



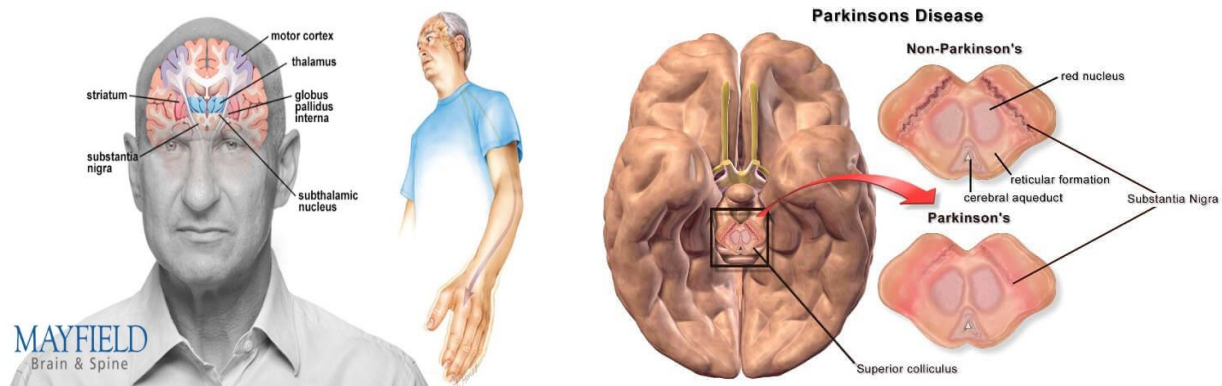
بررسی Uptake رادیوداروی ^{99m}Tc -Trodat-1 در گیرنده های
مختلف دوپامینی (DAT) و بررسی Process Imaging در کیفیت
اسکن

حسن کمالی - رضا نامی

تابستان ۱۴۰۳

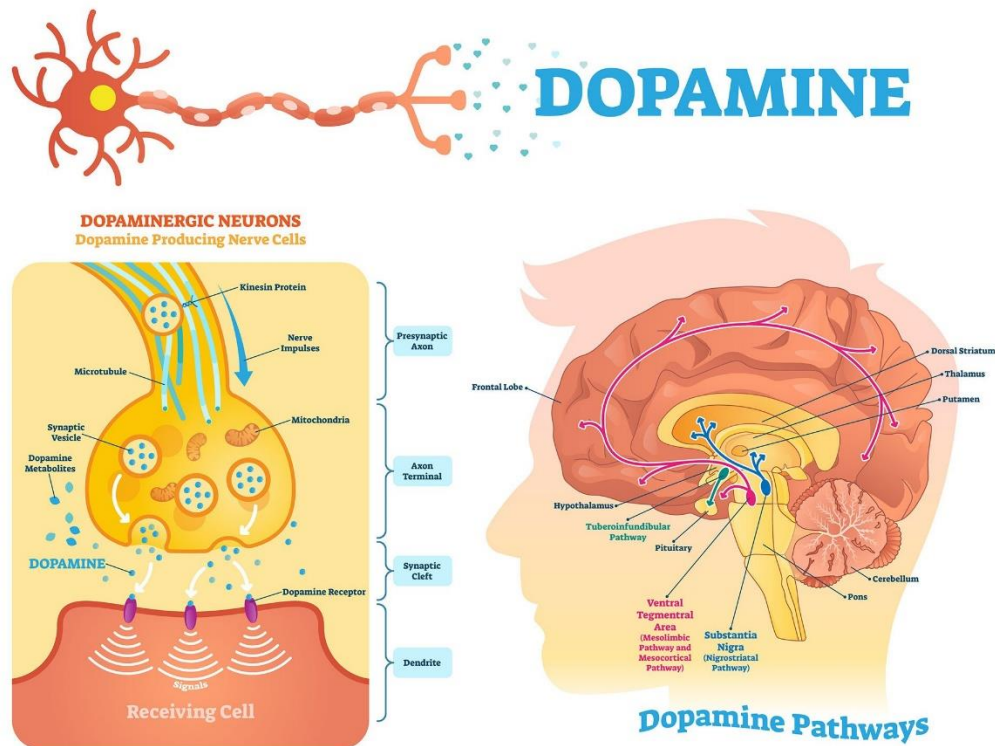
The New Horizons of Life

بیماری پارکینسون ناشی از تخریب گسترده بخشی از جسم سیاه مغز است که فیبرهای عصبی ترشح کننده دوپامین را به هسته دم دار و پوتامن می فرستد. این بیماری به شدت بخش اعظم ساختمان عضلانی بدن را دچار لرزش های غیرارادی حتی در زمان استراحت با فرکانس ثابت ۳ تا ۶ سیکل در ثانیه می کند.



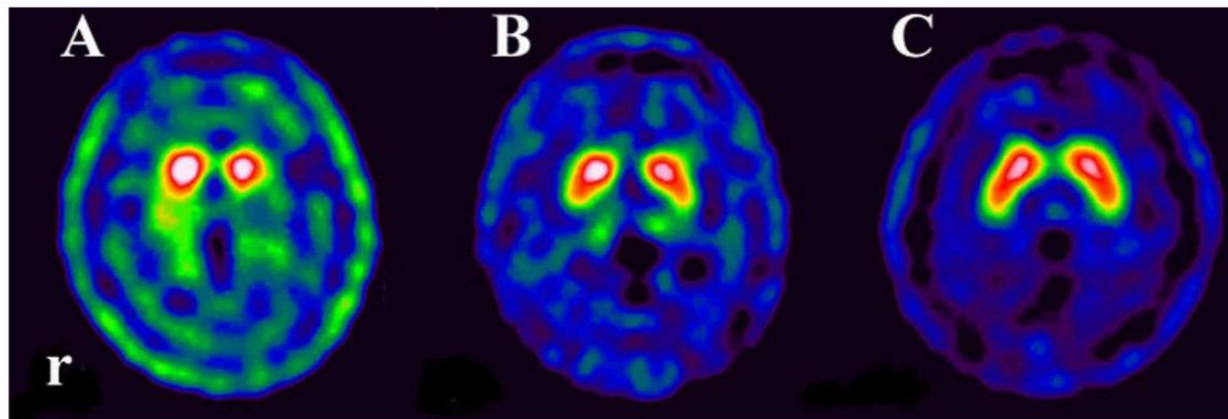
گیرنده دوپامین نوعی گیرنده جفت شده با پروتئین G هستند که می توانند از طریق مکانیسم های مستقل از پروتئین G مانند فعل و انفعالات کانال یونی عمل کنند [۱]. دوپامین یک انتقال دهنده عصبی و هورمون مونوآمین کاتکول آمین است. به گیرنده دوپامین متصل می شود و بسته به نوع گیرنده، عملکردهای مختلفی دارد. گیرنده های دوپامین بیشتر در سیستم عصبی مرکزی وجود دارند [۲]. دوپامین پس از تولید جهت انجام فعالیت های مهاری خود برای انتشار به فضای سیناپسی، در وزیکول های انتهایی نورون ذخیره شده و در صورت نیاز به فضای سیناپسی آزاد می شود. در انتهایی نورون پیش سیناپسی، انتقال دهنده دوپامین وجود دارد که منجر به بازگشت دوپامین به نورون پیش سیناپسی جهت ترشح دوباره آن و جلوگیری از بین رفتن آن در فضای سیناپسی توسط آنزیم COMT می شود [۳]. در صورت کاهش گیرنده های DAT می توان دوپامین و در نتیجه کاهش میزان عملکردهای مهاری دوپامین را شاهد بود. در صورت کاهش میزان گیرنده های پس سیناپسی D1 و D2... نیز این پاسخ های مهاری کاهش یافته و در صورت تشدید آن، می تواند منجر به ظهور علائم بالینی شود [۴]. گیرنده های دوپامین در سیستم عصبی مرکزی، به ویژه در شکنج دندان دار هیپوکامپ و ناحیه زیر بطنی بیان می شوند. گیرنده های دوپامین نیز در محیط، به طور برجسته تر در کلیه و عروق بیان می شوند. پنج نوع گیرنده دوپامین وجود دارد که شامل D1، D2، D3، D4 و D5 می شود. هر گیرنده عملکرد متفاوتی دارد و در مکان های مختلف یافت می شود [۱]. گیرنده D1 فراوان ترین گیرنده از پنج گیرنده در سیستم عصبی مرکزی است، پس از آن D2، سپس D3 و D5 و کمترین فراوانی D4 است. گیرنده های D1 و D5 دارای تراکم بالایی در جسم مخطط، هسته اکومبنس (accumbens)، پیاز بویایی و ماده سیاه هستند. این گیرنده ها در تنظیم سیستم پاداش، فعالیت حرکتی، حافظه و یادگیری ضروری هستند. گیرنده های D1 و D5 همراه با تحریک آدنیل سیکلاز، فسفولیپاز C را نیز فعال می کنند که منجر به القای آزادسازی داخل سلولی کلسیم و فعال شدن پروتئین کیناز C می شود. پروتئین

کیناز C یک پروتئین کیناز وابسته به کلسیم است. کلسیم همچنین در تعدیل انتشار انتقال دهنده های عصبی توسط اگزوسیتوز نقش دارد. گیرنده های D1 و D5 نیز با مهار Na/K ATPase از طریق مسیرهای PKA و PKC در کلیه نقش دارند. در کلیه، این گیرنده ها با افزایش دفع الکترولیت ها و اتساع عروق کلیوی ارتباط دارند. گیرنده های D2، D3 و D4 عمدتاً در جسم مخطط و همچنین گلوبوس پالیدوس خارجی، هسته هسته اکومبنس، هیپوکامپ، آمیگدال و قشر مغز بیان می شوند. این گیرنده ها همچنین بر فعالیت خارج هرمی ناشی از داروی گیرنده پس سیناپسی تأثیر می گذارند. بسیاری از بیماری های مختلف شامل افزایش یا کاهش دوپامین است که منجر به اثرات متفاوتی می شود. دو شرایط اولیه مورد بحث در اینجا، همراه با داروشناسی که گیرنده های دوپامین را هدف قرار می دهد، بیماری پارکینسون و اسکیزوفرنی است [۵ و ۶]. گیرنده های دوپامین توسط ژن های مختلف قرار گرفته و کدگذاری می شوند. رمزگذاری گیرنده D1 توسط ژن 5q31-q34 است. گیرنده D2 به همراه گیرنده D4 روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد در حالی که گیرنده D3 روی کروموزوم سوم قرار دارد. گیرنده D5 در کروموزوم چهارم قرار دارد [۵ و ۲].



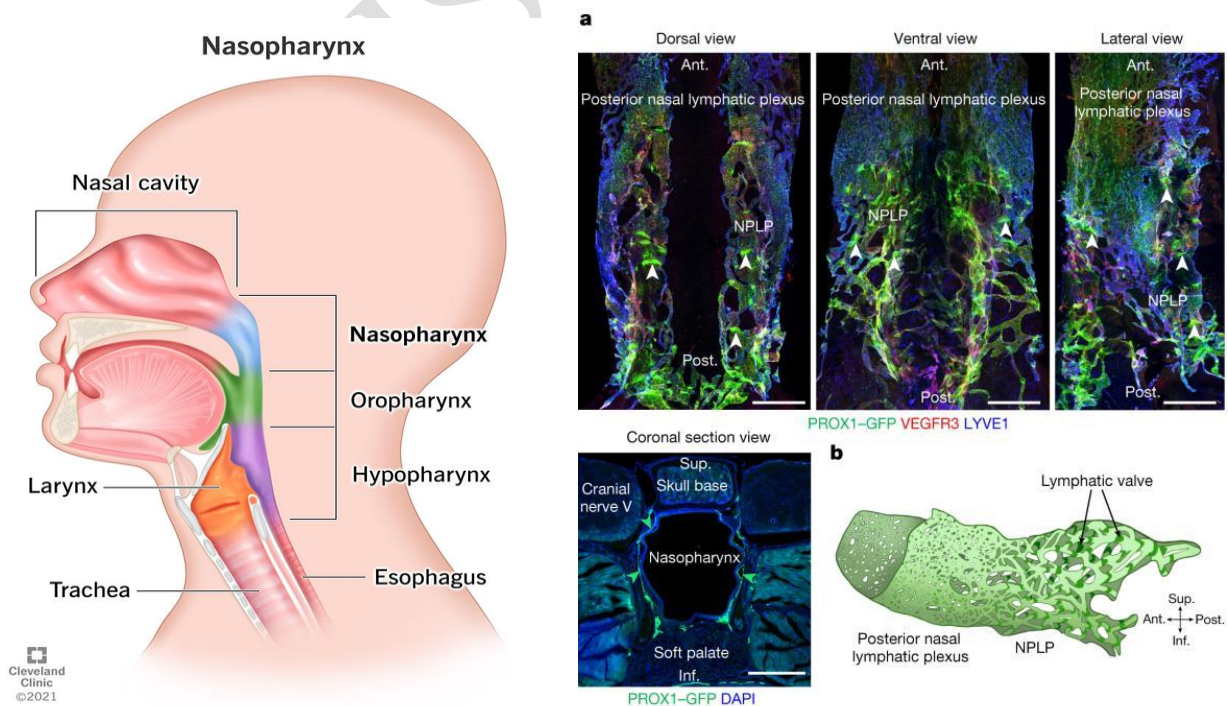
با توجه به مطالب ذکر شده، تمام عواملی که می تواند منجر به کاهش فعالیت دوپامین مغز و اثر مهاری آن شوند، می توانند در صورت پیشرفت و با گذشت زمان در سن های بالا منجر به ظهور بیماری هایی همچون پارکینسون شود. یکی از روش های تشخیصی بیماری پارکینسون استفاده از 99mTc-Trodat-1 جهت ارزیابی بیماری و پاسخ

به درمان بیماری مذکور می باشد. پس از تزریق، این رادیودارو از سد خونی مغزی عبور کرده و وارد فضای سیناپسی شده و به گیرندهای دوپامینی DAT و D2 متصل می شود. لذا پس از تصویربرداری SPECT در صورت کاهش جذب در قسمت جسم سیاه مغز و عدم جذب قرینه و با توجه به تاریخچه بیمار، بیماری پارکینسون تشخیص داده می شود [۸-۱۴].



The ^{99m}Tc -TRODAT-1 brain SPECT shows a normal uptake in the putamen and caudate in a patient with DRD (B) compared with those in a normal control (A) and a PD patient (C). A reduction of the uptake in the corpus striatum, particularly in the right side was observed in the PD patient. r=right.

همچنین جذب ^{99m}Tc -Trodat-1 در غدد بزاقی، کبد، موکوس نواحی بینی و ناحیه Nasopharyngeal به علت وجود گیرنده های دوپامینی طبیعی است [۱۵].



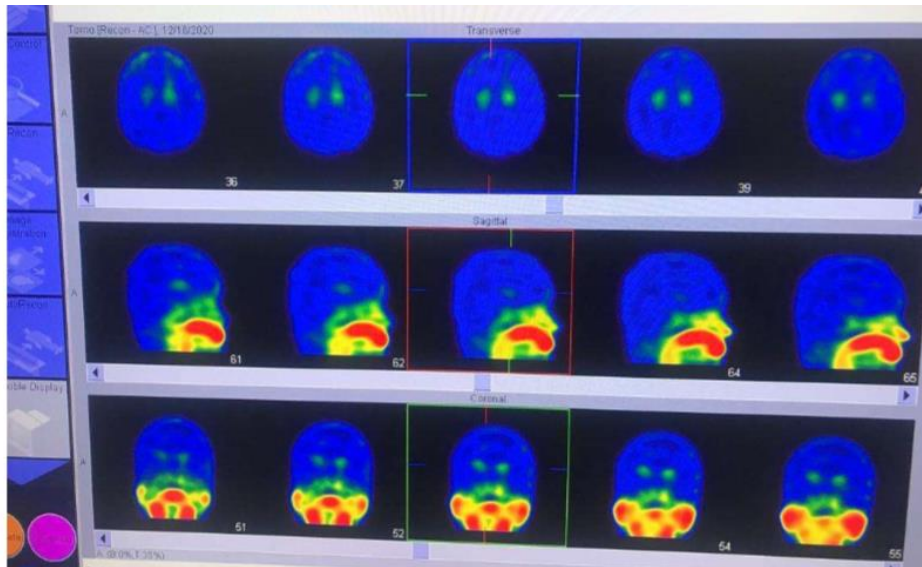
در صورت پیشرفت بیماری پارکینسون و با گذشت زمان گیرنده های Dj1 در غدد بزاقی افزایش می یابد و این امر منجر به افزایش جذب 99mTc-Trodat-1 در غدد بزاقی می شود [۱۶ و ۱۷]. همچنین در افراد مسن گیرنده های دوپامینرژیک در سقف حفره بینی (اعصاب بویایی) و ناحیه نازوفرنجیال نیز افزایش می یابد که این امر می تواند خود موجب افزایش جذب 99mTc-Trodat-1 در مناطق فوق شوند [۱۸]. در نتیجه با پیشرفت بیماری میزان جذب رادیودارو در این نواحی به علت افزایش گیرنده های دوپامینی افزایش خواهد نمود.

رخداد نتایج کاذب در تصاویر حاصل از 99mTc-Trodat-1 به علت استفاده از داروهای بیماری پارکینسون و داروهای مشابه یکی دیگر از مواردی است که باید مورد توجه قرار گیرد. در صورت استفاده از داروهای دوپامینرژیک می توان شاهد کاهش جذب در غدد بزاقی، تیروئید، کبد، اعصاب بویایی و گیرنده های DAT بود [۱۹]. در نتیجه داروهای درمانی بیماری پارکینسون نیز می توانند منجر به مشاهد مناطق به صورت افزایش جذب در نواحی غدد بزاقی، اعصاب بویایی و کاهش جذب در مغز و یا عدم توزیع مناسب رادیودارو شوند. در ذیل تعدادی از داروهای استفاده شده در بیماران پارکینسونی و شرایط قطع آنها ذکر شده است:

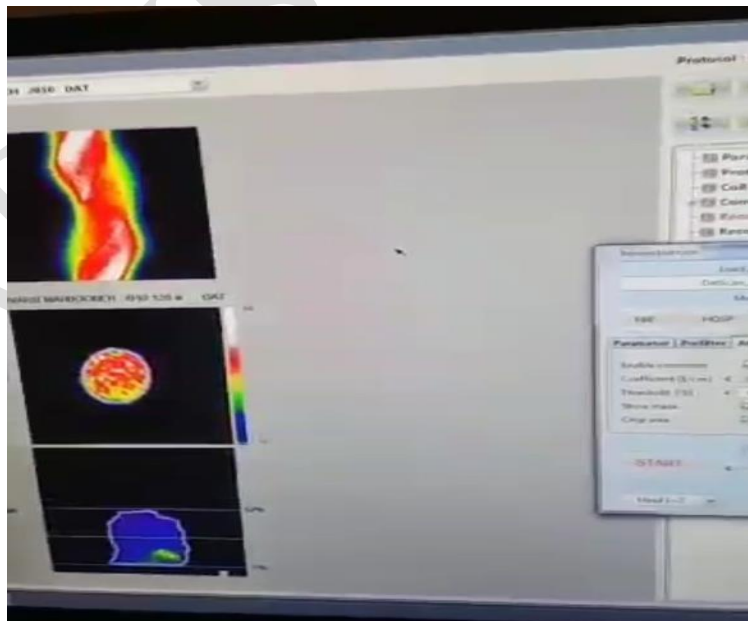
- Levodopa (co-beneldopa and co-careldopa)
- Dopamine agonists (pramipexole, ropinirole)
- MAO-B inhibitors (rasagiline, selegiline, safinamide)
- COMT inhibitors (entacapone, opicapone)
- Amantadine
- Anticholinergics (procyclidine, trihexyphenidyl)
- Apomorphine
- Cocaine, Dextroamphetamine, Methamphetamine, Phentermine, Ephedrine, Methylphenidate, Dexmethylphenidate, Modafinil, Armodafinil, Fentanyl, Haloperidol, Bupropion

به عنوان مثال در تصویر زیر شاهد افزایش جذب در غدد بزاقی، کبد، تیروئید و اعصاب بویایی در سقف حفره بینی

هستیم

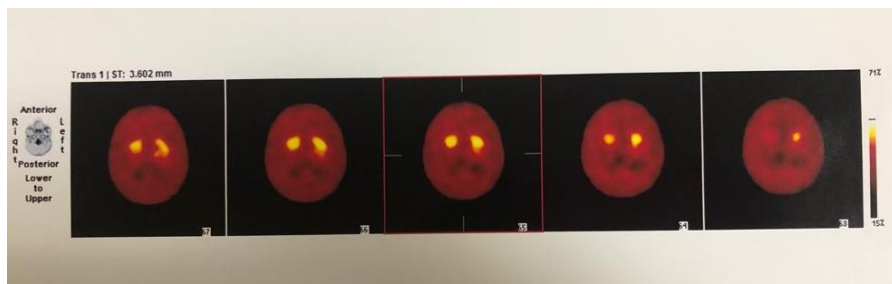


برای تهیه یک اسکن مناسب علاوه بر مد نظر قرار دادن و رعایت تمامی موارد ذکر شده و انجام دقیق فرایند نشاندارسازی رادیودارو، می بایست بر روی فایل های خام تهیه شده از بیماران، اقدام به اجرای Process Imaging توسط متدهای مختلف موجود در برنامه دوربین های SPECT در اختیار مراکز پرداخت. یکی از رایج ترین روشهای مورد استفاده، انجام short acquisition times via 3D OSEM reconstruction (DROSEM)، انجام Moving Correlation و اجرای Cut-off برای حذف دیگر نواحی جذبی گیرنده های DAT در ناحیه سر و گردن مانند غدد بزاقی، تیروئید، بویایی و نازوفرنگیال است. چهار نمونه حاصله از این روش به شرح ذیل خواهد بود:

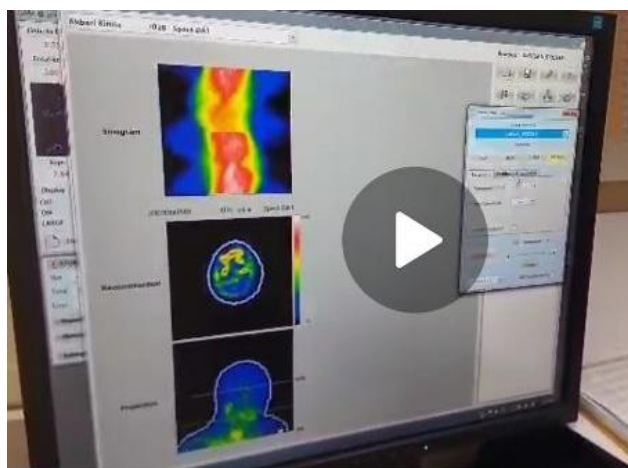


Case Study (I)

پس اجرای کامل Process Imaging نتیجه حاصله به شرح ذیل است:

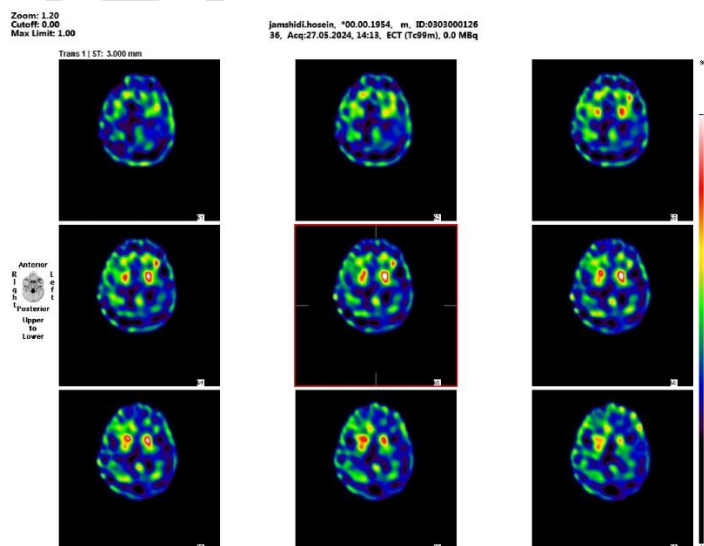


نمونه دوم به شرح ذیل است:

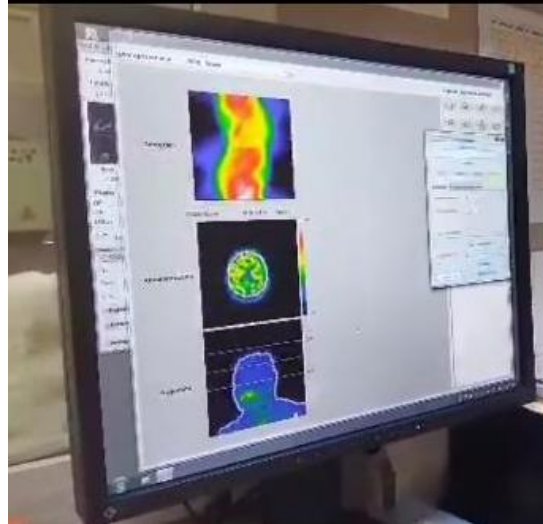


Case Study (II)

پس اجرای کامل Process Imaging نتیجه حاصله برای نمونه دوم به شرح ذیل است:

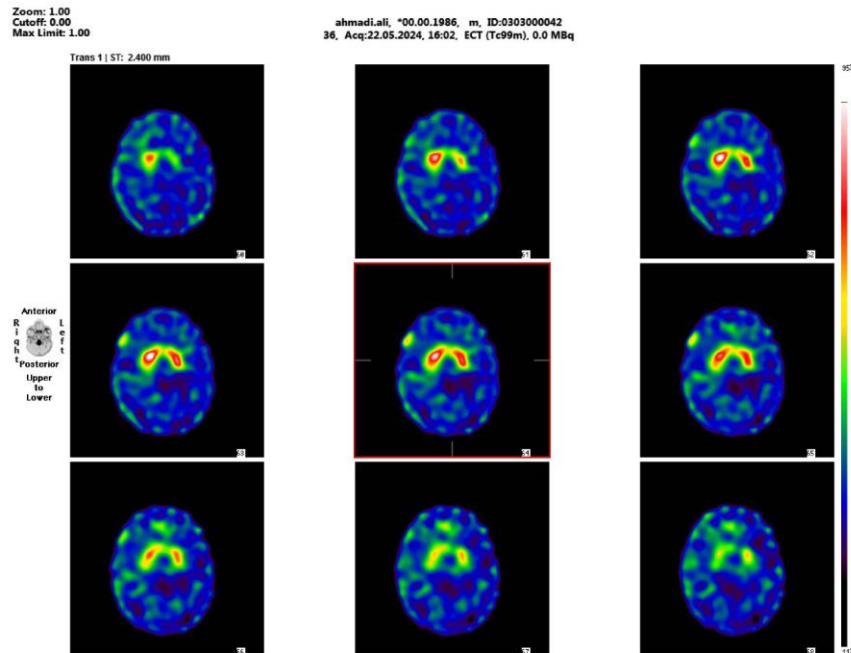


نمونه سوم به شرح ذیل است:

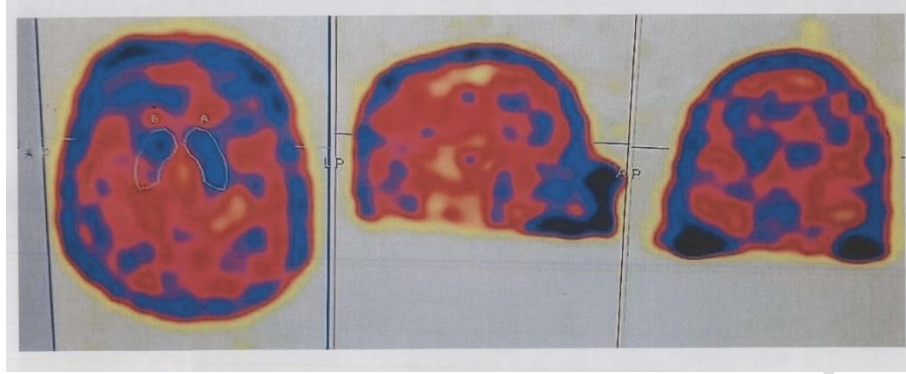


Case Study (III)

پس اجرای کامل Process Imaging نتیجه حاصله برای نمونه سوم به شرح ذیل است:

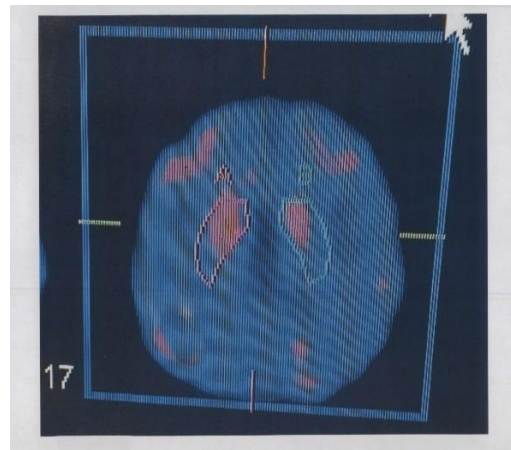


نمونه چهارم که در خارج از ایران صورت گرفته به شرح ذیل است:

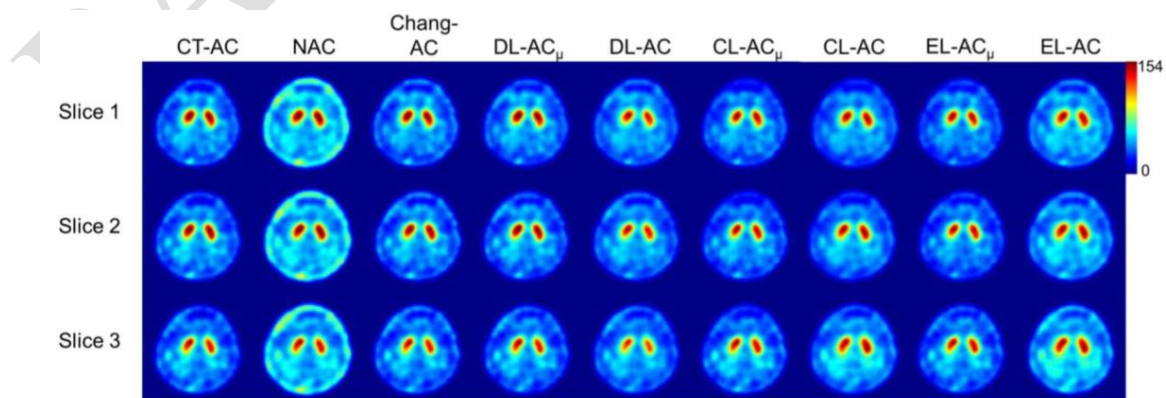


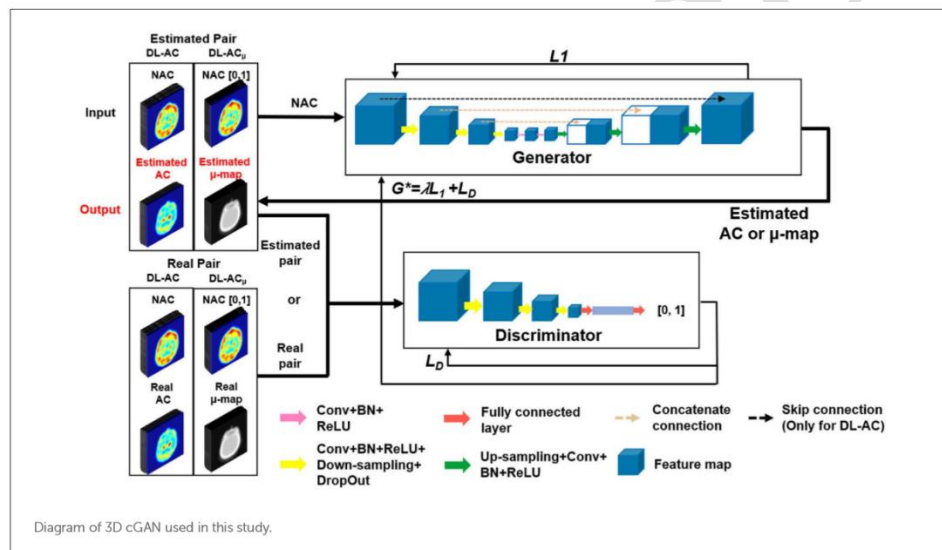
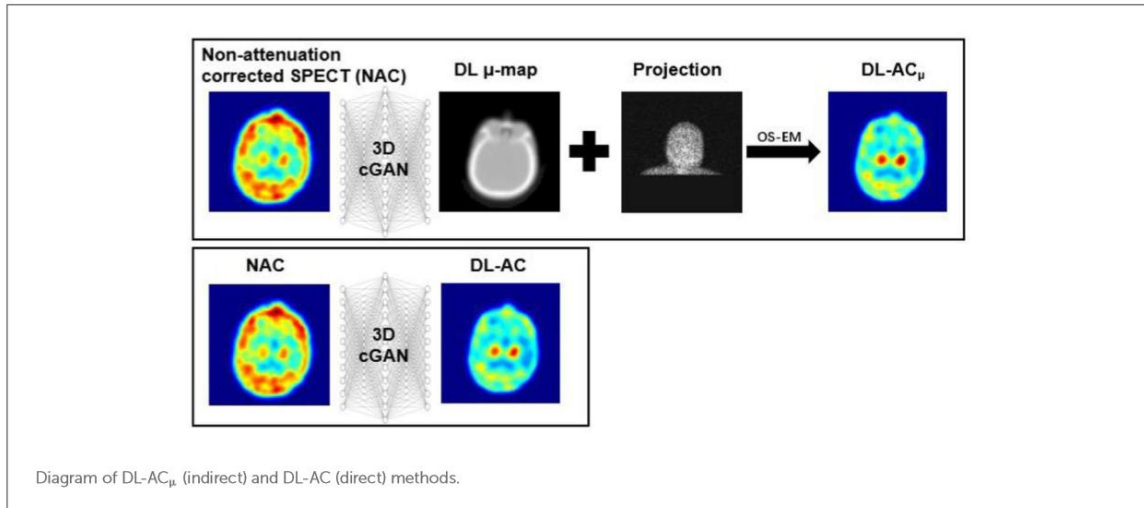
Case Study (IV)

پس اجرای کامل Process Imaging نتیجه حاصله برای نمونه چهارم به شرح ذیل است:



بسته به نوع برند دوربین SPECT در مراکز، متدهای تکمیلی دیگری نیز مانند Chang-AC, cGAN, DL-AC وجود دارد که تفاوت فایلی نهایی را در صورت استفاده از این روش ها در کیفیت Process Imaging قابل مشاهده است [۲۰]:





Reference

1. Biochemistry, Dopamine Receptors, Anmol Bhatia; Jennifer R. Lenchner; Abdolreza Saadabadi.
2. Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, Reed L, Magenis RE, Civelli O. The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. Am J Hum Genet. 1989 Nov;45(5):778-85.
3. Missense dopamine transporter mutations associate with adult parkinsonism and ADHD. J. Clin. Invest. 124, 3107–3120, Hansen, F. H., Skjørringe, T., Yasmeeen, S., Arends, N.

- V., Sahai, M. A., Erreger, K., Andreassen, T.F., Holy, M., Hamilton, P. J., Neergheen, V., Karlsborg, M., Newman, A. H., Pope, S., Heales, S. J., Friberg, L., et al. (2014)
4. Pharmacological chaperones of the dopamine transporter rescue dopamine transporter deficiency syndrome mutations in heterologous cells. *Journal of Biological Chemistry*, 291(42), pp.22053-22062. Beerepoot, P., Lam, V.M. and Salahpour, A., 2016.
 5. Grandy DK, Allen LJ, Zhang Y, Magenis RE, Civelli O. Chromosomal localization of three human D5 dopamine receptor genes. *Genomics*. 1992 Aug;13(4):968-73.
 6. Mishra A, Singh S, Shukla S. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *J Exp Neurosci*. 2018;12:1179069518779829.
 7. Vekshina NL, Anokhin PK, Veretinskaya AG, Shamakina IY. [Heterodimeric D1-D2 dopamine receptors: a review]. *Biomed Khim*. 2017 Jan;63(1):5-12.
 8. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work-up of parkinsonism. *Mov Disord* 2007;22:1229–38 Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al.
 9. Imaging of the dopaminergic neurotransmission system using single-photon emission tomography and positron emission tomography in patients with parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 1999;26:171–82, Booij J, Tissingh G, Winogrodzka A, et al.
 10. Binding of [99mTc-]TRODAT-1 to dopamine transporters in patients with Parkinson's disease and in healthy volunteers. *J Nucl Med* 2000;41:584–89, Mozley PD, Schneider JS, Acton PD, et al.
 11. Comparison of region-of-interest analysis and human observers in the diagnosis of Parkinson's disease using [99mTc]Trodat-1 and SPECT. *Phys Med Biol* 2006;51:575–85, Acton PD, Newberg A, Ploessl K, et al.
 12. Pathophysiology and mechanisms of radiopharmaceutical localization. In *The pathophysiologic basis of nuclear medicine* (pp. 29-49). Springer, Berlin, Heidelberg, Vallabhajosula, S. and Owunwanne, A., 2006.
 13. Molecular imaging of the dopaminergic system in idiopathic Parkinson's disease. In *International review of neurobiology* (Vol. 141, pp. 131-172), de Natale, E.R., Niccolini, F., Wilson, H. and Politis, M., 2018.
 14. Dopamine transporter SPECT using fast kinetic ligands: 123I-FP-beta-CIT versus 99mTcTRODAT-1. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31(8), 1119–1127. Van Laere, K., De Ceuninck, L., Dom, R., Van den Eynden, J., Vanbilloen, H., Cleynhens, J., et al.(2004).
 15. Biodistribution and Dosimetry of TRODAT-1: A Technetium-99m Tropane for Imaging Dopamine Transporters. *Journal of Nuclear Medicine*, 39(12), pp.2069-2076. Mozley, P.D., Stubbs, J.B., Plössl, K., Dresel, S.H., Barraclough, E.D., Alavi, A., Araujo, L.I. and Kung, H.F., 1998.
 16. Elevated salivary protein in Parkinson's disease and salivary DJ-1 as a potential marker of disease severity. *Parkinsonism & related disorders*, 21(10), pp.1251-1255. *BMC Neurology*, 7, 27. Masters, J.M., Noyce, A.J., Warner, T.T., Giovannoni, G. and Proctor, G.B., 2015.

17. Salivary DJ-1 could be an indicator of Parkinson's disease progression. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, p.102. Kang, W.Y., Yang, Q., Jiang, X.F., Chen, W., Zhang, L.Y., Wang, X.Y., Zhang, L.N., Quinn, T.J., Liu, J. and Chen, S.D., 2014.
18. Biodistribution study of [^{99m}Tc] TRODAT-1 alone or combined with other dopaminergic drugs in mice with macroautoradiography. *Applied radiation and isotopes*, 57(1), pp.35-42. Hwang, J.J., Liao, M.H., Yen, T.C., Wey, S.P., Lin, K.J., Pan, W.H.T., Chen, J.C. and Ting, G., 2002.
19. Biodistribution study of [^{99m}Tc] TRODAT-1 alone or combined with other dopaminergic drugs in mice with macroautoradiography. *Applied radiation and isotopes*, 57(1), pp.35-42. Hwang, J.J., Liao, M.H., Yen, T.C., Wey, S.P., Lin, K.J., Pan, W.H.T., Chen, J.C. and Ting, G., 2002.
20. Generative adversarial network-based attenuation correction for ^{99m}Tc-TRODAT-1 brain SPECT, *Front. Med.*, 15 August 2023, Sec. Nuclear Medicine Volume 10 – 2023, Du Y, Jiang H, Lin C-N, Peng Z, Sun J, Chiu P-Y, Hung G-U and Mok GSP (2023)