

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Leposava D. Brajković

**METABOLIČKI PROFIL
CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA
ODREĐEN POZITRONSKOM
EMISIONOM TOMOGRAFIJOM
POMOĆU 18 FLUORODEOKSIGLUKOZE
U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI
PARKINSONIZMA**

Doktorska disertacija

Beograd 2017.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE

Leposava D. Brajković

**FDG PET BRAIN METABOLIC PROFILE
IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF
PARKINSONISM**

Doctoral Dissertation

Belgrade 2017.

Mentor:

Akademik Prof. Dr Vladimir Kostić Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Komentor:

Prof. Dr Dragana Šobić Šaranović Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet

Članovi komisije:

1. Prof dr Marina Svetel, Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet
2. Prof dr Elka Stefanova, Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet
3. Doc dr Branislava Radović, Univerzitet u Prištini Medicinski fakultet sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Datum odbrane doktorske disertacije:

Veoma veliku zahvalnost izražavam mentoru akademiku prof. dr Valdimiru Kostiću na izboru teme, i podršci tokom izrade doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr Dragani Šobić Šaranović na mudrim savetima i svesrdnoj pomoći tokom izrade doktorske disertacije.

Veliku zahvalnost izražavam i svim kolegama Centra za nuklearnu medicinu i Neurološke klinike Kliničkog centra Srbije i Institute of molecular bioimaging and physiologi Milan Italy, koji su učestvovali u istraživanju.

Veliku zahvalnost dugujem svojoj porodici.

Ovaj rad posvećujem uspomeni na mog brata Luku.

**METABOLIČKI PROFIL CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA
ODREĐEN POZITRONSKOM EMISIONOM TOMOGRAFIJOM POMOĆU
18 FLUORODEOKSIGLUKOZE U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI
PARKINSONIZMA**

REZIME

Cilj ove studije preseka je da se kod različitih oblika neurodegenerativnog parkinsonizma: idiopatske Parkinsonove bolesti (IPB), multiple sistemske atrofije (MSA) i progresivne supranuklearne paralize (PSP), pozitronskom emisionom tomografijom (PET) pomoću 18-fluorodeoksiglukoze (FDG) odrede karakteristični, za bolest specifični obrasci regionalnog metabolizma glukoze u mozgu i proceni njihov značaj u diferencijalnoj dijagnozi ovih parkinsonih sindroma u kliničkoj praksi.

Metodologija: Studijsku populaciju je činilo 72 bolesnika sa neurodegenerativnim parkinsonizmom (50 muškaraca, 22 žene; starosti 61 ± 10 god.) koji su upućeni na FDG-PET pregled od strane neurologa eksperata za bolesti nevoljnih pokreta, Odeljenja za bolesti nevoljnih pokreta i neurodegenerativne bolesti, Neurološke klinike, Kliničkog centra Srbije. Selekcija i grupisanje bolesnika je izvršeno prema kliničkim dijagnozama postavljenim na osnovu važećih kliničkih dijagnostičkih kriterijuma. Dijagnoza IPB postavljena je kod 29 pacijenata (22 muškarca, 7 žena, starosti $60,8 \pm 10,4$ god.), MSA kod 20 pacijenata (8 muškaraca, 12 žena, starosti $56,3 \pm 5,6$ god.), PSP kod 21 pacijenta (18 muškaraca, 3 žene, starosti $67,3 \pm 5,3$ god.). U studiju su uključena i 2 pacijenta (1 žena, 1 muškarac, starosti $59,5 \pm 10,6$ god.) sa kortikobazalnom degeneracijom (KBD) kao retkim oblikom neurodegenerativnog parkinsonizma. Kod svih pacijenata je urađen detaljan neurološki pregled, procena težine i stadijuma bolesti, i ispitivanje kognitivnog i psihičkog statusa. FDG-PET snimanje je obavljeno prema standardnom protokolu za statičke studije mozga, PET/CT aparatom (Biograph 64 TruePoint, Siemens), 45-60 min nakon injekcije radiofarmaka (doza 121-185 MBq (3-5 mCi) 18F-FDG). 3D akvizicija sprovedena je u trajanju od 15 minuta (CT topogram, niskodozni CT (45 mAs) bez kontrasta, 18F-FDG-PET). Rekonstrukcija tomografskih (FDG-PET) scintigrama (transverzalnih, sagitalnih, frontalnih) je vršena iterativnom metodom (OSEM) uz korekciju na atenuaciju i rasejanje. Karakterističan obrazac regionalnog metabolizma glukoze dobijen je

kvalitativnom – vizuelnom analizom FDG-PET snimaka i kvantitativnom SPM (Statistic Parametric Mapping) analizom snimaka pojedinačnih pacijenata, kao i grupnom SPM analizom po dijagnozama (IPB, PSP i MSA). SPM analiza pojedinačnih snimaka je podrazumevala poređenje vrednosti nalaza svakog pacijenta za ceo mozak sa normalnim vrednostima kontrolne grupe (20 muškaraca, 30 žena, bez kognitivnih poremećaja, starosti 42 ± 12 god.) iz baze podataka INLAB WEB SPM servisa (analizom po vokselima, veličina vokselu $2 \times 2 \times 2$ mm) statističkim t-testom. Za SPM analizu pojedinačnih nalaza korišćen je t-test za dva uzorka i dobijene su t-mape relativnog hipometabolizma po vokselima pacijenta u odnosu na normalne vrednosti kontrolne grupe (sa značajnošću odstupanja $p < 0,05$ sa korekcijom za multipla poređenja, na nivou vokselu). Karakteristični obrasci regionalnog metabolizma glukoze za pojedine parkinsonske sindrome (IPB, PSP, MSA) dobijeni su grupnom analizom, t-testom za jedan uzorak izvedenim na t-mapama hipometabolizma pojedinačnih pacijenata koji pripadaju određenoj grupi po finalnoj kliničkoj dijagnozi. Na ovaj način su dobijene t-mape regiona sa hipometabolizmom koji je zajednički za sve pacijente koji pripadaju istoj grupi (sa statističkom značajnošću $p < 0,05$ sa korekcijom za multipla poređenja, na nivou vokselu), kao karakterističan obrazac metabolizma za određenu dijagnozu. Radi procene dijagnostičke vrednosti FDG-PET metode, poređena je FDG-PET dijagnoza sa finalnom kliničkom dijagnozom. Izračunali smo konkordantnost-slaganje (% , kappa test) kliničke i FDG-PET dijagnoze za ceo uzorak i za specifične dijagnoze. Koristeći finalnu kliničku dijagnozu kao “zlatni standard” izračunali smo senzitivnost, specifičnost i tačnost FDG-PET metode.

Rezultati: Grupnom SPM analizom dobijeni su karakteristični, za bolest specifični obrasci regionalnog metabolizma glukoze kod različitih parkinsonskih sindroma:

- IPB karakteriše očuvan (normalan) metabolizam glukoze u bazalnim ganglijama (nukleus lentiformis), uz manje zone hipometabolizma kortikalno frontalno (medijalno, polarno, dorzolateralno) kod IPB sa dominantnim motornim simptomima bez kognitivnih poremećaja, i snižen metabolizam glukoze kortikalno frontalno, parijetalno, parijetotemporalno i parijetookcipitalno kod IPB sa demencijom.

- MSA karakteriše bilateralni hipometabolizam u nivou strijatuma (naročito putamena), moždanog stabla (ponsa) i cerebeluma uz manje zone sniženog metabolizma kortikalno frontalno i insularno.

- PSP karakteriše hipometabolizam glukoze frontalno (medijalno, dorzolateralno premotorno, polarno), insularno, u nivou strijatuma (više kaudatusa) obostrano, talamično obostrano i u nivou mezencefalona.

Na individualnom nivou, FDG-PET dijagnoza (dobijena vizuelnom i SPM analizom pojedinačnih snimaka) pokazala je IPB kod 27/29 pacijenata, MSA kod 18/20 pacijenata, PSP kod 19/21 i KBD kod 2/2 pacijenta.

Analizirali smo slaganje kliničke dijagnoze (kao "zlatnog standarda") i FDG-PET dijagnoze i dobili visok stepen slaganja za ceo uzorak i po specifičnim dijagnozama. Slaganje između FDG-PET dijagnoze i kliničke dijagnoze je utvrđeno kod 92% pacijenata ($\kappa = 0.88$ (95%CI 0,78, 0,97)), a po specifičnim dijagnozama 93% kod IPB, 90% kod MSA, 91% kod PSP i 100% kod KBD.

Odredili smo dijagnostičku vrednost FDG-PET dijagnoze izračunavši senzitivnost, specifičnost i tačnost za specifične dijagnoze. Analizirano po specifičnim dijagnozama (IPB, MSA, PSP) senzitivnost FDG-PET metode se kretala od 90% (PSP, MSA) do 93% (IPB), specifičnost od 93% (IPB), 94% (MSA) do 100% (PSP), dok je tačnost bila 93% (IPB, MSA) i 97% (PSP).

Ova studija je pokazala da različiti oblici neurodegenerativnog parkinsonizma (IPB, MSA, PSP, KBD) manifestuju različite, karakteristične, za bolest specifične FDG-PET metaboličke obrasce regionalnog metabolizma glukoze, koji se mogu koristiti u diferencijalnoj dijagnozi pojedinačnih pacijenata u kliničkoj praksi.

Naša studija je pokazala visoku dijagnostičku pouzdanost FDG-PET metode u diferencijalnoj dijagnozi različitih parkinsonih sindroma (IPB, MSA, PSP). Ovo proizilazi iz visokog stepena slaganja FDG-PET dijagnoze i finalne kliničke dijagnoze (92%). FDG-PET pokazuje visoku senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost (iznad 90%) za specifične dijagnoze, a takođe daje i dodatne informacije o kliničkim varijantama pojedinih sindroma (MSA-P vs. MSA-C, IPB sa demencijom vs. IPB sa motornim simptomima). Ovi naši nalazi potvrđuju rezultate prethodnih studija i ukazuju na značaj FDG-PET imidžinga kao korisnog dopunskog dijagnostičkog metoda za diferencijalnu dijagnozu parkinsonizma u neurološkoj kliničkoj praksi.

Zaključak: FDG-PET pokazuje karakteristične, za bolest specifične obrasce regionalnog metabolizma glukoze kod različitih neurodegenerativnih parkinsonih sindroma (IPB, MSA, PSP), koji mogu pomoći u diferencijalnoj dijagnozi pomenutih sindroma, sa visokom dijagnostičkom tačnošću. S obzirom da je FDG-PET dijagnostika poslednjih godina postala dostupna kliničarima, da je SPM analiza preko WEB servisa jednostavna za korišćenje, moguće je FDG-PET metodu (sa kvantitativnom SPM analizom snimaka) uvesti u neurološku kliničku praksu, kao pouzdan dopunski dijagnostički kriterijum za diferencijalnu dijagnozu neurodegenerativnog parkinsonizma (IPB, MSA, PSP).

KLJUČNE REČI:

Neurodegenerativni parkinsonizam, diferencijalna dijagnoza, FDG-PET, SPM analiza.

NAUČNA OBLAST:

Medicina, Neurologija, Nuklearna medicina.

UŽA NAUČNA OBLAST:

Nuklearna neurologija.

UDK:

FDG - PET BRAIN METABOLIC PROFILE IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PARKINSONISM

SUMMARY

The aim of this cross-section study is to determine a characteristic, disease-specific brain metabolic patterns using positron emission tomography (PET) with 18-fluorodeoxyglucose (FDG) in different forms of neurodegenerative parkinsonism: idiopathic Parkinson's disease (PD), Multiple System Atrophy (MSA), Progressive Supranuclear Palsy (PSP), and to estimate their importance in differential diagnosis of these Parkinsonian syndromes in clinical practice.

Methodology: The study population consisted of 72 patients with neurodegenerative parkinsonism (50 men, 22 women; age 61 ± 10 years) who were referred to FDG-PET imaging of the brain by movement disorder specialists from the Department for Movement Disorders and Neurodegenerative Disorders, Neurology Clinic, Clinical Centre of Serbia. The patients were selected and categorized according to clinical diagnosis, based on valid clinical diagnostic criteria. There were 29 patients with IPD diagnosis (22 males, 7 females, mean age 60.8 ± 10.4 year), 20 patients with MSA (8 males, 12 females, mean age 56.3 ± 5.6 year), and 21 patients were diagnosed with PSP (18 men, 3 women, age 67.3 ± 5.3 years). This study also included 2 patients (1 female, 1 male, age 59.5 ± 10.6 year) with corticobasal degeneration (CBD) as a rare form of a neurodegenerative parkinsonism. Detailed neurological examination was performed in all patients, with assessment of severity and the stage of the disease, testing cognitive and psychological status. The standard 18F-fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/Computed Tomography (FDG-PET/CT) static brain study was performed (with Biograph 64, True Point, SIEMENS) 45-60 min after the injection of the radiopharmaceutical ($121-185$ MBq (3-5mCi) dose of 18F-FDG, 3D mode, 1 bed, 15 minutes). Images were reconstructed using the iterative method (OSEM) and with attenuation and scatter correction. The characteristic pattern of regional glucose metabolism was obtained by qualitative visual assessment and quantitative SPM (Statistic Parametric Mapping) image analysis of the individual scans, but also group analysis based on the final clinical diagnosis (IPD, PSP and MSA). Quantitative voxel-based statistical image analysis was performed using Statistical

Parametric Mapping (SPM) methodology. To obtain hypometabolic maps for each patient, single-subject SPM analysis was performed by means of the voxel-based statistical comparison between patient's functional images and functional images of cognitively intact controls (20 men, 30 women, mean age 42 ± 12 years) from a database provided by the INLAB SPM web service. Single-subject analysis was performed using a two-sample t-test provided in the SPM package to test for relative 'hypometabolism' detected on each patient's FDG-PET image in comparison to the control dataset. This method shows regional differences in relative glucose metabolism by means of a t-statistics for each voxel (a threshold of $p < 0.05$, with corrections for multiple comparisons at a voxel-level). A second-level group analysis was performed on hypometabolic maps obtained by the single-subject analysis in order to achieve the disease-specific pattern of glucose metabolism for IPD, MSA, and PSP, as defined by the final clinical diagnosis. Specifically, one sample t-test provided in the SPM package was applied to single-subject hypometabolism contrast maps in order to define areas of hypometabolism common to all subjects in the final diagnostic groups, with each group tested against zero. These SPM t-maps were assessed at a threshold of $p < 0.05$, with correction for multiple comparisons at a voxel level. For the evaluation of the diagnostic value of FDG-PET findings, we compared FDG-PET diagnosis with the final clinical diagnosis. We calculated the concordance rate (% , kappa test) between the two diagnoses for the entire sample and each specific disease separately. Using final clinical diagnosis as the "gold standard", we further calculated sensitivity, specificity, and accuracy of FDG-PET imaging for diagnosing IPD, MSA, PSP.

Results: Characteristic disease-specific patterns of reduced glucose metabolism for different Parkinsonian syndromes were obtained by group SPM analysis:

- IPD was characterized by the preserved (normal) glucose metabolism in the basal ganglia (the nucleus lentiformis), with smaller zones of hypometabolism in frontal cortex (medial, polar, dorsolateral) in IPD with motor symptoms and without cognitive impairment, and reduced glucose metabolism in frontal, parietal, parietotemporal and parietooccipital regions in the group of IPD with dementia.

- MSA is characterized by bilateral hypometabolism in the striatum (especially putamen), brain stem (pons) and in the cerebellum with smaller zones of the reduced metabolism in the frontal cortex and insula.

- PSP is characterized by glucose hypometabolism in the frontal (medial, dorsolateral premotor, polar) and insular level, and also level of the striatum (especially caudate), thalamus and midbrain.

At the individual level, FDG-PET diagnosis (obtained by visual and SPM analysis of individual scans) showed IPB in 27/29 patients, MSA in 18/20 patients, PSP in 19/21 and CBD in 2/2 patients.

We analyzed concordance of clinical diagnosis as the „gold standard“ and FDG-PET diagnosis and found a high level of agreement between the two diagnosis for the whole sample and in terms of the specific diagnoses.

The concordance between FDG-PET and clinical diagnosis was 92% (kappa = 0.88 (95%CI 0.78, 0.97)) in the overall sample, and, in terms of specific diagnosis, 93% in IPD, 90% in MSA, 91% in PSP, and 100% in CBD.

We have determined the diagnostic value of FDG-PET imaging diagnosis calculating sensitivity, specificity and accuracy for the specific diagnosis. When analyzed according to the specific diagnoses (IPB, MSA, PSP), the sensitivity of FDG-PET method ranged from 90% (PSP, MSA) to 93% (IPD), and specificity from 93% (IPD) to 94% (MSA) and 100% (PSP); accuracy was 93% (IPD, MSA) and 97% (PSP).

This study demonstrated that various forms of neurodegenerative parkinsonism (IPD, MSA, PSP, CBD) manifested different characteristic, disease-specific FDG-PET metabolic patterns of regional glucose metabolism, which can be used for differential diagnosis of individual patients in clinical practice.

Our study has shown high diagnostic reliability of FDG-PET method in the differential diagnosis of various Parkinsonian syndromes (IPD, MSA, PSP). This is supported by the high rate of agreement between the FDG-PET and final clinical diagnosis (92%), and also by high sensitivity, specificity, and accuracy values (> 90%). Our findings confirm the results of previous studies and indicate the importance of FDG-PET imaging as a useful adjunct diagnostic tool for differential diagnosis of parkinsonism in neurological clinical practice.

Conclusion: FDG-PET has shown characteristic, disease-specific patterns of regional glucose metabolism in a variety of neurodegenerative Parkinsonian syndromes (IPD, MSA, RSA), which can be useful in the differential diagnosis of the aforementioned syndromes, with high diagnostic accuracy. Given that the FDG-PET

diagnostics in recent years has become available for clinicians, that the SPM analysis via Web services is easy to use, it is possible to introduce this imaging method (FDG-PET/CT with computer assisted SPM analysis) to neurological clinical practice for the accurate differential diagnosis of parkinsonian syndromes as a reliable additional diagnostic criterion.

KEY WORDS:

Neurodegenerative parkinsonism, differential diagnosis, FDG-PET, SPM analysis.

SCIENTIFIC FIELD:

Medicine, Neurology, Nuclear Medicine.

CONSTRUCTED SCIENTIFIC FIELD:

Nuclear neurology.

Clasification No:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Parkinsonizam i Parkinsonova bolest	1
1.2. Parkinsonova bolest	3
1.2.1. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza Parkinsonove bolesti	9
1.3. Atipični parkinsoni sindromi	11
1.3.1. Multipla sistemska atrofija	11
1.3.2. Progresivna supranuklearna paraliza	16
1.3.3. Kortikobazalna degeneracija	20
1.4. Dopunske dijagnostičke metode u dijagnostici Parkinsonove bolesti i parkinsonizma	20
1.4.1. Funkcionalni neuroimidžing u diferencijalnoj dijagnostici Parkinsonove bolesti	26
1.4.2. Pozitronska emisiona tomografija pomoću FDG u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma	32
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	35
3. METODOLOGIJA	36
3.1. Studijska populacija	36
3.2. FDG-PET/CT snimanje - akvizicija, rekonstrukcija, kvalitativna i kvantitativna analiza nalaza	38
3.3. Statistička analiza	41
4. REZULTATI	42
4.1. Karakteristike studijske populacije	42
4.2. Karakteristični metabolički obrasci za pojedine oblike parkinsonizma	42
4.3. Dijagnostička vrednost FDG-PET nalaza	45
5. DISKUSIJA	51
6. ZAKLJUČCI	60
7. LITERATURA	61

1. UVOD

1.1. Parkinsonizam i Parkinsonova bolest

Parkinsonizam je klinički sindrom koji karakteriše kombinacija kardinalnih motornih simptoma: bradikineza, rigiditet, tremor u miru i posturalna nestabilnost. Za dijagnozu ovog sindroma je neophodno prisustvo najmanje dva od ovih simptoma. Patomorfološka osnova ovog sindroma je poremećaj nigrostrijatnih dopaminergičkih mehanizama, bilo da je u pitanju pražnjenje dopaminergičkih sinapsi (rezerpin, tetraabenazin), blokada dopaminergičkih receptora strijatuma (neuroleptici), metabolička oštećenja, strukturne promene (hidrocefalus, tumori), ili degenerativni procesi koji zahvataju presinaptičke nigrostrijatne dopaminergičke projekcije ili sam strijatum [1]. Shodno tome parkinsonizam se klasifikuje kao: primarni - idiopatska Parkinsonova bolest (IPB), sekundarni ili simptomatski, atipični parkinsoni sindromi (APS) („parkinsonizam plus sindromi“), parkinsonizam u okviru heredodegenerativnih bolesti kao deo kliničke slike i kao psihogeni parkinsonizam. Idiopatska Parkinsonova bolest je najčešći uzrok parkinsonizma. Spora progresija bolesti, unilateralna prezentacija sa asimetričnim znacima, tremor u miru i dobar odgovor na preparate levo dope podržavaju dijagnozu idiopatske Parkinsonove bolesti. Druge forme neurodegenerativnog parkinsonizma su atipični parkinsoni sindromi: multisistemska atrofija (MSA), progresivna supranuklearna paraliza (PSP), kortikobazalna degeneracija/kortikobazalni sindrom (KBD/KBS) (Tabela 1). Parkinsonizam se ređe viđa i kod drugih bolesti kao što je Alzheimerova bolest ili kod demencije Lewyjevih tela.

Diferencijalna dijagnoza parkinsonizma, posebno parkinsonih sindroma neurodegenerativne etiologije (IPB, MSA, PSP, KBS) i pored primene čitavog niza savremenih dijagnostičkih postupaka i dalje predstavlja izazov za neurologe, naročito u ranoj fazi bolesti.

Tabela 1. Klasifikacija parkinsonizma

- PRIMARNI PARKINSONIZAM:
 - Idiopatska Parkinsonova bolest
- ATIPIČNI PARKINSONI SINDROMI - „PARKINSONIZAM PLUS SINDROMI“
 - Multisistemska atrofija
 - Progresivna supranuklearna paraliza
 - Kortikobazalna degeneracija
- SEKUNDARNI PARKINSONIZAM:

Infektivni uzroci

letargički encefalitis i druge virusne infekcije
AIDS, PML
prionske bolesti
neurosifilis
toksoplazmoza

Toksični uzroci

ugljen monoksid
cijanid
ugljendisulfid
mangan
MPTP

Jatrogeni uzroci

neuroleptici
atipični antipsihotici
blokatori dopaminskih receptora
lekovi koji snižavaju nivo dopamina
valproat, blokatori Ca kanala, amjodaron

Metabolički uzroci

hipoksija
hiperparatireoidizam
familijarna kalcifikacija bazalnih ganglija
ekstrapontina mijelinoliza
hronično oštećenje jetre

Trauma glave

hronični subduralni hematom
trauma srednjeg mozga

Ekspanzivne, strukturne lezije

tumori
arterio-venske malformacije
normotenzivni hidrocefalus

Vaskularne lezije

multi-infarktne stanja
leukoarajoza

- PARKINSONIZAM U OKVIRU DRUGIH HEREDODEGENERATIVNIH BOLESTI
 - Huntingtonova bolest
 - SCA
 - FTD-P-17
 - neuroakantocitoza
 - hemiatrofija-hemiparkinsonizam
 - dentatorubropalidalna atrofija
 - Wilsonova bolest
 - Alzheimerova bolest
 - Demencija Lewyjevih tela
- PSIHOGENI PARKINSONIZAM

1.2. Parkinsonova bolest

Primarni parkinsonizam ili idiopatska Parkinsonova bolest (IPB) je najčešće neurodegenerativno oboljenje koje se klinički ispoljava progresivnim parkinsonizmom, svaka pedeseta osoba starija od 60 godina boluje od ove bolesti. IPB je progresivno neurodegenerativno oboljenje koje karakteriše dopaminergički deficit u strijatumu predominantno u putamenu usled gubitka neurona pars compacta substantie nigre (SNc), prisustvo intraneuronalnih inkluzija-Levijevih tela u preostalim neuronima supstancije nigre i dobar odgovor na levodopu [2-5]. Ukoliko se isključi sekundarni parkinsonizam najčešće se postavlja dijagnoza IPB kod pacijenata sa parkinsonizmom. Ali samo oko 75% pacijenata sa parkinsonizmom dijagnostikovanih kao IPB zaista ima Parkinsonovu bolest potvrđenu autopsijom u kliničkopatološkim studijama [6,7]. MSA i PSP su najčešći APS i čine više od 80% pacijenata sa APS koji su inicijalno pogrešno dijagnostikovani kao IPB [5].

Prvi opis ove bolesti daje londonski lekar James Parkinson 1817god. u svojoj istorijskoj monografiji „An Essey on the Shaking Palsy” u kojoj daje prikaz kliničkih ispoljavanja bolesti (Slika 1). Iako je svoja detaljna zapažanja zasnovao na malom broju lično pregledanih bolesnika i nekoliko bolesnika koje je samo posmatrao na ulici kroz prozor svoje ordinacije, on opisuje kardinalne motorne znake bolesti: nevoljne

tremulozne pokrete ekstremiteta, smanjenu mišićnu snagu u miru, savijanje bolesnika unapred pri hodu, uz tendenciju da lako prelazi iz hodajućeg u trčaći ritam [8].

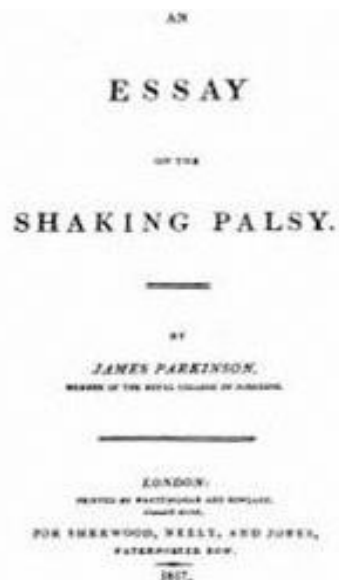
Na našim prostorima prvi prikaz bolesnika sa IPB dao je čuveni srpski pisac i lekar Laza K. Lazarević. U drugoj polovini XIX veka poznati francuski neurolog Jean Martin Charco opisuje i akinetsko - rigidnu formu bolesti i daje ime bolesti Parkinsonova bolest u čast londonskog lekara koji je prvi opisao.

Klinička slika Parkinsonove bolesti

Klasični opisi IPB navode kardinalne motorne znake IPB, a to su bradikineza, rigiditet, tremor u miru i posturalna nestabilnost, mada je bolest kompleksna sa brojnim neuropsihijatrijskim manifestacijama (kognitivnim, bihevioralnim), autonomnim, senzornim i skeletnomišićnim disfunkcijama [2].



Dr. James Parkinson (1755-1824)



Slika1. James Parkinson i naslovna strana njegove monografije „An Essay on the shaking palsy“

Bradikineza se definiše kao sporost u otpočinjanju voljnih pokreta sa progresivnim smanjenjem brzine i amplitude repetitivnih pokreta [9-12]. Smatra se da bradikineza predstavlja ključni problem bolesnika sa IPB koja u najvećoj meri doprinosi njihovoj motornoj funkcionalnoj onesposobljenosti. Klinički se na početku bolesti manifestuje kao sporost i nespretnost pri obavljanju svakodnevnih finih motornih radnji (zakopčavanje dugmadi, vezivanje pertli, korišćenje pribora za jelo, pisanje, brijanje)

obuhvatajući uglavnom distalne mišiće ekstremiteta, ali tokom trajanja bolesti bivaju zahvaćeni svi mišići. Manifestacija bradikineze je i gubitak sinkinetskih pokreta ruku pri hodu, gestikulacije tokom razgovora, psihomotorne ekspresije i mimike lica, smanjena učestalost treptanja, kao i specifični problemi sa hodom - takozvani motorni blokovi ili fenomen zaleđivanja (freezing). Započinjanje i brzina izvođenja čak i jednostavnih pokreta je usporeno, a najizraženije usporenje je kod onih aktivnosti koje zahtevaju repetitivne, simultane ili sekvencijalne pokrete. Bolesnika sa IPB karakterše hipomimično lice ili „lice-masko”, sa retkim treptanjem, često praćeno hipofonijom, dizartrijom i curenjem pljuvaćke iz uglova usana kao manifestacijama bradikineze. Usporen hod sitnim koracima i posebna forma poremećaja hoda motorni blokovi ili fenomen zaleđivanja kada je pacijent privremeno nesposoban da izvrši aktivni pokret, iznenada se ukoći, stopala „prilepljenih” za podlogu što traje nekoliko sekundi, a onda nastavi kretanje, takođe su manifestacije bradikineze.

Rigiditet oznaćava hipertoniju mišića u okviru IPB, koja se mođe manifestovati u svim grupama mišića (proksimalnim i distalnim), ravnomerno zahvata agonistićke i antagonistićke mišiće (npr. fleksore i ekstenzore), celim tokom pokreta [12]. Ovakva distribucija hipertonije ima za posledicu karakteristićan polođaj bolesnika sa IPB sa semiflektiranim trupom, nogama savijenim u kolenima i rukama savijenim u laktovima. Kod rigiditeta je otpor pri pasivnim pokretima stalan i podseća na „savijanje olovne šipke”(fenomen „olovne šipke”) ili se javlja kao naizmenićno pojaćanje i opadanje otpora (fenomen „zupćastog toćka” ili Negroov fenomen). Rigiditet u IPB najćešće poćinje unilateralno i nesumnjivo se povećava sa kontralateralnim pokretima („Fromentov” fenomen) čak i pri pasivnim pokretima suprotnog ekstremiteta. Rigiditet mođe često biti udrućen sa bolom, a bolno rame je jedna od najćešćih ranih manifestacija IPB, a pacijenti dugo budu pogrešno lećeni kao artritis [13,14].

Tremor kao kardinalni znak IPB je tremor u miru (statićki tremor), pri punoj relaksaciji ekstremiteta frekvence 4-6Hz. Tremor po pravilu poćinje asimetrićno na rukama, stereotipno se ispoljava kao alternirajuća gruba opozicija palca i drugih prstiju što asocira na „brojanje novca”, „pravljenje pilula”, ili „zavijanje duvana”[2,4]. Nakon poćetka na jednoj ruci tremor se širi na drugu ruku ili istostranu nogu. Kasnije u toku bolesti mođe zahvatiti donju vilicu, usne i jezik, a u kasnim fazama bolesti i glavu. Kod malog broja pacijenata (10%) tremor se mođe javiti jednostrano na nogama. U poćetku

bolesti tremor je intermitentan i najčešće se provocira uzbuđenjem. Tremor nestaje u snu. U toku trajanja bolesti epizode tremora postaju sve duže i u kasnim fazama bolesti postaje gotovo stalan. U IPB nije redak i posturalni i kinetički tremor posebno kod bolesnika sa ranijim početkom bolesti. Oko 50% bolesnika sa statičkim tremorom ima i posturalni tremor, dok oko 10% bolesnika ima isključivo posturalni tremor. Tremor je početni simptom IPB u oko dve trećine bolesnika, a prisutan je kod oko 75% bolesnika tokom celog toka bolesti. [7]. Tremor nije prisutan kod svih pacijenata sa IPB. Neke studije ukazuju da oko 11% pacijenata nikada nema tremor[15].

Posturalna nestabilnost kao posledica gubitka posturalnih refleksa koji kontrolišu održavanje uspravnog položaja tela i štite od padova prilikom promene položaja, obično predstavlja kasnu manifestaciju IPB. Obično prodje 5-5,5 god. od početka bolesti do pojave oštećenja posturalnih refleksa [16,17]. Pacijenti sa IPB tokom hoda pokazuju tendenciju savijanja do pada put napred (anteropulzija, propulzija), unazad (retropulzija) ili izuzetno retko u stranu (lateropulzija). Posturalna nestabilnost je povezana sa poremećajima hoda i najčešće se klinički manifestuje padovima i povredama kod pacijenata sa IPB što značajno doprinosi funkcionalnoj onesposobljenosti ovih bolesnika. Duga latenca od početka bolesti do pojave učestalih padova karakteriše IPB, za razliku od APS i pre svega PSP gde se padovi javljaju na početku bolesti.

Osim ovih osnovnih motornih simptoma i znakova IPB karakterišu i brojne nemotorne manifestacije: kognitivni poremećaji (blagi kognitivni poremećaj, demencija), bihevioralni poremećaji (depresija, apatija, anhedonija), autonomna disfunkcija (ortostatska hipotenzija, gastrointestinalni poremećaji, genitourinarna disfunkcija, poremećaji znojenja, kožne promene), bol i senzorni simptomi, olfaktivna disfunkcija, poremećaj sna, mišićno-skeletni poremećaji [2,4].

Tako da možemo zaključiti da je Parkinsonova bolest kompleksno neuropsihijatrijsko oboljenje, neurodegenerativne etiologije, u čijoj osnovi su multisistemski poremećaji koji se klinički manifestuju brojnim motornim i nemotornim simptomima.

Neuropatološka osnova IPB

U osnovi IPB je proces neurodegeneracije koji počinje decenijama pre ispoljavanja kliničkih manifestacija bolesti, zahvatajući različite regione mozga. Kliničke manifestacije bolesti (kardinalni motorni znaci na osnovu kojih se postavlja

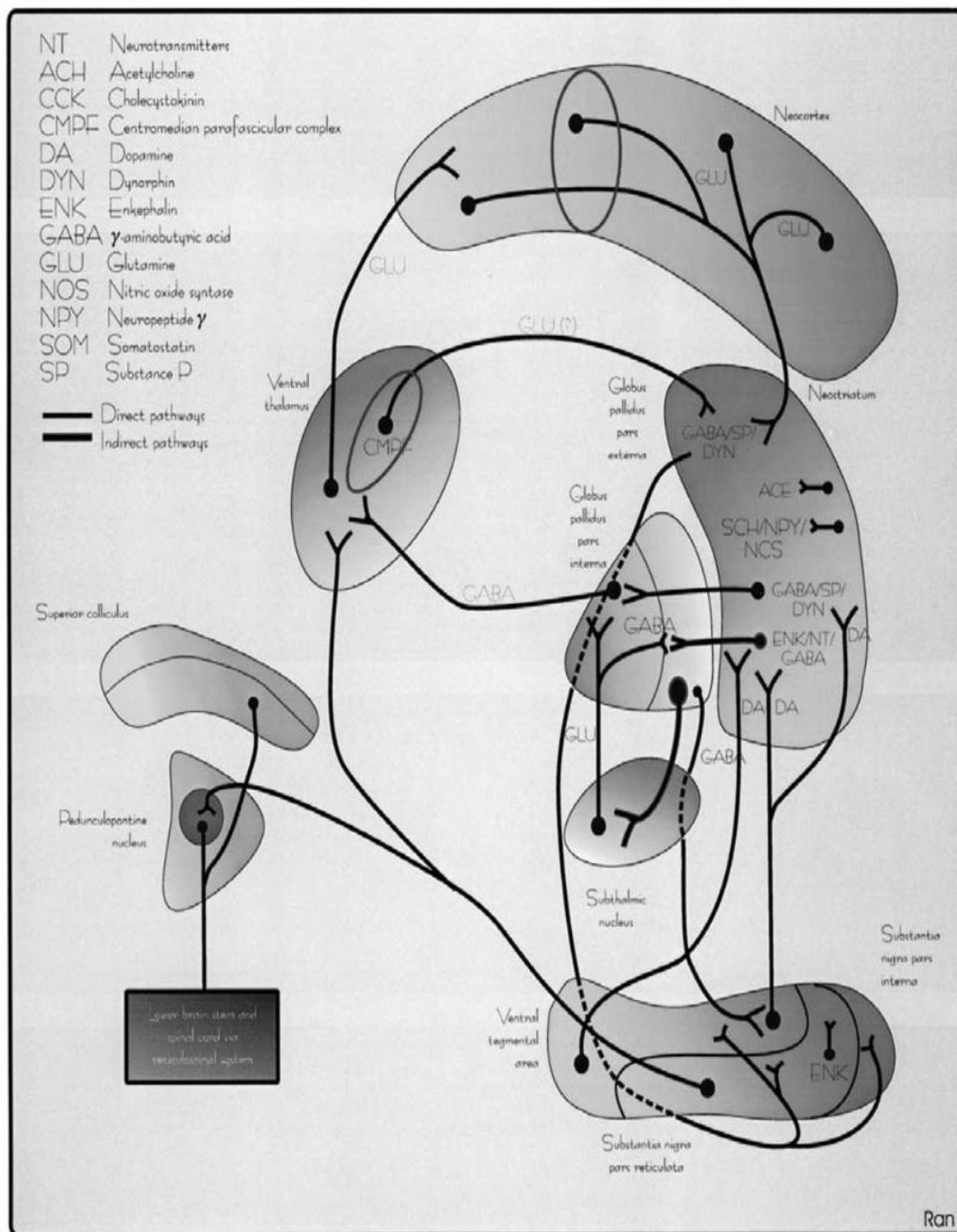
dijagnoza) ispoljavaju se kada se broj neurona substance nigre smanji za više od 50%, a koncentracija dopamina u strijatumu za više od 80% [18-21]. Brojne kliničko-epidemiološke i nuklearnomedicinske imidžing studije su ukazale na karakteristične nalaze u premotornoj fazi bolesti [22, 23].

Brakova hipoteza o patološkim stadijumima bolesti gde IPB prolazi kroz šest stadijuma takođe potvrđuje koncept postojanja dugotrajne premotorne faze bolesti. Proces neurodegeneracije sa stvaranjem intraneuronalnih depozita u vidu Lewy neurita i Lewyjevih telašaca (alfa sinukleinske inkluzije) počinje u predilekcionim mestima i napreduje kroz specifične, jasno definisane regione na predvidiv način u kaudorostralnom smeru [24, 26]. U prvom stadijumu po Braku, neurodegeneracijom su zahvaćeni bulbus olfactorius i nucleus dorsalis nervi vagi kao i neuroni mijenteričkog plexusa. Drugi stadijum karakteriše zahvaćenost struktura ponsa: locus ceruleus, kaudalna jedra rafe sistema, magnocelularni deo retikularne formacije. U trećem stadijumu je zahvaćena substantia nigra-pars compacta, amigdala, tegmentno pedunkulopontino jedro, rostralna jedra raphe sistema i hipotalamusno tuberomamilarno jedro. Na kraju trećeg stadijuma ispoljavaju se klasični motorni znaci IPB. U stadijumu 4 neurodegeneracija zahvata anteromedijalni temporalni mezokorteks i alokorteks. U stadijumu 5 biva zahvaćen i prefrontalni korteks i senzorni asocijativni neokorteks. Stadijum 6 podrazumeva zahvaćenost primarnog senzornog korteksa, premotornog korteksa, i čak primarnog motornog i senzornog korteksa.

Neurohemijska osnova IPB

IPB je primer neurološke bolesti u kojoj je specifični neurotransmitterski deficit povezan sa kliničkim ispoljavanjima. Osnovno oštećenje u IPB je progresivna degeneracija dopaminergičkih neurona u substantia nigra-pars compacta (SNc) sa posledičnom lezijom nigrostrijatnih projekcija i nedostatkom dopamina u nivou strijatuma u kome se te projekcije završavaju. Ovaj pad dopamina je posebno izražen u nivou putamena. [18-21]. Carlson je 1958god. otkrio vezu između nedostatka dopamina i IPB, a 1960 godine brojne studije pokazuju smanjenu koncentraciju dopamina u strijatumu kod IPB, što objašnjava efikasnost levo-dope kao „zlatnog standarda“ u lečenju ove bolesti [27-28]. Klinički se IPB ne ispoljava dok nivoi dopamina u strijatumu ne budu smanjeni za preko 80% svojih normalnih vrednosti, što odgovara

gubitku neurona u SNc od 50-60%. Oštećenje postoji u nešto manjem obimu i u drugim dopaminergičkim sistemima mozga u IPB. Mezokortikalni i mezolimbčki



Slika 2. Šematski prikaz kompleksne neuroanatomske i neurohemijske kontrole motorike. Preuzeto iz: Factor S, Weiner W. Parkinson's Disease 2008

dopaminergički sistemi sa gubitkom neurona u ventralnoj tegmentalnoj areji, peri i retrorubralnim regionima i deficitom dopamina od oko 50-60% u neokorteksu, amigdalama, n accumbensu i hipokampusu takođe postoje u IPB. Neurohemijsku osnovu bolesti čine poremećaji neurotransmisije u složenim kortiko-strijato-palido-talamo-kortikalnim neuronskim krugovima, sa dominantnim uticajem dopaminergičkog sistema. Međutim, tokom napredovanja bolesti, kako se proces neurodegeneracije širi, dolazi do oštećenja i drugih neurotransmiterskih sistema: noradrenergičkog, serotonergičkog, holinergičkog, gabaergičkog i brojnih neuropeptida što sve doprinosi obogaćivanju kliničke simptomatologije u odmaklim fazama IPB i smanjenoj reaktivnosti na dopaminomimetičku terapiju [30,31] (slika 2).

Etiopatogeneza i faktori rizika za IPB

Etiologija IPB i dalje je nejasna, ne zna se tačno šta je okidač započinjanja procesa neurodegeneracije dopaminergičkih neurona. Pominje se sadejstvo genetskih predisponirajućih faktora i faktora spoljne sredine. Opisuju se brojni mogući patofiziološki mehanizmi koji dovode do procesa neurodegeneracije i smrti neurona u IPB: ubrzano starenje, genetski mehanizmi, dejstvo toksičnih, infektivnih agenasa spoljne sredine, ponavljane traume, oksidativni stres i slobodni radikali, mitohondrijalna disfunkcija, glutamatna ekscitotoksičnost, nedostatak trofičkih faktora i apoptoza. Parkinsonova bolest je sporadično oboljenje, a samo oko 5-10% svih slučajeva se može objasniti do sada poznatim genskim mutacijama [32, 33]. Najznačajniji i najkonzistentniji faktor rizika za IPB je starenje [34]. Incidenca bolesti raste sa starenjem od 17,4 na 100 000 iznad 50-59 god. do 93,1 na 100 000 u intervalu od 70-79 god. [35]. Bolest se češće javlja kod muškaraca. Pušenje cigareta, konzumiranje kafe, alkohola i hipertenzija u obrnutoj su vezi sa rizikom od IPB.

1.2.1. Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza Parkinsonove bolesti

Dijagnoza IPB se zasniva na kliničkim kriterijumima. Definitivna dijagnoza IPB zahteva patohistološku potvrdu. Zaživotna dijagnoza IPB je klinička, odnosno zasniva se na kombinaciji neuroloških simptoma i znakova, brzini progresije bolesti, postojanju atipičnih simptoma i znakova, kao i reakciji na dopaminomimetičku terapiju. [2,3]. Klinička dijagnoza je posebno teška u ranoj fazi bolesti kada klinička slika nije kompletno ispoljena, u atipičnim slučajevima, kada se simptomi i znaci preklapaju sa

drugim parkinsonizam plus sindromima. Za postavljanje dijagnoze IPB u kliničkoj praksi i u naučnoistraživačkom radu koriste se dijagnostički kriterijumi Britanske Banke Mozgova Društva za Parkinsonovu Bolest (Queen Square Brain Bank Criteria) prema kojima se dijagnoza IPB postavlja u tri koraka [36].

Dijagnostički kriterijumi za postavljanje dijagnoze Parkinsonove Bolesti Britanske Banke Mozgova Društva za Parkinsonovu Bolest („Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank Criteria“)

I korak: Dijagnoza parkinsonog sindroma

- Bradikineza
- + najmanje još jedan od sledećih znakova
- Rigiditet
- 4-6Hz statički tremor

Posturalna nestabilnost koja nije izazvana primarnim vizuelnim, vestibularnim, cerebelarnim ili proprioceptivnim poremećajem

II korak: Ekskluzioni kriterijumi za IPB

- Anamneza o ponavljanim infarktima sa stepenastom progresijom kliničke slike parkinsonizma
- Anamneza o ponavljanim povredama glave
- Anamneza o preležanom encefalitisu
- Okulogirne krize
- Uzimanje neuroleptika u vreme pojave simptoma bolesti
- Remitentan tok bolesti
- Unilateralni simptomi posle 3god. trajanja bolesti
- Supranuklearna paraliza pogleda
- Cerebelarni znaci
- Rana pojava autonomne disfunkcije
- Rana pojava demencije sa oštećenjem memorije, govora i praksije
- Pozitivan znak Babinskog
- Prisustvo tumora mozga ili komunikantnog hidrocefalusa na CT
- Izostanak odgovora na visoke doze levodopa ukoliko je isključen malapsorpcioni sindrom
- Izloženost MPTP

III korak: Kriterijumi koji podržavaju dijagnozu IPB

- + najmanje tri od sledećih pomoćnih kriterijuma
- Unilateralni početak
- Statički tremor
- Progresivni tok
- Odličan odgovor na levodopa (70-100%)
- Dopa izazvane horeične diskinezije
- Hiposmia
- Vizuelne halucinacije

Nakon dijagnoze parkinsonizma (identifikacije osnovnih motornih znakova) isključuju se ostali mogući uzroci parkinsonizma u II koraku i u trećem koraku je potrebno identifikovati još tri pomoćna kriterijuma koji podržavaju dijagnozu IPB.

Kliničkopatološka studija Hughesa i saradnika je pokazala da retrospektivna primena ovih kriterijuma povećava tačnost kliničke dijagnoze IPB sa 76% na 82% sa senzitivnošću od 91,1% i specifičnošću od 98,6% [37]

1.3. Atipični parkinsoni sindromi

Multipla sistemska atrofija (MSA) i progresivna supranuklearna paraliza (PSP) su najčešći atipični parkinsoni sindromi (APS) koji čine 80% pacijenata pogrešno dijagnostikovanih kao IPB, dok je kortikobazalna degeneracija (CBD) veoma retka bolest.

1.3.1. Multipla sistemska atrofija

MSA je sporadično fatalno neurodegenerativno oboljenje odraslog doba, koje karakteriše kombinacija progresivnog parkinsonizma, autonomne disfunkcije, cerebelarnih poremećaja, piramidnih znakova različitog stepena izraženosti [38-40]. Bolest se češće javlja kod muškaraca (1,4:1). U zavisnosti od toga koja simptomatologija dominira, odnosno koje strukture mozga su najizraženije zahvaćene degenerativnim procesom Graham i Oppenheimer razlikuju: Strijatonigralnu degeneraciju gde kliničkom slikom dominira parkinsonizam, MSA parkinsoni tip (MSA-P), olivopontocerebelarnu degeneraciju gde prevlađuju cerebelarni poremećaji, MSA cerebelarni tip (MSA-C), oblik bolesti u kome dominiraju autonomni poremećaji-Shy

Dragerov sindrom. Bolest ima znatno bržu progresiju od IPB, slabo ili nikako ne reaguje na levodopa i gotovo 80% bolesnika nakon prvih 5god. od početka bolesti je veoma onesposobljeno ili vezano za kolica, a smrtni ishod nastupa prosečno nakon 7-9 god [41-42]. Neuropatološku osnovu MSA čini progresivni gubitak neurona i oligodendrocita u strijatonigralnim i olivopontocerebelarnim strukturama mozga i intermediolateralnim kolumnama kičmene moždine udružen sa prisustvom glijalnih intracitoplazmatskih alfa-sinukleinskih inkluzija (primarna alfa-sinukleinopatija). Prisustvo ovih intracitoplazmatskih inkluzija je potrebno za definitivnu dijagnozu bolesti „post mortem“. Oštećenje oligodendrocita ukazuje na primarno oštećenje bele mase u MSA. Hronično oštećenje glijalnih ćelija (oligodendrocita) remeti trofičke funkcije između oligodendrocita i aksona neurona što dovodi do neuronalnog oštećenja i smrti ćelija strijatuma praćeno dominantnim gubitkom postsinaptičkih dopaminergičkih receptora i izostankom reakcije na levodopu [43-45].

Bolest spada u retke bolesti sa prevalencom 4-5 slučajeva na 100 000 i incidencom od 0,6 obolelih na 100 000 stanovnika[46].

MSA ima brzu progresiju bolesti i fatalan ishod. Novije klasifikacije predlažu dva tipa MSA prema dominaciji simptoma i znakova: MSA-parkinsoni tip (MSA-P) i MSA-cerebelarni tip (MSA-C), iako kod obe forme postoji difuzna zahvaćenost neurodegeneracijom i strijatonigralnih i olivopontocerebelarnih struktura, samo različitog stepena izraženosti u različitim stadijumima bolesti [47,48].

MSA-P je forma u kojoj progresivni brzo napredujući parkinsonizam dominira kliničkom slikom i u ranim fazama bolesti je praktično nemoguće razlikovati je od IPB. Ipak postoje kliničke manifestacije koje ukazuju da se verovatno radi o MSA: neobjašnjivi rani padovi, posturalna nestabilnost, odsustvo tremora u miru, dizartrijska, rana pojava autonomnih poremećaja (genitourinarna disfunkcija, ortostatska hipotenzija), izražen anterokolis, hiperrefleksija, slab ili nikakav odgovor na levodopu, odsustvo herediteta, težih kognitivnih poremećaja, demencije, apraksije, supranuklearne oftalmoplegije. Parkinsonizam je obično akinetsko-rigidnog tipa, bez asimetrije koja postoji kod IPB, i bez klasičnog statičkog tremora po tipu „brojanja novca”, već je kod MSA-P prisutan posturalni tremor sa intencionim pogoršanjem ili akcioni tremor tokom celog pokreta. Bradikinezija i rigiditet su veoma izraženi, prisutna je progresivna anterofleksija vrata (anterokolis). Poremećaji hoda i rani padovi su prisutni usled ranog

oštećenja posturalnih mehanizama kod MSA. Cerebelarni znaci mogu biti različito izraženi (ataksija hoda, intencioni tremor, dismetrija, nistagmus). Mogu biti prisutni piramidni znaci. Autonomni poremećaji su često prisutni na početku bolesti i mogu prethoditi motornim poremećajima (impotencija je najčešći poremećaj kod muškaraca, urinarna inkontinencija ili retencija kod žena), posturalna hipotenzija sa ponavljanim sinkopama i inkontinencija stolice. Može biti prisutan mioklonus, teška dizartrijska, disfonija, disfagija, poremećaji spavanja (stridor, apnea u spavanju) i poremećaji disanja. MSA-P znatno brže napreduje od IPB i najčešće nakon prvih 5god. bolesnici su vezani za kolica, a trajanje bolesti je kraće od 10g [41,42]. Posebno je teško razlikovati ovu formu MSA od IPB u ranim fazama bolesti, jer može početi asimetričnim znacima kao IPB, i u početku reagovati na levodopa (ali je taj odgovor najčešće kratak 1-2 god.). Takođe je nekada teško razlikovati od PSP zbog ranih padova, tako da su pogrešne dijagnoze česte.

MSA-C karakteriše cerebelarna ataksija sa akinetsko-rigidnom formom parkinsonizma sa odsutnim ili tek naznačenim tremorom. Bolest može početi cerebelarnim znacima pa kasnije tokom trajanja ispoljiti znake parkinsonizma ili obrnuto, uz prisustvo autonomnih i piramidnih znakova. Kod ove forme bolesti procesom neurodegeneracije dominantno su zahvaćene olivopontocerebelarne strukture i u njima treba tražiti intracitoplazmatske inkluzije alfa sinukleinskih agregata.

MSA-P i MSA-C se mogu razlikovati u ranim fazama bolesti, ali se tokom trajanja bolesti simptomatologija obogaćuje i prepliće, tako da se u odmaklim stadijumima bolesti i ne mogu izdvojiti već govorimo o MSA [48].

Dijagnostički kriterijumi za MSA

Dijagnoza se postavlja na tri nivoa, definitivna, verovatna i moguća MSA [49].

Za definitivnu dijagnozu je potrebna histološka potvrda post-mortem prisustva široko rasprostranjenih alfa-sinukleinskih inkluzija (Papp-Lantos telašca) zajedno sa neurodegenerativnim promenama u strijatonigralnim ili olivopontocerebelarnim strukturama.

Kriterijumi za verovatnu MSA:

Sporadično, progresivno oboljenje odraslog doba (>30god.) koje karakteriše:

1. Autonomna disfunkcija-urinarna inkontinencija (nemogućnost zadržavanja mokraće i erektilna disfunkcija kod muškaraca) ili ortostatska hipotenzija (3min nakon ustajanja, sa padom od najmanje 30mm Hg sistolnog i 15mmHg dijastolnog pritiska) i

2. Parkinsonizam (bradikineza, rigiditet, tremor, posturalna nestabilnost) - slabo reaktivan na levo-dopu ili

3. Cerebelarni sindrom (ataksija hoda sa cerebelarnom dizartrijom, ataksija ekstremiteta ili cerebelarna okulomotorna disfunkcija)

Kriterijumi za moguću MSA:

1. Parkinsonizam (bradikineza, rigiditet, tremor, posturalna nestabilnost) - slabo reaktivan na levo-dopu ili

2. Cerebelarni sindrom (ataksija hoda sa cerebelarnom dizartrijom, ataksija ekstremiteta, ili cerebelarna okulomotorna disfunkcija)

3. Najmanje jedan znak autonomne disfunkcije (nejasna urgencija mikcije, učestalo nekontrolisano pražnjenje bešike, erektilna disfunkcija kod muškaraca ili značajna ortostatska hipotenzija koja ne dostiže vrednosti pada za verovatnu MSA i

Najmanje jedan dodatni kriterijum iz grupe:

Dodatni kriterijumi za moguću MSA

- Moguća MSA-P ili MSA-C
- znak Babinskog sa hiperrefleksijom
- stridor

Moguća MSA-P

- rapidno progresivni parkinsonizam
- loš odgovor na levodopu
- posturalna nestabilnost u 3god. od početka motornih simptoma
- ataksija hoda, cerebelarna dizartrija, ataksija ekstremiteta, cerebelarna okulomotorna disfunkcija
- disfagija u 5god. od početka motornih simptoma
- atrofija putamena, srednjeg cerebelarnog pedunkula, ponsa ili cerebeluma na MR
- hipometabolizam u putamenu, moždanom stablu ili cerebelumu na FDG-PET

Moguća MSA-C

- parkinsonizam (bradikineza i rigiditet)
- atrofija putamena srednjeg cerebelarnog pedunkula ili ponsa na MR
- hipometabolizam u putamenu na FDG-PET
- presinaptička strijatonigralna dopaminergička denervacija SPECT ili PET

Znaci koji podržavaju dijagnozu MSA:

orofacijalna distonija
disproporcionalni anterokolis
kamptohormia (znatna anterofleksija tela)
Pizza sindrom (laterofleksija tela)
kontrakture šaka ili stopala
inspiratorni stridor
značajna disfonija
značajna dizartrija
novo ili pojačano hrkanje
hladne ruke i noge
patološki smeh ili plač
jerki, mioklonički, posturalni,
akcioni tremor

Znaci koji ne podržavaju dijagnozu MSA:

klasični „zavijanje duvana” tremor
klinički signifikantna neuropatija
halucinacije koje nisu izazvane lekovima
početak posle 75god.
porodična anamneza o ataksiji ili
parkinsonizmu
demencija (DSM IV)
lezije bele mase karakteristične za MS

U zapadnim zemljama češća je MSA-P forma bolesti sa zastupljenošću od 66-82%, dok je u istočnim zemljama (Japan) češća MSA-C i javlja se kod 67% pacijenata. MSA spada u najteže neurodegenerativne bolesti i ima lošu prognozu. Bolest brzo napreduje. Prosečno preživljavanje je od 6,2-9,5 god od pojave prvih simptoma i nema razlike između MSA-P i MSA-C, ali MSA-P ima bržu progresiju funkcionalne onesposobljenosti. Ne postoji terapija koja može zaustaviti napredovanje bolesti. Kasniji početak bolesti ima kraće preživljavanje. Težina bolesti korelira sa stepenom gubitka strijatonigralnih neurona [47].

Bronhopneumonia (48%) i naprasna smrt (21%) su najčešći uzroci smrti. Urinarna disfunkcija dovodi do ponavljanih urinarnih infekcija kod oko 50% pacijenata sa MSA sa komplikacijama koje su čest uzrok smrtnog ishoda.

Diferencijalna dijagnoza MSA na osnovu kliničkih kriterijuma je teška u odnosu na IPB, posebno MSA-P jer praktično pokazuju iste kliničke manifestacije na početku bolesti. Savremeni pristup diferencijalnoj dijagnostici ovih bolesti podrazumeva primenu modernih dijagnostičkih procedura (MR, PET, SPECT)

1.3.2. Progressivna supranuklearna paraliza

PSP je retko neurodegenerativno oboljenje koje karakteriše progresivni simetrični parkinsonizam sa ranom posturalnom nestabilnošću i padovima, vertikalnom paralizom pogleda, disfagijom, dizartrijom, demencijom i prisustvom intracitoplazmatskih neurofibrilarnih klubadi (tau protein) u glijalnim ćelijama [50-55]. Bolest je izdvojena kao poseban klinički i patološki entitet 1964god (sindrom Steele-Richardson-Olszewsky) po autorima koji su opisali ovaj entitet. Smatra se da je ovo najčešća forma atipičnog parkinsonizma 5-6 slučajeva na 100 000, a 4-8% pacijenata sa parkinsonizmom ima PSP [58]. Često se pogrešno dijagnostikuje kao IPB. Brojne kliničko-patološke i epidemiološke studije su pokazale da je posebno teško razlikovati PSP od IPB u ranoj fazi bolesti, kada dominira parkinsonizam, i kada ostale tipične kliničke manifestacije PSP nisu kompletno ispoljene [5]. Najčešće bolest počinje posturalnom nestabilnošću sa poremećajima hoda od samog početka bolesti (62-70% bolesnika) i ranim padovima (u prvoj godini bolesti), za razliku od IPB gde je takav početak samo kod 11% bolesnika. Obostrana simetrična bradikinezija i rigiditet, sa izraženijom zahvaćenošću aksijalne muskulature rigiditetom, uz retrofleksiju vrata, paraliza vertikalnog pogleda (obično pogleda na dole), dizatrija, disfagija, kognitivni poremećaji po tipu oštećenja frontalnih režnjeva, poremećaji ličnosti, apatija i depresija čine kliničku sliku PSP. Iako je bolest slična IPB ipak se detaljnom analizom simptoma i znakova, njihovim redosledom javljanja i stepenom ispoljenosti mogu i klinički uočiti razlike. Hod kod bolesnika sa PSP je drugačiji od hoda u IPB, sa prisutnom ataksičnom komponentom i dužim i nepravilnim koracima. Hod je ukočen i na široj osnovi (ekstendirana kolena i trup sa lumbalnom lordozom „dostojanstven hod“), pri pokušaju da se okrenu čine brojne sitne korake što dodatno pogoršava nestabilnost. Uglavnom padaju unazad, posebno pri pokušaju da se okrenu ili sednu u stolicu. Kod nekih bolesnika, bolest počinje otežanim započinjanjem hoda i čestim „motornim blokovima“ usled čega padaju, a imaju utisak da su se „spotakli ni o šta“ ili

da im „noga pobegne“. Poremećaji hoda brzo napreduju i posle 3-5 godina bolesnici nisu sposobni da se samostalno kreću već su vezani za kolica. Statički tremor se retko viđa kod PSP, češći je posturalni tremor (15% bolesnika). Rani simptomi mogu biti i poremećaji vida tipa duplih slika, zamućenja vida, osećaja pečenja u očima, fotofobije. Karakteristično je retko treptanje (ispod 10 treptaja u minuti), uz kontrakciju m. frontalis lice ima izgled „začuđenosti“ ili „zurenja“ usled nevoljnog perzistiranja fiksiranog pogleda. Supranuklearna paraliza voljnog vertikalnog usmeravanja pogleda, posebno naniže, je jedna od ključnih karakteristika PSP. Može biti prisutna u ranim fazama bolesti, ali se može javiti i tek posle nekoliko godina od početka bolesti ili u ređim slučajevima da se uopšte ne pojavi. Ovaj problem se ispoljava otežanim vršenjem svih aktivnosti koje zahtevaju kontrolu donje polovine vidnog polja: čitanje, uzimanje hrane, silaženje niz stepenice, korišćenje toaleta (kod muškaraca). Kod oko trećine bolesnika prisutan je blefarospazam i apraksija otvaranja i/ili zatvaranja očnih kapaka. Pseudobulbarnu simptomatologiju PSP karakteriše dizartrija, disfagija i emocionalna inkontinencija. Govor je spastičan, nazalan, usporen, ataksičan, monoton i piskav sa palilalijom i mucanjem. Disfagija progresivno napreduje i predstavlja značajan problem u ishrani ovih bolesnika i nekada zahteva gastrostomiju. Nakon 7-9 godina većina bolesnika umire od posledica aspiracije, obično pneumonije [41-42].

Kognitivni poremećaji se opisuju kao početni znaci PSP, a subkortikalna demencija i poremećaji pamćenja su prisutni u toku prve godine bolesti kod 62% bolesnika. Prisutni su poremećaji ponašanja, depresija i apatija.

Dijagnoza bolesti se postavlja na osnovu kliničkih kriterijuma: moguća i verovatna PSP, dok je za definitivnu dijagnozu potrebna histopatološka potvrda [57,58].

Kriterijumi za dijagnozu PSP:

Moguća PSP:

- sporo progresivan poremećaj
- početak bolesti nakon 40g života
- supranuklearna paraliza vertikalnog pogleda (naviše ili naniže) ili zajedno, ili usporenje vertikalnih sakada i izražena posturalna nestabilnost sa padovima u prvoj godini bolesti

Bez podataka o drugim bolestima koje bi mogle da objasne navedene znakove, kako je navedeno u obaveznim faktorima isključivanja.

Verovatna PSP:

- sporo progresivan poremećaj
- početak bolesti nakon 40god. života
- supranuklearna paraliza vertikalnog pogleda (naviše ili naniže) ili zajedno, i usporenje vertikalnih sakada i izražena posturalna nestabilnost sa padovima u prvoj godini bolesti

Bez podataka o drugim bolestima koje bi mogle da objasne navedene znakove, kako je navedeno u obaveznim faktorima isključivanja

Definitivna PSP:

- klinički moguća ili verovatna PSP uz patohistološku potvrdu za tipičnu PSP [59]

Obavezni faktori isključivanja PSP:

- podaci o skorom encefalitisu
- sindrom „tuđe ruke“ (alien limb), kortikalni ispad senzibiliteta, fokalna frontalna ili frontotemporalna atrofija
- halucinacije ili sumanute ideje nevezane sa dopaminergičkom terapijom
- kortikalna demencija po Alzheimerovom tipu (teška amnezija, ili afazija ili agnozija prema NINCDS-ADRDA kriterijumima)
- izraženi rani cerebelarni simptomi ili izražena rana, neobjašnjiva autonomna disfunkcija (izrazita hipotenzija ili poremećaji mokrenja)
- teški asimetrični znaci parkinsonizma (npr bradikinezija)
- neuroradiološki nalazi relevantnih strukturnih poremećaja (infarkt moždanog stabla ili bazalnih ganglija, atrofija reznjeva)
- Whippleova bolest potvrđena PCR (polymerase chain reaction) metodom, ukoliko je potrebno

Nalazi koji podržavaju dijagnozu PSP:

- simetrični bradikinezija ili rigiditet, izraženiji proksimalno nego distalno
- abnormalni položaj vrata, posebno retrokolis
- odsutan ili slab odgovor na terapiju levodopom
- rana pojava disfagije i dizartrije
- rana pojava kognitivnih poremećaja uključujući dve od sledećih promena: apatija, oštećeno apstraktno mišljenje, smanjena verbalna fluentnost, imitiranje ili utilizaciono ponašanje, znaci frontalne dezinhibicije

Dve najvažnije kliničke karakteristike PSP su poremećaj pogleda naniže i posturalna nestabilnost sa padovima. Da nije lako postaviti kliničku dijagnozu PSP pokazuju studije u kojima su neuropatološki nalazi pokazali slučajeve kortikobazalne degeneracije, multiinfarktne stanja, demencije Lewyjevih tela, MSA, prionskih bolesti koji su bili dijagnostikovani kao PSP. Takođe su neuropatološke studije pokazale nalaz tipičan za PSP kod pacijenata sa dijagnozom Alchajmerove bolesti, IPB, kortikobazalne degeneracije. Brojne su dijagnostičke greške u oba smera te je potrebno tragati za pouzdanijim dijagnostičkim procedurama [60-63]. Neuroimaging metode MR, SPECT, PET mogu pomoći u diferencijalnoj dijagnozi karakterističnim nalazima [36].

Novije klasifikacije razlikuju dve forme bolesti: klasični Steele-Richardson-Olszewsky sindrom koji je češći i parkinsona varijanta bolesti [64]. Prva varijanta bolesti ima bržu progresiju i težu kliničku sliku sa kraćim preživljavanjem, dok je parkinsona varijanta sa sporijom progresijom bolesti i nešto boljom prognozom. Bolesnici najčešće ne reaguju na levodopu, ali ima slučajeva sa dobrim početnim odgovorom, ali se on ne održava.

Tok bolesti je progresivan, funkcionalna onesposobljenost pacijenata značajna već posle 3-5 god. a smrtni ishod nastupa nakon 5-7 god.

Neuropatološku osnovu PSP čini izražena neurodegeneracija u specifičnim anatomskim regionima mozga, sa prisustvom neuronalnih i glijalnih tau - imunoreaktivnih intacitoplazmatskih inkluzija (primarna taupatija): u bazalnim ganglijama, diencefalonu, moždanom stablu, cerebelumu, sa zahvatanjem i određenih regiona neokorteksa [65-67]. Neurofibrilarna klubad kod PSP su sačinjena od 4R izoforme tau proteina i nemaju helikoidnu strukturu za razliku od Alchajmerove bolesti kod koje su u neurofibrilarnim klubadima zastupljene sve izoforme (ima ih 6) tau proteina u vidu dvostrukih helikoidnih lanaca. Tau protein ima ulogu u stabilizaciji mikrotubula i održavanju citoskeleta i ćelijskog transporta, kodiran je MAPT (microtubule-associated protein tau) genom koji se nalazi na 17 hromozomu i produkt je alternativnog splajsinga. Kliničke varijante PSP su posledica različite distribucije i izraženosti tau-patologije [65-67]. Novije kliničkopatološke studije razlikuju dva klinička fenotipa PSP: klasični Richardsonov sindrom (PSP-RS) i PSP-parkinsonizam (PSP-P) varijantu. Kod PSP-RS je znatno izraženija i raširenija tau-patologija i klinički se manifestuje ranijim početkom, padovima, supranuklearnom paralizom pogleda,

demencijom, kraćim trajanjem bolesti i lošijim odgovorom na levodopu, dok je kod PSP-P dominantna slika parkinsonizma i tau-patologija je relativno ograničena na substanciju nigru, subtalamičko jedro i globus palidus internus, odgovor na levodopu je nešto bolji bar u početku i bolest duže traje [67]. Smatra se da je najverovatniji razlog izostanka značajnijeg dejstva dopaminergičkih lekova izraziti gubitak postsinaptičkih D2 receptora usled gubitka neurona strijatuma. U PSP su posebno oštećeni i holinergički i GABA-ergički neurotransmitterski sistem. Holinergički neuroni degenerišu u Westphal-Edingerovom jedru, Cajalovom intersticijalnom jedru, gornjim kolikulusima, pedunkulopontinom jedru.

1.3.3. Kortikobazalna degeneracija

KBD je retko neurodegenerativno oboljenje odraslog doba sa prevalencom od 0,2-4 slučaja na 100 000, koje pripada grupi taupatija i klinički i patološki deli karakteristike PSP i frontotemporalne demencije, pa se u novije vreme češće koristi termin kortikobazalni sindrom. Kliničkom slikom dominira asimetrični rigiditet i apraksija ruku, hoda i govora, distonija sa kontrakturama, sa znacima oštećenja kortikalnog senzibiliteta, grafestezija, sindrom „tudje ruke“, grubi statički i akcioni tremor, mioklonus, oštećenja funkcije frontalnog režnja, demencija. Prosečno trajanje bolesti je 7god. Neuropatološku osnovu čine depoziti 4R tau proteina u kortikalnim i strijatalnim neuronima i glijalnim ćelijama koje formiraju astrocitne plakove. Odgovor na levodopu je slab ili potpuno izostaje [68-70]. Na CT i MR nalaze se asimetrične atrofije parijetalnog režnja.

1.4. Dopunske dijagnostičke metode u dijagnostici Parkinsonove bolesti i parkinsonizma

Diferencijalna dijagnoza IPB, MSA, PSP

Ove neurodegenerativne bolesti imaju drugačiji patohistološki supstrat i patofiziološki mehanizam nastanka bolesti, ali u osnovi im je predominantno deficit na različitim nivoima dopaminergičke transmisije. U kliničkoj slici sve tri bolesti dominira poremećaj motorike sa simptomima i znacima parkinsonizma (bradikineza, tremor, rigor, poremećaj posturalnosti) ali i poremećaji u drugim sferama funkcionisanja (kognitivnoj, bihevioralnoj, emocionalnoj, autonomnoj) koji daju posebne kliničke

karakteristike pojedinih entiteta, a ispoljavaju se tokom trajanja bolesti. Zaživotna dijagnoza IPB [36], MSA [49], PSP [58], KBD [69] je klinička, odnosno zasniva se na kombinaciji neuroloških simptoma i znakova, brzini progresije bolesti, postojanju atipičnih simptoma i znakova, kao i reakciji na dopaminomimetičku terapiju. Savremeni algoritmi za diferencijalnu dijagnozu napred pomenutih parkinsonskih sindroma predlažu upotrebu pomoćnih dijagnostičkih testova kako bi se što ranije i što tačnije postavila ispravna dijagnoza bolesti. Tačna dijagnoza predstavlja osnov za terapijski tretman i prognozu bolesti, kao i za odabir pacijenata za nove terapijske tretmane zasnovane na specifičnim patofiziološkim osnovama ovih različitih bolesti.

Dijagnostički kriterijumi za IPB, MSA i PSP su opisani klinički kriterijumi, ali obzirom na nisku senzitivnost kliničkih kriterijuma u ranoj fazi bolesti predložene su dopunske dijagnostičke procedure kao pomoćni dijagnostički kriterijumi u diferencijalnoj dijagnozi ovih sindroma [36] (Tabela2).

Tabela 2: Dijagnostički postupci u dijagnostici Parkinsonove bolesti:

Metoda	Nivo preporuke	Komentar
Klinički dijagnostički kriterijumi		
QSBB klinički dijagnostički kriterijumi	B	
1. Genetsko testiranje		
SNCA tačkasta mutacija i multiplikacija	B	Za skrining u porodicama sa IPB, ukazuje na dominantno nasleđivanje
LRRK2	B	Za skrining u tipičnim slučajevima sa porodičnim javljanjem IPB, ukazuje na dominantno nasleđivanje U sporadičnim slučajevima IPB u specifičnim populacijama sa poznatom učestalošću mutacija
GBA mutacija	B	Efekat osnivača, mutacija u specifičnim populacijama (Aškenazi Jevreji) sa i bez pozitivnog porodičnog javljanja

Parkin, PINK1, DJ-1 mutacije	B	Kod IPB sa ranim početkom <50g i porodičnim javljanjem, sugerise recesivno nasleđivanje U sporadičnim slučajevima IPB sa početkom <40g
ATP13A2, PLA2G6, FBX07	B	Kod vrlo ranog početka IPB, sa parkin, PINK1, DJ-1 negativnim mutacijama
2. Testiranje autonomnih funkcija bez dokaza		
3. Olfaktorni test		
IPB versus atipični i sekundarni parkinsonizam	A	
IPB versus recesivne forme IPB	A	
Premotorna faza IPB	A	Treba koristiti zajedno sa ostalim skrining testovima
4. Testiranje reaktivnosti na lekove (L-Dopa, Apomorfin)		
Dijagnoza de novo IPB	ne preporučuje se	
Diferencijalna dijagnoza IPB i AP	bez dokaza	
5. Neurofiziološki testovi		
EEG	bez dokaza	
Evocirani potencijali	bez dokaza	
Studija spavanja	bez dokaza	
Analiza tremora	bez dokaza	
EMG, ENG	bez dokaza	
6. Neuropsihološko testiranje		
Inicijalna evaluacija suspektne IPB	A	Evaluacija uključuje pacijente: Anamneza o nosiocima mutacije Brza procena kognitivnih funkcija kod RBD, psihoze, teže depresije

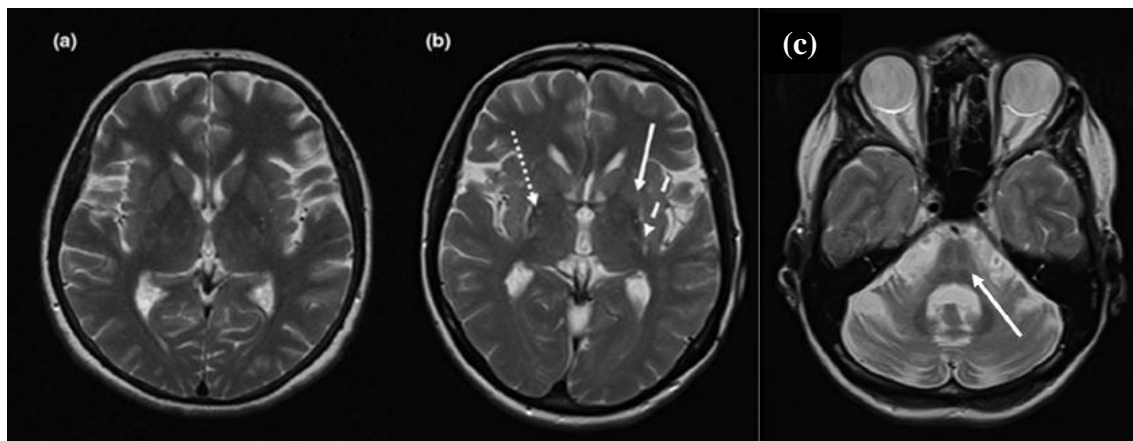
7. Neuroimidžing		
Parenhimska transkranijalna sonografija		
Diferencijalna dijagnoza IPB prema APS i sekundarnom parkinsonizmu	A	
Rana dijagnoza IPB	A	
Detekcija subjekata sa rizikom za IPB	A	Treba koristiti zajedno sa ostalim skrining testovima
Magnetna Rezonanca (MR)		
Konvencionalna 1,5T MR - Diferencijalna dijagnoza MSA i IPB: Atrofija putamena, Znak „Rim“ Pontocerebelarna atrofija Hiperintenzitet srednjeg cerebelarnog pedunkula Znak „krsta“	A	
Konvencionalna 1,5T MR - Diferencijalna dijagnoza PSP i IPB: Atrofija mezencefalona Znak „kolibrija“	B	
Konvencionalna 1,5TMR- Diferencijalna dijagnoza PSP i IPB: Atrofija gornjeg cerebelarnog pedunkula	C	
1,5T DW1-Diferencijalna dijagnoza MSA i PB: Promene difuzibilnosti u nivou putamena	A	
1,5T DW1-D Diferencijalna dijagnoza PSP i PB: Promene difuzibilnosti gornjeg cerebelarnog pedunkula	B	

Single Photon Emission Thomography (SPECT)		
DAT Scan - Diferencijalna dijagnoza Esencijalnog Tremora PB i APS	A	
MIBG-SPECT Diferencijalna dijagnoza IPB i MSA i kontrola	A	
Positron Emission Tomography (PET)	bez dokaza	

Preuzeto iz: Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20:16-34

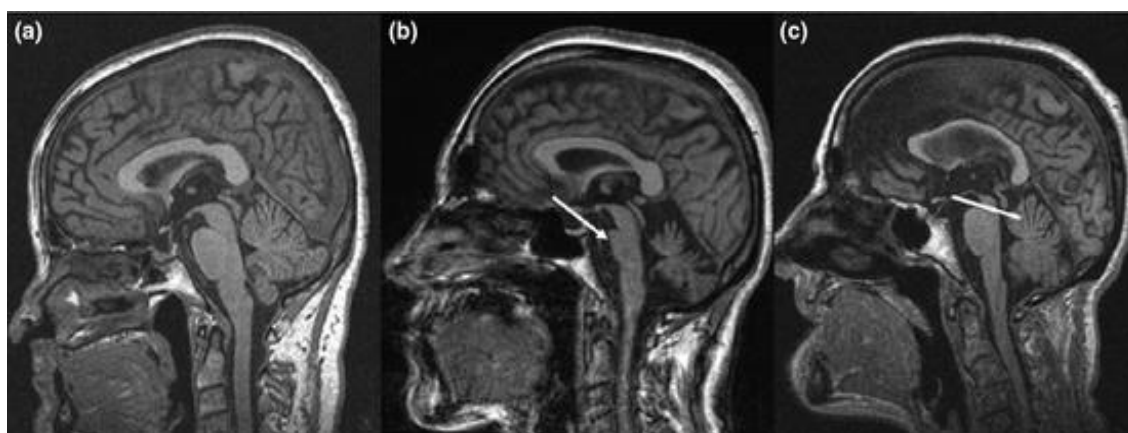
Posebno mesto među dopunskim dijagnostičkim postupcima se posvećuje MR i funkcionalnim (PET i SPECT) neuroimidžing procedurama. Ove metode omogućavaju „in vivo“ u ranoj fazi bolesti vizuelizaciju strukturnih i funkcionalnih poremećaja karakterističnih za pojedine parkinsonse sindrome [71,72]. Konvencionalne imidžing tehnike CT i MR su značajne u isključivanju uzroka sekundarnog parkinsonizma, dok u ranoj fazi bolesti kada nisu izražene atrofične promene ne mogu pomoći u diferenciranju neurodegenerativnih parkinsonih sindroma. CT može pomoći u isključivanju cerebrovaskularnih oštećenja i sumnje na vaskularni parkinsonizam kod bolesti bele mase i malih krvnih sudova mozga, kod normotenzivnog hidrocefalusa kao uzroka sekundarnog parkinsonizma i ekspanzivnih promena u centralnom nervnom sistemu. U odmakloj fazi bolesti postoje karakteristični znaci na MR koji upućuju na MSA ili PSP i uvršteni su u dijagnostičke kriterijume za ove bolesti. MSA karakteristični znaci: atrofija putamena, znak rascepa putamena, pontocerebelarna atrofija, hiperintenzitet srednjeg cerebelarnog pedunkula i znak „krsta“-„hot cross bun sign“ u nivou ponsa (Slika 3). PSP znaci: atrofija mezencefalona i znak „pingvina“ ili „kolibrija“, atrofija gornjeg cerebelarnog pedunkula (Slika 4). Ovi znaci imaju visoku specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrednost, ali im je senzitivnost svega 60-80% ili manje u ranim fazama bolesti. Novije tehnike MR volumetrije, a posebno „diffusion weighted“ i „tensor imaging“ mogu diferencirati ove sindrome sa senzitivnošću i do

100% , ali još uvek ove tehnike nisu zaživele u rutinskoj kliničkoj praksi, već se koriste u istarživačke svrhe [73-78].



Slika 3. T2-sekvenca MR:

- a) IPB, normalan nalaz,
- b) MSA-P, hipointenzitet putamena atrofija putamena, hiperintenzni „rim“znak,
- c) MSA-P, „hot cross bun“ ili znak „krsta“ u nivou ponsa



Slika 4 Sagitalni preseki T1-sekvenca MR:

- a) IPB, normalan nalaz,
- b) MSA-P, atrofija ponsa, bez atrofije mezencefalona,
- c) PSP, atrofija mezencefalona bez atrofije ponsa – znak „pingvina“ ili „kolibrija“.

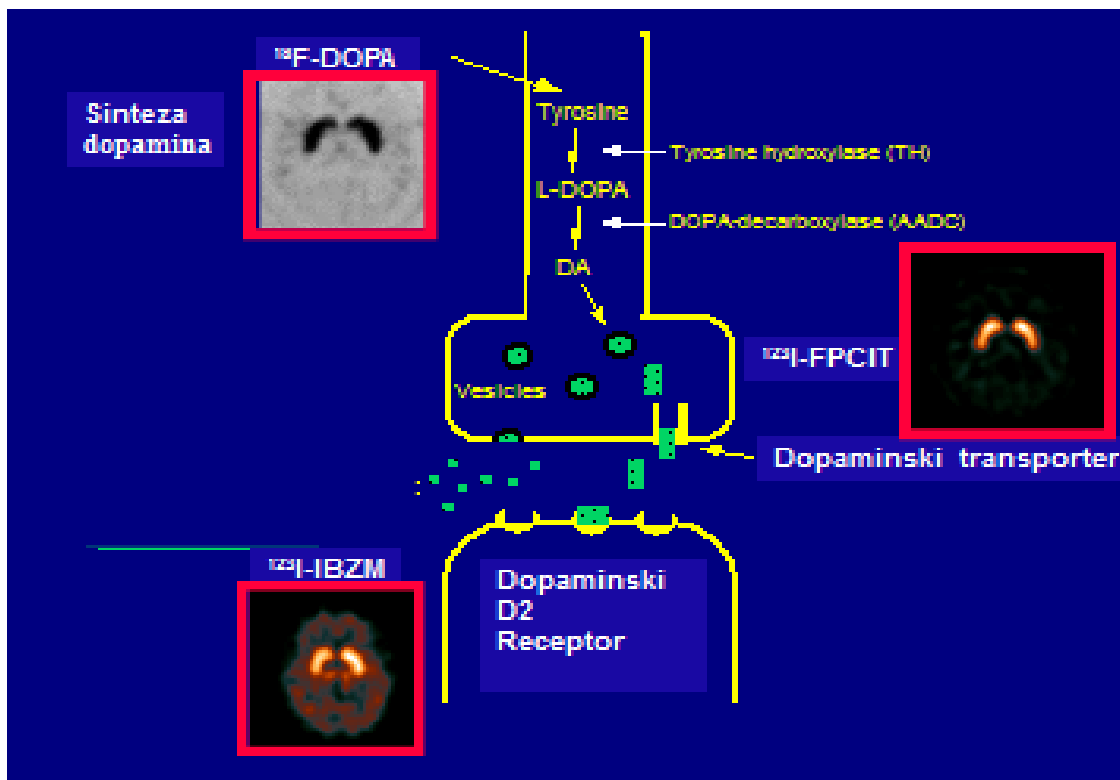
1.4.1. Funkcionalni neuroimidžing u diferencijalnoj dijagnostici

Parkinsonove bolesti

Pozitronska emisiona tomografija (PET) i jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija „Single photon emission computed thomography“ (SPECT) su zahvaljujući primeni specifičnih radiofarmaka omogućile vizuelizaciju i razumevanje patofizioloških osnova parkinsonizma do molekularnog nivoa. Sintetisani su brojni radiofarmaci koji mogu obeležiti različite nivoe dopaminergičke transmisije i ukazati da li se radi o presinaptičkom (PB) ili postsinaptičkom parkinsonizmu (APS) [83,84]. Takođe se mogu prikazati poremećaji u drugim neurotransmiterskim, transporterskim, enzimskim sistemima koji su prisutni kod ovih neurodegenerativnih bolesti. Mogu se prikazati poremećaji regionalnog krvnog protoka i metabolizma glukoze koji nastaju kao posledica funkcionalnih poremećaja u različitim regionima mozga, kao i nakupljanje patoloških proteinskih agregata i inflamatorni procesi koji prate neurodegeneraciju [85-88].

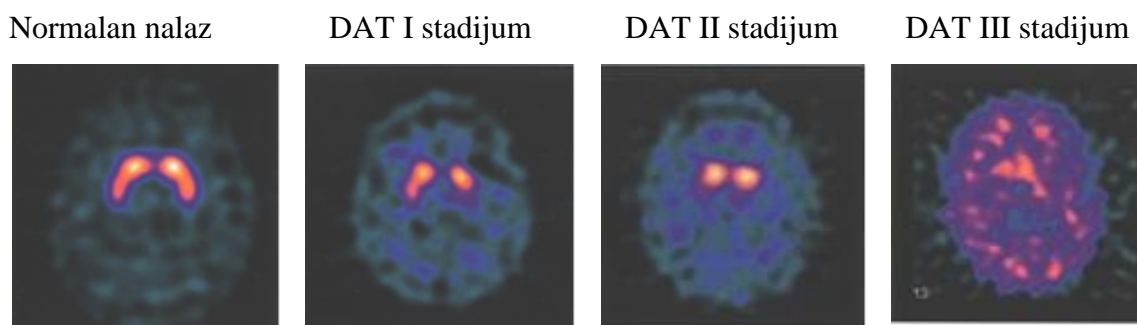
Parkinsonovu bolest karakteriše funkcionalni deficit dopaminergičkog nigrostrijatnog sistema usled gubitka neurona u pars compacta substantie nigre. Klinička simptomatologija (bradikineza, tremor, rigor, posturalna nestabilnost) se ispoljava tek kada su nivoi dopamina u strijatumu sniženi za preko 80% od normalnih vrednosti što odgovara gubitku neurona substantie nigre od 50-60%. Proces neurodegeneracije počinje mnogo ranije >10god. pre ispoljavanja kliničkih simptoma, sa godišnjim gubitkom neurona 6-12%. Primenom specifičnih radiofarmaka može se vizuelizovati-detektovati manjak dopamina u strijatumu i u prekliničkoj fazi bolesti i ukazati na rizik za razvoj bolesti kod asimptomatskih ispitanika [23]. Dopaminergički neurotransmiterski sistem je najdetaljnije proučen i najveći broj radiofarmaka je sintetisan za obeležavanje različitih nivoa dopaminergičke transmisije (Tabela 3).

PET studijama pomoću ^{18}F -DOPA se može vizualizovati sinteza dopamina u presinaptičkim nervnim završecima, a pomoću $^{11}\text{C}(^{18}\text{F})$ -dihidrotetrabenazina intraneuronalni vezikularni transport dopamina (Slika 5) [89,90,91]. Asimetrično snižena akumulacija ^{18}F -DOPA u putamenu, karakterističan je nalaz za Parkinsonovu bolest, a stepen sniženja akumulacije korelira sa težinom kliničke slike, stadijumom bolesti (posebno sa bradikinezom) i preporučuje se kao biomarker progresije bolesti u istraživačkim studijama [89,90]



Slika 5. Dopaminergička sinapsa: vizuelizacija procesa na presinaptičkom nivou (^{18}F -DOPA-marker sinteze dopamina), ^{123}I -FP-CIT-marker dopaminskog transportera, na postsinaptičkom nivou ^{123}I -IBZM-obeleživač D2 receptora

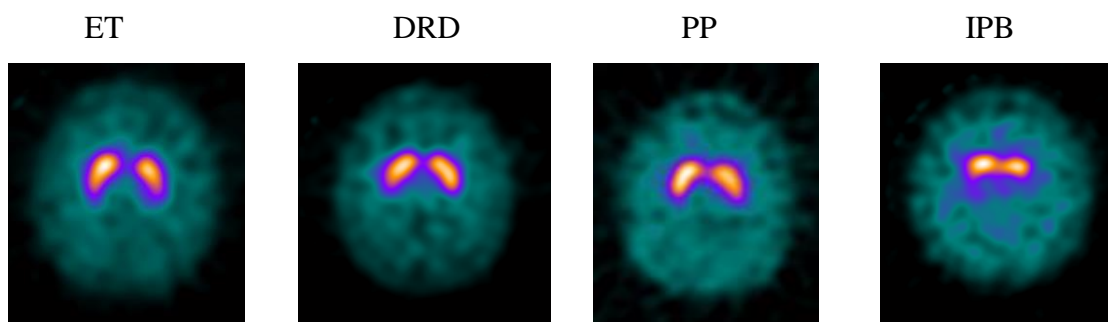
Takođe se može otkriti preklinička faza bolesti kod asimptomatskih ispitanika koji su u riziku da razviju bolest, kao što su nosioci LRRK2 mutacije, asimptomatski rođaci kod familijarnog javljanja IPB, kod homozigotnih blizanaca. SPECT i PET se može meriti vezivanje specifičnih obeleživača dopaminskog transportera (DAT) na presinaptičkom nivou.



Slika 6. DATSCAN u različitim stadijumima Parkinsonove bolesti

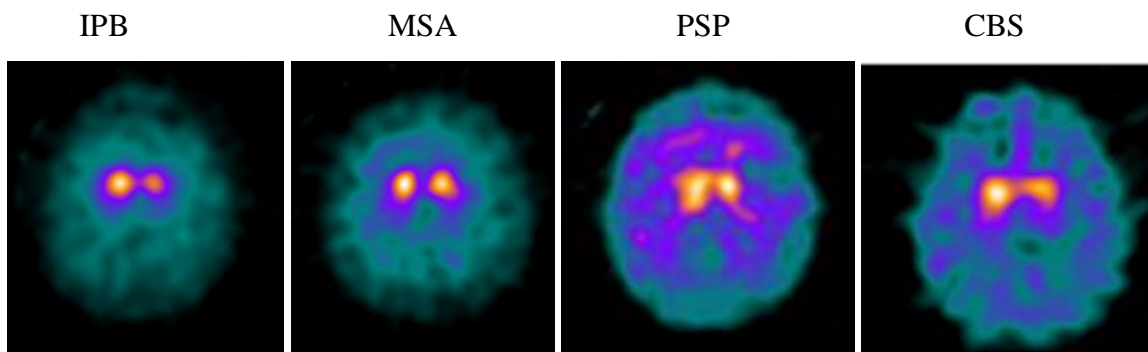
Akumulacija i distribucija specifičnih radiofarmaka (DAT obeleživača) u strijatumu srazmerna je očuvanosti funkcionalnog integriteta dopaminergičkih neurona, odnosno stepen sniženja akumulacije radiofarmaka u strijatumu (naročito putamenu) je srazmeran stepenu neurodegeneracije, odnosno gubitka nigrostrijatnih neurona, što odgovara stadijumu Parkinsonove bolesti (Slika 6) [92-100].

SPECT mozga sa DaTSCAN-specifičnim obeleživačem dopaminskog transportera ima široku primenu u kliničkoj praksi za ranu dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu Parkinsonove bolesti i neurodegenerativnih bolesti iz grupe Parkinsonog sindroma (PSP, MSA, CBD, DLB) sa gubitkom dopaminergičkih neurona od ostalih bolesti nevoljnih pokreta različite etiologije (esencijalni tremor, dopa reaktivna distonija, medikamentni parkinsonizam, vaskularni parkinsonizam, psihogeni parkinsonizam) kod kojih je nalaz DaTSCANA normalan [95,101]. (Slika 7)



Slika7. DAT-SPECT normalan nalaz kod esencijalnog tremora (ET), dopa reaktivne distonije (DRD), psihogenog parkinsonizma (PP), patološki nalaz kod IPB

Iako ima visoku senzitivnost i specifičnost za ranu detekciju neurodegenerativnog parkinsonizma DAT-SPECT ne može diferencirati IPB i atipične parkinsonsone sindrome, jer je na presinaptičkom nivou nalaz patološki kod svih (Slika 8) [98].



Slika 8. DAT-SPECT patološki nalaz kod parkinsonskih sindroma

U diferenciranju presinaptičkog (IPB) i postsinaptičkog (MSA, PSP, CBS, DLB) parkinsonizma neurodegenerativne etiologije mogu pomoći imidžing studije sa obeleživačima dopaminskih D2 receptora na postsinaptičkom nivou (^{123}J -IBZM, ^{11}C -raklopid) [102-109]. Kod bolesti iz grupe postsinaptičkog parkinsonizma (MSA, PSP, DLB, CBD) postoji redukcija akumulacije specifičnih D2 receptorskih obeleživača (^{123}J -IBZM, ^{11}C -RAC) u nivou strijatuma uz patološki nalaz DAT obeleživačima na presinaptičkom nivou. Dok je kod idiopatske Parkinsonove bolesti nalaz patološki samo na presinaptičkom nivou. Kombinacijom presinaptičkih i postsinaptičkih obeleživača, ili strukturnog (MR) i funkcionalnog imidžinga može se povećati dijagnostička tačnost kod IPB i APS [109-113].

Tabela 3. Imidžing dopaminergičkog sistema

	Radiofarmak	PET	SPECT
Sinteza dopamina	^{18}F -DOPA	PET	
Vezikularni transporter	^{11}C dihidrotetabenazin	PET	
Dopaminski transporter	^{11}C [^{18}F] [^{123}J] beta CIT	PET	SPECT
	^{11}C [^{18}F] [^{123}J]-FP-CIT-(DaTSCAN)	PET	SPECT
	^{123}J altropan		SPECT
	^{11}C metilfenidat	PET	
	[$^{99\text{m}}\text{Tc}$] TRODAT		SPECT
Dopaminski D2 receptori	[^{123}J] IBZM		SPECT
	[^{123}J] epidepid		SPECT
	^{11}C raklopid	PET	
	^{11}C [^{18}F]-N-metilspiperidol	PET	
Dopaminergički D1/D5 receptori	^{11}C -SCH 23390	PET	

Osim obeleživača dopaminergičke transmisije, sintetisani su brojni radiofarmaci kojima se mogu vizuelizovati i drugi neurotransmiterski, transporterski, receptorski i enzimski sistemi, perfuzija mozga, metabolizam glukoze, patološki proteinski agregati, inflamacija, apoptoza (Tabela 4).

Poslednjih godina su preduzeta velika istraživanja i pokušaji sinteze specifičnih radiofarmaka obeleživača tau proteina i alfa sinukleina kojima bi se praktično mogla vizuelizovati patohistološka osnova (tip proteinopatije) „in vivo“ kod atipičnih parkinsonih sindroma[85-87].

PET i SPECT metode primenom specifičnih radiofarmaka omogućavaju praćenje progresije bolesti i evaluaciju neuroprotektivne terapije i drugih terapijskih procedura u istraživačkim studijama kao imidžing biomarkeri [71,72].

Tabela 4. Imidžing nedopaminergičkog sistema

	Radiofarmak	PET	SPECT
Serotonergički sistem	[¹²³ I]-ADAM		SPECT
	[¹¹ C]MADAM	PET	
SERT	[¹¹ C]DASB	PET	
5HT1A receptori	[¹¹ C]WAY-100635	PET	
Holinergički sistem	[¹⁸ F]2-F-A85380	PET	
	¹¹ C-PMP, ¹¹ C-MP4A	PET	
	¹¹ C-NMPB	PET	
Opioidni sistem	¹¹ C-diprenorphine	PET	
Aktivacija mikroglije	¹¹ C-PK11195	PET	
Metabolizam glukoze	[¹⁸ F]-FDG	PET	
Regionalni protok	^{99m} Tc-HMPAO		SPECT
	¹⁵ C ¹⁵ O ₂ , ¹⁵ O ₂	PET	
Kardijalna simpatička inervacija	¹²³ J-MIBG		SPECT
Amiloid	¹¹ C-PIB, ¹⁸ F-flutemetamol	PET	
Tau	¹¹ C-PBB3, ¹⁸ F-AV-1451	PET	
	¹⁸ F-THK-5117	PET	
Alfa-sinuklein imidžing?	[¹¹ C]-BF-227	PET	

Funkcionalne neuroimidžing tehnike (SPECT, PET), zahvaljujući primeni specifičnih radiofarmaka, su omogućile vizuelizaciju patofizioloških mehanizama koji leže u osnovi IPB i atipičnog parkinsonizma (MSA, PSP) do molekularnog nivoa „in vivo” (poremećaji neurotransmiterskih, receptorskih, transporterskih, enzimskih sistema, patološki proteinski agregati, inflamacija) ali i poremećaje u funkcionisanju neuronskih krugova i mreža u pojedinim subkortikalnim i kortikalnim strukturama mozga koji se reflektuju poremećajem regionalnog metabolizma i protoka u tim delovima mozga i mogu biti korisni u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonih sindroma [110,111]. Još je 1977 god. Sokolov pokazao kvantitativnim PET studijama da u mozgu postoji sklad između funkcionalne (sinaptičke) aktivnosti, regionalnog metabolizma i regionalnog protoka u pojedinim delovima mozga [114]. Tako da vizuelizacijom regionalnog protoka ili metabolizma pomoću specifičnih radiofarmaka, dobijamo informaciju o funkcionalnom statusu pojedinih struktura mozga i poremećajima u funkcionalnoj aktivnosti u određenim neuronskim krugovima zahvaćenim patološkim procesom. Meta analiza sedamdeset sedam PET studija sa primenom različitih specifičnih radiofarmaka (za ispitivanje dopaminergičkog sistema, metabolizma glukoze, mikroglijalne aktivacije, hiperfosforilisaog tau proteina, opioidnih, holinergetičkih, GABA receptora) kod APS (MSA, PSP, CBS), pokazala je da karakteristični, za bolest specifični obrazac regionalnog hipometabolizma glukoze ima veću dijagnostičku tačnost od imidžinga dopaminergičkog sistema [72].

Iako su PET i SPECT studije sa specifičnim radiofarmacima doprinele razjašnjenju patofizioloških mehanizama u pojedinim parkinsonim sindromima do molekularnog nivoa, ove metode nisu našle širu kliničku primenu zbog niske senzitivnosti i specifičnosti metoda i tehničkih ograničenja (skupi radiofarmaci obeleženi ultrakratkoživećim radioizotopima kao što je ^{11}C , koji zahtevaju posedovanje ciklotrona u okviru PET centra).

Savremeni algoritmi za diferencijalnu dijagnozu napred pomenutih parkinsonih sindroma predlažu upotrebu savremenih nuklearnomedicinskih dijagnostičkih metoda: DAT-SPECT, ^{123}J -MIBG scintigrafija miokarda i FDG PET, kao korisnih pomoćnih dijagnostičkih kriterijuma [36]. DAT-SPECT ima visoku senzitivnost i specifičnost za ranu dijagnozu neurodegenerativnog parkinsonizma, ali ne može razlikovati IPB i

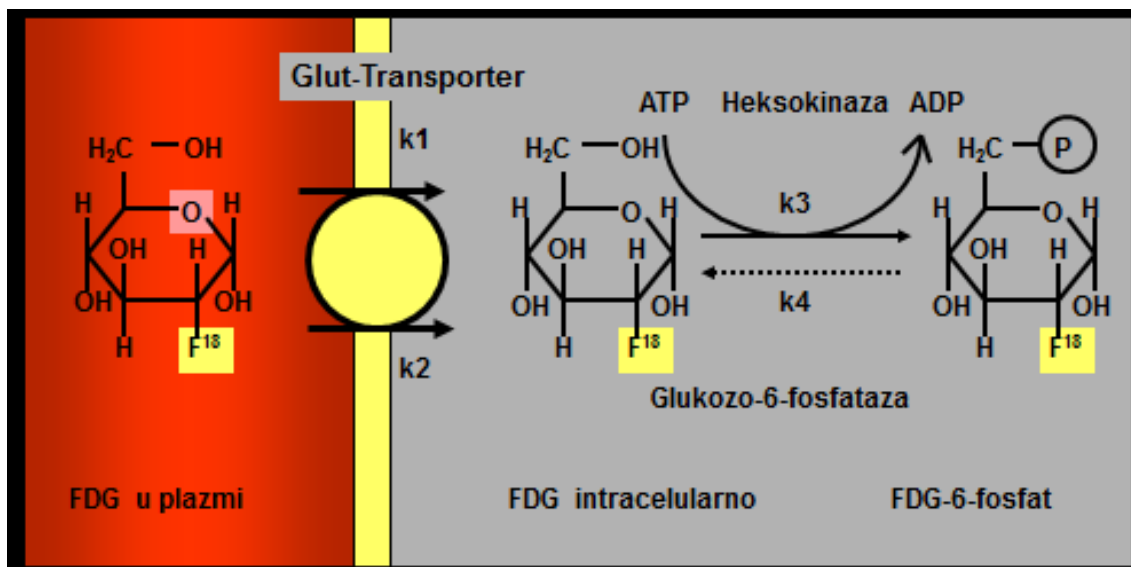
atipične parkinsone sindrome, dok ^{123}J -MIBG scintigrafija miokarda ima nisku specifičnost (37,8%), ali visoku senzitivnost (87,7%) [120-122].

Istraživačke studije pomoću FDG-PET su pokazale da određivanje metaboličkog profila, karakterističnog topografskog obrasca regionalnog metabolizma glukoze u mozgu može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi neurodegenerativnog parkinsonizma (IPB, MSA, PSP) sa visokom dijagnostičkom tačnošću u ranoj fazi bolesti[123].

1.4.2. Pozitronska emisiona tomografija (PET) pomoću ^{18}F - deoksiglukoze (FDG) u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma

FDG-PET je nuklearnomedicinska neuroimidžing metoda kojom se može „in vivo“ na neinvazivan način vizuelizovati i meriti metabolizam glukoze u mozgu, koji je proporcionalan funkcionalnoj (sinaptičkoj) aktivnosti pojedinih regiona mozga [82]. Kao specifični radiofarmak, obeleživač metabolizma glukoze u mozgu koristi se 2- (^{18}F)fluoro -2-deoksi- D-glukoza, koja je analog glukoze.

^{18}F -fluorodeoksiglukoza (FDG) je radiofarmak obeležen pozitronskim emiterom ^{18}F (kao radioobeleživačem,“tracer“-om) i kao analog glukoze, akumulira se u svim ćelijama koje koriste glukozu kao primarni izvor energije. Moždane ćelije više od 95% energije dobijaju iz glukoze. Intravenski data ^{18}F -fluorodeoksiglukoza prolazi hemoencefalnu barijeru i ulazi u moždane ćelije olakšanom difuzijom pomoću GLUT transportera za koje se vezuje kompetitivno sa glukozom. Oko 7% injicirane doze ^{18}F -FDG se akumulira u mozgu 80-100 minuta nakon intravenske aplikacije. Kada uđe u ćelije fosforiliše se pod dejstvom heksokinaza u ^{18}F -fluorodeosiglukozo-6-fosfat koji se dalje ne metaboliše i ostaje zarobljen u moždanim ćelijama (Slika 9). Budući da je defosforilacija pod uticajem intracelularnih fosfataza spor proces, ^{18}F -fluorodeoksiglukozo-6-fosfat ostaje u ćelijama nekoliko sati (mehanizam zadržavanja), a njegova distribucija u mozgu može biti vizuelizovana PET kamerom, detekcijom prostorne distribucije parova gama fotona nastalih anihilacijom pozitronskog zračenja ^{18}F -fluora i elektrona okolnog tkiva.



Slika 9. Metabolički put ^{18}F -fluorodeoksiglukoze

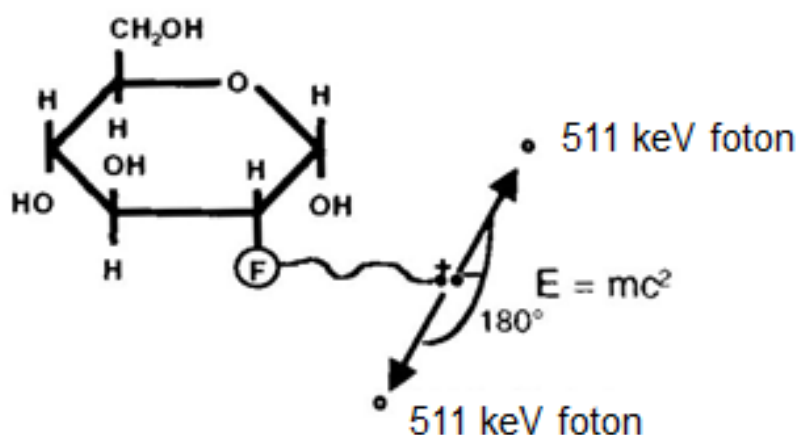
Fluor 18 (^{18}F) je radioizotop sa poluživotom od 109,77 minuta, raspada se u stabilni kiseonik ^{18}O uz emisiju pozitronskog zračenja maksimalne energije 634KeV, nakon kojeg sledi anihilacija pozitrona sa elektronom iz okolne materije i emisija dva gama fotona energije od 511KeV koji se emituju pod uglom od 180 stepeni (Slika 10). Spoljašnjom detekcijom emitovanog gama zračenja (cirkularnim detektorskim sistemom PET kamere) i kompjuterskom obradom prostorne distribucije ovih događaja dobijaju se funkcionalne slike trodimenzionalne prostorne distribucije radiofarmaka u mozgu.

Stepen preuzimanja FDG kao analoga glukoze je srazmeran metaboličkim potrebama moždanih ćelija odnosno funkcionalnoj aktivnosti pojedinih regiona mozga. Normalno je metabolizam glukoze znatno viši u sivoj masi mozga (kortikalnim strukturama i bazalnim ganglijama) nego u periventrikularnoj beloj masi. Regioni mozga sa pojačanom sinaptičkom aktivnošću imaju intenzivniji metabolizam glukoze i pojačanu akumulaciju radiofarmaka.

Regioni mozga zahvaćeni neurodegeneracijom su disfunkcionalni, imaju sniženu sinaptičku aktivnost, snižen metabolizam glukoze i sniženu akumulaciju radiofarmaka (FDG). Karakteristični obrasci izmenjenog regionalnog metabolizma glukoze mozga kod neurodegenerativnih demencija (Alzheimerova demencija, frontotemporalna demencija, demencija Lewyjevih tela) uvršteni su u dijagnostičke kriterijume za ove bolesti [88,124]. Isto tako karakteristični obrasci izmenjenog regionalnog metabolizma

glukoze kod neurodegenerativnog parkinsonizma IPB, MSA i PSP mogu biti korisni u diferencijalnoj dijagnozi ovih najčešćih parkinsonskih sindroma u kliničkoj praksi.

2-[¹⁸F]Fluoro-2-Deoksi-D-Glukoza (FDG)



Slika 10. Šematski prikaz anihilacije pozitrona emitovanog iz atoma F-18 i elektrona iz okolne materije i emisije dva gama fotona energije 511KeV

Ove različite neurodegenerativne bolesti (IDP, MSA, PSP) iako imaju sličnu kliničku simptomatologiju imaju u osnovi različitu patohistološku i patofiziološku osnovu i zahvaćenost različitih subkortikalnih i kortikalnih struktura mozga u kojima se ispoljava funkcionalni poremećaj koji se može detektovati FDG-PET. Istraživačke PET studije mozga sa ¹⁸F-deoksiglukozom kao pokazateljem metabolizma glukoze su pokazale karakteristične obrasce izmenjenog metabolizma glukoze kod IPB i atipičnih parkinsonskih sindroma (MSA, PSP, KBS) i veću senzitivnost i specifičnost od receptorskih studija (SPECT ¹²³J-IBZM) u diferencijalnoj dijagnozi ovih sindroma [72,108].

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitivanje regionalnog metabolizma glukoze metodom FDG-PET kod bolesnika sa IPB i atipičnim parkinsonim sindromima (MSA, PSP) i poređenje sa normalnim vrednostima metabolizma kod kontrolne grupe zdravih osoba.

2. Određivanje karakterističnog obrasca regionalnog metabolizma glukoze-metaboličkog profila CNS, karakterističnog za pojedine parkinsone sindrome, grupnom analizom FDG-PET nalaza kod pacijenata sa IPB, MSA i PSP.

3. Određivanje dijagnostičke vrednosti (senzitivnost, specifičnost, tačnost) FDG-PET nalaza za pojedinačnog pacijenta u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma (IPB, MSA, PSP).

3. METODOLOGIJA

3.1. Studijska populacija - kriterijumi za uključivanje u studiju:

U istraživanje tipa studije preseka uključeni su svi bolesnici sa parkinsonizmom kojima su eksperti za bolesti nevoljnih pokreta Odeljenja za bolesti nevoljnih pokreta i neurodegenerativne bolesti, Neurološke klinike, Kliničkog centra Srbije postavili kliničku dijagnozu IPB, MSA, PSP i KBD koji su upućeni na ¹⁸F-FDG-PET endokranijuma u Centar za nuklearnu medicinu, Nacionalni PET centar, KCS u periodu od 2012. godine do 2015. godine. Studijom je obuhvaćeno 72 pacijenta (50 muškaraca, 22 žene, starosti 61±10god. u vreme FDG-PET snimanja). Selekcija i grupisanje bolesnika je obavljeno na osnovu važećih dijagnostičkih kriterijuma za kliničku dijagnozu IPB[29], MSA[41], PSP[47] i CBS[53].

Grupa pacijenata sa Parkinsonovom bolešću

U ovoj grupi je bilo 29 pacijenata (22 muškarca i 7 žena) prosečne starosti 60,8±10,4god. Klinička dijagnoza IPB je postavljena na osnovu važećih dijagnostičkih kriterijuma („Queen Square Brain Bank UK PDS Brain Bank Criteria“). U ovoj grupi je bilo 17 pacijenata sa motornim simptomima i 12 pacijenata sa motornim poremećajima i demencijom.

Grupa pacijenata sa Multiplom sistemskom atrofijom

Ovu grupu su činili pacijenti sa verovatnom MSA na osnovu revidiranih dijagnostičkih kriterijuma (Gilman et al. 2008 god.). U grupi je bilo 20 pacijenata (8 muškaraca i 12 žena) starosti 56,3±5,6god. od kojih je 16 imalo parkinsonu formu bolesti MSA-P, a 4 cerebelarnu formu bolesti MSA-C prema dominantnoj kliničkoj simptomatologiji.

Grupa pacijenata sa Progresivnom supranuklearnom paralizom

U ovoj grupi je bio 21 bolesnik sa verovatnom PSP na osnovu važećih dijagnostičkih kriterijuma (Litvan et al. 2003 god) , 18 muškaraca i 3 žene, starosti 67,3±5,3god. Najveći broj pacijenata (16) je imao klasičnu Stil Ričardsonovu formu bolesti, 4 pacijenta su imala parkinsonu formu bolesti i 1 pacijent kombinaciju

progresivne supranuklearne paralize i frontotemporalne demencije, prema kliničkim ispoljavanjima.

U studiju su uključena i 2 pacijenta sa Kortikobazalnim sindromom, (1 muškarac i 1 žena) starosti $59,5 \pm 10,6$ god.

Svi pacijenti su uzimali svoju redovnu antiparkinsonu i ostalu terapiju.

Kontrolna grupa

Ovu grupu je činilo 50 zdravih ispitanika, bez kognitivnih poremećaja (20 muškaraca i 30 žena), starosti 42 ± 12 god.

Svi bolesnici su obrađeni po sledećem protokolu:

a) Demografski podaci i kliničke karakteristike bolesti prikupljeni su pomoću prethodno definisanog semistrukturisanog upitnika.

b) Od svih bolesnika su prikupljeni podaci o trenutnoj terapiji, lekovima i dozama, i to antiparkinsonicima, antidepresivima, antipsihoticima i anksioliticima.

c) Obavljen je kompletan neurološki pregled, a težina IPB procenjena na osnovu Unificirane skale za ocenjivanje Parkinsonove bolesti (Unified Parkinson's Disease Rating Scale-UPDRS) [125]. Ova skala se sastoji iz četiri podskale, od kojih prva procenjuje mišljenje, raspoloženje i ponašanje, druga se odnosi na svakodnevne aktivnosti, treća predstavlja motorni pregled simptoma parkinsonizma, dok četvrta procenjuje komplikacije antiparkinsonske terapije, pri čemu viši zbrojevi odgovaraju težoj kliničkoj slici bolesti.

d) Stadijum bolesti je određen na osnovu Hoehn i Yahrove skale (HY), koja ima 5 stadijuma označenih brojkama od 1 do 5, pri čemu 1 označava unilateralnu bolest bez aksijalne zahvaćenosti, 2 blagu obostranu zahvaćenost bolešću, gde pacijent uspeva da povрати ravnotežu tokom naglog povlačenja ili guranja u stojećem položaju, 3 blaga do umerena obostrana bolest, uz izvesnu posturalnu nestabilnost, pri čemu je pacijent fizički nezavistan, 4 teška onesposobljenost, ali pacijent još uvek hoda ili stoji bez pomoći, a 5 potpunu zavisnost od drugog lica, pacijent vezan za invalidska kolica ili krevet. [126].

e) Kognitivni status pacijenata procenjen je pored elementarne Mini-Mental skale (MMSE) [127] baterijom neuropsiholoških testova za procenu kognitivnog statusa.

f) Psihički status je procenjivan na osnovu Hamiltonove skale depresivnosti (HDRS) i to verzije sa 21 pitanjem [128].

Svi pacijenti su dali saglasnost za učešće u studiji u pisanoj formi.

Nalazi FDG-PET regionalnog metabolizma glukoze mozga su poređeni sa normalnim vrednostima regionalnog metabolizma glukoze kontrolne grupe ispitanika (50 zdravih osoba) baze podataka INLAB laboratorije (Institute of Molecular Bioimaging and Physiology, National Research Council, Milan, Italy). FDG-PET dijagnoza je poređena sa kliničkom dijagnozom bolesnika.

3.2. FDG-PET/CT snimanje - akvizicija, rekonstrukcija, kvalitativna i kvantitativna analiza nalaza

Svim ispitanicima je urađena statička studija FDG-PET/CT po protokolu za mozak [82]. Nakon najmanje 4 sata gladovanja i normalnih vrednosti glikemije (merenih neposredno pre davanja radiofarmaka), pacijentima se u uslovima mirovanja (pacijent opušteno leži u zamračenoj i tihoj prostoriji sa zatvorenim očima) intravenski daje doza radiofarmaka 121-185 MBq (3-5mCi) ^{18}F -FDG. Pacijent mirno leži sa zatvorenim očima najmanje 30min nakon intravenske aplikacije radiofarmaka. Snimanje je obavljeno nakon 45-60 min od injekcije radiofarmaka, PET/CT aparatom (Biograph 64 TruePoint, Siemens) sa transaksijalnom rezolucijom 5,9 mm. Akvizicija 3D u trajanju od 15 minuta (CT topogram, niskodozni CT (45mAs) bez kontrasta, ^{18}F -FDG-PET). Niskodozni CT se koristi za korekciju na atenuaciju i za grubu procenu krupnih strukturnih lezija. Multislajсни CT je sledećih karakteristika: 140 kV; 45 mAs; debljina slajsa 5 mm; pitch, 1.5; vreme rotacije 0.5.

Rekonstrukcija tomografskih (FDG-PET) scintigrama u tri ravni (transverzalnih, sagitalnih, frontalnih) je vršena iterativnom metodom (OSEM) uz korekciju na atenuaciju i sketer-rasejanje. U evaluaciji nalaza su korišćeni PET i CT preseci u sve tri ravni kao i fuzioni PET/CT preseci i obrtni 3D (MIP) prikaz.

PET (korigovan na atenuaciju), CT kao i kombinovane PET/CT slike su obrađivane na SINGO SIEMENS stanici (Syngo 2008B Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). Scintigrami-funkcionalne slike su prikazani kao serija od 35 transaksijalnih preseka sa standardnom kolor skalom u odnosu na maksimalne standardizovane vrednosti preuzimanja radiofarmaka (SUV max).

Vizuelna i SPM (Statistical parametric mapping) analiza FDG-PET nalaza

Karakterističan obrazac regionalnog metabolizma glukoze dobijen je kvalitativnom vizuelnom analizom FDG-PET snimaka, kvantitativnom SPM (Statistic parametric mapping) analizom snimaka pojedinačnih pacijenata i grupnom SPM analizom po dijagnozama (IPB, PSP i MSA). SPM analiza pojedinačnih nalaza je urađena WEB metodom <http://inlab.ibfm.cnr.it/inlab/SPM.php> u saradnji sa INLAB laboratorijom Instituta za molekularni bioimidžing i fiziologiju iz Milana. Grupna SPM analiza po dijagnozama je urađena u Institutu za molekularni bioimidžing i fiziologiju u Milanu.

Vizuelnu interpretaciju snimaka je radio lekar specijalista nuklearne medicine i neurologije. U analizi snimaka je poređena aktivnost u nivou korteksa i subkortikalnih struktura (strijatum, talamus), cerebeluma i moždanog stabla. Korišćeni su sledeći kriterijumi za postavljanje dijagnoze: IPB, povišen metabolizam u nivou nukleus lentiformisa u odnosu na korteks, MSA, snižen metabolizam u nivou strijatuma i cerebeluma, PSP, snižen metabolizam frontalno medijalno posebno u gornjim delovima frontalnog korteksa, KBS, asimetrični hipometabolizam kortikalno i u nivou bazalnih ganglija [115,129,130].

Kvantitativna analiza funkcionalnih slika je urađena „voxel based“ statističkom analizom korišćenjem SPM metodologije [131-138]. SPM analiza omogućava objektivnu procenu nalaza kvantitativnim parametarskim t-testom. SPM analiza je podrazumevala poređenje vrednosti nalaza svakog pacijenta za ceo mozak sa normalnim vrednostima kontrolne grupe (20 muškaraca, 30 žena, bez kognitivnih poremećaja, starosti 42 ± 12 god.) iz baze podataka INLAB WEB SPM servisa (analizom po vokselima, veličina voxela $2 \times 2 \times 2$ mm) [131]. Ovaj WEB servis je namenjen za multicentričnu SPM analizu FDG PET snimaka pacijenata sa neurodegenerativnim bolestima [134]. Statističkoj analizi t-testom prethodi prostorna normalizacija FDG-PET funkcionalnih slika pomoću FDG-PET templejta i filtriranje pomoću 3D Gaussian kernel filtera [135]. Ovaj program koristi SPM5 softver. Za SPM analizu pojedinačnih nalaza koristi se t-test za dva uzorka i dobijaju se t-mape relativnog hipometabolizma po vokselima pacijenta u odnosu na normalne vrednosti kontrolne grupe. Godine starosti su uključene u statistički model kao kovarijansa. [136,137]. Odstupanje od normalnih vrednosti, za pojedinačnog pacijenta, po vokselima je izraženo Z skorom i prikazano

grafički t-mapom koregistrovanom sa MR atlasom moždanih preseka. Regioni sa statističkom značajnošću odstupanja $p < 0,05$ (sa korekcijom za multipla poređenja), su razmatrani. Za FDG-PET dijagnozu individualnih pacijenata korišćeni su dijagnostički kriterijumi za karakteristične obrasce regionalnog metabolizma glukoze kod različitih parkinsonskih sindroma iz literature [129-130,138-142] (Tabela 5)

Tabela 5. Karakteristični obrasci regionalnog metabolizma glukoze korišćeni za dijagnostičku klasifikaciju FDG-PET nalaza pojedinačnih pacijenata SPM analizom

Bolest	Obrazac
Idiopatska Parkinsonova bolest	- normalan ili hipermetabolizam u nivou nucleus lentiformisa obostrano - hipometabolizam kortikalno prefrontalno dorzolateralno i/ili parijetotemporooccipitalno
Multipla sistemska atrofija	- hipometabolizam u nivou dorsolateralnog putamena obostrano, u nivou ponsa, sa ili bez cerebelarnog hipometabolizma obostrano
Progresivna supranuklearna paraliza	- hipometabolizam frontalno kortikalno (medijalno, prednji cingulum, lateralno), mezencefalom, strijatum (vise n caudatus) obostrano
Kortikobazalni sindrom	- asimetrični hipometabolizam frontoparietalno kortikalno i u nivou bazalnih ganglija, kontralateralno od klinički izraženije simptomatologije

Karakteristični obrasci regionalnog metabolizma glukoze – moždani metabolički profil po određenim dijagnozama dobijeni su grupnom SPM analizom za grupe pacijenata sa: IPB sa motornim manifestacijama bolesti i IPB sa demencijom, za grupu sa MSA i grupu sa PSP. Sa dijagnozom KBS smo imali samo 2 pacijenta te grupna statistička analiza nije bila moguća.

Za grupnu analizu uzimana je statistička značajnost $P < 0,05$ (sa korekcijom za multipla poređenja na nivou vokselu) i zahvatanjem minimum 10 vokselu.

Karakteristični obrasci regionalnog metabolizma glukoze za pojedine parkinsonske sindrome po dijagnozama (IPB, PSP, MSA) dobijeni su grupnom analizom, t-testom za jedan uzorak izvedenom na t-mapama hipometabolizma kod pojedinačnih pacijenata koji pripadaju određenoj grupi po finalnoj kliničkoj dijagnozi [137]. Na ovaj način su dobijene t-mape regiona sa hipometabolizmom koji je zajednički za sve pacijente koji pripadaju istoj grupi, a to je karakterističan obrazac metabolizma za određenu grupu (IPB, MSA, PSP)-dijagnozu.

3.3. Statistička analiza

Karakteristični obrasci regionalnog metabolizma glukoze po dijagnozama (IPB, MSA, PSP) dobijeni su Statistic parametric mapping (SPM) analizom, korišćenjem t-testa (za grupnu analizu t-test za jedan uzorak, za analizu pojedinačnih nalaza t-test za dva uzorka).

Za obradu demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata korišćen je statistički program „R statistical software (ver. 3.2.2. R Core Team 2016)“. Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina \pm SD, medijana i opseg. FDG-PET dijagnoza je poređena sa završnom kliničkom dijagnozom i računata je konkordantnost nalaza (% , kappa test) za ceo uzorak i za svaku pojedinačnu bolest. Koristeći završnu kliničku dijagnozu kao „zlatni standard“ određena je dijagnostička vrednost FDG-PET imidžing metode: senzitivnost, specifičnost i tačnost u diferencijalnoj dijagnostici IPB, MSA, PSP kao različitih oblika neurodegenerativnog parkinsonizma.

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike studijske populacije

U Tabeli 6 prikazane su demografske i kliničke karakteristike studijske populacije koju su činila 72 pacijenta sa parkinsonizmom (50 muškaraca, 22 žene, starosti 61±10 god.)

Tabela 6. Demografske i kliničke karakteristike 72 pacijenta sa parkinsonizmom grupisanih prema finalnim kliničkim dijagnozama

Klinička dijagnoza	Pol (M/Ž)	Starost (srednja vrednost ±SD)	Trajanje bolesti do FDG-PET snimanja (mediana, opseg) god.	H&Y skor (srednja vrednost ±SD)	Praćenje pacijenata posle FDG-PET snimanja, (srednja vrednost±SD)god.
IPB	29 (22/7)	61±10	4 (0.3-14)	2.3±0.5	2.2±1
MSA	20 (9/11)	57±6	3 (1-8)	2.6±1.1	2.9±0.7
PSP	21 (18/3)	66±11	2 (0.5-7)	2.7±1.0	2.5±0.7
KBS	2 (1/1)	59±11	4; 10	3.0±1.4	2.8±1.4

M-muškarci; Ž-žene; H&Y-Hoehn and Yahr; IPD-idiopatska Parkinsonova bolest; MSA-multipla sistemska atrofija; PSP-progresivna supranuklearna paraliza; KBS-kortikobazalni sindrom.

4.2. Karakteristični metabolički obrasci za pojedine oblike parkinsonizma

Grupnom SPM analizom ¹⁸F-FDG-PET/CT nalaza dobijeni su karakteristični obrasci regionalnog metabolizma glukoze za IPB, MSA, PSP, a vizuelnom i SPM analizom nalaza pojedinačnih pacijenata za IPB, MSA, PSP i CBS. Karakteristične t-

mape regionalnog odstupanja metabolizma glukoze u odnosu na normalne vrednosti kontrolne grupe ispitanika, određene su sa statističkom značajnošću $p < 0.05$, uz korekciju za multipla poređenja na nivou voksela. Godine starosti i pol nisu imali uticaja na obrazac regionalnog metabolizma glukoze kod pojedinih oblika parkinsonizma

Idiopatska Parkinsonova bolest

1. Grupnom SPM analizom FDG-PET nalaza kod 17 pacijenata sa IPB sa motornim simptomima dobijen je obrazac regionalnog metabolizma glukoze koji karakteriše očuvan (normalan) metabolizam glukoze u bazalnim ganglijama (nucleus lentiformis) uz manje zone hipometabolizma kortikalno frontalno (medijalno, polarno, dorzolateralno) (Slika 11a).

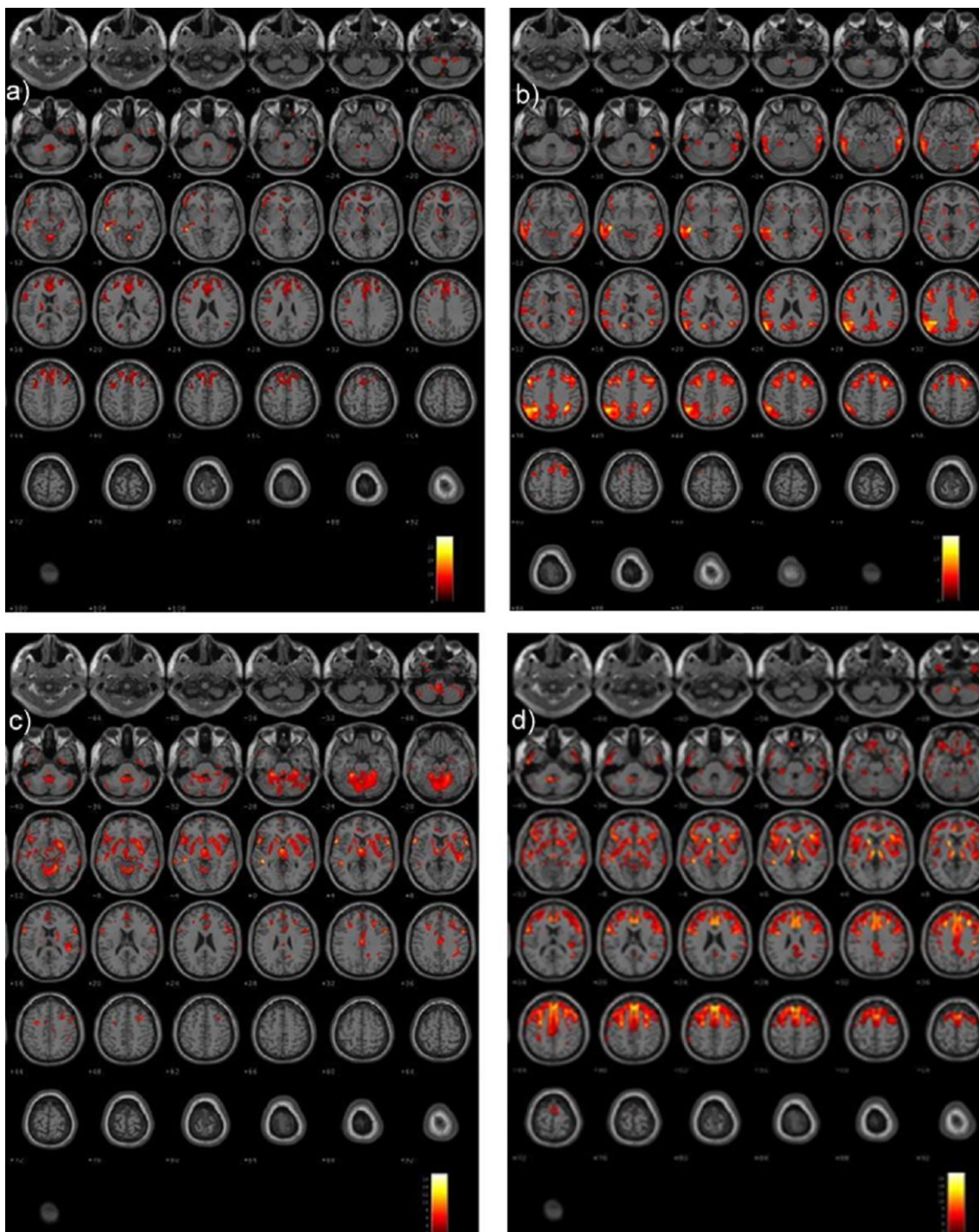
2. Grupnom SPM analizom FDG-PET nalaza kod 12 pacijenata sa IPB sa demencijom dobijen je obrazac regionalnog metabolizma glukoze koji karakteriše hipometabolizam glukoze kortikalno frontalno (dorzolateralno, medijalno), parijetalno, parijetotemporalno i parijetookcipitalno obostrano uz očuvan metabolizam u nivou nucleus lentiformisa (Slika 11.b).

Multipla sistemska atrofija

Grupnom SPM analizom FDG-PET nalaza kod 20 pacijenata sa MSA dobijen je metabolički obrazac koji karakteriše bilateralni hipometabolizam u nivou strijatuma, cerebeluma i moždanog stabla (ponsa), uz manje zone sniženog metabolizma kortikalno frontalno i insularno (Slika 11.c).

Progresivna supranuklearna paraliza

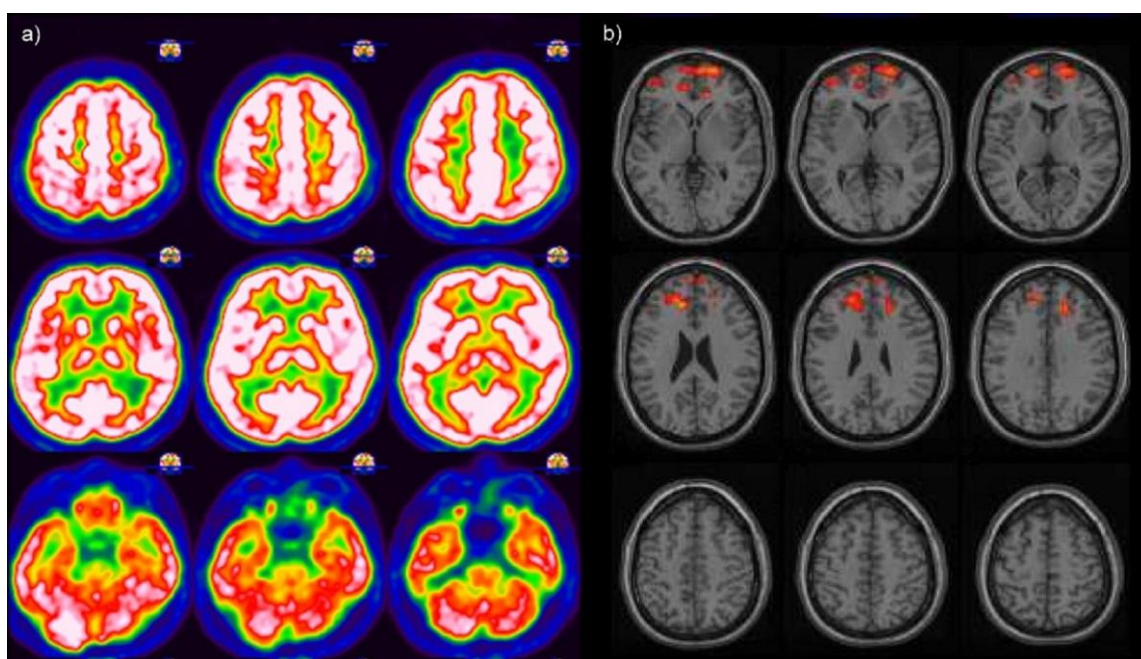
Grupnom SPM analizom FDG-PET nalaza kod 21 pacijenta sa PSP dobijen je metabolički obrazac koji karakteriše hipometabolizam glukoze frontalno (medijalno, dorzolateralno premotorno, polarno), insularno, u nivou strijatuma vise kaudatusa obostrano, talamično obostrano, u nivou mezencefalona (Slika 11.d).



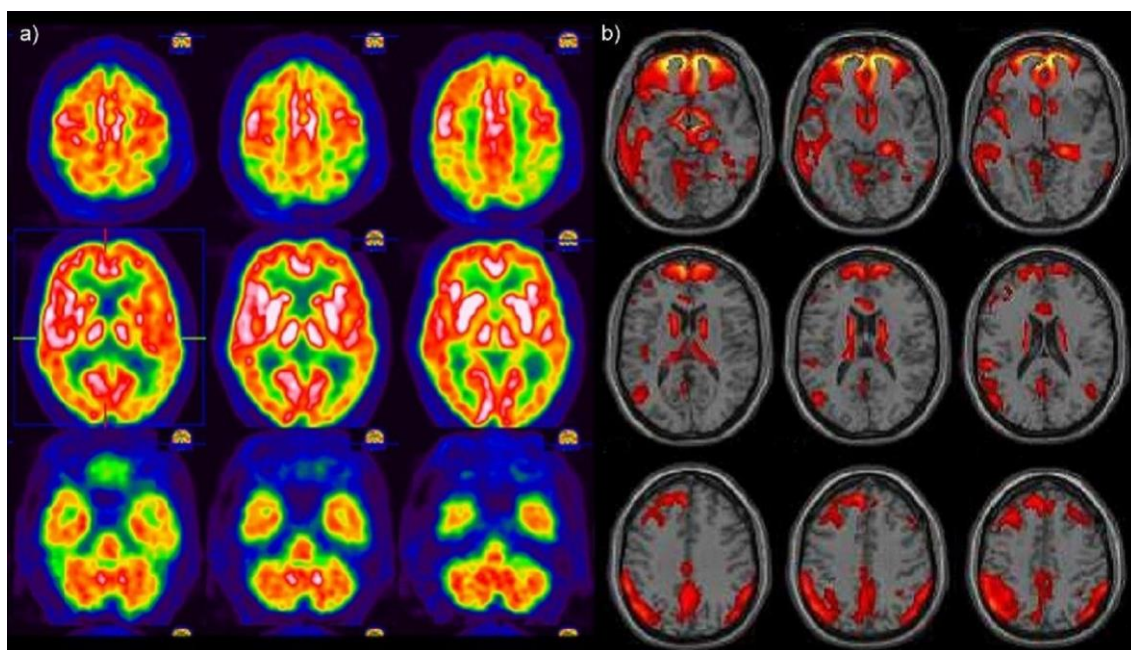
Slika 11. Karakteristični obrasci regionalnog hipometabolizma glukoze kod različitih parkinsonskih sindroma dobijeni grupnom SPM analizom (SPM t-mape, $p < 0.05$ (sa korekcijom za multipla poređenja) koregistrovani sa T1 MR aksijalnim presecima:
 a) IPB sa motornim simptomima; b) IPB sa demencijom; c) MSA; d) PSP

4.3. Dijagnostička vrednost FDG-PET nalaza

Idiopatska Parkinsonova bolest (IPB) - Bilateralno očuvan i naglašen metabolizam glukoze u nivou nucleus lentiformisa nađen je kod 27 od 29 pacijenata sa finalnom kliničkom dijagnozom IPB. Kod 15 od 17 pacijenata koji su imali IPB sa motornim simptomima bez kognitivnih poremećaja, bile su prisutne manje zone sniženog metabolizma i frontalno kortikalno (Slika 12), dok su kod 12 pacijenata sa IPB sa demencijom bile prisutne široke zone hipometabolizma kortikalno: frontalno, parijetalno, parijetotemporalno i parijetookcipitalno (Slika 13). Kod preostala 2 pacijenta sa IPB, jedan je imao snižen metabolizam u nivou strijatuma bilateralno, a drugi izraziti hipometabolizam u nivou cerebeluma i oba su imala FDG-PET dijagnozu MSA.

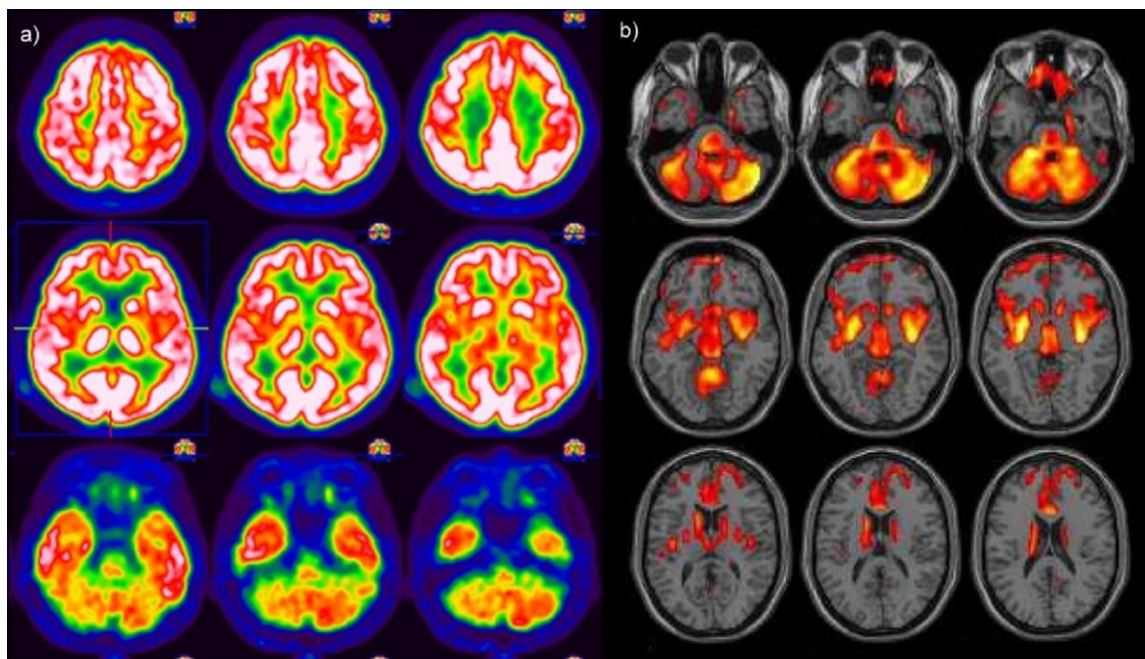


Slika 12. Karakterističan nalaz regionalnog metabolizma glukoze kod pacijenta sa IPB sa motornim simptomima bez kognitivnih poremećaja: očuvan metabolizam u nivou nukleus lentiformisa obostrano uz blago sniženje kortikalnog metabolizma frontalno: a) FDG-PET; b) SPM t-mapa regiona sa hipometabolizmom koregistrovana sa MR atlasom aksijalnih preseka



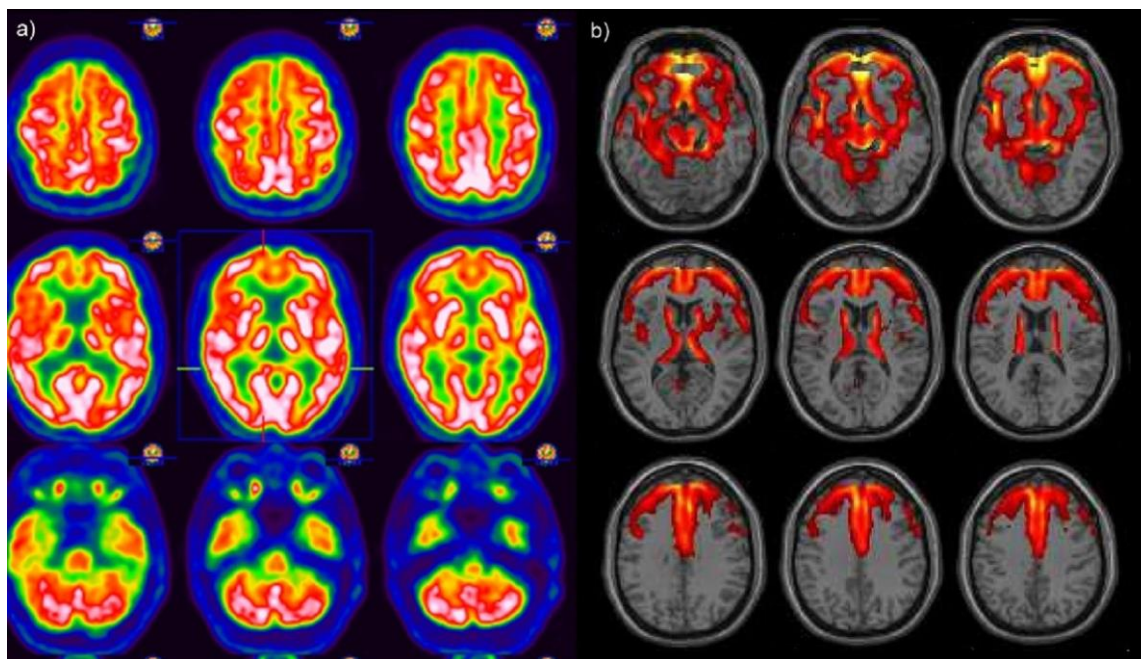
Slika 13. Karakterističan nalaz regionalnog metabolizma glukoze kod pacijenta sa IPB sa demencijom: očuvan metabolizam u nivou nukleus lentiformisa obostrano uz kortikalni hipometabolizam frontalno, parijetalno, parijetotemporalno i parijetookcipitalno: a) FDG-PET, b) SPM t-mapa regiona sa hipometabolizmom koregistrovana sa MR atlasom aksijalnih preseka

Multipla sistemska atrofija (MSA) U grupi od 20 pacijenata sa kliničkom dijagnozom MSA, 16 pacijenata je imalo parkinsonu varijantu (MSA-P), dok su 4 pacijenta imala cerebelarnu MSA (MSA-C). Kod 14 od 16 pacijenata sa MSA-P nađen je hipometabolizam u strijatumu bilateralno (više izražen u nivou putamena), i u nivou moždanog stabla (pons), dok je kod većine bio prisutan i cerebelarni hipometabolizam. (Slika 14) Kod dva pacijenta sa MSA-P metabolizam na nivou strijatuma i cerebeluma je bio očuvan i njihova FDG-PET dijagnoza je bila IPB. Kod MSA-C pacijenata je dominirao hipometabolizam u nivou cerebeluma ali su oni imali snižen metabolizam i u nivou strijatuma. Bilo je i pacijenata koji su imali kliničku varijantu MSA-P a dominantno snižen metabolizam u nivou cerebeluma i obrnuto MSA-C sa izraženijim hipometabolizmom u nivou strijatuma. Kortikalno je metabolizam bio najčešće snižen frontalno (medijalno, lateralno) i insularno



Slika 14. Karakterističan nalaz regionalnog metabolizma glukoze kod pacijenta sa MSA: bilateralni hipometabolizam glukoze u nivou strijatuma, više putamena, bilateralno cerebelarno i u nivou moždanog stabla uz kortikalni hipometabolizam frontalno i insularno: a) FDG-PET; b) SPM t-mapa regiona sa hipometabolizmom koregistrovana sa MR atlasom aksijalnih preseka

Progresivna supranuklearna paraliza (PSP) U grupi od 21 pacijenta, bilo je 16 sa klasičnom Stil-Ričardsonovom formom bolesti, 4 sa parkinsonom varijantom i 1 pacijent sa PSP i frontotemporalnom demencijom. Kod 19 od 21 pacijenta nađen je obostrano snižen metabolizam frontalno (najizraženije u nivou medijalnog frontalnog korteksa i lateralnog premotornog korteksa), u nivou moždanog stabla (mezencefalon), talamusa i u nivou strijatuma (kaudatusa) obostrano (Slika 15). Kod preostala 2 pacijenta FDG-PET dijagnoza je bila IPB kod jednog i MSA-C kod drugog.

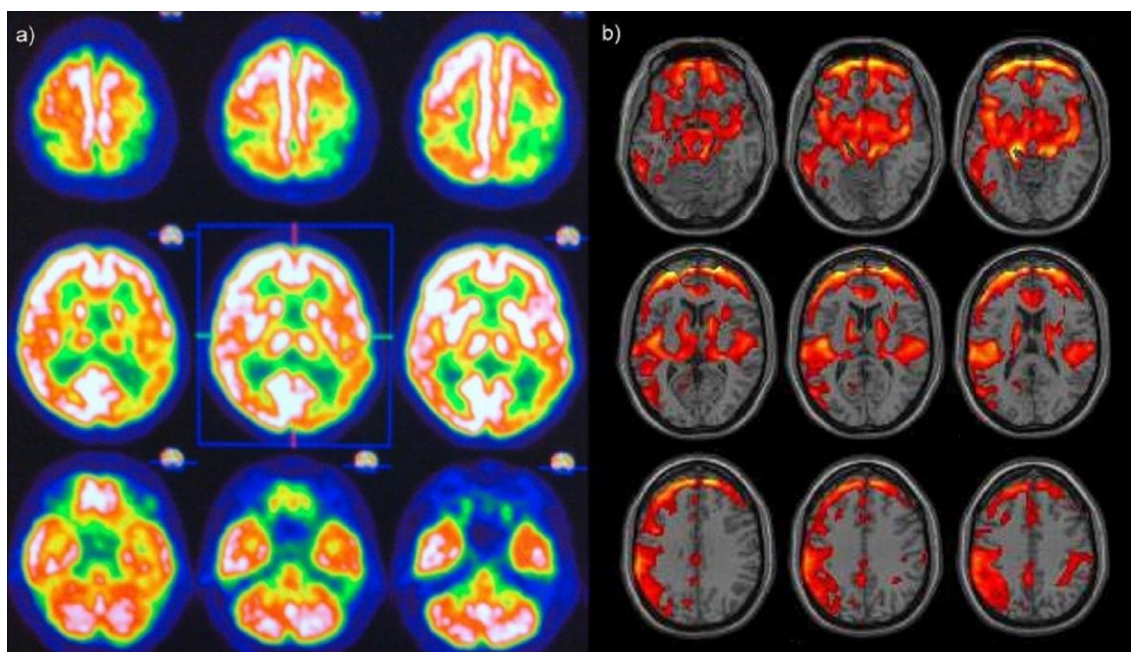


Slika 15. Karakterističan nalaz regionalnog metabolizma glukoze kod pacijenta sa PSP: Izraziti kortikalni hipometabolizam glukoze frontalno (medijalno, dorzolateralno prefrontalno, polarno), u nivou nukleus kaudatusa i talamusa bilateralno i u nivou moždanog stabla: a) FDG-PET; b) SPM t-mapa regiona sa hipometabolizmom koregistrovana sa MR atlasom aksijalnih preseka

Kortikobazalni sindrom(KBS) Kod oba pacijenta nađen je asimetrično snižen metabolizam glukoze kortikalno i u nivou bazalnih ganglija, najizraženije frontoparijetalno u hemisferi kontralateralnoj od strane sa dominantnom kliničkom prezentacijom (Slika 16)

Slaganje FDG-PET imidžing dijagnoze i kliničke dijagnoze za pojedinačnog pacijenta

Na individualnom nivou FDG-PET nalaz je pokazao IPB kod 27 pacijenata, MSA kod 18 pacijenata, PSP kod 19 i KBS kod 2 pacijenta.



Slika 16. Karakterističan nalaz regionalnog metabolizma glukoze kod pacijenta sa KBS: asimetrični kortikalni hipometabolizam frontoparijetotemporalno levo, u nivou levog strijatuma i talamusa, kontralateralan u odnosu na klinički više izraženu simptomatologiju: a) FDG-PET; b) SPM t-mapa regiona sa hipometabolizmom koregistrovana sa MR atlasom aksijalnih preseka

Tabela 7. Dijagnostička klasifikaciona matrica za analizu slaganja imidžing dijagnoze FDG-PET (vizuelna i SPM analiza nalaza) i kliničke dijagnoze

Finalna klinička dijagnoza	FDG-PET dijagnoza			
	IPB N (%)	MSA N (%)	PSP N (%)	KBS N (%)
IPB N=29 (100%)	27 (93%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
MSA N=20 (100%)	2 (10%)	18 (90%)	0 (0%)	0 (0%)
PSP N=21 (100%)	1 (5%)	1 (5%)	19 (90%)	0 (0%)
KBS N=2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)

Boldovane brojke označavaju slaganje FDG-PET imidžing dijagnoze i finalne kliničke dijagnoze IPB-idiopatska Parkinsonova bolest; MSA-multipla sistemska atrofija; PSP-progresivna supranuklearna paraliza; KBS-kortikobazalni sindrom

Analizirali smo slaganje kliničke dijagnoze (kao “zlatnog standarda”) i FDG-PET imidžing dijagnoze i dobili visok stepen slaganja za ceo uzorak i po specifičnim dijagnozama (Tabela 7)

Odredili smo dijagnostičku vrednost FDG-PET imidžing dijagnoze izračunavši senzitivnost, specifičnost i tačnost (Tabela 7).

Slaganje između FDG-PET dijagnoze i kliničke dijagnoze je postojalo kod 92% pacijenata ($\kappa = 0.88$ (95%CI 0.78, 0.97)), a po specifičnim dijagnozama 93% kod IPB, 90% kod MSA, 91% kod PSP i 100% kod KBS (Tabela 7). Ako se analizira po dijagnozama (IPB, MSA, PSP) senzitivnost FDG-PET metode kretala od 90% do 93%, specifičnost od 93% do 100%, dok je tačnost bila 93% do 97% (Tabela 8).

Tabela 8. Senzitivnost, specifičnost, tačnost FDG-PET nalaza po dijagnozama

	IPB	MSA	PSP
Senzitivnost (95%CI)	0.93 (0.84-1.00)	0.90 (0.77-1.00)	0.90 (0.78-1.00)
Specifičnost (95%CI)	0.93 (0.85-1.00)	0.94 (0.88-1.00)	1.00 (1.00-1.00)
Tačnost (95%CI)	0.93 (0.87-0.99)	0.93 (0.87-0.99)	0.97 (0.93-1.00)

IPB-idiopatska Parkinsonova bolest; MSA-multipla sistemska atrofija;

PSP-progresivna supranuklearna paraliza; CI-Interval poverenja

5. DISKUSIJA

Naša studija je pokazala visoku dijagnostičku pouzdanost FDG-PET metode u diferencijalnoj dijagnozi različitih parkinsonih sindroma (IPB, MSA, PSP). Ovo proizilazi iz visokog stepena slaganja FDG-PET dijagnoze i finalne kliničke dijagnoze (Tabela 7). FDG PET pokazuje visoku senzitivnost, specifičnost i dijagnostičku tačnost (Tabela 8) za specifične dijagnoze, a takođe daje i dodatne informacije o kliničkim varijantama pojedinih sindroma (MSA-P vs. MSA-C), IPB sa demencijom vs. IPB sa motornim simptomima. Ovi naši nalazi potvrđuju rezultate prethodnih studija i ukazuju na značaj FDG-PET imidžinga kao korisnog dopunskog dijagnostičkog metoda za diferencijalnu dijagnozu parkinsonizma u neurološkoj kliničkoj praksi.

Ova studija je pokazala da različiti oblici neurodegenerativnog parkinsonizma (IPB, MSA, PSP, CBS) manifestuju različite, karakteristične, za bolest specifične FDG-PET metaboličke obrasce regionalnog metabolizma glukoze, koji se mogu koristiti u diferencijalnoj dijagnozi pojedinačnih pacijenata u kliničkoj praksi. Ovi karakteristični metabolički obrasci su dobijeni grupnom SPM analizom FDG-PET nalaza pacijenata sa kliničkom dijagnozom IPB, MSA i PSP i u skladu su sa nalazima iz literature. FDG-PET određeni karakteristični obrasci regionalnog metabolizma glukoze mogu pomoći u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma kod pacijenata sa IPB, MSA, PSP ili KBS sa nejasnom kliničkom dijagnozom, naročito u ranoj fazi bolesti, kada klinički kriterijumi za dijagnozu nisu ispunjeni i atipičnim slučajevima. Dobro slaganje FDG-PET imidžing dijagnoze i definitivne kliničke dijagnoze (92%) potvrđuje značaj ove metode kao pomoćnog dijagnostičkog sredstva u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma. Naši rezultati su u saglasnosti sa do sada objavljenim nalazima FDG-PET studija iz oblasti neurodegenerativnog parkinsonizma (Juh 2004, Eckert 2005, 2008 , Teune 2010, Zhao 2012, Tripathi 2013) u kojima je korišćen sličan dizajn i metodologija, što potvrđuje konzistentnost karakterističkog metaboličkog profila dobijenog FDG-PET iako se radi o različitim populacijama pacijenata i različitim PET skenerima [119, 129,130,139-141].

Ove neurodegenerativne bolesti (IPB, MSA, PSP, KBS) u kojima parkinsonizam dominira kliničkom slikom imaju različite patofiziološke mehanizme i patohistološku osnovu bolesti. Različiti, za bolest specifični regioni mozga bivaju zahvaćeni

degenerativnim procesom što dovodi do različitih poremećaja u sinaptičkoj aktivnosti u neuronskim krugovima odgovornim za kontrolu motornih i nemotornih funkcija (kognitivne, bihevioralne, senzorne, autonomne). [119,143]. Regionalni metabolizam glukoze je proporcionalan sinaptičkoj aktivnosti neurona u pojedinim regionima mozga, što za posledicu ima karakterističan, za bolest specifičan obrazac regionalnog metabolizma glukoze kod pojedinih parkinsonih sindroma. Merenjem regionalnog metabolizma glukoze pomoću FDG-PET možemo identifikovati, vizuelizovati, „in vivo“ ove karakteristične, za bolest specifične metaboličke moždane obrasce, koji su u stvari odraz patofizioloških mehanizama i funkcionalnih poremećaja u različitim strukturama mozga i neuronskim krugovima, koji leže u osnovi ovih različitih parkinsonih sindroma (IPB, MSA, PSP).

Ove funkcionalne promene prethode strukturnim promenama vidljivim konvencionalnim imidžing metodama (CT, MR), a takođe i kliničkim manifestacijama bolesti, što daje prednost funkcionalnim imidžing metodama u ranoj dijagnozi bolesti. Tačna dijagnoza je osnovni preduslov za odgovarajući terapijski postupak, prognozu bolesti i savet članovima porodice. Dijagnoza bolesti neurodegenerativnog parkinsonizma je zasnovana na kliničkim kriterijumima i nekada čak i za neurologa, specijalistu za bolesti nevoljnih pokreta nije laka, jer se simptomi i znaci bolesti preklapaju, naročito na početku bolesti, kada tipični simptomi (koji karakterišu pojedine atipične parkinsone sindrome) još uvek nisu ispoljeni. Idiopatska Parkinsonova bolest je najčešća iz grupe neurodegenerativnog parkinsonizma, ali su kliničkopatološke studije pokazale da oko 25% pacijenata ima pogrešnu inicijalnu dijagnozu [7]. Najčešći razlog pogrešne dijagnoze su atipični parkinsoni sindromi MSA i PSP, koji čine oko 80% pogrešnih dijagnoza [5]. Diferencijalna dijagnoza IPB i APS je važna jer je evolucija bolesti i prognoza drugačija, mogućnosti terapijskih tretmana različite. APS imaju znatno bržu progresiju bolesti, lošiji odgovor na terapiju levodopom, i znatno lošiju prognozu. Pomoću FDG-PET, na osnovu karakterističnog metaboličkog profila regionalnog metabolizma mozga, se može razlikovati IPB od atipičnih parkinsonih sindroma, još u ranoj fazi bolesti. Kod IPB je očuvan i naglašen metabolizam glukoze u nivou bazalnih ganglija (nucleus lentiformis), dok je kod atipičnog parkinsonizma metabolizam glukoze u nivou bazalnih ganglija najčešće snižen [129-130, 138-142].

FDG-PET karakterističan metabolički obrazac za Parkinsonovu bolest

IPB karakteriše očuvan (normalan) metabolizam glukoze u bazalnim ganglijama (nukleus lentiformis), uz manje zone hipometabolizma kortikalno frontalno (medijalno, polarno, dorzolateralno) kod grupe pacijenata sa IPB sa dominantnim motornim simptomima bez kognitivnih poremećaja i snižen metabolizam glukoze frontalno, parijetalno, parijetotemporalno i parijetookcipitalno kod grupe pacijenata sa IPB sa demencijom.

Naša grupa pacijenata sa kliničkom dijagnozom IPB (29) imala je prosečno trajanje bolesti 5,29 god sa rasponom od 3 meseca do 14 god, stadijumom bolesti po H&Y stadijumima 1-5, prosečno 2,3 i svi su imali očuvan i naglašen metabolizam glukoze u nivou n lentiformisa. I pacijenti sa trajanjem bolesti preko 10 god i uznapredovalim stadijumom bolesti imali su očuvan metabolizam glukoze u nivou n. lentiformisa. Ovakav nalaz je tipičan za Parkinsonovu bolest. Razlike među pacijentima sa IPB su postojale u kortikalnom regionalnom metabolizmu. Pacijenti (17) sa motornom simptomatologijom, bez jasnih kognitivnih poremećaja imali su najčešće snižen kortikalni metabolizam glukoze frontalno (lateralno premotorno, medijalno i polarno), ili očuvan kortikalni metabolizam. U našoj grupi pacijenata sa IPB bilo je 12 pacijenata sa demencijom i oni su pokazivali karakterističan kortikalni metabolički obrazac sa sniženim metabolizmom parijetotemporalno i parijetookcipitalno, pored frontalnog hipometabolizma i očuvanog metabolizma u nivou n. lentiformisa. Pacijenti sa IPB i demencijom pokazuju snižen kortikalni metabolizam u posteriornim regionima (parijetotemporalnim i parijetookcipitalnim) za razliku od pacijenata sa dominantnim motornim simptomima kod kojih je snižen kortikalni metabolizam u prednjim partijama hemisfera. Nalaz kortikalnog hipometabolizma u posteriornim regionima kod pacijenata sa IPB može imati prediktivni značaj za razvoj demencije u daljem toku bolesti kod ovih pacijenata i ukazati na pravovremeno uvođenje antiholinesterazne terapije. Ovakav metabolički profil je sličan metaboličkom profilu koji opisuje (Eckert 2005, Juh 2004, Teune 2010) kao metabolički obrazac karakterističan za Parkinsonovu bolest, dobijen univarijantnom statističkom analizom, zasnovanom na vokselima, (voxel-based statistical parametric mapping SPM) kojom se može identifikovati grupna razlika između pacijenata sa neurodegenerativnim bolestima i kontrolne grupe zdravih osoba [119, 129, 139]. Kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću postoje razlike u

regionalnom kortikalnom metabolizmu u zavisnosti od dominantnih kliničkih simptoma (motorni, kognitivni, demencija, depresija, halucinacije). Detaljnom analizom kortikalnog metabolizma kod grupa pacijenata sa IPB i ispoljenošću pojedinih simptoma dobijeni su obrasci sniženog metabolizma kod pacijenata sa IPB i depresijom, IPB sa blagim kognitivnim poremećajem, IPB i halucinacijama.

Druga statistička metoda - multivarijantna statistička analiza (Scaled Subprofile modelling/principal component analysis SSM/PCA) može pokazati i povezanost regiona sa relativno sniženim i relativno povišenim metabolizmom u grupi pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu (Eidelberg 2009god.) i dati još detaljniji uvid u metaboličke obrasce koji karakterišu određenu simptomatologiju u Parkinsonovoj bolesti [116]. Tako je pokazano da motorni metabolički obrazac kod IPB karakteriše relativni hipermetabolizam u nivou n lentiformisa, talamusa, ponsa i cerebeluma i relativni hipometabolizam frontalno lateralno premotorno i u nivou parijetalnog neokorteksa [116]. Stepem izraženosti ovog obrasca se može kvantifikovati i Huang 2007god. pokazuje da linearno prati progresiju Parkinsonove bolesti [143]. Nađeno je da ovaj obrazac postoji i pre pojave motornih simptoma Parkinsonove bolesti oko 2god. kod pacijenata sa hemiparkinsonizmom u kontralateralnoj hemisferi.

Opisani su i obrasci za kognitivne poremećaje kod Parkinsonove bolesti (Huang 2007 god.) pa se navodi kognitivni metabolički obrazac kod Parkinsonove bolesti koji podrazumeva snižen metabolizam frontalno dorzolateralno, parijetotemporalno i okcipitalno, koji takođe prati stepen progresije kognitivnih poremećaja. Pacijenti sa IPB i demencijom imaju snižen metabolizam glukoze frontalno, parijetotemporalno i okcipitalno [147-152]. Snižen metabolizam glukoze u posteriornim regionima kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću može ukazati na pacijente koji su u riziku da razviju demenciju. [151]. FDG PET kao „in vivo“ esej o sinaptičkoj aktivnosti u mozgu (Huang 2008) se može potencijalno koristiti za identifikaciju regionalnih promena moždanih funkcija koje diferenciraju IPB sa i bez kognitivnih oštećenja [148]. Jedna grupa autora je našla da pacijenti sa IPB i halucinacijama pokazuju relativni frontalni hipermetabolizam u odnosu na pacijente sa IPB bez halucinacija [153]. Drugi autori nalaze relativno snižen metabolizam glukoze u okcipito-temporo-parijetalnim regionima kod pacijenata sa IPB i halucinacijama [154] bez zona povišenog metabolizma. Kod pacijenata sa IPB i depresijom opisuje se snižen metabolizam u nivou orbitofrontalnog

korteksa i prednjeg cinguluma i medijalnog frontalnog korteksa [155]. Interesantno je da su zone koje pokazuju porast metabolizma glukoze nakon duboke stimulacije subtalamičkog jedra (DSSJ) slične ovim zonama za depresiju. Tako se objašnjava i kliničko poboljšanje depresije kod pacijenata sa IPB nakon DSSJ. Ova metoda je kasnije uvedena u lečenje teške medikamentno refraktarne depresije.

Svi ovi metabolički obrasci koji su povezani sa određenom simptomatologijom u Parkinsonovoj bolesti mogu se koristiti u merenju i praćenju efekata primene pojedinih medikamentnih ili drugih terapijskih procedura, usmerenih na poboljšanje pojedinih simptoma bolesti, kod ovih pacijenata. Mi smo u našoj studiji analizirali pacijente sa dominantnom motornom simptomatologijom i dobili karakterističan motorni obrazac sniženog metabolizma glukoze, i pacijente koji su imali IPB i demenciju i dobili karakterističan kognitivni obrazac sniženog metabolizma. Naša studija je pokazala visoku dijagnostičku vrednost FDG-PET (senzitivnost, specifičnost, tačnost) 93%, u diferencijalnoj dijagnozi IPB za pojedinačnog pacijenta.

Razlikovanje IPB i atipičnih parkinsonih sindroma je važno za terapijski tretman pacijenata: IPB ima odličan odgovor na terapiju levodopom koji se održava, dok pacijenti sa APS slabo reaguju ili je odgovor na terapiju dobar u početku, ali se ne održava. Duboka moždana stimulacija je metod koji se uspešno primenjuje kod odmaklih stadijuma Parkinsonove bolesti, dok se kod APS ne preporučuje, jer ima ozbiljne neželjene efekte [156,157]. Novije studije su pokazale da za sada ne postoji kauzalna terapija za atipične parkinsonske sindrome, a da simptomatska terapija nemotornih poremećaja ima ograničenu efikasnost, ali poboljšava značajno kvalitet života ovih pacijenata [158,159]. Tačna dijagnoza je ključna i za odabir pacijenata za istraživanje novih specifičnih terapijskih procedura zasnovanih na specifičnim neuropatološkim, patofiziološkim mehanizmima kod pojedinih parkinsonih sindroma (genska terapija, imunoterapija anti tau/sinukleinskim antitelima, vakcina protiv alfa sinukleina) [159-162].

Atipični parkinsoni sindromi

Atipične parkinsonske sindrome možemo takođe razlikovati međusobno na osnovu karakterističnog metaboličkog obrasca dobijenog FDG-PET.

Multipla sistemska atrofija (MSA)

MSA karakteriše hipometabolizam glukoze u nivou strijatuma, naročito putamena, cerebelumu, moždanom stablu (ponsu) i kortikalno najčešće frontalno i insularno.

U našoj studiji najveći broj pacijenata (16) je bio sa parkinsonom formom MSA (MSA-P), ali su skoro svi imali i cerebelarni hipometabolizam, pored uobičajeno očekivanog strijatnog hipometabolizma dominantno u nivou putamena. Ovu formu MSA je klinički najteže razlikovati od IPB, jer klinička slika na početku bolesti može biti praktično identična, sa asimetričnim parkinsonizmom koji reaguje na dopaminergičku terapiju. Dobar odgovor na levodopu na početku bolesti, dodatno može dovesti do zabune u dijagnozi. Međutim, pomoću FDG-PET se jasno razlikuju ove dve forme parkinsonizma (IPB i MSA-P) na osnovu metabolizma glukoze u nivou strijatuma-putamena: očuvan i povišen kod IPB, dok je znatno snižen kod MSA-P naročito u putamenu. Ovaj nalaz je već uvršten u dijagnostičke kriterijume za MSA [36]. Kod naših pacijenata koji su imali asimetrični parkinsonizam u kliničkoj prezentaciji, hipometabolizam na nivou putamena je bio izraženiji kontralateralno. Ovi naši nalazi su u saglasnosti sa podacima iz literature. Eidelberg (1993), Antonini (1997), Ghaemi (2002) pokazuju da se ove dve bolesti mogu diferencirati modernim neurovizuelizacionim tehnikama (PET, SPECT) na osnovu nalaza na nivou strijatuma. Snižen metabolizam glukoze u nivou putamena (FDG-PET), snižena gustina D2 receptora na nivou putamena (snižena akumulacija D2 receptorskih obeleživača ^{11}C rakloprid, [^{123}J]-jodobenzamid) kod MSA, dok je kod IPB na nivou strijatuma normalan nalaz metabolizma glukoze i gustine D2 receptora [106, 144, 145]. Ranije studije su pokazale da FDG PET ima veću senzitivnost od studija sa receptorskim obeleživačem [^{123}I]-IBZM [108]. Takođe može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi MSA-P i IPB, scintigrafija kardijalne simpatičke inervacije pomoću [^{123}J]-MIBG. Kod Parkinsonove bolesti je simpatička denervacija na postganglijskom nivou i nalaz [^{123}J]-MIBG scintigrafije je patološki, dok je kod MSA oštećenje na preganglijskom nivou i nalaz je najčešće normalan, ali ovaj test ima suboptimalnu dijagnostičku tačnost [36, 120-122]. Pacijenti sa cerebelarnom formom MSA (MSA-C) su imali snižen metabolizam i u nivou strijatuma, ali je izraženije bilo cerebelarno sniženje metabolizma. Cerebelarni hipometabolizam je takođe uvršten u dijagnostičke kriterijume za MSA [36]. Bilo je i

pacijenata sa MSA-P kliničkom formom, koji su imali dominantan hipometabolizam cerebelarno i obrnuto, da su imali kliničku prezentaciju MSA-C , i dominantan hipometabolizam u nivou putamena. Ovo ukazuje na funkcionalno oštećenje i zahvaćenost i strijatonigralnih i olivopontocerebelarnih struktura patološkim procesom kod obe kliničke forme MSA [122]. Sličan nalaz su pokazale i post mortem patohistološke analize kod grupa pacijenata, sa različitim kliničkim prezentacijama MSA. Neurodegenerativnim procesom sa stvaranjem alfa-sinukleinskih inkluzija u glijalnim ćelijama i neuronima zahvaćene su i strijatojnigralne strukture i olivopontocerebelarne strukture, samo u različitom stepenu izraženosti [38, 43, 44]. Kod naših pacijenata koji su imali kognitivne poremećaje nađen je hipometabolizam frontalno. Ovi naši nalazi su u saglasnosti sa podacima iz literature [165-167]. Zone hipometabolizma u frontalnim regionima kod ovih pacijenata mogu ukazati na funkcionalne poremećaje koji leže u osnovi kognitivnih poremećaja kod njih (dominira disegzekutivnost) [163-168]. Histopatološke analize post mortem su pokazale zahvaćenost i kortikalnih regiona degenerativnim procesom, a metode strukturnog imidžinga atrofiju frontalnih regiona, što podržava koncept da su kognitivni poremećaji kod MSA uslovljeni strijatokortikalnom deaferentacijom, kortikalnom degeneracijom i cerebelarnom patologijom [168, 169]. Naša studija je pokazala visoku dijagnostičku vrednost (senzitivnost 90%, specifičnost 94%, tačnost 93%) FDG-PET nalaza za pojedinačnog pacijenta sa MSA u diferencijalnoj dijagnozi parkinsonizma.

Progresivna supranuklearna paraliza (PSP)

PSP karakteriše bilateralno snižen metabolizam glukoze u frontalnim regionima, najizraženije medijalnom frontalnom korteksu ali i bazalnom, lateralnom, premotornom, insularnom. Metabolizam je snižen i u nivou moždanog stabla (mezencefalona), talamusa i u nivou strijatuma, naročito n.caudatusa. Hipometabolizam je najizraženiji u gornjim partijama (medijalnim i lateralnim) frontalnog režnja. Ovi regioni hipometabolizma glukoze pokazuju konzistentnost sa zonama najizraženije neurodegeneracije i atrofije na „post mortem“ patohistološkim analizama pacijenata sa PSP [65-67]. U našoj grupi pacijenata sa PSP najveći broj (16 pacijenata) je imao klasičnu Stil-Ričardsonovu formu bolesti, 4 pacijenta su imala parkinsonu formu bolesti i jedan pacijent je imao PSP sa fontotemporalnom demencijom. Najšire zone frontalnog

hipometabolizma su bile prisutne kod pacijenta sa PSP i frontotemporalnom demencijom. Naši nalazi su u saglasnosti sa podacima iz literature [116, 119, 140]. Naša studija je pokazala visoku dijagnostičku vrednost (senzitivnost 90%, specifičnost 100%, tačnost 97%) FDG-PET u dijagnostici PSP kod individualnih pacijenata.

Novija istraživanja su pokazala da se detaljnom analizom FDG-PET nalaza mogu diferencirati pojedine varijante PSP. Tako je pokazano da kod PSP-RS postoji značajnije sniženje metabolizma glukoze u frontalnom korteksu i u nivou talamusa, dok kod PSP-P varijante postoji izraženiji hipometabolizam u nivou putamena, i da se na osnovu odnosa akumulacije FDG u talamusu i putamenu mogu diferencirati ove dve varijante bolesti [170, 171]. Takođe se mogu ispitivati neuronski krugovi odgovorni za određenu simptomatologiju kod PSP. Tako je ispitivanjem pacijenata sa PSP u miru i pri hodu dobijeno da kod ovih pacijenata postoje karakteristični poremećaji u kortiko-strijato-subtalamo-talamo-kortikalnim krugovima, odgovornim za kontrolu motorike i da je stepen sniženja metabolizma u ovim strukturama srazmeran težini poremećaja hoda [172, 173]. Pokazano je takođe da je hipometabolizam u nivou prednjeg cinguluma povezan sa paralizom vertikalnog pogleda na dole [174]. Hipometabolizam u nivou talamusa i povišen metabolizam u nivou precentralnog girusa su povezani sa posturalnom nestabilnošću i učestalošću padova kod pacijenata sa PSP [175]. Ispitivanjem regionalnog metabolizma glukoze i kognitivnih poremećaja kod pacijenata sa PSP pokazano je da je stepen sniženja frontalnog kortikalnog metabolizma povezan sa nižim skorovima na MMSE testovima [176]

Kortikobazalni sindrom

KBS karakteriše asimetrično snižen metabolizam glukoze kortikalno i subkortikalno, najizraženije frontoparijetalno, kontralateralno od strane sa izraženom kliničkom simptomatologijom. Kod oba pacijenta je bio dominantan hipometabolizam u levoj hemisferi kortikalno i u nivou bazalnih ganglija, dok je klinička simptomatologija dominirala desnom stranom. Ovi naši nalazi su u saglasnosti sa podacima iz literature [129, 130, 138]

Ova naša studija je potvrdila postojanje karakterističnih obrazaca regionalnog metabolizma glukoze kod različitih neurodegenerativnih parkinsonskih sindroma (IPB, MSA, PSP, KBS), kao i visoku dijagnostičku tačnost FDG-PET metaboličkog

imidžinga u diferencijalnoj dijagnozi pomenutih sindroma. Obzirom da je FDG-PET dijagnostika poslednjih godina postala dostupna kliničarima, da je SPM analiza preko WEB servisa jednostavna za korišćenje, moguće je FDG-PET metodu uvesti u neurološku kliničku praksu, kao pouzdan dopunski dijagnostički kriterijum za diferencijalnu dijagnozu neurodegenerativnog parkinsonizma.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu prikazanih rezultata i diskusije izveli smo sledeće zaključke:

1. Pozitronska emisiona tomografija pomoću 18F-fluorodeoksiglukoze pokazuje značajno izmenjen regionalni metabolizam glukoze kod pacijenata sa neurodegenerativnim parkinsonim sindromima u odnosu na normalne vrednosti kontrolne grupe zdravih ispitanika.

2. Ovo istraživanje je pokazalo da kod različitih oblika neurodegenerativnog parkinsonizma IPB, MSA, PSP postoji karakterističan, za bolest specifičan, obrazac regionalnog metabolizma glukoze u mozgu dobijen 18F-FDG-PET metodom.

3. Karakteristični za bolest specifični obrasci regionalnog metabolizma glukoze određeni pomoću 18F-FDG-PET mogu pomoći u diferencijalnoj dijagnozi idiopatske Parkinsonove bolesti i atipičnih parkinsonih sindroma.

4. Karakteristični obrasci regionalnog metabolizma glukoze kod atipičnih parkinsonih sindroma (MSA, PSP, KBS) mogu pomoći u njihovom međusobnom diferenciranju.

5. Naši rezultati pokazuju da FDG-PET ima visoku dijagnostičku pouzdanost (senzitivnost, specifičnost, tačnost) u diferencijalnoj dijagnozi neurodegenerativnog parkinsonizma za individualnog pacijenta (> 90%).

6. Obzirom da je FDG-PET tehnologija poslednjih godina postala dostupna u kliničkoj praksi, da je kvantitativna analiza snimaka (SPM analiza) jednostavna korišćenjem WEB servisa, da FDG-PET metoda ima visoku dijagnostičku tačnost, treba ovu metodu uvrstiti u dijagnostičke procedure u dijagnostici parkinsonizma.

7. FDG-PET može biti korisna dijagnostička procedura u kliničkoj praksi, kao pomoćni dijagnostički kriterijum za diferencijalnu dijagnozu parkinsonih sindroma u ranoj fazi bolesti ili kod pacijenata sa nejasnom kliničkom dijagnozom, što je značajno za terapijski tretman pacijenata i prognozu bolesti.

LITERATURA

1. Paulson HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC(eds) Movement disorders: Neurological Principles and Practice. New York: McGraw-Hill, 1997:183–99.
2. Janković J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Apr; 79(4):368-76.
3. Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2002; 9(3): 23–30.
4. Lees AE, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet* 2009;373:2055-66.
5. De Rijk MC, Breteler NN, Graveland GA, et al. Prevalence of Parkinson's Disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1995; 45(12): 2143-6
6. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991; 18:275–8.
7. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:181–4.
8. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14: 223-36.
9. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:2131–46.
10. Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, et al. Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain* 1994;117:517–29.
11. Giovannoni G, van Schalkwyk J, Fritz VU, et al. Bradykinesia akinesia incoordination test (BRAIN TEST): an objective computerised assessment of upper limb motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:624–9.
12. Rodrigues-Oroz M, Jahanshahi M, Krack P, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol* 2009;8: 1128-38.
13. Riley D, Lang AE, Blair RD, et al. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:63–6.

14. Stamey WP, Janković J. Shoulder pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:247–8.
15. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease: clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1973;23:783-90.
16. Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94:41-45.
17. Adkin AL, Frank JS, Jog MS. Fear of Falling and postural control in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:496-502.
18. Lang AE, Obeso JA. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. *Lancet Neurol* 2004;3:309-16.
19. Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1987;45:19-34
20. Bjorklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 2007;30:194–202.
21. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm* 2006;70:9–15.
22. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it?. *Mov Disord* 2008;23: 1799-807.
23. Zou J, Weng RH, Chen ZY, et al. Position Emission Tomography/Single-Photon Emission Tomography Neuroimaging for Detection of Premotor Parkinson's Disease. *CNS Neurosci Ther.* 2016 (3):167-77.
24. Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts. *Mov Disord.* 2012 Jan;27(1):8-30.
25. Dickson D.W, Braak H, Duda E, et al. “Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria.” *Lancet Neurol.* 2009; 8(12): 1150–57.
26. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003;24:197–211.
27. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The effect of L-3, 4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) on akinesia in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 1998;4:59–60.
28. Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol* 2010; Mar;17(3):364-76.

29. Braak H and Del Tredici K. "Cortico-basal ganglia-cortical circuitry in Parkinson's disease reconsidered." *Experimental Neurology* 2008; 212 (1): 226–29.
30. Rabey JM and Burns RS. *Neurochemistry*. In: Factor S, Weiner W.(eds) *Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management 2nd Edition*, New York. 2008:227-45.
31. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol*. 2007; 64: 20–24.
32. Hatano T, Kubo S, Sato S, Hattori N. Pathogenesis of familial Parkinson's disease: new insights based on monogenic forms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2009 Dec;111(5):1075-93.
33. Foltynie T, Sawcer S, Brayne C, and Barker R. The genetic basis of Parkinson's disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Oct; 73(4): 363–70.
34. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *J Epidemiol*. 2003 Jun 1;157(11):1015-22.
35. Von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):473-90.
36. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013; 20: 16-34.
37. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002;125:861–70.
38. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med*. 2015 Jan 15; 372(3):249-63.
39. Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. European Multiple System Atrophy Study G. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:264-74.
40. Quinn N. Multiple system atrophy-the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 Jun; 52(Suppl): 78–89.
41. Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain* 2008;131(Pt5):1362-72

42. Ječmenica-Lukić M, Petrović IN, Pekmezović T, Kostić VS. Clinical outcomes of two main variants of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a prospective natural history study. *J Neurol*. 2014 Aug;261(8):1575-83.
43. Wenning GK, Jellinger KA. The role of alpha-synuclein in the pathogenesis of multiple system atrophy. *Acta Neuropathol*. 2005. 109:129-40.
44. Jellinger KA. Neuropathology of multiple system atrophy: new thoughts about pathogenesis. *Mov Disord*. 2014 Dec;29(14):1720-41.
45. Burn DJ and Jaros E. Multiple system atrophy: cellular and molecular pathology *Mol Pathol*. 2001 Dec; 54(6): 419–26.
46. Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, et al. Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms. *Neurol Sci*. 2001 Feb. 22(1):97-9.
47. Jellinger KA. Recent advances in multiple system atrophy, *J Neurol Neuromed*. 2016; 1(1): 6-17.
48. Rončević D, Jose-Alberto Palma, Jose Martinez et al. Cerebellar and parkinsonian phenotypes in multiple system atrophy: Similarities, differences and survival. *J Neural Transm*. 2014 May; 121(5): 507–12.
49. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008; 71: 670-676
50. Richardson JC, Steele JC, Olszewski J. Supranuclear ophthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Transactions of the American Neurological Association*.1963; 8, 25-29.
51. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*.1964;10: 333-59.
52. Williams DR, Holton JL, Strand K, et al. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007;22:2235-41.
53. Daniel SE, de Bruin VM, Lees AJ. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain*. 1995 Jun;118 (Pt 3):759-70.

54. Morris HR, Wood NW, Lees AJ Progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski disease). *Postgrad Med J*. 1999 Oct;75(888):579-84.
55. Litvan I. Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2003 Sep;18 Suppl 6:S43-50.
56. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8:270-9.
57. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 1996; 47: 1-9
58. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et al. Movement disorders society scientific issues committee report: SIC task force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003; 18: 467–48
59. Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*. 1994 Nov;44(11):2015-9.
60. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;66:41–8. 10.
61. Golbe LI. Progressive supranuclear palsy. *Semin Neurol*. 2014;34(2):151–9.
62. Ling H, de Silva R, Massey LA, et al. Characteristics of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome: a cortical variant. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014; 40:149-63.
63. Mochizuki A, Ueda Y, Komatsuzaki Y, et al. Progressive supranuclear palsy presenting with primary progressive aphasia-clinicopathological report of an autopsy case. *Acta Neuropathologica* 2003;105:610-4.
64. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson’s syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005;128(Pt 6):1247-58.
65. Dickson DW1, Rademakers R, Hutton ML. Progressive supranuclear palsy: pathology and genetics. *Brain Pathol*. 2007 Jan;17(1):74-82.
66. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, et al. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol*. 2010 Aug; 23(4):394-400.

67. Jellinger KA. Different tau pathology pattern in two clinical phenotypes of progressive supranuclear palsy. *Neurodegener Dis.* 2008;5(6):339-46.
68. Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain.* 1989 Oct;112 (Pt 5):1171-92.
69. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013 Jan 29; 80(5): 496-503.
70. Litvan I, Agid Y, Goetz C, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. *Neurology.* 1997;48:119–25.
71. Saeed U, Compagnone J, Richard I et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts. *Translational Neurodegeneration* 2017;6:8
72. Niccolini F. and Politis M. A systematic review of lessons learned from PET molecular imaging research in atypical parkinsonism *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43(12): 2244–54.
73. Sako W , Murakami N, Izumi Y, Kaji R. The difference in putamen volume between MSA and PD: evidence from a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:873–7.
74. Deguchi K, Ikeda K, Kume K, et al. Significance of the hot-cross bun sign on T2-weighted MRI for the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol.* 2015;262(6):1433–9.
75. Wadia PM, Howard P, Ribeirro MQ, et al. The value of GRE, ADC and routine MRI in distinguishing Parkinsonian disorders. *Can J Neurol Sci.* 2013;40:389–402.
76. Brenneis C, Seppi K, Schocke MF, et al. Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2003;18:1132–8.
77. Stoessl AJ. Neuroimaging in Parkinson's disease: from pathology to diagnosis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012; 18S1: S55-9.
78. Poston KL, Eidelberg D. FDG PET in the Evaluation of Parkinson's Disease. *PET clin.* 2010; 5(1): 55-64.
79. Poston KL, Eidelberg D. Network biomarkers for the diagnosis and treatment of movement disorders. *Neurobiol Dis.* 2009; 35(2): 141-7.

80. Brooks DJ. Imaging Approaches to Parkinson Disease. *J Nucl Med.* 2010; 51: 596–609.
81. Stoessl AJ,WRW Martin, MJ McKeown, et al. Advances in imaging in Parkinson’s disease. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 987-1001.
82. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; Dec;36(12):2103-10.
83. Tatsch K, Asenbaum S, Bartenstein P, et al. European Association of Nuclear Medicine Procedure guidelines for brain neurotransmission SPET using 123 I- labeled dopamine transporter ligands. *Eur J Nucl Med* 2002;29:30-5.
84. Tatsch K, Asenbaum S, Bartenstein P, et al. European Association of Nuclear Medicine Procedure guidelines for brain neurotransmission SPET using 123 I- labeled dopamine D2 receptor ligands. *Eur J Nucl Med* 2002;29:23-9.
85. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol.* 2015;14:114–24.
86. Kepe V, Bordelon Y, Boxer A, et al. PET imaging of neuropathology in tauopathies: progressive Supranuclear palsy. *J Alzheimer’s Dis.* 2013;36:145–53.
87. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, et al. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain.* 2010 Jun;133(Pt 6):1772-8.
88. Devous M. Functional brain imaging in the dementias: role in early detection, differential diagnosis, and longitudinal studies. *Eur J nucl Med* 2002;29:1685-1687
89. Snow BJ, Tooyama I, McGeer EG, et al. Human positron emission tomographic [18F]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol* 1993; 34: 324–30.
90. Whone AL, Watts RL, Stoessl J, et al. Slower progression of PD with ropinirol versus L-dopa: the REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93–101.
91. Okamura N, Villemagne VL, Drago J, et al. In vivo measurement of vesicular monoamine transporter type 2 density in Parkinson disease with (18)F-AV-133. *J Nucl Med.* 2010;51:223–8.

92. Booij J, Hemelaar TG, Speelman JD, et al. One-day protocol for imaging of the nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson's disease by 123I FP-CIT SPECT. *J Nucl Med* 1999;40:753-61.
93. Catafau AM, Tolosa E. Impact of Dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain Parkinsonian Syndromes. *Mov Disord* 2004;19:1175-82.
94. Booij J, Speelman JD, Horstnik M, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with 123I-FP-CIT SPECT in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 2001;28:266-72.
95. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of 123I-FP-CIT SPECT imaging: the 123I-FP-CIT study group. *Mov Disord* 2000;15:503-10.
96. Stoffers D, Booij J, Bosscher L, et al. Early-stage 123beta CIT SPECT and long-term clinical follow-up in patients with an initial diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:689-95.
97. Benamer HTS, Patterson J, Wyper DJ et al. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT Striatal uptake. *Mov Disord*. 2000;15:692-8.
98. Vlaar AMM, van Kroonenburgh MJPG, Kessels AGH, Weber WEJ. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in Parkinsonian syndromes. *BMC Neurol*. 2007;7:27.
99. Hank F Kung, Hee-Joung Kim, Mei-Ping Kung, et al. Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1527-30.
100. Brajković L, Svetel M, Kostić V, et al. Dopamine transporter imaging I-123-FP-CIT (DaTSCAN) SPET in differential diagnosis of dopa-responsive dystonia and young-onset Parkinson's disease. *Hell J Nucl Med* 2012; 15 (2):134-8.
101. Booij J, Gerrit Tissingh G, Winogrodzka A, et al. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med*. 1999 Feb;26(2):171-82.

- 102.** Verstapen C.C.P, Bloem B.R, Haaxma W.J.G. et al. Diagnostic value of asymmetric striatal D2 receptor upregulation in Parkinson's disease: an 123I IBZM and 123I-FP-CIT SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:502-7
- 103.** Fazio P, Svenningsson P, Forsberg A, et al. Quantitative analysis of 18 F-(E)-N-(3-iodoprop-2-enyl)-2 β -carbofluoroethoxy-3 β -(4'-methyl-phenyl) nortropane binding to the dopamine transporter in Parkinson disease. *J Nucl Med.* 2015;56:714–20.
- 104.** Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, et al. [11C]-raclopride and positron emission tomography in previously untreated patients with Parkinson's disease: Influence of L-dopa and lisuride therapy on striatal dopamine D2-receptors. *Neurology.*1994;44:1325-9
- 105.** Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, et al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol.* 1992;31:184–92.
- 106.** Antonini A, Leenders KL, Vontobel P, et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain.* 1997;120:2187–95.
- 107.** Van Laere K, Clerinx K, D'Hondt E, et al. Striatal binding and cerebral influx analysis of dynamic 11C-raclopride PET improves early differentiation between multiple-system atrophy and Parkinson disease. *J Nucl Med.* 2010;51:588–95.
- 108.** Hellwig S, Amtage F, Kreft A, et al. 18FDG-PET is superior to 123I-IBZM-SPECT for the differential diagnosis of parkinsonism. *Neurology.* 2012;79:1314-1322
- 109.** Ghaemi M, Hilker R, Rudolf J, et al. Differentiating multiple system atrophy from parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:517–23.
- 110.** Van Royen E, Verhoeff NF, Speelman JD et al. Multiple system atrophy and progressive Supranuclear palsy. Diminished Striatal D2 dopamine receptor activity demonstrated by 123I-IBZM single photon emission computed tomography. *Arch Neurol.* 1993;50:513–6.
- 111.** Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and [123I]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19: 1438–45.

- 112.** Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, et al. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: Study of 72 patients. *J Neural Transm.* 2005 May;112(5):677-92.
- 113.** Koch W, Hamann C, Radau PE, Tatsch K. Does combined imaging of the pre- and postsynaptic dopaminergic system increase the diagnostic accuracy in the differential diagnosis of parkinsonism? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1265-73.
- 114.** Sokoloff L. Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system. *Journal of Neurochemistry.* 1977;29:13–26.
- 115.** Holtbernd F, Eidelberg D. The Utility of Neuroimaging in the Differential Diagnosis of Parkinsonian Syndromes *Semin Neurol.* 2014Apr;34(2):202-9.
- 116.** Eidelberg D. Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach. *Trends Neurosci.* 2009 Oct; 32(10):548-57.
- 117.** Tang CC, Poston KL, Eckert T et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9:149-58.
- 118.** Teune L, Renken R, de Jong B, et al. Parkinson's disease-related perfusion and glucose metabolic brain patterns identified with PCASL-MRI and FDG-PET imaging *Neuroimage Clin.* 2014; 5: 240–44.
- 119.** Teune L.K, Bartels A.L, de Jong B.M. et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord.* 2010 Oct 30;25(14):2395-404.
- 120.** Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:249-51.
- 121.** Chung EJ, Lee WY, Yoon WT, et al. MIBG scintigraphy for differentiating Parkinson's disease with autonomic dysfunction from Parkinsonism-predominant multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2009 Aug 15;24(11):1650-5.
- 122.** Südmeyer M, Antke C, Zizek T, et al. Diagnostic accuracy of combined FP-CIT, IBZM, and MIBG scintigraphy in the differential diagnosis of degenerative parkinsonism: a multidimensional statistical approach. *J Nucl Med.* 2011;52:733–40.
- 123.** Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, et al. Early differential diagnosis of Parkinson's disease with 18Ffluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology.* 1995; 45: 1995–2004.

- 124.** Drzezga A, Kurz A. Molecular imaging in dementia. *Eur J N Med Mol Imaging* 2008;35:Suppl 1: S1-S3
- 125.** Fahn S, Elton RL, members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent Developments in Parkinson's disease II*. New York: MacMillan; 1987. p. 153-63.
- 126.** Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
- 127.** Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician". *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12 (3): 189–98.
- 128.** Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- 129.** Eckert T, Barnes A, Dhawan V, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *NeuroImage*. 2005(26): 912-21.
- 130.** Tripathi M, Dhawan V, Peng S, et al. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes using F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology*. 2013; 55: 483-92.
- 131.** <http://inlab.ibfm.cnr.it/inlab/SPM.php>
- 132.** Friston KJ, Ashburner J, Kiebel SJ, et al. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press 2007
- 133.** Signorini, M. Paulesu E. Friston K. et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: a clinical validation of statistical parametric mapping *NeuroImage*, 1999;9(1)63-80.
- 134.** Castiglioni I, Canesi B, Schenone A, et al. Grid-distributed Statistical Parametric Mapping of SPECT and PET Neuroimages. *Neuroinformatics* 2011; 9 (1): 85-90.
- 135.** Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, et al. A Standardized [18F]-FDG-PET Template for Spatial Normalization in Statistical Parametric Mapping of Dementia. *Neuroinformatics* 2014;12(4): 575-93.
- 136.** Gallivanone F, Della Rosa PA, Perani D, Gilardi MC, Castiglioni I and the EADC-PET Consortium. The impact of different 18FDG PET Healthy Subject scans for

comparison with single patient in SPM analysis. *Q J Nucl Med Mol I*, 2017; 61 (1): 115-32.

137. Perani D, Pasquale A, Della Rosa PA, et al. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *Neuroimage Clin*. 2014; 6: 445–54.

138. Niethammer M, Tang C, Feigin A, et al. A disease-specific metabolic brain network associated with corticobasal degeneration. *Brain*. 2014Nov137(11):3036-46.

139. Juh R, Pae CU, Lee CU, et al. Voxel based comparison of glucose metabolism in the differential diagnosis of the multiple system atrophy using statistical parametric mapping. *Neurosci res*. 2005 Jul; 52(3): 211-219.

140. Eckert T, Tang C, Ma Y, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2008 23: 727–733.

141. Zhao P, Zhang B, Gao S. 18F-FDG PET study on the idiopathic Parkinson's disease from several parkinsonian-plus syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18: Suppl 1: S60-2.

142. Blin J, Baron JC, Dubois B, et al. Positron emission tomography study in progressive supranuclear palsy. Brain hypometabolic pattern and clinicopathological correlations. *Arch Neurol*. 1990; 47: 747–52.

143. Huang C, Tang C, Feigin A, et al. Changes in network activity with the progression of Parkinson's disease. *Brain*. 2007 Jul; 130(Pt 7):1834-46.

144. Antonini A, Kazumata K, Feigin A, et al. Differential diagnosis of parkinsonism with [18F]fluorodeoxyglucose and PET. *Mov Disord*. 1998; 13: 268-74.

145. Eidelberg D, Takikawa S, Moeller JR, et al. Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1993;33:518-27.

146. Taniwaki T, Nakagawa M, Yamada T, et al. Cerebral metabolic changes in early multiple system atrophy: a PET study. *J Neurol Sci*. 2002; 200: 79-84

147. Huang C, Mattis P, Tang C, et al. Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2007 Jan 15;34(2):714-23.

148. Huang C, Mattis P, Perrine K, et al. Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*. 2008 Apr15; 70(16Pt2):1470-7.

- 149.** Nobili F, Morbelli S, Arnaldi D, et al. Radionuclide brain imaging correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease (PD). *J Neurol Sci.* 2011Nov15; 310(1-2):31-5.
- 150.** Arnaldi D, Morbelli S, Morrone E, et al. Cognitive impairment in degenerative parkinsonisms: role of radionuclide brain imaging. *J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Feb;56(1):55-67.
- 151.** Yoshiyuki H, Yoshiyuki N, Kazumi H et al. Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Movement Disorders.* 2009; 24(6):854–862.
- 152.** Irwin DJ, White MT, Toledo JB et al. Neuropathologic substrates of Parkinson disease dementia. *Ann Neurol.* 2012;72:587–98.
- 153.** Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Visual hallucination in Parkinson's disease with FDG PET. *Mov Disord.* 2004 Jul;19(7):801-6. *Arch Neurol.* 2007 Jul;64(7):984-8.
- 154.** Boecker H, Ceballos-Baumann AO, Volk D, et al. Metabolic alterations in patients with Parkinson disease and visual hallucinations. *Arch Neurol.* 2007 Jul;64(7):984-8.
- 155.** Mayberg HS. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin* 2003; 65: 193–207.
- 156.** Kalbe E, Voges J, Weber T, et al. Frontal FDG-PET activity correlates with cognitive outcome after STN-DBS in Parkinson disease. *Neurology* 2009;Jan6;72(1):42-49.
- 157.** Shih LC, Tarsy D. Deep brain stimulation for the treatment of atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2007;22(15): 2149-55.
- 158.** Levin J, Kurz A, Arzberger T, et al. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int.* 2016 Feb 5;113(5):61-9.
- 159.** Palma JA, Kaufmann H. Novel therapeutic approaches in multiple system atrophy. *Clin Auton Res.* 2015 Feb;25(1):37-45.
- 160.** Zhou J, Yu Q, Zou T. Alternative splicing of exon 10 in the tau gene as target for treatment of tauopathies. *BMC Neurosci.* 2008;9 (Suppl 2):S10.

- 161.** Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, et al. A doubleblind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:403-14.
- 162.** Kaplitt MG, Feigin A, Tang C, et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet*. 2007;369(9579):2097–105.
- 163.** Kim HJ, Jeon BS, Kim YE, et al. Clinical and imaging characteristics of dementia in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:617–21.
- 164.** Y. Kawai, MD, M. Suenaga, MD, A. Takeda, et al. Cognitive impairments in multiple system atrophy. *Neurology* 2008;70 (16)Part 2 1390-1396.
- 165.** De Volder AG, Francart J, Laterre C, et al. Decreased glucose utilization in the striatum and frontal lobe in probable striatonigral degeneration. *Ann Neurol*. 1989;26(2):239–247.
- 166.** Otsuka M, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al. Glucose metabolism in the cortical and subcortical brain structures in multiple system atrophy and Parkinson's disease: a positron emission tomographic study. *J neurol sci*. 1996;144(1-2):77-83.
- 167.** Lee PH, An YS, Yong SW, Yoon SN. Cortical metabolic changes in the cerebellar variant of multiple system atrophy: a voxel-based FDG-PET study in 41 patients. *NeuroImage*. 2008;40(2):796–801.
- 168.** Stanković I, Kršmer F, Ješić A, Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord*. 2014 Jun;29(7):857-67.
- 169.** Reginold W, Lang AE, Marras C, et al. Longitudinal quantitative MRI in multiple system atrophy and progressive Supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:222–5.
- 170.** Srulijes K, Reimold M, Liscic RM, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in Richardson's syndrome and progressive supranuclear palsy-parkinsonism. *Mov Disord*. 2012;27(1):151–5.
- 171.** Piccini P, de Yebenez J, Lees AJ, et al. Familial progressive supranuclear palsy: detection of subclinical cases using 18F-dopa and 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Arch Neurol*. 2001;58(11):1846–51.
- 172.** Zwergal A, la Fougère C, Lorenzl S, et al. Functional disturbance of the locomotor network in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2013;80(7):634–41.

- 173.** Salmon E, Van der Linden MV, Franck G. Anterior cingulate and motor network metabolic impairment in progressive supranuclear palsy. *Neuroimage*. 1997;5:173–8.
- 174.** Amtage F, Maurer C, Hellwig S, et al. Functional correlates of vertical gaze palsy and other ocular motor deficits in PSP: an FDG-PET study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(8):898–906.
- 175.** Zwergal A, la Fougère C, Lorenzl S, et al. Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus. *Neurology*. 2011;77(2):101–9.
- 176.** Takahashi R, Ishii K, Kakigi T, et al. Brain alterations and mini-mental state examination in patients with progressive supranuclear palsy: voxel-based investigations using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2011;1(1):381–9.

LISTA SKRAĆENICA:

APS-atipični parkinsoni sindromi
IPB-idiopatska Parkinsonova bolešt
MSA-multipla sistemska atrofija
MSA-P- multipla sistemska atrofija-parkinsona varijanta
MSA-C- multipla sistemska atrofija-cerebelarna varijanta
PSP-progresivna supranuklearna paraliza
DLB- Dementia Lewi body,demencija Levijevih tela
KBD-kortikobazalna degeneracija
KBS-kortikobazalni sindrom
FDG-¹⁸F-deoksiglukoza
PET-pozitronska emisiona tomografija
SPECT- Single photon emission computed tomography-jednofotonska emisiona kompjuterizovana tomografija
SCA-spinocerebelarna ataksija
FTDP-17 frontotemporalna demencija-parkinsonizam kompleks vezana za 17. hromozom
CNS –centralni nervni sistem
UPDRS- Unified Parkinsons Disease Rating Scale- Unificirane skale za ocenjivanje Parkinsonove bolesti
MMSE Mini-Mental skale examination
NINCDS/ADRDA- National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
CI-confidence interval-interval poverenja
SD-standardna devijacija
MR-magnetna rezonanca
CT-kompjuterizovana tomografija
H Y- Hoehn i Yahr skala
DAT-dopaminski transporter
MS-multipla skleroza

BIOGRAFIJA AUTORA

Leposava Brajković je rođena 07.01.1962. godine. Osnovnu školu i IX beogradsku gimnaziju je završila na Novom Beogradu kao nosilac Vukovih diploma. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1980.godine, a završila 1986. godine sa prosečnom ocenom 9,36.

Nakon obavljenog lekarskog staža i položenog stručnog ispita zaposlila se na Neurološkoj klinici 1987. godine kao klinički lekar na odeljenju nuklearne neurologije. Završila je specijalizaciju iz nuklearne medicine 1995. godine, a specijalizaciju iz neurologije 2006. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Zaposlena je u Centru za nuklearnu medicinu KCS i bavi se nuklearnom neurologijom kao lekar specijalista nuklearne medicine i neurologije. Kao stipendista IAEA (Medjunarodna agencija za atomsku energiju) bila je na dvomesečnoj edukaciji iz oblasti primene nuklearnomedicinskih metoda u dijagnostici neuroloških bolesti u Insbrucku (Medizinische Universitat Innsbruck, Universitatsklinik fur Nuklearmedizin) 2010. godine. Pohađala brojne Evropske škole nuklearne medicine i specijalizovane kurseve iz oblasti nuklearne neurologije: European School of NM, Warsaw, 1995.god; European School of NM, Prague, 2002.god; Nuclear medicine school, Dubna, 2002.god; Traening Course in Medisso company-Budapest 2007.god; European School of NM, Belgrade, 2011.god; Neuroimaging Course, Vienna, 2011.god; Neuroimaging Course Ljubljana 2016.god.

Doktorske studije iz neurologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu upisala je 2009. godine, a 2013. godine je stekla uslov za prijavu doktorske teze.

Autor je dva rada in extenso (M23) kategorije, jednog rada in extenso u neindeksiranom domaćem časopisu. Koautor je u 5 radova in extenso u SCI, (tri u M21, dva u M23 kategoriji).

Ona je takođe autor i koautor brojnih abstrakata publikovanih i prezentovanih u međunarodnim i nacionalnim zbornicima radova i na kongresima.

Učestvovala je na brojnim međunarodnim i nacionalnim kongresima i naučnim skupovima kao predavač po pozivu.

Na V Balkanskom kongresu nuklearne medicine 2016. godine, nagrađena je za najbolji rad iz oblasti nuklearne neurologije u epileptologiji.

IZJAVA O AUTORSTVU

Ja dole potpisana Leposava Brajković

Broj indeksa: NE - 07 / 09

IZJAVLJUJEM

Da je doktorska disertacija pod naslovom:

**METABOLIČKI PROFIL CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA
ODREĐEN POZITRONSKOM EMISIONOM TOMOGRAFIJOM
POMOĆU 18 FLUORODEOKSIGLUKOZE
U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI PARKINSONIZMA**

- Rezultat sopstvenog istraživačkog rada
- Da predložena doktorska disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova
- Da su rezultati korektno navedeni i
- Da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica

U Beogradu

02.06.2017.

Potpis doktoranda



Leposava Brajković

**IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE
DOKTORSKOG RADA**

Ime i prezime autora: Lepasava Brajković

Broj indeksa: NE - 07 / 09

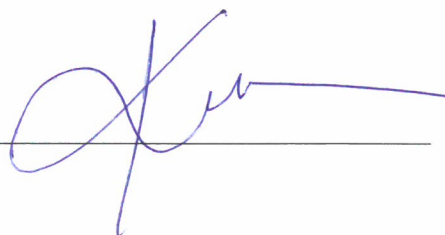
Studijski program: Doktorske studije iz neurologije

Naslov rada:

**METABOLIČKI PROFIL CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA
ODREĐEN POZITRNSKOM EMISIONOM TOMOGRAFIJOM
POMOĆU 18 FLUORODEOKSIGLUKOZE
U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI PARKINSONIZMA**

Mentor: Akademik Prof. Dr Vladimir Kostić

Potpis Mentora:



Ja dole potpisana Lepasava Brajković

IZJAVLJUJEM

Da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu. Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada. Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu

02.06.2017

Potpis doktoranda


Lepasava Brajković

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ja dole potpisana Leposava Brajković

Broj indeksa: NE - 07 / 09

OVLAŠĆUJEM

Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu, unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**METABOLIČKI PROFIL CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA
ODREĐEN POZITRONSKOM EMISIONOM TOMOGRAFIJOM
POMOĆU 18 FLUORODEOKSIGLUKOZE
U DIFERENCIJALNOJ DIJAGNOZI PARKINSONIZMA**

Koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

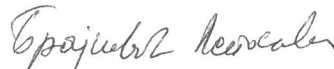
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu, mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu Licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila:

AUTORSTVO – NEKOMERCIJALNO – BEZ PRERADE

U Beogradu

02. 06. 2017.

Potpis doktoranda


Leposava Brajković