

Meeting of the Parkinsons disease of Italian society  
Bari (Italy) 28 Oct 1984  
CEA-CONF--7828

## MALADIE DE PARKINSON ET TOMOGRAPHIE A POSITONS

J.C. Baron

Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA Département de Biologie,  
Orsay 91406, et Clinique des Maladies du Système Nerveux,  
La Salpêtrière, 75013 Paris, France.

La tomographie par émission de positons (TEP) permet d'obtenir une cartographie cérébrale représentant de façon quantitative le débit sanguin, la consommation d'oxygène et celle de glucose, l'espace vasculaire ou extracellulaire, le taux de synthèse protéique, le pH intracellulaire etc... Outre le caractère essentiellement atraumatique de ces études, la TEP permet chez le même sujet de mesurer séquentiellement soit le même paramètre, par exemple après intervention pharmacologique, soit plusieurs paramètres à quelques minutes ou heures d'intervalle<sup>1</sup>. Des méthodes d'étude in vivo des récepteurs cérébraux (en particulier dopaminergique) et de l'activité des systèmes dopaminergiques ont été récemment développées<sup>2,3,4,5</sup>.

En ce qui concerne la maladie de Parkinson, la TEP pourrait apporter des éléments nouveaux, par exemple modifications régionales du métabolisme oxydatif, couplage débit sanguin-métabolisme, corrélations métaboliques de la démence et de la dépression de la maladie de Parkinson, modifications régionales des systèmes dopaminergiques et des récepteurs. L'évolution spontanée des anomalies, les modifications apportées par les médicaments pourraient permettre de mieux comprendre la maladie et de mieux orienter son traitement.

### 1. Etudes métaboliques

Rougemont et coll<sup>6</sup> n'ont pas observé d'effet significatif du traitement par la L-DOPA sur la consommation régionale de glucose (CMRG) chez 4 parkinsoniens jeunes, non déments, avec atteinte symétrique, et répondant à la L-DOPA. La seule différence par rapport à des sujets témoins de même âge était une tendance à des valeurs de CMRG plus élevées dans le striatum, mais indépendants de l'état clinique, c'est à dire non modifiées par le traitement.

Kuhl et coll<sup>7</sup> ont étudié 9 parkinsoniens hétérogènes quant à l'âge la sévérité de l'atteinte, et l'existence d'un déficit

intellectuel. Globalement, il n'a pas été observé d'anomalie régionale de la CMRG, mais il existait une diminution diffuse et modérée de la CMRG d'autant plus marqué que l'hypokinésie et le déficit démentiel étaient plus sévères. Le traitement par L-DOPA ne modifiait pas la CMRG. La survenue d'une démence semblait s'accompagner d'un hypométabolisme pariétal, bien différent de l'hypométabolisme frontal rapporté dans la démence sous-corticale de la paralysie supra-nucléaire progressive<sup>8</sup>.

Leenders et coll<sup>9</sup> ont rapporté que la L-DOPA entraînait en traitement aigu (quelques heures) une augmentation diffuse du débit sanguin cérébral, sans modification de la consommation régionale d'oxygène (CMRO<sub>2</sub>). Les auteurs interprétaient ces résultats en faisant appel à un effet vasodilatateur cérébral direct de la dopamine, hypothèse soutenue par l'absence de modification du débit sanguin cérébelleux, et par l'effet inhibiteur du dompéridone sur l'augmentation de perfusion induite par la L-DOPA. A plus long terme (plusieurs semaines), toutefois, le traitement par L-DOPA ne s'accompagnait d'aucune modification du débit sanguin cérébral (tachyphylaxie ?).

Les études TEP de malades hémiparkinsoniens ont révélé une tendance à l'augmentation de la CMRO<sub>2</sub><sup>9</sup> et de la CMRG<sup>10</sup> dans le striatum controlatéral, mais de façon inconstante<sup>7</sup>. Par contre, l'observation initiale de Lenzi et coll<sup>11</sup> d'un hypométabolisme pariétal controlatéral aux membres affectés n'a pas été confirmé ultérieurement.

Les travaux préliminaires de Bustany et coll<sup>12</sup> n'ont pas rapporté d'anomalie de l'incorporation protéique cérébrale de la <sup>11</sup>C-L-Méthionine chez des parkinsoniens non déments.

En conclusion de ces premières études, il semble que la maladie de Parkinson ne s'accompagne que de peu ou pas d'anomalie régionale du métabolisme oxydatif, tout du moins qui soit décelable par les tomographes de première génération, et ce malgré des troubles cliniques importants traduisant le déficit dopaminergique. Cette impression est globalement en accord avec les études autoradiographiques de CMRG dans le modèle de Parkinson du rat. L'augmentation du métabolisme dans les ganglions de la base affectés reste à démontrer ; son lien avec un déficit dopaminergique n'est pas évident, puisque la L-DOPA n'entraîne aucune modification métabolique. La survenue d'une démence s'accompagne d'une diminution diffuse du métabolisme cortical, à prédominance pariétale, proche en cela de ce que l'on observe dans la maladie d'Alzheimer.

## 2. Etudes des systèmes dopaminergiques

Garnett et coll<sup>3,13</sup> ont montré chez le babouin et chez l'homme sain une accumulation de radioactivité dans le striatum après injection intraveineuse d'un analogue de la L-DOPA, la 6-Fluoro-L-DOPA marquée au Fluor 18. Ils ont pu démontrer que cette accumulation correspondait à un stockage de <sup>18</sup>F-Fluorodopamine dans les vésicules présynaptiques au niveau striatal, et que la réserpine y entraînait une libération de la radioactivité. Ce traceur permet donc une estimation de la pénétration de L-DOPA, de son utilisation, et de sa libération par le système nigro-striatal dopaminergique. Une étude très préliminaire chez des Parkinsoniens à prédominance unilatérale indiquait une diminution relative d'accumulation radioactive dans le putamen le plus affecté<sup>14</sup>.

L'étude semi-quantitative de la densité et de l'affinité des récepteurs dopaminergiques (essentiellement post-synaptiques) par les dérivés de la spipérone (<sup>11</sup>C-Methyl-spiperone<sup>2,4</sup> ou <sup>76</sup>Br-Bromo-spiperone<sup>5</sup>), traceurs qui s'accumulent in vivo dans le striatum, est maintenant possible chez l'homme. Cette méthode a montré que la sénescence normale s'accompagnait d'une diminution progressive du nombre des récepteurs au niveau du striatum<sup>15</sup>, et qu'une perte massive de ces récepteurs était décelable in vivo dans la paralysie supranucléaire progressive<sup>16</sup>. Aucun travail concernant la maladie de Parkinson n'a encore été publié.

### REFERENCES

1. Phelps M.E., Mazziotta J.C., Huang S.C. : Study of cerebral function with positron computed tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1982, 2 : 113-162.
2. Wagner H.N., Burns H.D., Dannals R.F. et al. : Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science*, 1983, 221 : 1264-1266.
3. Garnett E.S., Firnau G., Nahmias C. : Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature*, 1983, 305 : 137-138.
4. Leiders K.L., Herold S., Brooks D.J. et al : Pre-synaptic and post-synaptic dopaminergic systems in human brain. *Lancet*, 1984, ii : 110-111.

5. Mazière B., Loc'h C., Hantraye P., Guillon R., Duquesnoy N., Soussaline F., Naquet R., Comar D., Mazière M. :  $^{76}\text{Br}$ -bromospiperidol : a new tool for quantitative in vivo imaging of neuroleptic receptors. *Life Sci.*, 1984, 35 : 1349-1356.
6. Rougemont D., Baron J.C., Collard P., Sustany P., Comar D. et Agid Y. : Local cerebral glucose utilization in treated and untreated patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1984, 47 : 824-830.
7. Kuhl D.E., Metter J.E., Riege W.H. : Patterns of local cerebral glucose utilization determined in Parkinson's disease by the  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose Method. *Ann. Neurol.*, 1984, 15 : 419-424.
8. D'Antona R., Baron J.C., Samson Y., Serdaru M., Viader F., Agid Y. et Cambier J. : Subcortical dementia : frontal cortex hypometabolism detected by positron tomography in patients with progressive supranuclear palsy. *Brain*, 1985 (sous presse).
9. Leenders K., Wolfson L., Gibbs J., Wise R., Jones T. and Legg N. : Regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in Parkinson's disease and their response to l-dopa. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 1983, 3, Suppl. 1, S488-S489.
10. Martin W.R.W., Beckman J.H., Calne D.B. et al : Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease. *Can J. Neurol. Sci.*, 1984, 11 : 169-173.
11. Lenzi G.L., Jones T., Reid J.L., Moss S. : Regional impairment of cerebral oxidative metabolism in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1979, 22 : 59-62.
12. Bustany P., Henry J.F., De Rotrou J., et al : Correlations between clinical state and PET measurement of local brain protein synthesis in Alzheimer's dementia Parkinson's disease, schizophrenia and gliomas, in "The metabolism of the human brain studied with positron emission tomography", T. Greitz et al, eds. Raven Press (New-York), 1984, 241-249.

13. Garnett E.J., Firnau G., Nahmias C., Chirakal R. : Striatal dopamine metabolism in living monkeys examined by positron emission tomography. Brain Res., 1983, 280 : 169-171.
14. Garnett E.S., Nahmias C., Firnau C. : Central dopaminergic pathways in hemiparkinsonism examined by positron emission tomography. Can J. Neurol. Sci., 1984, 11 : 174-179.
15. Wong D.F., Wagner H.N., Dannals R.F., et al : Effects of age in dopamine and derotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. Science, 1984, 226 : 1393-1395.
16. Baron J.C., Mazière B., Loc'h C., Sgouropoulos P., Bonnet A.M., Agid Y. (soumis pour publication).

RESUME

J.C. BARON

Maladie de Parkinson et tomographie à positons.

Dans cette brève revue sont analysés les travaux effectués avec la tomographie à positons dans l'investigation physiopathologique de la maladie de Parkinson et des syndromes parkinsoniens : études de la circulation et du métabolisme cérébral, effets de la L-DOPA, étude des récepteurs dopaminergiques et de l'incorporation de  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-L-DOPA.

Soumis à : C.R. de réunion, de la Société Italienne de la maladie de Parkinson à Bari, Italie, 28/10/84.