease. *Nucl Med Commun* (1991), 12(8):699-707.
- 94 Ghaemi, M, Hilker, R, Rudolf, J, and al. Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2002), 73:517-523.
- 95 Schreckenberger, M, Hagele, S, Siessmeier, T, and al. The dopamine D2 receptorligand 18F-desmethoxyfallypride: an appropriate fluorinated PET tracer for the differential diagnosis of parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2004), 31:1128-1135.
- 96 Brooks, DJ, Ibanez, V, Sawle, GV, and al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* (1992), 31:184-192.
- 97 Vlaar, AM, van Kroonenburgh, MJ, Kessels, AG, and al. Meta-analysis of the literature on the diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurol* (2007), 1:27.
- 98 Kim, YL, Ichise, M, Ballainger, JR, and al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD,MSA and PSP. *Mov Disord* (2002), 2:303-312.
- 99 Südmeyer, M, Antke, C, Zizek, T, and al. Diagnostic accuracy of combined FP-CIT, IBZM, and MIBG scintigraphy in the differential diagnosis of degenerative parkinsonism: a multidimensional statistical approach. *J Nucl Med* (2011), 52:733-740.
- 100 Vander Borght, TM, Kilbourn, MR, Koeppe, RA, and al. In vivo imaging of the brain vesicular monoamine transporter. *J Nucl Med* (1995), 36:2252-2260.
- 101 Bohnen, NI, Albin, RL, Koeppe, RA, and al. Positron emission tomography of monoaminergic vesicular binding in aging and Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* (2006), 26:1198-1212.
- 102 Pérez-Lohman, C, Kerik, NE, Diaz-Meneses, IE, and et al. Diagnostic utility of 11C DTBZ Positron Emission Tomography in Clinically Uncertain Parkinsonism: Experience of a Single Tertiary Center. *Rev Invest Clin*. (2018), 70:285-90.
- 103 Gilman, S, Koeppe, RA, Junck, L, and al. Decreased striatal monoaminergic terminals in multiple system atrophy detected with positron emission tomography. *Ann Neurol* (1999), 45:769-777.
- 104 Borghammer, P, Chakravarty, M, Jonsdottir, KY, and al. Cortical hypometabolism and hypoperfusion in Parkinson's disease is extensive: probably even at early disease stages. *Brain Struct Funct* (2010), 214:303-317.
- 105 Eckert, T, Barnes, A, Dhawan, V, and al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimag* (2005), 26:912-921.
- 106 Borghammer, P, Cumming, P, Aanerud, J, and al. Sub-cortical elevation of metabolism in Parkinson's disease- a critical reappraisal in the context of global mean normalization. *Neuroimage* (2009), 47:1514-1521.

- 107 Nagano-Saito, A, Kato, T, Arahata, Y, and al. Cognitive-and motor-related regions in Parkinson's disease: FDOPA and FDG PET studies. *Neuroimage* (2004), 22:553-561.
- 108 Alexander , GE and Crutcher, MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* (1990), 13:266-271.
- 109 Otsuka, M, Ichiya, Y, Kuwabara, Y, and al. Glucose metabolism in the cortical and subcortical brain structures in multiple system atrophy and Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. *J Neurol Sci* (1996), 144:77-83.
- 110 Taniwaki, T, Nakagawa, M, Yamada , T, and al. Cerebral metabolic changes in early multiple system atrophy: a PET study. *J Neurol Sci* (2002), 200:79-84.
- 111 Foster, N L, Gilman, S, Berent, S, and al. Cerebral hypometabolism in progressive supranuclear palsy studied with positron emission tomography. *Ann Neurol* (1998), 24:399-406.
- 112 Klein, R C, de Jong, B M, de Vries, J J, Leenders, K L, and al. Direct comparison between regional cerebral metabolism in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Mov Disord* (2005), 20:1021-1030.
- 113 Lobotesis, K, Fenwick, JD, Phipps, A, and al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* (2001), 56:643-649.
- 114 Gilman, S, Koeppe, RA, Little, R, and al. Differentiation of Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies utilizing positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose and neuropsychological testing. *Exp Neurol* (2005), 191:S95-S103.
- 115 Seppi , K. MRI for the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord* (2007), 13:S400-05.
- 116 Yekhlief, F, Ballan, G, Macia, F, and al. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA,PSP and CBD. *J Neural Transm* (2003), 110:151-169.
- 117 Savoiardo, M. Differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders by magnetic resonance imaging. *Neurol Sci* (2003), 24(Suppl 1):S35-37.
- 118 Mahlknecht, P, Krismer , F, Poewe, W, and Seppi, K. Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson' s disease. *Mov Disord* (Ápr 2017), 32(4):619-623.
- 119 Nicoletti , G, Fera, F, Condino, F, and al. MR imaging of middle cerebellar peduncle width:differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease. *Radiology* (2006), 239:825-830.
- 120 Brenneis, C, Seppi, K, Schocke, MF, and al. Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord* (2003), 18:1132-1138.
- 121 Nicoletti, G, Lodi, R, Condino, F, and al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain* (2006), 129:2679-2687.
- 122 Schrag, A, Good, CD, Miszkiel, K, and al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* (2000), 54:697-702.
- 123 Quattrone, A, Nicoletti, G, Messina, D, and al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* (2008), 246:214-221.
- 124 Blain, CR, Barker, GJ, Jarosz , JM, and al. Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI. *Neurology* (2006), 67:2199-2205.
- 125 Seppi, K, Schocke, MF, Esterhammer, R, and al. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology* (2003), 60:922-927.
- 126 Boxer, AL, Geschwind, MD, Belfor, N, and al. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* (2006), 63:81-86.
- 127 Erbetta, A, Mandelli, ML, Savoiardo, M, and al. Diffusion tensor imaging shows different topographic involvement of the thalamus in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *AJNR Am J Neuroradiol* (2009), 30:1482-1487.
- 128 Gaenslen, A, Unmuth, B, Godau, J, and al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol* (2008), 7:417-424.
- 129 Berg , D, Godau, J, and Walter, U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* (2008), 7:1044-1055.
- 130 Spiegel, J, Hellwig, D, Möllers, MO, and al. Transcranial sonography and 123I-FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain* (2006), 129(5):1188-1193.
- 131 Walter, U, Dressler, R, Probst, T, and al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Ach Neurol* (2007), 64(11):1635-1640.
- 132 Bouwmans , AE, Vlaar, AM, and Srulijes, K. Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes. *International Review of Neurobiology* (2010), 90:121-146.

- 133 Walter, U, Dressler, D, Wolters, A, and al. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* (2006), 253(4):448-454.
- 134 EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *DaTSCAN ioflupane 123I Product Information. Annex I. Summary of Product Characteristics.*
- 135 GENERAL ELECTRIC COMPANY. *DaTscan (Ioflupane I123 Injection)for Intravenous Use ,CII Initial U.S. 2011 (Approval).*
- 136 Darcourt, J, Booij, J, Tatsch, K et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using 123I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imag* (2010), 37:443-450.
- 137 Booij, J, Hemelaar, TG, Speelman JD, and al. One-day protocol for imaging of the nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson's disease by 123I-FP-CIT SPECT. *J Nucl Med* (1999), 40:753-761.
- 138 Djang, DS, Janssen, MJ, Bohnen, N, and al. SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with 123I-ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med* (2012), 53:154-163.
- 139 Varrone , A, Sansone , V, Pellecchia , MT, and al. Comparison between a dual-head and a brain-dedicated SPECT system in the measurement of the loss of dopamine transporters with 123I-FP-CIT. *Eur J Nucl Med Mol Imag* (2008), 35:1343-1349.
- 140 Meyer, PT, Sattler B, Lincke, T, Seese, A, and Sabri, O. Investigating dopaminergic neurotransmission with 123I-FP-CIT SPECT: comparability of modern SPECT systems. *J Nucl Med* (2003), 44:839-845.
- 141 Bajaj, N, Hauser, RA, and 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), 84:1288-1295.
- 142 Perlaki, G, Szekeres, S, Orsi, G, and al. Validation of an automated morphological MRI-based 123I-FP-CIT SPECT evaluation method. *Parkinsonism Relat Disord* (2016), 29:24-29.
- 143 Benamer, HT, Patterson, J, Wyper, DJ, and al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* (2000), 15:692-698.
- 144 Brigo, F, Matinella, A, Erro, R, and Tinazzi, M. 123I-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-e1390.
- 145 Booij, J, Speelman, JD, Horstink, MW, and Wolters, EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with 123I-FP-CIT SPECT in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* (2001), 28:266-272.
- 146 Ueda, J, Yoshimura, H, Shimizu, K, Hino, M, and Kohara, N. Combined visual and semi-quantitative assessment of 123I-FP-CIT SPECT for the diagnosis of dopaminergic neurodegenerative disease. *Neurol Sci* (2017), 38:1187-1191.
- 147 Papathanasiou, N, Rondogianni, P, Chroni, P, and al. Interobserver variability, and visual and quantitative parameters of 123I-FP-CIT SPECT (DaTSCAN) studies. *Ann Nucl Med* (2012), 26:234-240.
- 148 Isaacson, SH, Fisher, S, Gupta , F, and al. Clinical utility of DaTscan imaging in the evaluation of patients with parkinsonism: a US perspective. *Expert Rev Neurother* (2017), 17:219-225.
- 149 Varrone, A, Dickson, JC, Tossici-Bolt, L, and al. European multicentre database of healthy controls for 123I-FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imag* (2013), 40:213-227.
- 150 Subramaniam, RM, Frey, KA, Hunt, CH, and 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), 42:847-852.
- 151 Booij, J and Kemp, P. Dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT:potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imag* (2008), 35:424-438.
- 152 Ottaviani, S, Tizzani, M, Pasquin, I, and al. Comparative analysis of visual and semi-quantitative assessment of striatal 123I-FP-CIT SPECT binding in Parkinson's disease. *Neurol Sci* (2006), 27:397-401.
- 153 Tinaz , S, Chow, C, Kuo, PH, and al. Semiquantitative Analysis of Dopamine Transporter Scans in Patients with Parkinson Disease. *Clin Nucl Med* (2018), 43:e1-e7.
- 154 Koch, W, Radau, PE, Munzing, W, and Tatsch, K. Cross-camera comparison of SPECT measurements of a 3-D antropomorphic basal ganglia phantom. *Eur J Nucl Med Mol Imag* (2006), 33:495-502.
- 155 Elble, RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. *Neurology* (2000), 54(suppl4):S2-S6.
- 156 Horvath, K, Aschermann , Z, Acs, P, and al. Validation of the Hungarian MDS-UPDRS: Why do we need a new Parkinson scale? *Ideggyogy Sz* (2014), 67:129-134.
- 157 Patenaude, B, Smith , SM, Kennedy, DN, and Jenkinson, M. A Bayesian model of shape and apperance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* (2011), 56:907-922.
- 158 Jenkinson, M, Bannister, P, Brady, M, and Smith, S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage* (2002), 17:825-841.

- 159 Landis, RJ and Koch, GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* (1977), 33(1):159-174 <http://doi.org/10.2307/2529310>.
- 160 Sheskin, DJ. *Handbook of parametric and nonparametric striatal procedures (3.kiadás)*. USA: CRC Press LLC., 2004.
- 161 Ciarmiello , A, Giovacchini, G, Guidotti, C, and al. Weighted registration of 123I-FP-CIT SPECT images improves accuracy of binding potential estimates in pathologically low striatal uptake. *J Cell Physiol* (2013), 228:2086-2094.
- 162 Jensen , PS, Ziebell, M, Skouboe, G, and al. Validation of a method for accurate and highly reproducible quantification of brain dopamin transporter SPECT studies. *J Nucl Med Technol* (2011), 39:271-278.
- 163 McKeith, I, O'Brien, J, Walker, K, and al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* (2007), 6:305-313.
- 164 Koch, W, Radau , PE, Hamann, C, and Tatsch, K. Clinical testing of an optimised software solution for an automated, observer-independent evaluation of dopamin transporter SPECT studies. *J Nucl Med* (2005), 46:1109-1118.
- 165 Skanjeti, A, Castellano, G, Elia, BO, and al. Multicenter semiquantitative evaluation of 123I-FP-CIT brain SPECT. *Neuroimag* (2015), 25:1023-1029.
- 166 Gallego, J, Ninerola-Baizan, A, Cot, A, and al. Validation of semi-quantitative methods for DAT SPECT: influence of anatomical variability and partial volume effect. *Phys Med Biol* (2015), 60:5925-5938.
- 167 Filippi, L, Manni, C, Pierantozzi, M, and al. 123I-FP-CIT semi-quantitative SPECT detects preclinical bilateral dopaminergic deficit in early Parkinson's disease with unilateral symptoms. *Nucl Med Commun* (2005), 26:421-426.
- 168 Pirker, W, Djamshidian , S, and Asenbaum, S. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta CIT SPECT study. *Mov Disord* (2002), 17:45-53.
- 169 Horvath, K, Aschermann, Z, Acs, P, and al. Is the MDS-UPDRS a good screening tool for detecting sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease? *Parkinsons Dis* (2014), 806169 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/806169>.
- 170 Jain, S, Lo, SE, and Louis, ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol* (2006), 63:1100-1104.
- 171 Christine , CW and Aminoff , MJ. Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance. *Am J Med* (2004), 117:412-419.
- 172 Scherfler, C and Nocker, M. Dopamine transporter SPECT: how to remove subjectivity? *Mov Disord* (2009), 24(2):S721-724.
- 173 Kas, A, Payoux, P, Habert, MO, and al. Validation of a standardized normalization template for statistical parametric mapping analysis of 123I-FP-CIT images. *J Nucl Med* (2007), 48:1459-1467.
- 174 Mirzaei, S, Zakavi, R, Rodrigues M, and al. Fully automated 3D basal ganglia activity measurement in dopamine transporter scintigraphy (Spectalyzer). *Ann Nucl Med* (2010), 24:295-300.
- 175 Fischl, B, Salat, DH, Busa , E, and al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* (2002), 33:341-355.
- 176 Passamonti , L, Salzone, M, Toschi, N, and al. Dopamine-transporter levels drive striatal responses to apomorphine in Parkinson's disease. *Brain Behav* (2013), 3:249-262.
- 177 Rinne, JO, Bergmann, J, Ruottinen, H, and al. Striatal uptake of a novel PET ligand, 18F-beta-CFT, is reduced in early Parkinson's disease. *Synapse* (1999), 31:119-124.
- 178 Oliveira, FP, Borges Faria, D, Campos Costa, D, and Tavares, JM. A robust computational solution for automated quantification of a specific binding ratio based on 123I-FP-CIT SPECT images. *Q J Nucl Med Mol Imag* (2014), 58:74-84.
- 179 Nurmi , E, Bergman, J, Eskola, O, and al. Progression of dopaminergic hypofunction in striatal subregions in Parkinson's disease using 18F-CFT PET. *Synapse* (2003), 48:109-115.
- 180 Kanyo, B, Argyelan, M, Dibo, G, and al. Imaging of dopamine transporter with Tc99m-Trodat SPECT in movement disorders. *Iddeggyógyászati szemle* (2003), 56:231-240.
- 181 Gaig, C, Marti, MJ, Tolosa, E, and al. 123I-Ioflupane SPECT in the diagnosis of suspected psychogenic Parkinsonism. *Mov Disord* (2006), 21:1994-1998.
- 182 Fishl, B, van der Kouwe, A, Destrieux, C, and al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* (2004), 14:11-22.
- 183 Frisoni, G B, Pizzolato, G, Zanetti, O, and al. Corticobasal degeneration: neuropsychological assessment and dopamine D2 receptor SPECT analysis. *Eur Neurol* (1995), 35:50-54.

- 184 Patel, CN, Chowdhury, FU, and Scarsbrook, AF. Clinical utility of hybrid SPECT-CT in endocrine neoplasia. *AJR Am J Roentgenol* (2008), 190(3): 815-824.
- 185 Garcia, BG, Wei, JA, Moron, JA, and al. Akt is essential for insulin modulation of amphetamine-induced human dopamine transporter cell-surface redistribution. *Mol Pharmacol* (2005), 68:102-109.
- 186 Bouwmans, AE, Vlaar, AM, Mess, WH, and al. Specificity and sensitivity of transcranial sonography of the substantia nigra in the diagnosis of Parkinson's disease:prospective cohort study in 196 patients. *BMJ Open* (2013), 3(4).
- 187 Barber, R, Gholkar, A, Scheltens, P, and al. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology* (1999), 52:1153-1158.
- 188 Whitwell, JL, Weigand, SD, Shiung, MM, and al. Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain* (2007), 130:708-719.
- 189 Kenny, ER, Burton, EJ, and O'Brien, JT. A volumetric magnetic resonance imaging study of entorhinal cortex volume in dementia with Lewy bodies: a comparison with Alzheimer's disease and Parkinson's disease with and without dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* (2008), 26:218-225.

9. Tudományos közlemények és előadások jegyzéke

A dolgozat alapjául szolgáló publikációk

Közlemények

1. Perlaki, G / **Szekeres, S** ; Orsi, G ; Papp, L ; Suha, B ; Nagy, A. ; Dóczi, T ; Janszky, J ; Zámbo, K / Kovács, N
Validation of an automated morphological MRI-based 123I-FP-CIT SPECT evaluation method
PARKINSONISM AND RELATED DISORDERS 29 pp. 24-29. , 6 p. (2016)

Impakt faktor: 4.484

2. Perlaki, G ; **Szekeres, S** ; Janszky, J ; Dezső, D ; Aschermann, Zs ; Zámbo, K ; Kovács, N
A 123I-FP-CIT SPECT dopamin transzporter képalkotás jelentősége a klinikai gyakorlatban
IDEGGYOGYASZATI SZEMLE/CLINICAL NEUROSCIENCE 72(11-12):381-388 (2019)

Impakt faktor: 0.113 (2018)

Előadások, poszterek

1. G, Perlaki ; **S, Szekeres** ; G, Orsi ; L, Papp ; B, Suha ; E, Schmidt ; P, Bogner ; J, Janszky ; K, Zámbo ; N, Kovacs
Visual and automatic assessment of striatal 123I-FP-CIT binding (2015)
Neuroimaging Workshop 2015. Szeged, Magyarország, 2015.04.17-18.
2. **Szekeres, S** ; Kovács, N ; Orsi, G ; Perlaki, G ; Papp, L ; Suha, B ; Schmidt, E ; Zámbo, K
Datscan vizsgálatok vizuális- és kvantitatív kiértékelésének lehetősége (2015)
Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság (MONT) XIX. Kongresszusa, Balatonalmádi, 2015. május 17-19.
3. **Szekeres, S** ; Kovács, N ; Aschermann, Zs ; Orsi, G ; Perlaki, G ; Papp, L ; Suha, B ; Schmidt, E ; Zámbo, K
Az agyi dopaminerg rendszer SPECT/CT vizsgálata (2015)
Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2015. évi konferenciája, Budapest, 2015. szeptember 11-12.
4. Perlaki, G ; Zámbo, K ; Aschermann, Zs ; Orsi, G ; Papp, L ; Suha, B ; Schmidt, E ; **Szekeres, S** ; Kovács, N
Az agyi dopaminerg rendszer automatikus kvantitatív és kvalitatív analízise (2015)
Magyar Tudományos Parkinson Társaság 2015. évi konferenciája, Budapest, 2015. szeptember 11-12.
5. **S, Szekeres** ; N, Kovács ; G, Perlaki ; G, Orsi ; L, Papp ; B, Suha ; E, Schmidt ; K, Zámbo
Importance of different modalities (SPECT/CT, MRI) in the quantitative assessment of DaTSCAN findings (2015)
28th Annual EANM Congress of European Association of Nuclear Medicine 2015, 10-14 October, Hamburg, Germany.
6. **Szekeres, S** ; Kovács, N ; Perlaki, G ; Orsi, G ; Papp, L ; Suha, B ; Schmidt, E ; Zámbo, K
A Datscan vizsgálat vizuális- és kvantitatív kiértékelésének jelentősége a Duodopa kezelésre váró Parkinson-kóros betegek esetében (2017)
Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság (MONT) XX. Kongresszusa, Budapest, 2017. május 25-27.

A szerző egyéb- a dolgozathoz szorosan nem kapcsolódó- publikációi

Közlemények

1. Zámbó, K ; Mezösi, E ; Szabó, Zs ; **Szekeres, S** ; Dérczy, K ; Weninger, Cs ; Schmidt, E
A SPECT/CT képalkotás jelentősége a specifikus nukleáris onkológiai vizsgálatokban
MAGYAR ONKOLÓGIA 55 : Suppl. 1 pp. 78-78. , 1 p. (2011).
2. **Szekeres, S** ; Schmidt, E ; Szabó, Zs ; Lengyel, Zs ; Dérczy, K ; Weninger, Cs ; Zámbó, K
Hibrid képalkotás a csontelváltozások differenciál diagnosztikájában
IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY/INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT
AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN 10 : 10 pp. 29-34. , 6 p. (2011).
3. Weninger, Cs ; Dérczy, K ; Schmidt, E ; Szabó, Zs; **Szekeres, S** ; Zámbó, K
Kevésbé ismert hibrid képalkotó diagnosztikai módszer: SPECT/CT
BULLETIN OF MEDICAL SCIENCES / ORVOSTUDOMÁNYI ÉRTESÍTŐ 84 : 1. különszám p. 56
(2011).
4. Zámbó, K ; Mezösi, E ; Szabó, Zs ; **Szekeres, S** ; Dérczy, K ; Weninger, Cs ; Schmidt, E
A SPECT/CT módszer diagnosztikus értéke molekuláris onkológiai vizsgálatokban
MAGYAR RADIOLÓGIA 86 : 1 pp. 60-61. , 2 p. (2012).
5. Zambó, K ; Schmidt, E ; Szabo, Z ; Sarkadi, M ; Derczy, K ; **Szekeres, S**
Újdonságok és új lehetőségek a SPECT/CT klinikai alkalmazásában
MAGYAR ONKOLÓGIA 59 : 1 pp. 17-24. , 8 p. (2015).
6. **Szekeres, S** ; Schmidt, E ; Szabó, Zs ; Bán, Zs ; Zámbó, K
Novelties and New Potentials in the Clinical Application of SPECT/CT Imaging
JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND RADIATION THERAPY 7 : 5 p. 298 , 6 p. (2016).
7. Szujo, S ; Sira, L ; Bajnok, L ; Bodis, B ; Gyory, F ; Nemes, O ; Rucz, K ; Kenyeres, P ; Valkusz, Z ;
Sepp, K, **Szekeres, S**, et al.
The impact of post-radioiodine therapy SPECT/CT on early risk stratification in differentiated thyroid
cancer; a bi-institutional study
ONCOTARGET 8 : 45 pp. 79825-79834. , 10 p. (2017).

Impakt faktor: 5.168 (2016)

Előadások, posztterek

1. **Szekeres, S.** ; Schmidt, E. ; Szabó, Zs. ; Zámbó, K
Aspecifikus MDP dúsulások SPECT-CT vizsgálata (2009)
Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság (MONT) XVI. Kongresszusa, Debrecen,
2009. július 2-4.
2. **Szekeres, S**; Lengyel, Zs ; Dérczy, K ; Weninger, Cs ; Schmidt, E ; Zámbó, K
Hibrid képalkotó eljárások (SPECT/CT,PET/CT) összehasonlítása a csontelváltozások differenciál
diagnosztikájában (2011)
Interdiszciplináris Magyar Egészségügy (IME) VI. Képalkotó Diagnosztikai Konferencia, 2011. március
29.
3. **Szekeres, S.** ; Lengyel, Zs. ; Dérczy, K. ; Weninger, Cs. ; Schmidt, E. ; Szabó, Zs. ; Zámbó, K.
Hibrid képlakotó eljárások (SPECT/CT, PET/CT) összehasonlítása a csontelváltozások differenciál
diagnosztikájában (2011)
Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság (MONT) XVII. Kongresszusa, Budapest,
2011. augusztus 25-27.
4. **Szekeres, S.** ; Dérczy, K. ; Weninger, Cs. ; Schmidt, E. ; Szabó, zs. ; Zámbó, K.
A kontroll SPECT-CT vizsgálat jelentősége nem tisztázott etiológiájú 99mTc-MDP dúsulások eredetének
tisztázásában daganatos betegeknél (2013)
Hevesy György Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság (MONT) XVIII. Kongresszusa, Pécs, 2013.
június 30-július 2.

7. sz. melléklet

DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT
EREDETISÉGÉRŐL

Alulírott

név: DR. SZÉKERES SAROLTA

születési név: SZÉKERES SAROLTA

anyja neve: VIOLA MARTA

születési hely, idő: KAPOSVAR, 1980.04.22

A HÍBRID KÉPAKKOTÁS JELENTŐSÉGE AZ AGYI
RECEPTOR SZCINTIGRÁFIAK KVALITATÍV ÉS KVANTITATÍV KIERTÉKELÉSÉBEN

című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z)

PECSI TUDOMÁNYEGYETEM EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KARDoktori Iskola

ONKOLOGIA-EGÉSZSÉGTUDOMÁNY (PR-C) / Programjához/témacsoportjához
Z DIAGNOSZTIKAI KÉPAKKOTÁS (PR-G/2) /

HÍBRID MÓDJEK ALKALMAZHATÓSÁGA A RECEPTOR
SZCINTIGRÁFIAKBAN (0-2-23)

Témavezető(k) neve: PROF. DR. ZAMBÓ KATALIN, DR. PERLAKI GÁBOR

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljesek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Dátum: 2020.02.14.

Dr. Székes Sarolta
doktorjelölt aláírása

Dr. Zambó Katalin
témavezető aláírása

Perlaki Gábor
társtémavezető aláírása