



**Associazione Italiana di Medicina Nucleare
ed Imaging Molecolare**

RACCOMANDAZIONI PROCEDURALI

in

NEUROLOGIA

Revisione 2017
A cura di Flavio Nobili e Ugo Paolo Guerra

Vrs. 07/2017

CONTENUTO

SPECT CEREBRALE PERFUSORIA

STUDIO DEL METABOLISMO CEREBRALE MEDIANTE ^{18}F -FDG-PET

SPECT CEREBRALE CON TRACCIANTI RECETTORIALI PRESINAPTICI (^{123}I -FP-CIT)

STUDIO DELLE PLACCHE DI AMILOIDE MEDIANTE TRACCIANTI FLORURATI

SPECT CEREBRALE PERFUSORIA

Indicazioni	≠ Valutazione della malattia cerebrovascolare - Stroke acuto: La SPECT perfusionale fornisce informazioni utili per la predizione delle complicanze, del decorso clinico e per la scelta della terapia. - Ischemia cronica: La valutazione della riserva vasodilatatoria può guidare la scelta della terapia chirurgica vascolare. - Valutazione pre-operatoria dell'ischemia carotidea suscettibile di trattamento chirurgico. ≠ Valutazione pre-chirurgica della lateralizzazione e localizzazione del focolaio epilettico. Lo studio SPECT ictale, soprattutto se associato a studio interictale e ad analisi di sottrazione pixel-by-pixel, è indicato nell'epilessia temporale ed extra-temporale per la localizzazione del focus epilettico prima dell'intervento. ≠ Valutazione dei pazienti con deficit cognitivo e sospetto di demenza. Le indicazioni includono la diagnosi differenziale di varie forme di demenza, come la demenza di Alzheimer, la demenza a Corpi di Lewy, la demenza associata alla Malattia di Parkinson, la demenza vascolare, e la demenza fronto-temporale. Diagnosi precoce di demenza (MCI). ≠ Valutazione del trauma cerebrale. La SPECT può identificare, in assenza di alterazioni anatomiche, deficit di flusso cerebrale che sono predittivi di un deficit cognitivo post-traumatico. ≠ Valutazione dell'infiammazione. La SPECT cerebrale può essere indicata e fornire utili informazioni in malattia infiammatorie progressive (encefalite di Rasmussen), encefalite virale (encefalite da herpes simplex), vasculite (lupus eritematoso sistemico) ed encefalopatia HIV-correlata. ≠ Valutazione della morte cerebrale. L'assenza di una perfusione cerebrale (valutata anche mediante soltanto immagini planari) è un indice accurato per la conferma della morte cerebrale. ≠ La SPECT perfusionale può essere utile in alcuni casi nella diagnosi differenziale dei disturbi di movimento (diagnosi differenziale della Malattia di Parkinson). ≠ Depressione. La SPECT perfusionale può dare informazioni utili per nei disturbi dell'umore per monitorare la risposta alla terapia.
Controindicazioni	≠ Gravidanza ≠ Allattamento (sospensione dell'allattamento per 24 h)
Procedure pre-esame	<u>Preparazione del paziente</u> ≠ Deve essere preferibilmente evitato l'utilizzo di caffeina, alcool, fumo e sostanze stimolanti. La sospensione di farmaci psicotropi che possono influenzare il flusso ematico cerebrale deve essere discussa con il medico specialista. <u>Al momento dell'arrivo del paziente:</u> ≠ collocare il paziente in una stanza buia o debolmente illuminata, ≠ inserire una cannula endovenosa circa 15 minuti prima dell'iniezione, ≠ istruire il paziente a mantenere gli occhi chiusi, a rilassarsi, a non parlare e a non muoversi; non è necessario occludere gli orecchi, ≠ Nei pazienti non-cooperanti (demenza grave, distonia), può essere indicata la sedazione con benzodiazepine a breve emivita (es. midazolam) da eseguire prima dell'acquisizione ma almeno 5 minuti dopo l'iniezione del radiofarmaco. È opportuno monitorare il paziente durante l'acquisizione.
Radiofarmaco e dosi	^{99m}Tc-ECD o ^{99m}Tc-HMPAO ≠ nella preparazione del ^{99m}Tc-ECD è necessario l'utilizzo di pertecnetato eluito nelle ultime 24 ore. Per la preparazione del ^{99m}Tc-HMPAO è necessario utilizzare pertecnetato eluito nelle 2 ore precedenti. ≠ Purezza radiochimica: in funzione delle NBPMN.

	<u>Intervallo per l'iniezione</u> ≠ l'iniezione deve essere eseguita entro 30 minuti dalla preparazione per il ^{99m}Tc-HMPAO ed entro 6 ore dalla preparazione per il ^{99m}Tc-ECD. <u>Dose da somministrare</u> ≠ adulti: 555 – 1110 MBq, tipicamente 740 MBq per ciascun radiofarmaco ≠ in età pediatrica: è raccomandata la riduzione della dose secondo le indicazioni del D.Lgs. 187/2000, prendendo in considerazione anche le più recenti indicazioni dell'EANM". - ECD: "attività basale" = 32 MBq (minimo raccomandato 110 MBq) - HMPAO: "attività basale" = 51.8 MBq (minimo raccomandato 110 MBq) - Dose somministrata = "attività basale" = x fattore (dalla tabella dosage-card)
Acquisizione	<u>Intervallo tra iniezione ed acquisizione</u> ≠ Questo intervallo deve essere standardizzato. Un intervallo massimo fino a 30 minuti circa è adeguato per entrambi i traccianti. <u>Posizionamento del paziente</u> ≠ il paziente deve urinare prima di essere posizionato sul lettino per assicurare la compliance e dopo il termine dell'esame per ridurre l'esposizione radioattiva, ≠ il paziente deve essere posizionato sul lettino con la testa disposta in maniera verticale ed allineata. Se l'allineamento non è perfetto si può correggere durante il post- processing. Il paziente deve essere istruito a non muoversi. L'immobilizzazione della testa è utile per minimizzare il movimento. <u>Strumentazione</u> ≠ gamma-camera a 2 o 3 teste con campo di vista medio-piccolo sono preferibili di gran lunga a gamma camere con 1 testa. ≠ Sono consigliati collimatori ad alta risoluzione e bassa energia (LEHR) o collimatori a risoluzione ultra alta e bassa energia (LEUHR) rispetto ai collimatori di uso generico ("general purpose"), meno adatti. Collimatori divergenti ("fan-beam") , quando disponibili, sono preferibili rispetto ai collimatori paralleli ("parallel hole") in quanto possiedono un migliore rapporto tra risoluzione spaziale e sensibilità. <u>Parametri di acquisizione:</u> ≠ raggio rotazionale: deve essere più breve possibile. Ottimale se < 15 cm. Evitare la rotazione delle testate attorno alle spalle ≠ matrice: 128x128 ≠ campionamento angolare: < 3° (per una rotazione totale di 360°) ≠ zoom: la dimensione del pixel di acquisizione deve essere di dimensioni pari al 33% - 50% della risoluzione spaziale attesa. È spesso necessario a tal fine un ingrandimento con zoom. ≠ modalità di acquisizione: l'acquisizione preferita è di tipo "step and shoot". L'acquisizione continua è meno utilizzata anche se in grado di ridurre leggermente la durata dell'acquisizione. ≠ numero di disintegrazioni: > 5 milioni (senza correzione per lo scatter) ≠ durata dell'acquisizione: dipende dal tomografo. È minore per un tomografo a 3 teste (circa 20-25 minuti, per 120 proiezioni, 40 proiezioni per testa, 20-25 s per proiezione) che per un tomografo a 2 teste (circa 30-35 minuti, per 120 proiezioni, 60 proiezioni per testa, 30 s per proiezione).
Interventi	<u>Stimolazione vasodilatatoria.</u> Le raccomandazioni sono riferite all'utilizzo di acetazolamide (Diamox). L'acetazolamide è un inibitore dell'anidasi carbonica ed induce un aumento del CBF nei vasi cerebrali normali. Nei vasi stenotici l'aumento di flusso è viceversa ridotto.

	≠ <u>Indicazioni:</u> - Valutazione della riserva cerebrovascolare in pazienti con TIA, stroke, stenosi o occlusione della carotide, malformazioni vascolari, valutazione della chirurgia carotidea, valutazione preoperatoria dello shunt carotideo selettivo durante endocarotidectomia, valutazione della riserva cerebrovascolare prima e dopo chirurgia cerebrovascolare o dopo posizionamento di stent. ≠ <u>Controindicazioni:</u> - Allergia ai sulfamidici. - Recente (< 3 giorni) stroke o emorragia cerebrale. - Pazienti con emicrania, in cui il farmaco può indurre un episodio (controindicazione relativa). ≠ <u>Dosaggio dell'acetazolamide:</u> - Adulti: 1000 mg per infusione lenta (3-4 minuti) - Bambini: 14 mg/kg di peso corporeo ≠ <u>Proprietà dell'acetazolamide:</u> - L'acetazolamide è un diuretico (i pazienti devono svuotare la vescica prima dell'esame). - Effetti collaterali: modesta vertigine, tinnito, parestesie periorali e raramente nausea e ipotensione posturale. Tutti questi effetti sono transitori. - Poiché l'utilizzo dell'acetazolamide per un studio perfusionale SPECT non è previsto dal foglio illustrativo, si ricade nell'utilizzo off-label di un farmaco, con le relative conseguenze. ≠ <u>Protocolli di studio</u> - L'iniezione del tracciante deve essere eseguita 15–20 minuti dopo l'iniezione dell'acetazolamide quando l'effetto vasodilatatorio del farmaco è massimo. - Lo studio prevede un'acquisizione basale ed una dopo stimolazione farmacologica. È preferibile eseguire i due studi in giorni separati per evitare la necessità di correggere per la radioattività residua. Si può eseguire indifferentemente prima lo studio basale o quello con acetazolamide. <u>Epilessia focale</u> ≠ Studi SPECT ictali: Il radiofarmaco deve essere iniettato appena possibile dopo l'inizio della crisi convulsiva tramite un accesso venoso posizionato precedentemente. La siringa contenente il radiofarmaco deve essere posizionata nella stanza di osservazione del paziente per assicurare un'iniezione quanto rapida possibile. I pazienti devono essere monitorati continuamente tramite video-elettroencefalogramma (EEG) per correlare il momento dell'iniezione al decorso della crisi epilettica. ≠ Studi SPECT interictali: Il monitoraggio video-EEG è importante anche per gli studi interictali per escludere l'occorrere di una crisi al momento d'iniezione. Lo studio interictale può dare utili informazioni complementari a quello ictale, ma è per se stesso insufficiente per finalità diagnostiche.
Elaborazione	<u>Controllo dei dati di proiezione.</u> ≠ È opportuno verificare l'assenza di artefatti nel sinogramma. <u>Ricostruzione</u> - Retroproiezione filtrata - Ricostruzione iterativa. I metodi di ricostruzione iterativa, ivi incluso il metodo OSEM possono fornire, rispetto alla retroproiezione filtrata, una ricostruzione più accurata. - Assicurarsi che il processo di ricostruzione includa tutto il cervello - Ricostruire i dati con la massima risoluzione spaziale. <u>Filtraggio</u> - I dati devono essere filtrati in tutte le 3 dimensioni spaziali - Devono essere utilizzati filtri passa-basso (ad es., Butterworth). Il cut-off e l'ordine del

	filtro sono variabili e dipendono da tipo di software, attività iniettata e giudizio del medico nucleare. L'utilizzo della "resolution recovery" o di filtri variabili nello spazio può dare origine ad inaccuranze. <u>Correzione per l'attenuazione tissutale</u> ≠ dev'essere sempre eseguita: - Utilizzo del coefficiente di correzione lineare secondo Chang (coefficiente di attenuazione del ^{99m}Tc, $\mu = 0.12\text{-}0.14\text{ cm}^{-1}$, con valori variabili a seconda del software utilizzato). È comunque consigliato eseguire dei controlli con fantocci per calcolare il valore effettivo per ciascun tomografo. È opportuno in questo senso avvalersi di un metodo di contornamento automatico se incluso nel software. Il contorno dovrebbe includere anche lo scalpo non solo il tessuto cerebrale. La corretta identificazione dei contorni deve essere eseguita su ciascuna fetta prima di applicare la correzione. <u>Correzione dello scatter</u> ≠ La correzione dello scatter aumenta il rapporto segnale rumore e dovrebbe essere applicata. Sono disponibili numerosi metodi sviluppati dalle diverse ditte. Il metodo più diffuso ("triple energy window correction") richiede l'acquisizione con una finestra a soglia bassa ed una finestra a soglia alta su entrambi i lati del fotopicco del ^{99m}Tc. <u>Riformattazione</u> ≠ Le immagini trasassiali devono essere riformattate sui tre piani ortogonali. Le immagini trasversali vengono riformattate avendo come piano di riferimento una precisa struttura anatomica, normalmente la linea AC-PC ("commessura anteriore – commessura posteriore"). Le immagini coronali e sagittali sono create ortogonalmente rispetto a quelle trasversali. ≠ A seconda dell'indicazione clinica possono essere utili riformattazioni secondo altri assi (ad es., secondo un asse parallelo all'asse lungo del polo temporale nella valutazione dell'epilessia o della malattia di Alzheimer). ≠ Elaborazioni tridimensionali (ad es., "volume rendering") devono essere utilizzate con cautela per il rischio di artefatti. <u>Valutazione semiquantitativa</u> ≠ Regioni di interesse possono essere utilizzate per valutazioni del CBF tra strutture controlaterali. ≠ La valutazione semiquantitativa è più adatta quando vengono eseguiti confronti all'interno dello stesso paziente (studi ictali vs. interictali, baseline vs. Acetozolamide, baseline vs. terapia farmacologica). ≠ Se si dispone di un database di soggetti di controllo normali, si raccomanda l'uso di tecniche di analisi voxel-by-voxel, quale SPM, che forniscono dati semiquantitativi in maniera indipendente dall'operatore.
Interpretazione	<u>Analisi visiva</u> ≠ Le immagini devono essere esaminate sulla consolle di elaborazione. Una stessa scala colori deve essere utilizzata per tutti i pazienti. ≠ L'interpretazione dell'immagine deve tener conto di informazioni strutturali ricavate dalla TC o dalla RM. Quando disponibile, la fusione di immagini SPECT con immagini TC/RM può portare utili informazioni. ≠ È utile quantificare il CBF in termini di deviazione standard rispetto ad una popolazione di controlli sani. Sono possibili le seguenti forme di analisi: - Regioni di interesse (ROI): le ROI possono essere usate per confrontare il CBF in una determinata area con il CBF dell'area controlaterale o di una regione di riferimento (es. cervelletto). - Normalizzazione spaziale e confronto pixel-by-pixel. A tal fine è necessario disporre di un database proprio di controlli sani studiati con lo stesso radiofarmaco, con esame acquisito con la stessa gamma camera e ricostruito con le stesse modalità. Alcuni software (es. SPM) consentono di eseguire un confronto statistico robusto anche per il singolo paziente e di ottenere una proiezione tridimensionale dei risultati ("surface rendering").

	- Analisi di sottrazione (dopo normalizzazione dei valori regionali di CBF a quelli globali o a quello di una regione di riferimento). Questo tipo di analisi è particolarmente utile nell'identificazione del focus epilettico mediante sottrazione del CBF interictale dal CBF ictale.
Report Finale	<u>Generalità.</u> ≠ Il referto deve contenere tutte le informazioni pertinenti al paziente, incluso il nome, la data di nascita, il nome del medico refertatore, il tipo e la data dell'esame, il tipo di radiofarmaco, la dose iniettata, la storia clinica ed un quesito clinico mirato. <u>Corpo del referto</u> ≠ Procedure e materiale: descrivere se la distribuzione del CBF è normale o no. Se il risultato è anormale, descrivere la sede ed il tipo di anomalia di captazione del tracciante. Può essere utilizzata la descrizione topografica (basata sulle aree di Brodmann) così come quella anatomica. La topografia vascolare può essere utile nei pazienti con malattia cerebrovascolare. Il referto deve rispondere in maniera precisa al quesito clinico. Quando presenti, fare riferimento a precedenti controlli. ≠ Quando appropriato riportare i fattori che possono aver ridotto sensibilità o specificità dell'esame, quali il movimento del paziente o la presenza di aree di ridotta perfusione inferiori alla risoluzione spaziale del tomografo. <u>Interpretazione e conclusione</u> ≠ Cercare di concludere il referto con una possibile diagnosi o con una diagnosi differenziale basata sui risultati della letteratura. Può essere opportuno ripetere l'esame dopo un certo periodo di follow-up oppure consigliare l'esecuzione di un esame complementare di tipo morfologico.
Controlli di qualità	≠ Si possono seguire le procedure pubblicate dall'EANM per le apparecchiature e relativamente ai radio farmaci quelle definite dalle NBPMN
Sorgente di errore	≠ Attivazione cerebrale non-intenzionale dovuta alla mancata osservanza della procedura da parte del paziente. ≠ Artefatti (movimento del paziente, artefatti dovuti alla gamma-camera). ≠ Interferenza da parte di farmaci che influenzano il CBF. ≠ Variabilità inter-soggetto. ≠ Scale di colori: l'utilizzo di scale non lineari può determinare una sovrastima del difetto di perfusione.

STUDIO DEL METABOLISMO CEREBRALE MEDIANTE ¹⁸F-FDG-PET

Indicazioni	≠ Diagnosi precoce di demenza (MCI) ≠ Diagnosi differenziale delle demenze: malattia di Alzheimer vs demenza fronto-temporale ≠ Grading metabolico tumorale ≠ Follow-up dei glomi a basso grado ≠ Diagnosi differenziale fra recidiva di eteroplasia ad elevato grading e radionecrosi ≠ Ricerca preoperatoria di focus epilettogeno ≠ Valutazione di esiti post-traumatici e vascolari ≠ Diagnosi differenziale fra morbo di Parkinson e parkinsonismi atipici (applicazione per uso off-label).
Controindicazioni	≠ Gravidanza ≠ Allattamento (sospensione dell'allattamento per 24 h)
Procedure pre-esame	<u>Prenotazione</u> ≠ In accordo con il medico inviante e in considerazione del quesito clinico, istruire il paziente sulla necessità o meno di sospendere ogni tipo di farmaco attivo sul sistema nervoso centrale. ≠ Istruire il paziente sulla necessità di mantenere il digiuno da 6 ore il giorno dell'esame. ≠ Valutare la glicemia prima della somministrazione del FDG (<160 mg/dl). Per pazienti con conosciuta intolleranza glucidica, programmare l'esame al mattino presto. Nei casi con valori di glicemia comunque superiori, rimandare il paziente al proprio medico affinché modifichi la terapia per ottenere un migliore compenso glicemico. In caso di paziente con diabete noto, vedi allegato ¹⁸F-FDG imaging PET in pazienti diabetici. ≠ Acquisire la storia familiare, lavorativa e clinica, del paziente, in particolare quella neurologica e psichiatrica, interventi chirurgici, chemioterapia e radioterapia, dinamica di eventuali traumi, risultati di eventuali test neuropsicologici ed EEG, immagini e risultati di indagini morfologiche (TC e RMN), terapia assunta e ora dell'ultima assunzione. ≠ Verificare l'assenza di claustrofobia, della capacità del paziente di rimanere sdraiato fermo sul lettino tomografico per tutta la durata dell'esame e della eventuale necessità di sedazione <u>Fase Pre-iniezione</u> ≠ Verificare il quesito clinico, la corretta comprensione da parte del paziente delle caratteristiche dell'esame che gli è stato richiesto e delle procedure a cui verrà sottoposto, firma del consenso informato. ≠ Peso e altezza; rilevamento della glicemia mediante glucometer
Precauzioni	≠ Osservanza delle abituali norme e raccomandazioni radioprotezionistiche.
Radiofarmaci e dosi	≠ La dose deve essere calibrata in funzione della strumentazione disponibile e dell'età del paziente. Adulti: dose media di riferimento 185 MBq ≠ L'acquisizione in 3D è fortemente raccomandata nei bambini. Il bambino ha una massa cerebrale relativamente maggiore (10%) rispetto a quella dell'adulto (3%), cosicché la percentuale di FDG captato è più alta. ≠ La via di somministrazione è quella endovenosa. È consigliabile utilizzare una cannula e somministrare il radiofarmaco a bolo lento (circa 20 sec). Far seguire la somministrazione del radiofarmaco da un flush di fisiologica.
Acquisizione	≠ È importante che le condizioni di iniezione siano sempre le stesse. ≠ Posizionare il paziente, per circa 10-15 minuti, sdraiato in un ambiente tranquillo, a temperatura adeguata e a luce soffusa (in alternativa si può utilizzare una mascherina oscurante).

	≠ Somministrare il radiofarmaco attraverso un dispositivo di infusione in modo che il paziente non si accorga dell'iniezione. ≠ È consigliabile che il paziente stia in ambiente tranquillo per tutto il periodo tra somministrazione e acquisizione (indispensabili sono almeno i primi 20 minuti) ≠ Per la ricerca preoperatoria di focus epilettogeno, eseguire una registrazione EEG continua già nella fase pre-iniettiva e mantenerla per almeno 20 minuti post-iniettivi. ≠ Se per l'acquisizione delle immagini è necessario sedare il paziente è bene che ciò avvenga nella fase post-iniettiva. Poiché lo scopo della sedazione è mantenere l'immobilità del paziente durante la fase dell'acquisizione delle immagini, la sedazione può essere eseguita poco prima della procedura di acquisizione. ≠ Acquisire le immagini dopo 45-60 minuti. Nello studio di patologie oncologiche, nel caso le prime immagini siano negative, può essere utile riacquisire immagini tardive (circa a 4 ore). ≠ Se si intende fare un'analisi semiquantitativa, utilizzando parametri come SUV e rapporti lesione/sostanza bianca e lesione/sostanza grigia, per la valutazione del grading tumorale è importante la standardizzazione dei tempi di acquisizione, la conoscenza della dose somministrata, il peso e l'altezza del paziente per la misura della superficie corporea. ≠ Posizionare il paziente, utilizzando un baschetto di contenimento, nel gantry. Può essere utilizzata la linea orbito-meatale per standardizzare la posizione della testa. ≠ Informare il paziente della necessità di evitare di muovere la testa. ≠ Per sistemi ibridi PET/TC, la TC viene usata per la correzione per l'attenuazione. I parametri di scansione possono variare in funzione del tipo di scanner. Generalmente per la TC si utilizzano 140 kV, 60-100 mA. Tempo di scansione generalmente 10 sec. Per la PET: Field of View di 30 cm, matrice almeno 128x128 (pixel 2-4 mm), tempo di acquisizione a seconda del sistema utilizzato (per PET/TC:10minuti). ≠ Algoritmo di ricostruzione FBP o con metodi iterativi (OSEM). Filtro Hanning, SheppLogan o Butterworth ≠ A seconda della risoluzione del sistema PET, una risoluzione spaziale di 4-6 mm FWHM permette di ottenere immagini con una risoluzione adeguata.
Elaborazione	≠ Orientare di routine l'intero volume usando dei landmark interni (linea intercommessurale), quindi secondo un piano che unisce il punto più anteriore del lobo frontale con il punto più posteriore del lobo occipitale. ≠ Altri tipi di riorientamento possono essere utili per un particolare quesito clinico (per esempio allineamento parallelo al giro temporale inferiore (circa -40° rispetto al piano standard), per la valutazione dell'epilessia. ≠ Se non si dispone di un software per la fusione delle immagini RM e TC/PET, può essere utile riallineare secondo i piani utilizzati nelle immagini morfologiche di confronto.
Analisi	≠ Le immagini vanno esaminate per la presenza di artefatti di movimento e attenuazione. ≠ Per una prima analisi della distribuzione del metabolismo corticale può essere utile osservare l'immagine Maximum Intensity Projection (MIP) in rotazione. ≠ Attenta valutazione di tutte le sezioni (transassiali, coronali e sagittali) è indispensabile. Le sezioni coronali sono fondamentali per la valutazione delle regioni temporali laterali e profonde, per la valutazione dei rapporti nuclei della base e masse tumorali e per la valutazione del sistema ventricolare lungo quest'asse. Attenzione alle sezioni transassiali superiori per la possibile presenza di asimmetrie anatomiche dei solchi soprattutto nei pazienti anziani (atrofia cerebrale) e che pertanto possono essere sede di significative asimmetrie di fissazione del tracciante. Tali asimmetrie vanno valutate in termini di estensione, entità e sviluppo nelle sezioni adiacenti, correlando le immagini TC corrispondenti. ≠ Per gli studi di oncologia, la disponibilità delle immagini morfologiche è indispensabile, in particolare per l'individuazione di lesioni di piccole dimensioni, poste vicino o dentro le regioni corticali, per l'assegnazione di aree apparentemente ipometaboliche dovute invece alla presenza di edema e/o a presenza di fenomeni di diaschisi. Se si possiede la possibilità di fondere immagini funzionali e morfologiche (RM), ciò è particolarmente utile per l'individuazione della porzione tumorale maggiormente attiva prima della biopsia

	stereotassica e per il planning della chirurgia di focus epilettogeni. ≠ Se è disponibile un dataset di controlli normali, è possibile applicare la normalizzazione stereotassica e l'approccio analitico basato sui voxel (SPM o 3D-SSP o sistemi simili disponibili in commercio), per individuare alterazioni del metabolismo in modo osservatore-indipendente e migliorare l'accuratezza diagnostica. È preferibile la raccolta di casi controlli mediante stessa metodica e stessa macchina. Ad ogni modo i risultati della comparazione con soggetti normali devono essere interpretati insieme all'analisi visiva e considerati quando maggiori di 2 deviazioni standard.
Interpretazione	Per valutare le immagini bisogna considerare: ≠ Quesito clinico ≠ Storia clinica ≠ Protocollo di acquisizione e macchina utilizzata ≠ Distribuzione fisiologica del tracciante ≠ Localizzazione anatomica dell'alterata concentrazione in relazione ai territori vascolari e funzionali ≠ Analisi semiquantitativa ≠ Correlazione con la clinica e con gli altri dati disponibili ≠ Cause che possono determinare falsi negativi ≠ Cause che possono determinare falsi positivi
Report Finale	≠ Il referto deve includere: - dati del paziente: data di nascita, peso e altezza, glicemia; - data di esecuzione e tipo di esame; - radiofarmaco utilizzato e la dose somministrata; - i parametri della TC (per i sistemi ibridi); - breve storia clinica e ben chiaro il motivo della richiesta dello studio. Nei casi in cui il quesito clinico non sia stato espresso con chiarezza, si suggerisce di contattare personalmente il clinico referente. ≠ Descrivere: - la procedura (protocollo di acquisizione, tomografo utilizzato, modalità 2D o 3D, descrizione dell'acquisizione delle immagini, procedure effettuate sul paziente come la sedazione e la registrazione EEG, annotandone il momento dell'esecuzione) - i risultati (localizzazione anatomica o funzionale delle alterazioni o delle lesioni, intensità di captazione o deficit, risultati quantitativi o semiquantitativi) - limiti: identificare i fattori che possono aver influenzato la sensibilità o specificità dell'esame (artefatti da movimento, lesioni piccole o corticali) - analisi comparativa con i dati clinici e strumentali ≠ Conclusioni: interpretazione di tutto il quadro concludendo per una conferma o meno del quesito diagnostico. Nel caso lo studio PET dimostri un tipico pattern per una determinata patologia, questo dovrebbe essere riportato nelle conclusioni come diagnosi più probabile o con una dizione del tipo "il risultato dell'esame PET è compatibile con l'ipotesi clinica di..." Se non è possibile, è consigliabile non esprimersi in una conclusione diagnostica. Quando indicato, per chiarire o confermare la diagnosi sospettata dovrebbero essere suggeriti studi aggiuntivi o un monitoraggio.
Sorgenti d'errore	≠ Piccole dimensioni delle lesioni ≠ Utilizzo di farmaci psicotropi e corticosteroidi ≠ Artefatti (da movimento, correlati alla macchina, insufficiente correzione per l'attenuazione, elaborazione non corretta) ≠ Presenza di valvole o drenaggi, sportelli ossei, fratture non consolidate (in particolare della base cranica).

SPECT CEREBRALE CON TRACCIANTI RECETTORIALI PRESINAPTICI (¹²³I-FP-CIT)

Indicazioni	≠ Diagnostica differenziale tra Parkinsonismi primitivi (Parkinson, MSA, PSP, CBD) e Parkinsonismi secondari (vascolari, iatrogeni, da idrocefalo etc.) o Tremore essenziale. ≠ Diagnostica differenziale tra Demenza a corpi di Lewy e Malattia di Alzheimer. ≠ Diagnosi precoce di parkinsonismo degenerativo. L'imaging funzionale con ¹²³I-FP-CIT è idoneo a rilevare la perdita delle terminazioni pre-sinaptiche nigro-striatali nella Malattia di Parkinson in fase precoce. ≠ Determinazione della severità di malattia. La concentrazione del radiofarmaco nei nuclei striati è correlata con lo stadio clinico e la severità della Malattia di Parkinson.																																																						
Controindicazioni	≠ Gravidanza ≠ Allattamento (sospensione dell'allattamento per 24 h) ≠ Incapacità del paziente a cooperare con la procedura																																																						
Procedure pre-esame	<u>Prenotazione</u> ≠ Verifica della appropriatezza del quesito clinico proposto. ≠ Raccolta delle informazioni anagrafiche, clinico-anamnestiche e strumentali inerenti il quesito clinico e verifica della presenza di esami di Imaging morfologico (TC/RM) recenti che escludano cause non funzionali di parkinsonismo. ≠ Verifica dell'assenza di claustrofobia, della capacità del paziente di rimanere sdraiato fermo sul lettino tomografico per tutta la durata dell'esame, e della necessità di sedazione, quest'ultima da effettuare almeno 1 ora prima della acquisizione della SPECT. ≠ Sospensione dei farmaci che possono interferire e quindi influenzare l'analisi visiva e semiquantitativa dell'uptake recettoriale (Tabella 1), fatta eccezione per quei casi nei quali si voglia studiare l'effetto di tali farmaci sui DAT. <table><tr><th>Classe Farmacologica</th><th>Farmaco</th><th>Commento</th></tr><tr><td>Cocaina</td><td></td><td>Può ridurre l'uptake del ¹²³I-FP-CIT</td></tr><tr><td>Anfetamine</td><td>d-Anfetamine</td><td></td></tr><tr><td></td><td>Metanfetamine</td><td>Può ridurre l'uptake del ¹²³I-FP-CIT</td></tr><tr><td></td><td>Metilfenidato</td><td></td></tr><tr><td>Stimolanti del SNC</td><td>Fentermina</td><td>Può ridurre l'uptake del ¹²³I-FP-CIT;</td></tr><tr><td></td><td>Efedrina</td><td>l'interferenza è verosimile se i farmaci vengono assunti sotto forma di compresse</td></tr><tr><td>Modafinil</td><td></td><td>Può ridurre l'uptake del ¹²³I-FP-CIT</td></tr><tr><td>Antidepressivi</td><td>Mazindolo</td><td></td></tr><tr><td></td><td>Bupropione</td><td>Può ridurre l'uptake del ¹²³I-FP-CIT</td></tr><tr><td></td><td>Radafaxina</td><td></td></tr><tr><td>Agonisti adrenergici</td><td>Fenilefrina</td><td>Può aumentare l'uptake del ¹²³I-FP-CIT;</td></tr><tr><td></td><td>Norepinefrina</td><td>l'interferenza è verosimile se i farmaci vengono somministrati per infusione ad alte dosi</td></tr><tr><td>Anticolinergici</td><td></td><td>La benztropina può ridurre il rapporto tra uptake striatale specifico e uptake non specifico; altri anticolinergici possono incrementare questo rapporto senza che questo sia apprezzabile alla analisi visiva</td></tr><tr><td>Oppioidi</td><td>Fentanil</td><td>Può ridurre l'uptake del ¹²³I-FP-CIT</td></tr><tr><td>Anestetici</td><td>Chetamine</td><td>Può ridurre l'uptake del ¹²³I-FP-CIT; di</td></tr><tr><td></td><td>PCP</td><td>interesse soprattutto per studi SPECT in animali, sebbene le chetamine ed il PCP possano essere utilizzati illecitamente</td></tr><tr><td></td><td>Isoflurano</td><td></td></tr></table>	Classe Farmacologica	Farmaco	Commento	Cocaina		Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT	Anfetamine	d-Anfetamine			Metanfetamine	Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT		Metilfenidato		Stimolanti del SNC	Fentermina	Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT;		Efedrina	l'interferenza è verosimile se i farmaci vengono assunti sotto forma di compresse	Modafinil		Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT	Antidepressivi	Mazindolo			Bupropione	Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT		Radafaxina		Agonisti adrenergici	Fenilefrina	Può aumentare l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT;		Norepinefrina	l'interferenza è verosimile se i farmaci vengono somministrati per infusione ad alte dosi	Anticolinergici		La benztropina può ridurre il rapporto tra uptake striatale specifico e uptake non specifico; altri anticolinergici possono incrementare questo rapporto senza che questo sia apprezzabile alla analisi visiva	Oppioidi	Fentanil	Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT	Anestetici	Chetamine	Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT; di		PCP	interesse soprattutto per studi SPECT in animali, sebbene le chetamine ed il PCP possano essere utilizzati illecitamente		Isoflurano	
Classe Farmacologica	Farmaco	Commento																																																					
Cocaina		Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT																																																					
Anfetamine	d-Anfetamine																																																						
	Metanfetamine	Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT																																																					
	Metilfenidato																																																						
Stimolanti del SNC	Fentermina	Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT;																																																					
	Efedrina	l'interferenza è verosimile se i farmaci vengono assunti sotto forma di compresse																																																					
Modafinil		Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT																																																					
Antidepressivi	Mazindolo																																																						
	Bupropione	Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT																																																					
	Radafaxina																																																						
Agonisti adrenergici	Fenilefrina	Può aumentare l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT;																																																					
	Norepinefrina	l'interferenza è verosimile se i farmaci vengono somministrati per infusione ad alte dosi																																																					
Anticolinergici		La benztropina può ridurre il rapporto tra uptake striatale specifico e uptake non specifico; altri anticolinergici possono incrementare questo rapporto senza che questo sia apprezzabile alla analisi visiva																																																					
Oppioidi	Fentanil	Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT																																																					
Anestetici	Chetamine	Può ridurre l'uptake del ¹²³ I-FP-CIT; di																																																					
	PCP	interesse soprattutto per studi SPECT in animali, sebbene le chetamine ed il PCP possano essere utilizzati illecitamente																																																					
	Isoflurano																																																						

Tabella 1. Farmaci che possono significativamente influenzare l'analisi visiva e semiquantitativa degli studi SPECT con ¹²³I-FP-CIT (Booij J, Kemp P. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35(2):424-38)

	CATEGORIA FARMACO	PRINCIPIO ATTIVO	T/2	MECCANISMO D'AZIONE
	LEGANTI IL TRASPORTATORE DELLA DOPAMINA	☐ Amfetamina ☐ Benztropina ☐ Bupropione ☐ Cocaina ☐ Fentermina ☐ Mazindolo ☐ Metilfenidato	1 - 50 ore	diminuita fissazione
	ANTIDEPRESSIVI: inibitori NON SELETTIVI della monoamino-ricaptazione	☐ Amitriptilina ☐ Clomipramina ☐ Desipramina ☐ Dosulepina ☐ Imipramina ☐ Maprotilina ☐ Nortriptilina ☐ Trimipramina	21 – 28 gg	diminuita fissazione
	ANTIDEPRESSIVI inibitori SELETTIVI della monoamino-ricaptazione	☐ Citalopram ☐ Escitalopram ☐ Fluoxetina ☐ Fluvoxamina ☐ Paroxetina ☐ Sertalina	15 – 37 ore	diminuita fissazione
	È suggerito un periodo di sospensione della assunzione dei farmaci interferenti pari ad almeno 5 volte l'emivita biologica del farmaco. Sebbene sia descritta un'interferenza del fumo di sigaretta con i siti DAT, questo effetto può essere considerato trascurabile ai fini dell'interpretazione dell'esame. I farmaci anti-Parkinson (e.g. L-DOPA, dopamino-agonisti, farmaci bloccanti i recettori NMDA, inibitori delle MAO-B ed inibitori delle COMT assunti a dosaggi standard) non interferiscono in modo significativo con il legame sui DAT e pertanto non è necessaria la loro sospensione. Attenzione però deve essere posta negli studi di follow-up intra- soggetto in relazione al possibile effetto di down-regulation sui DAT prodotto dalla L- DOPA. ⚠ Consegna al paziente delle informazioni inerenti la data di esecuzione dell'esame con ¹²³I-FP-CIT, lo svolgimento dell'esame, e le istruzioni circa la eventuale sospensione dei farmaci interferenti. <u>Fase di Pre-iniezione</u> ⚠ Verifica del quesito clinico, della corretta comprensione da parte del paziente delle caratteristiche dell'esame che gli è stato richiesto e delle procedure cui verrà sottoposto, firma del consenso informato. ⚠ Per il blocco della Funzione Tiroidea esistono varie opzioni, segnaliamo quelle più seguite nell'Allegato: Iodoprofilassi per l'Uso di Radiofarmaci a base di Radioiodio.			
Precauzioni	⚠ Osservanza delle norme e raccomandazioni radioprotezionistiche. ⚠ Continua supervisione del paziente durante la fase di acquisizione dell'esame.			
Radiofarmaci e dosi	⚠ [¹²³I]FP-CIT: [123I]N-ω-fluoropropil-2β-carbometossi-3β-(4-iodofenil) nortropano. ⚠ Il farmaco viene commercializzato pronto per l'uso. La dose negli adulti è tipicamente 185 MBq (150-250 MBq). La dose deve essere calibrata in funzione della strumentazione disponibile, comunque non inferiore a 111 MBq. Non esistono al momento indicazioni cliniche per l'utilizzo di questo radiofarmaco nei bambini; se indicato, la dose da somministrare deve seguire le raccomandazioni previste nelle linee guida pediatriche. ⚠ La via di somministrazione è quella endovenosa. Occorre introdurre una cannula nella vena del paziente, somministrare il radiofarmaco a bolo lento (circa 20 sec), e far seguire la somministrazione del radiofarmaco da un flush di fisiologica.			

	☞ Dosimetria: In tabella 2 è riportata la dosimetria del $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$ <table><tr><td></td><td colspan="2">ORGANO BERSAGLIO</td><td rowspan="2">Dose Efficace (mSv/MBq)</td></tr><tr><td></td><td>ORGANO</td><td>Dose Equivalente (mGy/MBq)</td></tr><tr><td>Adulti</td><td>Vescica</td><td>0.054</td><td rowspan="2">0.024</td></tr><tr><td></td><td>Polmone, Intestino</td><td>0.042</td></tr><tr><td>Bambini</td><td colspan="3">Dati non disponibili</td></tr></table> Tabella 2. Dosimetria $[^{123}\text{I}]\text{FP-CIT}$.		ORGANO BERSAGLIO		Dose Efficace (mSv/MBq)		ORGANO	Dose Equivalente (mGy/MBq)	Adulti	Vescica	0.054	0.024		Polmone, Intestino	0.042	Bambini	Dati non disponibili		
	ORGANO BERSAGLIO		Dose Efficace (mSv/MBq)																
	ORGANO	Dose Equivalente (mGy/MBq)																	
Adulti	Vescica	0.054	0.024																
	Polmone, Intestino	0.042																	
Bambini	Dati non disponibili																		
Acquisizione	☞ Da 3 fino a 6 ore dopo l'infusione ev. Si raccomanda di utilizzare sempre lo stesso intervallo di tempo al fine di poter confrontare i dati di captazione di soggetti differenti o dello stesso soggetto nel follow-up. ☞ E' raccomandato l'utilizzo di una gamma-camera a due o tre teste oppure di gamma-camera SPECT dedicate all'imaging cerebrale. E' sconsigliato l'utilizzo di gamma-camera a testa singola. ☞ Energia. 144 – 176 keV. ☞ Collimatori ad alta risoluzione, paralleli o fan beam. Nel caso di collimatori fan-beam è necessario tener conto, in particolare nel caso di analisi semiquantitativa, della diversa sensibilità in relazione alla distanza. ☞ Orbita circolare su 360°. ☞ Modalità di acquisizione di tipo step and shoot. ☞ Campionamento angolare non inferiore a 3° pari a 120 proiezioni. ☞ Raggio di rotazione: il minore possibile (< 18 cm). ☞ Matrice 128X128, zoom da 1.3 a 2 (pixel di 3-6 mm). ☞ Conteggi: da 1 a 3 milioni totali. ☞ Tempo/step: 45 sec/step. Non inferiore a 30 sec/step. ☞ Tempo totale di acquisizione. Dipende dal tipo di gamma-camera utilizzata. Nel caso di una 3 teste, il tempo totale è di circa 30 min (e.g. 120 proiezioni, 40 proiezioni per testa; 45sec/proiezione).																		
Elaborazione	☞ Correzione per l'uniformità ☞ Revisione dei dati di proiezione in cine loop prima di mandare via il paziente per verificare l'assenza di grossolani artefatti da movimento. Utile anche la valutazione del sinogramma. ☞ Ricostruzione tomografica mediante metodo di backprojection filtrata o con metodi iterativi. ☞ Filtro passa-basso e.g. filtro di Butterworth (cut off = 0.4 – 0.7, cicli/cm power = 7-10). Usare con cautela filtri tipo Metz o Wiener che possono produrre artefatti: è in ogni caso opportuno verificare il filtro prescelto utilizzando il fantoccio dedicato. ☞ Correzione per attenuazione con metodo di Chang (coefficiente di correzione lineare per ^{123}I: $\mu = 0.10 - 0.12 \text{ cm}^{-1}$). E' possibile utilizzare in alternativa una mappa di attenuazione misurata mediante acquisizione di uno scan trasmissivo o di una TAC. ☞ Riorientamento del volume cerebrale secondo la linea AC-PC o secondo il piano fronto-occipitale e creazione di sezioni assiali, coronali, sagittali. <u>Valutazione semiquantitativa.</u> ☞ Viene eseguita utilizzando la tecnica con regioni di interesse (ROI). Questa tecnica ha lo scopo di misurare il legame specifico del radiofarmaco sui siti DAT nel nucleo striato e nei singoli nuclei putamen e caudato. La tecnica prevede l'utilizzo di regioni di riferimento con assente o bassa densità recettoriale DAT (e.g. corteccia occipitale, cervelletto) necessarie per misurare il legame non specifico del radiofarmaco (background). ☞ In assenza della RM del paziente, è raccomandabile che le dimensioni (che deve essere almeno due volte l'FWHM) e la forma della ROI siano standardizzate mediante l'utilizzo																		

	di template costruiti in conformità a specifici atlanti cerebrali digitalizzati. In presenza della RM del paziente, la ROI può essere disegnata seguendo la morfologia dei nuclei striati del paziente. ≠ I valori di legame specifico [(conteggio medio della ROI del nucleo striato – conteggio medio della ROI del background/conteggio medio della ROI del background) del singolo paziente possono essere confrontati con quelli di soggetti normali, pari età, ottenuti utilizzando la stessa procedura di acquisizione ed elaborazione. L'utilizzo di valori di controllo da una database centrale, se da un lato riduce la necessità del singolo centro di creare un proprio gruppo di controllo, dall'altro impone al singolo centro l'esecuzione di studi su fantoccio per uniformare i propri dati con quelli del database centrale al fine di eseguire confronti ed ottenere dati che non siano influenzati da fattori metodologici. ≠ Nel caso di confronti intra-soggetto, ad esempio negli studi di follow-up prima e dopo terapia oppure di valutazione della progressione di malattia, i metodi di analisi basati sulla normalizzazione stereotassica del cervello del paziente ad un volume di riferimento sono da preferire in virtù della loro capacità di rivelare anche minime variazioni della densità recettoriale.
Interpretazione	<u>Analisi qualitativa o visiva.</u> ≠ Viene eseguita su tutte le sezioni ma, in particolare, su quelle transassiali, utilizzando sia le immagini a fetta singola, di spessore dell'ordine dei mm, sia le sezioni transassiali, di spessore di circa 2 cm e comprendenti l'intero volume dei nuclei caudato e putamen. L'analisi visiva ha lo scopo di valutare la presenza di una omogenea concentrazione del radiofarmaco nei nuclei striati. Nel caso di una concentrazione non omogenea, l'analisi fornisce informazioni sulla presenza di asimmetrie di lato (striato sn/dx, caudato sn/dx, putamen sn/dx, putamen/caudato) e su quali sono i nuclei maggiormente compromessi. Importante, l'analisi visiva può non tener conto della fisiologica riduzione della densità dei DAT con l'età, cosa che potrebbe erroneamente portare a sovrastimare tali riduzioni ed a considerare patologiche. Attenzione infine deve essere posta alla impostazione dei corretti limiti di soglia e saturazione delle immagini ed alla eventuale presenza di danni morfologici sui nuclei della base alla TAC/RM che potrebbero falsare la lettura delle immagini e portare a conclusioni non corrette. <u>Analisi semiquantitativa.</u> ≠ E' raccomandata per oggettivizzare il risultato della analisi visiva e per aiutare a dirimere i casi dubbi alla analisi visiva. Viene effettuata di norma sulle sezioni transassiali, preferibilmente di spessore tale da contenere l'intero volume del caudato e del putamen, con ROI standardizzate di dimensioni costanti (template) o individualizzate utilizzando la RM del paziente. L'interpretazione dei risultati della analisi semiquantitativa deve tenere in considerazione le correzioni messe in atto in fase di elaborazione (vedi elaborazione paragrafo A. 7). Essa si basa sul confronto tra i valori di uptake specifico del paziente con quelli di un database di riferimento correlato per età. Il legame per i DAT viene misurato per il nucleo striato nella sua interezza e per i singoli nuclei che lo compongono. In generale si valuta la presenza di simmetrie/asimmetrie di lato in base al rapporto di captazione specifica nei nuclei striati, la presenza di riduzioni dei siti DAT nei singoli nuclei valutando i valori di captazione specifica nella testa del nucleo caudato e nel nucleo putamen, ed il rapporto di captazione tra caudato e putamen.
Report Finale	≠ In generale il referto può essere suddiviso in cinque parti: la parte identificativa, la parte comprendente il quesito clinico, la parte strumentale dedicata alla descrizione della procedura, il corpo del report e le conclusioni. In generale, questi tre campi devono comprendere tutte le informazioni pertinenti all'esame, incluso le caratteristiche identificative del paziente che ha sostenuto l'esame, il nome e cognome del medico, del tecnico e dell'infermiere che hanno preso in carico il paziente, il tipo di esame, la data dell'esame e la sede in cui è stato eseguito, la strumentazione e le procedure utilizzate, il quesito clinico per cui è stato richiesto l'esame ed una sintesi della storia clinica del paziente, la descrizione delle immagini e le conclusioni diagnostiche in risposta al quesito clinico. ≠ Identificazione: E' la parte che comprende i campi che identificano il paziente, la struttura in cui si è svolto l'esame, la data dell'esame, il tipo di esame e la dose di ¹²³I- FP-CIT somministrata al paziente. I campi che generalmente identificano il paziente sono il nome, il cognome, la data di nascita, il numero di archivio con cui il paziente viene catalogato in Medicina Nucleare.

	≠ Quesito Clinico: E' la parte dedicata al quesito clinico ed alla compilazione della sintesi della storia clinica del paziente, incluso la effettuazione di indagini strumentali precedenti al ¹²³I-FP-CIT. ≠ La Procedura: E' la parte dedicata alla descrizione della strumentazione utilizzata e del protocollo di acquisizione dei dati. Nel caso di sedazione, occorre aggiungere il nome del farmaco utilizzato, la via di somministrazione, e il tempo di somministrazione rispetto alla tempistica di somministrazione del ¹²³I-FP-CIT. ≠ Il Corpo del Testo. E' la parte in cui si descrive l'esame sia un punto di vista visivo che semiquantitativo, specificando in quest'ultimo caso anche il tipo di analisi eseguita, l'eventuale confronto con database di normalità, l'eventuale utilizzo della RM del paziente etc. In dettaglio, in conformità a quanto precedentemente detto, l'analisi visiva deve specificare la presenza/assenza di una omogenea concentrazione del radiofarmaco nei nuclei striati, la eventuale presenza di asimmetrie di lato (striato sn/dx, caudato sn/dx, putamen sn/dx, putamen/caudato) e quali sono i nuclei maggiormente compromessi. L'analisi semiquantitativa deve fornire dei valori di concentrazione che confermino i risultati della analisi visiva o possano aiutare a decifrarli. In questa parte occorre inoltre specificare la eventuale presenza di fattori che possono aver limitato la sensibilità e la specificità dei risultati come ad esempio la presenza di artefatti da movimento. ≠ Le Conclusioni: E' la parte in cui si risponde in modo chiaro al quesito clinico proposto circa la riduzione o meno dei siti DAT e quindi sulla presenza/assenza di malattia dopaminergica pre-sinaptica nigro-striatale, specificando anche le strutture più affette, la severità della malattia, la lateralità e la concordanza con i dati clinici e strumentali del paziente. ≠ Al termine delle conclusioni devono essere riportati i dati che identificano gli operatori che hanno seguito il paziente durante il percorso diagnostico in Medicina Nucleare, e.g. nome cognome e firma del Medico Nucleare, nome e cognome del Tecnico che ha acquisito l'esame, nome e cognome dell'Infermiere che ha preparato il paziente e lo ha accompagnato nel percorso.
Sorgenti d'errore	≠ Artefatti da movimento del paziente, artefatti correlati alla strumentazione (ad esempio, non corretto centro di rotazione, difetti di uniformità della testa), artefatti correlati alle procedure di elaborazione ed analisi semiquantitativa dei dati (ad esempio, malposizionamento delle ROI), interferenze farmacologiche

STUDIO DELLE PLACCHE DI AMILOIDE MEDIANTE TRACCIANTI FLORURATI	
Premessa	Sono disponibili in Europa, e lo saranno nei prossimi mesi anche in Italia, diversi radiofarmaci fluorurati che hanno dimostrato buona affinità per la sostanza amiloide. Avendo l'utilizzo di questi traccianti una base comune e differenziandosi solo per alcune caratteristiche, si è preferito redigere queste linee guida procedurali con una parte in comune che verrà integrata con paragrafi specifici nel momento in cui i diversi traccianti saranno disponibili.
Indicazioni	≠ Considerato l'elevato valore predittivo negativo dell'esame e che la presenza di "falsi" positivi aumenta con l'età (10-15% a 65 aa oltre il 35% a 80 aa.), l'indagine è indicata purché siano contemporaneamente presenti tutte e tre le seguenti condizioni: a) Il paziente deve avere un deficit cognitivo confermato obiettivamente per mezzo di una batteria neuropsicologica standardizzata con test che dispongano di valori normali di riferimento nella popolazione italiana. b) La causa della compromissione cognitiva rimanga incerta al termine di una estesa valutazione compiuta da un Esperto in Demenze e Disordini Cognitivi correlati (come quelli che operano nelle Unità di Valutazione Alzheimer, UVA, o meglio i nuovi Centri per le Demenze e i Disordini Cognitivi –CDCD- come previsti dal nuovo Piano Sanitario Nazionale), e la diagnosi differenziale preveda che la malattia di Alzheimer (AD) sia una possibile causa. c) Lo specialista ritenga che conoscere se vi sia o meno amiloidosi cerebrale aumenti la certezza diagnostica e modifichi in modo sostanziale la gestione clinico-terapeutica del paziente, per questo intendendo non soltanto le decisioni farmacologiche ma anche i vantaggi in termini di pianificazione dei supporti non farmacologici, globalmente intesi. ≠ Nel caso siano presenti tali precondizioni l'indagine si ritiene appropriata nelle seguenti ipotesi: 1. Soggetti con Mild Cognitive Impairment (MCI), definito secondo i criteri NIA-AA (Albert et al., 2011), persistente o progressivo in un lasso di tempo di almeno 6 mesi, quando la diagnosi dello specialista rimanga dubbia al termine della procedura diagnostica che comprenda neuroimmagini morfologiche* ed eventualmente funzionali**. 2. Soggetti con MCI se l'incertezza diagnostica persiste quando l'insorgenza clinica presenti caratteristiche atipiche o dubbie, quando la causa può essere potenzialmente mista a causa di patologia cerebrovascolare rilevante o quando sussistano circostanze cliniche potenzialmente confondenti, effetti farmacologici, patologie sistemiche non adeguatamente controllate (i.e. diabete) . 3. Pazienti che soddisfino i criteri per 'AD possibile' secondo i criteri NIA-AA (McKhann et al., 2011) quando la diagnosi dell'esperto rimanga dubbia al termine della procedura diagnostica che comprenda neuroimmagini morfologiche* ed eventualmente funzionali** a causa di un quadro clinico non chiaro, inteso come i) decorso atipico, ii) decorso inusuale, iii) presentazione eziologicamente mista, ii) in presenza di condizioni di comorbidità che possono confondere l'interpretazione dei dati clinici e di neuroimmagine funzionale (ad esempio malattia cerebrovascolare, iperglicemia grave, altre malattie neurologiche concomitanti, la depressione poco responsiva al trattamento, farmaci che alternino le funzioni cognitive o le attività di vita quotidiana, e in caso di atrofia molto marcata (sia superficiale che profonda). 4. Pazienti con decadimento cognitivo o demenza progressiva e un'età di esordio precoce (≤65 anni) quando la diagnosi dell'esperto rimanga dubbia al termine della procedura diagnostica che comprenda neuroimmagini morfologiche* ed eventualmente funzionali

	5. Pazienti con sindromi focali (ad esempio: afasie, agnosie e aprassie progressive; sindrome cortico-basale) quando la diagnosi dell'esperto rimanga dubbia dopo neuroimaging strutturale e funzionale si voglia escludere patologia AD. ≠ L'uso di PET amiloide è inoltre ritenuto non raccomandato nelle seguenti condizioni: Pazienti che soddisfino i criteri per AD probabile (McKhann et al., 2011) e con tipica età d'esordio, DLB probabile, PDD probabile, angiopatia amiloide (in quanto la probabilità è già sufficientemente elevata –il dubbio è ritenuto marginale; nel caso di diagnosi differenziale tra queste forme, inoltre, la positività dell'esame PET amiloide non discrimina tra le specifiche patologie) Per la determinazione della severità e per il follow-up del disturbo cognitivo Per i soggetti asintomatici, anche se con familiarità per demenza e/o con presenza di uno o due alleli ε4 dell'apolipoproteina E (ApoE) Per pazienti che lamentano disturbi cognitivi se questi non vengano confermati dalla valutazione neuropsicologica obiettiva Come alternativa alla tipizzazione genetica in sospetti portatori di mutazioni genetiche autosomiche dominanti che causano la AD Per uso non medico (legale, assicurativo, screening per assunzione al lavoro). ≠ (Per maggiori dettagli, si vedano le Raccomandazioni intersocietarie (AIMN, SINDEM, SIP) pubblicate su Neurological Sciences 2015 (PMID: 25616445), di cui uno stralcio saliente in italiano sarà pubblicato sul notiziario AIMN nel corso del 2015).
Controindicazioni	≠ Gravidanza ≠ Allattamento
Procedure pre-esame	≠ È opportuno che la richiesta dell'indagine sia accompagnata da una relazione dello specialista che contenga le seguenti informazioni - Data inizio sintomi - Descrizione della sindrome clinica (decadimento cognitivo lieve o MCI o demenza, deficit preminente di tipo amnesico o non-amnesico, singolo dominio o multi-dominio) - Punteggio MMSE /30 ; - Descrizione delle comorbidità note; - Elenco dei farmaci psicoattivi prescritti, se del caso; - I risultati di imaging strutturale (RM o TC) - Risultato di eventuale PET con FDG o SPECT di perfusione - Risultato di eventuale SPECT con marcatore del DAT - Risultato di eventuale scintigrafia cardiaca con MIBG - Risultato di eventuale esame del liquor - Risultato di eventuali altri esami ritenuti rilevanti per il caso (EEG,...) - Risultati di test di laboratorio rilevanti (emocromo, profilo chimica, vit -12, TSH - ormoni tiroidei, etc); - Descrizione dei motivi per cui la causa del deterioramento cognitivo rimane incerta dopo il completamento di una valutazione clinica standard e trattamento di patologie concomitanti. ≠ A tal fine è disponibile un modulo di richiesta sul sito AIMN
Fase pre-iniezione	≠ Verificare il quesito clinico, la corretta comprensione da parte del paziente delle caratteristiche dell'esame che gli è stato richiesto e delle procedure a cui verrà sottoposto, firma del consenso informato.
Precauzioni	≠ Osservanza delle abituali norme e raccomandazioni radioprotezionistiche.
Dose	≠ La dose deve essere calibrata in funzione delle indicazioni del foglietto illustrativo, del tempo di acquisizione che si intende adottare e della strumentazione in uso, in modo da ottenere immagini di elevata qualità.

Acquisizione	⌘ Se per l'acquisizione delle immagini è necessario sedare il paziente è bene che ciò avvenga nella fase post-iniettiva. Poiché lo scopo della sedazione è mantenere l'immobilità del paziente durante la fase dell'acquisizione delle immagini, la sedazione può essere eseguita poco prima della procedura di acquisizione. ⌘ Posizionare il paziente, utilizzando un baschetto di contenimento, nel gantry. ⌘ Utilizzare la linea orbito-meatale per standardizzare la posizione della testa. Informare il paziente della necessità di evitare di muovere la testa. ⌘ Per sistemi ibridi PET/TC, la TC viene usata per la correzione per l'attenuazione. I parametri di scansione possono variare in funzione del tipo di scanner. ⌘ Generalmente per la TC si utilizzano 140 kV, 60-100 mA. Tempo di scansione generalmente 10 sec. Per la PET: Field of View di 30 cm, matrice almeno 256*256 (pixel 1-2mm). ⌘ Algoritmo di ricostruzione: metodi iterativi (OSEM o simili con almeno 80 iterazioni*subset) Filtro gaussiano FWHM 1-2mm. Se disponibili utilizzare protocolli di resolution recovery. ⌘ Nel caso, abbastanza frequente, di scarsa collaborazione del paziente può essere utile eseguire una acquisizione 'list-mode', ricostruire immagini di 1 min per selezionare il periodo di tempo in cui il paziente ha mantenuto l'immobilità e ricostruire quell'intervallo di tempo.
Elaborazione	⌘ Orientare di routine l'intero volume usando dei Landmark interni (linea intercommessurale), quindi secondo un piano che unisce il ginocchio anteriore del corpo calloso al ginocchio posteriore dello stesso sul piano sagittale e trans assiale e secondo un piano che unisce lo spazio interemisferico al midollo allungato sul piano coronale. ⌘ Ricostruire quindi le immagini sui tre piani con sezioni dello spessore di 2-3 mm
Analisi qualitativa	⌘ Le immagini vanno esaminate per la presenza di artefatti di movimento. Particolare attenzione va posta alla corretta sovrapposizione CT/PET per evitare errori dovuti a non corretta correzione per l'attenuazione. ⌘ Si consiglia fortemente di esaminare la qualità dell'esame immediatamente al termine dell'acquisizione perché la cinetica è tale da consentire la immediata ri-acquisizione nel caso la qualità sia tale da non rendere refertabile la prima acquisizione. In casi particolari è possibile ricorrere ad interventi farmacologici di sedazione prima di procedere alla seconda acquisizione.
Analisi semiquantitativa	⌘ Nella maggior parte dei casi la lettura qualitativa consente una valutazione binaria (positivo/negativo) con sufficiente sicurezza. Tuttavia in un certo numero di casi "incerti" e per il lettore meno esperto i metodi di valutazione semiquantitativa possono rappresentare un valido ausilio. ⌘ Inoltre tali metodi offrono il sicuro vantaggio di fornire un dato oggettivo e non operatore dipendente. Ovviamente se la qualità dell'immagine è scarsa ciò rappresenta un limite anche per i software di quantificazione. ⌘ Tali metodi basati su rapporti di concentrazione (SUVr) tra sostanza grigia cerebrale e sostanza grigia cerebellare o su metodi di valutazione del contrasto o altri in fase di validazione sono da considerarsi di ausilio alla refertazione.

Interpretazione	⚠ Per valutare le immagini bisogna considerare: Quesito clinico - Storia clinica - Protocollo di acquisizione e macchina utilizzata - Distribuzione fisiologica del tracciante - Localizzazione anatomica dell'alterata concentrazione - Analisi semiquantitativa se disponibile - Correlazione con gli altri dati clinici e strumentali - Cause che possono determinare falsi negativi - Cause che possono determinare falsi positivi
Report Finale	⚠ Il referto deve includere: dati del paziente: data di nascita, peso e altezza, data di esecuzione e tipo di esame; radiofarmaco utilizzato e la dose somministrata; i parametri della TC (per i sistemi ibridi); breve storia clinica e ben chiaro il motivo della richiesta dello studio. Nei casi in cui il quesito clinico non sia stato espresso con chiarezza, si suggerisce di contattare personalmente il clinico referente. ⚠ Descrivere: la procedura (protocollo di acquisizione, tomografo utilizzato, modalità 2D o 3D, descrizione dell'acquisizione delle immagini, procedure effettuate sul paziente come la sedazione, annotandone il momento dell'esecuzione) i risultati (localizzazione anatomica dell'accumulo del tracciante, intensità di captazione, eventualmente se si sono ottenuti dati quantitativi o semiquantitativi). ⚠ Limiti: identificare i fattori che possono aver influenzato la sensibilità o specificità dell'esame (artefatti da movimento, lesioni piccole, presenza di atrofia marcata)
Conclusioni	⚠ Interpretazione di tutto il quadro esprimendosi sulla presenza o assenza di amilodosi cerebrale. ⚠ In caso di negatività dell'esame è possibile commentare che l'assenza di accumulo del tracciante nella sostanza grigia renda assai improbabile la diagnosi di AD. ⚠ E' previsto che un esame possa essere moderatamente positivo o fortemente positivo, il che può essere riportato nelle conclusioni. ⚠ E' possibile che un esame sia borderline e anche questo può essere riportato nelle conclusioni.
INFORMAZIONI SPECIFICHE PER I DIVERSI RADIOFARMACI	
Florbetapir (Amyvid®)	Disponibile in flacone multidose
Acquisizione	⚠ Acquisire le immagini dopo 30-50 minuti. ⚠ Il timing risulta particolarmente importante per la valutazione semiquantitativa dato il relativamente rapido wash-out del tracciante. ⚠ In caso di necessità la scansione può essere effettuata anche a 60 min. aumentando il tempo di scansione. ⚠ Il tempo di acquisizione può variare a seconda del sistema utilizzato e della dose somministrata (dati di riferimento: 10 minuti per dose standard di 370 MBq).

Analisi qualitativa	⊘ Data la possibile presenza di accumuli parafisiologici intensi in sede extracerebrale (osso e tessuti molli) è necessario normalizzare l'intensità delle immagini (generalmente su talami o ponte). ⊘ È consigliata una prima valutazione con scala di grigi lineare che consente una agevole rilevazione del grado di contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca, mentre per esaminare le immagini di fusione PET-CT si consiglia una scala di colori tipo "spectrum" che consenta una facile distinzione dei colori tra il 40 e il 70 % del massimo. ⊘ Si consiglia di valutare inizialmente le sezioni trans assiali iniziando dal cervelletto usato come riferimento del contrasto tra sostanza bianca e grigia e risalendo verso il vertice.
Criteri di positività	⊘ Deve essere valutato il contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca sulle singole sezioni; viene valutata positiva la perdita di contrasto che si estende su almeno una circonvoluzione ed è presente su almeno due lobi diversi nello stesso emisfero o in due emisferi (purché non simmetriche), ad esempio: frontale destro e parietale destro o frontale destro e temporale sinistro. ⊘ Una sola area di perdita di contrasto può essere sufficiente a definire una scansione positiva solamente se la captazione corticale è più elevata della captazione della sostanza bianca. ⊘ Si consiglia di verificare controllando sui tre piani e sulle immagini di fusione ponendo particolare attenzione alla presenza di atrofia visibile alla TC o a esame eseguito in precedenza TC o RM, purché a breve distanza di tempo. ⊘ Particolare attenzione va posta all'analisi di alcune aree in quanto sede tipica di accumulo di sostanza amiloide nella AD: giro frontoorbitario, precuneo e cingolato posteriore, temporale laterale, parietale e nuclei caudati. ⊘ È opportuno che queste aree vengano attentamente esaminate sui tre piani ortogonali.
FlorBetaben (NeuroCeq®)	⊘ Disponibile in flacone monodose ⊘ Dose media di riferimento: 300 MBq (Max 360 Min. 260). Tale dose può essere variata in funzione della strumentazione ed eventualmente del peso del paziente, anche se la casa farmaceutica non raccomanda aggiustamenti per il peso. ⊘ La via di somministrazione è quella endovenosa. È consigliabile utilizzare una cannula e somministrare il radiofarmaco a bolo lento (circa 20 sec). Far seguire la somministrazione del radiofarmaco da un flush di soluzione fisiologica. Il farmaco è in soluzione alcoolica e aderisce facilmente alle pareti di plastica per cui è consigliabile preparare la dose subito prima della somministrazione.
Acquisizione	⊘ Acquisire le immagini dopo 90 minuti. ⊘ Il timing risulta particolarmente importante per la valutazione semiquantitativa dato il relativamente rapido wash-out del tracciante. ⊘ Il tempo di acquisizione può variare a seconda del sistema utilizzato e della dose somministrata (dati di riferimento: 20 minuti per dose standard di 300 MBq)
Analisi qualitativa	⊘ Data la possibile presenza di accumuli parafisiologici intensi in sede extracerebrale (osso e tessuti molli) è necessario normalizzare l'intensità delle immagini (generalmente su talami o ponte). ⊘ È consigliata una prima valutazione con scala di grigi lineare che consente una agevole rilevazione del grado di contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca, mentre per esaminare le immagini di fusione PET-CT si consiglia una scala di colori tipo "spectrum" che consenta una facile distinzione dei colori tra il 40 e il 70 % del massimo. ⊘ Si consiglia di valutare inizialmente le sezioni trans assiali iniziando dal cervelletto usato come riferimento del contrasto tra sostanza bianca e grigia e risalendo verso il vertice.

Criteri di positività	⚡ Deve essere valutato il contrasto tra sostanza grigia e sostanza bianca adiacente. Viene considerata moderatamente positiva una scansione che abbia una sola area o aree più piccole di captazione uguali o superiori rispetto alla sostanza bianca, coinvolgendo però la maggior parte delle sezioni all'interno della rispettiva regione. Viene considerata nettamente positiva una scansione che abbia una ampia area confluyente di captazione uguale o superiore a quella della sostanza bianca e che coinvolge l'intera regione, compresa la maggior parte delle sezioni all'interno della rispettiva regione. ⚡ Si consiglia di verificare controllando sui tre piani e sulle immagini di fusione ponendo particolare attenzione alla presenza di atrofia visibile alla TC o a esame eseguito in precedenza TC o RM, purché a breve distanza di tempo. Particolare attenzione va posta all'analisi di alcune aree in quanto sede tipica di accumulo di sostanza amiloide nella AD: giro frontoorbitario, precuneo e cingolato posteriore, temporale laterale, parietale e nuclei caudati. È opportuno che queste aree vengano attentamente esaminate sui tre piani ortogonali.
Flutemetamol (Vyzamil®)	⚡ Disponibile in flacone multidose ⚡ Dose media di riferimento: 185 MBq. Tale dose può essere variata in funzione della strumentazione ed eventualmente del peso del paziente, anche se la casa farmaceutica non raccomanda aggiustamenti per il peso. ⚡ La via di somministrazione è quella endovenosa. È consigliabile utilizzare una ago-cannula e somministrare il radiofarmaco a bolo lento (circa 40 sec). Far seguire la somministrazione del radiofarmaco da un flush di sol. fisiologica. Il farmaco è in soluzione alcoolica e aderisce facilmente alle pareti di plastica per cui è consigliabile preparare la dose subito prima della somministrazione.
Acquisizione	⚡ Acquisire le immagini dopo 90 minuti. Il timing risulta particolarmente importante per la valutazione semiquantitativa dato il relativamente rapido wash-out del tracciante. Il tempo di acquisizione può variare a seconda del sistema utilizzato e della dose somministrata (dati di riferimento: 20 minuti per dose standard di 185 MBq).
Analisi qualitativa	⚡ E' necessario normalizzare l'intensità delle immagini su ponte). È consigliata una prima valutazione con scala di colori tipo Sokoloff, Rainbow o similari che consenta una facile distinzione dei colori tra il 40 e il 70 % del massimo. ⚡ Confrontare l'intensità del segnale della sostanza grigia corticale con il segnale di massima intensità della sostanza bianca. Le immagini devono essere visualizzate in maniera sistematica iniziando dal livello del ponte-cervelletto e scorrendo verso l'alto, prestando particolare attenzione ai lobi frontali e cingolato anteriore, ben evidenti in transassiale e sagittale, cingolato posteriore e il precuneo, ben evidenti in sagittale e coronale, temporo-parietali e insula, in assiale e coronale, temporali laterali in transassiale ed in coronale e caudato in assiale ed in sagittale.
Criteri di positività	⚡ L'interpretazione delle immagini viene effettuata visivamente confrontando le attività della sostanza grigia della corteccia con quelle della sostanza bianca corticale adiacente. - Una regione è considerata negativa (normale) se il segnale del tracciante nelle regioni corticali è chiaramente inferiore rispetto alla sostanza bianca adiacente e di intensità simile alle regioni del cervelletto ricche di sostanza grigia - Una regione è considerata positiva (anomala) se il segnale del tracciante nelle regioni corticali appare della stessa intensità di segnale o di intensità maggiore rispetto alla sostanza bianca adiacente e maggiore delle regioni del cervelletto ricche di sostanza grigia ⚡ E' sufficiente che una delle regioni sovra-elencate sia chiaramente positiva (anomala), perché l'indagine sia classificata come positiva (anomala). Altrimenti essa deve essere classificata come negativa (normale).

Nota finale	I foglietti illustrativi dei prodotti farmaceutici devono comunque essere consultati attentamente a complemento di queste linee guida per il corretto uso del radiofarmaco e della metodica. La limitata esperienza nella PET con traccianti per l'amiloide sul territorio nazionale rende queste linee guida temporanee e perfettibili. Esse saranno riviste ed aggiornate quando, dopo la commercializzazione dei radiofarmaci, sarà maturata una maggiore esperienza nelle fasi di acquisizione, elaborazione, lettura e semi-quantificazione dell'esame.
--------------------	--