

SIMPOSIO: SPECT E PET NELLE NEUROSCIENZE

M. Salvatore • V. Sansone • A. Varrone

Imaging molecolare nelle malattie neurodegenerative

Riassunto L'*imaging* molecolare è una disciplina della ricerca biomedica il cui obiettivo è identificare, caratterizzare e quantificare *in vivo*, diversi processi biologici a livello cellulare e subcellulare. Nell'ambito delle neuroscienze, la PET e la SPECT rappresentano tecniche di *imaging* molecolare che hanno contribuito in modo significativo allo studio della fisiopatologia di malattie neurodegenerative quali la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson ed i disordini ad esse correlati. Tale processo è avvenuto attraverso una più ampia diffusione di radiofarmaci già validati, quali il ^{18}F -fluorodeossiglucosio (^{18}F]FDG) e la ^{18}F]dopa, mediante lo sviluppo di radiofarmaci con più ampie possibilità di impiego nella diagnostica di routine, quali i traccianti SPECT per il trasportatore della dopamina, e mediante lo sviluppo di radiofarmaci più specifici per il *target* biochimico o molecolare di interesse, quali i traccianti per l'acetilcolinesterasi, la neuroinfiammazione o i depositi di beta-amiloide nel cervello.

Parole chiave PET • SPECT • Neurodegenerazione • Recettori • Traccianti

M. Salvatore (✉) • V. Sansone
Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali,
Università degli Studi di Napoli "Federico II" di Napoli
Via S. Pansini 5, I-80131 Napoli, Italia
e-mail: marsalva@unina.it

A. Varrone
Istituto di Biostrutture e Bioimmagini,
CNR di Napoli, Italia

Numerose malattie neurologiche e psichiatriche sono state correlate all'alterazione funzionale di specifici sistemi di neurotrasmissione o a modificazioni della densità di recettori cerebrali presenti su specifiche popolazioni neuronali. Evidenze sperimentali in tal senso sono state fornite da studi postmortem di binding recettoriale su fette o campioni di tessuto cerebrale, ma attualmente la PET e la SPECT rappresentano uno strumento per lo studio *in vivo* della distribuzione e densità dei principali recettori cerebrali. Accanto a radiofarmaci di impiego comune ed ampiamente validati quali ^{18}F]FDG, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD, numerosi traccianti sono stati sviluppati per lo studio dell'alterazione di specifici neurotrasmettitori, enzimi, neuro-recettori o neuro-trasportatori e di specifiche alterazioni patologiche come l'accumulo di beta-amiloide.

Nelle malattie neurodegenerative alterazioni patologiche specifiche producono modificazioni della funzionalità sinaptica oppure alterazioni di specifici sistemi di neurotrasmissione a livello pre- o postsinaptico. La PET e la SPECT consentono di studiare la funzionalità sinaptica mediante lo studio del metabolismo e/o del flusso cerebrale e l'integrità pre-o post-sinaptica mediante specifici ligandi recettoriali. Tali approcci possono essere applicati per la diagnosi precoce, per la diagnosi differenziale di diverse patologie neurodegenerative, per la valutazione della progressione di malattia, per la valutazione dell'efficacia terapeutica di farmaci sintomatici o potenzialmente neuroprotettivi.

L'impiego di tecniche di analisi di immagini *voxel-by-voxel*, cioè basate sull'analisi statistica delle alterazioni funzionali su tutti i *voxels* dell'immagine, consente di ottenere una mappa o immagine statistica da cui è possibile identificare i *voxels* in cui un determinato effetto o variazione funzionale è presente. Utilizzando tale approccio è possibile identificare, con elevata sensibilità, alterazioni del metabolismo cerebrale in una fase molto precoce di malattia. Nella malattia d'Alzheimer è

presente in fase iniziale un ipometabolismo della corteccia del cingolo posteriore [1], che successivamente si estende alle regioni temporo-parietali e nelle fasi più avanzate alle regioni frontali, lasciando relativamente preservate le regioni sensori-motorie ed i nuclei sottocorticali. Alterazioni metaboliche nelle aree associative posteriori sono state descritte anche in soggetti con declino cognitivo lieve (*mild cognitive impairment*) ed in soggetti eterozigoti per l'allele ApoE4, entrambi a rischio di sviluppo di malattia d'Alzheimer [2]. L'identificazione di *pattern* di alterazioni funzionali che coinvolgono specifiche aree cerebrali possono orientare alla diagnosi differenziale tra diverse condizioni cliniche. La demenza a corpi di Lewy (LBD) e la demenza fronto-temporale si associano rispettivamente alla presenza d'ipometabolismo nelle regioni occipitali e fronto-temporali e possono essere distinte dalla malattia d'Alzheimer mediante FDG-PET [3]. Nei parkinsonismi, la presenza di deficit funzionali in specifiche regioni cerebrali può contribuire alla diagnosi differenziale tra atrofia multisistemica (MSA), paralisi sopranucleare progressiva (PSP), degenerazione cortico-basale (CBD) e malattia di Parkinson [4]. Nella MSA è presente un ipometabolismo del *putamen*, del tronco encefalico e del cervelletto; nella PSP è presente un coinvolgimento della corteccia del cingolo anteriore, del caudato e del talamo; nella CBD è presente un'asimmetrica riduzione del metabolismo a carico dell'emisfero cerebrale controlaterale al lato clinicamente più affetto interessante anche i nuclei della base.

L'impiego di traccianti specifici per diversi sistemi di neurotrasmissione consente lo studio delle alterazioni neuro- e fisiopatologiche caratteristiche di specifiche malattie neurodegenerative. I traccianti per il sistema dopaminergico hanno trovato larga applicazione nello studio della malattia di Parkinson e dei disordini del movimento correlati. Tra questi la [¹⁸F]fluorodopa ed i derivati della cocaina marcati con ¹²³I e ^{99m}Tc ([¹²³I] β-CIT, [¹²³I]FP-CIT e [^{99m}Tc]TRODAT-1) sono i traccianti maggiormente utilizzati per lo studio della disfunzione dopaminergica nigrostriatale nella malattia di Parkinson [5]. L'*imaging* del trasportatore della dopamina quale *marker* di integrità del sistema dopaminergico nigrostriatale è uno strumento molto utile per la diagnosi differenziale tra parkinsonismo e tremore essenziale, per la diagnosi di parkinsonismo presinaptico in pazienti con sintomatologia dubbia e per la diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer e LBD. Altri traccianti per il sistema dopaminergico, in particolare per i recettori dopaminergici, sono stati impiegati per lo studio delle modificazioni postsinaptiche nella MSA e PSP e per la loro diagnosi differenziale con la malattia di Parkinson.

Traccianti per il sistema colinergico sono stati impiegati nello studio di alcune malattie neurodegenerative

quali malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, LBD, PSP. In pazienti con malattia di Alzheimer è stata dimostrata *in vivo* una riduzione dell'attività dell'acetilcolinesterasi (k₃) nella neocorteccia, nell'ippocampo e nell'amigdala, misurata con [¹¹C]MP4A PET, che correla con la severità del declino cognitivo (MMSE) ed è a supporto della ipotesi di disfunzione del sistema colinergico nella malattia di Alzheimer [6]. Nella malattia di Parkinson è stata dimostrata una riduzione dell'attività dell'acetilcolinesterasi corticale, a differenza della PSP in cui è presente una riduzione a livello del talamo che consente di distinguere le due patologie.

I traccianti per i recettori delle benzodiazepine di tipo centrale sono stati impiegati per lo studio della perdita neuronale in pazienti con malattia di Alzheimer [7]. Il [¹¹C]PK 11195, tracciante per i recettori delle benzodiazepine di tipo periferico, è stato impiegato per lo studio dell'attivazione della microglia [8] in alcune malattie neurodegenerative quali malattia di Alzheimer e parkinsonismi atipici. Nuovi traccianti recentemente sviluppati per le placche amiloidi ed i depositi neurofibrillari ([¹¹C]PIB, [¹⁸F]FDDNP) possono essere applicati direttamente allo studio *in vivo* della patologia nella malattia di Alzheimer [9, 10]. Tali traccianti troveranno verosimilmente future applicazioni per la identificazione precoce di soggetti a rischio di sviluppare la malattia o per la diagnosi differenziale delle demenze.

Lo sviluppo di nuovi traccianti più selettivi per alcuni sottotipi recettoriali o per alterazioni neuropatologiche specifiche, assieme a nuove tecnologie (tomografi PET ad elevata risoluzione) consentirà un ulteriore sviluppo dell'*imaging* molecolare nell'ambito delle neuroscienze applicate allo studio delle malattie neurodegenerative.

Bibliografia

1. Minoshima S, Giordani B, Berent S et al (1997) Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42:85-94
2. Herholz K (2003) PET studies in dementia. *Ann Nucl Med* 17:79-89
3. Herholz K, Heiss WD (2004) Positron emission tomography in clinical neurology. *Mol Imaging Biol* 6:239-269
4. Ishikawa T, Dhawan V, Kazumata K et al (1996) Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123-beta CIT-FP/SPECT and fluorine-18-FDOPA/PET. *J Nucl Med* 37:1760-1765
5. Eckert T, Barnes A, Dhawan V et al (2005) FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage* 26:912-921
6. Shinotoh H, Namba H, Fukushi K et al (2000) Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 48:194-200

M. Salvatore et al.: *Imaging* molecolare nelle malattie neurodegenerative

7. Soricelli A, Postiglione A, Grivet-Fojaia MR et al (1996) Preliminary evaluation of distribution volume for 123-I-iodomazenil in Alzheimer's disease as a measure of loss of synapses. *Eur J Nucl Med* 23:1323–1328
8. Cagnin A, Gerhard A, Banati RB (2002) In vivo imaging of neuroinflammation. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:581–586
9. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED et al (2002) Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10:24–35
10. Klunk WE, Engler H, Nordberg A et al (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55:306–319