
Índice

Resumo	3
Abstract	5
Introdução	7
Medicina Nuclear	8
Técnicas de Medicina Nuclear no estudo dos Síndromes Parkinsónicas	10
Integridade Dopaminérgica Pré Sináptica	12
Síntese da Dopamina	12
Transportador Vesicular de Monoaminas	13
Transportador da Dopamina	14
Função Dopaminérgica Pós Sináptica	19
Receptores D2	19
Metabolismo da Glicose	21
Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDD)	22
Conclusão	22
Referências	24

Índice de Figuras, Imagens, Tabelas e Quadros

Figura 18
Imagem 110
Tabela 111
Imagem 213
Imagem 317
Figura 218
Imagem 420
Imagem 521

Resumo

Síndromes Parkinsonianas são caracterizadas por tremor, hipocinesia, rigidez e instabilidade postural, sendo o mais importante e comum a doença de Parkinson.

A Doença de Parkinson foi descrita por James Parkinson em "An Essay on the Shaking Pulse" (1817). É um dos distúrbios do movimento que mais acomete os idosos, embora também possa afectar doentes jovens.

Caracteriza-se por uma desordem progressiva do movimento devido à disfunção dos neurónios secretores de dopamina nos gânglios da base, que controlam e ajustam a transmissão dos comandos conscientes vindos do córtex cerebral para os músculos do corpo humano.

A Medicina Nuclear segundo a Organização Mundial da Saúde define-se como: “A especialidade que se ocupa do diagnóstico, tratamento e investigação médica mediante o uso de radioisótopos como fontes radioactivas não seladas.”

Trata-se de uma especialidade médica que se fundamenta na utilização da energia nuclear para fins médicos de diagnóstico e de terapia mediante o uso de isótopos radioactivos. Como recurso diagnóstico, a Medicina Nuclear é um meio seguro e eficiente, em geral indolor e minimamente invasivo, para se obter informações que, de outra maneira, seriam impossíveis de conseguir. Abrange um conjunto de procedimentos de alta sensibilidade para encontrar alterações na função dos órgãos estudados, com a virtude de identificar, precocemente, numerosas alterações orgânicas e funcionais em relação a outros métodos diagnósticos. Para esse fim são administrados radiofármacos, sendo a via endovenosa a mais frequente.

O diagnóstico da doença de Parkinson numa fase precoce pode ser difícil, mesmo em centros especializados. Não existe um marcador biológico nomeadamente testes de laboratório ou exames de imagem que até o momento sejam capazes de fazer o diagnóstico. Esta doença é identificada essencialmente com base na observação clínica do doente.

Sabe-se no entanto que a Medicina Nuclear através das suas técnicas, nomeadamente a tomografia computadorizada por emissão de fóton único e a tomografia por emissão de positrões, pode auxiliar no diagnóstico dos Síndromes Parkinsónicas e diagnóstico diferencial.

Através destas técnicas é possível estudar diferentes aspectos da fisiologia cerebral que se encontram alterados na Doença de Parkinson e outros Síndromes Parkinsónicas. Nomeadamente, alterações no sistema dopaminérgico quer a nível pré sináptico, quer a nível pós sináptico.

Destaca-se o estudo das alterações a nível do transportador da Dopamina. Para este fim o I^{123} - β -CIT, o I^{123} -FP-CIT e o ^{99m}Tc -TRODAT são os principais radiofármacos utilizados.

Existe, inclusivamente, uma técnica legalmente aprovada a nível Europeu para diagnóstico diferencial entre os Síndromes Parkinsónicas e o Tremor Essencial.

Palavras Chave

SPECT, PET, Doença de Parkinson, Síndromes Parkinsónicas, Transportador da Dopamina

Abstract

Parkinsonian Syndromes are characterised by tremor, hypokinesia, rigidity and postural instability, being Parkinson's Disease the most common and important one.

Parkinson's Disease was described by James Parkinson in "An Essay on the Shaking Palsy" (1817). It consists of one of the movement disorders which strikes older people the most, although it can affect younger patients as well.

It is characterised by a progressive movement disorder due to a dysfunction of the neurons responsible for the segregation of dopamine in basal ganglia, which control and adjust the transmission of conscious actions stemming from the cerebral cortex and towards the muscles of the human body.

According to the World Health Organization, Nuclear Medicine can be defined as "the medical specialty that is responsible for the diagnosis, the treatment and the medical investigation by means of use of radioisotopes as unsealed radioactive sources".

This speciality is based on the use of nuclear energy for medical purposes of diagnosis and therapy, using radioactive isotopes. As a diagnostic resource Nuclear Medicine is a safe, effective, generally painless and minimally invasive means to get information which would otherwise be impossible to obtain. It ranges from a number of procedures of high sensitivity in order to early identify alterations in the studied organs, with the added advantage, in comparison with other methods, of precocious identification of numerous organic and functional alterations. With this aim in mind, radiopharmaceuticals are administered, being the intravenous approach the most common one.

In early stages Parkinson's Disease diagnosis can prove quite difficult, even at specialised medical centres. For the time being there is no biological marker, either through laboratory tests or radiologic exams, with capability of diagnosis, being this disease most commonly identified through direct clinical observation of the patient.

It is widely known, however, that Nuclear Medicine and its techniques, both single-photon emission computed tomography and positron emission tomography, can help diagnose Parkinsonian Diseases and differential diagnosis.

Through these techniques it is possible to study the different aspects of the cerebral physiology which are modified in Parkinson's Disease and in other Parkinsonian Syndromes, such as alterations in the dopaminergic system, both at pre-synaptic and pos-synaptic levels.

The study of alterations in dopamine transporters should be highlighted. In this case the chief radiopharmaceuticals used are I^{123} - β -CIT, I^{123} -FP-CIT and ^{99M}Tc -TRODAT.

Moreover, there is a legally approved technique in Europe to perform differential diagnosis between Parkinsonian Syndrome and Essential tremor.

Key Words

SPECT, PET, Parkinson's Disease, Parkinsonian Syndromes, Dopamine Transporter

Introdução

A doença de Parkinson (D.P.) é uma doença neurodegenerativa que se caracteriza pela degeneração progressiva dos neurónios dopaminérgicos nigroestriais dos gânglios da base e pela presença de corpos de Lewy na substância nigra.

Dentro dos Síndromes Parkinsónicas a D.P. é responsável por aproximadamente 85% dos casos, sendo assim, de longe, a doença mais significativa.

O seu diagnóstico é efectuado pela presença de pelo menos 2 dos seguintes sintomas motores: bradicinésia, rigidez e tremor; ou ainda por uma resposta favorável à terapêutica com Levodopa.

O diagnóstico é feito pela clínica, no entanto, a sua confirmação é apenas conseguida no *post mortem* através de estudo histopatológico que confirme a presença dos corpos de Lewy.^{1,2}

Os sintomas só se manifestam quando cerca de 50% das células dopaminérgicas da *pars compacta* da substância nigra ou 80% das células dopaminérgicas estriatais desapareceram³, tendo sido á volta de 6 anos o tempo estimado de doença pré-clínica.⁴

A precisão diagnóstica tem sido avaliada em vários estudos. Conclui-se que mesmo entre Neurologistas o erro diagnóstico pode chegar aos 25%^{5,6}. Embora em centros especializados se possa atingir 90% de precisão diagnóstica.²

As principais causas destas taxas de erro provêm do difícil diagnóstico diferencial, principalmente nos estádios iniciais, com outras doenças englobadas nos Síndromes Parkinsónicas (S.P.) e com o Tremor Essencial (TE). Esta última apresenta-se como a doença causadora de maior número de erros.^{7,8}

Dentro dos Síndromes Parkinsónicos há a referir os S. P. Secundários onde se incluem o Parkinsonismo Vascular, o Parkinsonismo induzido por Fármacos; os S. P. Atípicos, nomeadamente a Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP), a Atrofia Multissistémica (AM) a

Degeneração Corticobasal (DCB). Estas são condições que, principalmente em estádios iniciais, mimetizam a Doença de Parkinson.

Quanto ao Tremor Essencial é uma doença com uma prevalência de 3-4,1/ 1000 habitantes⁹, sendo mais comum que a D.P. Normalmente apresenta-se como um tremor postural bilateral. Contudo, principalmente nos idosos, pode apresentar-se como um tremor de repouso e/ou até mesmo sinais extra piramidais, dificultando assim o diagnóstico diferencial.¹⁰

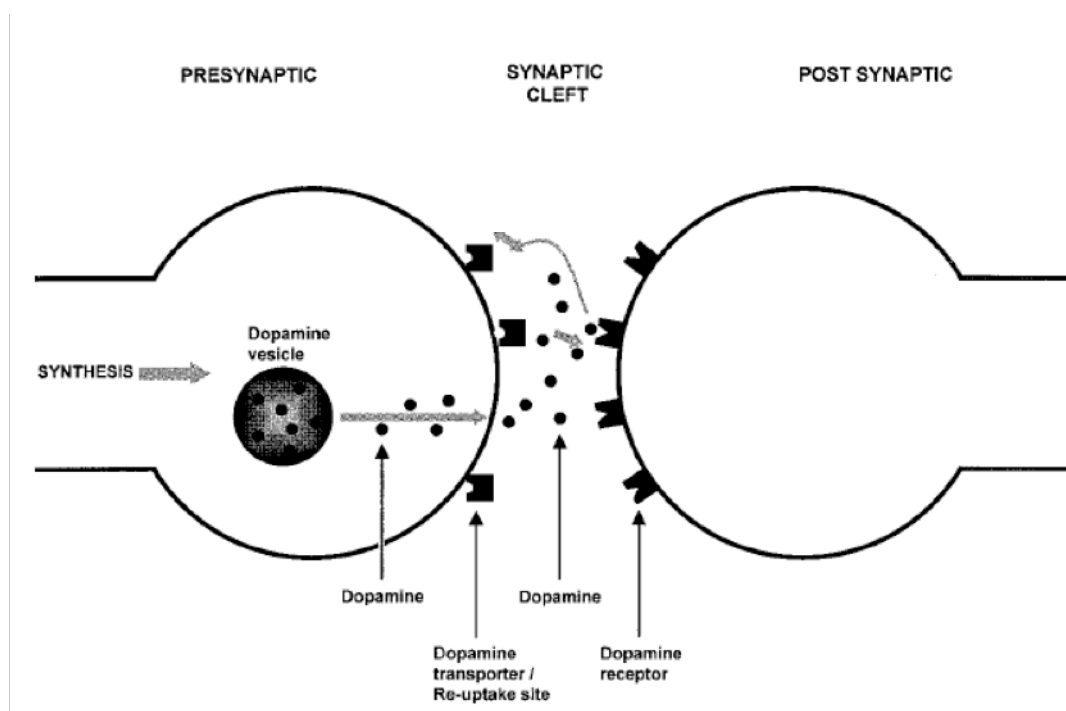


Fig. 1 – Neurônio Dopaminérgico (Adaptado de artigo de Marshall, V.⁹⁰)

Medicina Nuclear (M.N.)^{11, 12}

Segundo a Organização Mundial da Saúde a Medicina Nuclear define-se como: “A especialidade que se ocupa do diagnóstico, tratamento e investigação médica mediante o uso de radioisótopos como fontes radioativas não seladas.”

Trata-se de uma especialidade médica, que teve a sua origem nos anos 50 do século passado. Fundamenta-se na utilização da energia nuclear para fins médicos de diagnóstico e de terapia mediante o uso de isótopos radioativos. Como recurso diagnóstico, a Medicina Nuclear é um

meio seguro (tem taxas de morbidade muito baixas e mortalidade virtualmente nulas) e eficiente, em geral indolor e minimamente invasivo, para se obter informações que, de outra maneira, seriam impossíveis de conseguir. Abrange um conjunto de procedimentos de alta sensibilidade para encontrar alterações na função dos órgãos estudados, com a virtude (em relação a outros métodos diagnósticos) de identificar, precocemente, numerosas alterações orgânicas e funcionais. Maisey descreveu-a na perfeição com a sua celebre frase “a Medicina Nuclear está para a radiologia como a fisiologia está para a anatomia”

Com aquela finalidade são administrados radiofármacos, sendo a via endovenosa a mais frequente.

Estes radiofármacos são compostos por: 1. um radionuclídeo (o Tecnécio-99m, o Iodo-123, o Iodo-131 e o Flúor-18 são exemplos dos mais utilizados), o radionuclídeo emite radiação electromagnética detectável por equipamentos apropriados; 2. um vector, este permite que o radiofármaco se ligue ao órgão ou à estrutura que se pretende estudar.

A quantidade de radioactividade a utilizar é calculada de modo a que seja obtido um resultado imagiológico óptimo expondo o paciente a um mínimo de radiação.

O equipamento de captação de imagem mais usado actualmente é a Câmara Gama. Estas câmaras, de uma forma simples, são constituídas por um sistema de detecção de raios gama (cristal de iodeto de sódio, activado com tálio, é um exemplo dos mais usados), colimado de forma apropriada. Incorporam ainda dispositivos que têm como função o tratamento dos impulsos eléctricos obtidos pela interacção das radiações com esse sistema de detecção.

Essa informação depois de informaticamente tratada através de potentes computadores acoplados a essas mesmas câmaras resulta em imagens 2D, imagens 3D ou filme que permitirão a sua leitura e conseqüente interpretação.

Para além da simples detecção das alterações permitem também o registo, a análise e a quantificação das mesmas, sendo um grande apoio à clínica.



Imagem 1 – Câmara Gama e Hardware para Reconstrução de Imagem (imagem do Serviço de Medicina Nuclear dos HUC)

Técnicas de Medicina Nuclear no estudo dos Síndromes Parkinsónicas

Como já foi referido, a precisão diagnóstica na D.P. só em centros especializados apresenta taxas na ordem dos 90%. Contudo, nem todos os doentes que padecem desta doença têm acesso a este tipo de centros, o que torna essencial a procura de um método diagnóstico que se apresente menos sujeito a falhas.

Além disso, diferentes diagnósticos apresentam prognósticos e opções de tratamento diferentes,^{13, 14, 15, 16, 17} opções estas que podem apresentar morbilidades, mortalidades e custo muito díspares.

É neste contexto que aparece a Neuroimagem e a Medicina Nuclear.

Sabendo-se que existem alterações fisiológicas a nível cerebral na D.P., será de esperar que as técnicas de M.N. que têm como chave o estudo da fisiologia dos tecidos e órgãos possa dar um contributo no estudo não só da D.P. mas dos Síndromes Parkinsónicas.

Pode a M.N. ser uma mais valia para os médicos que lidam com esta doença na sua prática clínica no esclarecimento diagnóstico? A resposta é afirmativa. Em primeiro lugar ajuda a nível do Diagnóstico, quer pelo lado da precocidade, quer pelo lado da maior exactidão. Mas

tem neste momento como sua grande mais valia o auxílio a nível do Diagnóstico Diferencial, existindo inclusivamente já uma técnica com uso aprovado legalmente a nível Europeu.

Para este fim são primordialmente usadas duas técnicas da M.N., a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) e a Tomografia Computorizada com Emissão de Fóton Único (SPECT).

Através destas técnicas é possível estudar diferentes aspectos da fisiologia cerebral que se encontram alterados na D.P. e outros S.P.

Nomeadamente, alterações no Sistema Dopaminérgico quer a nível pré sináptico (alterações na síntese da Dopamina, alterações do transportador vesicular de monoaminas (VMAT) e alterações da recaptção da Dopamina através do estudo do transportador da Dopamina (DAT))¹⁸, quer a nível pós sináptico (alterações nos receptores do tipo D2)¹⁹ e alterações no metabolismo da glicose a nível cerebral²⁰ (esta técnica com uma importância menor).

Tabela 1 – Principais radiofármacos no estudo dos S.P.

	PET	SPECT
Integridade Dopaminérgica		
Pré Sináptica		
Síntese da Dopamina	F ¹⁸ -DOPA	
VMAT2	C ¹¹ -DHTBZ	
DAT	C ¹¹ -CFT	I ¹²³ -β-CIT
	C ¹¹ -Altropano	I ¹²³ -FP-CIT
		^{99m} Tc-TRODAT
Função Dopaminérgica		
Pós Sináptica		
Receptores D2	C ¹¹ -Raclopride	I ¹²³ -IBMZ
	F ¹⁸ -DMFP	I ¹²³ -Epidopride

Integridade Dopaminérgica Pré Sináptica

Como referido anteriormente existem três abordagens para aferir a integridade dos neurónios dopaminérgicos pré sinápticos.

A nível de imagem essas alterações apresentam-se como diminuição da captação dos radiofármacos com um gradiente rostrocaudal em que há uma captação relativamente conservada a nível no núcleo caudado, enquanto no putamen a captação vai diminuindo antero posteriormente.

Síntese da Dopamina

PET com F¹⁸-6-fluoro-l-dopa (F¹⁸-dopa) é a técnica melhor estudada existindo inúmeros estudos com a sua utilização, já que foi em 1983 utilizada pela primeira vez em humanos.²¹

A PET com F¹⁸-dopa permite aferir sobre a integridade do transporte da L-dopa até ao terminal, a descarboxilação da L-dopa pela descarboxilase ácida l-amino-aromática (DAAA) em dopamina, e a capacidade de armazenamento da dopamina.^{22,23} Não permite uma medição directa da síntese endógena da dopamina, no entanto estudos post mortem mostraram uma alta correlação com a contagem de células dopaminérgicas.²⁴

A F¹⁸-dopa encontra-se diminuída em doentes com S.P., contudo, nos estádios iniciais da doença a sua diminuição é menos acentuada, muito provavelmente devido a uma sobre regulação compensatória da DAAA, acentuando-se com a progressão da doença.²⁵ Esta característica difere esta das restantes técnicas apontadas ao estudo da integridade funcional pré sináptica.

Ainda assim, através da sua utilização é possível diferenciar pacientes que padecem de um S.P. mesmo em estádios iniciais da doença, daqueles que não se encontram nesse grupo.^{25,26,27}

Há a ter em conta que é uma técnica cara, que a sua disponibilidade não é tão abrangente e que o tempo relativamente curto de semi-vida do F^{18} dificulta o transporte entre os centros com capacidade de produção e os centros utilizadores sem capacidade de produção própria. Assim, o seu uso é mais indicado em casos ambíguos e que se apresentam duvidosos clinicamente.

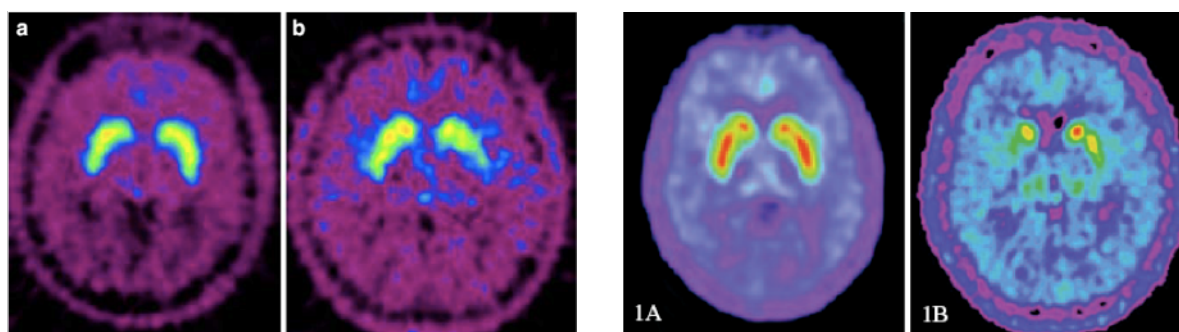


Imagem 2 – a. e 1A. sujeito saudável; b. e 1B. pacientes com D.P.; imagens obtidas com F^{18} -DOPA (Retirado de Solís, D.⁹¹; Eshuis, S.⁹²)

Transportador vesicular de monoaminas (VMAT2)

O transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2) tem como função transportar a Dopamina (DA) recém produzida bem como a recaptada para as vesículas pré sinápticas. Contudo este não é específico para a DA, já que também transporta outros neurotransmissores, tais como a Serotonina, a Norepinefrina.

Como principal técnica para aferir a integridade deste sistema temos a PET com C^{11} -dihidrotetrabenazina (DTBZ). O seu uso em seres humanos foi iniciado em meados dos anos 90²⁸, sendo uma técnica ainda relativamente recente e em que os estudos são escassos.

O VMAT2 não é específico para a DA, no entanto mais de 95% dos VMAT2 estão associados a terminais dopaminérgicos.^{29,30} Assim, esta técnica reflecte primordialmente a densidade desses mesmos terminais a nível cerebral.

Os poucos estudos existentes mostram que ocorre uma diminuição da recaptação em doentes com DP.³¹

Quanto aos fármacos usados na DP, as evidências mostram não haver alteração a nível da recaptção.³²

É também uma técnica de rara utilização, existindo apenas em alguns centros a nível mundial.

Transportador da Dopamina (DAT)

O transportador da Dopamina é uma proteína que se encontra a nível das terminações nervosas tendo como função a recaptção da Dopamina a nível da fenda sináptica. Encontra-se exclusivamente nos neurónios dopaminérgicos, apresentando maiores concentrações a nível do estriado (putamen, núcleo caudado e núcleo acumbens).^{33,34,35,36}

É por isso considerado um marcador muito específico para os neurónios dopaminérgicos. Isto levou a que se desenvolvessem diversos estudos, que culminaram no desenvolvimento de um elevado número de radiofármacos tanto para PET como para SPECT.

E embora com SPECT se obtenham sensibilidade e resolução inferiores à PET, é uma técnica mais simples, que apresenta menos custos, encontra-se mais propagada pelos diversos centros a nível mundial e os seus isótopos apresentam semi-vidas superiores. O desenvolvimento desta técnica com os seus respectivos radiofármacos tem sido, por isso, superior.

Os principais radiofármacos são utilizados com SPECT e consistem em derivados de tropano. Os mais utilizados são o I^{123} -2 β -carboximetoxi-3 β -(4iodofenil)tropano (I^{123} - β -CIT) que se apresenta comercialmente como DOPASCAN®, o I^{123} N- ω -fluoropropil-2 β -carbometoxi-3 β -(4-iodofenil)nortropano (I^{123} -FP-CIT) de nome comercial DaTSCAN® e o ^{99m}Tc -TRODAT-1 que se encontra em franca expansão.

Existe uma diminuição da captação progressiva desde o Putamen até ao Núcleo Caudado, tendo sido demonstrados para os diferentes traçadores acima mencionados essa mesma diminuição em diversos estudos.^{37,38,39}

Em termos de interpretação de imagem existem dois métodos: 1) um qualitativo que se baseia na interpretação visual da imagem por um médico especializado; 2) um semi-quantitativo através de Regiões de Interesse (ROI), neste método podem ser usados ROI anatomicamente ajustados a cada indivíduo ou através de ROI's estandardizados.

Em ambos os métodos a captação é aferida tendo como referencia de comparação zonas que se sabem ter concentrações negligenciáveis de DAT, nomeadamente o córtex occipital e o cerebelo.^{40,41}

A Associação Europeia de Medicina Nuclear recomenda que sejam usados os dois métodos e ambos sejam incluídos no relatório do estudo.¹⁸

Nos tempos de aquisição existem variações importantes. O I¹²³-β-CIT apresenta um tempo de aquisição de 18 a 24 horas¹⁸, o I¹²³-FP-CIT de 3 a 6 horas¹⁸ e o ^{99m}Tc-TRODAT-1 de 4 horas.⁴² Assim facilmente se compreende que o primeiro apresenta a desvantagem de obrigar a injectar o radiofármaco num dia e o doente ter de voltar ao serviço apenas no dia seguinte para fazer a aquisição de imagens, o que não se mostra funcional. Já com os outros todo o processo se realiza no mesmo dia o que se torna mais conveniente.

Factores que influenciam a captação devem ser tidos em conta. O género, já que existe uma maior captação nas mulheres comparativamente aos homens.⁴³ A idade, havendo uma queda ao longo do tempo, estimando-se a queda em sujeitos saudáveis entre 3 a 8% por década^{44,45} Quanto à medicação, sabe-se que alguma medicação e drogas de abuso podem diminuir a captação devendo ser descontinuadas antes do exame,⁴⁶ em relação aos medicamentos antiparkinsonianos não apresentam uma influência significativa podendo ser mantidos aquando da realização de exames diagnóstico⁴⁷ (já o mesmo não é tão certo no estudo da progressão da doença).

Uma particularidade desta técnica prende-se na existência de uma sob regulação a nível do DAT nos estádios iniciais da doença.²⁵ Apesar disso, não existem evidências que haja redução da sensibilidade no estudo diagnóstico por SPECT.⁴⁸

Quanto à reprodutibilidade, foram efectuados alguns estudos que mostraram que os valores são aceitáveis.^{49,50}

As aplicações desta técnica são essencialmente duas: a diferenciação entre indivíduos saudáveis e doentes com S.P.; e a diferenciação de doentes com S.P. de doentes que padecem de outras doenças que não cursam com degeneração dopaminérgica, mormente o Tremor Essencial. Não tem contudo a capacidade de diferenciar doentes com D.P. de doentes que padecem de outros S.P.^{51,52}

Existe um estudo que mostra a capacidade diagnóstica para S.P. do I¹²³-β-CIT com sensibilidade de 0,92 e uma especificidade de 1,00 comparando-a com o diagnóstico clínico que mostrou sensibilidade de 0,92 e especificidade de 0,30.⁵³

Estes traçadores, incluindo o ^{99m}Tc-TRODAT, apresentam capacidade de diferenciação entre sujeitos saudáveis e doentes com S.P. comparável à PET com F-DOPA, existindo diferentes estudos a comprová-lo.^{54,55}

A indicação principal desta técnica é o diagnóstico diferencial entre S.P. e o Tremor Essencial. Inclusivamente a SPECT com I¹²³-FP-CIT está legalmente registada a nível Europeu para esse fim.⁵⁶ Sensibilidade de 0,95 e especificidade de 0,93 foram encontradas para este diagnóstico diferencial usando I¹²³-FP-CIT. Para esta aprovação a nível europeu houve o contributo do Serviço de Medicina Nuclear dos HUC como parte integrante do The DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group.⁵⁷

O ^{99m}Tc-TRODAT-1 encontra-se em franca expansão, existindo inclusivamente um kit de preparação⁵⁸ simples de usar que irá facilitar o seu uso na rotina clínica diária. A sua facilidade de uso, o seu baixo custo de utilização aliados aos estudos^{38,55} que mostram a sua

utilidade, comparável aos outros traçadores, incluindo a PET com F-DOPA, fazem prever que este seja o traçador do futuro.

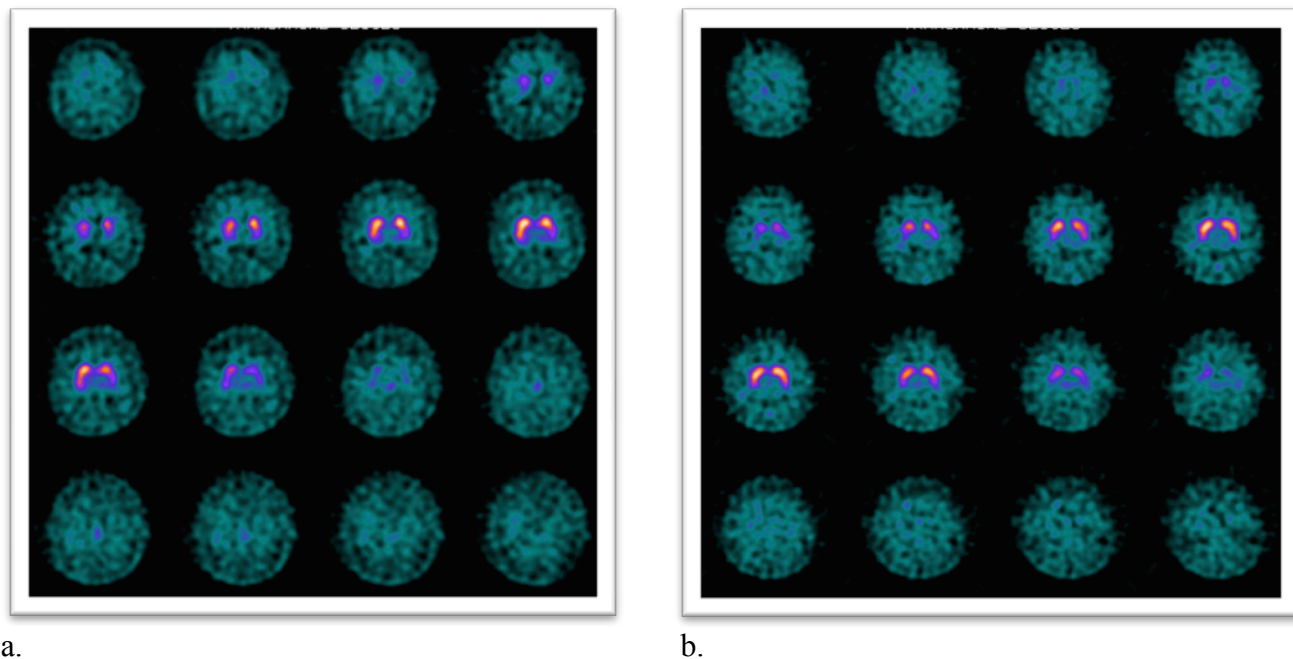


Imagem 3 – a.) Doente de 76 anos do D.P.; b.) Indivíduo saudável; imagens obtidas com I¹²³-FP-CIT (Imagens do Serviço de Medicina Nuclear dos HUC)

A SPECT com I¹²³-FP-CIT é uma técnica utilizada no Serviço de Medicina Nuclear dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

No ano de 2010 foram efectuados 93 exames. Os pacientes foram enviados por dois principais motivos: esclarecimento diagnóstico na suspeita de Síndrome Parkinsónica e para diagnóstico diferencial entre Síndrome Parkinsónica e Tremor Essencial.

As idades dos pacientes compreenderam-se entre os 33 e os 85 anos, encontrando-se a média de idades nos 68 anos.

Dos 93 pacientes submetidos ao exame, 45 (48,4%) eram do sexo masculino e 48 (51,6%) do sexo feminino.

Quanto aos resultados 33 (35,5%) apresentaram valores dentro da normalidade, 54 (58,1%) tinham alterações a nível da captação, em 5 (5,3%) o resultado foi duvidoso (tendo sido aconselhada uma correlação com a clínica) e em 1 (1,1%) não foi possível obter uma conclusão devido à existência de demasiados artefactos de movimento.

Resultados que revelam o contributo desta técnica no auxílio à prática clínica.

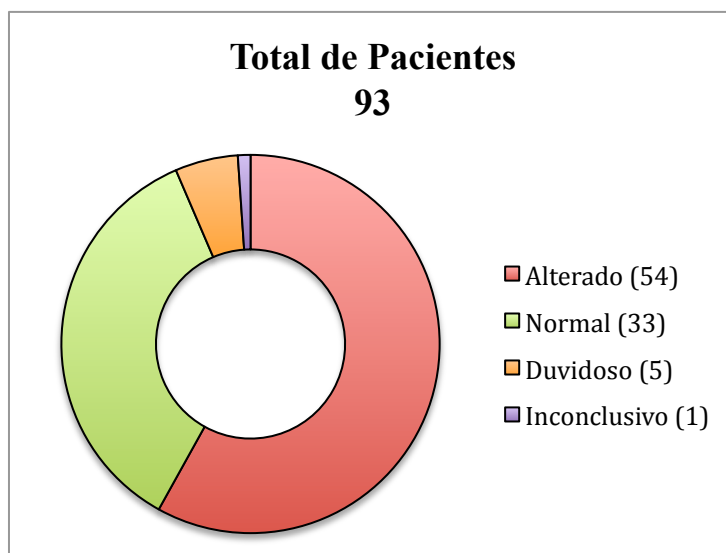
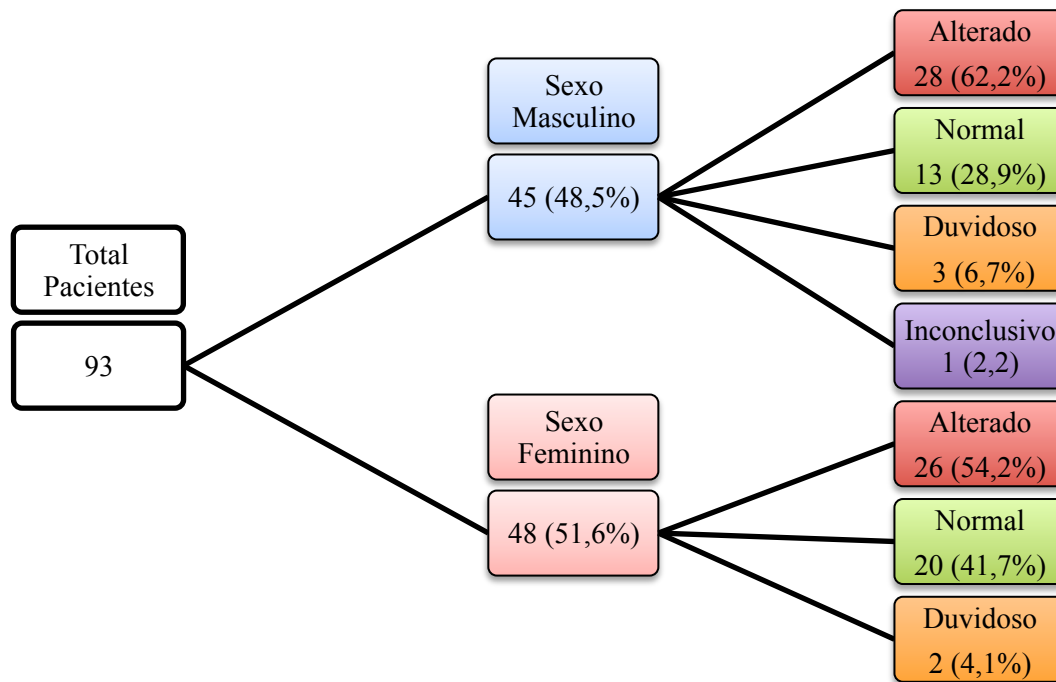


Fig. 2 – SPECT com I¹²³-FP-CIT no Serviço de Medicina Nuclear HUC no ano 2010

Função Dopaminérgica Pós Sináptica

Receptores D2

Os receptores pós sinápticos são classificados em cinco subtipos: D1, D2, D3, D4, D5. Estes cinco são divididos em duas diferentes classes. A classe dos receptores do tipo D1 que incluem os D1 e os D5, e a classe dos receptores do tipo D2 onde se inserem os D2, D3 e D4. A designação das classes prende-se com o facto de que os receptores do tipo D1 e D2 apresentarem concentrações significativamente mais elevadas em comparação com os restantes.⁵⁹ Embora existam alguns receptores a nível pré sináptico as suas concentrações são incomparavelmente baixas em relação às pós sinápticas, levando a que possam ser negligenciados.

A principal indicação do estudo destes receptores é a capacidade de se fazer o diagnóstico diferencial entre a D.P. e os S.P. Atípicos. Para este fim os estudos mostram que os rádiotraçadores específicos para os receptores D2 são os mais indicados.^{60,61,62}

Os radiofármacos mais usados são o C¹¹-raclopride para PET⁶³ e o I¹²³-(S)-2-hidroxi-3-iodo-6-metoxi-(1-etil-2-pirrolidinilmetil)-benzamide (I¹²³-IBZM) para SPECT.⁶⁴ O primeiro apresenta 30 a 60 minutos de tempo de espera entre a injeção e a aquisição de imagem enquanto para o segundo esse tempo cifra-se no intervalo de 1,5 a 3 horas.

A medicação realizada pelo paciente tem de ser tida em conta. Existe evidência de alterações na captação em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos, contudo não foram encontradas alterações na captação para doentes em tratamento com L-Dopa.⁶⁵

Quanto à interpretação das imagens, os estudos, incluindo estudos pós morte, mostram uma recaptção normal ou aumentada nos doentes com D.P. Esta deve-se a uma sobre regulação compensatória nas concentrações destes receptores em doentes sem tratamento. O padrão da imagem é semelhante ao encontrado nos indivíduos saudáveis nos estudos pré sinápticos.^{66,67,68,69} (ver acima) Com o passar do tempo essa sobre regulação é perdida

passando a normalização da captação a ser mais comum e podendo inclusivamente ocorrer uma ligeira perda na recaptção.⁷⁰

O diagnóstico diferencial torna-se possível já que nos S.P. Atípicos estes receptores são especialmente afectados levando a uma baixa captação. É assim feita a distinção com os doentes com D.P.^{61,71,62,63}

Na interpretação da imagem é mandatório o uso de uma técnica semi-quantitativa. Podem ser utilizadas regiões de interesse que serão comparadas com controlos ajustados à idade. Em alternativa há a possibilidade de ser utilizada uma técnica de quantificação de pixéis, em que os resultados obtidos serão comparados a bases de dados normais.¹⁹

Uma combinação de imagens de técnicas de estudo pré sináptico com técnicas de estudo pós sináptico mostraram uma melhoria na capacidade de realização de um diagnóstico diferencial correcto.^{60, 62}

Também aqui nos estudo pós sináptico a qualidade das imagens obtidas é muito inferior na SPECT do que na PET, no entanto a sua maior facilidade de acesso e mais baixo custo leva a que no dia a dia a SPECT seja a técnica mais utilizada em detrimento da PET.

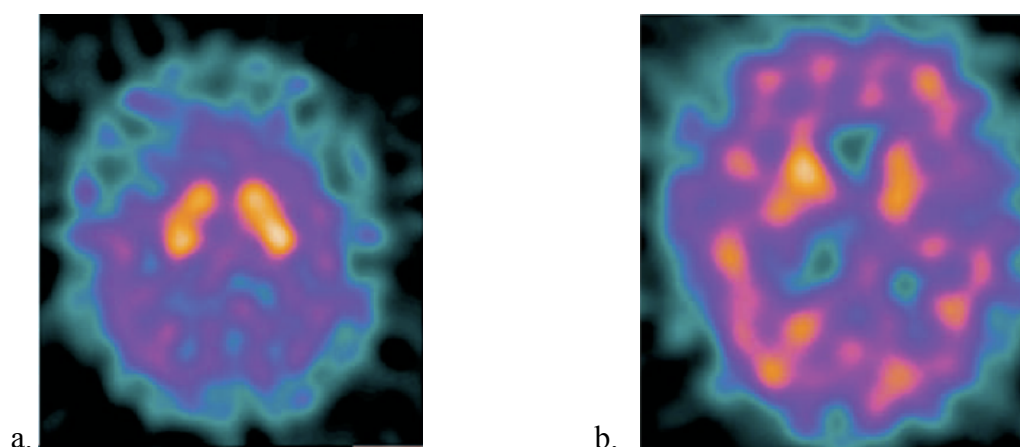


Imagem 4 – a.) paciente com D.P.; b.) paciente com S.P. atípico; imagens obtidas com I¹²³-IBZM (Retirado de Solís, D.⁹²)

Metabolismo da Glicose

O metabolismo cerebral da glicose pode ser avaliado através de PET usando F^{18} -fluorodeoxiglicose (F^{18} -FDG).

Um aumento relativo no metabolismo da glicose no núcleo lentiforme, no tálamo, na ponte e no cerebelo associados a uma diminuição nas áreas de associação latero frontal, paracentral e parietal, são o padrão característico nos doentes com D.P.^{72, 73}

Já nos S.P. atípicos este padrão não se observa. Na AM existe uma diminuição relativa do metabolismo no núcleo lentiforme e no cerebelo.^{74,75} Na PSP redução do metabolismo no córtex frontal.^{76,77} Já na DCB ocorre um metabolismo cortical e subcortical assimétricos.^{78,79}

Esta técnica tem então como indicações no estudo dos S.P. a diferenciação dos doentes com S.P. dos pacientes saudáveis, e a diferenciação entre os doentes com D.P. e os que padecem de um S.P. atípico.^{72, 80, 81, 82}

É no entanto uma técnica de menor importância e muito pouco utilizada.

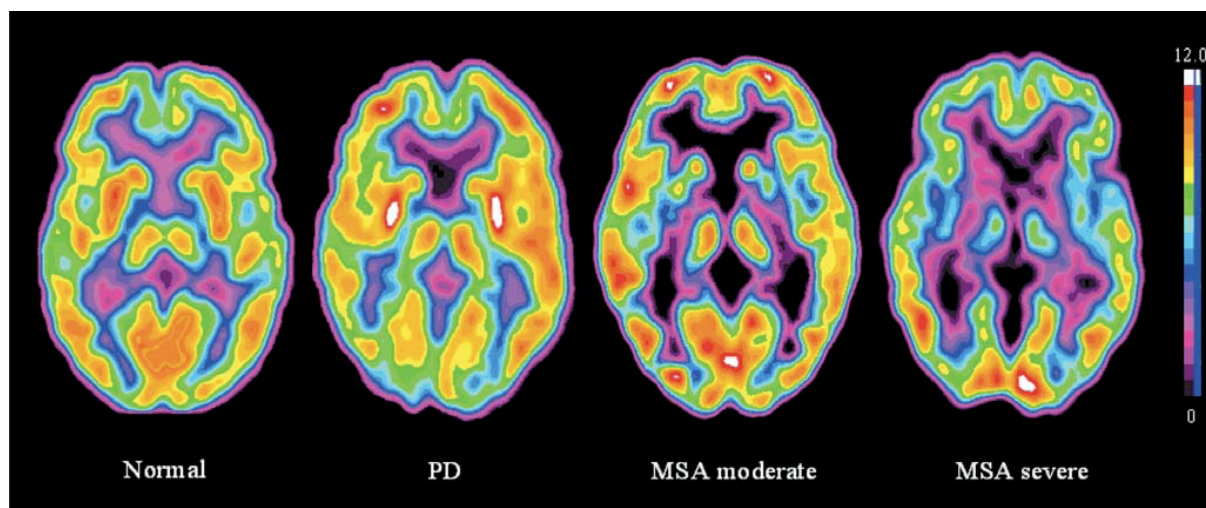


Imagem 5 – Sujeito normal; doente com D.P.; doente com S.P. atípico moderado; doente com S.P. atípico severo. Imagens obtidas com F^{18} -FDG (Retirado de Eckert, T.; Edeiberg, D.⁹³)

Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDD)

Foram encontrados, em diversos estudos, percentagens de pacientes diagnosticados com D.P. que apresentavam imagens sem evidência de défice dopaminérgico (SWEDD). Essas percentagens variaram de 5,7 a 14,7% tanto usando I¹²³-β-CIT como F¹⁸-F-DOPA.^{83,84,85,86,87} No entanto, é sabido que o aparecimento dos sintomas só ocorre quando já existe uma perda significativa de neurónios dopaminérgicos.³ É assim difícil de aceitar que o diagnóstico de D.P. nestes casos esteja correcto. O erro diagnóstico é assim apontado como a principal causa da existência de SWEDD.

Há, contudo, pelo menos um estudo⁸⁸ que defende que, num pequeno número de casos, o diagnóstico de D.P. esteja correcto. Nesta situação torna-se mais difícil interpretar a ocorrência de SWEDD embora o erro técnico seja uma explicação possível.

O reconhecimento dos SWEDD torna-se importante na medida em que a terapia dopaminérgica é ineficaz nestes casos.⁸⁹ Assim, facilmente se compreende que será vantajoso poupar o paciente a uma terapia desnecessária, cara, e com efeitos adversos importantes.

Conclusão

A Medicina Nuclear pode ser uma ajuda importante para os médicos com vista ao diagnóstico dos Síndromes Parkinsónicas, na prática clínica.

Existem alterações no Sistema Dopaminérgico quer a nível pré sináptico (alterações na síntese da Dopamina, alterações do transportador vesicular de monoaminas (VMAT) e alterações da recaptação da Dopamina através do estudo do transportador da Dopamina (DAT)), quer a nível pós sináptico (alterações nos receptores do tipo D2).

Alterações estas que podem ser estudadas através das técnicas de Medicina Nuclear, nomeadamente a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) e a Tomografia Computorizada

com Emissão de Fóton Único (SPECT). A primeira com melhor resolução mas também mais complexa e dispendiosa, o que leva a que a segunda seja mais utilizada a nível mundial.

As técnicas para o estudo das alterações que ocorrem a nível do transportador da dopamina são sem dúvida as que maior relevância apresentam.

A SPECT é a técnica mais abrangente, e apresenta como principais radiofármacos o I^{123} - β -CIT que se apresenta comercialmente como DOPASCAN®, o I^{123} -FP-CIT de nome comercial DaTSCAN® e o ^{99m}Tc -TRODAT-1 que se encontra em franca expansão.

Existindo já a nível europeu o registo legal do DaTSCAN®. Estando a técnica indicada para diagnóstico diferencial entre Síndromes Parkinsónicas e o Tremor Essencial.

Esta é uma das técnicas utilizadas a nível do Serviço de Medicina Nuclear dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Onde foram realizados 93 exames, no ano de 2010. Foram registados 54 exames com alterações, 33 com valores normais, 5 duvidosos e 1 foi inconclusivo.

A ter em conta são os Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit (SWEDD), na medida em que a terapia dopaminérgica é ineficaz nestes casos. Assim, facilmente se compreende que será vantajoso poupar o paciente a uma terapia desnecessária, cara, e com efeitos adversos importantes.

Referências

1. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. (1999) Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*;56(1):33-9.
2. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. (2001) Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*;57:1497-1499.
3. Bezard E, Dovero S, Prunier C, et al. (2001) Relationship between the appearance of symptoms and the level of nigrostriatal degeneration in a progressive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *J Neurosci*;21:6853-61.
4. Fearnley JM, Lees AJ. (1991) Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*;114:2283-2301.
5. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP, for The Parkinson Study Group. (2000) The evolution of diagnosis in early Parkinson's disease. *Arch Neurol*;57:369-372.
6. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. (2002) The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain*;125:861-870.
7. Deuschl G. (1999) Differential diagnosis of tremor. *J Neural Transm Suppl*;56:211-220.
8. Poewe W, Wenning G. (2002) The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*;9:23-30.
9. Brin MF, Soller W. (2008) Epidemiology and genetics of essential tremor. *Mov Disord*;13:55-63.
10. Gertel WH, Gerstner A. (2000) The differential diagnosis of Parkinson's syndrome and essential tremor. *Eur J Neurol*; 7 (S3): 177-178.
11. Williams, E (2008) Anniverary Paper: Nuclear medicine: Fifty years and still counting, *Medical Physics*, Vol. 35, No. 7, 3020-3029
12. Pisco, J. (2009) *Imagiologia Básica – Texto e Atlas*, 2ª edição, Capítulo 3
13. Diamond SG, Markham CH, Hoehn MM, McDowell FH, Muentner MD (1987) Multi-center study of Parkinson mortality with early versus later dopa treatment. *Ann Neurol* 22:8-12
14. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC (1988) Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 38:1031-1034
15. Litvan I, Chase TN (1992) Traditional and experimental therapeutic approaches. In: Litvan I, Agid Y (eds) *Progressive supranuclear palsy: clinical and research approaches*. Oxford University Press, New York, pp 254-269

-
- 16.** Wenning GK, Odin P, Morrish P, Rehncrona S, Widner H, Brundin P, Rothwell JC, Brown R, Gustavii B, Hagell P, Jahanshahi M, Sawle G, Bjorklund A, Brooks DJ, Marsden CD, Quinn NP, Lindvall O (1997) Short and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 42:95–107
 - 17.** Wenning GK, Tison F, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Quinn N (1997) Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 12:133–147
 - 18.** Darcourt J, et al (2009) EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using 123I-labelled dopamine transporter ligands, version 2
 - 19.** Laere KV, et al (2009) EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2
 - 20.** Laere KV, et al (2009) EANM procedure guidelines for PET brain imaging using (F18)FDG, version 2
 - 21.** Adams JR, van Netten H, Schulzer M, Mak E, McKenzie J, Strongosky A et al. (2005) PET in LRRK2 mutations: comparison to sporadic Parkinson's disease and evidence for presymptomatic compensation. *Brain*; 128(Pt 12):2777-2785.
 - 22.** Firnau G, Sood S, Chirakal R, Nahmias C, Garnett ES (1987). Cerebral metabolism of 6-[18F]fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine in the primate. *J Neurochem* 48:1077–1082.
 - 23.** Kuwabara H, Cumming P, Reith J et al. (1993). Human striatal L-dopa decarboxylase activity estimated in vivo using 6-[18F]fluoro-dopa and positron emission tomography: error analysis and application to normal subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 13:43–56.
 - 24.** Snow B, Tooyama I, McGeer E, Yamada T, Calne D, Takahashi H, Kimura H (1993) Human positron emission tomographic [18F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol* 34:324–330
 - 25.** Lee CS, Samii A, Sossi V, Ruth TJ, Schulzer M, Holden JE, et al. (2000) In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol*;47:493–503.
 - 26.** Sawle GV, Playford ED, Burn DJ, Cunningham VJ, Henderson BT, Brooks DJ (1994) Separating Parkinson's disease from normality: discriminant function analysis of [18F]Dopa PET data. *Arch Neurol* 51:237–243
 - 27.** Vingerhoets FJ, Schulzer M, Ruth TJ, Holden JE, Snow BJ (1996) Reproducibility and discriminating ability of fluorine-18–6-fluoro-L-Dopa PET in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 37:421–426
 - 28.** Frey KA, Koeppe RA, Kilbourn MR, Vander Borghet TM, Albin RL, Gilman S, Kuhl DE, (1996) Presynaptic monoaminergic vesicles in Parkinson's disease and normal aging. *Ann. Neurol.* 40 873–884.

-
- 29.** Kish S., Y. Robitaille, M. el Awar, B. Clark, L. Schut, M.J. Ball, L.T. Young, R. Currier, K. Shannak, (1992) Striatal monoamine neurotransmitters and metabolites in dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy, *Neurology* 42 1573– 1577.
- 30.** Liu Y, Edwards RH. (1997) The role of vesicular transport proteins in synaptic transmission and neural degeneration. *Annu Rev Neurosci*;20:125–156.
- 31.** Lehericy S, Brandel JP, Hirsch EC, et al. (1994) Monoamine vesicular uptake sites in patients with Parkinson's disease and Alzheimer's disease, as measured by tritiated dihydrotetrabenazine autoradiography. *Brain Res*;659:1–9.
- 32.** Vander Borgh T, Kilbourn M, Desmond T, Kuhl D, Frey K. (1995) The vesicular monoamine transporter is not regulated by dopaminergic drug treatments. *Eur J Pharmacol*.;294:577-83.
- 33.** Hoffman BJ (1994) Molecular biology of dopamine transporters. In: Niznik HB, editor. New York: Marcel Dekker. p 645–668.
- 34.** Ciliax BJ, Heilman C, Demschyshyn LL. (1995) The dopamine transporter: Immunochemical characterization and localization in brain. *J Neurosci*.;15:1714-23.
- 35.** Nirenberg MJ, Vaughan RA, Uhl GR, Kuhar MJ, Pickel VM. (1996) The dopamine transporter is localized to dendritic and axonal plasma membranes of nigrostriatal dopaminergic neurons. *J Neurosci*;16:436–447.
- 36.** Hersch SM, Yi H, Heilman CJ, Edwards RH, Levey AI. (1997) Subcellular localization and molecular topology of the dopamine transporter in the striatum and substantia nigra. *J Comp Neurol*;388:211–227.
- 37.** Booij J, Tissingh G, Boer GJ, et al. (1997) [123I]FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:133–140.
- 38.** Mozley PD, Schneider JS, Acton PD, et al. (2000) Binding of [99mTc]TRODAT-1 to dopamine transporters in patients with Parkinson's disease and in healthy volunteers. *J Nucl Med*;41(4):584-9.
- 39.** Marek K, Innis RB, Van Dyck CH, et al. (2001) [123I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology*;57:2089 –2094.
- 40.** Palacios JM, Camps M, Cortes R, Probst A. (1988) Mapping dopamine receptors in the human brain. *J Neural Transm Suppl*.;27:227-35.
- 41.** De Keyser J, Ebinger G, Vauquelin G. (1989) Evidence for a widespread dopaminergic innervation of the human cerebral neocortex. *Neurosci Lett*.;104(3):281-5.
- 42.** Kao P-F, Tzen K-Y, Yen T-C, et al. (2001) The optimal imaging time for [99mTc]TRODAT-1/SPET in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Nucl Med Commun*;22:151–154.

-
43. Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken JB, van Royen EA. (2000) Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [123I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med*; 27:867–869.
44. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, et al. (1994) Decreased dopamine transporters with age in health human subjects. *Ann Neurol*; 36:23723–23729.
45. van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, et al. (1995) Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123-beta-CIT SPECT. *J Nucl Med*;36:1175–1181.
46. Booij J, Kemp P. (2008) Dopamine transporter imaging with [(123)I]FPCIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;35(2):424–38.
47. Schillaci O, Pierantozzi M, Filippi L, Manni C, Brusa L, Danieli R, et al. (2005) The effect of levodopa therapy on dopamine transporter SPECT imaging with 123I-FP-CIT in patients with Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;32(12):1452.
48. Haapaniemi TH, Ahonen A, Torniainen P, et al. (2001) [123I]beta-CIT SPECT demonstrates decreased brain dopamine and serotonin transporter levels in untreated parkinsonian patients. *Mov Disord*;16:124–130.
49. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E et al. (2000) Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord*; 15(3):503-510.
50. Khan NL, Brooks DJ, Pavese N, Sweeney MG, Wood NW, Lees AJ et al. (2002) Progression of nigrostriatal dysfunction in a parkin kindred: an [18F]dopa PET and clinical study. *Brain*; 125(Pt 10):2248-2256.
51. Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphee GJ, Grosset DG (2000) Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123IFP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 15:692–698
52. Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP (2001) [(123)I]beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 16:1023–1032
53. Jennings DL, Seibyl JP, Oakes D, Eberly S, Murphy J, Marek K. (2004) (123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis. *Arch Neurol*.;61(8):1224-9.
54. Ishikawa T, Dhawan V, Kazumata K, Chaly T, Mandel F, Neumeyer J, Margouleff C, Babcheyck B, Zanzi I, Eidelberg D (1996) Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123-beta CIT-FP/SPECT and fluorine-18-FDOPA/PET *J Nucl Med* 37:1760–1765
55. Huang WS, Chiang YH, Lin JC, Chou YH, Cheng CY, Liu RS. (2003) Crossover study of (99m)Tc-TRODAT-1 SPECT and (18)F-FDOPA PET in Parkinson's disease patients. *J Nucl Med*.;44(7):999-1005.

-
- 56.** DaTSCAN European Public Assessment Report. 072200en6.pdf and DaTSCAN-H-266-AR-II.pdf, <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/datscan/Datscan.htm>.
- 57.** Catafau A, Tolosa E, “The DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group (2004) Impact Of Dopamine Transporter SPECT Using I123-Ioflupane on Diagnosis and Management of Patient with clinically uncertain Parkinsonian Syndromes. *Mov Disorders*, 19:1175-1182
- 58.** Choi SR, Kung MP, Plossl K, Meegalla S, Kung HF. (1999) An improved kit formulation of a dopamine transporter imaging agent: [Tc-99m]TRODAT-1. *Nucl Med Biol.*;26(4):461-6.
- 59.** Seeman P, Niznik H. (1990) Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease. *FASEB J* 4: 2737-2744.
- 60.** Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, et al. (2002) Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord.*;17:303-12.
- 61.** Schreckenberger M, Hagele S, Siessmeier T, et al. (2004) The dopamine D2 receptor ligand 18F-desmethoxyfallypride: an appropriate fluorinated PET tracer for the differential diagnosis of parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;31:1128-35.
- 62.** Knudsen GM, Karlsborg M, Thomsen G, et al. (2004) Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*;31:1631-8.
- 63.** Wagner HN, Burns HD, Dannals RF et al. Imaging DA receptors in the human brain by PET. *Science* 1983; 221: 1264-1266.
- 64.** Costa DC, Verhoeff NPLG, Cullum ID. (1990) In vivo characterisation of 3-iodo-6-methoxybenzamide 123I in humans. *Eur J Nucl Med*;16: 813-816.
- 65.** Schwarz J, Oertel WH, Tatsch K. (1996) Iodine-123-iodobenzamide binding in parkinsonism: reduction by dopamine agonist but not L-dopa. *J Nucl Med.*;37:1112-5.
- 66.** Sawle GV, Playford ED, Brooks DJ, Quinn N, Frackowiak RS (1993) Asymmetrical pre-synaptic and post-synaptic changes in the striatal dopamine projection in dopa naive parkinsonism. Diagnostic implications of the D2 receptor status. *Brain* 116:853-867
- 67.** Joyce JN, Murray A. (1994) Distribution of D1- and D2-like dopamine receptors in human brain. In: Niznik HB (ed) *Dopamine receptors and transporters: pharmacology, structure and function*. Marcel Dekker Inc, New York-Basel-Hong Kong: 345-383.
- 68.** Schwarz J, Tatsch K, Gagger T et al. (1998) 123I-IBZM binding compared with long-term clinical follow-up in patients with de novo parkinsonism. *Mov Disord*; 13: 16-19.
- 69.** Wagner HN, Burns HD, Dannals RF et al. (1983) Imaging DA receptors in the human brain by PET. *Science*; 221: 1264-1266.

-
- 70.** Ichise M, Kim YJ, Ballinger JR et al. (1999) SPECT imaging of pre- and postsynaptic dopaminergic alterations in L-DOPA untreated PD. *Neurology*; 52: 1206-1214.
- 71.** Oyanagi C, Katsumi Y, Hanakawa T, et al. (2002) Comparison of striatal dopamine D2 receptors in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy patients using [123I] iodobenzofuran singlephoton emission computed tomography. *J Neuroimaging*;12:316–24.
- 72.** Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, Spetsieris P, Takikawa S, Ishikawa T, Chaly T, Robeson W, Margouleff D, Przedborski S, et al. (1994) The metabolic topography of parkinsonism. *J Cereb Blood Flow Metab* 14:783–801
- 73.** Eidelberg D, Edwards C, Mentis M, Dhawan V, Moeller JR (2000) Movement Disorders: Parkinson's Disease. In: Mazziotta JC, Toga AW, Frackowiak RSJ (eds) *Brain Mapping: The Disorders*. Academic Press, San Diego, pp 241–261
- 74.** Otsuka M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Hosokawa S, Sasaki M, Yoshida T, Fukumura T, Kato M, Masuda K (1996) 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* 144:77–83
- 75.** Antonini A, Kazumata K, Feigin A, Mandel F, Dhawan V, Margouleff C, Eidelberg D (1998) Differential diagnosis of parkinsonism with [18F]fluorodeoxyglucose and PET. *Mov Disord* 13:268–274
- 76.** Foster NL, Gilman S, Berent S, Morin EM, Brown MB, Koeppe RA (1988) Cerebral hypometabolism in progressive supranuclear palsy studied with positron emission tomography. *Ann Neurol* 24:399–406
- 77.** Blin J, Baron JC, Dubois B, Pillon B, Cambon H, Cambier J, Agid Y (1990) Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy. Brain hypometabolic pattern and clinicometabolic correlations. *Arch Neurol* 47:747–752
- 78.** Eidelberg D, Dhawan V, Moeller JR, Sidtis JJ, Ginos JZ, Strother SC, Cederbaum J, Greene P, Fahn S, Powers JM, et al. (1991) The metabolic landscape of cortico-basal ganglionic degeneration: regional asymmetries studied with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:856–862
- 79.** Blin J, Vidailhet MJ, Pillon B, Dubois B, Fève JR, Agid Y (1992) Corticobasal degeneration: decreased and asymmetrical glucose consumption as studied with PET. *Mov Disord* 7:348–354
- 80.** Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Chaly T, Belakhlef A, Mandel F, Przedborski S, Fahn S (1995) Early differential diagnosis of Parkinson's disease with 18Ffluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* 45:1995–2004
- 81.** Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, et al. (2005) FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage*;26:912–21.
- 82.** Eckert T, Tang C, Ma Y, Brown N, Lin T, Frucht S, et al. (2008) Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov Disord*;5:727–33.

-
- 83.** Parkinson Study Group. (2002) Dopamine transporter brain imaging to assess the effect of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA*;287:1653–61.
- 84.** Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al. (2003) Slower progression of Parkinson’s disease with ropinirole versus levodopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol*;54:93–101.
- 85.** Marek K, Seibyl J, Parkinson’s Study Group. (2003) B-CIT scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in the ELLDOPA-CIT and CALM-CIT study: longterm imaging assessment. *Neurology*;60(1 Suppl):A298.
- 86.** Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. (2004) Levodopa and the progression of Parkinson’s disease. *N Engl J Med*;351:2498–508.
- 87.** Marek K, Jennings D, Seibyl J. (2005) Long-term follow-up of patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in the ELLDOPA study. *Neurology*;64(1 Suppl):A274.
- 88.** Marshall V., Patterson J, Hadley DM, Grosset KA, Grosset DG. (2006) Two-year follow-up in 150 consecutive cases with normal dopamine transporter imaging. *Nucl Med Commun*; 27:933–7.
- 89.** Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, et al. (2007) Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord*;22:2210–5.
- 90.** Marshall, V.; Grosset D. (2003) Role of Dopamine Transporter Imaging in Routine Clinical Practice. *Movement Disorders* Vol. 18, No. 12, pp. 1415–1423
- 91.** Solís, D., (2005) Imagen de neurotransmisión dopaminérgica en los syndromes parkinsonianos. *Rev Esp Med Nucl*;24(4):255-77
- 92.** Eshuis, S. et al, (2009) 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* 36:454–462
- 93.** Eckert T., Eidelberg D., (2004) The role of functional neuroimaging in the differential diagnosis of idiopathic Parkinson’s disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* (2004) 14 : 84–91