

DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)

SPECT-Untersuchungen mit dem ¹²³I-markierten Dopamintransporter-Liganden FP-CIT (DaTSCAN™)

Stand: 5/2017 – AWMF-Registernummer: 031-037

Autoren

K. Tatsch¹, R. Buchert², P. Bartenstein³, H. Barthel⁴, H. Boecker⁵, P. Brust⁶, A. Drzezga⁷, C. la Fougère⁸, G. Gründer⁹, F. Grünwald¹⁰, B.-J. Krause¹¹, T. Kuwert¹², K.-J. Langen¹³, A. Rominger³, O. Sabri⁴, M. Schreckenberger¹⁴, P. T. Meyer¹⁵

¹Städtisches Klinikum Karlsruhe, Klinik für Nuklearmedizin; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Abteilung für Nuklearmedizin, Zentrum für Radiologie und Endoskopie; ³Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität München, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; ⁴Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; ⁵Radiologische Universitätsklinik Bonn, FE Klinische Funktionelle Bildgebung; ⁶Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Forschungsstelle Leipzig; ⁷Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; ⁸Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung; ⁹Universitätsklinikum RWTH Aachen, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik; ¹⁰Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Nuklearmedizin; ¹¹Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; ¹²Universitätsklinikum Erlangen, Nuklearmedizinische Klinik; ¹³Forschungszentrum Jülich, Institut für Neurowissenschaften und Medizin; ¹⁴Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; ¹⁵Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Nuklearmedizin

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: office@nuklearmedizin.de

Weitere Beteiligte

Deutsche Gesellschaft für Neurologie e. V. (DGN)

Schlüsselwörter

Dopamintransporter, SPECT, I-123 FP-CIT, Parkinson-Syndrome, Demenz mit Lewykörperchen

Zusammenfassung

Die S1-Leitlinie soll bei der Indikationsstellung, Durchführung, Interpretation und Befundung von SPECT-Untersuchungen des Dopamintransporters (DAT) mit DaTSCAN™ unterstützen. Gegenüber der Vorgängerversion von 2007 berücksichtigt die vorliegende Aktualisierung und Überarbeitung die neuere wissenschaftliche Literatur, zwischenzeitlich veröffentlichte Guidelines der europäischen (EANM) und amerikanischen Fachgesellschaften (SNM), sowie die aktuelle Fassung der S3-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Zudem finden neue technische Möglichkeiten Berücksichtigung.

English title

Dopamine Transporter SPECT with I-123 labelled FP-CIT (DaTSCAN™)

Keywords

Dopamine transporter, SPECT, I-123 FP-CIT, parkinsonian syndromes, dementia with Lewy-bodies

Abstract

The aim of the S1 guideline is to assist in establishing the indication and in performing, interpreting and reporting SPECT investigations of the dopamine transporter (DAT) with DaTSCAN™. Compared to the preceding version dated from 2007 the current update considers relevant new publications, the guidelines of the European (EANM) and Society of Nuclear Medicine (SNM), and the current version of the S3 guideline of the German Society of Neurology on „Idiopathic Parkinsonian Syndrome“. In addition new technical developments are incorporated.

I. Zielsetzung

Diese Leitlinie soll bei der Indikationsstellung, Durchführung, Interpretation und Befundung von SPECT-Untersuchungen des Dopamintransporters (DAT) mit DaTSCAN™ unterstützen. Die Leitlinie stellt einen Konsens der Arbeitsgemeinschaft Neuronuklearmedizin der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin dar.

Die vorliegende Fassung ist eine Aktualisierung der Leitlinie von 2007 [17]. Die Aktualisierung berücksichtigt außer der wissenschaftlichen Literatur seit 2007 auch die seitdem veröffentlichte „European Association of Nuclear Medicine procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using ¹²³I-labelled dopamine transporter ligands, version 2“ [6], die „SNM Practice Guideline for Dopamine Transporter Imaging with ¹²³I-iodoflupane SPECT 1.0“ [8] sowie die aktualisierte Fassung der S3-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (AWMF-Register-Nummer: 030-010, Stand: 1/2016). Darüber hinaus geht die vorliegende Fassung der Leitlinie auf neue technische Möglichkeiten ein, z. B. die Low-dose-CT-basierte Schwächungskorrektur bei Verwendung von SPECT/CT-Systemen, den Einsatz von Quotienten-Bildern zur Unterstützung der visuellen Bild-Beurteilung oder die Alterskorrektur semi-quantitativer Parameter basierend auf der Europäischen DAT-SPECT-Normaldatenbank (ENC-DAT). Die vorliegende Leitlinie berücksichtigt speziell die Gegebenheiten in Deutschland.

II. Hintergrundinformation und Definitionen

Häufigste Indikation für die DAT-SPECT ist die Differenzierung von neuro-degenerativen und nicht-neurodegenerativen Parkinson- oder Tremor-Syndromen [15]. Gemäß der S3-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie **soll** die DAT-SPECT zu diesem Zweck bei klinisch unklarem Parkinson- oder Tremor-Syndrom frühzeitig im Krankheitsverlauf erfolgen.

Unter dem Oberbegriff Parkinson-Syndrom werden Bewegungsstörungen zusammengefasst, bei denen Akinesie zusammen mit mindestens einem weiteren der Kardinalsymptome Rigor, Ruhetremor und posturale Instabilität auftritt. Die Diagnose „Parkinson-Syndrom“ ist die klinische Beschreibung einer Symptomkonstellation, die im Allgemeinen keine Aussage über die zugrundeliegende Ursache (Ätiologie) impliziert, deren Kenntnis jedoch Voraussetzung für Therapieentscheidung und Prognose ist. Als Ursache eines Parkinson-Syndroms kommen außer der idiopathischen Parkinson-Erkrankung (Morbus Parkinson) sogenannte atypische neurodegenerative Parkinson-Syndrome sowie eine Reihe nicht-neurodegenerativer Erkrankungen bzw. Störungen in Frage.

Aus Tierversuchen, klinischen Studien und post-mortem-Untersuchungen ist bekannt, dass Morbus Parkinson, ebenso wie die atypischen neurodegenerativen Parkinson-Syndrome, mit nigrostriataler Degeneration einhergeht, d. h. dem Untergang von Neuronen, die aus der Substantia nigra, pars compacta, überwiegend in das Striatum projizieren. Mit der nuklearmedizinischen Funktionsbildgebung lässt sich eine nigrostriatale Degeneration im Sinne eines neurodegenerativen Parkinson-Syndroms sehr gut über die Darstellung des Verlusts nigrostriataler Neuronenendigungen (Axonendigungen) im Striatum detektieren. Grund hierfür ist, dass die „Projektionsfläche“ der nigrostriatalen Neurone, d. h. das Striatum, erheblich größer ist als ihr Ausgangsort, d. h. die Substantia nigra. Erst durch diesen „Zoom-Effekt“ wird das nigrostriatale System für die SPECT-Bildgebung mit ihrer eingeschränkten räumlichen Auflösung gut zugänglich. Ein weiterer, zumindest theoretischer Vorteil nigrostriataler Axonendigungen als Zielstruktur für die SPECT-Bildgebung ergibt sich daraus, dass die Ausbildung von Axonendigungen ein dynamischer Prozess ist: Ständig gehen Axonendigungen verloren und werden neu gebildet. Dieser dynamische Prozess kann bereits lange vor dem Absterben von Neuronen gestört sein, sodass Axonendigungen prinzipiell eine besonders vielversprechende Zielstruktur für den frühen Nachweis einer Neurodegeneration sind.

Nigrostriatale Axonendigungen sind komplexe Strukturen mit verschiedenen Funktionen, die sich als Ziel für die SPECT (und PET) eignen, darunter vor allem folgende Schlüsselfunktionen:

- L-DOPA wird von nigrostriatalen Neuronen mittels eines Aminosäuretransporters aufgenommen und mittels einer L-aromatischen Aminosäuredecarboxylase zu Dopamin decarboxyliert.
- Im Bereich der Axonendigungen wird Dopamin in Vesikeln gespeichert, wobei für den Transport aus dem Cytosol in die Vesikel der membrangebundene vesikuläre

Monoamintransporter Typ 2 (VMAT-2) verantwortlich ist. Bei Bedarf setzen die Vesikel das Dopamin zur Signalübermittlung in den synaptischen Spalt frei.

- Für die Wiederaufnahme (Reuptake) des freigesetzten Dopamins aus dem synaptischen Spalt in die Axonendigung ist der DAT verantwortlich, der in der Membran nigrostriataler Axonendigungen lokalisiert ist.

Unter den drei präsynaptischen Schlüsselfunktionen erscheint die Wiederaufnahme, und damit der DAT, als Marker für nigrostriatale Degeneration besonders geeignet, da die Verfügbarkeit von DAT an den noch funktionsfähigen Axonendigungen bei nigrostriataler Degeneration herunterreguliert wird, um dem Dopaminmangel im synaptischen Spalt entgegenzuwirken. Dieser Kompensationsmechanismus führt zu einer Vergrößerung des DAT-Defizits [13]. Dies kann den Nachweis einer nigrostriatalen Degeneration mittels DAT-SPECT erleichtern.

Das mit I-123 markierte Kokain-Analogon [¹²³I]FP-CIT (loflupane; [I-123] N-ω-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) nortropane) ist unter dem Handelsnamen DaTSCAN™ kommerziell verfügbar und zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Leitlinie als einziger SPECT-Tracer für den DAT in Deutschland arzneimittelrechtlich zugelassen. Diese Leitlinie beschränkt sich daher auf die DAT-SPECT mit DaTSCAN™.

III. Indikationen

A. Hauptindikationen (Zulassung)

- DaTSCAN™ ist zugelassen für den Nachweis (oder Ausschluss) des Verlusts funktionsfähiger dopaminergere Neuronenendigungen im Striatum (nigrostriatale Degeneration) von erwachsenen Patienten mit klinisch unklarem Parkinson- oder Tremor-Syndrom, beispielsweise als unterstützende Maßnahme zur Differenzierung von Parkinson-Syndromen ohne relevante nigrostriatale Degeneration wie sekundären Parkinson-Syndromen (z. B. medikamenten-induziert, psychogen, vaskulär), Tremor-Syndromen (wie z. B. essenzieller Tremor), oder Dopa-responsiver Dystonie gegenüber Parkinson-Syndromen mit ausgeprägter nigrostriataler Degeneration wie Morbus Parkinson, Multisystematrophie (MSA), progressive supranukleäre Blicklähmung (PSP) oder corticobasale Degeneration (CBD) [1,7,9,21].

DaTSCAN™ ist nicht geeignet, um zwischen den verschiedenen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen (Morbus Parkinson, MSA, PSP und CBD) zu unterscheiden. Die S3-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie führt dazu aus: „Die cerebrale Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) (Dopamintransporter präsynaptisch, IBZM-postsynaptisch) **sollte nicht** zur Differenzialdiagnose bei etabliertem Parkinson-Syndrom zur Abgrenzung atypischer neurodegenerativer Krankheitsvarianten (insbesondere MSA und PSP) eingesetzt werden.“

- In Deutschland ist DaTSCAN™ darüber hinaus als unterstützende Maßnahme für die Differenzierung zwischen wahrscheinlicher Lewy-Körperchen-Demenz und Alzheimer-Demenz zugelassen [4,16]. DaTSCAN™ kann nicht zwischen Lewy-Körperchen-Demenz und Demenz bei Morbus Parkinson unterscheiden.

B. Weitere Indikationen gemäß aktueller Leitlinien/Literaturdaten

- Frühdiagnostik neurodegenerativer Parkinson-Syndrome, insbesondere Frühstadium von Morbus Parkinson
- Im Einzelfall kann der Einsatz von DaTSCAN™ auch bei anderen Indikationen sinnvoll sein. In diesen Fällen sollte bei Indikationsstellung auf Veröffentlichungen in wissenschaftlichen Zeitschriften oder Expertise in ausgewiesenen Zentren Bezug genommen werden.

C. Absolute Kontraindikationen

- Schwangerschaft
- Offensichtlicher Mangel an ausreichender Kooperationsfähigkeit
- Fehlendes Einverständnis des Patienten nach Aufklärungsgespräch

D. Strenge Indikationsstellung

Eine therapeutische Konsequenz sollte belegt sein bei

- stillenden Frauen (Stillen mindestens 24 Stunden, besser 3 Tage unterbrechen)
- erheblich eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion
- Wiederholungsuntersuchung nach weniger als 6 Monaten

IV. Untersuchungsablauf

A. Patientenvorbereitung

1. Bei Terminvereinbarung

- Vor der Untersuchung sollten Medikamente / Drogen abgesetzt werden, von denen bekannt ist, dass sie die visuelle oder quantitative Beurteilbarkeit der Untersuchung relevant beeinträchtigen [2]. Dabei handelt es sich um vergleichsweise wenige Substanzen. Unkritisch sind Parkinson-Medikamente (L-DOPA, MAO-Hemmer, COMT-Hemmer, anticholinerge Medikation, Dopaminagonisten) und Medikamente zur Behandlung vieler anderer Erkrankungen (klassische / atypische Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva, Beta-Blocker, Anxiolytika, Hypnotika, Barbiturate, Glutamat-Rezeptor-Blocker, Antidiabetika, Antihistaminika, Medikation gegen kardiovaskuläre Erkrankungen). Eine relevante Wechselwirkung zeigt DaTSCAN™ mit Psychostimulanzien (Kokain, Metamphetamin, Amphetamin, Dextroamphetamin, Methylphenidat, Modafinil, Diethylpropion, Mazindol, Phentermin), nicht-trizyklischen Antidepressiva (Bupropion, Venlafaxin), Fentanyl und einigen Anästhetika (Ketamin, Isofluran, Phenyl-Cyclidin-Piperidin). Diese Substanzen sollten vor der Untersuchung mindestens fünf biologische Halbwertszeiten abgesetzt werden.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer können zu einer leicht erhöhten DaTSCAN-Aufnahme im Striatum führen (relativ zu extrastriatalen Referenzregionen), die allerdings die visuelle Beurteilung der SPECT-Bilder nicht beeinflusst. Rauchen und Body-Mass-Index haben ebenfalls keinen relevanten Einfluss auf die striatale DaTSCAN-Aufnahme [18,19].
- Bei DaTSCAN-Verlaufsuntersuchungen sind mögliche Langzeittherapie-Effekte sowie Änderungen der Medikation zu beachten, da bei Verlaufsuntersuchungen auch kleine Unterschiede in der DAT-SPECT die Interpretation beeinflussen können (beispielsweise ist unter Behandlung mit L-Dopa eine Downregulation der DAT-Expression nicht auszuschließen [14]).
- Hinweis an den Patienten, die Ergebnisse relevanter Voruntersuchungen mitzubringen (PET, SPECT, CT, MRT). Zusätzlich zum schriftlichen Befund sollten die Voruntersuchungen möglichst auch in digitaler Form vorgelegt werden.
- Liste der aktuell eingenommenen Medikamente vorlegen.

2. Vor Injektion

- Aufklärung über die Untersuchung.
- Aufklärung speziell über den praktischen Ablauf der Untersuchung, insbesondere die Notwendigkeit, den Kopf während der Akquisition still zu halten.
- Beurteilung der Kooperationsfähigkeit des Patienten. Überprüfung der Fähigkeit des Patienten, für bis zu 60 Minuten ruhig zu liegen. Falls eine Sedierung notwendig ist, sollte diese frühestens eine Stunde vor Beginn der SPECT-Akquisition erfolgen (mindestens zwei Stunden nach der Injektion von DaTSCAN™).
- Einverständniserklärung des Patienten.

- Schilddrüsenblockade, um die Aufnahme von freiem Iodid in die Schilddrüse zu vermeiden (Dosierung von Natriumperchlorat nach Gebrauchsinformation).

3. Nach Injektion bis zur Akquisition

- Während der Uptake-Phase muss der Patient keine besonderen Regeln beachten, insbesondere kann er sich frei bewegen, sprechen, lesen etc.
- Lagerung
- Thorax, Arme, Beine und Kopf des Patienten möglichst bequem lagern. Bequeme Lagerung, die die Wahrscheinlichkeit von Kopfbewegungen während der Akquisition reduziert, ist wichtiger als eine (zwanghaft) achsengerechte Ausrichtung des Kopfes. Der Kopf des Patienten sollte – wenn überhaupt – nur leicht fixiert werden, z. B. mit einem Klettband. Eine starre Fixierung des Kopfes wird nicht empfohlen.

4. Nach Akquisition

Patienten anhalten, reichlich zu trinken und häufig die Blase zu entleeren, da dadurch die Strahlenexposition erheblich reduziert werden kann.

B. Essentielle klinische Informationen vor Durchführung der DAT-SPECT-Untersuchung

- Anamnese mit Angaben zu Dauer und Verlauf des Parkinson-Syndroms.
- Angaben zur führenden Symptomatik (Tremor-dominant vs. akinetisch-rigide vs. Mischform, Arme vs. Beine, Lateralisierung, Störung des Riechvermögens etc.).
- Neurologische (Infarkte, Leukoenzephalopathien, Normaldruckhydrozephalus, Tumor, Trauma) und psychiatrische Komorbiditäten. Besondere Bedeutung kommen Infarkten (vor allem in Striatum und / oder Hirnstamm) sowie Leukoenzephalopathien, insbesondere der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) zu, da diese als Ursache sowohl von Defekten als auch gleichmäßiger Reduktion der Aufnahme von DaTSCAN™ im Striatum in Frage kommen. Dies gilt auch für stark erweiterte perivaskuläre Räume. Bei deutlich erweitertem Ventrikelsystem muss eine scheinbare Reduktion der striatalen Tracer-Aufnahme infolge von Partialvolumeneffekten in Betracht gezogen werden. In allen genannten Fällen wird eine Korrelation mit einer aktuellen strukturellen Bildgebung (MRT, CT) nachdrücklich empfohlen.
- Aktuelle Medikation (einschließlich Zeitpunkt der letzten Einnahme) und Ansprechen auf die Medikation.
- Aktuelle morphologische Bildinformation (CT, MRT, transkranieller Ultraschall der Substantia Nigra).

C. Vorsichtsmaßnahmen

Eine kontinuierliche Überwachung der Patienten ist während der gesamten Akquisitionszeit notwendig.

D. Radiopharmazeutikum

1. Bezeichnung

[I-123] N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) nortropane

Kurzform: [I-123]FP-CIT (Handelsname: DaTSCAN™)

2. Präparation des Radiopharmazeutikums

Das Radiopharmazeutikum wird gebrauchsfertig angeliefert.

3. Qualitätskontrolle

Die Qualitätsüberprüfung erfolgt vom Hersteller vor Auslieferung des fertigen Produktes. Darüber hinaus gelten die üblichen Vorschriften für die Qualitätskontrolle

gebrauchsfertiger Radiopharmaka (visuelle Prüfung auf Farbe und Klarheit der Lösung, Prüfung der Aktivitätsmenge etc.).

4. Applikation des Radiopharmazeutikums

Die Fachinformation zu DaTSCAN™ empfiehlt eine langsame intravenöse Injektion in eine Armvene, um mögliche Schmerzen an der Injektionsstelle zu vermeiden. Anschließend wird mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült.

5. Haltbarkeit

Das Radiopharmazeutikum ist innerhalb des vom Hersteller vorgegebenen Zeitrahmens zu applizieren (im Allgemeinen am Tag der Auslieferung).

6. Aktivitätsdosis

a. Erwachsene

180 MBq
(Diagnostischer Referenzwert zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie;
Höchstwert 190 MBq)

b. Kinder

Derzeit keine gesicherten klinischen Indikationen. Falls indiziert, Dosierung entsprechend der Empfehlungen des Pediatric Committee der EANM.

7. Strahlenexposition

	Organ mit der höchsten Strahlenexposition (mGy/MBq)	Effektive Dosis (mSv/MBq)
Erwachsene	Basalganglien (0,27) Harnblasenwand (0,054) Lunge, Dickdarmwand (0,042)	0,024
Kinder	Sicherheit und Wirksamkeit von DaTSCAN™ wurden bei Kindern im Alter bis 18 Jahren nicht untersucht	

Daten aus der Literatur [3]. Bei Erwachsenen führt i.v.-Injektion der Standarddosis von 180 MBq zu einer Strahlenexposition (effektiven Dosis) von 4,3 mSv.

8. Schwere Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen durch DaTSCAN™ in der vorgegebenen Aktivitätsdosis sind sehr selten (weniger als 1:10.000) [10].

E. Datenakquisition

1. Zeitintervall zwischen Applikation und Beginn der SPECT-Akquisition

Das Zeitintervall zwischen Applikation und Beginn der SPECT-Akquisition liegt für DaTSCAN™ bei 3 – 6 Stunden. Aus Gründen der Praktikabilität und Standardisierung auch quantitativer Auswertungen hat sich ein Zeitpunkt 3 Stunden p. i. für die Datenakquisition allgemein durchgesetzt. Um die inter- und intraindividuelle Variabilität zu reduzieren, soll stets das gleiche Zeitintervall verwendet werden.

2. SPECT- oder SPECT/CT-Kamera / SPECT-Akquisitionsparameter

- Für die Akquisition sollten Mehrkopfkameras (Zweikopfkameras, falls verfügbar Dreikopfkameras) eingesetzt werden. Darüber hinaus sind reine SPECT-Kameras ebenso geeignet wie SPECT/CT-Hybrid-Systeme.
- Die Verwendung von Einkopfkameras wird nicht empfohlen. Falls dennoch eine Einkopfkamera eingesetzt wird, muss besonders sorgfältig auf die Vermeidung von Kopfbewegungen geachtet und die Akquisitionszeit entsprechend verlängert werden, um die angestrebte Zählrate (Gesamtcounts \geq 2 Millionen) zu erreichen.

- LEHR- oder LEUHR-Parallelloch-Kollimatoren sind die am weitesten verbreiteten Kollimatortypen für Hirnaufnahmen. LEHR-Kollimatoren sind gegenüber LEUHR-Kollimatoren zu bevorzugen, da sie eine bessere statistische Bildqualität liefern und für den Nachweis eines neurodegenerativen Parkinson-Syndroms die höchste erzielbare Auflösung die geringere Rolle spielt. Fanbeam-Kollimatoren sind im Allgemeinen Parallelloch-Kollimatoren vorzuziehen, da sie bei gleicher Auflösung deutlich höhere Zählraten bieten. LEAP-Kollimatoren sind nicht ausreichend.
- Mittelenergie-Kollimatoren reduzieren die Septenpenetration, führen in der Regel aber zu einer schlechteren räumlichen Auflösung im Vergleich zu LEHR-Kollimatoren. Der Einsatz von Mittelenergie-Kollimatoren wird daher nicht empfohlen.
- SPECT-Akquisitionsparameter
 - Energiefenster: 159 keV ± 10%
 - Rotationsradius: Kleinstmöglich (13 – 15 cm sind anzustreben), Schultern außerhalb des Gesichtsfeldes, Verwendung einer geeigneten Kopfschale.
 - Matrix: 128 x 128
 - Winkelschritte: ≤ 3° (360° Rotation)
 - Zoom: Die Pixelgröße bei der Akquisition sollte ≤ 3 mm betragen, Zoom entsprechend anpassen
 - Akquisitionsmodus: Überwiegend wird die Step-and-Shoot-Technik eingesetzt. Eine Datenakquisition mit kontinuierlicher Rotation ermöglicht eine etwas kürzere Gesamtakquisitionszeit bei geringerer Belastung der Kameramechanik.
 - Gesamtcounts ≥ 2 Mio. Bei Akquisition mit Scatterkorrektur ist eine niedrigere Anzahl an Gesamtcounts vertretbar.
 - SPECT-Akquisitionsdauer: In Abhängigkeit von der Kamera beträgt die Akquisitionszeit ca. 30 – max. 60 Minuten (Doppelkopfkamera: z. B. 120 Projektionen, 60 Projektionen/Kopf, 45 Sekunden/ Projektion)
 - Eine dynamische/sequentielle Akquisition, z. B. 4 Frames á 10 Minuten, ermöglicht es, einzelne Frames mit Bewegungsartefakten zu verwerfen.

F. Bildverarbeitung

1. Überprüfung der Projektionsdaten

Die Projektionsdaten sollten vor der weiteren Bearbeitung im Cine-Modus überprüft werden, um Auftreten und Ausmaß von Bewegung und anderen möglichen Fehlerquellen (z. B. fehlende Projektionen) zu beurteilen. Hilfreich ist auch die Betrachtung der Projektionsdaten in Sinogramm-Form.

2. Rekonstruktion

- Methoden: Iterative Rekonstruktion (bevorzugt) oder gefilterte Rückprojektion. Innerhalb einer Einrichtung sollte bei allen Patienten dieselbe Rekonstruktionsmethode mit exakt denselben Parametereinstellungen verwendet werden.
- Bei der Rekonstruktion der Daten ist auf eine isotrope Voxelgröße zu achten (entsprechend der Pixelgröße bei der Akquisition), Gaps zwischen den Schichten sind zu vermeiden. Isotrope Voxel stellen sicher, dass die räumliche Auflösung im Bild auch nach Reangulation erhalten bleibt (s. u. „5. Reangulation“).

3. Filter

- Die Daten sollten in allen drei Dimensionen (x-, y-, z-Achse) gefiltert werden. Dies kann durch die Anwendung eines 2-dimensionalen Filters auf die

Projektionsdaten erfolgen oder durch die Anwendung eines 3-dimensionalen Filters auf die rekonstruierten Daten (Postfilter). Bei iterativer Rekonstruktion ist ein isotroper 3-dimensionaler Postfilter zu bevorzugen.

- In der Regel sollte ein Low-Pass-Filter (z. B. Butterworth) verwendet werden. Andere, spezielle Filtertypen, z. B. Resolution-Recovery-Filter oder nicht-stationäre Filter, müssen mit Vorsicht eingesetzt werden, da sie zu Artefakten führen können. Die genannten speziellen Filter können nicht für den allgemeinen Gebrauch empfohlen werden. Zum Ausschluss von Artefakten beim Einsatz „spezieller“ Filter empfiehlt sich der parallele Einsatz eines „konventionellen“ Filters.

4. Korrekturen

- Die Werte der semiquantitativen Analysen hängen stark von den durchgeführten Korrekturen ab (Schwächung, Streuung / Septenpenetration, Partialvolumeneffekte), wobei Links-Rechts-Asymmetrien und Putamen/Caudatus-Verhältnis hiervon weniger stark betroffen sind als die spezifischen Bindungswerte selbst.
- Für die Schwächungskorrektur werden folgende Methoden empfohlen:
 - Gerechnete Schwächungskorrektur nach Chang, basierend auf der Annahme eines homogenen Absorptionskoeffizienten im gesamten Kopf (für I-123: $\mu = 0,10 - 0,12 \text{ cm}^{-1}$, ggf. höhere Werte bis $0,15 \text{ cm}^{-1}$, falls zuvor eine Streukorrektur durchgeführt wurde). Für die Schwächungskorrektur nach Chang muss die äußere Kontur des Kopfes bestimmt werden. Dies kann manuell, semi-automatisch oder vollautomatisch geschehen. Die Kontur muss Schädelkalotte und Kopfschwarte einschließen (es ist nicht korrekt, wenn die Kontur nur das Gehirn umfasst). Die Kontur ist in jedem Transversalschnitt zu überprüfen und ggf. zu korrigieren.
 - Gemessene Schwächungskorrektur auf Basis eines (ultra) Low-dose-CT-Scans bei SPECT/CT-Geräten. In diesem Fall ist sicherzustellen, dass keine relevante Bewegung ($\geq 5 \text{ mm}$) zwischen Low-dose-CT und SPECT stattgefunden hat bzw. hierfür vor der Rekonstruktion korrigiert wird.
 - In jeder Einrichtung sollte die Schwächungskorrektur stets nach einer einheitlichen, fest vorgegebenen Methodik erfolgen. Die Wahl der Methode hat keinen relevanten Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit der DAT-SPECT [11, 12].

5. Reangulation

Die transaxialen Schnitte sind zu reangulieren und in drei orthogonalen Ebenen darzustellen (transversal, coronal, sagittal). Um eine möglichst hohe Standardisierung bzw. Reproduzierbarkeit zu erreichen, sollen transversale Schnitte parallel zu einer definierten anatomischen Struktur (z. B. die AC-PC-Linie) ausgerichtet werden. Ferner sind coronale Schnitte orthogonal zu den transversalen Schnitten anzufertigen und Lageverkippen in dieser Ebene gewissenhaft zu korrigieren. Es ist sicherzustellen, dass Links-rechts-Asymmetrien in Transversalschnitten durch fehlerhafte Reangulation vermieden werden, da artifizielle Links-rechts-Asymmetrien das Risiko für falsch positive Befunde erhöhen. Für die Reangulation ist der Einsatz vollautomatischer Verfahren sinnvoll.

6. Visuelle Beurteilung, Farbskala

Die visuelle Beurteilung der SPECT-Aufnahmen ist vornehmlich an einem Computer-Monitor vorzunehmen, da an diesen Änderungen der Farbtafel, des Kontrasts sowie Änderungen von Schwellwerten möglich sind.

Die Verwendung einer standardisierten Bildaussteuerung und -darstellung ist nachdrücklich zu empfehlen. Die einfachste Möglichkeit einer standardisierten Aussteuerung ist, den unteren Schwellwert der Farbtafel auf 0 und den oberen Schwellwert der Farbtafel auf 100% der maximalen Intensität im Striatum

einzustellen. Hierbei ist sicherzustellen, dass das Intensitätsmaximum tatsächlich im Striatum (selbst bei sehr ausgeprägten Befunden i. d. R. der Fall) und nicht in einer anderen Region (z. B. Kopfweichteile, Schleimhäute) liegt.

Bewährt hat sich auch ein parametrisches „Quotienten-Bild“ der Radiotracer-Konzentration im Gehirn. Dieses erhält man, indem man den gesamten SPECT-Datensatz voxel-für-voxel durch die Radiotracer-Konzentration in der Referenzregion dividiert. Das Quotienten-Bild wird dann standardisiert mit einem fest vorgegebenen, patientenunabhängigen oberen Schwellwert für die Farbtabelle dargestellt. Dieser Schwellwert ist abhängig von Bildakquisition und -rekonstruktion. Der untere Schwellwert der Farbtabelle für die Darstellung des Quotienten-Bilds wird i. d. R. auf 0 gesetzt.

Falls die am Standort verfügbare Auswertungssoftware eine voxel-weise Bildbearbeitung für die Erzeugung des Quotienten-Bilds nicht ermöglicht, lässt sich eine standardisierte Aussteuerung der Farbtabelle auch dadurch erzielen, dass das Maximum der Farbtabelle auf ein festes, patientenunabhängiges Vielfaches der Tracer-Konzentration in der Referenzregion eingestellt wird.

Es ist sinnvoll, zum Vergleich Bilder von typischen Befunden (normal und reduziert) heranzuziehen, die mit dem gleichen Kamertyp akquiriert und mit denselben Methoden bearbeitet und dokumentiert wurden wie die Patientenuntersuchung (Pixelgröße, Matrix, Rekonstruktion, Filter, Schwächungskorrektur, Farbskala).

7. Semiquantitative Auswertung

- Grundsätzlich wird empfohlen, die Bindung von DaTSCAN™ im Striatum (und seinen Substrukturen) mit betrachterunabhängigen, quantitativen Methoden zu bewerten. Dies ist insbesondere bei visuell nicht eindeutigen Befunden, bei intra-individuellen Verlaufsuntersuchungen, sowie im Rahmen von Studien vorteilhaft. Für die semi-quantitative Auswertung werden 3-dimensionale ROIs empfohlen.
- In jeder Einrichtung sollte die ROI-Definition stets nach einer einheitlichen, fest vorgegebenen Methodik erfolgen. Es ist auf jeden Fall zu vermeiden, striatale ROIs an die scheinbare Größe der Struktur in der DAT-SPECT anzupassen z. B. mittels Konturfindung über einen Schwellwert (Isokontur), da dies zu erheblichen Fehleinschätzungen des Ausmaßes der Neurodegeneration führen kann.
- Striatale ROIs sollen der anatomischen Struktur folgen. Daher sollte, falls verfügbar, die Definition der ROIs auf der individuellen morphologischen Information (Koregistrierung mit einem MRT) beruhen. Oder es sollten standardisierte ROIs verwendet werden, die auf Basis von Atlas-Templates generiert wurden.
- Es werden spezifische Bindungs-Werte ($= \frac{\text{mittlere Zählratendichte der striatalen ROI} - \text{mittlere Zählratendichte der Referenz-ROI}}{\text{mittlere Zählratendichte der Referenz-ROI}}$) berechnet und mit denjenigen eines (vorzugsweise alterskorrigierten) Normkollektivs verglichen. Der Bezug von Normwerten aus einer zentralen Datenbank ist sinnvoll, um die Etablierung eigener Normkollektive in einzelnen Zentren zu vermeiden. Dabei muss jedoch die Übertragbarkeit der Normwerte sichergestellt werden, wobei Unterschiede in Akquisition, Rekonstruktion und semi-quantitativer Auswertung obligat zu berücksichtigen sind.
- Als Referenzregion werden der okzipitale Cortex oder das gesamte Gehirn unter Ausschluss von Striatum, Thalamus, Ventrikel und Hirnstamm empfohlen. Das Cerebellum ist als Referenzregion nicht geeignet.
- Neben dem gesamten Striatum sind separate ROIs für Caput nucleus caudatus und Putamen sinnvoll. Bei einer weiteren Unterteilung des Putamens, z. B. in anteriores und posteriores Putamen, ist aufgrund der geringen Größe dieser ROIs das Risiko eventueller Fehleinschätzungen zu beachten.

- Außer spezifischen Bindungswerten für Striatum, Nucleus caudatus und Putamen können Links-rechts-Asymmetrien für diese Strukturen sowie beidseits das Putamen/Caudatus-Verhältnis bestimmt werden. Dabei muss beachtet werden, ob diese Größen aus spezifischen Bindungswerten (wie oben definiert; spezifischer Bindungswert = ROI / Referenzverhältnis - 1) oder aus den ROI/Referenz-Verhältnissen berechnet werden, da sich die resultierenden Werte beträchtlich unterscheiden. Für sich alleine genommen besitzen die Links-rechts-Asymmetrien und Putamen/Caudatus-Verhältnisse weder für die Diagnose der nigrostriatalen Degeneration noch für deren Differenzierung ausreichende Aussagekraft.
- Es existieren kommerziell sowie frei verfügbare Software-Programme für die standardisierte semi-quantitative Auswertung der DAT-SPECT. Kommerziell verfügbare Programme berücksichtigen bei ihren Auswertungen in der Regel die Europäische Normaldatenbank (ENC-DAT-Studie) [20]. Für weniger erfahrene Befunder ist die Nutzung eines dieser Programme der manuellen Auswertung vorzuziehen. Die Ergebnisse der verschiedenen Programme sind in der Regel nicht direkt vergleichbar. Daher müssen bei Inbetriebnahme eines neuen Programms oder beim Wechsel von Programmen geeignete Maßnahmen zur lokalen Validierung und ggf. Kalibrierung der semi-quantitativen Auswertung ergriffen werden.

G. Kriterien für die Befundung

1. Allgemeine Empfehlungen

Primäres Ziel der visuellen und semiquantitativen Auswertung ist die Entscheidung, ob die striatale Bindung von DaTSCAN™ normal oder erniedrigt ist, letzteres als Hinweis auf eine nigrostriatale Degeneration im Sinne eines neurodegenerativen Parkinson-Syndroms.

Hierbei sollte auch die Asymmetrie und die Topographie des nigrostriatalen Defizits berücksichtigt werden. So findet sich bei Morbus Parkinson typischerweise ein kontralateral zur klinischen Seitenbetonung sowie putaminal betonter Befund, während bei den atypischen neurodegenerativen Parkinson-Syndromen unter Umständen auch relativ homogene, d. h. das gesamte Striatum betreffende (z. B. bei PSP oder CBD), seitensymmetrische (z. B. PSP) oder nur gering ausgeprägte (z. B. bei CBD) DAT-Defizite auftreten können. Es sei explizit darauf hingewiesen, dass Asymmetrie und / oder Topographie des Befundes alleine keine zuverlässige Diagnose oder Differentialdiagnose erlauben; sie dienen somit vorrangig der Plausibilitätsprüfung.

Die Beurteilung des Schweregrads der nigrostriatalen Degeneration ist ein sekundäres Ziel.

Visuelle Beurteilung und semi-quantitative Auswertung müssen übereinstimmen. Ist dies nicht der Fall, muss vor der Befundung die Ursache für die Diskrepanz geklärt werden.

Die Ergebnisse vorliegender morphologischer Untersuchungen (CT, MRT) müssen sowohl bei der visuellen als auch bei der semi-quantitativen Auswertung berücksichtigt werden. Besonderes Augenmerk gilt strukturellen Läsionen in den Basalganglien und dem Mittelhirn. Ausgeprägte Leukenzephalopathie ist ebenfalls zu berücksichtigen. Dies gilt auch für stark erweiterte Ventrikel, die infolge von Partialvolumeneffekten eine reduzierte Tracer-Aufnahme im Striatum vortäuschen können. Läsionen in der Referenzregion können maßgeblich die semi-quantitative Auswertung beeinträchtigen. Die visuelle Beurteilung der striatalen DaTSCAN-Bindung ist durch Läsionen in der Referenzregion in der Regel nicht wesentlich beeinträchtigt.

Weitere eingängige „Befundungsregeln“ können detaillierten Empfehlungen [5] entnommen werden.

a. Klinische Information

Bei der Beurteilung des Befunds sind klinische Informationen wie Lateralisierung der Symptomatik und Dauer der Erkrankung zu berücksichtigen. Bei Morbus Parkinson ist die Reduktion der DaTSCAN-Aufnahme in der Regel links-rechts- asymmetrisch, und zwar so, dass die Reduktion kontralateral zur klinisch führenden Seite stärker ausgeprägt ist.

b. Alter

Die spezifische Bindung von DaTSCAN im Striatum nimmt bei Gesunden mit zunehmendem Lebensalter ab, und zwar mit einer Rate von etwa 5 % pro Dekade. Allerdings ist die normale interindividuelle Variabilität beträchtlich. Bei fraglich pathologischen Befunden kann das Alter als „Zünglein an der Waage“ berücksichtigt werden.

c. Symptombdauer

Die bei neurodegenerativen Parkinson-Syndromen zu erwartenden DAT-Verluste (beim Morbus Parkinson 5 – 10 % pro **Jahr**) sind um ein Vielfaches größer als die infolge normalen Alterns (5 – 10 % pro **Dekade**). Bei langjährig bestehenden, monomorphen Beschwerden sind somit entsprechend stark ausgeprägte Befunde zu erwarten. Dies kann zur Plausibilitätskontrolle herangezogen werden.

2. Fehlerquellen

a. Farbskala

Der Einsatz nicht-kontinuierlicher Farbskalen kann aufgrund abrupter Farbsprünge zu einer Überbewertung von Befunden führen.

b. Bildkontrast

Die Anwendung ungeeigneter Schwellwerte für die Farbskala kann zu Artefakten führen. So kann z. B. ein Befund mit relativ homogenem und symmetrischem DAT-Verlust bei ungünstiger Aussteuerung normal imponieren. Die SPECT-Bilder sollten auf jeden Fall auch mit Standardaussteuerung betrachtet werden, d. h. unterer Schwellwert der Farbtabelle bei 0 % und oberer Schwellwert der Farbtabelle bei 100 % der maximalen Intensität im Bild (s. o. „1. Allgemeine Empfehlungen“).

c. Technische Artefakte

Die Aufnahmen sollten bei der Befundung kritisch auf Bewegungs-, Schwächungs- oder andere technische Artefakte aufgrund von Qualitätsproblemen der Gammakamera (z. B. Abweichen des Rotationszentrums, Inhomogenität) hin geprüft werden.

d. Medikation

Mögliche Wechselwirkungen mit den vom Patienten eingenommenen Medikamenten sind zu berücksichtigen (s. o.).

H. Befundbericht

1. Allgemeines

Die Befunde sollten Patientennamen und andere Identifizierungsmerkmale wie Geburtsdatum, Name des überweisenden Arztes, Art und Datum der Untersuchung, Radiopharmazeutikum einschließlich der applizierten Aktivität, Anamnese, aktuell eingenommene Medikamente sowie rechtfertigende Indikation enthalten.

2. Hauptabschnitt des Befundberichts

a. Methoden

Kurze Beschreibung des Untersuchungsablaufs, Zeitpunkt der Akquisition nach Injektion und Beurteilung der Aufnahmequalität (falls eingeschränkt, Angabe von Gründen z. B. Bewegungsartefakte etc.).

Falls eine Sedierung durchgeführt wurde, sind Art, Dosis und Zeitpunkt der verabreichten Medikation aufzuführen (in zeitlicher Relation zur Tracer-Injektion).

b. Pathologie

Beschreibung des SPECT-Befundmusters, sowohl gemäß visueller als auch gemäß semi-quantitativer Analyse, insbesondere ob normal oder auffällig. Falls ein auffälliger Befund vorliegt, ist die Lokalisation und das Ausmaß der pathologischen DaTSCAN-Bindung zu beschreiben. Dies kann in tabellenartiger Form erfolgen. Die Kriterien der Bewertung (visuelle Beurteilung, semiquantitative Methoden, ggf. Vergleich mit einem Kontrollkollektiv etc.) sollten dargelegt werden.

c. Limitationen

Faktoren, die die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung im vorliegenden Fall beeinträchtigt haben könnten (z. B. Bewegungen, Begleitmedikation), sind zu nennen

3. Beurteilung

- Soweit möglich, sollte eine klare Aussage bezüglich Nachweis oder Ausschluss einer nigrostriatalen Degeneration im Sinne eines neurodegenerativen Parkinson-Syndroms gemacht werden. Eine konkrete Diagnose im engeren Sinne (z. B. Morbus Parkinson) soll nicht formuliert werden, da dies nur in Zusammenschau aller Befunde und der Klinik möglich ist. Jegliche Interpretation der Befunde, die nicht auf allgemein akzeptierten Kriterien beruht, muss explizit angegeben und als hypothetisch gekennzeichnet werden.
- Die Beurteilung sollte auf den Ergebnissen der visuellen und der quantitativen Auswertung beruhen. Liegt eine Diskrepanz zwischen visueller Interpretation und semi-quantitativer Analyse vor, z. B. visuell „normal“ und semi-quantitativ „(leicht) reduziert“, so muss dies in der Beurteilung festgestellt und diskutiert werden, in einer für den Überweiser verständlichen Form.
- Klinische Fragestellungen
Die Beurteilung hat auf die klinische Fragestellung (rechtfertigende Indikation), die in der Untersuchungsanforderung formuliert wurde, Bezug zu nehmen.
- Vergleichsdaten
In der Beurteilung ist auf Voruntersuchungen und auf relevante Ergebnisse anderer Untersuchungsmodalitäten Bezug zu nehmen (insbesondere strukturelle Bildgebung).
- Bei unklaren Befundkonstellationen kann auf leitlinienkonforme (insbesondere S3-Leitlinie „Idiopathisches Parkinson-Syndrom“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie) weiterführende Untersuchungen hingewiesen werden (z. B. Glukose-PET zur weiteren Differenzierung neurodegenerativer Parkinson-Syndrome).

V. Offene Fragen

- Notwendigkeit und erforderliche Genauigkeit physikalischer Korrekturen für die Routinediagnostik (z. B. Streukorrektur, Partialvolumeneffektkorrektur etc.).
- Einsatz der DAT-SPECT zur Evaluierung von Krankheitsprogression oder zur Therapiekontrolle (insbesondere bei putativ neuroprotektiven oder neurorestorativen Therapien).

- Spezielle Methoden für die Befunder-unabhängige quantitative Auswertung der DAT-SPECT (z. B. Histogrammanalyse).

VI. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um Qualitätsstandards in der Anwendung von Untersuchungs- und Behandlungsverfahren in der Nuklearmedizin zu formulieren. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien erheben nicht den Anspruch, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Verfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.



VII. Literaturverzeichnis

1. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. (2000) [¹²³I]-FP-CIT SPECT imaging: the [¹²³I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 15:503-510.
2. Booij J, Kemp P. (2008) Dopamine transporter imaging with [¹²³I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:424-438.
3. Booij J, Sokole EB, Stabin MG, Janssen AGM, deBruin K, van Royen EA (1998) Human biodistribution and dosimetry of [¹²³I]FP-CIT: a potent radioligand for imaging of dopamine transporters. *Eur J Nucl Med* 25:24-30.
4. Brigo F, Turri G, Tinazzi M. (2015) ¹²³I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis between dementia with Lewy bodies and other dementias. *J Neurol Sci* 359:161-171.
5. Buchert R, Lange C, Apostolova I, Meyer PT (2015) Dopamintransporter-SPECT mit [¹²³I] FP-CIT: Empfehlungen für die visuelle Beurteilung. *Nuklearmedizin* 38:40-47.
6. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borgh T, Kapucu OL, Någren K, Nobili F, Walker Z, Van Laere K. (2010) EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 27:443-50.
7. Diaz-Corrales FJ, Sanz-Viedma S, Garcia-Solis D, Escobar-Delgado T, Mir P. (2010) Clinical features and ¹²³I-FP-CIT SPECT imaging in drug-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:556-564.
8. Djang DS, Janssen MJ, Bohnen N, Booij J, Henderson TA, Herholz K, Minoshima S, Rowe CC, Sabri O, Seibyl J, Van Berckel BN, Wanner M. (2012) SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with 123I-ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med* 53: 154-63.
9. Gaig C, Marti MJ, Tolosa E, et al. (2006) ¹²³I-ioflupane SPECT in the diagnosis of suspected psychogenic Parkinsonism. *Mov Disord* 21:1994-1998.
10. Grosset DG, Tatsch K, Oertel WH, Tolosa E, Bajaj N, Kupsch A, O'Brien JT, Seibyl J, Walker Z, Sherwin P, Chen C, Grachev ID (2014) Safety analysis of 10 clinical trials and for 13 years after first approval of ioflupane ¹²³I injection (DaTscan). *J Nucl Med* 55:1281-1287.
11. Lange C, Seese A, Schwarzenbock S, Steinhoff K, Umland-Seidler B, Krause BJ, Brenner W, Sabri O, Kurth J, Hesse S, Buchert R (2014) CT-based attenuation correction in I-123-ioflupane SPECT. *PLoS One* 9, e108328.
12. Lapa C, Spehl TS, Brumberg J, Isaias IU, Schlogl S, Lassmann M, Herrmann K, Meyer PT (2015) Influence of CT-based attenuation correction on dopamine transporter SPECT with [(123)I]FP-CIT. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 5: 278-286.
13. Lee CS, Samii A, Sossi V, Ruth TJ, Schulzer M, Holden JE, Wudel J, Pal PK, de la Fuente-Fernandez R, Calne DB, Stoessl AJ. (2000) In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 47: 493-503.
14. Nikolaus S, Antke C, Hautzel H, Müller HW. (2016) Pharmacological treatment with L-DOPA may reduce striatal dopamine transporter binding in in vivo imaging studies. *Nuklearmedizin* 55:21-28.
15. O'Brien JT, Oertel WH, McKeith IG, Grosset DG, Walker Z, Tatsch K, Tolosa E, Sherwin PF, Grachev ID. (2014) Is ioflupane I-123 injection diagnostically effective in patients with movement disorders and dementia? Pooled analysis of four clinical trials. *BMJ Open* 4(7):e005122. doi: 10.1136/bmopen-2014-005122.
16. Papathanasiou ND, Boutsiadis A, Dickson J, Bomanji JB. (2012) Diagnostic accuracy of I-123 FP-CIT (DaTSCAN) in dementia with Lewy bodies: a meta-analysis of published studies. *Parkinsonism Relat Disord* 18:225-229.
17. Tatsch K, Bartenstein P, Brust P et al. SPECT-Untersuchungen mit dem I-123 markierten Dopamintransporter Liganden FP-CIT (DaTSCAN) (2007, AWMF-Reg.-Nr. 031/037).

18. Thomsen G, Knudsen GM, Jensen PS, Ziebell M, Holst KK, Asenbaum S, Booij J, Darcourt J, Dickson JC, Kapucu OL, Nobili F, Sabri O, Sera T, Tatsch K, Tossici-Bolt L, Laere KV, Borght TV, Varrone A, Pagani M, Pinborg LH. (2013) No difference in striatal dopamine transporter availability between active smokers, ex-smokers and non-smokers using [¹²³I]FP-CIT (DaTSCAN) and SPECT *EJNMMI Res.* 3:39.
19. van de Giessen E, Hesse S, Caan MW, Zientek F, Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Asenbaum S, Guignard R, Akdemir UO, Knudsen GM, Nobili F, Pagani M, Vander Borght T, Van Laere K, Varrone A, Tatsch K, Booij J, Sabri O. (2013) No association between striatal dopamine transporter binding and body mass index: a multi-center European study in healthy volunteers. *Neuroimage* 64:61-67.
20. Varrone A, Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Asenbaum S, Booij J, Kapucu OL, Kluge A, Knudsen GM, Koulibaly PM, Nobili F, Pagani M, Sabri O, Vander Borght T, Van Laere K, Tatsch K (2013) European multicentre database of healthy controls for [¹²³I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:213-227.
21. Zijlmans J, Evans A, Fontes F, et al. (2007) [¹²³I] FP-CIT SPECT study in vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:1278-1285.

