

La Radiologia Medica - Radiol Med 108: 417-425, 2004
Edizioni Minerva Medica - Torino

Impatto clinico della correlazione fra imaging con [¹²³I]-FP-CIT e la valutazione clinico-neurologica nel sospetto di malattia di Parkinson

Eugenio Maria COVELLI - Arturo BRUNETTI**
Andrea DI LAURO* - Pasquale SULLO
Giancarlo MAZZARELLA - Enrico TEDESCHI
Giuseppe BELFIORE

Scopo. In questo studio riportiamo la nostra esperienza nell'utilizzo della SPECT cerebrale con [¹²³I]-FP-CIT per la diagnosi in un gruppo di pazienti con sospetta malattia di Parkinson (MP).

Materiale e metodi. Sono stati studiati in maniera prospettica 30 pazienti (19 M, 11 F, età media: 61±13 anni) giunti alla nostra attenzione in maniera consecutiva. I pazienti sono stati sottoposti a RM (27) a 1.5T o TC (3) quando la RM era controindicata, per escludere anomalie parenchimali focali. Le funzioni motorie e cognitive sono state valutate da parte di specialisti neurologi utilizzando le scale UPDRS e Hoehn e Yahr. L'uptake striatale dell'FP-CIT, valutato mediante SPECT, è stato classificato come normale, non-diagnostico, patologico (unilaterale o bilaterale). Il risultato dell'imaging (SPECT+RM) è stato correlato con il riscontro clinico.

Risultati. In 5 pazienti con RM negativa o con modesta atrofia cerebrale, la SPECT con [¹²³I]-FP-CIT era normale, suggerendo che i sintomi rilevati potevano essere correlati ad una forma benigna quale il tremore essenziale. In 2 pazienti la SPECT con [¹²³I]-FP-CIT era non-diagnostica, con quadri RM/TC compatibili con la presenza di malattia cerebrovascolare cronica. Nei restanti 23 pazienti la SPECT con [¹²³I]-FP-CIT era patologica e correlava sia con i riscontri clinici confermando il sospetto di MP che con il grado di malattia. In questi pazienti la RM/TC risultava negativa o mostrava una moderata atrofia cerebrale o modesta sofferenza gliovascolare.

Conclusioni. I nostri risultati suggeriscono che l'utilizzo del FP-CIT può essere eseguito nella routine clinica per supportare la diagnosi di MP e per differenziare questa da altre patologie. La SPECT con FP-CIT può avere un impatto clinico significativo per la scelta del trattamento e per il follow-up.

PAROLE CHIAVE: SPECT - Malattia di Parkinson.

Clinical impact of correlative [¹²³I]-FP-CIT brain imaging and neurological findings in suspect Parkinson's disease

Purpose. Here we report our experience in a general hospital setting using [¹²³I]-FP-CIT SPECT to diagnose patients with suspect Parkinson's disease (PD).

Materials and methods. Thirty consecutive patients (19M, 11W, mean age: 61±13 years) were prospectively studied. Patients underwent MRI (27) at 1.5T or CT (3) when MRI was contraindicated, to rule out focal brain abnormalities. Motor and cognitive function were evaluated by neurologists with UPDRS and Hoehn e Yahr Scale. [¹²³I]-FP-CIT striatal uptake, assessed with SPECT, was classified as normal, non-diagnostic, abnormal (unilateral or bilateral). Imaging results (SPECT+MRI) were correlated with the neurological findings.

Results. In 5 patients the [¹²³I]-FP-CIT brain SPECT was normal, suggesting that their symptoms could be related to a benign disorder such as essential tremor. Two patients had non-diagnostic [¹²³I]-FP-CIT brain SPECT, with MRI/CT findings compatible with subcortical cerebrovascular disease. In the remaining 23 patients abnormal striatal [¹²³I]-FP-CIT uptake correlated with neurological findings, significantly increasing the probability of Parkinson's disease. In these patients MRI/CT scans were normal, or showed a mild BA, or mild cerebral vascular disease (mild CVD).

Conclusion. Our results suggest that [¹²³I]-FP-CIT scan could be used routinely in clinical practice to support the diagnosis of PD and to differentiate between other conditions. Moreover, FP-CIT could significantly impact treatment selection and follow-up of these patients.

KEY WORDS: SPECT - Parkinson disease - Parkinsonism, receptorial imaging.

Introduzione

Il morbo di Parkinson (MP) è una malattia ad andamento cronico evolutivo, con interessamento del sistema extrapiramidale, caratterizzata dalla progressiva degenerazione dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra* associata alla presenza di inclusioni citoplasmatiche eosinofile (corpi di Lewy).

Ancora oggi sono molti gli aspetti poco noti della malattia, incluso l'eziologia, il ruolo dei fattori predisponenti, la genetica, la patogenesi, la progressione e la risposta ai farmaci.

Al progressivo aumento delle conoscenze scientifiche sul MP fa riscontro un'attenzione sempre maggiore a due punti essen-

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a chronic disorder of the extrapyramidal system characterized by progressive degeneration of dopaminergic neurons within the substantia nigra, associated with cytoplasmatic eosinophilic inclusions (Lewy bodies).

Many aspects of the disease are still unclear, including the etiology, the role of predisposing factors, the heredity, the pathogenesis, the progression and response to drug treatment.

With the steadily increasing understanding of the disease,

Dipartimento di Diagnostica per Immagini - *U.O. di Neurologia - AORN San Sebastiano - Caserta - **IBB-CNR - Università Federico II - Napoli. Pervenuto alla Redazione il 14.7.2003; revisionato il 27.11.2003; restituito corretto il 5.4.2004; accettato per la pubblicazione il 19.4.2004.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. E. M. Covelli - Dipartimento di Diagnostica per Immagini - AORN San Sebastiano - Via Tescione - 81100 Caserta CS - Tel. 0823/232097 - Fax 0823/232030. E-mail: ecovelli@sirm.org

ziali della pratica clinica: 1) la possibilità di una diagnosi precoce e differenziale tra la malattia di Parkinson idiopatica ed i parkinsonismi secondari; 2) la possibilità di impiego di biomarkers per la valutazione *in vivo* della progressione della malattia e dell'efficacia di nuove strategie terapeutiche.

La sintomatologia presente nel MP è dovuta ad una perdita dell'integrità anatomica del sistema dopaminergico nigrostriatale che determina una diminuzione della concentrazione di dopamina alterando così l'equilibrio esistente a favore del sistema colinergico-antagonista. Questo determina una riduzione dell'attività dopaminergica nei gangli della base in particolare a livello del Corpo Striato.

Nella pratica clinica la diagnosi di MP può essere notevolmente ritardata dalla assenza di sintomi specifici. La diagnosi si basa fondamentalmente sull'esame neurologico [1-3], sulla risposta favorevole alla terapia con levodopa [4] e su alcune indagini strumentali di diagnostica per immagini [5]. Non esistono esami ematochimici per la diagnosi.

L'esordio dei sintomi nel MP idiopatico è generalmente unilaterale (emi-Parkinson), ma possono sussistere comunque incertezze diagnostiche, in particolare quando sono presenti anche sintomi cerebellari, piramidali, cognitivi e del sistema nervoso autonomo. Esistono forme cliniche diverse che per molti aspetti assomigliano al MP, ma osservazioni post-mortem hanno indicato che l'errore diagnostico può riguardare fino al 20-25% dei soggetti cui era stato diagnosticato il MP [6-10]. La maggior parte di queste altre patologie che possono essere erroneamente diagnosticate come MP è rappresentata dai parkinsonismi atipici ed in particolare dall'atrofia multisistemica (MSA) [11], dalla paralisi soprannucleare progressiva (PSP) [12] e da condizioni cliniche caratterizzate da una sindrome acinetico-rigida [13] con scarsa o assente risposta alla levodopa.

Uno dei punti critici per i neurologi è quello di classificare al più presto i pazienti con MP; l'imaging convenzionale morfologico viene utilizzato per escludere patologie focali collegate a patologie vascolari o altre patologie che possono simulare la sintomatologia del MP.

L'attuale disponibilità in commercio di radiofarmaci per l'imaging recettoriale hanno aperto una nuova strada per un differente approccio nel sospetto di MP, e diversi autori hanno dimostrato la loro efficacia nella riduzione dei tempi diagnostici [14, 15, 17-21].

Scopo del nostro lavoro è di dimostrare l'utilità della SPECT cerebrale con [¹²³I]-FP-CIT per stabilire la diagnosi in pazienti con sintomi parkinsoniani di origine incerta e verificarne l'impatto nella routine clinica per il management del paziente.

Materiale e metodi

Sono stati studiati in maniera prospettica trenta pazienti (tab. I - 19 M, 11 F, età media: 61±13 anni) che si sono presentati presso la nostra A.O. con una sintomatologia suggestiva per MP.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame clinico che comprendeva una valutazione neurologica funzionale e cognitiva con classificazione secondo le scale Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) e Hoehn and Yahr (H&Y) [2].

Ventisette pazienti hanno eseguito uno studio RM (Philips, Eclipse 1.5 T, Philips, Eindhoven, Olanda) utilizzando una

more and more attention is being focused on two essential clinical aspects: 1) the possibility of an early diagnosis and differential diagnosis between idiopathic PD and secondary parkinsonism and other parkinsonian conditions; 2) the use of biomarkers to evaluate the disease progression in vivo and effectiveness of new therapeutic strategies.

The symptomatology in PD arises from loss of the anatomic integrity of the dopaminergic or nigrostriatal system, which decreases the level of dopamine, thus favoring the cholinergic-antagonist system. This determines a decline in dopaminergic activity in the basal ganglia, particularly in the Striatum.

In clinical practice the diagnosis of PD can be long delayed by its not entirely specific symptoms. It is principally based on the neurological exam [1-3], on the favorable response to Levodopa treatment [4] and on some neuroimaging studies [5]. No laboratory tests are yet available for the diagnosis.

In idiopathic PD the onset of symptoms is generally unilateral (hemi-Parkinson), but the beginning of disease can, however, create diagnostic uncertainty, particularly when symptoms seem to reflect cerebellar or pyramidal involvement or cognitive and autonomic nervous system functions. There are several clinical conditions that resemble PD, but post-mortem observations have shown otherwise. These suggest that diagnostic misclassification based on clinical assessment alone, can be as high as 20-25% [6-10]. Most of these disorders that can confuse the diagnosis with PD are atypical parkinsonisms, in particular, multiple system atrophy (MSA) [11], progressive supranuclear palsy (PSP) [12] and clinical conditions featuring an akinetic rigid syndrome [13] with scarce or absent response to Levodopa.

One of the critical issues for neurologists is early correct classification of patients with suspect PD; so far conventional morphologic imaging has been used to rule out vascular conditions and other focal abnormalities in the baseline assessment of PD. The commercial availability of radiopharmaceuticals for receptor imaging may open the way to a different approach to suspect PD, and several authors have shown their effectiveness in decreasing diagnostic time [14, 15, 17-21].

The aim of this study was to show the usefulness of [¹²³I]-FP-CIT brain SPECT in establishing the diagnosis in patients who present parkinsonism symptoms of uncertain origin and to verify the clinical impact of SPECT with [¹²³I]-FP-CIT on routine clinical management.

Materials and methods

Thirty consecutive patients (Table I - 19M, 11W, mean age: 61±13 years) presented in our general hospital with symptoms compatible with a suspect of PD.

The clinical exam included functional and cognitive neurological assessment and classification of the patients using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Hoehn and Yahr Scale (H&Y) [2].

Twenty-seven patients underwent MRI studies (Philips, Eclipse 1.5 T) using a dedicated brain coil and with fast

bobina dedicata per l'encefalo e sequenze fast spin-echo T1 e T2 pesate, gradient-echo e inversion recovery sui piani assiale, coronale e sagittale. Tre pazienti in cui la RM era controindicata eseguirono comunque una TC (Pace-plus, General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA).

A non più di due giorni dagli esami RM/TC tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame SPECT (single photon emission tomography) per lo studio dei recettori nigrostriatali utilizzando una gamma-camera rotante a doppia testa (Philips-ADAC Vertex-Plus) equipaggiata con collimatori a fori paralleli ad alta risoluzione e bassa energia.

Per lo studio del sistema dopaminergico abbiamo utilizzato un tracciante presinaptico della dopamina (DAT, analogo della cocaina) marcato con iodio radioattivo ([¹²³I]-FP-CIT; Ioflupane; DaTSCAN - Amersham). Lo ioflupane incorpora lo ¹²³I come una parte della sua struttura e viene quindi catturato dai trasportatori della dopamina. Lo ioflupane viene rapidamente eliminato dal circolo ematico poco dopo l'iniezione endovena. Solo il 5% della attività somministrata è presente nel sangue 5 minuti dopo l'iniezione. L'uptake del cervello è molto rapido e il 30% dell'attività somministrata è nello striato in un soggetto sano. Circa 48 ore dopo l'iniezione il 60% è escreto con le urine [14, 15]. Per ridurre l'uptake dello iodio radioattivo da parte della tiroide ai pazienti è stato somministrato un appropriato trattamento bloccante utilizzando 100 mg di perclorato di potassio 1 ora prima e 12 ore dopo l'iniezione. L'acquisizione dell'esame SPECT è stata effettuata tra le 3 e le 4 ore dopo l'iniezione *e.v.* di 110 MBq del tracciante, utilizzando 64 (32×2) proiezioni per 360 gradi di 60 secondi l'una (tempo totale dell'esame ~35 minuti) con un angolo di rotazione più piccolo possibile ed una matrice di 64×64×16. Ogni esame è stato poi ricostruito con la retro-proiezione filtrata sul piano assiale allineato allo striato, senza correzione per l'attenuazione.

Una valutazione qualitativa dell'uptake striatale del FP-CIT è stata successivamente effettuata da due lettori esperti ignari dei risultati delle RM/TC. Gli studi sono stati classificati come normale (simmetrico uptake dello striato), patologico (una significativa riduzione dell'uptake striatale mono- o bilaterale rispetto al fondo), non-diagnostico (una non significativa globale riduzione dell'uptake dello striato con irregolare incremento del fondo).

Le immagini SPECT con i reperti RM/TC sono state quindi correlate con i quadri clinico-neurologici.

Risultati

La Tabella I riporta un sunto dei dati relativi ai pazienti studiati.

In 5 pazienti (16,6%, 1M, 4F, età 55±11 anni, 0<H&Y>1.5, 5>UPDRS<27) con reperti RM negativi o di non grave atrofia cerebrale, la SPECT con FP-CIT risultava normale. In tutti questi pazienti le immagini SPECT mostravano un uptake simmetrico dei recettori dello striato, suggerendo che la loro sintomatologia parkinsoniana poteva essere correlata ad una patologia benigna quale il tremore essenziale (fig. 1).

La SPECT cerebrale con FP-CIT era considerata normale o non-diagnostica in 2 pazienti (6,6%, 1 M, 1 F, età 71±4 anni, 1.5<H&Y>2, 22>UPDRS<30), con reperti TC/RM chiaramente indicativi di malattia cerebrovascolare cronica (fig. 2).

Nei restanti 23 pazienti (76,6%, età 57±10 anni, 0<H&Y>4,

spin-echo T1w e T2w, gradient-echo, inversion-recovery sequences on the axial, coronal and sagittal planes. Three patients in whom MRI was contraindicated underwent CT-scan (GE Pace-plus).

Within 2 days of MRI/CT, all patients underwent SPECT (single photon emission tomography) for nigrostriatal receptor study using a rotating double-head gamma-camera (Philips-ADAC Vertex-Plus) equipped with low energy high resolution collimators with parallel holes.

To study the dopaminergic system we used a presynaptic dopamine tracer (DAT, cocaine analogue) labelled with radioactive iodine ([¹²³I]-FP-CIT; Ioflupane; DaTSCAN - Amersham). Ioflupane incorporates ¹²³I as part of its cocaine-like structure and binds to the dopamine transporter. Ioflupane disappears from the bloodstream soon after I.V. injection. Only 5% of the activity remains in the blood 5 minutes after injection. Uptake by the brain is very rapid, and 30% of the total radioactivity is in the striatum in normal individuals. Roughly 48 hours after injection, ~60% is excreted by the kidneys [14, 15]. To minimise thyroid uptake of radioactive iodine, patients had to undergo appropriate thyroid blocking treatment using 100 mg of potassium-iodide 1 hour prior to injection and 12 hours after. The acquisition was carried out between 3 and 4 hours after I.V. injection (110 MBq) of the tracer, using 64 (32×2) projections over 360 degrees for 60 seconds (total time ~35 minutes) with a radius of rotation as small as possible and a matrix of 64×64×16. Each exam was then reconstructed with filtered back projection on the axial plane aligned to the striatum, without attenuation correction.

Visual assessment of FP-CIT striatal uptake was performed by two trained readers without knowledge of MRI/CT findings using a three-category classification. Studies were classified as normal (symmetrical uptake of the striatum), abnormal (unilateral or bilateral reduced uptake of the striatum compared to background) or non-diagnostic (a global non significantly reduced uptake of the striatum with irregularly increased background).

FP-CIT images were correlated with the neurological and MRI/CT findings.

Results

A summary of patient data is reported in Table I.

In 5 patients (16.6%, 1M, 4F, age 55±11 years, 0<H&Y>1.5, 5>UPDRS<27) with normal or mild brain atrophy (mild BA) on MRI, the [¹²³I]-FP-CIT brain SPECT was normal. In all these patients the SPECT images revealed symmetrical receptor uptake of the striatum, suggesting that their parkinsonian syndrome could be related to some benign disorder such as essential tremor (fig. 1).

Brain FP-CIT SPECT was considered normal or non-diagnostic in 2 patients (6.6%, 1 M, 1 F, age 71±4 years, 1.5<H&Y>2, 22>UPDRS<30), where the MRI/CT findings clearly demonstrated subcortical cerebrovascular disease (CVD) (fig. 2).

In the remaining 23 patients (76.6%, age 57±10 years, 0<H&Y>4, 5>UPDRS<56), abnormal unilateral (12 patients) or bilateral (11 patients) striatal FP-CIT uptake

TABELLA I. — Dati dei pazienti.

Paziente	Sesso	Età (anni)	RM [TC*]	SPECT FP-CIT	Y & H	UPDRS	Esame clinico	Diagnosi
1	M	59	Media AC	Normale	0	27	BC + tremore B. (>D.)	TEB
2	F	64	Normale	Normale	0	10	Tremore B. (>S.)	TEB
3	F	52	Normale	Normale	0	5	Tremore B. (>D.)	TEB
4	F	74	Normale	Normale	1,5	24	BC + tremore B. (>D.)	TEB
5	F	69	Normale	Normale	1,5	22	Tremore B. (>S.)	TEB
6	M	74	Media AC*	Non-diagnostico	2	30	BC + B. IT + andatura talloneggiante	Alzheimer?
7	F	79	Severa MCV	Normale	1,5	22	BC + IT B. (>D.)	MCV
8	M	55	Normale	Patologico D.	2,5	42	BC + IT S.+ tremore S.	Medio MP
9	M	73	Normale	Patologico B.	4	56	BC + IT B.+ deamb. strusciante	Moderato MP
10	M	42	Normale	Patologico D.	1	13	IT S.+ tremore S.	Medio MP
11	F	69	Normale	Patologico D.	1	14	IT S.+ tremore S.	Medio MP
12	F	52	Normale	Patologico S.	2,5	34	IT D.+ tremore D.	Medio MP
13	M	45	Normale	Patologico B.>D.	1,5	23	BC + IT B. (>S.)	Avanzato MP
14	M	67	Media AC	Patologico S.	1	5	IT D.+ tremore D.	Medio MP
15	M	48	Normale	Patologico D.	1,5	33	BC + IT S.	Medio MP
16	M	70	Normale	Patologico B.>S.	2,5	30	BC + IT B.(>R.)	Avanzato MP
17	M	54	Normale	Patologico D.	1	19	Tremore S.+ ITB. (>S.)	Medio MP
18	M	61	Normale	Patologico B.>S.	1,5	32	IT B.+ tremore B.	Avanzato MP
19	M	64	Normale	Patologico B.	2	28	Tremore B. + IT B.	Moderato MP
20	M	68	Normale*	Patologico B.>S.	1,5	22	BC + IT B. (>D.)	Avanzato MP
21	M	55	Normale	Patologico D.	1,5	18	Micrografia+tremore S.	Medio MP
22	F	65	Normale	Patologico B.>D.	4	53	BC + IT B. (>S.) + deamb. strusciante	Avanzato MP
23	F	50	Normale	Patologico S.	1	15	IT D.+ tremore D.	Medio MP
24	M	74	Media MCV	Patologico S.	0	18	IT D	Medio MP
25	M	55	Normale	Patologico D.	1	22	BC + IT S.	Medio MP
26	M	69	Media AC	Patologico B.	2,5	34	IT B.+ deamb. strusciante	Moderato MP
27	F	60	Normale	Patologico B.>D.	2	28	BC + IT B. (>S.)	Avanzato MP
28	F	70	Normale*	Patologico B.	1	14	Tremore B. + IT B.	Moderato MP
29	M	46	Normale	Patologico B.>S.	1,5	18	BC + IT B. (>D.)	Avanzato MP
30	M	54	Normale	Patologico S.	1,5	23	Micrografia+tremore D.	Medio MP

D.=Destra; S.=Sinistra; B.=Bilaterale; BC=bradicinesia; TEB=tremore essenziale benigno; IT=iper-tonia; >=predominante; MCV=malattia cerebrovascolare; Medio MP=emi-Parkinson; AC=atrofia cerebrale.

5>UPDRS<56), la SPECT con FP-CIT era considerata patologica e mostrava un ridotto uptake monolaterale (12 pazienti) o bilaterale (11 pazienti), con una buona correlazione fra il reperto SPECT e il riscontro clinico. In questi pazienti l'e-

was observed, with a good correspondence between SPECT abnormalities and neurological findings. In these patients MRI/CT scans were normal, or showed a mild BA, or mild cerebral vascular disease (mild CVD).

TABLE I.—*Patients data.*

Patient	Sex	Age (years)	MRI [CT*]	SPECT FP-CIT	Y & H	UPDRS	Clinical exam	Diagnosis
1	M	59	Mild AC	Normal	0	27	BC + B. tremor (>R.)	BET
2	F	64	Normal	Normal	0	10	B. tremor (>L.)	BET
3	F	52	Normal	Normal	0	5	B. tremor (>R.)	BET
4	F	74	Normal	Normal	1,5	24	BK + B. tremore (>R.)	BET
5	F	69	Normal	Normal	1,5	22	B. tremor (>L.)	BET
6	M	74	Mild BA*	Non-diagnostic	2	30	BK + B. HT + calcaneal gait	Alzheimer?
7	F	79	Severe CVD	Normal	1,5	22	BK + B HT. (>R.)	CVD
8	M	55	Normal	Abnormal R.	2,5	42	BK + L. HT + L. tremor	Mild PD
9	M	73	Normal	Abnormal B.	4	56	BK + B. HT + shuffling gait	Moderate PD
10	M	42	Normal	Abnormal R.	1	13	L. HT + L. tremor	Mild PD
11	F	69	Normal	Abnormal R.	1	14	L. HT + L. tremor	Mild PD
12	F	52	Normal	Abnormal L.	2,5	34	R. HT + R. tremor	Mild PD
13	M	45	Normal	Abnormal B. >R.	1,5	23	BK + B. HT (>L.)	Advanced PD
14	M	67	Mild BA	Abnormal L.	1	5	R. HT + R. tremor	Mild PD
15	M	48	Normal	Abnormal R.	1,5	33	BK + L. HT	Mild PD
16	M	70	Normal	Abnormal B. >L.	2,5	30	BK + B. HT (>R.)	Advanced PD
17	M	54	Normal	Abnormal R.	1	19	L. tremor + B. HT (>L.)	Mild PD
18	M	61	Normal	Abnormal B. >L.	1,5	32	B. HT + B. tremor	Advanced PD
19	M	64	Normal	Abnormal B.	2	28	B. tremor + B. HT	Moderate PD
20	M	68	Normal*	Abnormal B. >L.	1,5	22	BK + B. HT (>R.)	Advanced PD
21	M	55	Normal	Abnormal R.	1,5	18	Micrography + L. tremor	Mild PD
22	F	65	Normal	Abnormal B. >R.	4	53	BK + B. HT (>L.) + shuffling gait	Advanced PD
23	F	50	Normal	Abnormal L.	1	15	R. HT + R. tremor	Mild PD
24	M	74	Mild CVD	Abnormal L.	0	18	R. HT	Mild PD
25	M	55	Normal	Abnormal R.	1	22	BK + L. HT	Mild PD
26	M	69	Mild BA	Abnormal B.	2,5	34	B. HT + shuffling gait	Moderate PD
27	F	60	Normal	Abnormal B. >R.	2	28	BK + B. HT (>L.)	Advanced PD
28	F	70	Normal*	Abnormal B.	1	14	B. tremor + B. HT	Moderate PD
29	M	46	Normal	Abnormal B. >L.	1,5	18	BK + B. HT (>R.)	Advanced PD
30	M	54	Normal	Abnormal S.	1,5	23	Micrography+R. tremor	Mild PD

R.=Right; L.=Left; B.=Bilateral; BK=bradykinesia; BET=benign essential tremor; HT=hypertonia; >=predominant; CVD=cerebrovascular disease; Mild PD=hemi-Parkinson; BA=brain atrophy.

same RM/TC risultava negativo, o mostrava una atrofia cerebrale non grave, o una malattia cerebrovascolare cronica di grado moderato. I 12 pazienti con emi-Parkinson mostravano una riduzione dei trasportatori della dopamina striatale più mar-

The 12 patients with hemi-Parkinson's disease showed loss of striatal dopamine transporters, which was greater in the putamen than in the caudate and greater in the striatum of the contralateral side where symptoms had their onset (fig. 3).

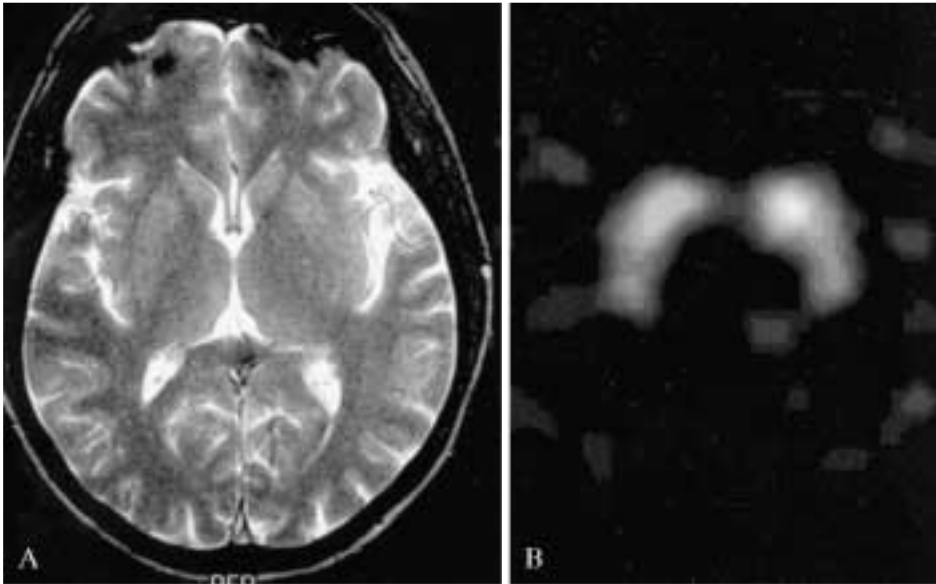


Fig. 1. — Paziente n. 1. Uomo di 59 anni con bradicinesia e tremore bilaterale maggiore a destra (H&Y = 0; UPDRS = 27). I reperti RM (A- FSET2w) e SPECT con FP-CIT (B) risultano normali. Diagnosi: tremore essenziale benigno.

Patient 1. A 59-year-old man with bradykinesia and bilateral tremor principally on the right side (Y&Y=0; UPDRS=27). MRI (A-FSET2w) and ¹²³I-FPCIT SPECT (B) findings are normal. Diagnosis: benign essential tremor.

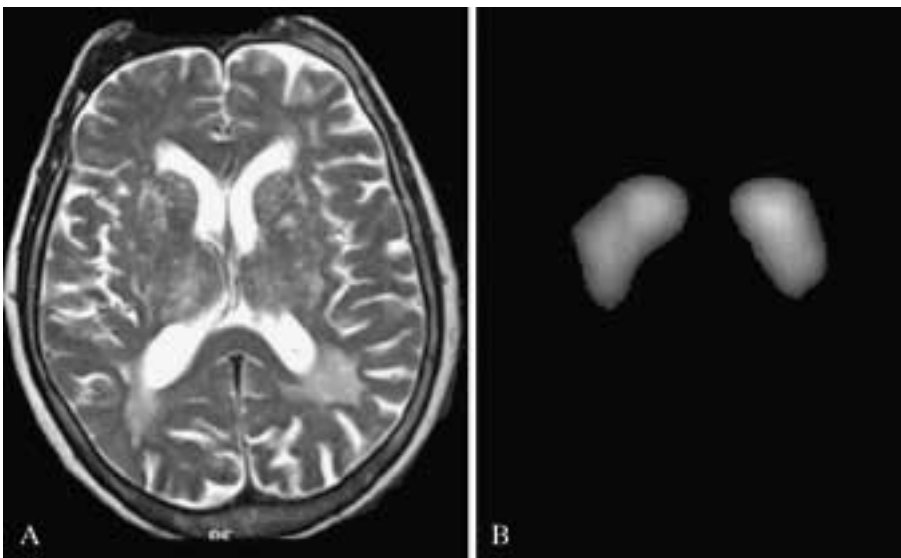


Fig. 2. — Paziente n. 7. Anziana donna di 79 anni con tremore bilaterale iniziato a destra (H&Y = 1.5; UPDRS = 22). La RM mostra una diffusa iperintensità nelle immagini FSET2w (A) della sostanza bianca biemisferica da malattia cerebrovascolare severa. La SPECT con FP-CIT (B) appare normale. Diagnosi: malattia cerebrovascolare cronica.

Patient 7. A 79-year-old woman with bilateral tremor starting on the right side (H&Y = 1.5; UPDRS = 22). MRI findings show a diffuse hyperintensity in FSET2w (A) of bihemispheric white matter from severe chronic gliovascular suffering. The FP-CIT SPECT map (B) is normal. Diagnosis: chronic cerebrovascular disease.

cata nel putamen rispetto al caudato e maggiore nello striato controlaterale al lato di esordio dei sintomi (fig. 3).

Negli altri 11 pazienti l'uptake dell'FP-CIT era ridotto nello striato bilateralmente ma era sempre più basso nello striato controlaterale al lato più colpito (fig. 4) e correlava con la severità clinica della malattia.

Discussione

Questo studio ha esaminato 30 pazienti giunti in maniera consecutiva presso la nostra A.O. utilizzando la SPECT cerebrale con FP-CIT per la diagnosi in pazienti con sospetto MP.

Le malattie degenerative hanno un alto impatto socio-economico, per lo più quelle malattie che non offrono scelte terapeutiche o in cui queste non sono realmente efficaci.

In the remaining 11 patients, FP-CIT binding was reduced in the bilateral striatum and was always lower in the striatum of the contralateral side where symptoms began (fig. 4).

Discussion

This study examined 30 consecutive patients in a general hospital using FP-CIT SPECT to diagnose patients with suspect PD.

Neurodegenerative diseases have a high socio-economic impact, since they are mainly chronic disorders with few therapeutic options that are often not very effective. In several instances diagnosis and therefore specific treatment

Fig. 3. — Paziente n. 21. Paziente maschio di 55 anni con micrografia e tremore agli arti di sinistra (H&Y = 1,5; UPDRS = 18). LA RM (A - FLAIR) mostra un reperto nella norma. La SPECT con FP-CIT (B) mostra una riduzione dell'uptake al putamen di destra (patologia monolaterale). Diagnosi: malattia di Parkinson precoce (hemi-Parkinson).

Patient 21. A 55-year-old man with micrography and tremor of the left limbs (H&Y= 1,5; UPDRS= 18). The MRI (A - FLAIR) is normal. 123I-FP-CIT SPECT map (B) reveals a reduced uptake at the right putamen (unilateral pathology). Diagnosis: Early Parkinson's disease (hemi-Parkinson).

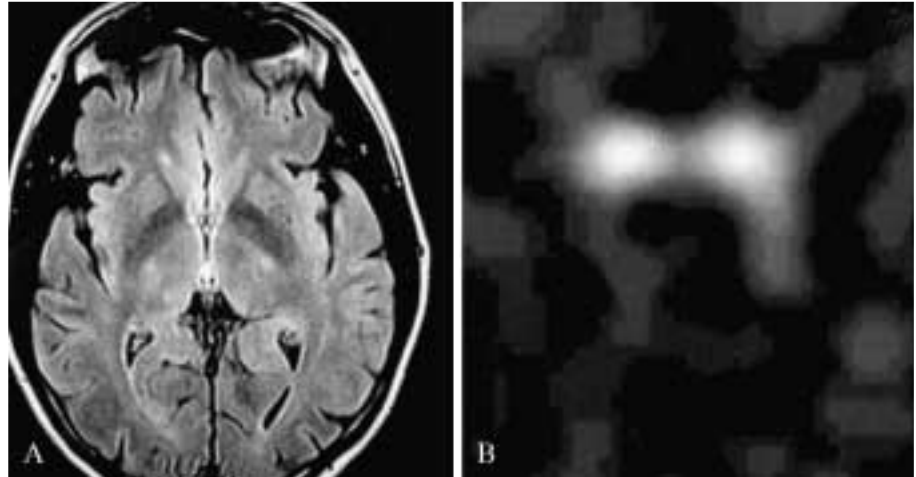
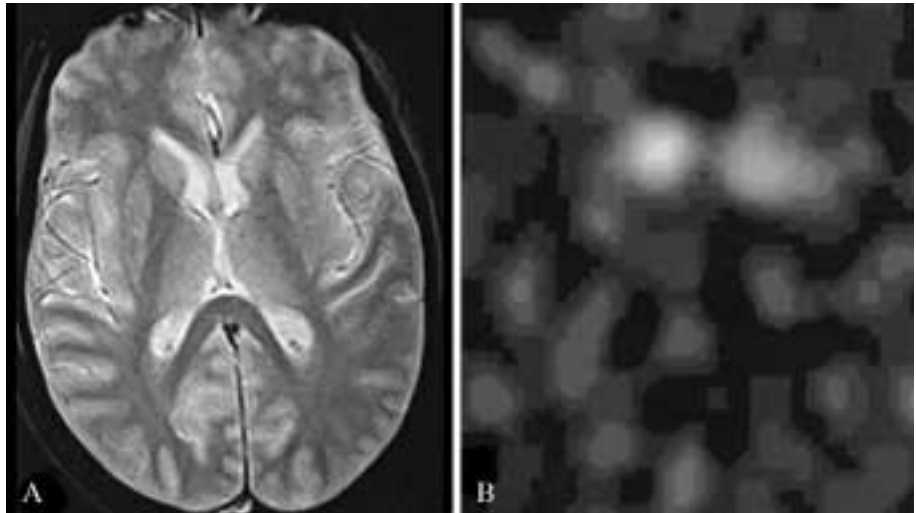


Fig. 4. — Paziente n. 18. Paziente maschio di 69 anni con ipertonica e tremore bilaterale iniziati e predominanti a destra (H&Y= 1,5; UPDRS= 32). L RM (A - GET2w) risulta negativa. La SPECT con FP-CIT (B) mostra una severa riduzione dell'uptake del sistema nigrostriatale marcata a livello dei putamen bilateralmente ed una riduzione maggiore a livello del caudato di sinistra rispetto al controlaterale. Diagnosi: Malattia di parkinson in stadio avanzato.

Patient 18. A 61-year-old man with tremor and bilateral hypertonia beginning and predominating on the right side (H&Y= 1,5; UPDRS= 32). The MRI findings (A - GET2w) are normal. 123I-FP-CIT SPECT map (B) reveals a marked reduction in uptake by the nigra-striatum system with bilateral loss of putamen views and a relative reduction of the left caudate compared to the opposite side. Diagnosis: advanced Parkinson's disease.



In numerosi casi la diagnosi e perciò il trattamento specifico è ritardato da incertezze cliniche con un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti. L'imaging morfologico, sebbene capace di escludere anomalie strutturali, non è in grado di confermare il sospetto clinico di MP in assenza di precoci modificazioni strutturali specifiche delle strutture anatomiche coinvolte.

Nel 2000 in Italia ci sono stati 10340 ricoveri ospedalieri di pazienti con sospetto MP non per la riabilitazione. Di questi il 30% (3100) hanno avuto una degenza ospedaliera media di ~15 giorni solo per la prima diagnosi [16].

In Italia (60 milioni di abitanti circa) il MP ha una prevalenza approssimativamente di 200000 casi con 12-15000 nuovi casi diagnosticati per anno (circa il 15% in soggetti con età inferiore a 40 anni) e con una errata diagnosi stimata in circa il 10-15%. Nella popolazione anziana (età maggiore di 65 anni) il MP ha una prevalenza del 3% [16, 22].

Diversi autori hanno riportato che i traccianti presinaptici possono identificare una riduzione delle terminazioni nervose nigrostriatali prima dell'esordio della sintomatologia, ed inol-

is delayed by clinical uncertainties, with a negative impact on the quality of life. Morphologic imaging although capable of ruling out structural abnormalities, is unable to confirm the clinical suspect of PD in the absence of specific early morphologic changes in the involved structures.

In the year 2000, there were 10,340 hospital admissions in Italy for non rehabilitative Parkinson's disease. Of these, 30% (3100) had a mean hospital stay of ~15 days only for the first diagnosis (16).

In Italy (60 million inhabitants) PD has a prevalence of approximately 200,000 cases, with 12,000-15,000 new cases diagnosed per year (about 15% in subjects <40 years old) and with an estimated undiagnosed 10-15%. Among elderly people (>65 years old) PD has a prevalence of 3% [16, 22].

Several Authors reported that presynaptic tracers can identify the loss of nigrostriatal nerve endings before symptoms appear, and that the DAT tracers make it possible to fol-

tre che i traccianti DAT consentono il follow-up della progressione *in vivo* della malattia con una riduzione dell'uptake dello striato di ~10% all'anno indipendentemente dalla modificazione del quadro clinico e dello stadio della malattia [17-21].

In accordo con i neurologi questo studio è stato condotto sui primi 30 pazienti giunti alla nostra osservazione in A.O. e non su di una popolazione preventivamente selezionata. I nostri risultati che riflettono quelli della letteratura suggeriscono che l'imaging con FP-CIT è utile nella pratica clinica e può essere utilizzato routinariamente insieme alla RM nel supporto per la diagnosi di MP e per differenziare questo da altre condizioni benigne come il tremore essenziale e i parkinsonismi vascolari. FP-CIT può avere un importante impatto clinico sulla scelta del trattamento e per il follow-up.

Nonostante la SPECT con FP-CIT sia una procedura dispendiosa l'utilizzo routinario può ridurre la degenza ospedaliera necessaria per arrivare ad una diagnosi certa nei pazienti con sospetto parkinsonismo, e quindi alla fine offrire un vantaggio economico nella riduzione globale dei costi [22, 23], inoltre può migliorare la qualità della vita consentendo un trattamento precoce nei pazienti con MP.

Alcuni fattori a favore dell'imaging recettoriale sono quelli che possono confondere la diagnosi come ad esempio il tremore misto, la bradicinesia dubbia, l'artrite, i deficit cognitivi, oppure associate alla qualità della vita del paziente come ansietà per una diagnosi incerta o paura per effetti collaterali di una terapia non necessaria.

Nei pazienti con una diagnosi clinica incerta lo studio con FP-CIT può inoltre essere utile per il monitoraggio futuro del paziente consentendo di avere una «mappa della distribuzione» del momento della diagnosi e precedente al trattamento [18].

Conclusioni

Nonostante le limitazioni diagnostiche e concernenti i costi, i nostri risultati suggeriscono che la SPECT con FP-CIT deve essere usata come supporto alla diagnosi ed aumenta la confidenza dei neurologi per una diagnosi precoce specie quando i sintomi non sono chiari.

In ragione della buona correlazione fra la SPECT cerebrale con FP-CIT ed il quadro clinico, questo esame si rileva utile per valutare la progressione della degenerazione dopaminergica nel MP e rappresenta un metodo per una valutazione oggettiva dell'efficacia del trattamento.

Inoltre una diagnosi precoce ed accurata ha un impatto clinico significativo sul management dei pazienti (un trattamento sintomatico precoce con Levodopa, se tollerato, può modificare positivamente il decorso della malattia) [4].

low-up disease progression in vivo with ~10% yearly decline in striatal uptake regardless of the annual changes in clinical findings and stage [17-21].

In agreement with the attending physicians this study was conducted on the first 30th consecutive patients and not on a selected population.

Our results reflect the literature and suggest that FP-CIT imaging is feasible in a clinical setting and could be used routinely with MRI to support the diagnosis of PD. It can also differentiate between PD and other conditions such as essential tremor and vascular Parkinsonian syndrome. We expect FP-CIT to significantly impact treatment selection and follow-up.

Although FP-CIT imaging is an expensive procedure, the routine utilization would likely reduce the long hospital stay required to make the diagnosis in patients with suspect parkinsonism, therefore offering an economic advantage by decreasing the global management costs [22-23]. It could also improve the quality of life by providing an early treatment in patients with PD.

Some factors favouring receptorial functional imaging are those that can confound the diagnosis such as mixed tremor, doubts about bradykinesia, arthritis, cognitive deficit, or linked to patient well being, anxiety about an uncertain diagnosis and therapy-related side effects.

In patients with a unambiguous clinical diagnosis, FP-CIT studies could be useful for patient monitoring providing a "self reference map" at the diagnosis and before initiating treatment [18].

Conclusions

Even with its diagnostic limitations and cost concerns, our findings suggest that FP-CIT SPECT could be used to support the diagnosis and increase neurologist confidence in making an early diagnosis when parkinsonism is murky.

Based on good correlation between brain FP-CIT SPECT and clinical presentation, this SPECT is a useful tool to investigate the progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and may provide an objective method to measure the effectiveness of treatments.

Moreover, a fast and accurate diagnosis would impact the clinical management of patients (early symptomatic treatment with Levodopa, if tolerated, can favourably change the course of the disease) [4].

Bibliografia/References

1) Gibb WRG, Less AJ: The relevance of Lewy Body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51, 745-752.
2) Gelb DJ, Olivier E, Gilman S: Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1999; 56, 33-39.
3) Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y et al: The accuracy of the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002; 125, 861-870.

4) Agid Y, Ahlskog E, Albanese A et al: Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov Disord* 1999; 14, 911-913.
5) Brooks DJ: Neuroimaging in movement disorders. In: Watts RL, Koeller WC (eds): *Movement disorders: neurologic principles and practice*, pp 31-48. McGraw-Hill, New York, 1997.
6) Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A: Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism. A prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991; 18, 275-278.
7) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L et

al: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55, 181-184.
8) Meara J, Bhowmick BK, Hobson P: Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease Age and Ageing 1999; 28, 99-102.
9) Jankovic J, Rajput AH, Mc Dermott MP et al: The evolution of diagnosis in early Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2000; 57, 369-372.
10) Bower JH, Maragano DM, Mc

Donnel SK et al: Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age- and sex-specific incidence of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000; 15, 19-25.
11) Gilman S, Low PA, Quinn N et al: Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163, 94-98.
12) Litvan I, Agid Y, Yankovic J et al: Accuracy of the clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1996; 46, 922-930.
13) Litvan I, Agid Y, Goetz C et al:

Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathological study. 48: 119-125.

14) Halldin C, Gulyas B, Langer O *et al*: Brain radio-ligands: state of the art and new trends. *Q J Nucl Med* 2001; 45, 139-52.

15) Booij J, Hemelaar JTGM, Speelman JD *et al*: One-day protocol for imaging on the nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson's disease by [¹²³I]-FP-CIT SPECT. *J Nucl Med* 1999; 40, 753-761.

16) Antonini A, Colombo GL: Il ruolo della SPECT in associazione a Ioflupane nella diagnosi della Malattia di Parkinson. *Farmaco-economia e Percorsi Terapeutici* 2002; 3, 125-132.

17) Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS *et al*: [¹²³I] beta -CIT SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46, 231-237.

18) Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG: 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.

19) Booij J, Tissing G, Boer GJ *et al*: [¹²³I]-FP-CIT SPECT shows a pronounced decline of striatal dopamine transporter labelling in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62, 133-140.

20) Berendse HW, Booij J, Francot CM *et*

al: Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patient's relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001; 50, 34-1.

21) Marek K, Innis R, van Dyck C *et al*: [¹²³I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57, 2089-2094.

22) Rubenstein LM, Chrischilles EA, Voelker MD: The impact of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Pharmacoeconomics* 1997; 12, 486-498.

23) Scheife A, Schumock GT, Burstein A *et al*: Impact of Parkinson's disease

and its pharmacologic treatment on quality life and economics outcomes. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57, 953-962.

*Dott. E. M. Covelli
Dipartimento di Diagnostica
per Immagini AORN San Sebastiano
Via Tescione
81100 Caserta CS
Tel. 0823/232097
Fax 0823/232030
E-mail: ecovelli@sirm.org*