

# **Il ruolo della Medicina Nucleare nello studio delle patologie del SNC**

**Dr. Barbara Palumbo**

*Dip. di Scienze Radiologiche, Odontostomatologiche ed  
Istocitopatologiche - Sez. di Medicina Nucleare  
Università di Perugia*

# Radiofarmaci cerebrali

- **In base al tipo di emissione:**
  - **Gamma-emittenti**
  - **Positroni-emittenti**
- **In base all'aspetto funzionale che identificano:**
  - **Perfusionali**
  - **Metabolici**
  - **Neurorecettoriali**
  - **Oncologici**

# Single Photon Emission Tomography (SPECT)

- La SPECT utilizza radiofarmaci gamma-emittenti che vengono rilevati mediante tomografi con una o più teste di rilevazione, ricostruendo l'immagine con una sequenza di operazioni matematiche (algoritmi di backprojection) dalla somma di tutte le proiezioni eseguite (partendo dalle sezioni assiali);
- Esistono strumentazioni dedicate all'encefalo costituite da una serie di fotoscintillatori disposti ad anello intorno al paziente o più testate fisse con arrangiamento triangolare (ASPET).
- Vi sono poi tomografi più recenti dotati di un idoneo cristallo con sistema di rilevazione in coincidenza per la rilevazione del Fluoro-18-desossiglucosio ( $^{18}\text{FDG}$ ) e tomografi "ibridi" provvisti di una TC (SPECT/TC).



# Caratteristiche ideali dei radiofarmaci di perfusione gamma emittenti

- Capacità di attraversare la barriera emato-encefalica (proprietà lipofile);
- Frazione d'estrazione unitaria ed indipendente dal flusso;
- Ritenzione cerebrale per un tempo sufficiente ad effettuare una rilevazione statisticamente vantaggiosa e significativa;
- Accumulo cerebrale direttamente proporzionale al flusso ematico regionale (rCBF).

## TRACCIANTI SPECT

### FLUSSO / PERFUSIONE CEREBRALE

#### GAS LIPOFILICI INERTI

$^{133}\text{Xe}$ on ( $^{133}\text{Xe}$ )

#### MOLECOLE MARCATE CON $^{123}\text{I}$

N-Isopropyl- [ $^{123}\text{I}$ ]p-iodoamphetamine ([ $^{123}\text{I}$ ]IMP)

N,N,N'-Trimethyl-N'-(2-hydroxyl-3-methyl-5-[ $^{123}\text{I}$ ]iodobenzyl)-1,3-propanediamine ([ $^{123}\text{I}$ ]HIPDM)

#### MOLECOLE MARCATE CON $^{99m}\text{Tc}$

$^{99m}\text{Tc}$ -Hexamethylpropylene amine oxime ( $^{99m}\text{Tc}$ -exametazime;  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO)

$^{99m}\text{Tc}$ -N,N'-1,2-ethylenediylbis-L-cysteine diethyl ester dihydrochloride ( $^{99m}\text{Tc}$ -bicisate;  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD)

### NEURORECETTORI

REC. DOPAMINA:  $^{123}\text{I}$ -iodobenzamide ( $^{123}\text{I}$ -IBZM);  $^{123}\text{I}$ -epidepride;  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1;

REC. DOPAMINA E SEROTONINA: 2- $\beta$ -carbomethoxy-3- $\beta$ -(4-iodophenyl) tropane ( $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT);

REC. BENZODIAZEPINE  $^{123}\text{I}$ -iomazenil;

REC. MUSCARINICI  $^{123}\text{I}$ -3-quinuclidinyl-4-iodobenzilate ( $^{123}\text{I}$ -QNB);

REC. GLUTAMMATO  $^{123}\text{I}$ -MK-801;

# *Molecole marcate con $^{99m}\text{Tc}$*

## *$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO*

*( $^{99m}\text{Tc}$ -Hexamethylpropylene amine oxime;*

*$^{99m}\text{Tc}$ -exametazime)*

- **Dose:** 740 MBq (20 mCi).
- **Proprietà:** Amina macrociclica liposolubile che penetra nella BBB e rimane intrappolata nei neuroni venendo convertita in un composto idrofilo (per interazione di gruppi ossimici con il glutatione).

Rapida estrazione cerebrale (massima entro 10 minuti)

Estrazione al primo passo:60%; picco di uptake cerebrale:6%; tempo di picco:5 min..

Distribuzione del tracciante costante per molte ore dopo l'e.v.

Stabilità di solo 30 min. dopo la preparazione.

# *Molecole marcate con $^{99m}\text{Tc}$*

## *$^{99m}\text{Tc}$ -ECD*

*( $^{99m}\text{Tc}$ -N,N'-1,2-ethylenediylbis-L-cysteine diethyl ester dihydrochloride;  $^{99m}\text{Tc}$ -bicisate)*

- **Dose:** 740 MBq (20 mCi)
- **Proprietà:** Composto lipofilico che penetra nella BBB e viene trattenuto nei neuroni per conversione idrofilica per processi di de-esterificazione.

Estrazione al primo passo:60%; picco di uptake cerebrale:6%; tempo di picco:5 min.

Rapida clearance dal pool ematico e lento wash-out dai tessuti cerebrali;

Stabilità di 8 ore dopo la preparazione;

# METODI QUANTITATIVI

## **INDICE DI ASIMMETRIA SECONDO LASSEN:**

$$Aa: \frac{\alpha \times (Ri/Rc)}{1 + \alpha - (Ri/Rc)} \times 100$$

$\alpha: 1,5$

Ri: regione ischemica (ROI sul 70%)

Rc: regione di riferimento

v.n.: 7.4-1

## **INDICE DI ASIMMETRIA CON NORMALIZZAZIONE CEREBELLARE:**

$$ab: (A-B) \times 100$$

A: ROI area ischemica/cervelletto

B: ROI area normale/cervelletto

v.n.: 4-0,7

## **INDICE DI ASIMMETRIA CON ROI CEREBRALI PRELEVATE IN AREE SIMMETRICHE DEGLI EMISFERI**

## **PROGRAMMI SEMIQUANTITATIVI AUTOMATIZZATI CON ROI PRELEVATE IN AREE SIMMETRICHE DEGLI EMISFERI**

## **STATISTICAL PARAMETRIC MAPPING: COMPARAZIONE STATISTICA PIXEL PER PIXEL TRA SERIE DI TOMOGRAMMI CEREBRALI CON FORMAZIONE DI IMMAGINI PARAMETRICHE CHE DEFINISCONO L'AMBITO DI SIGNIFICATIVITA' STATISTICA DI UN'IPOPERFUSIONE RISPETTO A UN RIFERIMENTO**

- **Lo studio SPET perfusionale cerebrale valuta qualitativamente e semiquantitativamente la distribuzione regionalizzata della perfusione cerebrale.**
- **La distribuzione normale dei traccianti a livello cerebrale è molto simile. Differenze di attività corticale tra emisfero destro e sinistro sono ancora nella norma se inferiori all'8-10%.**

## **Le anomalie di fissazione possono essere definite come aree di ipoperfusione significativa quando:**

- **Asimmetrie di fissazione del tracciante vs regione omologa controlaterale sono superiori almeno del 25% su scala colore non modificata;**
- **È presente asimmetria di tale consistenza almeno su 2 sezioni consecutive con rispetto della territorializzazione vascolare anatomica.**

- **Le alterazioni ipofissanti** sono definite in termini di:
- **interessamento:**
  - corticale
  - sottocorticale
  - misto (con definizione della prevalenza)
- **entità:**
  - severa
  - moderata
- **presentazione:**
  - diffusa
  - focale
- **territorializzazione anatomico e vascolare**

# **Indicazioni cliniche della SPECT cerebrale**

- **Demenze degenerative (m. di Alzheimer, ecc. ecc.)**
- **Epilessia**
- **CVD acuta e cronica**

# Indicazioni cliniche della SPECT cerebrale nelle CVD

- TIA/RINDT/stroke
- cerebrovasculopatie croniche
- Demenza vascolare
- Valutazione della riserva vascolare cerebrale

# **RUOLO DELLA SPECT CEREBRALE NELL'ICTUS ACUTO**

- DIAGNOSI**
- PROGNOSI**
- MONITORAGGIO TERAPEUTICO**

# DIAGNOSI

- **La SPET nella fase acuta e' piu' sensibile della TC nell'evidenziare il focolaio ischemico. Infatti solo il 30-40% delle TC eseguite in fase acuta (entro 48 ore dall'esordio della sintomatologia) sono positive per ischemia, contro il 90% delle SPET.**

*Wilson, Textbook of Nuclear Medicine, 1998*

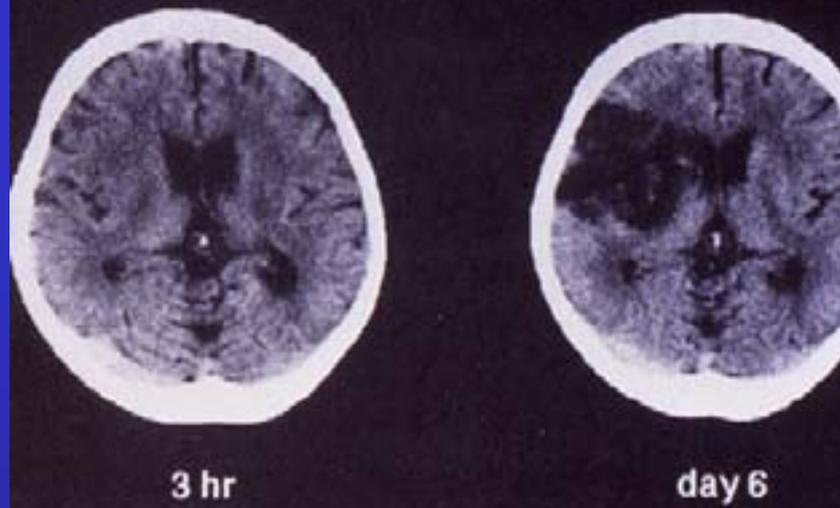
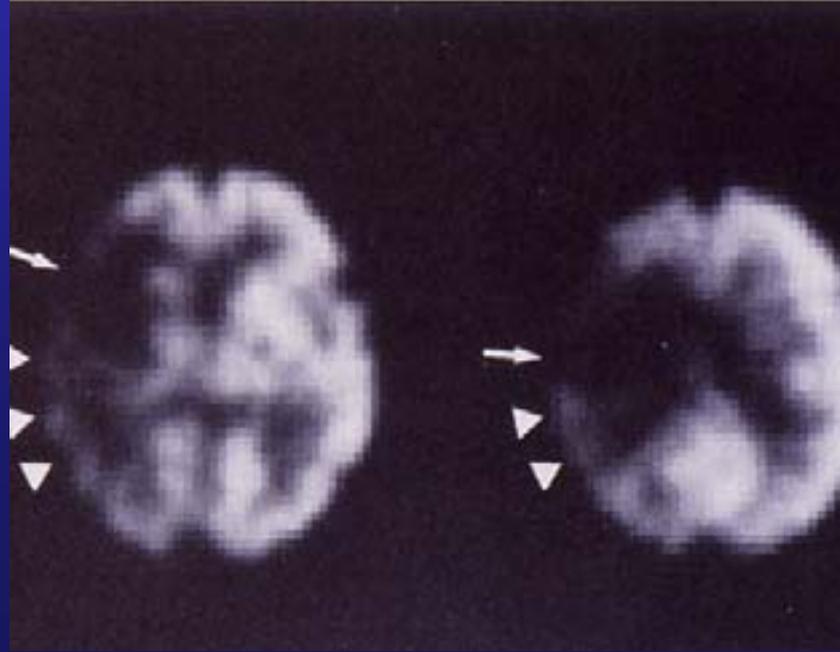
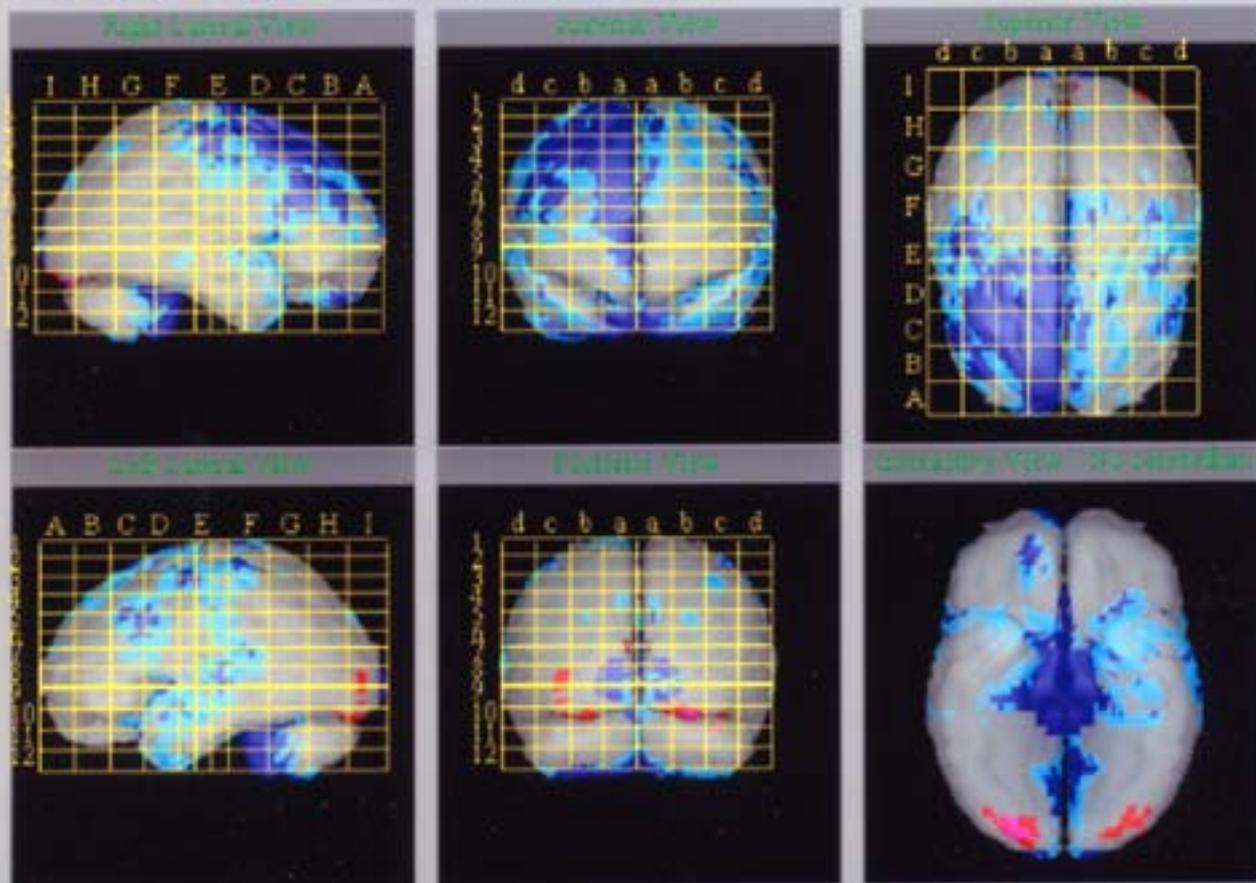


Figure 1



# Baseline Data vs. Elderly Normals I

Max Activity Comparison



## Talairach Analysis

Talairach Definition

Visualize Perfusion



Cortex 3D Ganglia 3D Slices

Quantify Perfusion



Cortex 3D Volume Slices

Compare vs Population



Cortex 3D Volume Slices

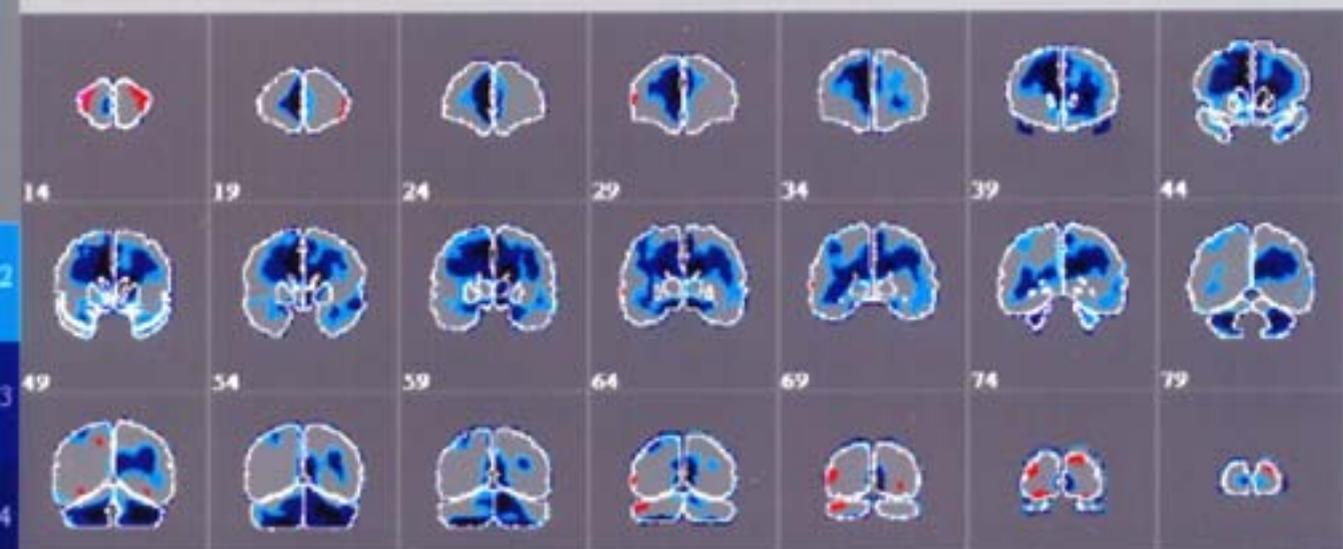
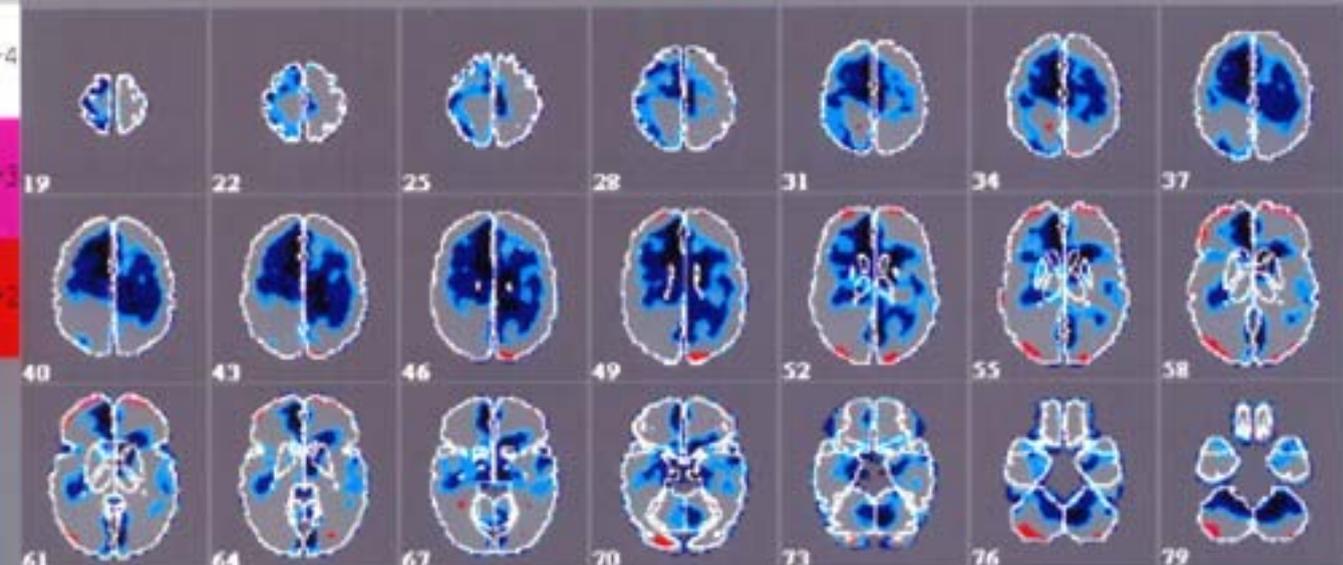
Save Data

Save Talairach Data

Save To Population



### Talairach Atlas



### Talairach Analysis

#### Talairach Definition

#### Visualize Perfusion



Cortex 3D Ganglia 3D Slices

#### Quantify Perfusion



Cortex 3D Volume Slices

#### Compare vs Population



Cortex 3D Volume Slices

#### Save Data

Save Talairach Data

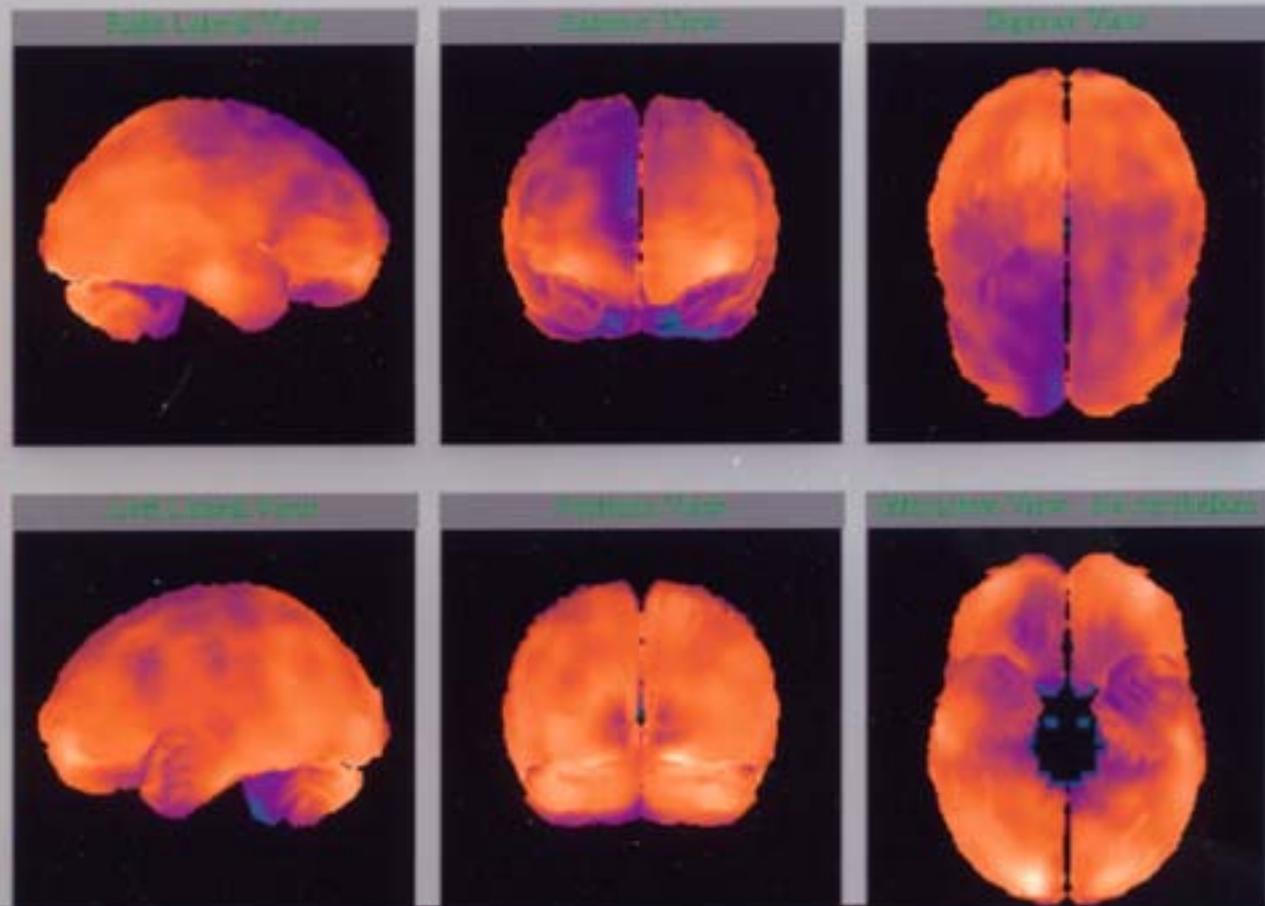
Save To Population



Neuro

# 3D Talairach Cortical Perfusion Report

- MAX
- RVC
- SURF
- MAX SURF
- IC+SURF
- ENDSPACE
- RECOR
- ptalairach1



## Talairach Analysis

### Talairach Definition

#### Visualize Perfusion



Cortex 3D Ganglia 3D Slices

#### Quantify Perfusion



Cortex 3D Volume Slices

#### Compare vs Population



Cortex 3D Volume Slices

#### Save Data

- Save Talairach Data
- Save To Population

## Valutazione di alterazioni iperfissanti

- E' necessario individuare la presenza di **alterazioni iperfissanti** coerenti per lato con la sintomatologia poichè in fase precoce (3-4 gg) riflettono verosimilmente iperemia da ricanalizzazione (tipica nella patogenesi embolica), mentre in fase tardiva (5-6 gg) riflettono fenomeni iperemici reattivi secondari a ischemia accompagnati da sofferenza neuronale.



In tali casi l'iperemia puo' esser molto lieve e quindi essere confusa con il tessuto "normocaptante".

## Valutazione patogenetica dell'evento

- **Alterazioni perfusionali a patogenesi embolica:**
  - a) **in fase acuta:** coinvolgono solo parte del territorio di distribuzione del vaso colpito, sono di solito di grado severo e focale a estensione cortico sottocorticale, a forma triangolare ad apice centripeto (caratteristica frequente ma non costante); possono essere multiple.
  - b) **in fase subacuta:** frequentemente iperfissanti, precocemente per iperemia da ricanalizzazione, più tardivamente per fenomeni iperemici secondari a ischemia (tipo flusso di lusso).
- **Alterazioni da trombosi carotidea:** interessano in modo per lo più omogeneo distretti vascolari del circolo medio e anteriore. Negli studi seriati è meno frequente l'iperemia o recupero perfusionale completo.
- **Alterazioni da vasospasmo:** nella cefalea/emicrania con aura tendono dapprima a interessare le regioni corticali più posteriori parieto-temporali e poi hanno una diffusione anterograda emisferica senza rispetto della territorialità vascolare; è frequente in questi casi una iperfissazione precoce (addirittura 1-2 giornata) da vasodilatazione rebound al precedente vasospasmo.

# PROGNOSI

82 pz entro 6 ore:  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT + TC

Follow-up 24 h, 5-7 gg ; SPECT + TC 7 gg

59/82 deficit emisferico

Dopo 7 gg 59 tutti positivi alla SPECT e alla TC

23/82 sintomi neurologici regrediti dopo 24 h, non deficit TC dopo 7 gg

$^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT a 6 ore

59/82: <70% nelle ROI ischemiche rispetto alle controlaterali

23/82 (TIA): > 70% nelle ROI ischemiche rispetto alle controlaterali

# VALUTAZIONE TERAPIA

- **La valutazione dell'entità dell'estensione della lesione funzionale alla SPET può essere d'aiuto nella decisione terapeutica, in quanto una lesione di grandi dimensioni suggerisce di evitare terapia con fibrinolitici.**
- **La SPET è utile nella valutazione della terapia (v. fibrinolitici) subito dopo l'ictus.**

*Wilson, Textbook of Nuclear Medicine, 1998*

# **Valutazione del Rischio emorragico pre-trombolisi**

- **30 pz con ictus ischemico emisferico studiati con SPECT con  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO**
- **rCBF ricavato in tutti con Patlak plot**
  - > 35 ml/100g/min → bassa probabilità di infarto senza ricanalizzazione**
  - > 25 ml/100g/min → recupero con ricanalizzazione precoce**
  - < 20 ml/100g/min → alto rischio di emorragia ed edema**

*Unemura A et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000*

# Utilità della SPECT dopo trombolisi

- La SPECT cerebrale con radiofarmaci di perfusione eseguita subito dopo trombolisi intra-arteriosa permette di identificare i pazienti ad alto rischio di emorragia
- Calcolo di indici di uptake (IU) tra ROI sede di lesione e ROI controlaterale:
  - $IU = 0.9 - 1.1$  outcome favorevole
  - $IU < 0.9$  danno irreversibile
  - $IU > 1.1$  rischio emorragico

*Ogasawara et al., Am J Neuroradiol 2001*

## **Utilità della SPECT nella fase subacuta e cronica**

**Valutazione di aree di perfusione "critica", o della presenza di effetti a distanza, che possono talora spiegare il quadro sintomatologico. Lesioni del talamo o dei gangli della base, ad esempio, possono ripercuotersi, tramite interruzione di fibre di connessione, sul flusso e metabolismo corticali, responsabili, a loro volta, della sintomatologia clinica (diaschisi).**

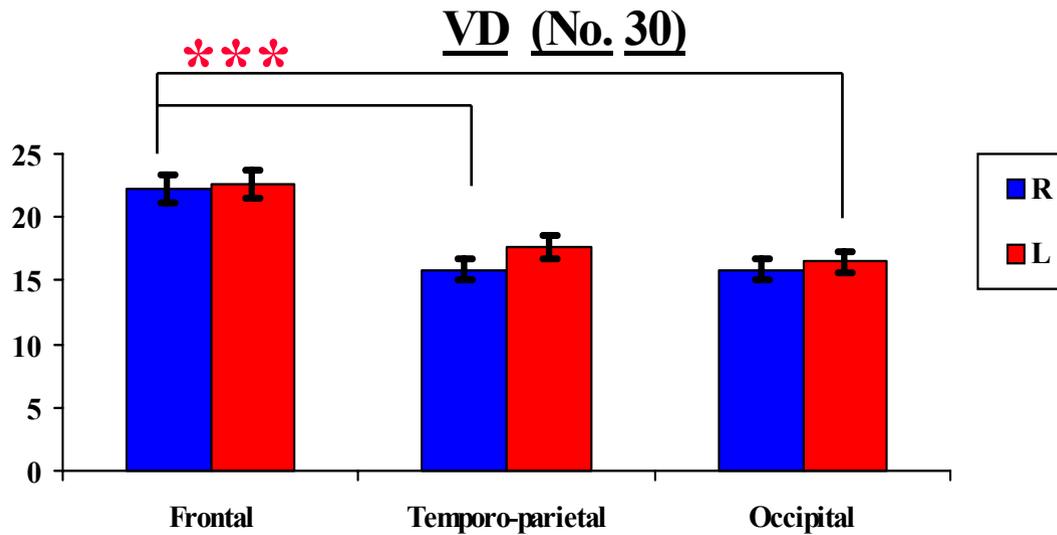
**Valutazione nei pazienti con stenosi e/o occlusioni uni o bilaterali, sintomatiche o asintomatiche, della situazione emodinamica del tessuto cerebrale per selezionare i soggetti candidati a intervento chirurgico.**

# **SPECT cerebrale nelle cerebrovasculopatie croniche**

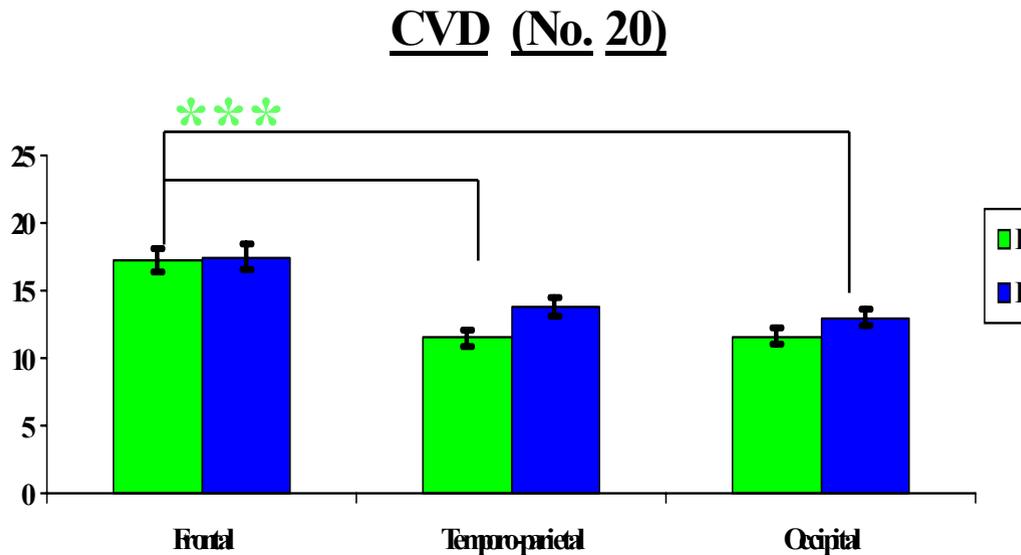
- **Non è stato identificato alcun pattern scintigrafico caratteristico delle cerebrovasculopatie croniche.**
- **L'entità dei difetti di perfusione rappresenta un fattore rilevante per lo sviluppo di un impairment cognitivo di origine vascolare.**
- **Difetti bilaterali anteriori (unici o associati con deficit unilaterali posteriori) o “patchy” (a mosaico) sono considerati tipici di demenza vascolare**

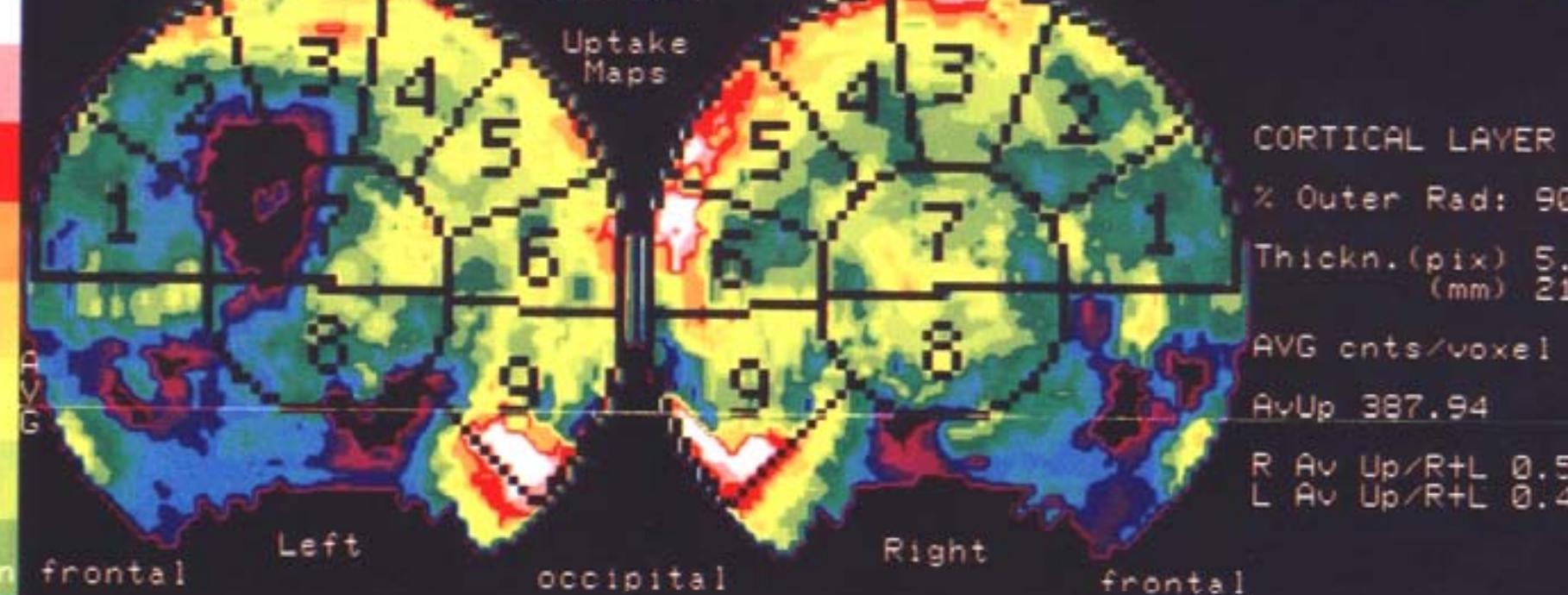
*(Talbot et al., J Neurol 1998).*

%  
of  
hypoperfusion



%  
of  
hypoperfusion





CORTICAL SEGMENT	LEFT	RIGHT	L/Cereb	R/Cereb %
1 - Anterior Frontal	352	371	86.4	91.0
2 - Mid Frontal	322	381	79.1	93.6
3 - Posterior Frontal	372	413	91.4	101.4
4 - Parietal	405	408	99.4	100.2
5 - Temporo Parietal	414	420	101.6	103.0
6 - Temporo Occipital	409	409	100.5	100.4
7 - Perisylvian	347	401	85.2	98.4
8 - Temporal	359	389	88.1	95.6

# Valutazione della riserva vascolare cerebrale

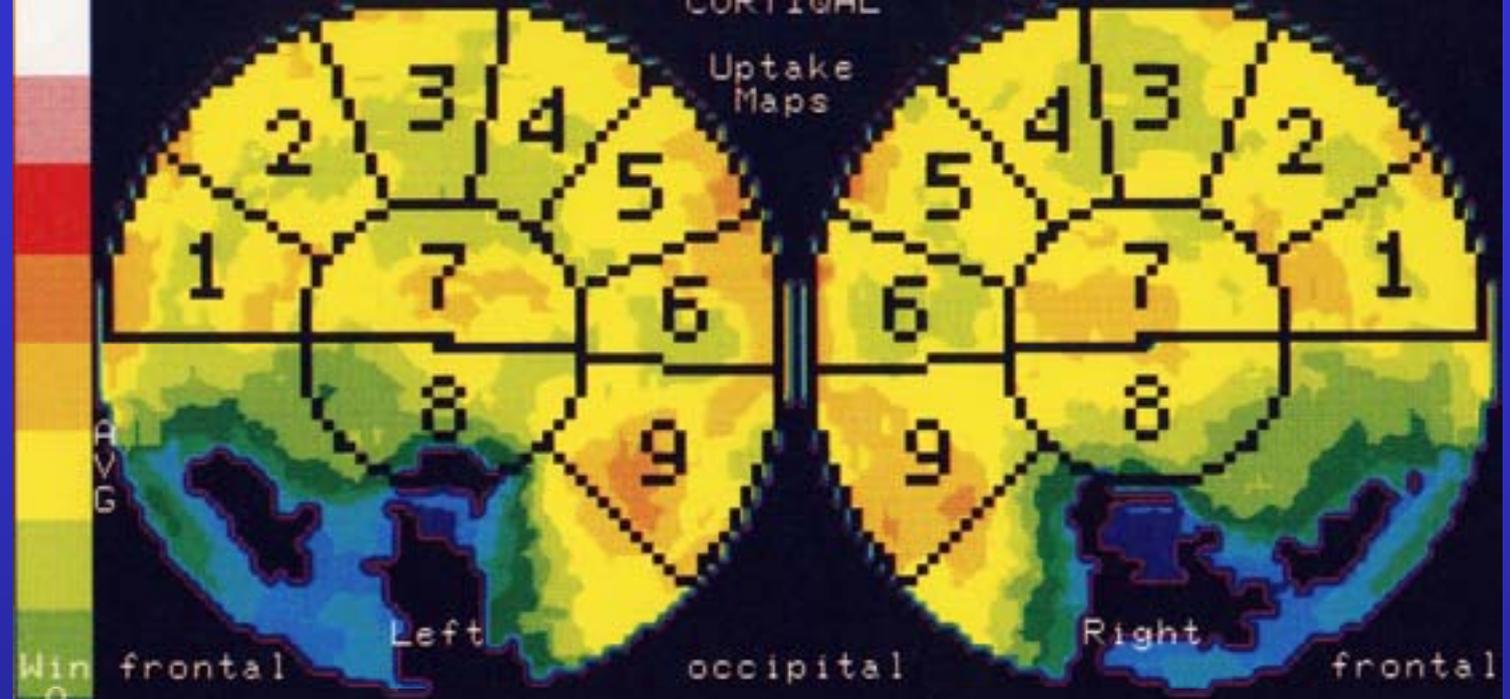
## TEST con ACZ

L'Acetazolamide (ACZ), è un inibitore dell'anidrasi carbonica, che causa una vasodilatazione cerebrale che produce in soggetti normali un aumento della perfusione dal 30 al 50%.

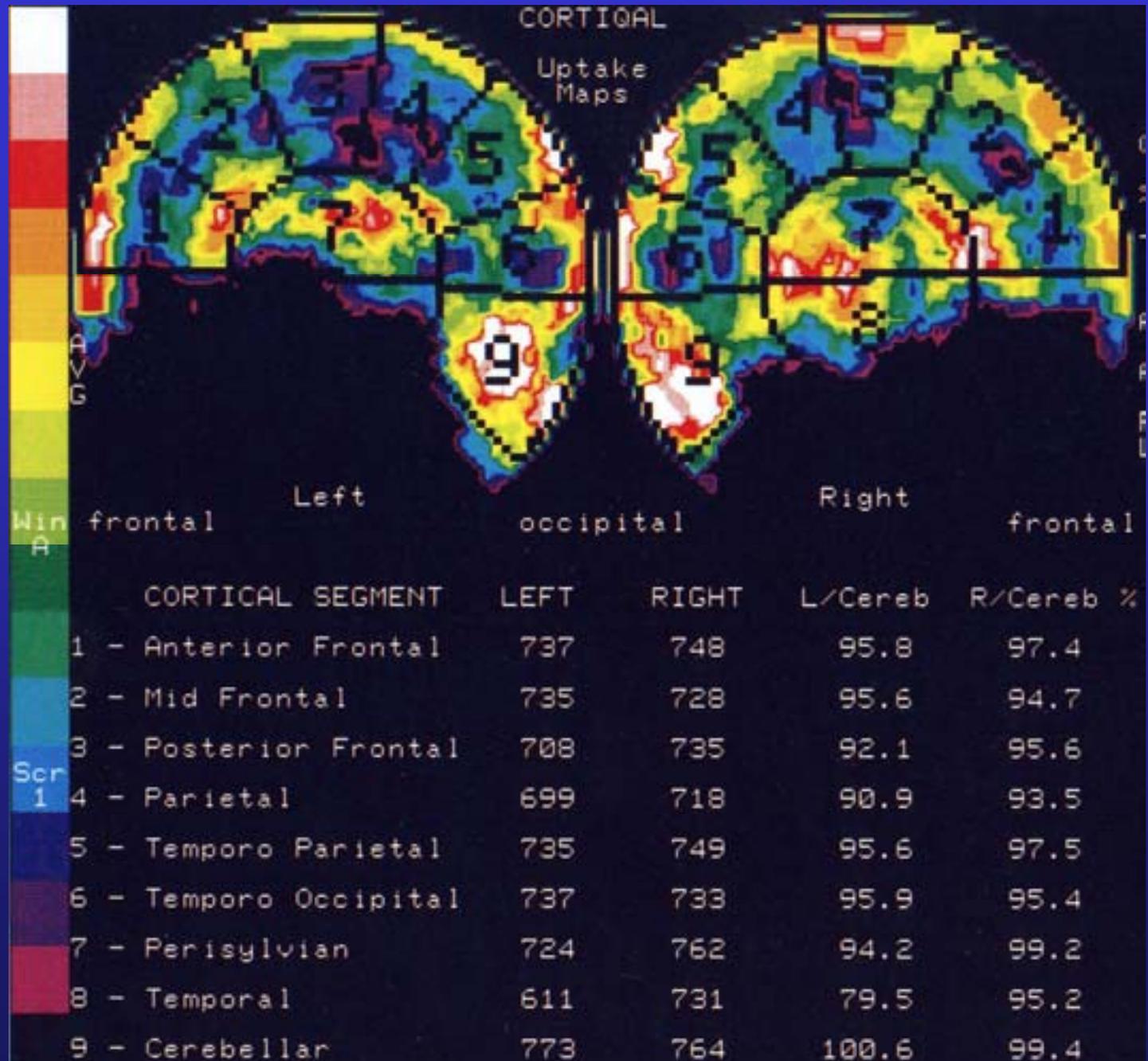
### *PROTOCOLLO*

- 1 g di ACZ e.v. a ciascun paziente.
- Somministrazione e.v. di  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (20 mCi-740 MBq) 25 mins. dopo seguita da acquisizione di immagini in SPECT 60 mins. dopo.
- Studio basale eseguito 8-24 ore prima del test con ACZ.

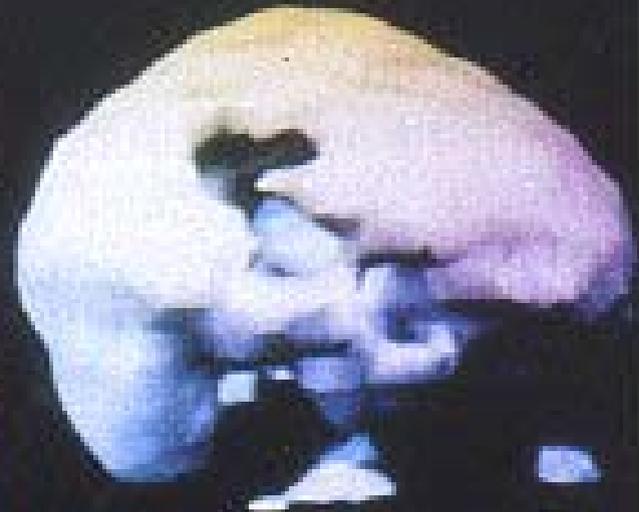
Uptake  
Maps



CORTICAL SEGMENT	LEFT	RIGHT	L/Cereb	R/Cereb	%
1 - Anterior Frontal	746	751	96.7	97.3	
2 - Mid Frontal	734	739	95.1	95.7	
3 - Posterior Frontal	711	711	92.1	92.1	
4 - Parietal	712	718	92.2	92.9	
5 - Temporo Parietal	746	745	96.6	96.5	
6 - Temporo Occipital	752	716	97.4	92.7	
7 - Perisylvian	745	772	96.5	100.0	
8 - Temporal	668	720	86.5	93.3	
9 - Cerebellar	773	771	100.1	99.9	



Resting rCBF  
(HM-PAO)

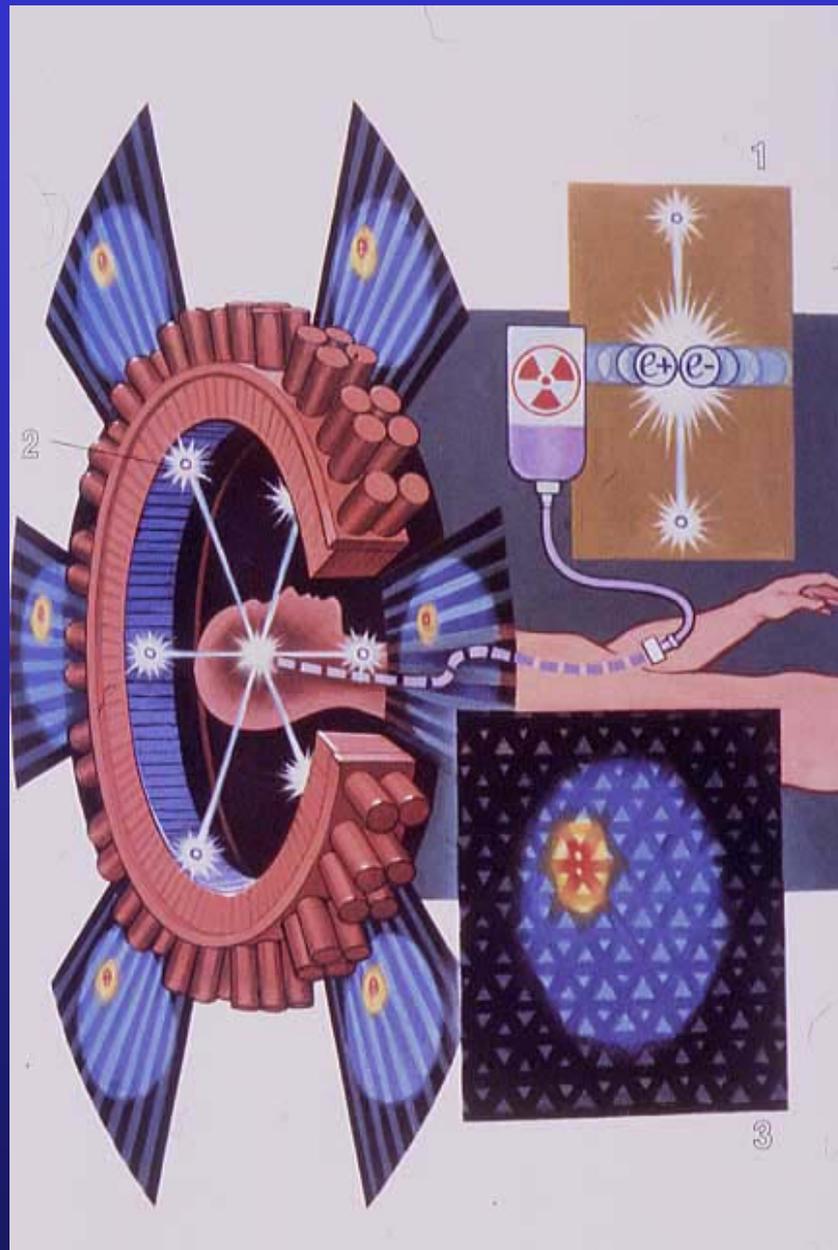


Diamox rCBF  
(HIPDM)



# Positron Emission Tomography (PET)

- La PET utilizza radiofarmaci che decadono emettendo positroni ( $\beta^+$ ), che, interagendo con un elettrone, generano due fotoni da 0.511 MeV che si propagano in direzioni opposte (radiazione di annichilazione).
- E' possibile localizzare le coordinate spaziali dell'evento mediante rivelatori accoppiati posti a  $180^\circ$  l'uno dall'altro che ricostruiscono l'immagine della distribuzione corporea del tracciante somministrato e.v. al paziente.



# TRACCIANTI POSITRONI-EMITTENTI NELLE CEREBROVASCULOPATIE

## Traccianti del volume ematico cerebrale (CBV)

$^{11}\text{C} / ^{15}\text{O}\text{-CO}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ -trasferrina,  $^{11}\text{C}$ -albumina

## Traccianti del flusso cerebrale (CBF)

$\text{H}_2^{15}\text{O}$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$

## Traccianti metabolici

- *Traccianti del consumo di  $\text{O}_2$*

$^{15}\text{O}_2$

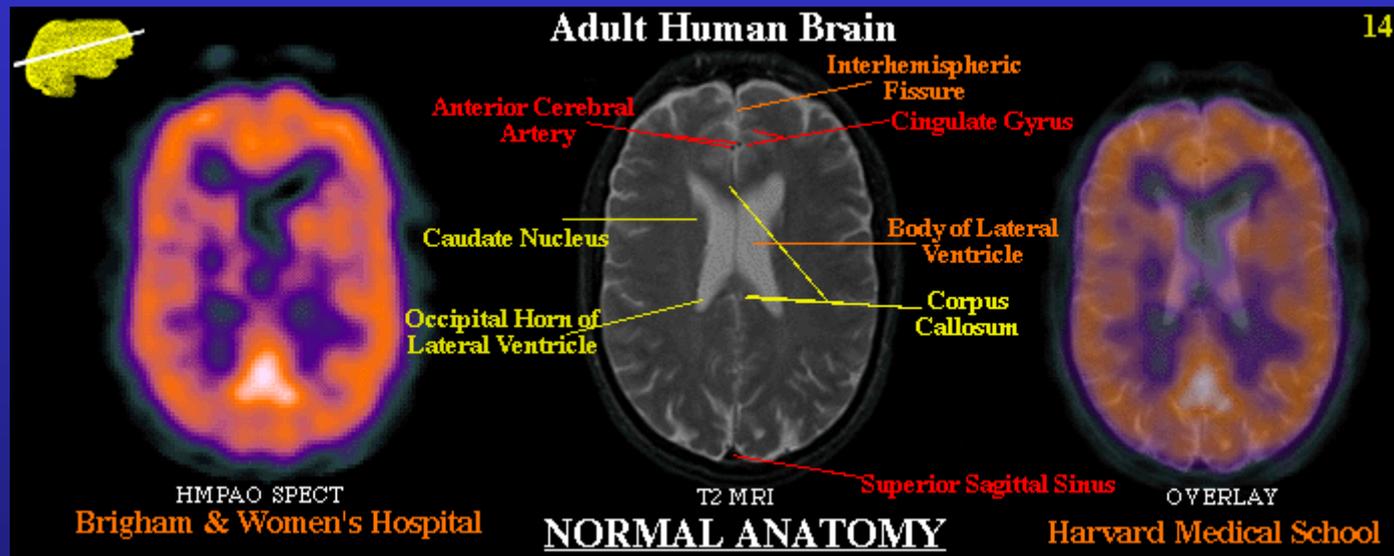
- *Traccianti del metabolismo locale di glucosio*

$^{18}\text{F}$ -FDG

# **Ruolo della PET nelle CVD**

- **Valutazione parametri quantitativi (OEF)**
- **Studi in fase di attivazione cerebrale**

# IMMAGINI DI FUSIONE



# Conclusioni

- **La SPECT cerebrale con radiofarmaci di perfusione costituisce un significativo strumento diagnostico nella valutazione funzionale delle patologie cerebrovascolari su base ischemica che dovrebbe sempre affiancare le metodiche morfologiche neuroradiologiche**
- **La PET fornisce parametri quantitativi e informazioni in corso di studi di attivazione di elevato valore prognostico**
- **Le immagini di fusione rappresentano lo strumento più utile per valutare simultaneamente deficit anatomici e funzionali**