

Un flash dal Corso di Aggiornamento in Neurologia dell'AIMN a Pesaro – settembre 2013. Corso base.

A cura del Gruppo di Studio di Neurologia dell'AIMN.

Data la presenza di numerosi medici specializzandi, il corso “base” di Pesaro 2013 è stato anche l'occasione per rivedere assieme le linee guida fondamentali in neurologia nucleare e di commentarle con gli esperti. In particolare si è scelto di basare la discussione sul confronto tra le “raccomandazioni procedurali in neurologia” dell'AIMN (versione 6/2012 a cura del Gruppo di Studio di Neurologia) e le pubblicazioni della EANM (Brain Imaging using [18F]FDG – 2009; Brain Neurotransmission SPET using 123I-labelled Dopamine D2 Receptor Ligands – 2009; Brain Neurotransmission SPET using 123I-labelled Dopamine Transporter Ligands – 2009; Brain Perfusion SPET using 99mTc-labelled Radiopharmaceutical – 2009) e della Society of Nuclear Medicine americana (Brain Death Scintigraphy 2.0 – 2012; Dopamine Transporter Imaging with 123I-Ioflupane SPECT 1.0 – 2011; FDG-PET Brain Imaging 1.0 – 2009; Brain Perfusion Single Proton Emission Computed Tomography Using Tc-99m Radiopharmaceuticals 3.0 – 2009). È interessante notare ed è fonte di soddisfazione per il gruppo di studio di neurologia nucleare che la linea guida italiana è la più recente ed aggiornata.

Nell'esposizione e nella discussione di ciascuna delle metodiche trattate è stata posta particolare attenzione alla preparazione del paziente e alla procedura di acquisizione sottolineando gli aspetti pratici (farmaci interferenti, matrici e tempi di acquisizione, cenni alla modalità di ricostruzione ecc.). Ove ritenuto necessario (per es. ¹²³I-Ioflupano, ¹⁸F-FDG) sono stati approfonditi gli aspetti relativi all'acquisizione del paziente che possono avere una influenza significativa sulla quantificazione e semiquantificazione. Infine sono stati brevemente discussi alcuni aspetti relativi alla acquisizione del paziente pediatrico sottolineando le differenze procedurali con lo studio nell'adulto.

1. Fondamenti Fisici PET e SPECT per gli studi cerebrali.

La qualità delle immagini è fondamentale negli studi SPECT e PET in ambito cerebrale, indipendentemente dal fatto che la loro analisi sia di tipo qualitativo o quantitativo. Nel secondo caso è importante, inoltre, l'accuratezza del dato estrapolato dalle immagini su cui spesso si basa la diagnosi. È necessario, quindi, essere ben consapevoli di quali siano i parametri che possano influenzare il risultato di un'indagine cerebrale.

In quest'ottica, il parametro più importante è senz'altro la risoluzione spaziale, che definisce la capacità del sistema di imaging di rivelare accumuli di radioattività di piccole dimensioni. Da questa dipende l'effetto volume parziale (PVE), cioè l'effetto per cui una sorgente di dimensioni piccole rispetto alla risoluzione spaziale (diametro < 2FWHM), risulta apparentemente più grande e con una concentrazione di attività inferiore alla realtà. Peggiora la risoluzione spaziale del sistema e maggiore è la dimensione delle strutture interessate da tale effetto. Nelle acquisizioni SPECT la risoluzione spaziale dipende principalmente dal tipo di collimatore usato e dalla distanza tra sorgente e collimatore. In ambito cerebrale, in cui gli isotopi impiegati sono principalmente ^{99m}Tc e ^{123}I , è possibile utilizzare collimatori LEHR, LEUHR o Fan Beam. La scelta fra collimatori LEHR e LEUHR, entrambi a fori paralleli, è frutto di un compromesso fra efficienza e risoluzione spaziale. I collimatori FanBeam garantiscono invece, a parità di risoluzione spaziale, una maggiore efficienza. L'efficienza del sistema è un altro parametro molto importante da considerare perché da essa dipende, a parità di tempo di acquisizione, il numero totale di conteggi acquisiti. Maggiore è il numero di conteggi, minore sarà l'errore statistico ad esso associato (statistica di Poisson), con importanti conseguenze sul rumore nelle immagini e sull'incertezza del dato quantitativo.

La dimensione del pixel è uno dei parametri di acquisizione che influenza la risoluzione spaziale del sistema. Quest'ultima migliora, ad esempio, aumentando lo zoom applicato in acquisizione: non è però opportuno scegliere un pixel troppo piccolo in quanto questo ridurrebbe il numero di conteggi per pixel, determinando un aumento dell'errore statistico corrispondente. Un buon compromesso è dato dallo scegliere una dimensione del pixel pari a circa un terzo della risoluzione spaziale.

Altri due effetti da considerare nel caso in cui sia necessaria un'analisi quantitativa dell'immagine sono l'attenuazione e la diffusione dei fotoni all'interno del paziente. L'utilizzo del metodo di Chang per la correzione dell'attenuazione in ambito cerebrale è favorito dall'assenza di grosse disuniformità. Tale metodo garantisce una sufficiente accuratezza, a patto di utilizzare un coefficiente di attenuazione specificamente determinato per la configurazione gammacamera-collimatore utilizzata e di porre attenzione al posizionamento delle ROI di contornamento del cranio. Lo scatter dei fotoni può essere corretto utilizzando il metodo della doppia (o tripla) finestra, sottraendo all'immagine di fotopicco l'immagine di scatter moltiplicata per un opportuno fattore. Questo tipo di compensazione da un lato migliora la risoluzione spaziale, dall'altro riduce il numero di conteggi/pixel, facendo così aumentare il rumore statistico.

Un esempio di esame SPECT da cui si può estrarre una informazione quantitativa è lo studio cerebrale con ^{123}I -FPCIT, in cui, il valore dello Specific Binding Ratio (SBR), definito come il rapporto tra il conteggio medio nei gangli della base (al netto del fondo) e il conteggio medio del fondo, è un indicatore della malattia di Parkinson e della sua gravità. Il software Basal Ganglia, disponibile gratuitamente on line, è un valido strumento per determinare questo rapporto; inoltre esso include un database dei valori di SBR ottenuti per pazienti normali in funzione dell'età. Il valore di SBR fornito dal BasalGanglia dipende, oltre ovviamente che dalle condizioni del paziente, dal sistema di acquisizione (gammacamera-collimatore), dai parametri impostati (dimensione del pixel, raggio di rotazione, etc) e dall'applicazione o meno della correzione per l'attenuazione o per lo scatter. È stato però osservato che, indipendentemente dalla configurazione utilizzata, il parametro da cui in ultima analisi dipende la risposta del software

BasalGanglia è la risoluzione spaziale tomografica del sistema: il valore dell'SBR varia linearmente con la risoluzione spaziale, secondo una relazione ben definita, che dipende dal tipo di correzione (attenuazione e/o scatter) applicata all'immagine. La conoscenza del valore di risoluzione spaziale tomografica del proprio sistema permette di riportare il valore di SBR a quello che si sarebbe ottenuto nella configurazione standard del database di normali incluso nel software BasalGanglia.

Nel caso di acquisizioni PET i problemi di quantificazione sono di gran lunga ridotti grazie alla migliore risoluzione spaziale (minore effetto volume parziale), alla possibilità di effettuare una correzione per l'attenuazione più accurata (basata sul dato CT) e alla correzione per lo scatter inclusa nel processo di ricostruzione.

2. L'argomento principale del Corso: le demenze.

Le demenze comprendono un varietà di patologie che hanno un impatto notevole in termini socio-sanitari, sia perché colpiscono un numero sempre più alto di famiglie, sia perché richiedono una rete integrata qualificata di servizi sanitari e socio-assistenziali. Esse rappresentano una delle maggiori cause di disabilità. Dato il progressivo invecchiamento della popolazione generale, sia nei paesi occidentali sia in quelli in via di sviluppo, è facile ritenere che queste patologie possano diventare in tempi brevi un problema sempre più rilevante in termini di sanità pubblica. Infatti, il maggior fattore di rischio associato all'insorgenza delle demenze è l'età.

Un'accurata diagnosi differenziale tra la degenerazione lobare fronto temporale (FTLD) e la malattia di Alzheimer (AD), fra la variante posteriore di questa ultima forma e la demenza a corpi di Lewy (LBD) può essere difficile data la marcata sovrapposizione clinica e anatomica tra le condizioni. Molti pazienti identificati come affetti da FTLD all'autopsia vengono spesso diagnosticati come affetti da AD nel corso della loro vita, e viceversa il 10%-40% dei pazienti clinicamente diagnosticati come FTLD durante la vita risultano casi di AD alle indagini post-mortem. La possibilità di differenziare accuratamente le differenti forme di malattia dementigena ha però importanti implicazioni per la prognosi e il trattamento sintomatico delle varie condizioni.

Vista la rilevanza del problema, scopo della sessione di lavoro è stata quella di tentare di uniformare le procedure che portino a una diagnosi condivisa, tramite la presentazione di casi clinici. La guida alla risoluzione dei casi aveva lo scopo di ridurre la variabilità d'uso e interpretazione delle varie procedure di neuroimaging, mirando a definire il ruolo delle tecniche di imaging nella diagnosi e nel follow up delle principali malattie che causano demenza. Nella presentazione dei casi, ampio spazio è stato dato alla raccolta anamnestica, alla valutazione neuropsicologica, ai dati bio-umoral e all'interpretazione e utilità degli esami morfologici, quali la TC e la RM dell'encefalo. Alle conclusioni diagnostiche si è giunti prendendo in considerazione tutti i parametri e discutendo con i discenti delle differenti problematiche interpretative, contribuendo alla crescita bidirezionale in esperienza.

3. Principali caratteristiche clinico-neuropsicologiche dei disturbi cognitivi.

Le patologie neurologiche o sistemiche che possono causare disturbi cognitivi sono molteplici e i quadri neuropsicologici che ne risultano hanno a volte caratteristiche

simili ('overlap') ma spesso presentano caratteristiche peculiari che possono aiutare nella discriminazione tra le varie eziologie. Per cominciare dalla m. di Alzheimer (AD), senz'altro la causa più frequente, il deficit caratteristico nelle forme tipiche è quello che riguarda la memoria episodica, sia verbale che spaziale. Il paziente non ricorda cosa è stato detto poco prima (per cui richiede la stessa cosa più volte) o cosa ha fatto ore prima (ad esempio cosa ha mangiato la sera precedente). Caratteristico della AD il fatto che nemmeno con un aiuto semantico il paziente è in grado di ricordare (hai mangiato un frutto: che frutto?). Nelle forme atipiche invece il disturbo di memoria può essere modesto e possono prevalere deficit da disfunzione 'neocorticale', in opposizione al deficit di memoria incentrato sulla disfunzione ippocampale. Queste forme prevalgono con l'insorgenza 'presenile' e includono i disturbi non fluenti del linguaggio ('afasia logopenica'), il deficit visuocostruttivo della atrofia corticale posteriore, le aprassia isolate o accompagnate da deficit motori asimmetrici (a tipo sindr. cortico-basale). Nei casi tipici le funzioni esecutive, l'attenzione ed il linguaggio sono relativamente risparmiati nelle fasi iniziali della malattia, mentre il deficit visuocostruttivo se presente non è in genere preminente. Per contro, il deficit visuocostruttivo e le fluttuazioni dell'attenzione sono caratteristici della demenza a corpi di Lewy, mentre il deficit delle funzioni esecutive e della flessibilità cognitiva sono caratteristici delle demenze fronto-temporali (FTD). Le FTD rappresentano in realtà un gruppo di malattie che comprendono la variante comportamentale (bv-FTD) e le afasie progressive primarie (PPA), di tipo fluente e non fluente. Nella bv-FTD prevalgono, all'inizio della malattia, i disturbi comportamentali e spesso le scale neuropsicologiche, come il MMSE, sono inadatte a mostrare la compromissione cognitiva che pure è presente. A questo scopo si usano test più specifici per il ragionamento astratto (come il Wisconsin card sorting test). I disturbi comportamentali possono essere di tipo 'negativo', come la depressione, l'apatia e il mutacismo se prevale l'interessamento della corteccia dorsolaterale prefrontale, oppure di tipo 'positivo' come disinibizione, aggressività e delirio/allucinazioni se prevale l'interessamento della corteccia orbito-frontale. Nella PPA prevale il disturbo del linguaggio di tipo fluente con alterazione della comprensione verbale se la compromissione prevalente è del lobo temporale dell'emisfero dominante per il linguaggio (spesso ma non sempre il sinistro) a configurare la variante 'demenza semantica' mentre è di tipo non fluente nella forma agrammatica con interessamento prevalente della parte infero-laterale del lobo frontale dominante. Nel caso di deficit cognitivo di natura vascolare in cui il danno sia diffuso o multifocale nella sostanza bianca biemisferica i deficit prevalenti riguardano le funzioni esecutive e in particolare i test 'a tempo' in cui si evidenzia la lentezza nello svolgimento del test. Non vanno dimenticate alcune frequenti situazioni cliniche in cui in genere predomina il deficit cognitivo un deficit dell'attenzione con marcata lentezza nello svolgimento dei compiti. E' il caso tipico della encefalopatia metabolica, tipicamente epatica o renale, ma anche dell'ipotiroidismo e della incongrua somministrazione di farmaci, primi fra tutti le benzodiazepine nel paziente anziano. Anche altre cause come l'idrocefalo normoteso si caratterizzano per deficit esecutivi e per l'aprassia della marcia. Altre condizioni patologiche che possono mimare un deficit cognitivo ma che in realtà determinano un'alterazione dello stato di coscienza, transitorio e quindi potenzialmente reversibile, sono ad esempio l'iposodiemia e l'ipo- o iperglicemia.

4. Quadri medico nucleari nei principali disordini cognitivi: Take home messages

4.1. M. Di Alzheimer (AD):

-I nuovi criteri diagnostici (in corso di validazione clinica) per la prima volta hanno disgiunto la diagnosi di AD dalla presenza di demenza. In presenza di paziente lieve, ma progressivo deficit di memoria episodica (MCI amnestico) e' possibile porre diagnosi di AD se vi e' positività di uno o più biomarcatori. La FDG PET e' uno di questi. Gli altri biomarcatori disponibili sono Amyloid PET, A β 42 e PhosphoTau e risonanza magnetica morfologica.

-MRI ed FDG PET sono caratterizzati da un noto mismatch proprio in relazione alla sede di evidenza del danno. Mentre la risonanza mette in evidenza l'atrofia dell'ippocampo, la FDG PET nelle fasi iniziali di malattia mette in evidenza soprattutto un pattern di ipometabolismo temporale laterale, parietale posteriore ed a carico di precuneo e cingolo posteriore. A suddetto mismatch sono sottese ragioni tecniche (peggior risoluzione della PET) e fisiopatologiche (la FDG PET misura il consumo di glucosio che avviene massimamente a livello sinaptico e gli assoni lunghi ippocampali terminano proprio a livello della corteccia parietale e del cingolo posteriore). Per favorire la valutazione dell'ipometabolismo ippocampale e' preferibile valutare le immagini secondo l'asse ippocampale (circa 30° inclinato verso l'alto rispetto all'orbito-meatale) e valutare le immagini anche in sezione coronale.

- Genotipo ApoE, età, scolarità, complessità occupazionale sono fonti di variabilità della severità dell'ipometabolismo all'interno dei pazienti AD. Più marcato ipometabolismo (maggiormente concentrato nelle regioni posteriori neocorticali) e' infatti caratteristico delle forme ad insorgenza precoce, del paziente con elevate scolarità/complessità occupazionale e dei portatori di alleli Apoe ϵ 4.

4.2. Degenerazione/Demenza Fronto-Temporale (FTD):

-Pattern caratteristici dei principali sottotipi: a. Variante comportamentale (circa il 50% dei casi) -> ipometabolismo frontale e temporale anteriore; b. Demenza Semantica -> ipometabolismo temporale; c. Afasia non Fluente Progressiva -> ipometabolismo frontale laterale sinistro e fronto-insulare.

-Uso della FDG per supportare la diagnosi differenziale con l'AD: nei casi dubbi (oltre alla possibilità di utilizzare altri biomarcatori quali amyloid PET o liquor) e' utile valutare il giro del cingolo: nell'AD e' massimamente coinvolto quello posteriore nella FTD quello anteriore.

-Allo spettro della FTD appartengono anche due parkinsonismi atipici: la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e la degenerazione/sindrome corticobasale (CBS/CBD). Anche per la diagnosi differenziale di queste patologie dagli altri parkinsonismi, la FDG PET ha dimostrato elevata accuratezza (superiore al 123I-IBZM).

-Pattern caratteristico della forma classica di PSP: ipometabolismo in sede frontale mediale, 2/3 anteriori del giro del cingolo, nuclei della base e mesencefalo.

CBS/CBD (pur con ampia variabilità): ipometabolismo fronto-temporo-parietale e dei nuclei della base fortemente asimmetrico nell'emisfero corticale controlaterale a quello corporeo in cui prevalgono i sintomi.

4.3. Demenza a corpi di Lewy (DLB):

-la provata elevata accuratezza diagnostica della SPECT per l'imaging del trasportatore della dopamina (DAT) per la DD AD/LBD ha fatto sì che questo imaging sia stato ufficialmente incluso come "suggestive feature" nei nuovi criteri diagnostici di McKeith nel 2005.

-Sta, inoltre, acquisendo crescente interesse l'uso della scintigrafia miocardica con ^{123}I -MIBG per la diagnosi differenziale con l'AD specie nei pazienti in cui l'unico "core feature" sia rappresentato dal parkinsonismo. Peraltro questa tecnica necessita di uno sforzo di standardizzazione ed è viziata dalla possibile interferenza con altre patologie come neuropatia diabetica, infarto miocardico ed insufficienza cardiaca.

-FDG PET: nella LBD dimostra un caratteristico pattern di ipometabolismo occipitale laterale (la cui specificità e sensibilità sono comunque inferiori a quella dell'imaging del DAT).

4. Quadri medico nucleari nei principali disordini del movimento: Take home messages

Qual è il presente e quale il futuro dei radiofarmaci SPECT e PET nei disordini del movimento? Sebbene la diagnosi di malattia di Parkinson e la diagnosi differenziale tra le varie sindromi parkinsoniane rimanga basata su criteri clinici, in questi ultimi anni le neuro-immagini, comprese quelle di imaging molecolare, hanno svolto un ruolo fondamentale nell'inquadramento e management dei pazienti con disturbi del movimento. Tra i radiofarmaci disponibili in commercio e più utilizzati nella pratica corrente, troviamo ^{123}I -FP-CIT e ^{18}F -FluoroDOPA che hanno come target la fibra dopaminergica nigro-striatale. La SPECT con ^{123}I -FP-CIT, in particolare, gioca ormai quotidianamente un ruolo determinante nella diagnosi di parkinsonismo in tutti quei pazienti, sempre più spesso valutati in fase precoce di malattia, il cui quadro clinico non è ancora tipicamente delineato. Altra indicazione è quella della diagnosi differenziale tra la demenza a corpi di Lewy, caratterizzata da una degenerazione del sistema nigrostriatale e altre forme di demenza come la malattia di Alzheimer. Gli scenari futuri vedranno probabilmente l'introduzione di nuovi radiofarmaci PET con la terminazione dopaminergica presinaptica come target, dotati di una maggiore affinità recettoriale e in grado di fornire informazioni non solo a livello degli striati ma anche a livello mesencefalico o di altre strutture coinvolte nella degenerazione dopaminergica. Appaiono inoltre particolarmente promettenti nuovi radiofarmaci PET per il trasportatore dopaminergico, come il ^{18}F -FP-CIT (Park E, J Nucl Med Technol 2012;40:202-208) o per il trasportatore vescicolare, come il ^{18}F -FP(+)-DTBZ (^{18}F -AV-133) (Lin KJ et al., J Nucl Med 2010; 51:1480-1485). Questi ligandi, basati sulla chimica del ^{18}F , presentano infatti il duplice vantaggio di fornire un imaging con un'elevata risoluzione spaziale intrinseca e di poter trovare una futura distribuzione su larga scala. La messa a punto di nuovi metodi per la sintesi automatica con alta resa di marcatura sarà fondamentale

percontribuire alla diffusione dei nuovi radiofarmaci (Lee SJ et al., Nucl Med Biol 2011; 38:593-597).

L'imaging dei recettori dopaminergici post-sinaptici D2 mediante SPECT con ^{123}I -IBZM, o PET con ^{11}C]Raclopride e ^{18}F -Fallypride (impiegati esclusivamente in ambito di ricerca), trova quale principale indicazione la diagnosi differenziale delle sindromi parkinsoniane. Poiché l'imaging dei recettori D2 con questa finalità ha dimostrato fino ad ora una sensibilità non ottimale (Plotkin M et al., J Neural Transm. 2005;112:677–92), ultimamente sono stati valutati diversi approcci diretti verso target specifici interessati nelle diverse forme di parkinsonismo degenerativo, quali l'innervazione simpatica cardiaca e i network neuronali interessati nelle diverse patologie. La scintigrafia con ^{123}I]MIBG è in grado di valutare il livello del coinvolgimento del sistema autonomico nella malattia di Parkinson rispetto a quello di altri parkinsonismi atipici, come l'atrofia multi-sistemica; in questo modo, la scintigrafia con ^{123}I]MIBG mettendo in evidenza una riduzione/assenza di captazione a livello miocardico nei casi di degenerazione delle terminazioni adrenergiche post-gangliari, tipica della malattia di Parkinson, aggiunge un elemento importante per la diagnosi differenziale ma anche per lo studio della fisiopatologia dei parkinsonismi. Questo tipo di approccio è stato suggerito anche per la diagnosi di demenza a corpi di Lewy (Spiegel J, Parkinsons Dis 2010;2010:295346). La PET con ^{18}F]FDG, grazie anche alla sua recente diffusione, è impiegata sempre di più nella diagnosi differenziale dei parkinsonismi in quanto consente di valutare pattern specifici di distribuzione corticale e/o sottocorticale del metabolismo glucidico che sottendono al coinvolgimento di particolari network neuronali nelle diverse forme o nelle diverse fasi di un parkinsonismo degenerativo, contribuendo all'identificazione di situazioni quali quella dell'evoluzione in demenza della malattia di Parkinson, o quadri PET che si ritrovano, anche in fase precoce, in parkinsonismi atipici come la demenza a corpi di Levy, paralisi sopranucleare progressiva, atrofia multi-sistemica o degenerazione cortico-basale (Zhao P et al., Parkinsonism Relat Disord 2012; 18:S60-2).

In conclusione, i radiofarmaci SPECT e PET del presente per la valutazione dei disordini del movimento rappresentano una realtà, ma anche una solida base per il futuro nel quale è auspicabile l'utilizzo di ligandi diretti verso un sempre maggior numero di target al fine di ottenere informazioni essenziali per la diagnosi precoce di malattia, per valutare l'efficacia della terapia e la progressione della degenerazione dei diversi sistemi neuronali coinvolti.

5. PET con traccianti per amiloide nella AD

I depositi di amiloide e gli agglomerati neurofibrillari tau sono i markers neuropatologici della AD e target per la diagnosi *in vivo* con adeguati radiotraccianti e PET. Lo sviluppo di radioligandi per lo studio PET *in vivo* del carico di amiloide e della presenza di patologia tau nella malattia di Alzheimer (AD) rappresenta un'importante e attiva area di ricerca dell'imaging molecolare (Maruyama et al. 2013). La misura del carico di beta amiloide con PET, in particolare con i traccianti fluorinati oggi già approvati dalle Agenzie Europee e quindi con possibilità di utilizzo su larga scala, rappresenta un biomarcatore surrogato della AD, applicabile nella diagnosi differenziale con le condizioni dello spettro FTLT e nello screening di pazienti per clinical trials con adeguati targets di intervento terapeutico. Infatti, questa possibilità di misura dell'

amiloide *in vivo* con PET ha cambiato l'approccio di selezione dei pazienti per i trial clinici indirizzati specificatamente alla patologia amiloidea sottostante la AD, e ha consentito anche monitoraggi dell'efficacia delle terapie stesse. Le evidenze nulle o negative terapie nelle fasi conclamate di malattia, hanno spostato i trial clinici alla fase prodromica (MCI) o addirittura preclinica nei soggetti a rischio con mutazioni genetiche conosciute per AD (vedi Progetto DIAN). In quest'ottica la possibilità di utilizzare biomarcatori *in vivo* di disfunzione neurale (FDG PET) o di neuropatologia (AMY- e TAU- PET) sarà di importanza cruciale.

La ricerca con imaging molecolare PET ha recentemente contribuito alla revisione critica della consolidata teoria della cascata dell'amiloide nella patologia AD (Chetelat 2014; Wirth et al. 2013; Knopman 2013). La visione unitaria fin qui sostenuta di eventi patologici sequenziali con deposito di A β come unico evento iniziale e causale sta progressivamente sostituendosi con una visione molto più complessa che prende in considerazione alterazioni metaboliche disfunzionali e la patologia tau come indipendenti dalla deposizione di amiloide- β . Sono state proprio recenti evidenze PET che hanno dimostrato: 1. la completa dissociazione tra le alterazioni cognitive, il carico di amiloide e la sede dei depositi (Lehmann et al. 2013; Chetelat et al. 2013; Villemagne et al. 2013), 2. la correlazione invece dei deficit cognitivi con i pattern FDG PET di ipometabolismo (Landau et al. 2012; Furst et al. 2012) e con la presenza e il carico di patologia tau misurata con PET (Jagust et al. 2012; Desikan et al. 2012; Tauber et al. 2013); 3. presenza di disfunzione neurale, misurata con FDG PET, prima dell'evidenza di depositi di amiloide nel cervello in soggetti anziani e MCI (Jack et al. 2013; Knopman et al. 2013); 4. presenza di significativo carico di amiloide in soggetti oltre i 65-70 anni senza evidenza di alterazioni cognitive né demenza (Wirth et al. 2013; Rentz et al. 2010). Le differenti vie molecolari che i biomarcatori PET possono rivelare e misurare *in vivo* nell'arco temporale della progressione della AD riflettono quindi eventi patologici differenti e correlazioni separate con i sintomi, i fenotipi clinici e la progressione di malattia (Perani 2014).

Tutte questi aspetti sono da considerare e appaiono cruciali per una corretta diagnosi e soprattutto per lo sviluppo di nuovi farmaci e terapie che possano rallentare o prevenire la progressione di malattia (Giacobini et al. 2013).

6. Traccianti PET e SPECT in Neurologia, esclusa amiloide.

Lo sviluppo di radiofarmaci PET/SPECT gioca un ruolo chiave nella medicina nucleare ai fini diagnostici, fisiopatologici, e terapeutici. Nella lezione sui Traccianti PET e SPECT in Neurologia sono stati dapprima descritti brevemente i traccianti utilizzati nella routine clinica mentre uno spazio più ampio è stato dato allo stato dell'arte dei traccianti limitati alla ricerca clinica o in corso di sviluppo. Sono stati ricordati i principi di base, i metodi e le indicazioni cliniche dei traccianti di flusso ematico cerebrale SPECT (99mTc-ECD e 99mTc-HMPAO) e metabolici cerebrali PET (18F-FDG). In particolare è stato sottolineato come l'uso della PET-FDG, quando disponibile, sia più indicato nella valutazione delle demenze e dei parkinsonismi atipici, per la migliore risoluzione spaziale della PET rispetto alla SPECT sia a livello corticale che sottocorticale. La SPECT e la PET rimangono le metodiche di scelta per l'imaging neurochimico come dimostra il grande numero di traccianti PET sviluppati e in corso di sviluppo. Uno sforzo

particolare è fatto continuamente per rendere disponibili radiofarmaci fluorinati di più facile accesso per il potenziale utilizzo clinico. La maggiore parte di questi traccianti è limitata alla ricerca clinica e solo una minoranza è utilizzato nella routine clinica. Tra questi ultimi ricordiamo i traccianti PET per lo studio del trasporto degli aminoacidi indicati nella valutazione dei tumori cerebrali. La 18F-FET è attualmente considerata di grande interesse vista la marcatura con 18F e la sua disponibilità. Il ratio “early-to-late SUV” e il parametro Tpeak (time to peak) sembrano permettere inoltre di valutare il grado istologico (Calcagni ML et al, Clin Nucl Med. 2011;36:841-847). L’utilizzo della 18F-DOPA, marker di attività della amino-acido-dopadecarbossilasi (AADC) ugualmente facilmente disponibile e utilizzato per lo studio dell’integrità funzionale delle terminazioni dopaminergiche nigrostriatali, è attualmente in corso di validazione per l’uso oncologico cerebrale. Lo 123I-Iofluopano (DATscan) rimane il tracciante più utilizzato nella routine clinica per la valutazione dell’integrità dell’innervazione dopaminergica pre-sinaptica nigrostriatale.

Tra i traccianti ancora limitati alla ricerca clinica meritano attenzione quelli per lo studio del sistema dopaminergico extrastriale pre- (11C-PE2I, 18F-PE2I: target DAT) e post-sinaptico (18F-fallypride: target recettori D2), implicato nei processi cognitivi, e serotoninergico pre- (11C-MADAM, 11C-DASB: SERT) e post-sinaptico (11C-WAY-100635 e 18F-MPPF: 5HT1A, 18F-Altanserine: 5HT2A, 11C-SB207145: 5HT4), implicato nella demenza e nella depressione. Anche il sistema GABAergico costituisce un target interessante per la valutazione della perdita neuronale, grazie all’utilizzazione di traccianti per i recettori GABA/BZD espressi maggiormente a livello della corteccia cerebrale. Una riduzione del 11C-flumazenil nell’ippocampo e nella corteccia del cingolo posteriore è presente in pazienti affetti da AD a stadi relativamente precoci della malattia (Pascual B et al, Brain. 2012;135:2817-2825). Lo sviluppo recente di 18F-Flumazenil potrebbe essere interessante per future applicazioni cliniche. Infine di grande interesse sono nuovi traccianti PET di “patologia” per l’imaging in vivo di accumuli patologici di proteine e della neuroinfiammazione. È importante ricordare che 3 traccianti fluorinati per l’imaging in vivo della beta-amiloide saranno tra breve di utilizzo clinico. La complessità del neuroimaging della beta-amiloide rende tuttavia essenziale definirne gli usi appropriati in collaborazione con i clinici esperti di demenze (Booij et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Jul;40:1122-1125. Di potenziale interesse futuro sono i traccianti per lo studio dei recettori TSPO (Translocator Protein sites), precedentemente noti come recettori delle benzodiazepine di tipo periferico (PBR). Espressi dalla microglia attivata nei processi infiammatori intracerebrali nelle patologie acute (stroke), infiammatorie (SM) e degenerative sono potenziali target di interesse diagnostico e terapeutico. Recentemente sono stati sviluppati una serie di traccianti fluorinati. Tra questi il 18F-DPA714 ha mostrato caratteristiche interessanti in vitro e in vivo nel piccolo animale e più recentemente in vivo nell’uomo. In un modello pre-clinico di ischemia transitoria cerebrale focale abbiamo caratterizzato la captazione del 18F-DPA nel corso del tempo. I risultati preliminari suggeriscono che la captazione del 18F-DPA714 è aumentata e misurabile con la microPET nell’infarto e nella regione peri-infarto tra 4 e 18 giorni dopo occlusione transitoria dell’arteria cerebrale media (MCAO) nel topo. Tale risposta è associata all’aumento dei recettori TSPO e all’attivazione microgliale misurati con la metodica di immunoistochimica negli stessi animali (Vicidomini C et al,). Ma la novità importante è lo sviluppo recente di traccianti

per l'imaging in vivo della proteina tau. Questi traccianti permetteranno di valutare in vivo la degenerazione neurofibrillare nella malattia di Alzheimer e forse in un futuro la diagnosi differenziale con altre demenze caratterizzate dall'accumulo di proteina tau (taupatie) come al FDT, la PSP, etc)

7. La quantificazione assoluta negli studi ^{18}F -FDG PET

La quantificazione assoluta è il metodo più accurato per determinare il consumo di glucosio (cerebral metabolic rate, CMRglu) globale o regionale in mg/min/100gr. ^{18}F -FDG e glucosio differiscono nella quota di estrazione, fosforilazione e volume di distribuzione nel tessuto cerebrale e la lumped constant (LC) è il fattore che permette di correggere per le differenze tra ^{18}F -FDG e glucosio. La cinetica del ^{18}F -FDG è rappresentata da un modello a due compartimenti cellulari (uno che contiene ^{18}F -FDG non fosforilato ed un altro che contiene ^{18}F -FDG fosforilato) e quattro costanti (k_1 , k_2 , k_3 , k_4 . k_1) che descrivono la velocità di ^{18}F -FDG tra i compartimenti e rappresentano uno specifico processo fisiopatologico. k_1 rappresenta la frazione (per unità di volume) della concentrazione di ^{18}F -FDG che dal sangue entra nella cellula ed è associata ai trasportatori del glucosio e al flusso ematico; k_2 rappresenta la frazione della concentrazione di ^{18}F -FDG che dalla cellula torna in circolo; k_3 rappresenta la frazione della concentrazione di ^{18}F -FDG "libero" che nella cellula è fosforilata ed è associata alla attività delle esochinasi; k_4 rappresenta la frazione della concentrazione di ^{18}F -FDG che viene defosforilata ed è associata all'attività delle fosfatasi. Infine, un'altra costante, la influx constant (K_i), esprime la frazione della concentrazione di ^{18}F -FDG, per unità di volume, che dal plasma è irreversibilmente trasferita nella cellula e va alla fosforilazione. La cinetica del ^{18}F -FDG è descritta da una nota equazione matematica: la soluzione dell'equazione, con metodi di analisi più o meno complessi, permette di ottenere le costanti (k_1 , k_2 , k_3 , k_4 , K_i) e il consumo di glucosio in mg/min/100gr. I metodi di analisi utilizzati per risolvere l'equazione matematica sono i seguenti:

- 1) metodo di regressione non lineare. E' il metodo ideale perchè analizza l'equazione matematica nella sua interezza determinando tutte le costanti in maniera precisa: per questo motivo è considerato il golden standard. Esso, però, è complesso, molto sensibile al rumore statistico, richiede un'acquisizione dinamica e prelievi ematici. Per questi ed altri motivi, non è facilmente applicabile nella pratica clinica.
- 2) metodo di regressione lineare (metodo di Patlak). E un metodo "ponte" tra il metodo non lineare e i metodi semplificati. E' robusto, meno sensibile al rumore statistico, richiede un'acquisizione dinamica, non analizza l'equazione nella sua interezza, determina solo il valore di K_i e non quello delle costanti. Può essere applicato solo per traccianti irreversibili e richiede modeste competenze fisico-matematiche per essere applicato nella routine. E' considerato una valida alternativa al più complesso metodo di regressione non lineare perchè fornisce valori di K_i sono pressochè identici a quelli misurati con il metodo non lineare.
- 3) metodi semplificati. Sono i più semplici, non richiedono né l'acquisizione dinamica né il prelievo ematico, non risolvono la complessa equazione matematica e forniscono il valore di K_i a partire dalla attività somministrata e dal peso corporeo. Sono quelli più facilmente applicabili nella pratica clinica anche se i valori di K_i sono simili a quelli di K_i misurati con il metodo golden standard.

Nella pratica clinica, l'analisi quantitativa assoluta è utilizzata per valutare l'efficacia del trattamento, per modulare la dose del farmaco e per valutarne la prognosi. In ambito cerebrale, ed in particolare nelle malattie neuro-degenerative, la quantificazione è utile per individuare in modo puntuale e non "occhietrico" una soglia patologica di ipometabolismo predittiva di patologia degenerativa; per seguire e quantificare l'effetto di una terapia farmacologica. Il dato quantitativo potrebbe essere considerato un "marker pre-clinico", dove l'occhio o i parametri semi-quantitativi non aiutano ad individuare precocemente i pazienti con "mild cognitive impairment" che svilupperanno AD per trattarli precocemente con farmaci e con approcci riabilitativi cognitivo-comportamentali e poi verificarne la ricaduta funzionale; per permettere di determinare una "soglia patologica" di predittività.

Altre letture consigliate

1. Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, Anzai Y, Minoshima S.: Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med.* 2012 Jan;53(1):59-71. doi: 10.2967/jnumed.111.096578. Epub 2011 Dec 15. Review.
2. Chen Z, Zhong C.: Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol.* 2013 Sep;108:21-43. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.06.004. Epub 2013 Jul 11. Review.
3. P. Calvini et al, The Basal Ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1240-53
4. G.L. Poli et al, Use of the BasGanalgorithm for 123I-FPCIT SPECT quantification: a phantomstudy. *Q J NuclMedMolImaging* 2013;57:391-400.
5. Chételat G. Alzheimer disease: A_β-independent processes—rethinking preclinical AD. *Nature Reviews Neurology.* 2013 Feb. 12;9(3):123–124.
6. Chételat G, La Joie R, Villain N, Perrotin A, la Sayette de V, Eustache F, et al. Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. *Neuroimage: Clinical.* 2013;2(C):356–365
7. Jack CR Jr., Holtzman DM. Biomarker Modeling of Alzheimer's Disease. *Neuron.* 2013 Dec. 18;80(6):1347–1358.
8. Knopman DS, Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Vemuri P, Lowe VJ, et al. Brain injury biomarkers are not dependent on A_β amyloid in normal elderly. *Ann Neurol.* 2013;73(4):472–480.
9. Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, Koeppe RA, Petersen RC, Aisen PS, et al. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann*

Neurol. 2012 Oct. 29;72(4):578–586.

10. Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce R, Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, et al. Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease. *Brain.* 2013 Feb. 24;136(3):844–858.
11. Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Bin Ji, Maeda J, et al. Imaging of Tau Pathology in a Tauopathy Mouse Model and in Alzheimer Patients Compared to Normal Controls. *Neuron.* 2013 Sep. 18;79(6):1094–1108.
12. Perani D. FDG-PET and amyloid-PET imaging: the diverging paths. *Current Opinion Neurology*, 2014 (in press)
13. Rentz DM, Locascio JJ, Becker JA, Moran EK, Eng E, Buckner RL, et al. Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol.* 2010 Mar.;67(3):353–364.
14. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid _ deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurology.* 2013 Apr.;12(4):357–367.
15. Wirth M, Villeneuve S, Haase CM, Madison CM, Oh H, Landau SM, et al. Associations between Alzheimer disease biomarkers, neurodegeneration, and cognition in cognitively normal older people. *JAMA Neurol.* 2013 Dec.;70(12):1512–1519
16. Calcagni ML, Galli G, Giordano A, Taralli S, Anile C, Niesen A, Baum RP. Dynamic O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine (F-18 FET) PET for glioma grading: assessment of individual probability of malignancy. *Clin Nucl Med.* 2011;36:841–847.
17. Pascual B, Prieto E, Arbizu J, Marti-Climent JM, Peñuelas I, Quincoces G, Zarauza R, Pappatà S, Masdeu JC. Decreased carbon-11-flumazenil binding in early Alzheimer's disease. *Brain.* 2012;135:2817–2825.
18. Booij J, Arbizu J, Darcourt J, Hesse S, Nobili F, Payoux P, Pappatà S, Tatsch K, Walker Z, Pagani M. Appropriate use criteria for amyloid PET imaging cannot replace guidelines: on behalf of the European Association of Nuclear Medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1122–1125.
19. Vicidomini C, Vinciguerra A, Greco A, Panico MR, Gargiulo S, Gramanzini M, Coda ARD, Pignataro G, Quarantelli M, Tavitian B, Dolle F, Brunetti A, Salvatore M, Annunziato L, Pappata, S. Imaging of brain TSPO expression in a mouse model of stroke with [18F]DPA-714 and micro-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, Suppl 2; 40:S450.