

## SPECT CEREBRALE CON TRACCIANTI RECETTORIALI PRESINAPTICI (<sup>123</sup>I-FP-CIT)

<b>Indicazioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostica differenziale tra Parkinsonismi primitivi (Parkinson, MSA, PSP, CBD) e Parkinsonismi secondari (vascolari, iatrogeni, da idrocefalo etc.) o Tremore essenziale.</li> <li>• Diagnostica differenziale tra Demenza a corpi di Lewy e Malattia di Alzheimer.</li> <li>• Diagnosi precoce di parkinsonismo degenerativo. L'imaging funzionale con <sup>123</sup>I-FP-CIT è idoneo a rilevare la perdita delle terminazioni pre-sinaptiche nigro-striatali nella Malattia di Parkinson in fase precoce.</li> <li>• 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.</li> </ul>
--------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Controindicazioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravidanza</li> <li>• Allattamento (sospensione dell'allattamento per 24 h)</li> <li>• Incapacità del paziente a cooperare con la procedura</li> </ul>
--------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Procedure pre-esame</b>	<p><b><u>Prenotazione</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verifica della appropriatezza del quesito clinico proposto.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>
----------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Classe Farmacologica	Farmaco	Commento
Cocaina		Può ridurre l'uptake del <sup>123</sup> I-FP-CIT
Anfetamine	d-Anfetamine Metanfetamine Metilfenidato	Può ridurre l'uptake del <sup>123</sup> I-FP-CIT
Stimolanti del SNC	Fentermina Efedrina	Può ridurre l'uptake del <sup>123</sup> I-FP-CIT; l'interferenza è verosimile se i farmaci vengono assunti sotto forma di compresse
Modafinil		Può ridurre l'uptake del <sup>123</sup> I-FP-CIT
Antidepressivi	Mazindolo Bupropione Radafaxina	Può ridurre l'uptake del <sup>123</sup> I-FP-CIT
Agonisti adrenergici	Fenilefrina Norepinefrina	Può aumentare l'uptake del <sup>123</sup> I-FP-CIT; l'interferenza è verosimile se i farmaci vengono somministrati per infusione ad alte dosi
Anticolinergici		La benzetropina 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 <sup>123</sup> I-FP-CIT
Anestetici	Chetamine PCP Isoflurano	Può ridurre l'uptake del <sup>123</sup> I-FP-CIT; di interesse soprattutto per studi SPECT in animali, sebbene le chetamine ed il PCP possano essere utilizzati illecitamente

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

	<b>CATEGORIA FARMACO</b>	<b>PRINCIPIO ATTIVO</b>	<b>T/2</b>	<b>MECCANISMO D'AZIONE</b>
	LEGANTI IL TRASPORTATORE DELLA DOPAMINA	<input type="checkbox"/> Amfetamina <input type="checkbox"/> Benzotropina <input type="checkbox"/> Bupropione <input type="checkbox"/> Cocaina <input type="checkbox"/> Fentermina <input type="checkbox"/> Mazindolo <input type="checkbox"/> Metilfenidato	1 - 50 ore	diminuita fissazione
	ANTIDEPRESSIVI: inibitori NON SELETTIVI della monoamino-ricaptazione	<input type="checkbox"/> Amitriptilina <input type="checkbox"/> Clomipramina <input type="checkbox"/> Desipramina <input type="checkbox"/> Dosulepina <input type="checkbox"/> Imipramina <input type="checkbox"/> Maprotilina <input type="checkbox"/> Nortriptilina <input type="checkbox"/> Trimipramina	21 – 28 gg	diminuita fissazione
	ANTIDEPRESSIVI inibitori SELETTIVI della monoamino-ricaptazione	<input type="checkbox"/> Citalopram <input type="checkbox"/> Escitalopram <input type="checkbox"/> Fluoxetina <input type="checkbox"/> Fluvoxamina <input type="checkbox"/> Paroxetina <input type="checkbox"/> Sertalina	15 – 37 ore	diminuita fissazione
	<p>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.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consegna al paziente delle informazioni inerenti la data di esecuzione dell'esame con <sup>123</sup>I-FP-CIT, lo svolgimento dell'esame, e le istruzioni circa la eventuale sospensione dei farmaci interferenti.</li> </ul> <p><b>Fase di Pre-iniezione</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Per il blocco della Funzione Tiroidea esistono varie opzioni, segnaliamo quelle più seguite nell'Allegato: <b>Iodoprofilassi per l'Uso di Radiofarmaci a base di Radioiodio.</b></li> </ul>			
<b>Precauzioni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osservanza delle norme e raccomandazioni radioprotezionistiche.</li> <li>• Continua supervisione del paziente durante la fase di acquisizione dell'esame.</li> </ul>			
<b>Radiofarmaci e dosi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [<sup>123</sup>I]FP-CIT: [123I]N-ω-fluoropropil-2β-carbometossi-3β-(4-iodofenil) nortropano.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>			

- **Dosimetria:** In tabella 2 è riportata la dosimetria del [<sup>123</sup>I]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		

**Tabella 2.** Dosimetria [<sup>123</sup>I]FP-CIT.

### 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; 45 sec/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 <sup>123</sup>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.
- Valutazione semiquantitativa.**
- 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

	<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>
<p><b>Interpretazione</b></p>	<p><b><u>Analisi qualitativa o visiva.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 considerarle 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.</li> </ul> <p><b><u>Analisi semiquantitativa.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul>
<p><b>Report Finale</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• <b>Identificazione:</b> 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 <sup>123</sup>I-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.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Quesito Clinico:</b> 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 <sup>123</sup>I-FP-CIT.</li> <li>• <b>La Procedura:</b> 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 <sup>123</sup>I-FP-CIT.</li> <li>• <b>Il Corpo del Testo.</b> 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.</li> <li>• <b>Le Conclusioni:</b> 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>
<p><b>Sorgenti d'errore</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>