



# **Estudos de imagem funcional no diagnóstico diferencial de distúrbios do movimento**

**Tiago Miguel Ribeiro Narciso**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Professor Doutor Francisco José Alvarez Perez

**abril de 2022**



## **Dedicatória**

Aos meus pais, por todo o seu apoio e dedicação.



## **Agradecimentos**

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Prof. Dr. Francisco Alvarez, por ter sido sempre uma pessoa acessível e disponível para me orientar e esclarecer as dúvidas que foram surgindo, sem nunca descurar o meu parecer e incentivando sempre a minha autonomia.

Gostaria de efetuar um agradecimento muito especial para toda a minha família, que sempre foram o meu porto de abrigo, a minha fonte de motivação e que sem eles nada seria possível.



## Resumo

O parkinsonismo neurodegenerativo é caracterizado por uma grande heterogeneidade clínica e compreende diversas doenças neurodegenerativas tais como: doença de Parkinson, demência de corpos de Lewy, atrofia multissistêmica, degeneração corticobasal e paralisia supranuclear progressiva.

A sobreposição de sintomatologia, a heterogeneidade clínica na apresentação e progressão da doença e a variabilidade em resposta às medicações dopaminérgicas podem fazer o diagnóstico diferencial dos distúrbios parkinsonianos difícil, especialmente em fases iniciais da doença. O diagnóstico correto atempado é importante nestes doentes e os exames de imagem funcional têm um papel importante neste especto pois permitem visualizar in vivo as características funcionais e neuroanatômicas, assim como identificar biomarcadores específicos.

Na atualidade,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET é o método funcional superior no diagnóstico diferencial de doença de Parkinson e dos parkinsonismos atípicos. A imagem funcional com PET e SPECT, encontra-se neste momento num momento crucial, ocorrendo inúmeros avanços nesta área quer na elaboração de novos marcadores, quer no avanço na análise e na técnica de imagem. Espera-se que os exames de imagem funcional venham a desempenhar um papel mais importante no diagnóstico diferencial dos distúrbios do movimento, permitindo um diagnóstico mais exato e atempado.

Nesta revisão bibliográfica com características sistemáticas pretende-se atualizar a evidência da utilidade dos exames de estudo funcional (nomeadamente PET/SPECT) no diagnóstico diferencial dos distúrbios do movimento, focando-se principalmente no diagnóstico diferencial entre a doença de Parkinson e os parkinsonismos atípicos, e propor um algoritmo clínico de diagnóstico diferencial destes distúrbios com estes exames.

## Palavras chave

Distúrbios do movimento; Parkinsonismo atípico; Parkinsonismo; PET; SPECT.



## **Abstract**

Neurodegenerative parkinsonism is characterized by great clinical heterogeneity and comprises several neurodegenerative diseases such as: Parkinson's disease, Lewy body dementia, multisystem atrophy, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy.

Overlapping symptoms, clinical heterogeneity in disease presentation and progression, and variability in response to dopaminergic medications can make the differential diagnosis of parkinsonian disorders difficult, especially in the early stages of the disease. The timely correct diagnosis is important in these patients and functional imaging exams play an important role in this regard as they allow the visualization of functional and neuroanatomical characteristics in vivo, as well as the identification of specific biomarkers.

Currently, <sup>18</sup>F-FDG PET is the superior functional method in the differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonism. Functional imaging with PET and SPECT is currently at a crucial moment, with numerous advances in this area, both in the development of new tracers and in the advancement of analysis and imaging technique. It is expected that functional imaging will play a more important role in the differential diagnosis of movement disorders, allowing for a more accurate and timely diagnosis.

In this bibliographic review with systematic characteristics, I intend to update the evidence of the usefulness of functional imaging exams (namely PET/SPECT) in the differential diagnosis of movement disorders, focusing mainly on the differential diagnosis between Parkinson's disease and atypical parkinsonism, and to propose a clinical algorithm for the differential diagnosis of these disorders with these tests.

## **Keywords**

Movement disorders;Atypical Parkinsonism;Parkinsonism;PET;SPECT.



# Índice

Dedicatória .....	iii
Agradecimentos .....	v
Resumo .....	vii
Palavras chave .....	vii
Abstract.....	ix
Keywords .....	ix
Índice.....	xi
Lista de Figuras .....	xiii
Lista de Acrónimos .....	xv
1. Introdução.....	17
2. Métodos .....	19
3. Desenvolvimento .....	21
3.1 Parkinsonismo .....	21
3.1.1 Doença de Parkinson .....	21
3.1.2 Demência de corpos de Lewy .....	21
3.1.3 Atrofia multissistémica.....	22
3.1.4 Paralisia supranuclear progressiva.....	22
3.1.5 Degeneração corticobasal .....	23
3.2 Princípios dos métodos de estudo funcional usados nos distúrbios do movimento .....	23
3.2.1 SPECT.....	23
3.2.2 PET.....	24
3.2.3 RM funcional.....	24
3.3 Métodos de estudo funcional no diagnóstico de Parkinson e Parkinsonismo Atípico .....	25
3.3.1 Imagem pré-sináptica dopaminérgica.....	25
3.3.2 Imagem do recetor de dopamina D2 pós-sináptico .....	27
3.3.3. Cintigrafia 123I-MIBG .....	28

3.3.4	FDG PET .....	28
3.3.5	RM funcional.....	30
3.3.6	Estudos de perfusão cerebral.....	31
3.3.7	Imagem amiloide .....	32
3.3.8	Imagem Tau .....	32
3.3.9	Imagem de neuroinflamação: Microglia.....	33
3.3.10	Alfa-sinucleína .....	34
3.3.11	Outros sistemas.....	34
3.4	Projeções futuras.....	35
3.4.1	Novos marcadores PET dopaminérgicos .....	35
3.4.2	Avanços na tecnologia de imagem.....	36
3.4.3	Avanços na análise de imagens.....	37
3.5	Aplicações clínicas.....	38
4.	Conclusões.....	43
6.	Bibliografia .....	45

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> - Algoritmo de diagnóstico com a utilização de exames de imagem funcional, adaptado de (86) .....	40
---	----



## Lista de Acrónimos

AChE	Acetylcholine esterase
AMS	Atrofia multissistémica
AMS-P	Atrofia multissistémica com predomínio de parkinsonismo
AMS-C	Atrofia multissistémica com predomínio cerebelar
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
CZT	Cadmium–zinc–telluride
DAT	Dopamine transporter
DCB	Degeneração corticobasal
DCL	Demência de corpos de Lewy
DP	Doença de Parkinson
MDS	Movement Disorder Society
PDCP	Parkinson’s disease-related cognitive pattern
PDRP	Parkinson’s disease-related motor pattern
PSP	Paralisia supranuclear progressiva
PET	Positron emission tomography
RM	Ressonância magnética
SCB	Síndrome corticobasal
SERT	Serotonin transporter
SPECT	Single-photon emission computerized tomography
SVM	Support Vector Machine
TSPO	Translocator protein
VMAT2	Vesicular monoamine transporter 2
11C-DTBZ	11C-dihydrotetrabenazine
11C-PIB	11C-Pittsburgh compound B
11C-(R)-PK11195	(11)C-(R)-[1-(2-chlorophenyl)-N-methyl-N-(1-methyl-propyl)-3-isoquinolinecarboxamide]
11C-β-CFT	11C-2β-carbomethoxy-3β-(4-fluorophenyl) tropane
123I-IBF	123I-iodobenzofuran
123I-IBZM	123I-iodobenzamide
123I-FP-CIT	123I-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)nortropane
123I-MIBG	123I-metaiodobenzylguanidine
18F-AV-1451	18F-flortaucipir
18F-Dopa	18F-fluorodopa

18F-DPA-714	(N,N-diethyl-2-(2-(4-(2-[18F]fluoroethoxy)phenyl)-5,7-dimethylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)acetamide
18F-FDG	18F-fluorodeoxyglucose
[18F]FE-PE2I	F-(E)-N-(3-iodoprop-2-enyl)-2 $\beta$ -carbofluoroethoxy-3 $\beta$ -(4'-methyl-phenyl) nortropane
18F-FP-CIT	18F-N-(3-fluoropropyl)-2 $\beta$ -carboxymethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl) nortropane
18F-GE-180	Flutriciclamide
99mTc-HMPAO	99mTc-hexamethylpropyleneamine Oxime

## 1. Introdução

O parkinsonismo neurodegenerativo exibe grande heterogeneidade clínica e compreende muitas doenças neurodegenerativas como: doença de Parkinson (DP), demência de corpos de Lewy (DCL), atrofia multissistêmica (AMS), degeneração corticobasal (DCB) e paralisia supranuclear progressiva (PSP)).(1) A DP é a causa mais comum de parkinsonismo, contabilizando 80% dos casos, tem uma idade média de início de 55 anos e a incidência aumenta marcadamente com a idade, de 20/100,000 no total para 120/100,000 aos 70 anos.(2)

Muitas destas doenças neurodegenerativas têm sinais e sintomas característicos em fase tardia, no entanto, os sinais e sintomas iniciais podem ser difíceis de diagnosticar já que as principais características das doenças neurodegenerativas se sobrepõem umas às outras.(3) Foi identificado que apenas 76% dos casos diagnosticados por um grupo de neurologistas e geriatras satisfaz os critérios neuropatológicos para a DP sendo que a AMS e a PSP, os dois parkinsonismos atípicos mais comuns, representavam quase metade dos casos mal diagnosticados.(4) Efetivamente, a sobreposição em sintomatologia, a heterogeneidade clínica na apresentação e progressão da doença e a variabilidade em resposta às medicações dopaminérgicas podem fazer o diagnóstico diferencial dos distúrbios parkinsonianos difícil, especialmente em fases iniciais da doença.(5) O diagnóstico definitivo é apenas obtido após a exameção patológica post mortem do cérebro (1) e segundo alguns estudos post mortem o diagnóstico clínico de DP, como causa mais frequente de parkinsonismo, está incorreto em cerca de 25 % dos doentes.(6)

Este diagnóstico correto atempado é importante por diversas razões. Por um lado, o prognóstico dos diferentes distúrbios varia bastante, por exemplo, doentes com AMS e PSP têm uma expectativa de vida de apenas alguns anos após o diagnóstico enquanto na DP não diminui substancialmente.(3) Por outro lado, alguns tratamentos têm diferentes resultados: por exemplo, a estimulação cerebral profunda é normalmente efetiva em doentes com DP mas não em doentes com parkinsonismo atípico.(7) Por último, é essencial para avaliar a eficácia de terapêuticas experimentais em ensaios clínicos.(5) Os estudos de imagem funcional têm um papel primordial, neste aspeto, pois permitem visualizar in vivo as características funcionais e neuroanatômicas, assim como identificar biomarcadores específicos. Estes têm o potencial de servir como indicadores neuropatológicos para melhorar a sensibilidade e especificidade do diagnóstico clínico.(5)

Nesta revisão bibliográfica com características sistemáticas pretende-se atualizar a evidência da utilidade dos exames de estudo funcional (nomeadamente PET/SPECT)

no diagnóstico diferencial dos distúrbios do movimento, focando-se principalmente no diagnóstico diferencial entre a doença de Parkinson e os parkinsonismos atípicos, e propor um algoritmo clínico de diagnóstico diferencial destes distúrbios com estes exames.

## **2. Métodos**

A pesquisa bibliográfica teve lugar entre os meses de Setembro de 2021 e Dezembro de 2021 e inclui artigos publicados até Dezembro de 2021. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed e Google Scholar combinando as palavras chaves “Movement disorders”, “Atypical Parkinsonism”, “Parkinsonism” com uma das seguintes “PET”, “SPECT”.

A pesquisa foi realizada em inglês consultando artigos exclusivamente em inglês e espanhol. Foi utilizado como critério o número de citações e o impacto da revista, sendo este último determinante em publicações mais recentes. Dada a atualidade do tema apenas são aceites publicações a partir de 2000 exceto quando por estas citadas. Foram também consultados manuais.



## **3. Desenvolvimento**

### **3.1 Parkinsonismo**

Clinicamente, qualquer doença que inclua deficiência dopaminérgica estriada ou dano estriado pode levar a parkinsonismo, um síndrome caracterizado por tremor em repouso, rigidez, lentidão ou ausência de movimentos voluntários, instabilidade postural e presença de congelamento.(2) Entre as doenças neurodegenerativas parkinsonianas estão: a doença de Parkinson (DP), demência de corpos de Lewy (DCL), atrofia multissistêmica (AMS), degeneração corticobasal (DCB) e paralisia supranuclear progressiva (PSP).(1)

#### **3.1.1 Doença de Parkinson**

A DP é uma alfa-sinucleinopatia do espectro de distúrbios dos corpos de Lewy que se caracteriza por um tremor em repouso que diminui com os movimentos voluntários, rigidez, bradicinesia, hipocinesia, acinesia, hipomimia, hipofonia, dificuldade de engolir, micrografia e diminuição na velocidade de escrita e no comprimento do passo ao andar. Os doentes tipicamente apresentam uma postura encurvada e podem perder reflexos posturais normais levando a quedas. Frequentemente também apresentam congelamento (incapacidade de iniciar um movimento voluntário), afeto e cognição alterados, apatia, depressão e demência.(2)

As duas principais características da patofisiologia da DP são a acumulação de proteínas alfa-sinucleína mal dobradas intraneurais (corpos de Lewy) e o declínio de neurónios dopaminérgicos na substância negra. Isto interfere com os caminhos de transdução de sinal no cérebro, levando aos sintomas de DP. A mal dobragem e acumulação de alfa-sinucleína, o metabolismo anormal de dopamina, o stress oxidativo e a morte neuronal se reforçam mutuamente à medida que a doença progride.(2,8)

#### **3.1.2 Demência de corpos de Lewy**

A DCL é uma alfa-sinucleinopatia do espectro de distúrbios dos corpos de Lewy cujas características chaves são uma demência junto com: flutuações cognitivas com alteração pronunciada no estado de alerta e atenção, alucinações visuais recorrentes, distúrbios do sono REM e/ou características de parkinsonismo.(9,10) As três primeiras ocorrem cedo e podem persistir durante o curso da doença. Outras características como quedas repetidas, disautonomia (sincope, obstipação,

hipotensão ortostática, incontinência urinária), outras manifestações psiquiátricas (delírios, apatia, depressão) e hipersensibilidade a antipsicóticos podem estar presentes.(9)

A DCL deve ser diagnosticada quando a demência ocorre antes ou concomitantemente com o parkinsonismo, enquanto o termo DP com demência deve ser usado para descrever demência que ocorre no contexto de DP estabelecida.(9)

Histologicamente na DP é observada predominantemente patologia Lewy no tronco do encéfalo, enquanto uma patologia Lewy mais difusa envolvendo a região do tronco do encéfalo, a límbica e a neocortical é típica da DCL e DP com demência.(2,5,9)

### 3.1.3 Atrofia multissistêmica

A AMS é uma alfa-sinucleinopatia com começo na vida adulta com progressiva disfunção autonômica e/ou cerebelar, e está composta por três distúrbios anteriormente considerados identidades distintas: o síndrome de Shy-Draher, a atrofia olivopontocerebelar e a degeneração nigroestriada.(5,11) Sintomas clínicos comuns incluem: os motores, como parkinsonismo, ataxia cerebelar e anormalidades posturais; e não motores, secundários à disfunção autonômica de múltiplos sistemas fisiológicos (sendo os mais comumente afetados o cardiovascular e o urogenital).(11) Em termos gerais, a AMS é subgrupada no subtipo parkinsoniano (AMS-P) se o parkinsonismo é a apresentação predominante; ou subtipo cerebelar (AMS-C) com sintomatologia cerebelar característica.(5)

Histologicamente observa-se inclusões citoplasmáticas oligodendrogliais (corpos de Papp-Lantos) involucrando proteínas de alfa-sinucleína alteradas com distintos graus de degeneração nas regiões olivopontocerebelar e nigroestriada.(11)

### 3.1.4 Paralisia supranuclear progressiva

PSP é uma tauopatia que se apresenta com rigidez axial, bradicinesia, instabilidade postural, paralisia supranuclear progressiva, disfunção na fala e na deglutição, tal como manifestações fronto-executivas cognitivas e comportamentais.(5,12,13) Importante realçar relativamente a outros parkinsonismos que o dano no porte tipicamente progride num ritmo acelerado comparativamente com DP, com quedas prematuras como uma característica proeminente, e a paralisia no olhar vertical é uma característica diagnóstica importante apesar de poder não ser evidente em fases iniciais.(13)

Ao exame histopatológico observa-se evidência de enredos neurofibrilares compostos por 4-repetições de proteínas tau anômalas, fios de neurópilo e astrócitos com

formato de estrela, maioritariamente nos gânglios da base, tronco cerebral e diencéfalo.(12,13)

### 3.1.5 Degeneração corticobasal

A DCB é uma tauopatia cujo síndrome clássica associado com a sua patologia envolve a combinação de características de gânglios da base e características corticais. São características dos gânglios da base a rigidez assimétrica marcada do membro, distonia e bradicinesia, enquanto características típicas corticais incluem apraxia do membro, afasia, fenómeno do membro alheio e mioclonias sensíveis a estímulos, tal como outros danos comportamentais e cognitivos.(5,14)

Ao exame histopatológico encontra-se acumulação anormal de 4-repetições tau hiperfosforiladas na forma de neurónios edemaciados acromáticos, e em células gliais como placas astrocíticas.(14)

Estudos clinicopatológicos revelaram que as características clínicas originalmente descritas como DCB, são com frequência devido a outras entidades.(14) Um termo mais alargado, denominado síndrome corticobasal (SCB), tem sido utilizado para descrever a caracterização clínica deste distúrbio sem confirmação histopatológica.(5)

## **3.2 Princípios dos métodos de estudo funcional usados nos distúrbios do movimento**

### 3.2.1 SPECT

A SPECT é um exame de imagem funcional muito usado em síndromes parkinsonianas para avaliar a integridade do sistema dopaminérgico nigroestriatal tal como detetar mudanças in vivo na perfusão cerebral.(5) SPECT, ao contrário de PET, utiliza emissões de radiações gama únicas (15) tais como o <sup>123</sup>I-FP-CIT, que se liga a transportadores de dopamina do estriado (DAT), ou o <sup>123</sup>I-IBZM, ligando para o recetor D2 dopaminérgico.(5)

Tal como PET, necessita que um marcador seja injetado no sujeito e de seguida, uma série de projeções de imagem 2D da distribuição do marcador são adquiridas por uma de mais câmaras gama em múltiplos ângulos. Estas imagens projetadas são então montadas para produzir uma imagem 3D.(8,15) Enquanto isso, a cintigrafia é uma técnica de imagem onde apenas é registada uma projeção bidimensional da radioatividade.(15)

A SPECT é menos cara e mais universalmente disponível que PET e é uma modalidade de imagem valiosa para muitas aplicações.(16)

### 3.2.2 PET

PET é uma outra técnica funcional de neuroimagem in vivo que utiliza uma variedade de radionuclídeos para elucidar a integridade do sistema dopaminérgico, metabolismo cerebral, acumulação patológica de proteínas, e inflamação no cérebro.(5)

Enumeramos os seguintes radionuclídeos:

- 18F-Dopa e 11C-raclopride, podem ser usados para avaliar a integridade das projeções nigroestriadas pré-sinápticas e pós-sinápticas, respetivamente.
- 11C-DTBZ pode avaliar o funcionamento do sistema monoaminérgico pré-sináptico.
- 18F-FDG avalia o metabolismo cerebral da glicose, sendo a sua captação diminuída sugestiva de menor metabolismo regional.
- 11C-PIB tem sido usado para avaliar a carga de amiloide no cérebro.
- A PET Tau que permite detetar depósitos tau anormais em diversas tauopatias.(5)

A imagem PET é a deteção e a reconstrução espacial de um marcador injetado que é etiquetado com um radionuclídeo emissor de positrões.(15)

Este radionuclídeo, após decompor-se, ejeta um positrão que é rapidamente detido pelo tecido envolvente, combina com um eletrão e os dois se anulam produzindo um par de fótons gama de 511 keV cada. Estes fótons gama são emitidos a aproximadamente um ângulo de 180 graus e são detetados ao mesmo tempo, coincidentemente, por detetores que se encontram à volta do sujeito dispostos em anel.(8,15) Ao colecionar um grande número de eventos de coincidência, e ao aplicar uma reconstrução de imagem após a aquisição de dados, pode encontrar-se uma solução estatística para a distribuição espacial dos locais de anulamento (logo a densidade dos positrões dentro do volume de imagem).(15)

No geral os métodos PET têm melhor resolução espacial e sensibilidade que SPECT (16), sendo normalmente a modalidade de imagem preferida em investigação clínica.(8)

### 3.2.3 RM funcional

A RM funcional foi desenvolvida para estudar ativações no cérebro associadas com tarefas específicas. É baseada no método de RM dependente do nível de oxigénio no sangue (BOLD-“*Blood Oxygenation Level Dependent*”) que é sensível a mudanças localizadas nos níveis de oxigenação no sangue nas regiões do cérebro que são ativadas.

O modelo atual mais aceite para os sinais BOLD é que a ativação neuronal envolve uma resposta neurovascular local que leva ao aumento localizado do fluxo sanguíneo e dos níveis de hemoglobina oxigenada, que então leva a um aumento localizado no sinal BOLD na RM funcional.(16)

A sincronização ou correlação temporal do sinal da RM funcional em diferentes áreas do cérebro é evidência de uma ligação funcional entre elas. Desse modo, esta pode ser aplicada a estudos da conectividade funcional do cérebro e às suas mudanças na doença.(8,16)

Apesar da SPECT/PET ter uma resolução temporal (minutos) menor que a RM funcional (segundos), esta providencia medidas relativamente diretas do metabolismo e fluxo sanguíneo cerebral, enquanto a RM funcional baseia-se em medidas mais indiretas da função cerebral. Assim, o estudo SPECT/PET da glicose, metabolismo de oxigênio ou fluxo sanguíneo cerebral, em repouso ou a realizar tarefas, torna-se muito valioso. Além disso, PET/SPECT também pode ser menos sensível a artefactos de movimento que a RM funcional, uma consideração importante no estudo dos distúrbios do movimento.(16)

### **3.3 Métodos de estudo funcional no diagnóstico de Parkinson e Parkinsonismo Atípico**

Na atualidade, o diagnóstico do parkinsonismo com SPECT/PET baseia-se numa combinação de imagem dopaminérgica, 18F-FDG PET e cintigrafia 123I-MIBG.(1) Segue em continuação, dividido por determinada imagem, os principais achados na atualidade no estudo de exames de imagem funcional nos distúrbios parkinsonianos (nomeadamente no diagnóstico diferencial entre DP e parkinsonismos atípicos).

#### **3.3.1 Imagem pré-sináptica dopaminérgica**

A imagem funcional pré-sináptica dopaminérgica pode ser estudada através da imagem do transportador de dopamina (DAT), 18F-Dopa PET ou a imagem do transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2). O transportador de dopamina (DAT) é uma proteína expressada na membrana pré-sináptica que está envolvida na recaptação de dopamina da fenda sináptica e na regulação do seu armazenamento nas vesículas sinápticas.(8) 18F-Dopa PET mede a atividade da enzima aminoácido aromático descarboxilase, que converte 18F-Dopa em 18F-dopamina, providenciando uma aproximação aos níveis de armazenamento dopaminérgicos.(10) Enquanto isso, marcadores PET como, 11C-DTBZ, podem ser

usados para avaliar o sistema monoaminérgico pré-sináptico marcando o transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2). Este é essencial no empacotamento e armazenamento das monoaminas, incluindo a dopamina, nas vesículas sinápticas.(10)

A imagem do transportador de dopamina (DAT) pré-sináptica mostra densidade normal em controlos saudáveis, doentes com tremor essencial e parkinsonismo induzido por drogas, enquanto diminuição na captação de DAT é indicativo de degeneração nigroestriada e é detetada em doentes com DP, DCL, AMS-P e PSP.(17)

Na DP a perda de transportador de dopamina (DAT) é tipicamente mais pronunciada no hemisfério contralateral ao dos sintomas parkinsonianos, enquanto tem tendência a aparecer simétrico em doentes com défices motores simétricos. O putâmen posterior mostra perda de sinal mais severa e antes que o putâmen anterior ou o caudado.(18)

Na AMS o putâmen posterior está também mais envolvido que o caudado. A sua imagem funcional providenciou resultados algo variáveis (18), mas parecem indicar uma maior percentagem de redução de sinal no caudado e no putâmen anterior em doentes com AMS-P relativamente com DP.(19) Numa meta-análise recente concluiu-se não haver diferença na função dopaminérgica do putâmen, entre doentes com DP e AMS-P, mas apenas no núcleo caudado. Estes resultados indiretamente suportam a ideia que o índice caudado-putâmen, que refletem diferenças na captação no caudado e no putâmen dividido pela captação no caudado, está afetado na AMS-P. Uma comparação automática do rácio caudado-putâmen de uma larga amostra de doentes com DP e parkinsonismos atípicos, clinicamente bem caracterizados, pode ser valiosa.(20) Por outro lado, em comparação com a AMS-P, foi notada uma menor assimetria e rácio caudado/putâmen e uma maior captação no estriado na variante AMS-C (provavelmente devido à proeminente degeneração ponto-cerebelar ao invés da via nigroestriada).(21) Este último achado pode ser clinicamente útil em distinguir doentes com disautonomia.(20)

Relativamente à PSP, um padrão mais simétrico e severo de perda de transportador de dopamina (DAT) foi observada em contraste com DP e AMS-P (22–24), com um índice de assimetria significativamente maior na DP em relação com PSP.(22) Um menor ratio de ligação do Estriado para o occipital mas maior do putâmen para o caudado foram observados na PSP comparativamente com a DP, indicando um relativamente uniforme envolvimento dos neurónios estriados de dopamina na PSP.(22,23)

Nos doentes com SCB, observou-se redução de transportador de dopamina (DAT) no estriado, mas com maior assimetria hemisférica que na DP.(25) Foi concluído que os

doentes com SCB podem ter perda neuronal tardia, tornando-se de valor diagnóstico em doentes com possível DCB e imagem funcional normal realizar um scan de seguimento.(26)

Em relação à DCL, é importante saber que uma imagem funcional do transportador de dopamina (DAT) anormal pode ajudar a diferenciar DCL de outras demências como a doença de Alzheimer, mas, apesar disso, uma imagem funcional DAT normal não exclui totalmente a DCL.(27)

É de notar também, que os marcadores pré-sinápticos podem não estimar precisamente a lesão dopaminérgica devido a mecanismos de compensação contínuos, incluindo a regulação crescente da atividade da enzima aminoácido aromático descarboxilase e a regulação decrescente do transportador de dopamina (DAT) pré-sináptica em resposta à neurodegeneração.(28) É esperado que os marcadores de transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (VMAT2) sofram das mesmas limitações provocadas pelo potencial fenómeno de mecanismo de compensação nas fases iniciais da DP.(1) No entanto, nos estudos realizados até ao momento tal não parece ser o caso (28), o que poderá ser uma vantagem em relação aos demais.(8)

Efetivamente, os ligandos pré-sinápticos dopaminérgicos têm uma alta sensibilidade (especialmente aqueles alvejando DAT e VMAT2) em separar DP e parkinsonismos atípicos, que albergam uma diminuição estriada significativa na função dopaminérgica, de condições não neurodegenerativas.(29) Apesar dos achados anteriormente descritos, os padrões de ligação estriada pré-sináptica usando SPECT e PET isoladamente são na atualidade falíveis em diferenciar distúrbios parkinsonianos em casos individuais, apenas podendo ser observados a nível de grupo.(10,29)

### 3.3.2 Imagem do recetor de dopamina D2 pós-sináptico

Utilizando PET com <sup>11</sup>C-raclopride demonstrou-se que o potencial de ligação D2 no estriado está normal ou aumentada em doentes com DP não tratados.(30)

Em concordância, observou-se com SPECT <sup>123</sup>I-IBF maior ligação a recetores D2 em doentes com DP virgens de terapêutica farmacológica, provavelmente indicando alterações compensatórias secundárias à denervação nigroestriada, com o maior aumento no putâmen posterior. Verificou-se nesse estudo uma normal ligação em doentes com DP tratados com levodopa, demonstrando os efeitos desse fármaco nos recetores.(18) Além do mais, foi observado que se encontrava uma normal ligação na DCL, no tremor essencial e maioritariamente também no SCB.(31) Por outro lado, na AMS, sobretudo, e na PSP a ligação aos recetores D2 está diminuída.(18,30)

Ao observar-se um rácio de ligação putâmen posterior para caudado menor que 1 em quase todos os doentes com AMS, ao contrário de com DP e PSP, conclui-se assim que existe uma maior perda de recetores D2 no putâmen posterior na AMS.(18)

Efetivamente, a imagem PET e SPECT do recetor D2 pós-sináptico tem sido promovido como um método de diagnóstico diferencial entre DP e parkinsonismo atípico, no entanto, o seu valor clínico até ao momento tem sido limitado.(18) Parece que estudos com marcadores dopaminérgicos pré-sinápticos combinado com a medida de recetores pós-sinápticos podem ajudar a diferenciar DP de parkinsonismo atípico, mas não entre estes vários síndromes.(32) São necessários mais estudos com amostras comprovadas patologicamente para aumentar a utilidade dos recetores pós-sinápticos a diferenciar distúrbios parkinsónicos.(10)

### 3.3.3. Cintigrafia 123I-MIBG

123I-MIBG é um radioiodado análogo da guanetidina que é capturado por neurónios adrenérgicos pós-ganglionares usando mecanismos celulares idênticos à norepinefrina.(5) O 123I-MIBG pode ajudar a diferenciar DP/DCL (têm menor ligação cardíaca) de AMS e PSP (têm ligação normal) com base nas suas inervações simpáticas miocárdicas.(1) A Cintigrafia 123I-MIBG diferencia DP/DCL de declínio cognitivo ou de outros tipos de parkinsonismo (demência de Alzheimer, AMS, PSP, demência frontotemporal e demência vascular) com uma especificidade de 91% e uma sensibilidade de 94%.(33) No entanto é importante realçar, que várias morbilidades cardíacas, disfunção cardíaca latente e certas medicações podem afetar os neurónios simpáticos pós-ganglionares levando a falsos-positivos.(5)

### 3.3.4 FDG PET

Em primeiro lugar, irei descrever os padrões metabólicos usando análises regionais e baseadas-em-voxel.

O metabolismo cerebral da glicose pode ser avaliado usando 18F-FDG onde a captação reduzida do marcador é indicativa de utilização mais baixa de glicose pelo tecido.(10)

A característica definitiva do metabolismo da glicose com 18F-FDG-PET na DP é o hipermetabolismo bilateral, sem consideração com o lado mais afetado, no putâmen e no globo pálido. Pode-se também observar hipermetabolismo no tálamo ventral, córtex motor e cerebelo, enquanto hipometabolismo pode ser observado nas áreas de associação parieto-occipitais e no córtex dorsolateral prefrontal. Efetivamente, a ausência de hipometabolismo nos gânglios da base pode diferenciar a DP da AMS e da PSP. (34)

A AMS exibe um padrão característico de hipometabolismo marcado no núcleo lentiforme bilateral (observado em todos os doentes com pressuposta AMS) e no cerebelo. Pode também ser observado hipometabolismo no tronco cerebral e hipermetabolismo no tálamo bilateral e nas áreas corticais parietais, frontais e temporais.(34) Hipometabolismo da glicose ocorre predominantemente no putâmen bilateral na AMS-P e no cerebelo bilateral na AMS-C, sugestivo de um bom parâmetro para o diagnóstico diferencial entre estas duas entidades.(35)

Na PSP a característica distintiva é a presença de diminuição metabólica nas regiões frontais da linha média e no tronco cerebral (especialmente consistente no mesencéfalo).(34,35) Foi também detetado metabolismo diminuído nas áreas frontal superior e insular, giro cingulado e no núcleo caudado. Enquanto isso, foi detetado aumento metabólico relativo no tálamo, nas regiões parietal, occipital e temporal tal como no córtex motor e na região frontal infero-lateral.(34,35)

No SCB, pode ser observado um hipometabolismo nos gânglios da base e córtices frontoparietais, contralateral ao lado clinicamente mais afetado.(35,36) Além do mais, o hipometabolismo no lobo parietal pode ajudar a discriminar doentes com SCB de PSP.(37)

Doentes com DP com demência e DCL apresentam, comparado com controles, padrões similares de metabolismo diminuído no córtex parietal, frontal, cingulado anterior e nas áreas occipitais. Há uma redução adicional na área temporal lateral em doentes com DCL, e numa comparação direta mostrou-se uma significativa redução no cingulado anterior comparado com DP com demência. De facto, os défices metabólicos foram mais extensos em doentes com DCL, seguido por doentes com DP com demência, e por fim, com DP.(38)

A análise da covariância espacial com 18F-FDG-PET em estado de repouso permitiu a identificação de padrões metabólicos relacionados com a doença na DP e nos parkinsonismos atípicos.(10)

Na DP, foram identificados um específico e relativamente estável PDRP (*“Parkinson’s disease-related motor pattern”*) e PDCP (*“Parkinson’s disease-related cognitive pattern”*).(39)

A PDRP é caracterizada pela elevada atividade metabólica palidotalâmica e pontina associada com redução na área motora suplementar, córtex premotor, e áreas de associação parietais. Relativamente ao PDCP, este padrão foi caracterizado por redução metabólica nas regiões de associação medial frontal e parietal, e aumento metabólico no córtex cerebelar e núcleo dentado.(39)

O padrão relacionado com a AMS foi caracterizado por uma redução metabólica no putâmen e no cerebelo, enquanto o padrão relacionado com a PSP demonstrou

metabolismo diminuído no tronco do encéfalo e no córtex frontal medial comparado com indivíduos normais.(39,40) O padrão relacionado com o SCB foi caracterizado por um hipometabolismo assimétrico e bilateral envolvendo o córtex frontal e parietal, tálamo, e núcleo caudado, onde as maiores anormalidades foram encontradas no lado contrário ao lado mais afetado clinicamente.(36)

Concluindo, FDG PET, que permite o subagrupamento de parkinsonismos atípicos, é efetivamente superior a técnicas de imagens dopaminérgicas e a cintigrafia <sup>123</sup>I-MIBG em distinguir entre DP e parkinsonismos atípicos.(41,42)

### 3.3.5 RM funcional

Usando a RM funcional em estado de repouso ou a realizar tarefas foram identificadas deficiências em múltiplas redes envolvidas em diversos processos (motores, cognitivos e afetivos) como em circuitos específicos (como o circuito gânglios da base-tálamo-córtex e o circuito sensoriomotor cortical-subcortical) associados com sintomas motores e não motores na DP e no parkinsonismo atípico.(10)

Efetivamente, foi observado na DP uma redução na conectividade funcional em estado de repouso entre o estriado e o tálamo, o mesencéfalo, a ponte e o cerebelo.(43) Consistente com os achados dopaminérgicos (18) foi encontrado uma maior alteração na conectividade do estriado com o putâmen posterior, seguido pelo putâmen anterior e pelo caudado. Foi observado uma alteração focal na relação entre o estriado e o gyrus supramarginal, tal como as áreas sensoriomotoras e visuais do córtex motor. Estas regiões exibem também uma redução significativa na conectividade cortico-cortical, o que parece indicar que a perda de conectividade funcional estriado-cortical é apenas parte de um quadro maior.(43) Noutro estudo, foi observado um aumento em conexões funcionais associativas e límbicas (provavelmente indicando mudanças compensatórias).(44)

Observa-se uma conectividade cerebelar reduzida em diferentes redes cerebrais e com o estriado na AMS comparativamente com a DP, sendo que esta medida tem o potencial de as distinguir a nível individual com alta precisão.(45)

Foi identificado em doentes com PSP déficits na conectividade funcional em repouso na rede do tegmento mesencéfalo rostral.(46) Apesar da sobreposição entre doentes com DP e com PSP, a PSP apresenta disrupções de conectividade funcional mais extensas ao longo do cérebro, particularmente no mesencéfalo, gyrus precentral, córtex parietal, gânglios da base e cerebelo.(47)

No SCB, foi reportada diminuição na conectividade funcional no opérculo direito central, gyrus central temporal e ínsula posterior enquanto foi identificado um

aumento na conectividade no cíngulo anterior, gyrus frontal medial superior e núcleo caudado bilateral.(48)

Num estudo, demonstrou-se que a conectividade funcional talâmica estava reduzida em múltiplas áreas corticais, subcorticais e cerebelares em doentes com PSP e SCB e a conectividade cerebral do núcleo dentado diferia: estava reduzida em áreas subcorticais e prefrontais na PSP enquanto estava aumentada assimetricamente no córtex frontal no SCB.(49)

Apesar de estes achados, comparativamente com os padrões metabólicos de 18F-FDG PET, estes terão vantagens específicas em relação à RM funcional:(1) Em primeiro lugar, o rácio de glicose cerebral metabólica medida por 18F-FDG PET é sabido que precede os sinais dependentes da relativa diminuição no nível de oxigénio sanguíneo, sem qualquer limitação magnética.(50) Em segundo lugar, a imagem PET por grupos, devido à inigualável sensibilidade da imagem PET em medir concentrações inferiores ao nível picomolar, é também esperada que renda melhores rácios sinal/ruído, divergência nas concentrações, e replicações fora de amostra comparado com RM funcional a nível singular. Em último lugar, o marcador 18F-FDG é também mais vulgarmente usado e imagens de aquisição estáticas são mais facilmente aplicáveis que dinâmicas.(1,51)

### 3.3.6 Estudos de perfusão cerebral

A perfusão cerebral por SPECT avalia o estado metabólico do tecido cerebral ao quantificar mudanças no fluxo sanguíneo cerebral regional.(10)

Usando 99mTc-HMPAO foi detetado hipoperfusão cerebral na região parietal, temporal e occipital em DCL relativo a controlos. Esta hipoperfusão occipital foi o fator discriminante relativamente à doença de Alzheimer e apesar de não diagnóstica em casos específicos deve levantar a suspeita de DCL.(52)

Segundo um estudo não foi possível distinguir DP com demência de DCL, apresentando estas duas reduções nas região parieto-occipital e frontal.(53) A AMS-P apresenta tal como DP hipoperfusão do córtex frontal e diferencia-se da DP por não apresentar hipoperfusão do córtex occipital e apresentar menor perfusão no putâmen.(54)

O SCB demonstrou perfusão assimetricamente reduzida nos córtices prefrontal inferior, sensitivo motor e parietal posterior, com sobreposição na região frontal medial relativamente à PSP.(55) Efetivamente, a assimetria de perfusão pode servir como uma característica de suporte na diferenciação de SCB de outros parkinsonismos atípicos.

Efetivamente, na atualidade a literatura em perfusão cerebral SPECT está limitada pela falta de investigações com confirmação patológica, pequenos tamanhos de amostra, e poucos estudos em AMS, PSP e SCB.(10)

### 3.3.7 Imagem amiloide

A deposição cerebral amiloide pode ser avaliada com <sup>11</sup>C-PIB PET.(10)

Foi observado um aumento na captação deste marcador em áreas corticais de associação, córtices frontal e temporo-parietal, cíngulo e estriado em mais de 80% dos doentes com DCL em relação a controles, enquanto foi detetado captação normal na grande maioria dos casos de DP com demência e em todos os doentes com DP.(56)

É de notar no entanto que alguns estudos não notaram diferenças significativas na retenção de <sup>11</sup>C-PIB entre estas patologias.(57) Efetivamente, as inconsistências observadas nos resultados em parte poderá ser devido à importante heterogeneidade patológica destas doenças.(10)

Além do mais, foi observado hipometabolismo da glicose em regiões correspondentes à deposição de beta amiloide na DCL, enquanto anormalidades amiloides eram virtualmente inexistentes em AMS.(58) Num estudo realizado em doentes com PSP a sua deposição pareceu ser essencialmente devido a um mecanismo relacionado com a idade.(59)

No futuro, a imagem PET amiloide poderá ser útil a distinguir alguns distúrbios parkinsonianos, como por exemplo a DP da DCL.(8)

### 3.3.8 Imagem Tau

No campo das proteinopatias, a imagem PET Tau é sem dúvida a mais promissora para o diagnóstico diferencial de DP e outras formas de parkinsonismo atípico (PSP e DCB).(1)

Doentes com PSP, comparado com controles e doentes com DP, apresentam um aumento na captação de <sup>18</sup>F-AV-1451 no globo pálido, putâmen, núcleo subtalâmico, mesencéfalo e núcleo dentado. A maior diferença, entre doentes com PSP e doentes com DP e controles, encontra-se na ligação no globo pálido.(60)

Doentes com SCB, exibem retenção de <sup>18</sup>F-AV-1451 relativamente a controles aumentada no córtex motor, trato corticoespinal e gânglios da base contralateral ao lado do corpo afetado. Além disso, foi observada retenção aumentada no córtex motor, relativamente a PSP.(61)

Estes depósitos de tauopatias na PSP e SCB consistem maioritariamente de 4-repetições Tau, localizado no núcleo subcortical. Como a doença de Alzheimer é associada com depósitos de 3-repetições e 4-repetições, há sobreposição clínica e

neuropatológica substancial entre estas tauopatias.(1) Infelizmente, há uma falta de especificidade e uma variabilidade na afinidade dos marcadores para estas múltiplas conformações de fibrilhas tau. Além do mais, uma ligação “*off-target*” [como para a monoamina oxidase (MAO)] pode confundir os dados na PET, especialmente considerando a abundância destas proteínas ao longo do cérebro.(10,62)

Uma nova geração de marcadores mais específicos para 4-repetições Tau com menor ligação “*off-target*” é necessária para melhorar o diagnóstico in vivo destas tauopatias.(1) No futuro, a imagem PET Tau poderá ser útil a distinguir alguns distúrbios parkinsonianos, como por exemplo a DP da PSP.(8)

### 3.3.9 Imagem de neuroinflamação: Microglia

A imagem de neuroinflamação por PET avalia a expressão da proteína translocadora (TSPO), que é um marcador de inflamação do sistema nervoso expressado em células microgliais ativadas e macrófagos no cérebro.(1) O aumento de proteína translocadora (TSPO) é indicativo do aumento da ativação microglial no sistema nervoso central (5) e atualmente, há ligandos PET como 18F-DPA-714, 18F-GE-180 e 11C-(R)-PK11195 que se lhe ligam.(1,5)

Usando 11C-(R)-PK11195 observou-se uma maior ligação na protuberância, nos gânglios da base, e nos córtices frontal e cingulado na DP relativamente a controles, não se encontrando correlação com 18F-Dopa.(63)

Noutro estudo observou-se uma maior acumulação no mesencéfalo deste marcador contralateral ao lado clinicamente afetado na DP. Os níveis de ligação de [11C](R)-PK11195 no mesencéfalo correlacionavam-se negativamente com os níveis de ligação no putâmen de 11C- $\beta$ -CFT PET nos doentes com DP o que sugere que a ativação microglial foi mais significativa em doentes com afetação mais severa da via nigroestriada.(64)

Um aumento na ligação de 11C-PK11195, comparativamente com controles, foi observado: no córtex prefrontal dorsolateral, putâmen, globo pálido, protuberância e substância negra em doentes com AMS;(65) Nos gânglios da base, mesencéfalo, lobo frontal e cerebelo em doentes com PSP;(66) No núcleo caudado, putâmen, substância negra, protuberância, gyrus pré e pós central e no lóbulo frontal em doentes com SCB.(67) Estes estudos refletem a conhecida distribuição de alterações patológicas nestas entidades.(65–67)

Efetivamente, o padrão de atividade microglial por PET apesar de corresponder com achados neuropatológicos é incapaz de diagnosticar distúrbios parkinsonianos específicos (1,10), parecendo ser mais útil como marcador de mudanças prodrómicas

ou de eficácia terapêutica.(10) No entanto, são necessários mais estudos para averiguar o seu verdadeiro potencial clínico.(1)

### 3.3.10 Alfa-sinucleína

O sucesso da imagem funcional da patologia de alfa-sinucleína é esperado que seja transformativa em termos clínicos e de investigação.(10) Efetivamente, a oligomerização e agregação de alfa-sinucleína parece ser o primeiro passo na patogênese de sinucleinopatias como a DP eventualmente levando à morte neuronal e à propagação de alfa-sinucleínas mal dobradas ao longo de sistema nervoso central e periférico.(8)

O desenvolvimento de um ótimo marcador PET para a imagem de agregados de alfa-sinucleína é de alta prioridade. Quando desenvolvidos estes marcadores poderão permitir, nomeadamente, identificar doentes em fase prodrômica ou inicial de alfa-sinucleinopatia e diferenciar alfa-sinucleinopatias (AMS e distúrbios do espectro de corpos de Lewy) de tauopatias (PSP e DCB) e doença de Alzheimer. Apesar de serem identificadas entidades químicas capazes de se ligar a alfa-sinucleína a sua seletividade a beta amiloide e a fibrilhas tau é um problema.(68)

De facto, na atualidade não existem marcadores disponíveis para imagem de alfa-sinucleína em humanos.(8)

### 3.3.11 Outros sistemas

Estudando a função colinérgica, foi observado que existe uma diminuição na atividade cortical da acetilcolina esterase (AChE) em doentes com AMS-P a um nível semelhante que doentes com DP.(69) Enquanto isso, não foi observado uma redução significativa na PSP.(69,70) Além do mais, foi observado uma diminuição significativamente mais importante na atividade colinérgica subcortical em doentes com AMS-P e PSP que em DP.(69) Efetivamente, observou-se que o rácio tálamo para córtex cerebral k3 (um índice da atividade da acetilcolina esterase) podia separar doentes com PSP de doentes com DP, sugerindo que a ação da acetilcolina esterase pode ser útil em distinguir os dois distúrbios.(70)

Serotonina regula funções cerebrais superiores como o humor, comportamento motor e cognição, que estão todas afetadas nos parkinsonismos degenerativos.(29) É também de notar, que marcadores para a imagem do transporte de dopamina como <sup>123</sup>I-FP-CIT têm alguma afinidade “*off-target*” para o SERT (transportador de serotonina).(8)

Uma revisão sistemática de estudos de imagem SERT na DP mostrou que estes têm consistentemente menor disponibilidade de SERT nos núcleos da rafe, estriado e

regiões talâmicas comparativamente com controles saudáveis.(71) Foi observada uma menor ligação a SERT de  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT no hipotálamo na AMS-P e PSP comparado com AMS-C e DP podendo ser então de interesse no diagnóstico diferencial.(72)

Imagem PET de neuromelanina tem sido realizada com o marcador  $^{18}\text{F}$ -AV-1451, originalmente desenvolvido para Tau.(8) Efetivamente, detetou-se uma menor captação do marcador  $^{18}\text{F}$ -AV-1451 na substância negra de doentes com DP e nos doentes com PSP, comparado com controles. No entanto mais estudos precisam de ser feitos na DP e no parkinsonismo atípico para suportar este uso “*off-target*” de  $^{18}\text{F}$ -AV-1451.(73)

Usando PET com  $^{11}\text{C}$ diprenorfina, foi investigado o padrão de densidade dos recetores opioides no estriado no cérebro de doentes com AMS-P, PSP e DP. Encontraram não haver diferenças significativas na densidade do recetor opioide em doentes com DP, enquanto se observava menor ligação de  $^{11}\text{C}$ diprenorfina no putâmen, mas não no caudado de doentes com AMS-P, e era observado diminuição nos recetores no caudado e no putâmen em doentes com PSP.(42,74) Foi sugerido que estes diferentes padrões de ligação poderiam ajudar a diferenciar estes síndromes.(74)

### **3.4 Projeções futuras**

A existência de estes múltiplos biomarcadores derivados de diferentes modalidades de imagem pode providenciar informação distinta sobre os processos neuroanatômicos e patofisiológicos associados com a doença subjacente. Uma abordagem multimodal pode ajudar em fazer decisões diagnósticas confiantes e precoces na prática clínica e no contexto de investigação.(5)

Processos patológicos recentes como a imagem Tau, de neuroinflamação, de alfa-sinucleína ou amiloide, já foram anteriormente descritas. Em continuação segue outros avanços na neuroimagem funcional.

#### **3.4.1 Novos marcadores PET dopaminérgicos**

De facto, têm sido desenvolvidos novos marcadores PET que têm como alvo as vias dopaminérgicas. Um exemplo são os novos marcadores PET para o transportador de dopamina (DAT) pré-sináptica.(1,75) Um importante objetivo no desenvolvimento de marcadores DAT dedicados para a PET é atingir farmacocinéticas mais rápidas, porque isótopos PET como  $^{18}\text{F}$  e  $^{11}\text{C}$  têm meias-vidas mais pequenas que isótopos

SPECT como  $^{123}\text{I}$  e  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Por exemplo, a captação do estriado de  $^{18\text{F}}\text{FE-PE2I}$  em humanos saudáveis atinge o pico em 15 minutos após a injeção.(8,76)

Marcadores que atinjam o pico de captação no cérebro mais rápido têm duas vantagens sobre marcadores com farmacocinéticas mais lentas. Em primeiro lugar, o viés na estimação da disponibilidade do marcador transportador de dopamina (DAT) é reduzido, porque o ritmo da dissociação do marcador do seu alvo pode ser estimado mais precisamente. Em segundo lugar, suficiente quantidade de informação de imagem para quantificação exata pode ser obtida de um scan mais curto, o que significa menos desconforto para o doente.(8,75,77)

Efetivamente, o marcador PET  $^{18\text{F}}\text{FE-PE2I}$  pode eventualmente suplantará o marcador SPECT  $^{123}\text{I-FP-CIT}$  como o mais popular agente de imagem para DAT, isto porque tem a mesma performance no diagnóstico mas tem farmacocinética mais rápida e beneficia da maioria das vantagens da PET sobre a SPECT.(8,76)

### 3.4.2 Avanços na tecnologia de imagem

Tem havido grandes avanços na imagem PET/SPECT que têm facilitado o seu uso na prática diária, do qual o principal é a implementação difundida de sistemas híbridos para a imagem morfológica-funcional.(1) A principal associação de neuroimagem é conseguida com a RM, sendo que esta associação integra dois aparelhos em um único sistema, permitindo a realização de aquisições bimodais simultâneas e sequenciais. Como estes sistemas híbridos são bastante caros e atualmente não disponíveis mundialmente, em termos de prática clínica, é ainda mais importante o facto dos dados poderem também serem fundidos depois de serem registadas aquisições realizadas em aparelhos distintos.(1) Esta combinação de informação permite, por exemplo, a identificação de lesões estriadas que podem alterar a captação do marcador e o desenvolvimento de correlações bimodais baseadas na informação morfológica-funcional.(78)

Câmaras SPECT de largo campo de telureto de zinco e cádmio (CZT), que providenciam altas performances em termos de sensibilidade por contagem, resolução espacial e energética, são agora também usadas para a imagem funcional.(1,79,80) Foram reportadas até duas vezes menor tempo de aquisição com câmaras SPECT CZT de largo campo e o anel detetor de 360 graus destas camaras pode ainda aumentar a sensibilidade por contagem e a qualidade de imagem ao permitir aquisições focais.(1,79) A perfusão cerebral SPECT com câmaras 360 CZT provaram recentemente obter imagens de alta qualidade em condições de registo de alta velocidade.(80)

Efetivamente, estas melhorias permitem que aquisições curtas de tão pouco como 15 minutos rendam imagem de alta qualidade e podem desafiar a relação eficácia/custo de sistemas de imagem PET dopaminérgicos. Além do mais, avanços tecnológicos específicos de telureto de zinco e cádmio (CZT), como quantificações absolutas e aquisições duais de isótopos, podem melhorar, ainda mais, a imagem SPECT.(1)

Relativamente a PET, a evolução concomitante do seu sistema e das tecnologias PET digitais oferece agora melhorias significativas na imagem no rácio de sinal/ruído e contraste, e tem um potencial significativo para aumentar ainda mais a resolução espacial.(1,81)

### 3.4.3 Avanços na análise de imagens

Novas abordagens na análise de imagem podem melhorar ainda mais os resultados obtidos até agora. Um exemplo são as abordagens de modelagem da conectividade molecular, que podem melhorar a nossa compreensão da patogénese das doenças neurodegenerativas e providencia uma estratégia detalhada para identificar as vias patológicas envolvidas.(1) Tal como descrito anteriormente, com 18F-FDG PET em estado de repouso foi descrito padrões metabólicos característicos de doença na DP e no parkinsonismo atípico (36,39,40), que segundo um estudo recente, quando um especialista em distúrbios do movimento não está disponível, melhora a precisão diagnóstica de 10 a 15 % na DP e até 20% no parkinsonismo atípico.(82) Num estudo recente, usando 18F-FP-CIT PET foi realizada uma combinação de varreduras de perfusão precoce para caracterizar os padrões espaciais de covariância na DP e de varreduras de ligação do transportador de dopamina (DAT) estriado tardias. Esta técnica providencia uma alternativa ao 18F-FDG PET na quantificação das vias da DP e caracteristicamente avalia a expressão metabólica (PDRP [*“Parkinson’s disease-related motor pattern”*] / PDCP [*“Parkinson’s disease-related cognitive pattern”*]) e a ligação DAT usando um único marcador numa única varredura.(83)

É também importante referir os avanços que têm existido com a utilização da inteligência artificial. Diversos estudos de imagem dopaminérgicos usando inteligência artificial reportaram precisão até 90% a diagnosticar DP. Estas abordagens de aprendizagem automática envolvem métodos de aprendizagem de máquinas, baseadas na análise textural, para diferenciar DP de controlos saudáveis, diferenciar DP de parkinsonismo vascular e discriminar entre diferentes formas de parkinsonismo atípico.(1)

Num estudo, a avaliação estriada de 123I-FP-CIT SPECT combinada com um modelo SVM (*“Support Vector Machine”*) demonstrou ser possível obter uma classificação satisfatória a nível individual e é uma abordagem promissora em diferenciar DP de

doenças não degenerativas, a DP e os diferentes tipos de parkinsonismos atípicos e entre os diferentes tipos de parkinsonismos atípicos entre si. A classificação baseada em cada combinação binária de parkinsonismo variou entre 62.9-83.7% de precisão, sendo que as maiores diferenças se verificaram entre o SCB e os outros tipos de parkinsonismo. Efetivamente, o modelo SVM e outros modelos de classificação com ajuda de computador representam uma ferramenta de valor para auxiliar a avaliação clínica diária de doentes com parkinsonismo.(84)

Uma totalmente automática rede neuronal artificial baseado em análises de "*Deep Learning*" (aprendizagem profunda) de imagem dopaminérgica também demonstrou diagnosticar DP com precisão de mais de 90% (semelhante à precisão obtida por médicos experientes).(1,85) Estas abordagens de "*Deep Learning*" são superiores aos algoritmos SVM ("*Support Vector Machine*") na capacidade diagnóstica, no entanto, não permitem extrair facilmente características usadas para classificar doentes com parkinsonismo e é também necessário obter mais validação na prática clínica. Para tal serão necessários estudos multicêntricos com coortes bem caracterizadas e bancos de dados multicêntricos extensos (que incluem doentes e indivíduos saudáveis) para colecionar dados suficientes para realizar estes tipos de análise com precisão.(1)

Por fim, é, de facto, importante realçar que o futuro da imagem molecular passa pela necessidade de harmonização e colaboração multicêntrica. Com as abordagens de imagem cada vez mais sofisticadas e diversas, está agora mais problemático que nunca para não expertos avaliar a validade e significância de novos estudos. É então importante que a comunidade científica se mova a caminho de padrões comuns e harmonização na imagem molecular. Critérios de boa prática científica, incluindo tamanho da amostra, correção para comparações múltiplas, e correções para os efeitos da idade, movimento, efeitos de volume parcial, são as questões mais importantes de abordar.(32)

### **3.5 Aplicações clínicas**

Apesar dos avanços anteriormente descritos terem suscitado grande expectativa, na atualidade, a aplicação clínica dos exames de imagem funcional é ainda limitada.(86) Por um lado, é importante saber que a imagem do transportador de dopamina (DAT) 123I-FP-CIT SPECT e a imagem com 18F-Dopa PET já foram aprovadas, na União Europeia, para a diferenciação de parkinsonismo neurodegenerativo (DP e parkinsonismos atípicos) de tremor essencial.(86,87) Além do mais, também poderão ajudar a diferenciar outras causas de parkinsonismo como aquelas atribuídas a

tratamento neuroléptico, ou parkinsonismo vascular, ou funcional.(86) Efetivamente, uma imagem funcional dopaminérgica pré-sináptica normal já foi incluída como um critério de exclusão absoluto na última versão dos critérios de diagnóstico clínico de DP da MDS (“*Movement Disorder Society*”).(88) No entanto, como já anteriormente descrito a imagem dopaminérgica pré-sináptica é incapaz de distinguir DP de parkinsonismos atípicos, como PSP e AMS, a nível individual, não devendo ser usada neste momento nesse contexto.(10,29,86)

Por outro lado, 18F-FDG PET apesar de não ser rotineiramente utilizada para esse fim demonstrou ter o potencial para distinguir DP de parkinsonismos atípicos a nível individual.(3,8) Efetivamente, 18F-FDG PET providencia um diagnóstico diferencial altamente específico entre AMS, PSP e DCB.(89) Tem também a vantagem de estar disponível na maioria dos centros clínicos.(86)

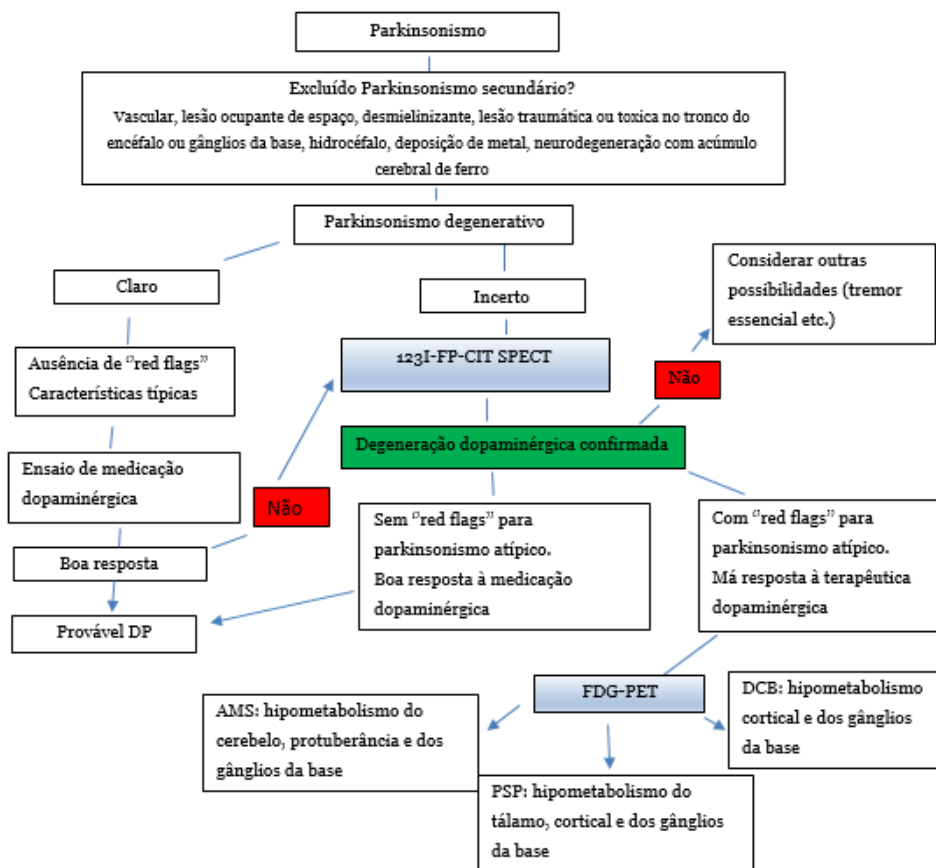
Na verdade, o diagnóstico de parkinsonismo é maioritariamente clínico, no entanto, os estudos de imagem funcional podem ser integrados com uma avaliação neurológica e clínica detalhada para auxiliar no diagnóstico diferencial.(86) Foi observado que 10 a 20 % dos doentes com diagnóstico clínico de DP podem apresentar imagem funcional normal (SWEDD- “*scans without evidence of dopaminergic deficit*”), maioritariamente devido a um diagnóstico errado de DP.(10,90)

Face a esta temática, pretendo, em seguida, apresentar um algoritmo com estudos de imagem funcional que guie o clínico no diagnóstico diferencial de parkinsonismo (ver fig.1). Dos estudos de imagem dopaminérgica pré-sináptica, 123I-FP-CIT SPECT foi o elegido para realizar o diagnóstico diferencial entre parkinsonismo neurodegenerativo e parkinsonismo não neurodegenerativo. Para além de já ter sido aprovada na União Europeia (86), a ligação ao transportador de dopamina (DAT) aparenta ser o marcador mais sensível na deteção precoce de doença, possivelmente devido a uma combinação da redução de locais de ligação DAT em nervos terminais e a regulação negativa de DAT nos neurónios sobreviventes, numa tentativa de aumentar a disponibilidade de dopamina.(28,91) A captação de 18F-Dopa, por outro lado, não é tão afetada na doença precoce possivelmente devido ao mecanismos de regulação crescente da atividade da enzima aminoácido aromático descarboxilase (91), já anteriormente mencionado.

Considerando que o diagnóstico de parkinsonismo é maioritariamente clínico (86), existem certas “*red flags*” que alertam o clínico que o distúrbio poderá ser algo distinto que DP. Estas pistas clínicas incluem paralisia do olhar para baixo, quedas precoces, disautonomia proeminente, sinais de tracto corticoespinal, ataxia cerebelar e demência precoce. Além do mais, se existe incerteza quanto ao diagnóstico de DP

um ensaio com levodopa pode ajudar a clarificar: melhoria significativa sugere DP enquanto falhanço no ensaio de levodopa sugere outra doença.(92)

O algoritmo abaixo proposto reflete os passos básicos na prática clínica que não devem faltar ao avaliar um parkinsonismo: o primeiro passo é excluir uma causa secundária do distúrbio; o segundo passo é avaliar se a etiologia do distúrbio é claramente degenerativa (características típicas, ausência de “red flags”, boa resposta ao ensaio de medicação dopaminérgica); o terceiro passo refere-se aos casos de parkinsonismo degenerativo incerto ou parkinsonismo atípico (características atípicas, presença de “red flags”, má resposta à terapêutica dopaminérgica, sem evidência de degeneração dopaminérgica na imagem).(86)



**Figura 1** - Algoritmo de diagnóstico com a utilização de exames de imagem funcional, adaptado de (86)

Para terminar, é importante frisar que outros estudos de imagem funcional também têm lugar na prática clínica. A cintigrafia com <sup>123</sup>I-MIBG, por exemplo, foi aprovada no Japão no diagnóstico de DP e no diagnóstico diferencial com tremor essencial (8,93), além de ser um critério de suporte (denervação cardíaca simpática) na última versão dos critérios de diagnóstico clínicos de DP da MDS (*“Movement Disorder Society”*) e um dos biomarcadores indicativos na consideração do diagnóstico de DCL.(9,88) Além do mais, os novos avanços no estudo de imagem funcional anteriormente descritos, nomeadamente nos novos marcadores para processos patológicos específicos, aliado a outros avanços tecnológicos poderão trazer novas aplicabilidades aos estudos de imagem funcional na prática clínica.



## 4. Conclusões

O diagnóstico diferencial de parkinsonismo é muitas vezes difícil, especialmente em fases iniciais da doença. Efetivamente, a clínica dos diversos parkinsonismos neurodegenerativos é heterogênea e muitas vezes semelhante em fases iniciais, levando a erros no diagnóstico.

Os exames de imagem funcional desempenham um papel ainda algo limitado neste diagnóstico diferencial, sendo que na atualidade, os exames de imagem funcional com maior utilidade são: a imagem pré-sináptica dopaminérgica, cintigrafia 123I-MIBG e 18F-FDG PET. Por um lado, a imagem pré-sináptica dopaminérgica é altamente eficaz a distinguir parkinsonismos neurodegenerativos (como a DP e parkinsonismos atípicos) de distúrbios não degenerativos (como o tremor essencial). No entanto, são incapazes de distinguir DP e parkinsonismos atípicos, na atualidade, a nível individual. Por outro lado, a cintigrafia 123I-MIBG é muito eficaz a distinguir DCL/DP de outros parkinsonismos (como a AMS e PSP). Por último, 18F-FDG PET com os seus padrões metabólicos característicos de doença na DP e no parkinsonismo atípico, é o método superior, na atualidade, a distinguir DP de parkinsonismos atípicos, tendo o potencial de os distinguir a nível individual apesar de ainda não ser utilizado com frequência para esse fim. Novos modelos usando tecnologia de inteligência artificial poderão aumentar ainda mais a precisão dos estudos de imagem funcional no diagnóstico diferencial de estes distúrbios.

É proposto um modelo de algoritmo de diagnóstico clínico com auxílio de exames de imagem funcional no diagnóstico diferencial de parkinsonismo onde em caso de incerteza de parkinsonismo degenerativo poder-se-á utilizar a imagem 123I-FP-CIT SPECT, e, após confirmação de parkinsonismo neurodegenerativo, em caso de suspeita de parkinsonismo atípico poder-se-á utilizar 18F-FDG PET para distinguir entre estes.

Efetivamente, a imagem funcional com SPECT e PET encontra-se neste momento num momento crucial, estando a ocorrer inúmeros avanços nesta área. O desenvolvimento de novos marcadores (incluindo para processos patológicos recentes como a imagem Tau, de neuroinflamação, de amiloide ou de alfa-sinucleína), juntamente com o desenvolvimento na tecnologia de imagem e na análise de imagem permite projetar um futuro onde os estudos de imagem funcional obtenham um papel essencial no diagnóstico diferencial dos distúrbios do movimento. Espera-se que estes avanços permitam um diagnóstico mais exato e atempado, potencialmente ainda antes do desenvolvimento de sintomas.

Uma harmonização e colaboração multicêntrica, estudos de coortes bem caracterizadas para validar os novos marcadores e uma abordagem multimodal serão necessários.

## 6. Bibliografia

1. Verger A, Grimaldi S, Ribeiro MJ, Frismand S, Guedj E. Single Photon Emission Computed Tomography/Positron Emission Tomography Molecular Imaging for Parkinsonism: A Fast-Developing Field. *Ann Neurol* [Internet]. 2021;90(5):711–9. Available from: [doi.org/10.1002/ana.26187](https://doi.org/10.1002/ana.26187)
2. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. *Neuron* [Internet]. 2003;39(6):889–909. Available from: [doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00568-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00568-3)
3. Tang CC, Poston KL, Eckert T, Feigin A, Frucht S, Gudesblatt M, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010;9(2):149–58. Available from: [doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70002-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70002-8)
4. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 1992;42(6):1142–6. Available from: [doi.org/10.1212/WNL.42.6.1142](https://doi.org/10.1212/WNL.42.6.1142)
5. Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, Strafella AP, Black SE, Lang AE, et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: Current and emerging concepts. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2017;6(8). Available from: [doi.org/10.1186/s40035-017-0076-6](https://doi.org/10.1186/s40035-017-0076-6)
6. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* [Internet]. 2006;5(1):75–86. Available from: [doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70285-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70285-4)
7. Shih LC, Tarsy D. Deep brain stimulation for the treatment of atypical parkinsonism. *Mov Disord* [Internet]. 2007;22(15):2149–55. Available from: [doi.org/10.1002/mds.21648](https://doi.org/10.1002/mds.21648)
8. Bidesi NSR, Vang Andersen I, Windhorst AD, Shalgunov V, Herth MM. The role of neuroimaging in Parkinson's disease. *J Neurochem* [Internet]. 2021;159(4):660–89. Available from: [doi.org/10.1111/jnc.15516](https://doi.org/10.1111/jnc.15516)
9. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology* [Internet]. 2017;89(1):88–100. Available from: [doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058)
10. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front Neurol* [Internet]. 2020;11:572976. Available from: [doi.org/10.3389/fneur.2020.572976](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.572976)

11. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(3):249–63. Available from: doi.org/10.1056/NEJMra1311488
12. Williams DR, Lees AJ. Progressive Supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(3):270–9. Available from: doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70042-0
13. Dickson DW, Rademakers R, Hutton ML. Progressive Supranuclear palsy: pathology and genetics. *Brain Pathol* [Internet]. 2007;17(1):74–82. Available from: doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00054.x
14. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* [Internet]. 2013;80(5):496–503. Available from: doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1
15. Peter J. Medical Imaging Modalities — An Introduction. In: Sensen CW, Hallgrímsson B, editors. *Advanced Imaging in Biology and Medicine* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 225–54. Available from: doi.org/10.1007/978-3-540-68993-5\_10
16. Weingarten CP, Sundman MH, Hickey P, Chen N. Neuroimaging of Parkinson's disease: Expanding views. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2015;59:16–52. Available from: doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.007
17. Jin S, Oh M, Oh SJ, Oh JS, Lee SJ, Chung SJ, et al. Differential Diagnosis of Parkinsonism Using Dual-Phase F-18 FP-CIT PET Imaging. *Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013;47(1):44–51. Available from: doi.org/10.1007/s13139-012-0182-4
18. Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, Vines D, Erami SS, Tatschida T, et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord* [Internet]. 2002;17(2):303–12. Available from: doi.org/10.1002/mds.10042
19. Nocker M, Seppi K, Donnemiller E, Virgolini I, Wenning GK, Poewe W, et al. Progression of dopamine transporter decline in patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy: a voxel-based analysis of [<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2012;39(6):1012–20. Available from: doi.org/10.1007/s00259-012-2100-5
20. Kaasinen V, Kankare T, Joutsa J, Vahlberg T. Presynaptic striatal dopaminergic function in atypical parkinsonism: A metaanalysis of imaging studies. *J Nucl Med* [Internet]. 2019;60(12):1757–63. Available from: doi.org/10.2967/jnumed.119.227140

21. Nicastro N, Garibotto V, Burkhard PR. 123I-FP-CIT SPECT Accurately Distinguishes Parkinsonian From Cerebellar Variant of Multiple System Atrophy. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2018;43(2):e33–6. Available from: [doi.org/10.1097/RLU.0000000000001899](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001899)
22. Filippi L, Manni C, Pierantozzi M, Brusa L, Danieli R, Stanzione P, et al. 123I-FP-CIT in progressive supranuclear palsy and in Parkinson's disease: a SPECT semiquantitative study. *Nucl Med Commun* [Internet]. 2006;27(4):381–6. Available from: [doi.org/10.1097/01.mnm.0000202858.45522.df](https://doi.org/10.1097/01.mnm.0000202858.45522.df)
23. Antonini A, Benti R, de Notaris R, Tesesi S, Zecchinelli A, Sacilotto G, et al. 123I-Ioflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Neurol Sci* [Internet]. 2003;24(3):149–50. Available from: [doi.org/10.1007/s10072-003-0103-5](https://doi.org/10.1007/s10072-003-0103-5)
24. Brücke T, Asenbaum S, Pirker W, Djamshidian S, Wenger S, Wöber C, et al. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl*. 1997;50:9–24.
25. Cilia R, Rossi C, Frosini D, Volterrani D, Siri C, Pagni C, et al. Dopamine Transporter SPECT Imaging in Corticobasal Syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2011;6(5):e18301. Available from: [doi.org/10.1371/journal.pone.0018301](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018301)
26. Pirker S., Perju-Dumbrava L., Kovacs G.G., Traub-Weidinger T., Pirker W. Progressive dopamine transporter binding loss in autopsy-confirmed corticobasal degeneration. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2015;5(4):907–12. Available from: <https://doi.org/10.3233/JPD-150625>
27. Thomas AJ, Attems J, Colloby SJ, O'Brien JT, Mckeith I, Walker R, et al. Autopsy validation of 123 I-FP-CIT dopaminergic neuroimaging for the diagnosis of DLB. *Neurology* [Internet]. 2017;88(3):276–83. Available from: [doi.org/10.1212/WNL.0000000000003512](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003512)
28. Lee CS, Samii A, Sossi V, Ruth TJ, Schulzer M, Holden JE, et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2000;47(4):493–503.
29. Nicastro N, Nenchu U, Burkhard PR, Garibotto V. Dopaminergic imaging in degenerative parkinsonisms, an established clinical diagnostic tool. *Journal of Neurochemistry*, [online ahead of print] [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1111/jnc.15561>

30. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quinn N, Mathias CJ, et al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with <sup>11</sup>C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* [Internet]. 1992;31(2):184–92. Available from: doi.org/10.1002/ana.410310209
31. Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kühn A, Lüdemann L, Arnold G, et al. Combined <sup>123</sup>I-FP-CIT and <sup>123</sup>I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: Study on 72 patients. *J Neural Transm* [Internet]. 2005;112(5):677–92. Available from: doi.org/10.1007/s00702-004-0208-x
32. Strafella AP, Bohnen NI, Perlmutter JS, Eidelberg D, Pavese N, van Eimeren T, et al. Molecular imaging to track Parkinson's disease and atypical parkinsonisms: New imaging frontiers. *Mov Disord* [Internet]. 2017;32(2):181–92. Available from: doi.org/10.1002/mds.26907
33. King AE, Mintz J, Royall DR. Meta-analysis of <sup>123</sup>I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord* [Internet]. 2011;26(7):1218–24. Available from: doi.org/10.1002/mds.23659
34. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage* [Internet]. 2005;26(3):912–21. Available from: doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.012
35. Zhao P, Zhang B, Gao S. <sup>18</sup>F-FDG PET study on the idiopathic Parkinson's disease from several parkinsonian-plus syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2012;18 Suppl 1:S60-2. Available from: doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70020-7
36. Niethammer M, Tang CC, Feigin A, Allen PJ, Heinen L, Hellwig S, et al. A disease-specific metabolic brain network associated with corticobasal degeneration. *Brain* [Internet]. 2014;137(11):3036–46. Available from: doi.org/10.1093/brain/awu256
37. Hosaka K, Ishii K, Sakamoto S, Mori T, Sasaki M, Hirono N, et al. Voxel-based comparison of regional cerebral glucose metabolism between PSP and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* [Internet]. 2002;199(1–2):67–71. Available from: doi.org/10.1016/S0022-510X(02)00102-8
38. Yong SW, Yoon JK, An YS, Lee PH. A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* [Internet]. 2007;14(12):1357–62. Available from: doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01977.x

39. Eidelberg D. Metabolic brain networks in neurodegenerative disorders: a functional imaging approach. *Trends Neurosci* [Internet]. 2009;32(10):548–57. Available from: [doi.org/10.1016/j.tins.2009.06.003](https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.06.003)
40. Eckert T, Tang C, Ma Y, Brown N, Lin T, Frucht S, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov Disord* [Internet]. 2008;23(5):727–33. Available from: [doi.org/10.1002/mds.21933](https://doi.org/10.1002/mds.21933)
41. Brumberg J, Schröter N, Blazhenets G, Frings L, Volkmann J, Lapa C, et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison of FDG PET and MIBG scintigraphy. *npj Parkinson's Disease* [Internet]. 2020;6(1):39. Available from: [doi.org/10.1038/s41531-020-00141-y](https://doi.org/10.1038/s41531-020-00141-y)
42. Niccolini F, Politis M. A systematic review of lessons learned from PET molecular imaging research in atypical parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2016;43(12):2244–54. Available from: [doi.org/10.1007/s00259-016-3464-8](https://doi.org/10.1007/s00259-016-3464-8)
43. Hacker CD, Perlmutter JS, Criswell SR, Ances BM, Snyder AZ. Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain* [Internet]. 2012;135(12):3699–711. Available from: [doi.org/10.1093/brain/aws281](https://doi.org/10.1093/brain/aws281)
44. Sharman M, Valabregue R, Perlberg V, Marrakchi-Kacem L, Vidailhet M, Benali H, et al. Parkinson's disease patients show reduced cortical-subcortical sensorimotor connectivity. *Mov Disord* [Internet]. 2013;28(4):447–54. Available from: [doi.org/10.1002/mds.25255](https://doi.org/10.1002/mds.25255)
45. Baggio HC, Abos A, Segura B, Campabadal A, Uribe C, Giraldo DM, et al. Cerebellar resting-state functional connectivity in Parkinson's disease and multiple system atrophy: Characterization of abnormalities and potential for differential diagnosis at the single-patient level. *Neuroimage Clin* [Internet]. 2019;22:101720. Available from: [doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101720](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101720)
46. Brown JA, Hua AY, Trujillo A, Attygalle S, Binney RJ, Spina S, et al. Advancing functional dysconnectivity and atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neuroimage Clin* [Internet]. 2017;16:564–74. Available from: [doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.008](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.008)
47. Yu F, Barron DS, Tantiwongkosi B, Fox M, Fox P. Characterisation of meta-analytical functional connectivity in progressive supranuclear palsy. *Clin Radiol* [Internet]. 2018;73(4):415.e1-415.e7. Available from: [doi.org/10.1016/j.crad.2017.11.007](https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.11.007)
48. Ballarini T, Albrecht F, Mueller K, Jech R, Diehl-Schmid J, Fliessbach K, et al. Disentangling brain functional network remodeling in corticobasal syndrome

- A multimodal MRI study. *Neuroimage Clin* [Internet]. 2020;25:102112. Available from: [doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102112](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102112)
49. Upadhyay N, Suppa A, Piattella MC, Gianni C, Bologna M, di Stasio F, et al. Functional disconnection of thalamic and cerebellar dentate nucleus networks in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2017;39:52–7. Available from: [doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.03.008](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.03.008)
50. Magistretti PJ, Pellerin L. Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 1999;354(1387):1155–63. Available from: [doi.org/10.1098/rstb.1999.0471](https://doi.org/10.1098/rstb.1999.0471)
51. Verger A, Guedj E. The renaissance of functional 18F-FDG PET brain activation imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2018;45(13):2338–41. Available from: [doi.org/10.1007/s00259-018-4165-2](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4165-2)
52. Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A, Ryman A, Swann A, Ballard C, et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* [Internet]. 2001;56(5):643–9. Available from: [doi.org/10.1212/wnl.56.5.643](https://doi.org/10.1212/wnl.56.5.643)
53. Rossi C, Volterrani D, Nicoletti V, Manca G, Frosini D, Kiferle L, et al. “Parkinson-dementia” diseases: a comparison by double tracer SPECT studies. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2009;15(10):762–6. Available from: [doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.05.012](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2009.05.012)
54. Matsui H, Udaka F, Miyoshi T, Hara N, Tamura A, Oda M, et al. Brain perfusion differences between Parkinson’s disease and multiple system atrophy with predominant parkinsonian features. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2005;11(4):227–32. Available from: [doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.01.001](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2005.01.001)
55. Okuda B, Tachibana H, Kawabata K, Takeda M, Sugita M. Cerebral blood flow in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2000;14(1):46–52. Available from: [doi.org/10.1097/00002093-200001000-00006](https://doi.org/10.1097/00002093-200001000-00006)
56. Edison P, Rowe CC, Rinne JO, Ng S, Ahmed I, Kemppainen N, et al. Amyloid load in Parkinson’s disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2008;79(12):1331–8. Available from: [doi.org/10.1136/jnnp.2007.127878](https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.127878)

57. Foster ER, Campbell MC, Burack MA, Hartlein J, Flores HP, Cairns NJ, et al. Amyloid imaging of Lewy body-associated disorders. *Mov Disord* [Internet]. 2010;25(15):2516–23. Available from: [doi.org/10.1002/mds.23393](https://doi.org/10.1002/mds.23393)
58. Claassen DO, Lowe VJ, Peller PJ, Petersen RC, Josephs KA. Amyloid and glucose imaging in dementia with Lewy bodies and multiple systems atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2011;17(3):160–5. Available from: [doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.12.006](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.12.006)
59. Whitwell JL, Ahlskog JE, Tosakulwong N, Senjem ML, Spychalla AJ, Petersen RC, et al. Pittsburgh compound B and AV-1451 positron emission tomography assessment of molecular pathologies of Alzheimer’s disease in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2018;48:3–9. Available from: [doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.12.016](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.12.016)
60. Schonhaut DR, McMillan CT, Spina S, Dickerson BC, Siderowf A, Devous Sr MD, et al. 18F-flortaucipir tau positron emission tomography distinguishes established progressive supranuclear palsy from controls and Parkinson disease: A multicenter study. *Ann Neurol* [Internet]. 2017;82(4):622–34. Available from: [doi.org/10.1002/ana.25060](https://doi.org/10.1002/ana.25060)
61. Smith R, Schöll M, Widner H, van Westen D, Svenningsson P, Hägerström D, et al. In vivo retention of 18 F-AV-1451 in corticobasal syndrome. *Neurology* [Internet]. 2017;89(8):845–53. Available from: [doi.org/10.1212/WNL.0000000000004264](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004264)
62. Okamura N, Harada R, Ishiki A, Kikuchi A, Nakamura T, Kudo Y. The development and validation of tau PET tracers: current status and future directions. *Clin Transl Imaging* [Internet]. 2018;6(4):305–16. Available from: [doi.org/10.1007/s40336-018-0290-y](https://doi.org/10.1007/s40336-018-0290-y)
63. Gerhard A, Pavese N, Hotton G, Turkheimer F, Es M, Hammers A, et al. In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson’s disease. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2006;21(2):404–12. Available from: [doi.org/10.1016/j.nbd.2005.08.002](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.08.002)
64. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, et al. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson’s disease. *Ann Neurol* [Internet]. 2005;57(2):168–75. Available from: [doi.org/10.1002/ana.20338](https://doi.org/10.1002/ana.20338)
65. Gerhard A, Banati RB, Goerres GB, Cagnin A, Myers R, Gunn RN, et al. [11C](R)-PK11195 PET imaging of microglial activation in multiple system atrophy. *Neurology* [Internet]. 2003;61(5):686–9. Available from: [doi.org/10.1212/01.wnl.0000078192.95645.e6](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000078192.95645.e6)

66. Gerhard A, Trender-Gerhard I, Turkheimer F, Quinn NP, Bhatia KP, Brooks DJ. In vivo imaging of microglial activation with [<sup>11</sup>C](R)-PK11195PET in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* [Internet]. 2006;21(1):89–93. Available from: doi.org/10.1002/mds.20668
67. Gerhard A, Watts J, Trender-Gerhard I, Turkheimer F, Banati RB, Bhatia K, et al. In vivo imaging of microglial activation with [<sup>11</sup>C](R)-PK11195 PET in corticobasal degeneration. *Mov Disord* [Internet]. 2004;19(10):1221–6. Available from: doi.org/10.1002/mds.20162
68. Kotzbauer PT, Tu Z, Mach RH. Current status of the development of PET radiotracers for imaging alpha synuclein aggregates in Lewy bodies and Lewy neurites. *Clin Transl Imaging* [Internet]. 2017;5(1):3–14. Available from: doi.org/10.1007/s40336-021-00435-y
69. Gilman S, Koeppe RA, Nan B, Wang CN, Wang X, Junck L, et al. Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology* [Internet]. 2010;74(18):1416. Available from: doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dc1a55
70. Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M, et al. Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 1999;46(1):62–9.
71. Pagano G, Niccolini F, Fusar-Poli P, Politis M. Serotonin transporter in Parkinson's disease: A meta-analysis of positron emission tomography studies. *Ann Neurol* [Internet]. 2017;81(2):171–80. Available from: doi.org/10.1002/ana.24859
72. Joling M, Vriend C, van den Heuvel OA, Raijmakers PGHM, Jones PA, Berendse HW, et al. Analysis of Extrastriatal <sup>123</sup>I-FP-CIT binding contributes to the differential diagnosis of parkinsonian diseases. *J Nucl Med* [Internet]. 2017;58(7):1117–23. Available from: doi: 10.2967/jnumed.116.182139
73. Coakeley S, Cho SS, Koshimori Y, Rusjan P, Ghadery C, Kim J, et al. [<sup>18</sup>F]AV-1451 binding to neuromelanin in the substantia nigra in PD and PSP. *Brain Struct Funct* [Internet]. 2018;223(2):589–95. Available from: doi.org/10.1007/s00429-017-1507-y
74. Burn DJ, Rinne JO, Quinn NP, Lees AJ, Marsden CD, Brooks DJ. Striatal opioid receptor binding in Parkinson's disease, striatonigral degeneration and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: A [<sup>11</sup>C]diprenorphine PET study. *Brain* [Internet]. 1995;118(4):951–8. Available from: doi.org/10.1093/brain/118.4.951

75. Sasaki T, Ito H, Kimura Y, Arakawa R, Takano H, Seki C, et al. Quantification of Dopamine Transporter in Human Brain Using PET with <sup>18</sup>F-FE-PE2I. *J Nucl Med* [Internet]. 2012;53(7):1065–73. Available from: doi.org/10.2967/jnumed.111.101626
76. Jakobson Mo S, Axelsson J, Jonasson L, Larsson A, Ögren MJ, Ögren M, et al. Dopamine transporter imaging with [<sup>18</sup>F]FE-PE2I PET and [<sup>123</sup>I]FP-CIT SPECT—a clinical comparison. *EJNMMI Res* [Internet]. 2018;8(1):100. Available from: doi.org/10.1186/s13550-018-0450-0
77. de Lorenzo C, Kumar JD, Zanderigo F, Mann JJ, Parsey RV. Modeling Considerations for In Vivo Quantification of the Dopamine Transporter using [<sup>11</sup>C]PE2I and Positron Emission Tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2009;29:1332–45. Available from: doi.org/10.1038/jcbfm.2009.49
78. Rodriguez-Rojas R, Pineda-Pardo JA, Martinez-Fernandez R, Kogan R v, Sanchez-Catasus CA, del Alamo M, et al. Functional impact of subthalamotomy by magnetic resonance–guided focused ultrasound in Parkinson’s disease: a hybrid PET/MR study of resting-state brain metabolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2020;47(2):425–36. Available from: doi.org/10.1007/s00259-019-04497-z
79. Bani Sadr A, Testart N, Tylski P, Scheiber C. Reduced Scan Time in <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT Imaging Using a Large-Field Cadmium-Zinc-Telluride Camera. *Clin Nucl Med* [Internet]. 2019;44(7). Available from: doi.org/10.1097/RLU.0000000000002554
80. Bordonne M, Chawki MB, Marie PY, Zaragori T, Roch V, Grignon R, et al. High-quality brain perfusion SPECT images may be achieved with a high-speed recording using 360° CZT camera. *EJNMMI Phys* [Internet]. 2020;7(1):65. Available from: doi.org/10.1186/s40658-020-00334-7
81. Salvadori J, Imbert L, Perrin M, Karcher G, Lamiral Z, Marie PY, et al. Head-to-head comparison of image quality between brain <sup>18</sup>F-FDG images recorded with a fully digital versus a last-generation analog PET camera. *EJNMMI Res* [Internet]. 2019;9(1):61. Available from: doi.org/10.1186/s13550-019-0526-5
82. Rus T, Tomše P, Jensterle L, Grmek M, Pirtošek Z, Eidelberg D, et al. Differential diagnosis of parkinsonian syndromes: a comparison of clinical and automated - metabolic brain patterns’ based approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2020;47(12):2901–10. Available from: doi.org/10.1007/s00259-020-04785-z
83. Peng S, Tang C, Schindlbeck K, Rydzinski Y, Dhawan V, Spetsieris PG, et al. Dynamic <sup>18</sup>F-FPCIT PET: Quantification of Parkinson Disease Metabolic

- Networks and Nigrostriatal Dopaminergic Dysfunction in a Single Imaging Session. *J Nucl Med* [Internet]. 2021;62(12):1775–82. Available from: doi.org/10.2967/jnumed.120.257345
84. Nicastro N, Wegrzyk J, Preti MG, Fleury V, van de Ville D, Garibotto V, et al. Classification of degenerative parkinsonism subtypes by support-vector-machine analysis and striatal 123I-FP-CIT indices. *J Neurol* [Internet]. 2019;266(7):1771–81. Available from: doi.org/10.1007/s00415-019-09330-z
85. Choi H, Ha S, Im HJ, Paek SH, Lee DS. Refining diagnosis of Parkinson's disease with deep learning-based interpretation of dopamine transporter imaging. *Neuroimage Clin* [Internet]. 2017;16:586–94. Available from: doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.010
86. Peralta C, Strafella AP, van Eimeren T, Ceravolo R, Seppi K, Kaasinen V, et al. Pragmatic Approach on Neuroimaging Techniques for the Differential Diagnosis of Parkinsonisms. *Mov Disord Clin Pract*, [online ahead of print] [Internet]. 2021 Nov 15;9(1):6–19. Available from: doi.org/10.1002/mdc3.13354
87. Chevalme YM, Montravers F, Vuillez JP, Zanca M, Fallais C, Oustrin J, et al. FDOPA-(18F): A PET Radiopharmaceutical Recently Registered for Diagnostic use in Countries of the European Union. *Braz Arch Biol Technol* [Internet]. 2007;50:77–90. Available from: doi.org/10.1590/S1516-89132007000600009
88. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* [Internet]. 2015;30(12):1591–601. Available from: doi.org/10.1002/mds.26424
89. Meyer PT, Frings L, Rücker G, Hellwig S. 18F-FDG PET in Parkinsonism: Differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment. *Journal of Nuclear Medicine* [Internet]. 2017;58(12):1888–98. Available from: doi.org/10.2967/jnumed.116.186403
90. Erro R, Schneider SA, Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. What do patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) have? New evidence and continuing controversies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2016;87(3):319–23. Available from: doi.org/10.1136/jnnp-2014-310256
91. Arena JE, Stoessl AJ. Optimizing diagnosis in Parkinson's disease: Radionuclide imaging. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2016;22 Suppl 1:S47–51. Available from: doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.09.029

92. Adler H. C, Ahlskog E. J, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician (Current Clinical Practice). 2000th edition. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2000. 209–210 p.
93. Travin MI, Matsunari I, Thomas GS, Nakajima K, Yoshinaga K. How do we establish cardiac sympathetic nervous system imaging with <sup>123</sup>I-mIBG in clinical practice? Perspectives and lessons from Japan and the US. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 2019;26(4):1434–51. Available from: [doi.org/10.1007/s12350-018-1394-5](https://doi.org/10.1007/s12350-018-1394-5)

