

Značaj scintigrafije dopaminskih receptora za dijagnozu Parkinsonove bolesti

Klaić, Barbara

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:820430>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Barbara Klaić

ZNAČAJ SCINTIGRAFIJE
DOPAMINSKIH RECEPTORA ZA
DIJAGNOZU PARKINSONOVE
BOLESTI

Završni rad

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI PRIJEDIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO
LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA

Barbara Klaić

ZNAČAJ SCINTIGRAFIJE
DOPAMINSKIH RECEPTORA ZA
DIJAGNOZU PARKINSONOVE
BOLESTI

Završni rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren u: Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Tomislav Kizivat, dr. med.

Rad ima 25 listova, 5 tablica i 6 slika.

Zahvala

Najiskrenija zahvala mentoru, doc. dr. sc. Tomislavu Kizivatu, na pomoći, savjetima i strpljenju prilikom svih upita tijekom pisanja ovog rada.

Najveće hvala mojoj obitelji i prijateljima na svojoj motivaciji, pomoći i podršci koju su mi pružili tijekom ovog studija.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Parkinsonova bolest..... | 2 |
| 1.1.1 Klinička slika Parkinsonove bolesti..... | 2 |
| 1.1.2. Dijagnostika Parkinsonove bolesti..... | 3 |
| 1.2. Scintigrafija dopaminskih receptora..... | 3 |
| 1.2.1 Postupak scintigrafije dopaminskih receptora | 4 |
| 2. CILJEVI | 5 |
| 3. MATERIJAL I METODE..... | 6 |
| 3.1 Ustroj studije..... | 6 |
| 3.2 Ispitanici | 6 |
| 3.3 Metode | 6 |
| 3.4 Radiofarmak i primjena radiofarmaka..... | 8 |
| 3.5 Metodologija scintigrafije dopaminskih receptora mozga | 8 |
| 3.6. Statističke metode..... | 11 |
| 4. REZULTATI..... | 12 |
| 5. RASPRAVA..... | 17 |
| 6. ZAKLJUČAK | 19 |
| 7. SAŽETAK..... | 20 |
| 8. SUMMARY | 21 |
| 9. LITERATURA..... | 23 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 25 |

POPIS KRATICA

DaT – dopaminski aktivni transporter

DR – dopaminski receptori

EMA – Europska agencija za lijekove od engl. *European Medicines Agency*

FDA – Američka Agencija za hranu i lijekove od engl. *Food and Drug Administration*

KBC – Klinički bolnički centar

KZZNM – Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja

MDS – Međunarodno društvo za PB i poremećaje pokreta od engl. *Movement Disorder Society*

PB – Parkinsonova bolest

PET – pozitronska emisijska tomografija od engl. *Positron emission tomography*

SPECT – kompjuterizirana tomografija emisijom jednog fotona od engl. *Single-photon emission computerized tomography*

1. UVOD

Parkinsonova bolest je progresivni neurodegenerativni poremećaj kod kojeg dolazi do progresivnog gubitka presinaptičkih dopaminergičkih neurona u mozgu, što za posljedicu ima kognitivne i motoričke deficite (1). Bolest je obično lagano progredijentna tijekom niza godina, ali moguće je i izmjenjivanje bržeg napredovanja sa stacionarnim razdobljima tijekom godina (2). Prvi ju je opisao James Parkinson 1817., po kojem je i dobila naziv (3).

Dopaminski receptori (DR) nalaze se u adrenergičkim presinaptičkim završecima središnjeg živčanog sustava, u bubrežnim i mezenteričnim krvnim žilama, hipofizi te u srcu (4). Sposobnost da stimuliraju enzim adenilat ciklazu bila je prvi dokaz njihova postojanja, još 1972. godine. Strukturno, dopaminski receptori članovi su obitelji receptora spregnutih s G proteinom (engl. *G-protein coupled receptors*), još poznatih kao receptori sedam transmembranske domene. Prvotno su klasificirani na D₁ i D₂, no nakon uvođenja postupaka genskog kloniranja, dodana su još tri podtipa receptora, D₃, D₄ i D₅/D_{1b}. D₁ receptor najizraženiji je od svih podtipova. Nedavni razvoj specifičnih antitijela protiv podtipova DR-a omogućio je definiranje njihove stanične i substanične lokalizacije u mozgu (5). Razvoj metoda karakterizacije ljudskih gena za ove receptore bio je temelj za brojna istraživanja o njihovom odnosu s neuropsihijatrijskim poremećajima u proteklih 30 godina. Stanja poput shizofrenije, Tourettovog sindroma i Parkinsonove bolesti povezani su s disregulacijom dopaminergičkog prijenosa (4, 5). Agonisti DR-a pokazali su se učinkovitima u ublažavanju hipokinezije kod Parkinsonove bolesti. Isto tako, zabilježeno je da visoke doze mogu izazvati psihoze, pa stoga treba biti oprezan s terapijom poremećaja ravnoteže dopaminskih receptora (5).

Scintigrafija mozga, slikovna dijagnostička metoda, morfološke podatke dobivene metodama oslikavanja upotpunjuje funkcijskim podacima scintigrafije, jednofotonske i pozitronske emisijske tomografije. Scintigrafija receptora sve je više u primjeni. Aktivnost, raspodjelu i gustoću receptora u mozgu moguće je prikazati selektivnim radiofarmacima za svaki pojedini neurotransitorski sustav, s kompjuteriziranom tomografijom emisijom jednog fotona (SPECT) i pozitronskom emisijskom tomografijom (PET) (6). ¹²³I-ioflupan (DaTSCAN), sredstvo za molekularno oslikavanje kod SPECT metode, dostupno je za prikazivanje gubitka ili disfunkcije presinaptičkih dopaminergičkih neurona. Ovaj radiofarmak donio je mogućnost pouzdanijeg razlučivanja pacijenata s esencijalnim tremorom od onih sa sindromom Parkinsonizma (1).

1.1. Parkinsonova bolest

Nakon Alzheimerove bolesti, PB je druga najčešća neurodegenerativna bolest (7). Invalidnost i smrt češći su kod PB-i nego kod bilo kojeg drugog neurološkog poremećaja (8). Dob se izdvaja kao primarni faktor rizika i broj oboljelih raste s dobi, neovisno o spolu (8, 9). Bolest se u prosjeku javlja nakon 60. godine, no zabilježeni su slučajevi i u ranim dvadesetim godinama, tako da se dob ne može gledati kao uvjetni čimbenik (9). Bolest se pojavljuje u svim etničkim skupinama, pogađa oba spola, ali muškarci obolijevaju češće nego žene (3, 8). Procjenjuje se da je ovom bolešću pogođeno 7 – 10 milijuna ljudi u svijetu (10). Pojavnost se udvostručila u posljednjih 25 godina, s porastom smrtnih slučajeva od 100 % od 2000. godine, a predviđa se još dramatičniji porast u budućnosti (7, 8).

U većini slučajeva bolest nastaje sporadično, iz nepoznatog uzroka. Različita istraživanja uspjela su izdvojiti nekoliko čimbenika koji igraju ulogu u razvoju PB-i. Kod starijih osoba to su primarno okolišni čimbenici, dok su genetičke mutacije, koje su generalno rijedak uzrok PB-i, češće u mlađih ljudi. Život u ruralnoj sredini, izloženost pesticidima i virusnim infekcijama ostali su čimbenici koji su se pokazali važnim za nastanak ove bolesti (3, 7).

1.1.1 Klinička slika Parkinsonove bolesti

Kliničke simptome PB-i možemo svrstati u dvije skupine – glavne/motoričke i nedopaminergičke/nemotoričke značajke. Tremor, bradikineza, rigor i posturalna nestabilnost četiri su glavna simptoma PB-i. Početak simptoma obično se očituje zahvaćanjem jednog uda, zatim postupno dolazi do zahvaćanja drugog uda na istoj strani tijela, a u konačnici i do udova druge polovine tijela. Tremor pri mirovanju glavni je simptom u više od 70 % pacijenata s PB-i, a najizraženiji je na rukama ili nogama. Povišen tonus ili rigidnost očituje se povećanim otporom kod izvođenja pasivnih kretnji. Bradikineza se opisuje kao usporenost pokreta. Poremećaji u kretanju, tzv. blokiranje kretnji (engl. *freezing*), gubitak posturalnih refleksa i festinacija (brži i kraći koraci) također su simptomi karakteristični za PB i čest su uzrok padova kod ovih bolesnika (3, 7, 11). U nemotoričke značajke ubrajaju se poteškoće s govorom, senzorne promjene, poremećaji raspoloženja i sna, poremećaj autonomnih funkcija, kognitivna deterioracija i demencija (3, 7). Oko 40 % pacijenata pati od psihoza, koje su nuspojava antiparkinsonika. Upravo grupa nemotoričkih simptoma predstavlja najveći izazov pacijentima u održavanju kvalitete života, s obzirom da dopaminska terapija na njih ne djeluje učinkovito

kao i na motoričke simptome. Gotovo 90 % pacijenata iskusi neki od nemotoričkih simptoma (11).

1.1.2. Dijagnostika Parkinsonove bolesti

Simptomi parkinsonizma ne pojavljuju se isključivo u idiopatskom parkinsonizmu. Velik broj drugih neurodegenerativnih bolesti također može izazvati simptome PB-i. Neka od tih stanja su sekundarni parkinsonizam, atipični parkinsonizam ili parkinsonizam vezan uz demenciju (3). U prošlosti se Parkinsonova bolest dijagnosticirala na temelju prisutnosti 2 od 3 od ovih znakova - tremor, rigidnost, bradikineza. Ipak, istraživanja su pokazala da postoji značajna stopa pogreške (24 %) kada se koriste ovi kriteriji. Izmjenom kriterija, utvrđeno je da tremor u mirovanju, asimetrija i dobar odgovor na levodopu, još poznati kao „kriteriji UK banke mozga“, u 99 % slučajeva točno predviđaju patološku dijagnozu. Osim ovoga, postoji i „MDS kriterij“ (engl. *Movement Disorder Society*), čiji kriteriji dodatno navode i karakteristike neuobičajene za PB, a koje bi trebale izazvati sumnju na neku alternativnu dijagnozu. MDS kriterij primarno je namijenjen za klinička istraživanja, ali moguće ga je koristiti i u postavljanju kliničke dijagnoze (7, 12, 13). Prikaz dopaminskog sustava u mozgu kod PB-i, PET-om ili SPECT-om, pokazuje smanjeno preuzimanje strijatalnih dopaminergičkih markera, osobito u stražnjem putamenu. Pozitronska emisijska tomografija fluorodopom vrlo je osjetljiva metoda koja već u presimptomatskoj fazi može pokazati poremećaje dopaminergičke aktivnosti. Riječ je o vrlo skupoj metodi koja je dostupna samo u nekim centrima. Porast značaja slikovnih metoda očekuje se u budućnosti, u slučaju terapije koja modificira bolest, pa će dijagnozu biti potrebno postaviti što je ranije moguće (3, 7).

1.2. Scintigrafija dopaminskih receptora

Scintigrafija je nuklearnomedicinska, osjetljiva, minimalno invazivna dijagnostička slikovna metoda, koja se primjenjuje za snimanje bioraspodjele radiofarmaka u tijelu. Još od 1983., od prve izvedbe *in vivo* oslikavanja dopaminskih receptora kod ljudi, ovo je područje od velikog interesa. Iako se PET smatrala „zlatnim standardom“ za ove postupke, SPECT tehnika je dostupnija i praktičnija za kliničku upotrebu. Radiofarmak obilježen je radionuklidom, koji, u pravilu, emitira gama zračenje. Gama zračenje je jedino dovoljno prodorno da stigne od izvora u tijelu ispitanika do uređaja za slikanje, tj. do vanjskog detektora zračenja (6, 14).

1.2.1 Postupak scintigrafije dopaminskih receptora

Najmanje jedan sat prije primjene radiofarmaka bolesnici moraju primiti terapiju za blokiranje štitne žlijezde, kako bi se u njoj minimiziralo nakupljanje radioaktivnog joda, koji se može naći nevezan u apliciranom radiofarmaku. U tu svrhu mogu se koristiti Lugolova otopina ili kalijev perklorat. Za oslikavanje presinaptičkog dopaminergičkog sustava, najčešće se koristi ^{123}I -ioflupan, odobren od strane FDA i EMA. Preporučena doza radiofarmaka u rasponu je od 111 do 185 MBq ili od 3 do 5 mCi. Primjena se vrši pomoću sporog intravenskog bolusa i traje oko 20 sekundi. Tri do šest sati nakon primjene radiofarmaka treba započeti s oslikavanjem (15, 16).

Nakon intravenske primjene, pomoću posebnih uređaja za slikanje, kakav je gama kamera s kolimatorom visoke rezolucije, izradi se slikovni prikaz prostorne i vremenske raspodjele radiofarmaka u ciljnom organu ili dijelu tijela. Kutno snimanje najmanje bi trebalo biti od 120 projekcija u 360 stupnjeva, dok promjer rotacije treba biti što manji, obično 11-15 cm. Rezultat scintigrafije jest scintigram, dvodimenzijski prikaz raspodjele radioaktivnosti u organu ili tijelu. Scintigram vizualno tumačimo na temelju izgleda striatuma, pri čemu bi bilo idealno da rekonstruirane snimke pokazuju transaksijalne presjeke paralelne s prednjom i stražnjom komisurnom linijom. Korištenjem drugih tehnika, kao što je tomografija, moguće je dobiti i slikovni prikaz trodimenzionalne raspodjele (6, 15, 17).

Gama-kamera i SPECT su uređaji za snimanje u nuklearnoj medicini. Kao detektor gama zračenja koriste scintilacijski detektor, izrađen od kristala NaI(Tl). Scintigraf je zapravo brojačka sonda – mehanički se pomiče iznad tijela ispitanika, a izmjerena razina radioaktivnosti se prevodi u slikovnu informaciju pomoću pisaača u boji ili na fotografskom filmu. Prema svojoj izvedbi, gama-kamera može biti statička planarna ili tomografska. Planarna gama kamera ima jedan detektor, koji u fiksnom položaju snima dio tijela. Za razliku od toga, gama kamera za tomografska snimanja može imati jedan, dva, pa i više detektora koji se rotiraju oko tijela. Planarni scintigram nema informaciju o dubini prikazane radioaktivnosti, koja se može dobiti tek tomografskim slikanjem. Nuklearnomedicinska tomografija razvila se u cilju poboljšanja omjera između zabilježenog signala i šuma, a nazivamo ju emisijskom kompjutoriziranom tomografijom (6).

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- 1) ispitati broj scintigrafija dopaminskih receptora mozga vremenskog perioda od jedne godine (od siječnja 2022. do siječnja 2023.) učinjenih na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Osijek
- 2) izračunati udio pozitivnih scintigrafija dopaminskih receptora mozga kod Parkinsonove bolesti u ukupnom broju učinjenih, te raspodjelu uputnih dijagnoza kod tih pacijenata
- 3) ispitati postoji li povezanost pozitivnih nalaza scintigrafija dopaminskih receptora sa spolom i dobi pacijenata
- 4) ispitati postoji li povezanost lokalizacije (lijevo – desno) nalaza sa spolom pacijenata
- 5) ispitati postoji li povezanost tjelesne mase s aktivnosti primijenjenog radiofarmaka

3. MATERIJAL I METODE

3.1 Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija koja se koristila postojećom medicinskom dokumentacijom pacijenata s Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja.

3.2 Ispitanici

Ovo istraživanje obuhvaća pacijente obaju spolova i svih dobnih skupina, s različitim uputnim dijagnozama, kojima je učinjena scintigrafija dopaminskih receptora u razdoblju od siječnja 2022. do siječnja 2023. godine. Scintigrafija je učinjena u KBC-u Osijek, na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja. U svrhu očuvanja privatnosti, korišten je sistem šifriranja koji onemogućava utvrđivanje identiteta osobe čiji su podaci korišteni.

3.3 Metode

Podaci relevantni za ovu studiju prikupljeni su iz arhive postojeće medicinske dokumentacije Kliničkog zavoda za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja u KBC-u Osijek. Scintigrafija je učinjena pomoću ^{123}I -ioflupan radiofarmaka na uređajima Siemens e-Cam (Siemens, Njemačka) (Slika 1.) ili GE Optima (GE Healthcare, Illinois, SAD) (Slika 2.), a scintigrami su obrađeni pomoću programskih sustava SyngoMI VA50B (Siemens, Njemačka) ili Xeleris (GE Healthcare, Illinois, SAD).



Slika 1. Siemens e-Cam gama kamera (izradila autorica)



Slika 2. GE Healthcare Optima NM/CT 640 SPECT/CT (izradila autorica)

3.4 Radiofarmak i primjena radiofarmaka

Pripravke radionuklida koje primjenjujemo u nuklearnomedicinskoj dijagnostici za ispitivanje morfološke strukture organa, ispitivanje funkcije ili za liječenje, nazivamo radiofarmacima. Riječ je o radiofarmaceutskim pripravcima određenog sastava, radiokemijske i kemijske čistoće, koji trebaju biti apirogeni i sterilni. Mogu biti jednostavnog ili složenog kemijskog sastava. Složeni radiofarmak podrazumijeva složeni kemijski spoj obilježen radionuklidom. Svojstva reaktivnog dijela radiofarmaka (farmaka) određuju mehanizam distribucije i lokalizacije radiofarmaka u organizmu. Radiofarmaci se u području nuklearne medicine najčešće koriste u dijagnostičke svrhe, pa je efektivnu dozu zračenja potrebno smanjiti na najmanju moguću. Doza zračenja određena je fizikalnim svojstvima radiofarmaka, kao što su vrijeme poluraspada ili biološko vrijeme eliminacije (6).

Jod-123 dobiva se ozračivanjem telura-122 ili telura-123 u ciklotronu. S obzirom na kratko vrijeme poluraspada, koje iznosi 13,3 sati, i monokromatsku emisiju zračenja, ozračivanje ispitanika je znatno niže, pa se u dijagnostičkim postupcima mogu uporabiti veće aktivnosti da bi se dobili kvalitetniji scintigrami. ¹²³I-ioflupan, analog kokaina s visokim afinitetom vezanja na presinaptički dopaminski transporter (DaT), namijenjen je za korištenje u scintigrafiji striatuma pri dijagnostici PB-i (1, 6).

Ovaj radiofarmak dolazi kao gotova otopina za injekciju i ne zahtjeva pripremu na odjelu. Jedan mililitar DaTSCAN bezbojne otopine sadrži 74 MBq ioflupana, s pomoćnim tvarima kao što su etanol, acetatna kiselina, natrijev acetat i voda za injekcije. Otopina može doći kao jednodozna bočica od 2,5 ml ili 5 ml. Koristi se bez razrjeđivanja. Otopina se ne zamrzava i čuva na temperaturi ispod 25°C (15).

3.5 Metodologija scintigrafije dopaminskih receptora mozga

DaTSCAN otopina sadrži radioligand dopaminskog transportera i primjenjuje se za procjenu presinaptičkog strijatalnog unosa u bazalne ganglije mozga. DaTSCAN se dostavlja u bočicama s 2,5 ml ili 5 ml otopine i primjenjuje se intravenski, injekcijom. Barem jedan sat prije injekcije potrebno je primijeniti blokadu štitne žlijezde. Sa snimanjem je idealno započeti 3 sata nakon primjene ioflupana, tako da se, po potrebi, snimanje može ponoviti.

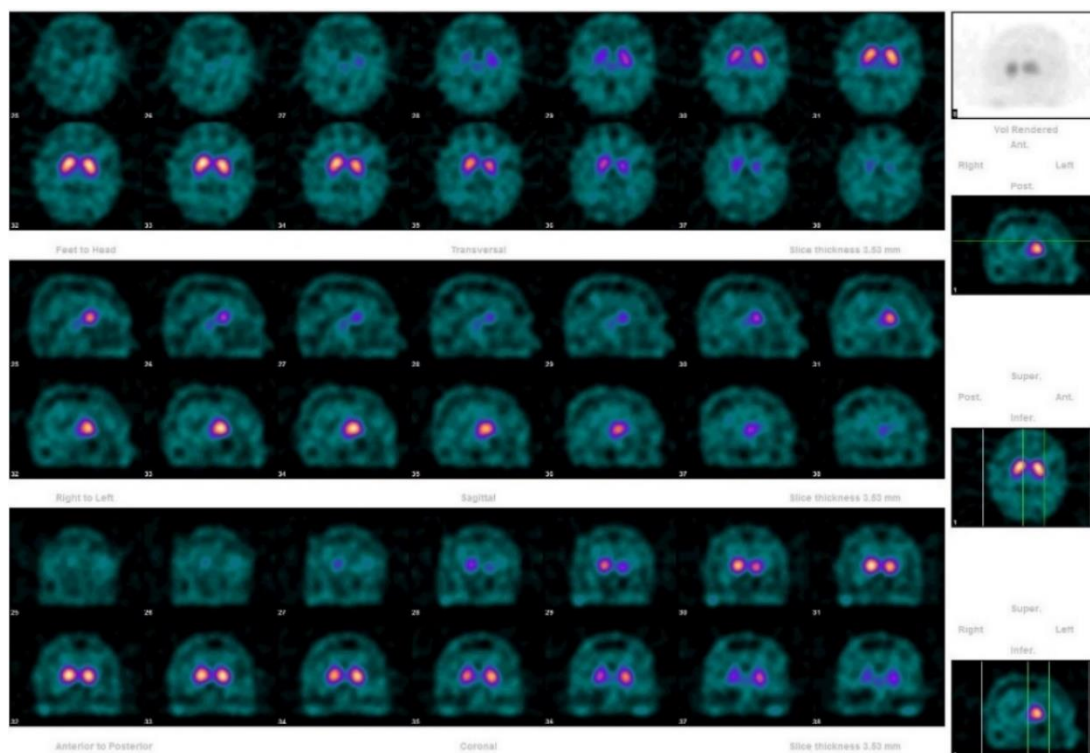
Tijekom snimanja, pacijentu se mora osigurati maksimalna udobnost, koja zapravo utiče na kvalitetu slike. Koristi se naslon za glavu, koji osim udobnosti, smanjuje kretanje

pacijenta. Optimalan polumjer rotacije iznosi 11 - 15 cm i kameru treba postaviti što bliže pacijentove glave, iznad razine uha, a tako da snimkom ne zahvate žlijezde slinovnice. Moguće je rotirati detektore radi provjere da orbita skenera ne dodiruje pacijentova ramena. Preporučeno je najdulje snimati do 45 minuta. Ukoliko se koristi kamera s dvije glave, radi se 120 projekcija, 30 sekundi po prikazu. Troglava kamera također radi 120 projekcija, s 20 sekundi po prikazu.

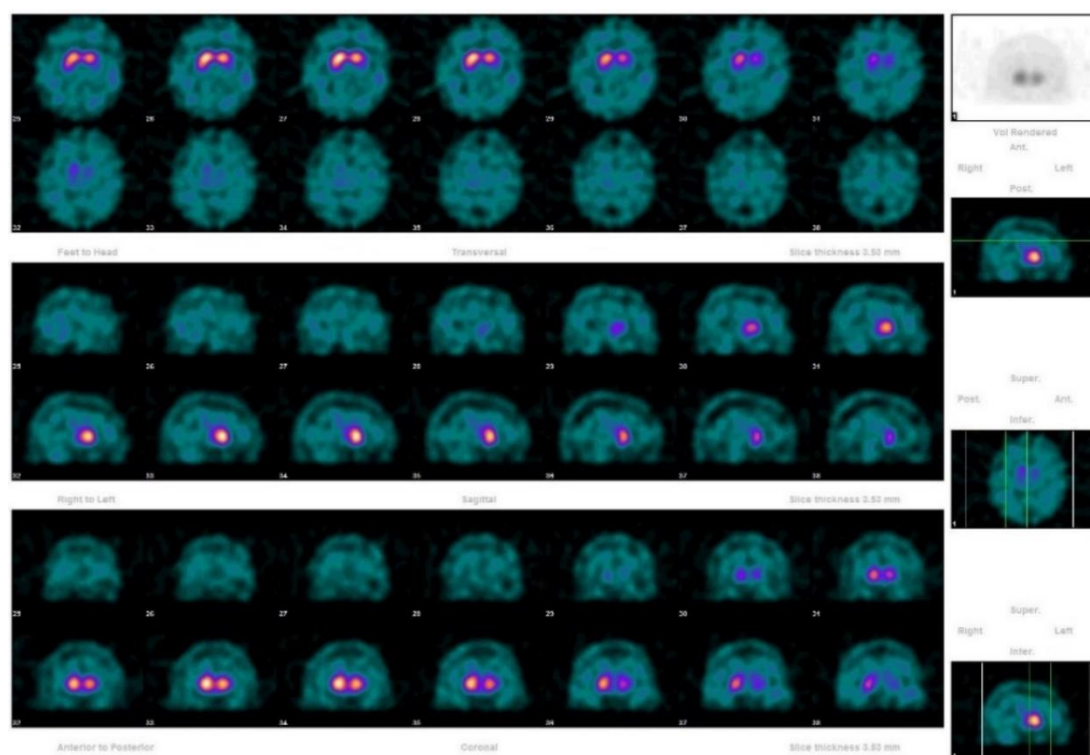
Neobrađeni podaci se prvotno prikazuju kao filmska petlja zbog provjere kretanja. Slijedi rekonstrukcija slike, na kojoj treba provjeriti asimetriju. Ako je asimetrija vidljiva, na slikama će biti potrebno ispraviti nagib. Tumačenje slike preporučuje se iz skupa poprečnih presjeka.

Razlikovanje normalne i abnormalne distribucije se prvenstveno temelji prema obliku. Poprečni presjek kroz striatum kod zdravog pacijenta pokazuje dva simetrična područja u obliku zareza ili polumjeseca jednakog intenziteta (Slika 3.). S druge strane, u abnormalnom nalazu, slike mogu biti asimetrične ili simetrične, s nejednakim ili smanjenim intenzitetom koji može biti jednostrani (Slika 4.) ili obostrani (Slika 5.), ili čak dolazi do gubitka oblika polumjeseca. S obzirom da je na ovim snimcima teško ispraviti sliku ukoliko je bilo pokreta, neobrađeni podaci trebaju se provjeriti odmah, prije nego pacijent ode.

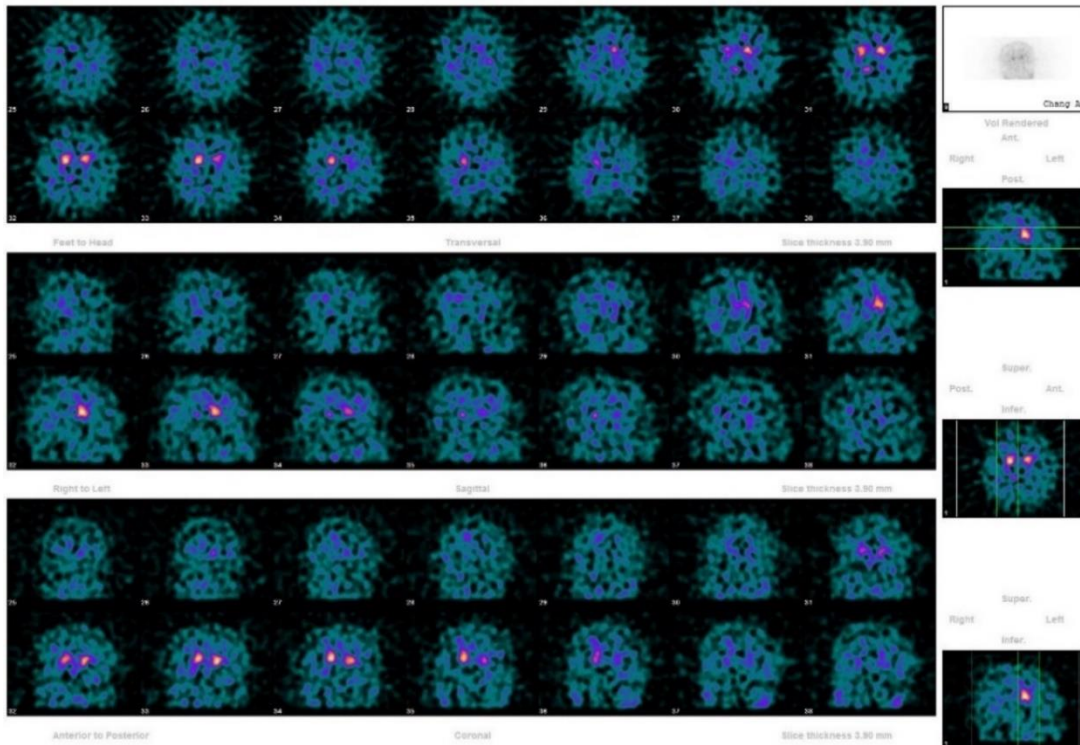
Vizualno tumačenje primarni je oblik interpretacije. Kao pomoć, može se još koristiti i semikvantitativna ocjena uz pomoć softvera s oznakom CE. On uspoređuje nakupljanje DaTSCAN-a u striatumu s referentnim nakupljanjem. U tumačenju snimaka može još biti korisna i ocjena omjera, kao što je omjer nakupljanja DaTSCAN-a u lijevom i desnom striatumu tj. simetričnost (15, 18, 19).



Slika 3. Nalaz scintigrafije dopaminskih receptora bez osobitosti, normalna distribucija (izradila autorica)



Slika 4. Nalaz scintigrafije dopaminskih receptora bez osobitosti desno, abnormalna distribucija lijevo (stupanj 2) (izradila autorica)



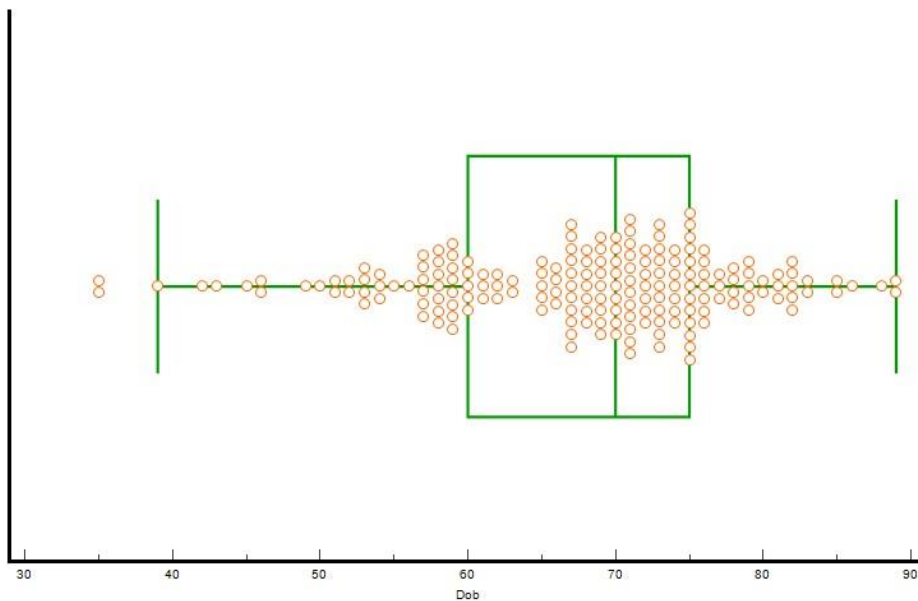
Slika 5. Nalaz scintigrafije dopaminskih receptora s abnormalnom distribucijom obostrano (stupanj 2) (izradila autorica)

3.6. Statističke metode

Kategorijski podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podaci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u suprotnom medijanom i granicama interkvartilnog raspona. χ^2 testom testirane su razlike kategorijskih varijabli. Razina statističke značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$, a program korišten za statističku analizu je MedCalc (inačica 22.006, Ostend, Belgija). Rezultati su prikazani tablično ili odgovarajućim grafikonima.

4. REZULTATI

U ovoj studiji analizirane su sve učinjene scintigrafije dopaminskih receptora mozga u razdoblju od siječnja 2022. do siječnja 2023. u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja u KBC-u Osijek. Od ukupno 189 učinjenih scintigrafija dopaminskih receptora mozga, 97 je pokazalo pozitivnost nalaza barem na jednoj strani, što znači da udio scintigrafija dopaminskih receptora kod Parkinsonove bolesti u ukupnom broju scintigrafija iznosi 51,32 %. Središnja vrijednost (medijan) dobi svih ispitanika je 70 godina, interkvartilnog raspona od 60 do 75 godina. Najmlađi ispitanik imao je 35, a najstariji 89 godina (Slika 6.).



Slika 6. Broj slučajeva scintigrafija dopaminskih receptora u odnosu na dob pacijenta. Središnja kutija prikazuje vrijednosti od donje do gornje kvartile (25 % i 75 %). Središnja linija predstavlja medijan dobi. Horizontalna linija pruža se od minimalne do maksimalne vrijednosti, s time da su „vanjske vrijednosti“ isključene. Vanjsku vrijednost definiramo kao vrijednost manju od donje kvartile minus 1,5 puta interkvartilni raspon. Točke predstavljaju sve pregledane nalaze.

Nije uočena značajna razlika u broju oboljelih od Parkinsonove bolesti između muških i ženskih pacijenata u odnosu na dob (χ^2 test, $P = 0,29$) (Tablica 1.).

Tablica 1. Broj oboljelih od Parkinsonove bolesti u odnosu na dob i spol

| Dob | Muški pacijenti | Ženski pacijenti | Ukupno | P* |
|------------|------------------------|-------------------------|---------------|-----------|
| 40-49 | 4 | 1 | 5 | 0,29 |
| 50-59 | 8 | 7 | 15 | |
| 60-69 | 15 | 15 | 30 | |
| 70-79 | 28 | 11 | 39 | |
| 80-89 | 4 | 4 | 8 | |

* χ^2 test

U odnosu na spol, više je muških pacijenata, njih 59 (60,8 %), od ženskih pacijenata kojih je 38 (39,2 %). S obzirom na lokalizaciju pozitivnog nalaza, bolesnike možemo podijeliti u tri skupine (oni koji su imali pozitivan nalaz samo na desnoj ili lijevoj strani, te na one koji su imali pozitivan nalaz na obje strane mozga). Na desnoj strani nalaz je pozitivan kod 16 (16,5 %) pacijenata, na lijevoj strani kod 35 (36,1 %) pacijenata, a na obje strane kod 46 (47,4 %) pacijenata.

Nije uočena značajna razlika u lokalizaciji nalaza između muških i ženskih pacijenata (χ^2 test, P = 0,77) (Tablica 2.).

Tablica 2. Lokalizacija nalaza u odnosu na spol

| Lokalizacija | Muški pacijenti | Ženski pacijenti | Ukupno | P* |
|---------------------|------------------------|-------------------------|---------------|-----------|
| Desna strana | 11 | 5 | 16 | 0,77 |
| Lijeva strana | 21 | 14 | 35 | |
| Obje strane | 27 | 19 | 46 | |
| Ukupno | 59 | 38 | 97 | |

* χ^2 test

Prema uputnim dijagnozama svih ispitanika, vidno najzastupljenija je bila grupa bolesti živčanog sustava s čak 102 (53,97 %) ispitanika. Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje, druga je vodeća uputna dijagnoza (Tablica 3.). Od ukupno 55 pacijenata s uputnom dijagnozom Parkinsonove bolesti (G20, G20.0), pozitivno ih je bilo 32 (58,18 %).

Tablica 3. Usporedba uputne dijagnoze kod ukupnog broja i kod pozitivnih pacijenata

| Uputna dijagnoza | Ukupni broj pacijenata | Broj pozitivnih pacijenata | Udio pozitivnih pacijenata |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| C, D – Neoplazme | 3 | 1 | 0,53 % |
| E – Endokrine, nutritivske i metaboličke bolesti | 1 | 0 | 0 % |
| F – Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja | 11 | 1 | 0,53 % |
| G – Bolesti živčanog sustava | 102 | 60 | 31,75 % |
| I – Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava | 10 | 7 | 3,7 % |
| J – Bolesti dišnog (respiracijskog) sustava | 1 | 0 | 0 % |
| K – Bolesti probavnog sustava | 1 | 1 | 0,53 % |
| M – Bolesti mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | 1 | 0 | 0 % |
| R – Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje | 51 | 22 | 11,64 % |
| Z – Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt s zdravstvenim ustanovama | 8 | 5 | 2,65 % |
| Ukupno | 189 | 97 | 51,32 % |

Prema uputnim dijagnozama pacijenata s pozitivnim nalazom scintigrafije kod Parkinsonove bolesti, kojih je 97 (51,32 % od svih ispitanika), također je najzastupljenija grupa bolesti živčanog sustava, s čak 60 (61,85 %) pacijenata. Neoplazme, mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja, te bolesti probavnog sustava broje svaka po jednog (1,03 %) pacijenta od onih s pozitivnim nalazima (Tablica 4.).

Nije uočena značajna razlika kod uputnih dijagnoza između muških i ženskih pacijenata s pozitivnim nalazom scintigrafije (χ^2 test, P = 0,69) (Tablica 4.).

Tablica 4. Uputne dijagnoze pacijenata s pozitivnim nalazom scintigrafije u odnosu na spol

| Uputna dijagnoza | Muški pacijenti | Ženski pacijenti | Ukupno | P* |
|--|-----------------|------------------|------------------|------|
| D – Neoplazme | 0 | 1 | 1 (1,03 %) | 0,69 |
| F – Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja | 1 | 0 | 1 (1,03 %) | |
| G – Bolesti živčanog sustava | 37 | 23 | 60 (61,85 %) | |
| I – Bolesti cirkulacijskog (krvožilnog) sustava | 4 | 3 | 7 (7,21 %) | |
| K – Bolesti probavnog sustava | 0 | 1 | 1 (1,03 %) | |
| R – Simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje | 14 | 8 | 22 (22,67 %) | |
| Z – Čimbenici s utjecajem na zdravstveni status i kontakt s zdravstvenim ustanovama | 3 | 2 | 5 (5,15 %) | |
| Ukupno | 59 | 38 | 97 (100%) | |

* χ^2 test

Aktivnost primijenjenog radiofarmaka u rasponu je od 2,5 mCi do 4,5 mCi, sa središnjom vrijednošću (medijan) od 3,02 mCi, interkvartilnog raspona od 3,00 mCi do 3,08 mCi. Kod najviše pacijenata (80,4 %) aktivnost primijenjenog radiofarmaka je između 3 do 3,4 mCi.

Nije uočena značajna razlika u aktivnosti primijenjenog radiofarmaka u odnosu na tjelesnu masu pacijenata (χ^2 test, P = 0,93) (Tablica 5.).

Tablica 5. Aktivnost radiofarmaka u odnosu na tjelesnu masu

| Tjelesna masa | 2,5 – 2,99 mCi | 3 – 3,49 mCi | 3,5 – 3,99 mCi | 4 – 4,49 mCi | 4,5 – 4,99 mCi | Ukupno | P* |
|---------------|----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------|------|
| 50-59 kg | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0,93 |
| 60-69 kg | 2 | 15 | 0 | 0 | 0 | 17 | |
| 70-79 kg | 5 | 15 | 1 | 0 | 0 | 21 | |
| 80-89 kg | 3 | 14 | 1 | 0 | 1 | 19 | |
| 90-99 kg | 3 | 12 | 0 | 0 | 0 | 15 | |
| 100-109 kg | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 | 12 | |
| 110-119 kg | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 120-129 kg | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 130-139 kg | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| Ukupno | 16 | 78 | 2 | 0 | 1 | 97 | |

* χ^2 test

5. RASPRAVA

Parkinsonova bolest je druga najčešća neurodegenerativna bolest, s oko 7 – 10 milijuna oboljelih diljem svijeta (10). U Hrvatskoj se broji oko 13 000 do 20 000 oboljelih (20). Parkinsonova bolest postaje sve većim javnozdravstvenim problemom zbog produljenja vijeka života i većeg broja starije populacije, koju bolest primarno zahvaća. Nuklearnomedicinska metoda koja može dovesti do dijagnoze Parkinsonove bolesti jest scintigrafija dopaminskih receptora tj. SPECT, korištenjem radiofarmaka ^{123}I -ioflupan.

Ova presječna studija obuhvatila je 97 pacijenata s Parkinsonovom bolešću kojima je učinjena scintigrafija dopaminskih receptora u razdoblju od siječnja 2022. do siječnja 2023. na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja u KBC-u Osijek. Postotak scintigrafija učinjenih kod oboljelih od PB-i u odnosu na sve učinjene scintigrafije dopaminskih receptora iznosi 51,32 %.

U ovoj studiji je među oboljelima uočeno više muškaraca. S obzirom na dob i spol nije uočena značajna razlika u pojavnosti. Najviše oboljelih zabilježeno je u dobnoj skupini od 70 do 79 godina. Slične su rezultate imali Willis i suradnici u istraživanju incidencije Parkinsonove bolesti u Sjevernoj Americi. Riječ je o meta procjeni prevalencije PB-i gdje su se koristili multinacionalni podaci iz trenutnih, ali i prošlih epidemioloških istraživanja. Očekivano, incidencija bolesti povećavala se s godinama i bila je veća među muškarcima. Zanimljivo je što omjer oboljelih prema spolu raste s godinama, tako da se kod mlađih od 60 godina primijetio manji omjer (21). Francuska nacionalna studija i meta analiza dovela je do istog zaključka, gdje je omjer kod mlađih od 50 godina iznosio 1.3, a kod starijih 1.5 (22).

Tumačenjem nalaza možemo uočiti različite oblike abnormalnosti. Može biti riječ o smanjenoj aktivnosti unilateralno - dakle, samo na lijevoj ili samo na desnoj strani striatuma ili bilateralno, koja može biti asimetrična ili simetrična. U ovom istraživanju, neznatno veći broj pacijenata imao je unilateralni nalaz. Druga retrospektivna studija dokazala je veći broj obostranih nalaza (23). Obje studije provedene su na relativno malom broju ispitanika, što ostavlja mjesta za još detaljnije istraživanje razlike pojavnosti nalaza desno, lijevo ili obostrano.

Bega i suradnici u svome istraživanju ispitivali su frekvenciju indikacija za DaT-SPECT. Utvrdili su da je najviše pacijenata upućeno na scintigrafiju radi razlučivanja Parkinsonove bolesti od esencijalnog tremora. To možemo povezati s ovom studijom - od svih ispitanika, najviše ih je pristupilo scintigrafiji zbog sumnje na Parkinsonovu bolest (grupa G),

a slijedile su dijagnoze esencijalnog tremora (grupa G) i nespecificiranog tremora (grupa R). Kod skoro jedne polovine ispitanika s dijagnozom esencijalnog tremora nije utvrđena PB, a 44,83 % ispitanika s dijagnozom nespecificiranog tremora stvarno je oboljelo od PB-i. Tako možemo formirati poveznicu da je i ovdje prema uputnim dijagnozama najčešće bilo riječ o razlučivanju neke vrste tremora i Parkinsonove bolesti. Dakle, DaT-SPECT pokazao se pouzdanim za razlučivanje ovih stanja (24).

Pojava radiofarmaka ^{123}I -ioflupan (DaTSCAN) od samog početka je nudila obećavajuće rezultate u diferencijaciji Parkinsonove od drugih bolesti sa sličnim simptomima. ^{123}I -ioflupan primjenjuje se u dozama od 3 mCi do 5 mCi, dok više doze nisu preporučljive. Ovaj trend aktivnosti radiofarmaka prate i ispitanici ove studije. Usporedivši aktivnost primijenjenog radiofarmaka u odnosu s tjelesnom masom ispitanika, uočeno je da nema značajne razlike.

Zaključno, scintigrafija dopaminskih receptora značajan je alat za kliničku dijagnostiku i liječenje. Osim što omogućava diferencijaciju PB-i od različitih stanja, ima veliki značaj u ranom otkrivanju bolesti. Uz razvoj i proširivanje saznanja iz područja genetike, kao i proširenja terapijskih mogućnosti, ova metoda omogućila bi liječenje u što ranijim fazama bolesti. Parkinsonova bolest ostavlja mjesta za brojna istraživanja, pa je već sada nekoliko oblika nove terapije u procesu kliničkog ispitivanja. Neka od tih obećavajućih terapijskih otkrića su terapija mezenhimalnim matičnim stanicama ili terapija fokusiranim ultrazvukom.

6. ZAKLJUČAK

Na osnovu provedenog istraživanja i dobivenih rezultata, dolazimo do sljedećih zaključaka:

- 1) od 189 učinjenih scintigrafija dopaminskih receptora mozga, 97 ih je učinjeno kod pacijenata s Parkinsonovom bolesti
- 2) u ukupnom broju, udio pozitivnih scintigrafija dopaminskih receptora mozga kod Parkinsonove bolesti iznosi 51,32 %, a najviše je pacijenata došlo s uputnom dijagnozom bolesti živčanog sustava
- 3) s obzirom na spol i dob pacijenata, nije uočena značajna razlika u broju oboljelih od Parkinsonove bolesti
- 4) s obzirom na lokalizaciju pozitivnog nalaza, uočeno je da se pojavljuju na desnoj strani, lijevoj strani ili obostrano, ali najčešće obostrano
- 5) nije uočena značajna razlika u lokalizaciji nalaza u odnosu na spol pacijenata
- 6) nije uočena značajna razlika u aktivnosti radiofarmaka u odnosu na tjelesnu masu pacijenata

7. SAŽETAK

CILJEVI ISTRAŽIVANJA: Ciljevi su bili ispitati broj scintigrafija dopaminskih receptora vremenskog perioda od jedne godine učinjenih na KZZNM KBCO, izračunati udio scintigrafija kod PB-i u ukupnom broju, kao i udio različitih uputnih dijagnoza, ispitati postoji li povezanost pojave PB-i sa spolom i dobi pacijenata i lokalizacije nalaza sa spolom, ispitati postoji li povezanost tjelesne mase s aktivnosti primijenjenog radiofarmaka.

NACRT STUDIJE: Presječna studija s povijesnim podacima.

MATERIJAL I METODE: Istraživanje obuhvaća pacijente obaju spolova i svih dobnih skupina kojima je učinjena scintigrafija DR-a od siječnja 2022. do siječnja 2023. godine. Podaci relevantni za ovu studiju prikupljeni su iz arhive postojeće medicinske dokumentacije KZZNM. Scintigrafija je učinjena pomoću ^{123}I -ioflupan radiofarmaka na uređajima Siemens e-Cam ili GE Optima, a scintigrami su obrađeni pomoću programskih sustava SyngoMI-VA50B ili Xeleris.

REZULTATI: Od ukupnog broja ispitanika s učinjenom scintigrafijom DR-a, njih 97 (51,32 %) ima PB. 60,8 % pacijenata su muškarci, dok je ženskih pacijenata 39,2 %. Medijan dobi svih ispitanika je 70 godina, interkvartilnog raspona od 60 do 75 godina. U najvećem broju slučajeva (47,4 %) nalaz je pozitivan obostrano. Bolesti živčanog sustava je najčešća uputna dijagnoza. Kod 80,4 % pacijenata aktivnost primijenjenog radiofarmaka je između 3 do 3,4 mCi.

ZAKLJUČAK: U ukupnom broju, udio scintigrafija DR-a kod oboljelih od PB-i iznosi 51,32 %. Analiza prikupljenih podataka nije pokazala značajne razlike u broju oboljelih s obzirom na spol i dob, u lokalizaciji nalaza u odnosu na spol ili aktivnosti radiofarmaka u odnosu na tjelesnu masu.

KLJUČNE RIJEČI: dopaminski receptor; Parkinsonova bolest; radiofarmak; scintigrafija

8. SUMMARY**SIGNIFICANCE OF DOPAMINE RECEPTOR SCINTIGRAPHY FOR THE
DIAGNOSIS OF PARKINSON'S DISEASE**

OBJECTIVES: The objectives were to examine the number of dopamine receptor scintigraphies performed at the Clinical Institute of Nuclear Medicine and Radiation Protection of KBC Osijek in the last year, to calculate the percentage of scintigraphies in patients with Parkinson's disease in the total number, as well as the percentage of different referral diagnosis, to determine the connection between patient's sex and age and Parkinson's disease occurrence, as well as the connection between patient's sex and the localization of findings, to determine the connection between body mass and applied radiopharmaceutical activity.

STUDY DESIGN: Cross-sectional study with historical data.

MATERIAL AND METHODS: The research subjects were patients of both sexes and all age groups who underwent dopamine receptor scintigraphy from January 2022 to January 2023. Relevant data were collected from the Clinical Institute of Nuclear Medicine and Radiation Protection medical records archive. Scintigraphy was performed using ¹²³I-Ioflupane on Siemens e-Cam or GE Optima. Scintigrams were processed using SyngoMI-VA50B or Xeleris software.

RESULTS: From the total number of subjects, 97 (51,32 %) patients with Parkinson's disease underwent dopamine receptor scintigraphy. 60,8 % are male patients, while 39,2 % are female. The age median of all the patients is 70 years, with interquartile range from 60 to 75 years. In most cases (47,4 %), findings localization was on both sides. Nervous system disease is the most common referral diagnosis. In 80,4 % of patients, applied radiopharmaceutical activity is between 3 and 3,4 mCi.

CONCLUSION: In a total number of cases, the share of dopamine receptor scintigraphy in patients with Parkinson's disease is 51,32 %. The analysis of the obtained data didn't show a significant difference in the occurrence regarding the patient's sex and age, in findings localization regarding the sex, or radiopharmaceutical activity regarding the patient's body mass.

KEYWORDS: dopamine receptor; Parkinson's disease; radiopharmaceutical; scintigraphy

9. LITERATURA

1. Mettler FA, Guiberteau MJ. Essentials of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 7. izd. Philadelphia: Elsevier; 2018.
2. Poeck K. Neurologija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2000.
3. Brinar V. i sur. Neurologija za medicinare. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019
4. Blanco A, Blanco G. Medical Biochemistry. 2. izd. San Diego: Academic Press; 2022.
5. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1998;78(1):189-225.
6. Dodig D, Kusić Z. Klinička nuklearna medicina. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
7. Hauser S. Harrison's Neurology in Clinical Medicine. 4. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
8. World Health Organization. Parkinson disease. Dostupno na adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>. Datum pristupa: 15.06.2023.
9. Parkinson's Foundation. Prevalence & Incidence. Dostupno na adresi: <https://www.parkinson.org/understanding-parkinsons/statistics/prevalence-incidence>. Datum pristupa: 15.06.2023.
10. Vuletić V. Parkinsonova bolest – nove spoznaje. *Medicus.* 2019; 28(1 Neurologija):27-32.
11. Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed).* [Internet]. 2014; S6(1): 65–74.
12. Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2021; 20(5): 385–97.
13. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, i sur. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(12): 1591–601.
14. Brücke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz A, Küfferle B, i sur. Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991; 11(2): 220–8.
15. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstava lijeka. Dostupno na adresi: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/datscan-epar-product-information_hr.pdf. Datum pristupa: 19.06.2023.

16. Akdemir ÜÖ, Tokçaer AB, Atay LÖ. Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and parkinsonian disorders. *Turk J Med Sci.* 2021; 51(2): 400-410.
17. Djang D, Janssen M, Bohnen N, Booij J, Henderson TA, Herholz K, i sur. SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with 123I-ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med.* 2012; 53(1):154–63.
18. GE Healthcare. A guide to reporting the image. Dostupno na adresi: <https://www.gehealthcare.co.uk/-/jssmedia/2e909077621e498797b2a20d7f42ee6e.pdf>. Datum pristupa: 26.06.2023.
19. GE Healthcare. A technologist's guide to DaTSCAN imaging. Dostupno na adresi: <https://www.gehealthcare.co.uk/-/media/global/products/files/nuclear-imaging-agents/datscan/jb01187uk-datscan-technologists-guide--digital-2.pdf?rev=-1>. Datum pristupa: 26.06.2023.
20. Udruga Parkinson i mi. Što je parkinsonova bolest? Dostupno na adresi: <https://www.parkinsonimi.com/o-bolesti/sto-je-parkinsonova-bolest/>. Datum pristupa: 26.06.2023.
21. Willis AW, Roberts E, Beck JC, Fiske B, Ross W, Savica R i sur. Incidence of Parkinson disease in North America. *NPJ Parkinsons Dis.* 2022; 8(1):170
22. Moisan F, Kab S, Mohamed F, Canonico M, Le Guern M, Quintin C, i sur. Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016; 87(9):952–7.
23. Silva C, Barros F, Matias F, Machado CM, Moreira FM, Cunha M, i sur. The clinical challenge of an unilateral abnormal uptake in datscan [abstract]. *Mov Disord.* 2022; 37(1)
24. Bega D, Gonzalez-Latapi P, Zadikoff C, Spies W, Simuni T. Is There a Role for DAT-SPECT Imaging in a Specialty Movement Disorders Practice?. *Neurodegener Dis.* 2015; 15 (2):81-86.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Barbara Klaić

Datum i mjesto rođenja: 8. travnja 2001., Orašje, BiH

Adresa: Vladimira Nazora 256, 32275 Bošnjaci

Mobitel: +385976181497

E-mail: klaicbarbara@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2007. – 2016. Osnovna škola Ruđera Boškovića, Donja Mahala, BiH

2016. – 2020. Srednja strukovna škola Orašje, smjer medicinski tehničar, Orašje, BiH

2020. – 2023. Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilišni prijediplomski studij Medicinsko laboratorijska dijagnostika