



DaTSCAN – Radioizotopowa diagnostyka układu dopaminergicznego

Patrycja Mackiewicz, Jakub Krzemiński, Joanna Mączewska, Leszek Królicki

Zakład Medycyny Nuklearnej CSK UCK WUM, ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa, tel. +48 22 599 22 70, e-mail: zmn.csk@uckwum.pl

Wprowadzenie

Układ dopaminergiczny jest najczęściej badanym układem receptorowym z zastosowaniem metod medycyny nuklearnej.

Zespoły parkinsonowskie to grupa chorób uwidaczniająca takie objawy osiowe, jak:

- drżenie spoczynkowe,
- sztywność mięśniowa,
- spowolnienie ruchów (akinezję),
- bradykardię,
- zaburzenie odruchów postawnych

oraz objawy pozaruchowe:

- depresja,
- zaburzenia poznawcze,
- zespół otępienny.

Najczęstszą przyczyną zespołu parkinsonowskiego jest idiopatyczna choroba Parkinsona (IPD), ale jest on również obserwowany w innych schorzeniach, takich jak:

- alfasynukleinopatie, które obejmują choroby ciała Lewy'ego (LBD), podzbiór zaburzeń związanych z akumulacją ciał Lewy'ego (LB) i neurytów. Najbardziej istotnymi klinicznie podtypami LBD są IPD i demencja z ciałami Lewy'ego (DLB), ale możemy wyróżnić także zanik wieloukładowy (MSA),
- tauopatie zwyrodnienie korowo-podstawne (CBD) i postępujące porażenie nadjądrowe (PSP) są zaburzeniami ruchowymi należącymi do spektrum zwyrodnienia czołowo-skroniowego (i są one również definiowane jako atypowe parkinsonizmy).

Częstość występowania PD szacuje się na 20-30% [1]. W przebiegu choroby Parkinsona występuje zanik neuronów dopaminergicznych w obrębie istoty czarnej z formowaniem wewnątrzkomórkowo ciałek Lewy'ego. Uszkodzeniu ulegają również – w mniejszym stopniu – neurony serotoninerdyczne jąder szwu, noradrenergiczne w obrębie jądra sinawego, a także komórki cholinergiczne jąder podstawy. Zanik komórek dopaminergicznych dotyczy głównie neuronów istoty czarnej położonych

brzuszo-bocznie, tworzących drogę biegnącą do części grzbietowej skorupy. Neurony istoty czarnej położone grzbietowo-przyśrodkowo, biegnące do głowy jądra ogoniastego, ulegają degeneracji dopiero w późnym okresie choroby. Mechanizm ten tłumaczy charakter zmian obserwowanych w badaniach obrazowych [2].

W PD uwidacznia się obniżenie poziomu dopaminy poprzez zaburzenie funkcji zwrotnego wychwytu dopaminy przez błonę presynaptyczną, co powiązane jest z degeneracją włókien dopaminergicznych presynaptycznych.

W diagnostyce różnicowej zespołów parkinsonowskich uwzględnia się: drżenie samoistne, parkinsonizm polekowy, parkinsonizm naczyniowy i parkinsonizm psychogeny. W przypadku drżenia samoistnego mogą występować objawy zespołu parkinsonowskiego, co powoduje, że diagnoza jest utrudniona.

Działanie układu dopaminergicznego

Komórki układu dopaminergicznego położone są w istocie czarnej śródmózgowia. Głównym neuroprzekaźnikiem w tym układzie jest dopamina syntetyzowana z tyrozyny w cytoplazmie komórek neuronu, następnie transportowana do pęcherzyków wewnątrzkomórkowych przez pęcherzykowy transporter monoaminy 2 (VMAT2). Z tego miejsca dochodzi do uwolnienia dopaminy do szczeliny synaptycznej, gdzie łączy się z receptorami dopaminergicznymi i wywołuje odpowiedź w komórkach postsynaptycznych. Głównym sposobem unieczynnienia dopaminy po odłączeniu receptorów jest jej wychwyty zwrotny ze szczeliny synaptycznej do zakończeń neuronu, z którego została uwolniona. W procesie tym uczestniczy presynaptyczny układ transportu błonowego DAT (aktywny transporter dopaminowy), którego występowanie jest charakterystyczne dla neuronów dopaminergicznych. Obecna w cytoplazmie dopamina transportowana jest ponownie do pęcherzyków synaptycznych. Uzupelnienie braków dopaminy w zakończeniach synaptycznych powoduje zmniejszenie intensywności syntezy tego neuroprzekaźnika [3].



Radiofarmaceutyki, w których wykorzystano znaczniki oceniające błonę presynaptyczną:

- [123I] FP-CIT: N-3-fluoropropyl-2β-karbometoksy-3β-(4-[123I]Jodofetylo)nortropan ([123I]-joflupan, DaTSCAN),
- [123I]β-CIT: 2β-karboksymetoksy-3β-(4-[123I]Jodofetylo)tropoan,
- [99mTc] TRODAT-1: [2[[2-[[[3-(4-chlorofenyl)-8-metylo-8-azabicyklo[3,2,1]-okt-2-yl]-metylo](2-merkaptetoetylo)amino]etylo]amino]etyloetylo(3-)-N2,N2',S2,S2]okso-[1R-egzo-egzo]]]-[99mTc]-technet,
- [18F]fluorodopa: 3,4-dihydrokso-6-[18F]fluoro-L-fenylolaanina,
- [11C] PE2I: N-(3-jodoprop-2E-enyl)-2β-karbo[11C]metoksy-3β-(4'-metylofenyl)nortropan,
- [18F] FE-PE2I: N-(3-jodoprop-2E-enyl)-2β-karbo[18F]fluoroetoksy-3β-(4-metylofenyl)-nortropan,
- (+)[11C]dihydrotetrabenazyna: (+)2-hydrokso-3-izobutylo-9-[11C]metoksy-10-metoksy-1,2,3,4,6,7,-heksahydro-11bH-bezo[α]-chinolizyna; (+) [11C]DTBZ,
- (+)[18F] FP-DTBZ: (+)-α-9-O-(3-[18F]fluoropropyl)DTBZ; [18F]AV-133 [3, 4].

DaTSCAN

DAT (*dopamine active transporter*) jest białkiem położonym w błonie presynaptycznej neuronu. Rolą jest zwrotny wychwyt dopaminy z przestrzeni synaptycznej z powrotem, do cytozolu. Jest on jednym z głównych mechanizmów transportujących zwrotnie dopaminę.

Radiofarmaceutykami, które w sposób swoisty pozwalają na ocenę tego systemu transportującego, są pochodne kokainy. Obecnie stosowany jest przede wszystkim [123I]β-CIT oraz [123I] FP-CIT (DaTSCAN).

DaTSCAN jest preparatem diagnostycznym zawierającym substancję czynną o nazwie Joflupan, który jest znakowany izotopem Jodu-123 (123I). Joflupan wiąże się swoiście z białkami DAT w komórkach nerwowych prądkowia mózgu i pozwala to na ocenę funkcji in vivo presynaptycznych receptorów dopaminergicznych oraz na ocenę zmian w układzie dopaminergicznym [4, 9].

Kiedy wykorzystujemy badanie układu dopaminergicznego z zastosowaniem beta-Cit (DaTSCAN) i co nam daje technika SPECT?

Z powodzeniem badanie SPECT może być stosowane w diagnostyce w celu zobrazowania dopaminergicznych zaburzeń presynaptycznych jako jedna z metod obrazowania, która potrafi uwidocznic integralność presynaptycznych nigrostriatalnych połączeń dopaminergicznych. Obserwujemy wówczas

gromadzenie się preparatu w strukturach prądkowia, które jest proporcjonalne do ilości aktywnych komórek nerwowych zawierających dopaminę. W celu wykrycia ich utraty w zespołach parkinsonowskich wskazane jest zatem wykonanie badania SPECT, aby dzięki temu móc zróżnicować drżenie samoistne od neurodegeneracyjnych zespołów parkinsonowskich, a także w celu odróżnienia otępienia z ciałami Lewy'ego od choroby Alzheimera. Badanie to może się także przysłużyć we wczesnym wykryciu presynaptycznych zespołów parkinsonowskich oraz wesprzeć diagnostykę różnicową między parkinsonizmem spowodowanym niedoborem dopaminy a innymi formami parkinsonizmu, np. parkinsonizmem lekozależnym, psychogennym lub naczyniowym. Badanie może być stosowane także w diagnostyce innych zaburzeń związanych z niedoborem dopaminy w prądkowiu, takich jak: postępujące porażenie nadjądrowe, stwardnienie zanikowe boczne czy zespół Lesch-Nyhana [2, 4].

Osoby uprawnione do przeprowadzenia badania

- Lekarz specjalista w dziedzinie medycyny nuklearnej bądź lekarz w trakcie specjalizacji w dziedzinie medycyny nuklearnej pod nadzorem lekarza specjalisty;
- osoba, która rozpoczęła po 30.09.2012 r. studia wyższe w zakresie elektroradiologii obejmujące co najmniej 1700 godzin kształcenia i uzyskała tytuł licencjata lub inżyniera;
- osoba, która ukończyła studia wyższe na kierunku lub w specjalności elektroradiologia obejmujące co najmniej 1700 godzin kształcenia i uzyskała tytuł licencjata lub inżyniera;
- pielęgniarka przeszkolona do pracy z otwartymi źródłami promieniowania;
- fizyk medyczny;
- możliwy udział osoby z udokumentowanym co najmniej 10-letnim stażem pracy na stanowisku technika, przeszkolonej w zakresie obsługi kamery scyntylicyjnej [9].

Przygotowanie do badania

Pacjent wymaga odpowiedniego przygotowania do badania DATSCAN.

- W pierwszej kolejności powinien zostać przeprowadzony wywiad z pacjentem, z którego dowiemy się:
 - czy pacjent zażywał w przeszłości narkotyki, przeszedł udar bądź uraz głowy,
 - czy w jego historii choroby pojawia się choroba psychiczna, padaczka bądź nowotwór,
 - jak wygląda prezentacja u chorego objawów neurologicznych choroby,
 - jakie są aktualnie przyjmowane leki i data ich ostatniego zażycia,
 - czy pacjent jest zdolny do leżenia nieruchomo w pozycji na znak przez ok 40 minut,



- o jakie były wykonane wcześniej badania obrazowe mózgu (MR, PET, SPECT).
- W celu uniknięcia wychwytu radioaktywnego jodu zawartego w preparacie przez tarczycę pacjent powinien przyjmować 120 mg jodku potasu 1 do 4 godzin przed podaniem radiofarmaceutyku lub 200 mg nadchloranu potasu około 1 godz. przed podaniem radiofarmaceutyku.
- Radiofarmaceutyk podaje się dożylnie, w powolnym wstrzyknięciu trwającym 15 do 20 sekund. Rekomendowaną dawką jest 111-185 MBq.
- Lekami, które mogą interferować z radiofarmaceutykiem i wpływać na jego wychwyty, są amfetamina, benzatropina, bupropion, kokaina, mazindol, metylofenidat, fentermina i sertralina.

Należy również zaznaczyć, że leczenie pochodnymi DOPA nie wpływają na badanie z wykorzystaniem DATSCAN.

Do badania pacjent powinien być ubrany komfortowo, a personel powinien zadbać o jego wygodę podczas badania [2].

Ułożenie pacjenta

W ułożeniu pacjenta najważniejszymi kwestiami są zarówno jego bezpieczeństwo, jak i komfort. Z racji długości akwizycji dyskomfort pacjenta może przełożyć się na jego ruchy, co spowodowałoby artefakty w obrazie. Pod kolanami i ramionami umieszcza się podkładki podtrzymujące. Gammakamera powinna być wyposażona w dedykowaną podkładkę do badań głowy, która daje możliwość stabilizacji i unieruchomienia pacjenta, a oprócz tego zapewni maksymalne zbliżenie głowic detektorów do badanego obszaru. W polu widzenia muszą znaleźć się płat potyliczny i prążkowie. Obszar mózgu może zostać pominięty celem zmniejszenia promienia obrotu głowic i zwiększenia rozdzielczości przestrzennej u pacjentów z trudnym ułożeniem głowy, natomiast może to później wpływać na ewentualną precyzję reorientacji przestrzennej. W związku z rozdzielczością przestrzenną badania SPECT akceptuje się niewielkie poruszenie pacjenta. W przypadku znacznych artefaktów ruchowych sugeruje się powtórzenie badania [2, 7, 9].

Akwizycja

Optymalny protokół badania dla gammakamery dwugłowicowej:

Protokół		DaTSCAN	
Matrix size	Zoom	Camera Preset	Detectors
128 x128	1.45	I-123-NMG	Both detectors
Orientation	Patient Position	Starting Angle	Rotation Directions
Head in	Supine	0	CW
Time per view	Degrees of Rotation	Number of views	Orbit
40 sek.	180	60	Circular
Mode	Detector Configuration	Okno energetyczne	Kolimator
Step and shoot	180	159 keV ± 15%	LEHR

Odczyt pod gammakamerą powinien zostać wykonany między 3 a 6 godziną od iniekcji preparatu. Procedura SPECT powinna zostać wykonana na kolimatorach równoległo-otworowych o wysokiej (LEHR) lub ultrawysokiej (LEUHR) rozdzielczości skalibrowanych na energię okna 159 keV ± 15%. Kolimatory średnioenergetyczne oferują gorszą rozdzielczość przestrzenną, pomimo większych możliwości w eliminacji wysokoenergetycznych kwantów z rozpadu ¹²³I. Dodatkowe okna energetyczne mogą być przydatne do wykonania korekcji rozproszenia. Rozdzielczość matrycy to minimum 128 x 128, a zastosowany zoom powinien zapewnić rozmiar piksela na poziomie od 2,5 do 4,5 mm. Obrót kamer o stałym promieniu, w zakresie od 11 do 15 cm, możliwie najbliżej obszaru badanego z uwzględnieniem bezpieczeństwa pacjenta. W przypadku kamer dwugłowicowych obrót wynosi 180 stopni, a w przypadku trójgłowicowych 120 stopni. Systemy jednogłowicowe nie nadają się do wykonania procedury, ponieważ uzyskanie odpowiedniej ilości zliczeń wymagałoby znacznego wydłużenia badania. Uzyskujemy w ten sposób 120 obrazów akwizycyjnych, a liczba zarejestrowanych zliczeń dla całości badania powinna przekraczać 1,5 miliona [2, 9].

Rekonstrukcja obrazów

Metody rekonstrukcji obrazu to FBP i iteracyjna. Metoda filtrowanej projekcji wstecznej (FBP) zdaje się być bardziej powtarzalna, biorąc pod uwagę różnych dostawców sprzętu i oprogramowania. Natomiast metoda iteracyjna lepiej radzi sobie z redukcją artefaktów smugowych. W tej technice przyjmujemy ustawienie rekonstrukcji: Iterations: 10 Subset: 10, a uzyskany obraz powinien być wyświetlony w trzech projekcjach: poprzecznej, strzałkowej i czołowej. Rekomenduje się stosowanie korekcji pochłaniania.

Programy dedykowane do oceny gromadzenia znacznika:

Jednym z programów dedykowanych do prezentacji wyniku badania jest oprogramowanie DaTQUANT umożliwiające:

- wizualizację i kwantyfikację uzyskanych obrazów,
- analizę półilościową, która może pomóc w ocenie zakresu i intensywności sygnału prążkowie,
- obliczenie współczynników gromadzenia znacznika w prążkowie, a także w jądrach ogoniastych i w skorupach w stosunku do tła (płat potyliczny), ocena asymetrii gromadzenia pomiędzy symetrycznymi strukturami,
- porównanie z grupą bazową pacjentów w podobnym wieku [8].

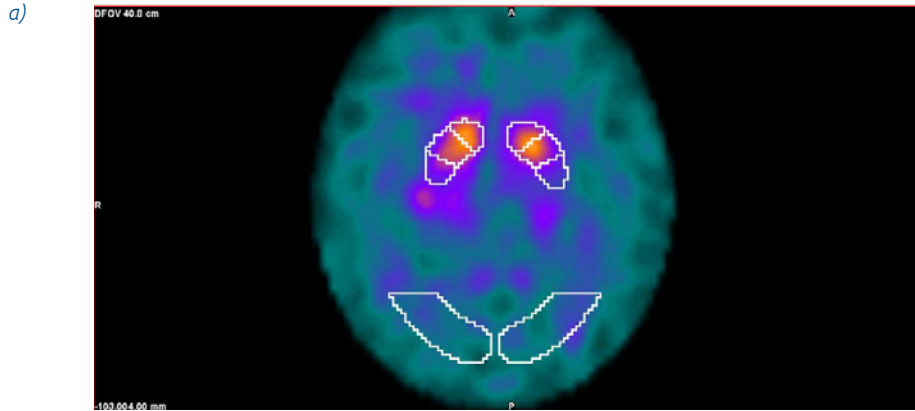
Pacjent 1

Pacjent z zespołem parkinsonowskim, z przewagą zmian po stronie prawej. Nieprawidłowy obraz badania, analiza programem DaTQUANT:

a) obniżone gromadzenie znacznika w prążkowie obustronnie, z przewagą zmian po stronie lewej, głównie w obrębie skorupy,

b) ocena ze wskazaniem odchyłeń standardowych,

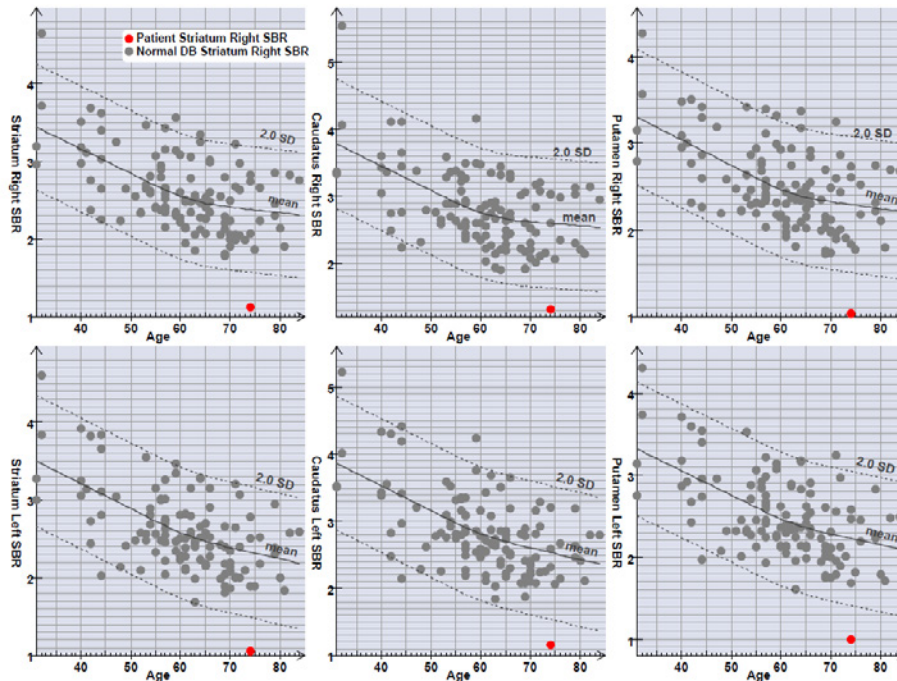
c) porównanie z grupą bazową, gromadzenie poniżej 2 odchyłeń standardowych w stosunku do zdrowych pacjentów.



b)

	Measured	Mean (± 1 SD)	Deviation	Z-Score
Striatum Right SBR	+1.12	+2.38 (± 0.40)	-53%	-3.13
Striatum Left SBR	+1.05	+2.33 (± 0.42)	-55%	-3.04
Putamen Right SBR	+1.03	+2.29 (± 0.39)	-55%	-3.22
Putamen Left SBR	+0.99	+2.23 (± 0.41)	-55%	-3.03
Caudatus Right SBR	+1.31	+2.59 (± 0.48)	-49%	-2.65
Caudatus Left SBR	+1.16	+2.54 (± 0.50)	-54%	-2.76

c) * Manually Modified ^o Not used for uptake calculation



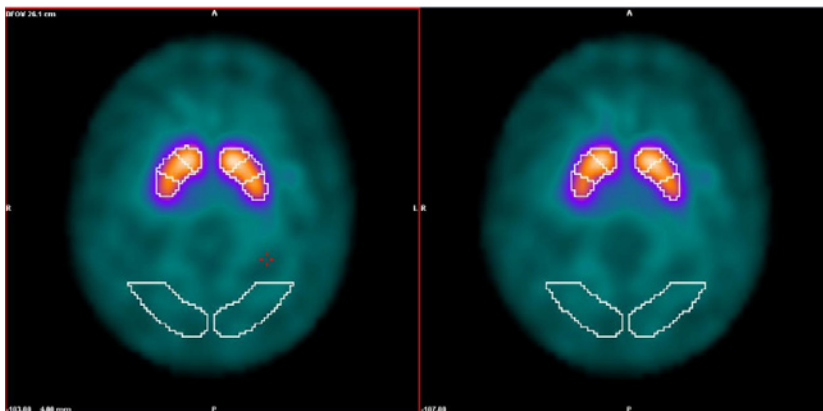


Pacjent 2

Pacjent z zespołem parkinsonowskim. Analiza programem DaTQUANT – obraz badania prawidłowy, bez cech uszkodzenia neuronu presynaptycznego w prążkowie:

a) ocena jakościowa,
b i c) półilościowe analizy z porównaniem do grupy pacjentów zdrowych.

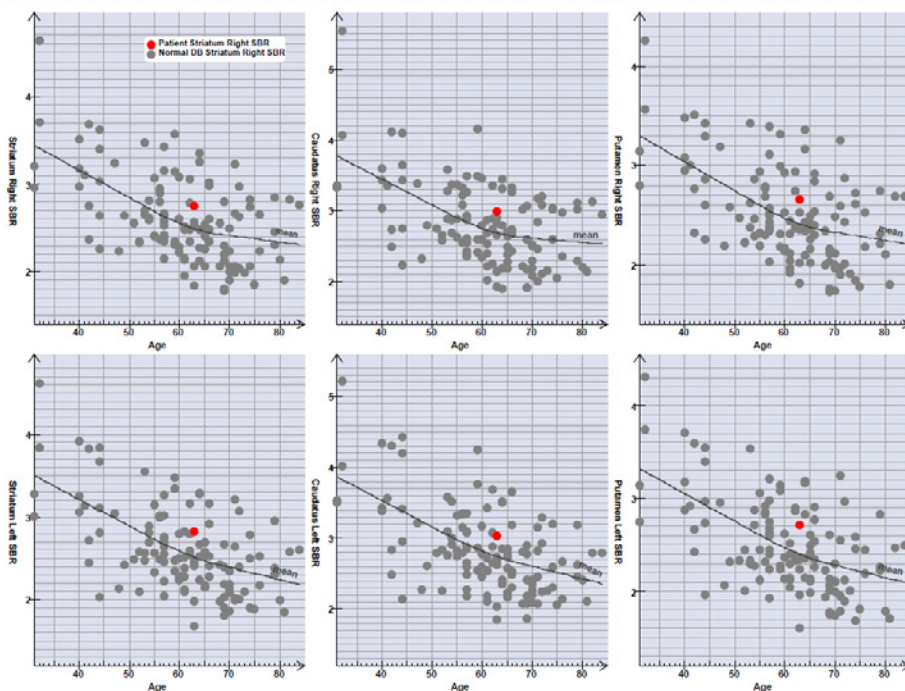
a)



b)

	Measured	Mean (±1 SD)	Deviation	Z-Score
Striatum Right SBR	+2.75	+2.49 (±0.40)	+11%	+0.65
Striatum Left SBR	+2.82	+2.51 (±0.42)	+12%	+0.73
Putamen Right SBR	+2.65	+2.41 (±0.39)	+10%	+0.63
Putamen Left SBR	+2.71	+2.40 (±0.41)	+13%	+0.77
Caudatus Right SBR	+2.99	+2.69 (±0.48)	+11%	+0.63
Caudatus Left SBR	+3.03	+2.74 (±0.50)	+10%	+0.58

c) ^{*} Manually Modified ⁰ Not used for uptake calculation






Możliwe źródła błędów proceduralnych i technicznych

- Nieprawidłowe podanie radiofarmaceutyku.
- Kontaminacja ciała i/lub odzieży badanej osoby.
- Poruszenie się pacjenta podczas akwizycji.
- Nieprawidłowe ułożenie pacjenta.
- Nieprawidłowe opracowanie uzyskanych obrazów.
- Nieprawidłowa interpretacja badania wynikająca z nieznamo-ności fizjologicznego rozkładu znacznika.

Zalecenia dla pacjenta po podaniu radiofarmaceutyku

Po badaniu zaleca się zwiększenie ilości spożywania płynów oraz częste oddawanie moczu w celu zmniejszenia narażenia układu moczowego na promieniowanie jonizujące.

Środki ostrożności przy wykonywaniu procedury u pacjenta małoletniego

DaTSCAN nie jest zalecany do stosowania u dzieci, nie ma badań potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tego znacznika w tej grupie pacjentów. Nie ustalono również wskazań do stosowania DaTSCAN u osób < 18 r.ż. W przypadku konieczności wykonania tego badania u osób < 18 r.ż. należy odpowiednio zmniejszyć podaną dawkę radiofarmaceutyku. 

Piśmiennictwo

1. B. Brockhuis: *Zaburzenia perfuzji mózgowej metodą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) u pacjentów z otępieniem z ciałami Lewy'ego, chorobą Parkinsona oraz chorobą Alzheimera*, 2009.
2. S. Morbelli et al.: *EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0*, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020.
3. <https://neuroexpert.org/wiki/uklad-dopaminergiczny/>.
4. L. Królicki: *Badania radioizotopowe ośrodkowego układu nerwowego*, 2022.
5. E. Park: *A new era of clinical dopamine transporter imaging using 123I-FP-CIT*, J Nucl Med Technol., 40, 2012, 222-228.
6. S.M. Broski, H. Hunt et al.: *Structural and Functional Imaging in Parkinsonian Syndromes*, Radiographics, 34, 2014, 1273-1292.
7. Datscan Summary of Product Characteristics", (PDF), European Medicines Agency, GE Healthcare, 2019.
8. <https://www.gehealthcare.com/-/jssmedia/global/products/files/nuclear-imaging-agents/datquant/datquant-visual-aid-digital-jb83638us.pdf?rev=-1>
9. Robocza procedura medyczna ZMN UCK WUM: *Badanie układu dopaminergicznego z zastosowaniem beta-Cit (DaTSCAN)*.

reklama



WWW.XRAYINSPECTOR.PL
TEL: 515 26 88 22
BIURORTG@GMAIL.COM

-  Projekty Osłon Stałych
-  Pomiary mocy dawki promienianowania rentgenowskiego / Pomiary osłon stałych
-  Nadzór IOR / Konsultacje

  @XRAYINSPECTOR