



## Auditorium

11.00-11.30

Letture

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE DEMENZE: COSA DICE IL NEUROIMAGING

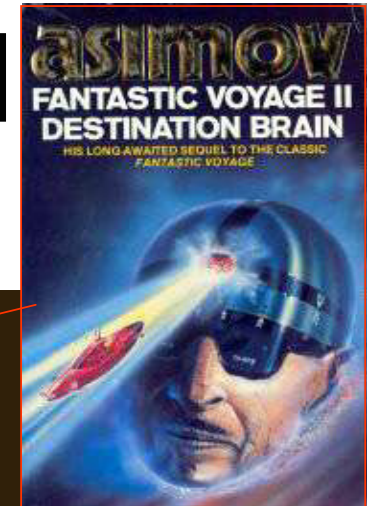
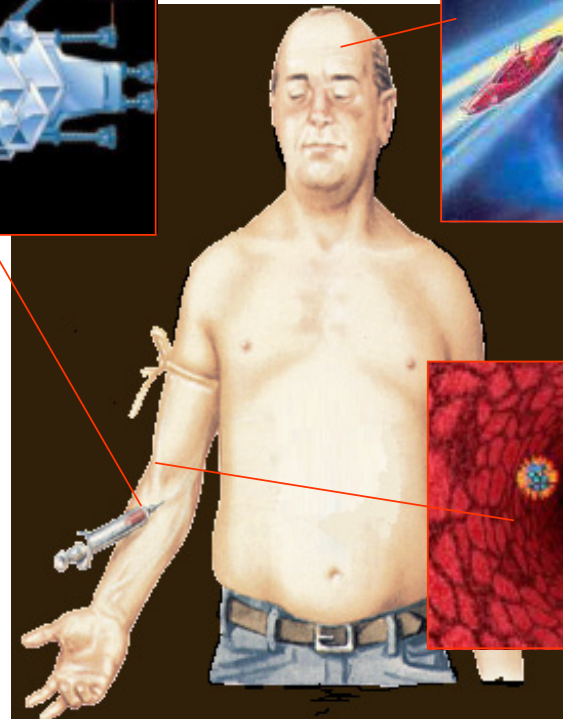
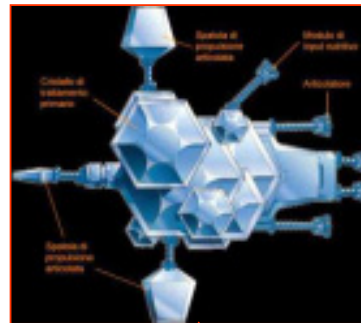
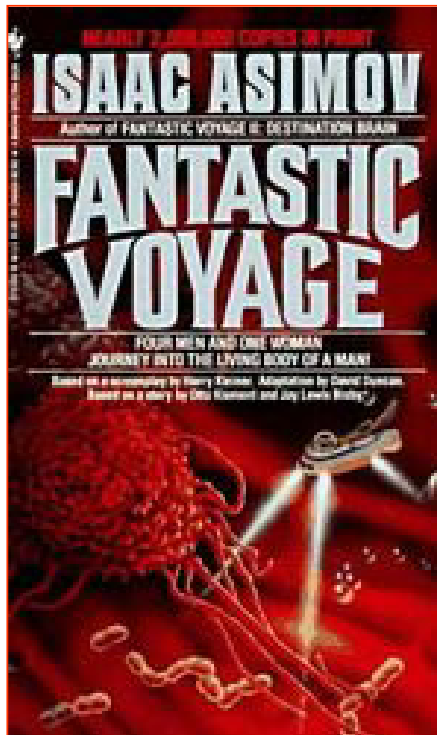
*S. Sestini (Prato)*



# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

*In Medicina Nucleare si studia la Funzione del cervello*

*Dalla Fantascienza...*

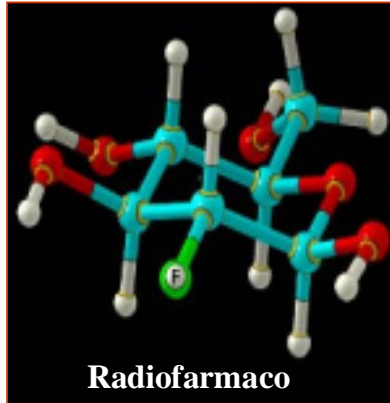


# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

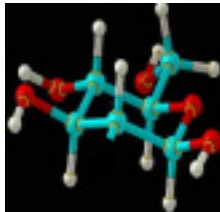
*...alla Realtà*



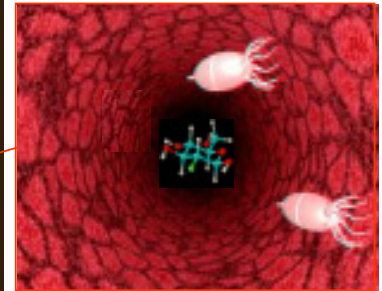
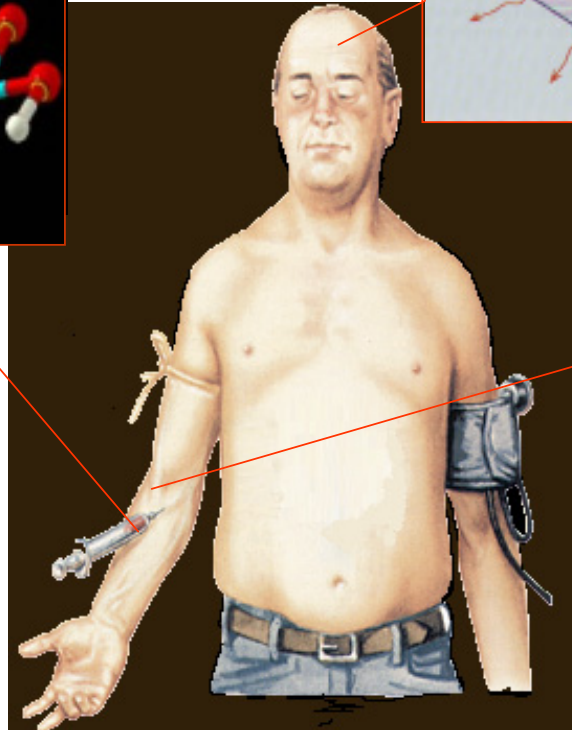
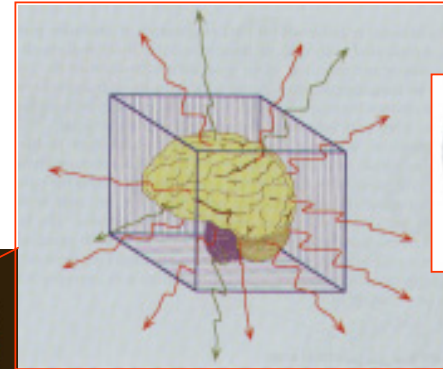
=



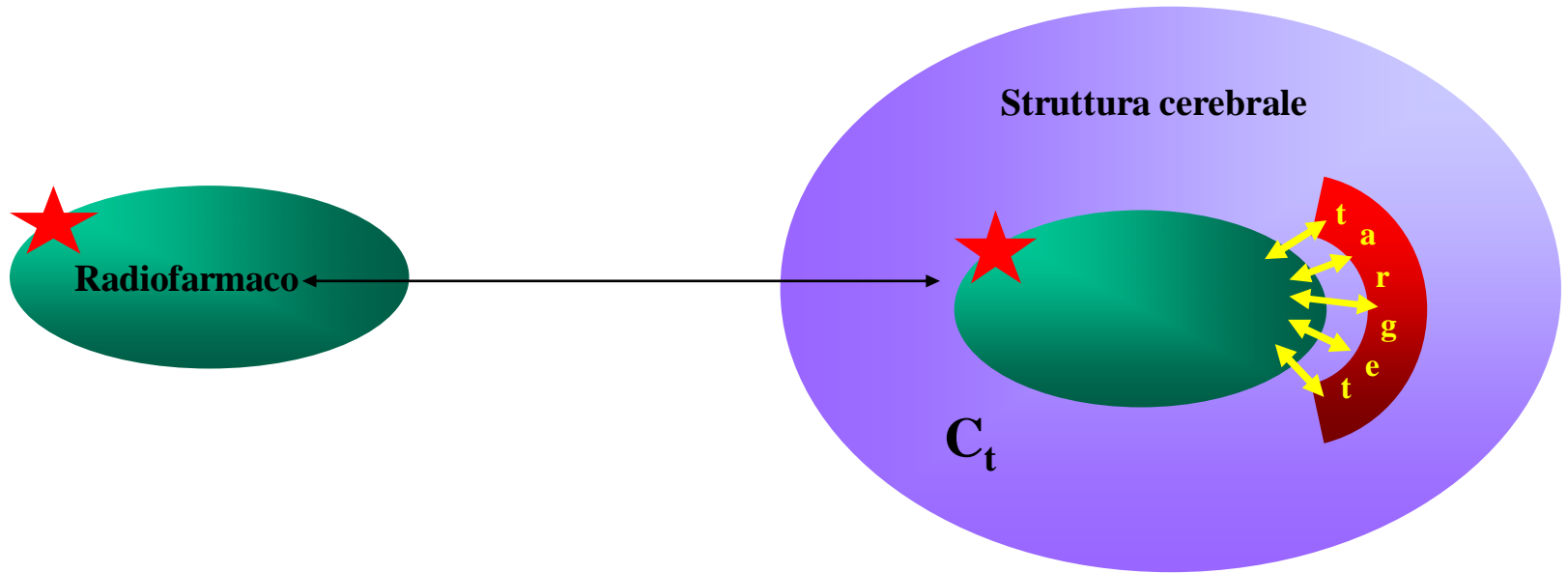
**Molecola specifica per la funzione cerebrale da studiare**



**+ Isotopo Radioattivo**



# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

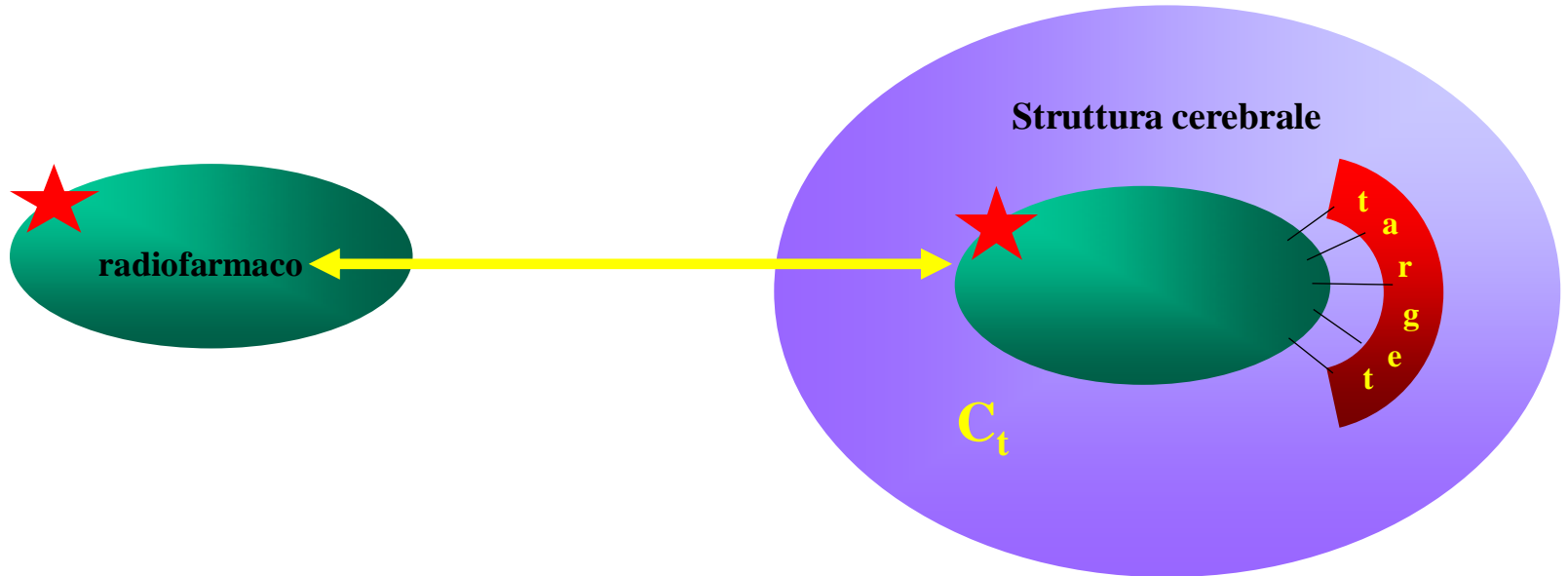


**C<sub>t</sub>: f (specifica funzione/espressione cellulare)**

e.g. recettori, attività di sintesi, espressione genica

**NEUROIMAGING BIO-MOLECOLARE**

# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE



**C<sub>t</sub>: f (specifico stato funzionale della cellula)**

**e.g. flusso cerebrale regionale, metabolismo cerebrale regionale**

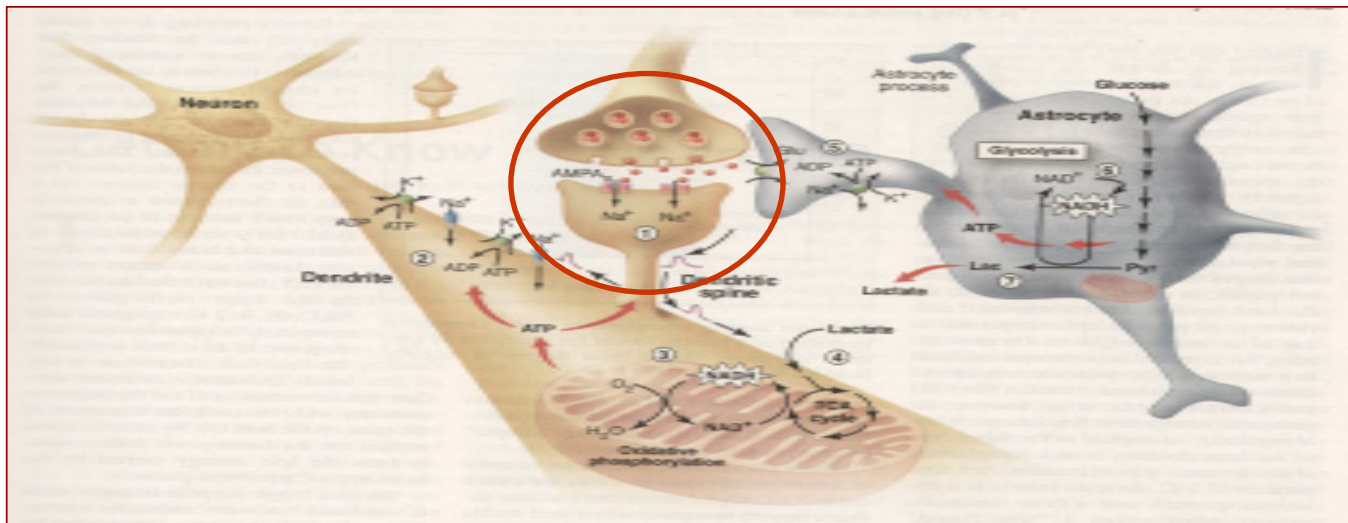
**NEUROIMAGING FUNZIONALE**

# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

## *Radiofarmaci per l'Imaging Bio-molecolare*

1.  **$^{123}\text{I}$ -DaTSCAN** -> target: trasportatori della dopamina nelle terminazioni pre-sinaptiche delle fibre nigro-striatali
2.  **$^{123}\text{I}$ -IBZM** -> target: recettori post-sinaptici striatali D2

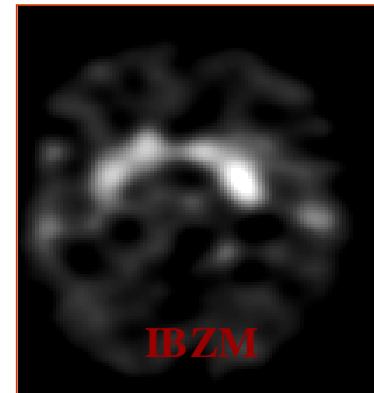
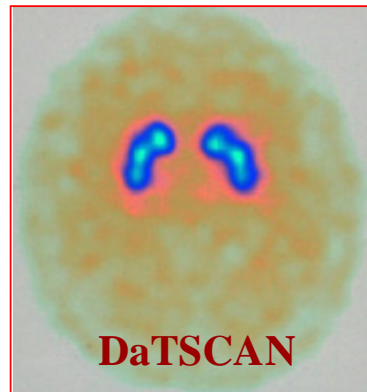
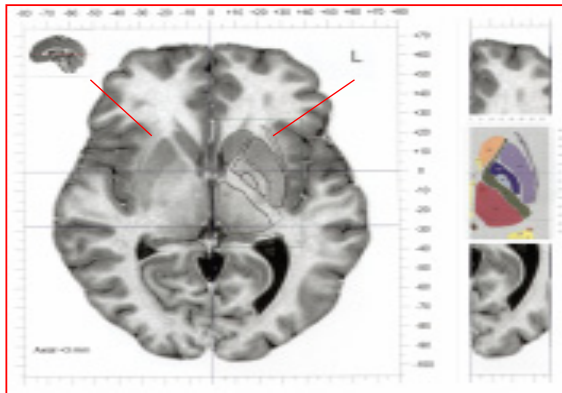
**Localizzazione:** *nelle sinapsi dopaminergiche striatali*, in concentrazioni dipendenti dalla *espressione* di questi recettori e dalla *integrità* delle fibre



# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

## *Radiofarmaci per l'Imaging Bio-molecolare*

**Immagini** della *distribuzione corticale e sottocorticale* del  $^{123}\text{I}$ -DaTSCAN (integrità fibre dopaminergiche pre-sinaptiche nigro-striatali) e  $^{123}\text{I}$ -IBZM (recettori striatali post-sinaptici D2)



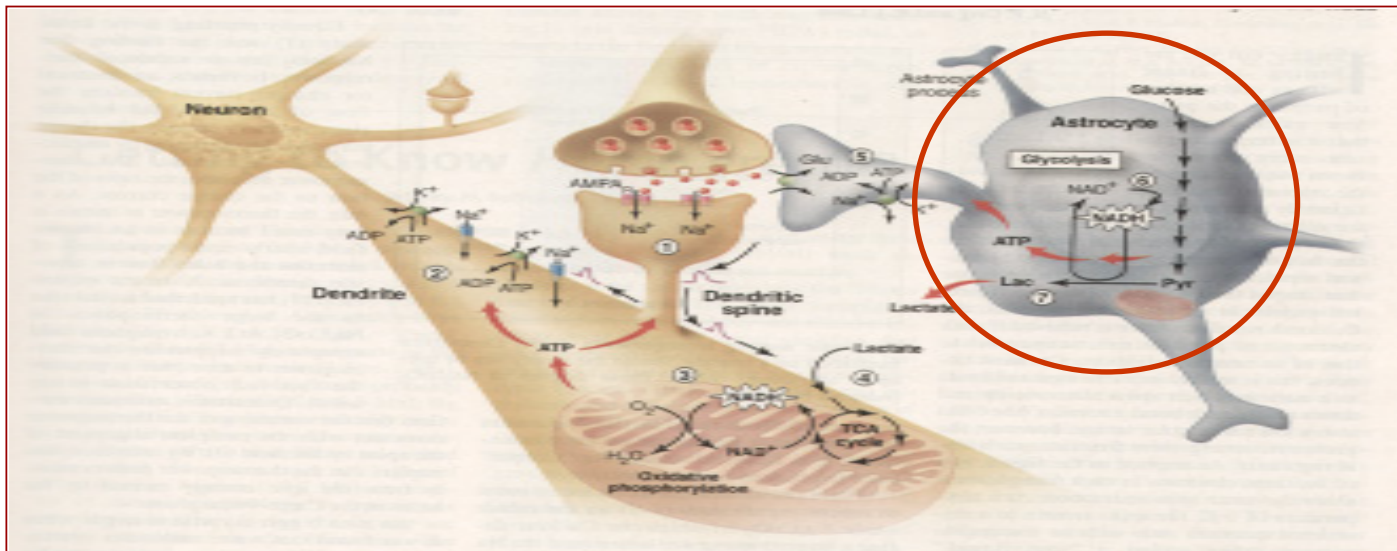
**Informazione:** eziologia (sede del sistema colpito, gravità, estensione)  
e conseguenti alterazioni bio-chimiche indotte dalla  
patologia

# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

## *Radiofarmaci per l'Imaging Funzionale*

1.  **$^{18}\text{F}$ -Deossi Glucosio** -> target: metabolismo del glucosio cerebrale
2.  **$^{99\text{m}}\text{Tc}$  HMPAO** -> target: flusso cerebrale regionale

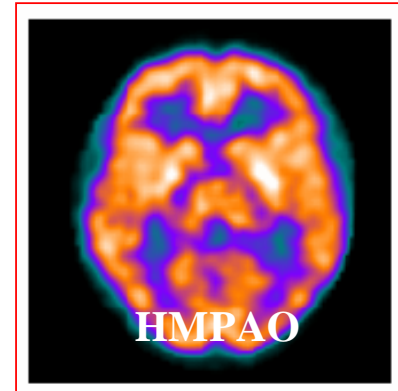
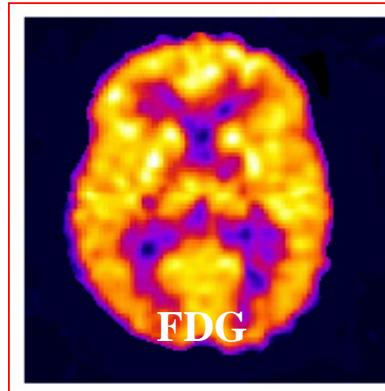
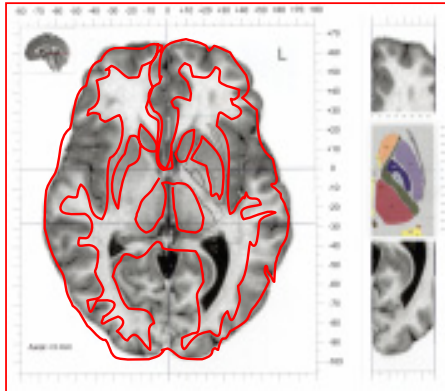
***Localizzazione: astrociti giustapposti alle sinapsi***, in concentrazioni dipendenti della ***attività sinaptica*** e dalle ***richieste energetiche***



# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

## *Radiofarmaci per l'Imaging Funzionale*

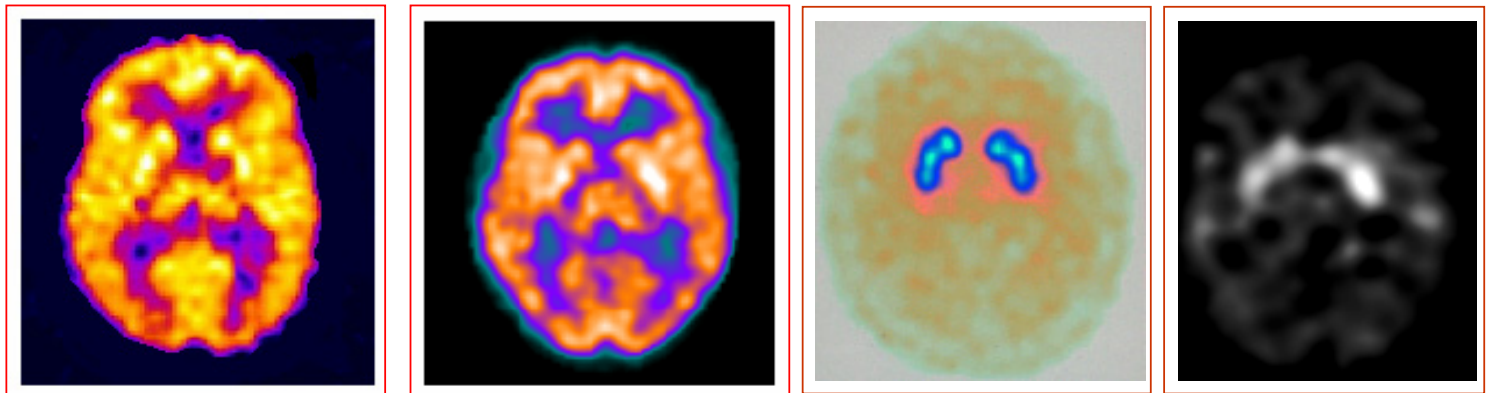
*Immagini* della **Distribuzione corticale e sottocorticale** del  $^{18}\text{F}$ -Deossi Glucosio (metabolismo cerebrale regionale) e del  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Ceretec (flusso cerebrale regionale)



**Informazione:** conseguenze delle variazioni patologiche della struttura bio-molecolare delle cellule nervose sulla fisiopatologia del sistema

# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

*L'Informazione dell'Imaging funzionale e bio-molecolare è una informazione sensibile?*

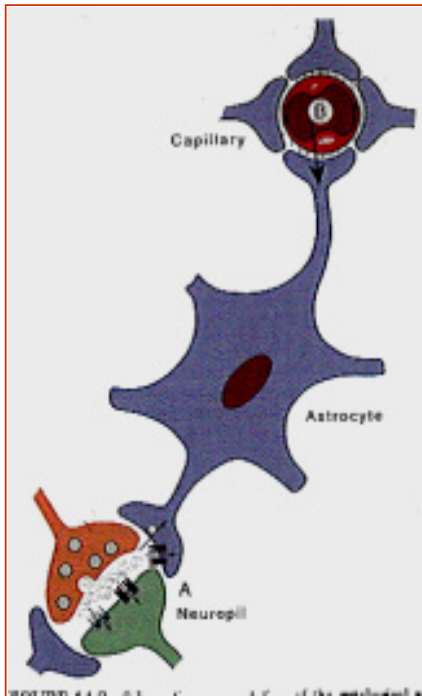


Somministrazione del radiofarmaco in **concentrazioni pico-nano molari** ->

possibilità di *rivelare e riprodurre in forma di immagini* le variazioni dei **segnali o processi bio-molecolari a livello pico-nanomolare**, *senza interferire* con il sistema biologico in esame.

# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

*L'Informazione dell'Imaging funzionale e bio-molecolare è una informazione sensibile?*



La energia necessaria ai neuroni per sostenere l'attività sinaptica cerebrale deriva quasi completamente dalla ossidazione del glucosio ->

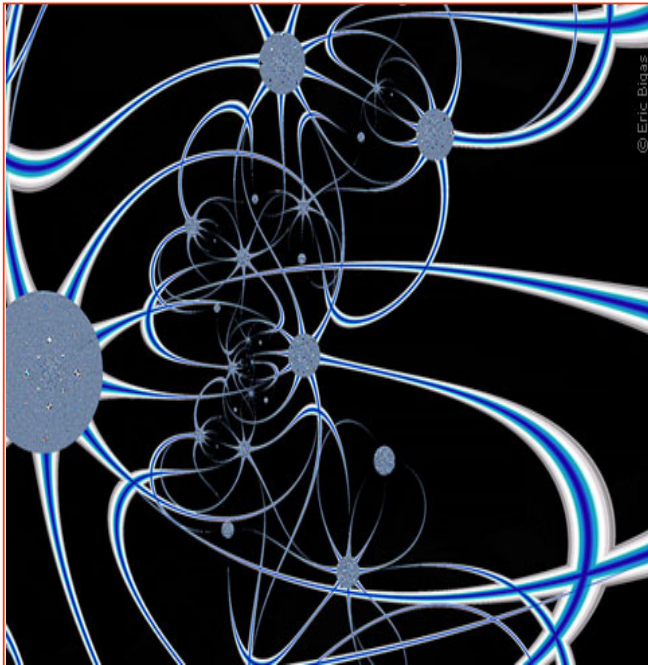
monitorare la richiesta ed il metabolismo del glucosio mediante la **Tomografia di perfusione cerebrale (SPECT)** e quella ad **Emissione di Positroni con Flurodeossiglucosio (PET)** significa monitorare il principale processo metabolico del cervello.

[i]. Sokoloff L. *J Neurochem.* 1977.

[ii]. Sokoloff L. *Neurochem Res.* 1999.

# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

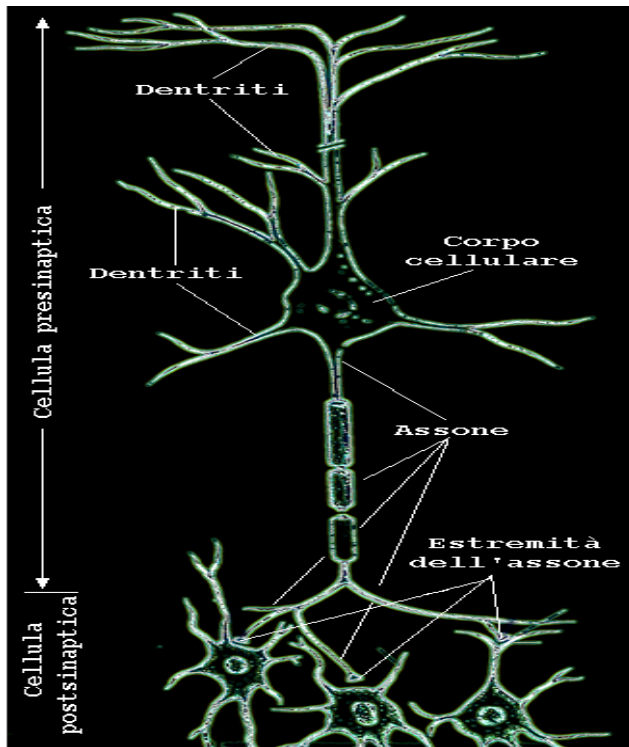
*L'Informazione dell'Imaging funzionale e bio-molecolare è una informazione sensibile?*



L'attivazione fisiologica di una certa area cerebrale è associata al rilascio dagli afferenti pre-sinaptici di glutammato, *il principale neurotrasmettitore eccitatorio* -> monitorare l'attività sinaptica glutamatergica mediante la SPECT di perfusione cerebrale ed la PET per il metabolismo del glucosio significa dare informazioni circa il *sistema principe con cui il cervello comunica*.

# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

*L'Informazione dell'Imaging funzionale e bio-molecolare è una informazione sensibile?*



La perdita di una funzione cerebrale è preceduta dalla alterazione del sistema cui essa compete e ancor prima da alterazioni recettoriali ->

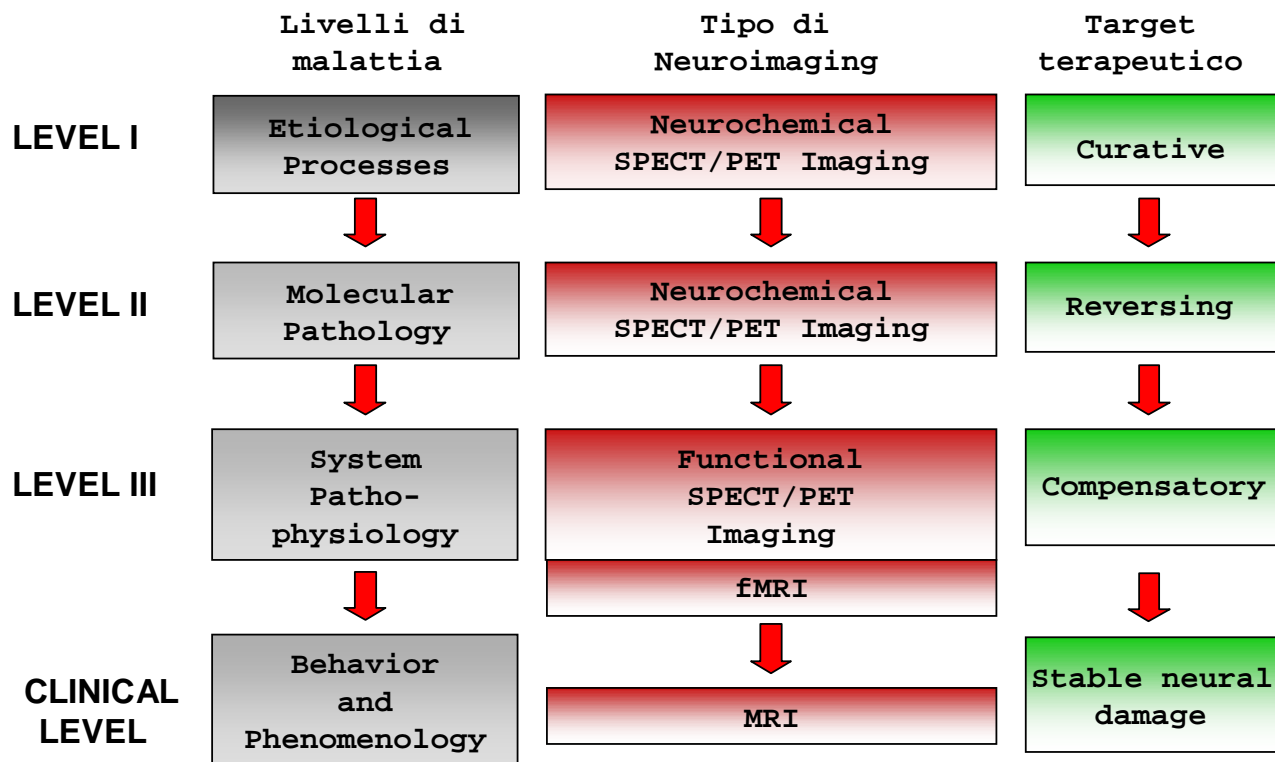
monitorare direttamente la funzione dopaminergica significa *dare informazioni estremamente precoci sullo stato di malattia, prima ancora della comparsa dei sintomi*

[\[i\]](#) Shulman RG, Trends Neurosci. 2004

[\[ii\]](#) Bonvento G, Trends Neurosci. 2002

# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

-> **Informazione sensibile, precisa, di livello bio-molecolare = Neuroimaging funzionale è idoneo ad indagare i livelli più precoci di una malattia (I-II-III) con conseguenti ricadute terapeutiche**



# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

*perché prima di fMRI, COSA STIAMO GUARDANDO CON SPET-PET ...*



Il 95% della Energia viene consumata quando il cervello è teoricamente a riposo ovvero quando i neuroni comunicano continuamente e svolgono quel ruolo che si chiama plasticità sinaptica -> ***FDG-PET e perfusione-SPET: METABOLISMO NEURONALE BASALE***

Solo il 5% viene consumato durante attivazione a seguito di task specifici -> ***fMRI: picchi di attivazione metabolica***

**PET/SPET più sensibile della fMRI**

[iv]. Brenman JE *J Neurosci.* 1996.

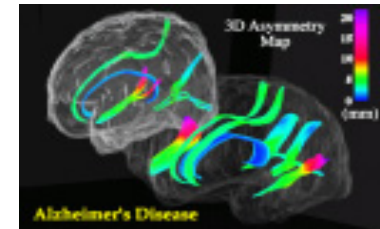
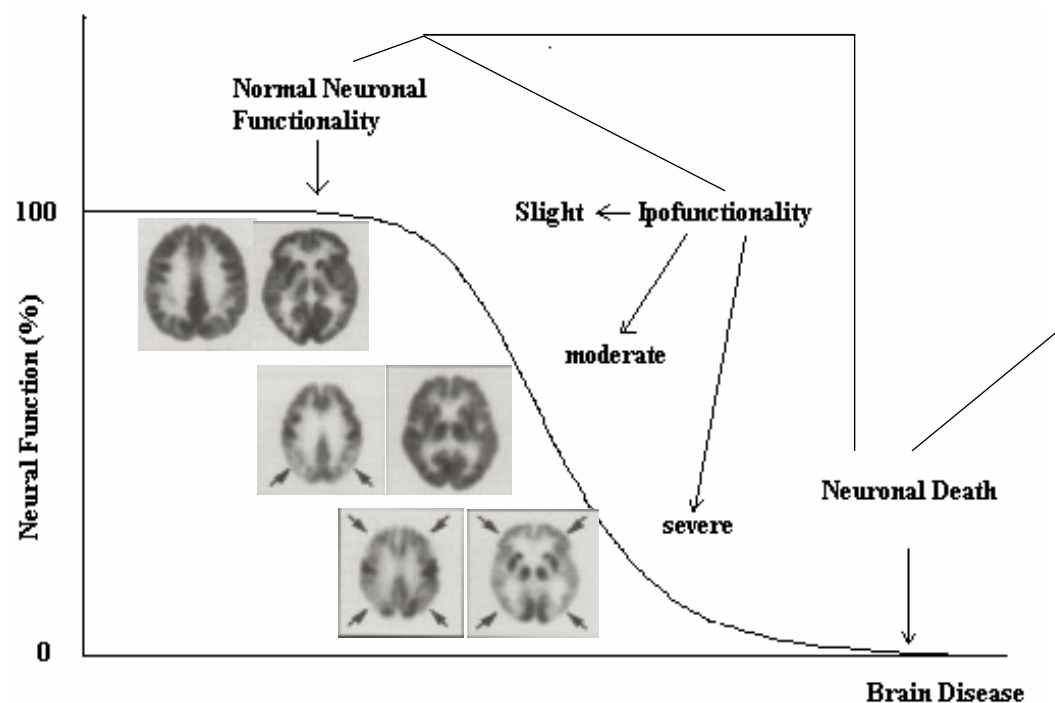
[v]. Perea G, *J neural Transm.* 2005.

[vi]. Zonta M, *Nat Neurosci.* 2003.

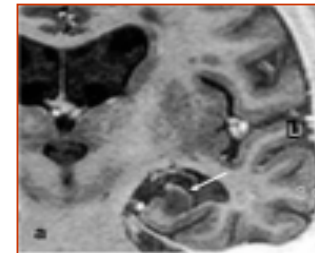
# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

... perché prima di MRI strutturale ...

PET/SPET: rilievo *precoce* di danno funzionale, prima della morte neuronale, nella *sede iniziale* di malattia e a *distanza* nelle efferenze sinaptiche, *monitoraggio* la progressione di malattia (es. AD model).



MRI: Rilievo tardivo morfologico di morte neuronale nella sede iniziale di malattia.

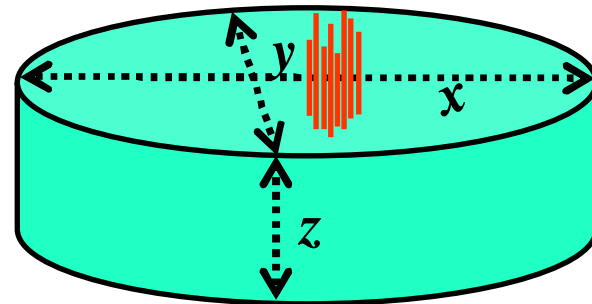
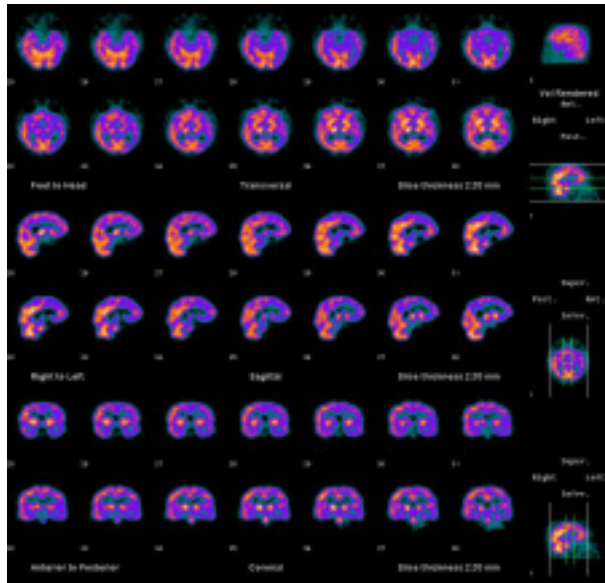


Es. Regioni ippocampali in AD (atrofia)

- [i]. Faraci FM, *Circ Res*. 1993.
- [ii]. Yang ST, *Neuroreport*. 1998.
- [iii]. Brenman JE *Cell*. 1996

# COS'E' IL NEUROIMAGING MEDICO-NUCLEARE

*... inoltre rispetto a Neuroimaging strutturale = Intensità di captazione o quarta dimensione*




Nelle immagini fisiologiche tomografiche la **densità di informazione** (intensità di colore o di grigio) è una funzione **NOTA** del parametro fisiologico in esame: **MISURA di concentrazione**

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

*Oggi il neuroimaging funzionale e bio-molecolare è inserito nelle linee guida per la diagnosi e follow-up delle demenze*

Lancet Neurol 2007; 6: 734-46

 Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria

Position Paper

Bruno Dubois\*, Howard H Feldman\*, Claudia Jacova, Steven T DeKosky, Pascale Barberger-Gateau, Jeffrey Cummings, André Delacourte, Douglas Galasko, Serge Gauthier, Gregory Jicha, Kenichi Meguro, John O'Brien, Florence Pasquier, Philippe Robert, Martin Rossor, Steven Salloway, Yaakov Stern, Pieter J Visser, Philip Scheltens

The NINCDS-ADRDA and the DSM-IV-TR criteria for Alzheimer's disease (AD) are the prevailing diagnostic standards in research; however, they have now fallen behind the unprecedented growth of scientific knowledge. Distinctive and reliable biomarkers of AD are now available through structural MRI, molecular neuroimaging with PET, and cerebrospinal fluid analyses. This progress provides the impetus for our proposal of revised diagnostic criteria for AD. Our framework was developed to capture both the earliest stages, before full-blown dementia, as well

## **Decision Memo for Positron Emission Tomography (FDG) and Other Neuroimaging Devices for Suspected Dementia (CAG-00088R)**

The evidence is adequate to conclude that a FDG-PET and Perfusion SPECT scan are reasonable and necessary in patients with cognitive decline [...] in a multidisciplinary approach [...].

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

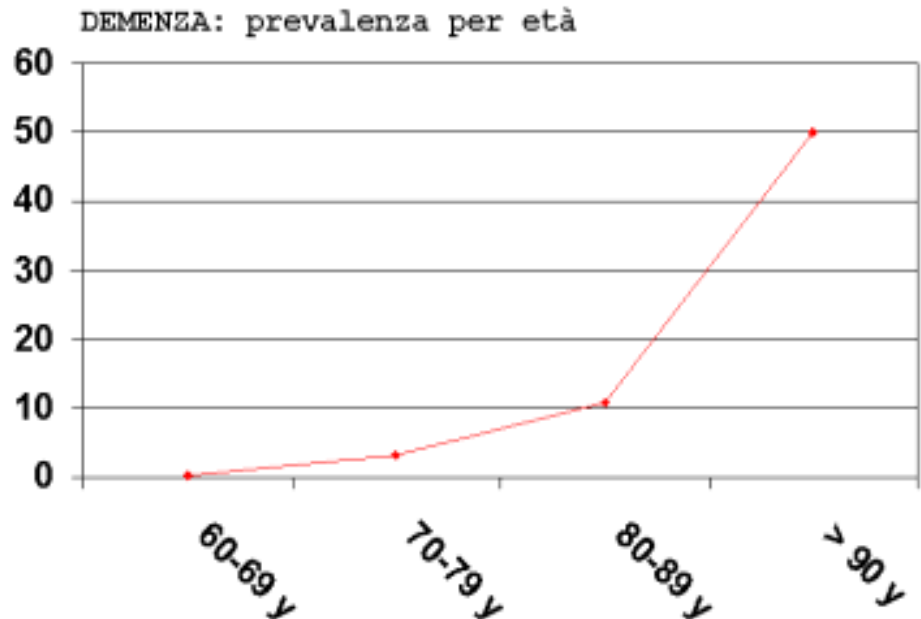
## *Perché solo oggi?*

## *Cause epidemiologiche*

Con l'aumentare delle aspettative di vita, il numero delle persone suscettibili di sviluppare una malattia neuro-degenerativa con il progredire della età sta rapidamente crescendo.

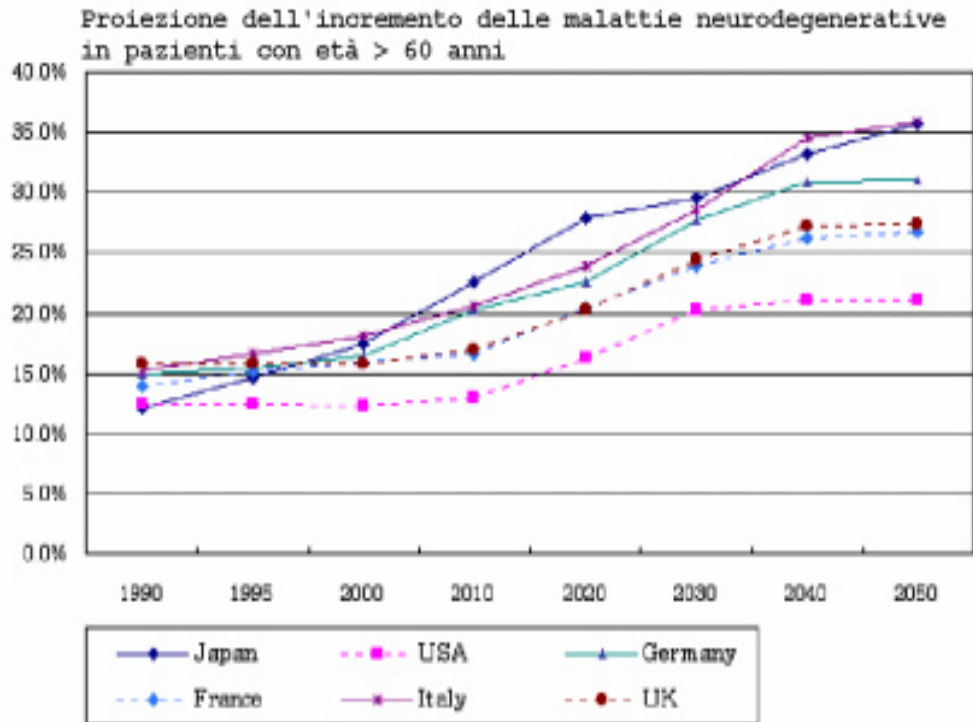
### **Definizione di demenza**

- Multiple cognitive deficits
  - Memory loss must be present
  - One or more other deficit (aphasia, apraxia, agnosia, executive functions)
- Decline from prior level of function
- Deficits do not occur exclusively in the presence of delirium



# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

## *Cause epidemiologiche*



Incidenza AD = 4-6 milioni di persone

Prevalenza AD = 29.3 milioni di persone

***Previsione di prevalenza di malattia*** di circa 63 milioni di persone nel 2030 e di 114 milioni di persone nel 2050.

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

## *Cause economiche*

Alzheimer's & Dementia 3 (2007) xxx-xxx

### Featured Articles

## An estimate of the total worldwide societal costs of dementia in 2005

Anders Wimo<sup>a,\*</sup>, Bengt Winblad<sup>a</sup>, Linus Jönsson<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>b</sup>European Health Economics, London, United Kingdom

Sensitivity analysis of the total costs (billions US\$)

	Base option (PPP based)	US\$ (current prices)	Health expenditures	Prevalence: Lobo et al [13]	Prevalence: Eurodem
Africa	4.4	3.3	3.6	3.6	4.5
Latin America	13.8	10.3	11.8	11.3	13.9
Northern America	83.6	84.6	109.9	68.6	81.5
Asia	88.7	71.0	63.5	73.2	89.2
Europe	120.4	123.6	110.6	100.5	118.8
Oceania	4.5	4.8	4.4	3.7	4.4
WORLD	315.4	297.6	303.8	260.9	312.3

Abbreviation: PPP, Purchase power parities.

***Costo globale complessivo di 315 miliardi  
di dollari/anno nei paesi avanzati***

*... ecco allora la necessità di un Bio-marker di demenza*

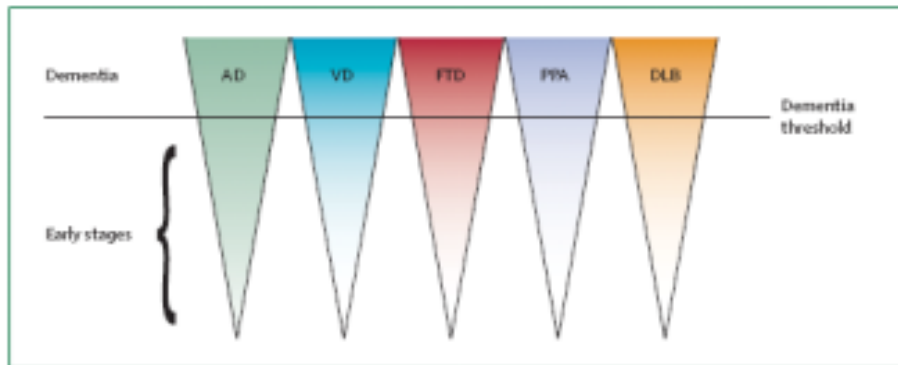


Figure: Alzheimer's disease starts and should be identified before the occurrence of full-blown dementia (as for other dementing conditions)  
 AD=Alzheimer's disease; VD=vascular dementia; FTD=frontotemporal dementia; PPA=primary progressive aphasia; DLB=dementia with Lewy bodies.

" Biomarkers for AD and other dementias are **critically needed**, and the validation of these markers will require cross-sectional studies and longitudinal, population-based studies with diagnosis confirmation **at autopsy**. If a goal of therapy for patients with dementia is to intervene **before** the disease has diminished cognitive function, imaging techniques or biomarkers must be capable of detecting AD pathology in asymptomatic individuals. The same consideration applies to DLB and FTD pathology".

Lancet Neurol 2007; 6: 734-46

W Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria

Bruno Dubois<sup>1</sup>, Howard H. Feldman<sup>2</sup>, Claudio Pascales, Steven T. DeKosky, Pascale Barberger-Gateau, Jeffrey Cummings, André Delacourte, Douglas Galasko, Serge Gauthier, Gregory Jicha, Emilio J. Murgu, John P. Ryan, Massimo Pasquier, Philippe Robert, Martin Rossor, Steven Sawtelle, Tullio Sassi, Peter Scheltzer, Philip Scheltzer

NEUROLOGY

Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology  
 D. S. Knopman, S. T. DeKosky, J. L. Cummings, H. Chaz, J. Cserny-Slocom, N. Rekin, G. W. Small, B. Miller and J. C. Stevens  
 Neurology 2001;56:1143-1153

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

**Bio-marker** = "parametro" la cui misura è un indicatore di un determinato processo biologico, in condizioni di normalità e di patologia e delle delle modificazioni a cui esso va incontro dopo una terapia [1]

**Obiettivo di un "bio-marker"** = "diagnosi di malattia" [1]

## Nelle malattie neurodegenerative:

Identificare tali soggetti **prima** della comparsa dei sintomi tipici della malattia (**elevata sensibilità**)

**trattamenti neuro-protettivi**, ma una volta che i sintomi sono comparsi, la strategia terapeutica cambia drasticamente direzione, mirando principalmente al *controllo dei sintomi* [2] Stocchi F, Olanow CW. *Ann Neurol* 2003; 2003; 53 Suppl 3: S87-S97.

Differenziare la malattia da altre malattie clinicamente simili **dopo** la comparsa dei sintomi (**elevata specificità**)

La necessità di un bio-marker specifico deriva dalla necessità di **instaurare questi protocolli terapeutici a chi è veramente affetto dalla idiopatica** [3] Varrone A. *SPECT e PET in Neurologia* 2006; 233-308.

[1] Mitchell AW, Lewis SJG, Foltynie T, et al. *Brain* 2004; 127: 1693-1705.

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

*Qual'è o quali sono i bio-marker sensibili e specifici di una malattia neuro-degenerativa?*

*Come individuarli?*

*Può la clinica essere un biomarker di malattia? Oppure ci può essere qualcosa di più sensibile?*

LancetNeurol 2007; 6: 734-46

The NINCDS-ADRDA and the DSM-IV-TR criteria for Alzheimer's disease (AD) are the prevailing diagnostic standards in research; however, they have now fallen behind the unprecedented growth of scientific knowledge.

*La risposta è nella attuale miglior conoscenza di:*

1. caratteristiche di una malattia neuro-degenerativa;
2. le tappe di progressione della malattia dalla fase pre- a quella post-sintomatica;
3. i relativi meccanismi di compenso messi in atto per contrastare il progredire della malattia e la tempistica di insorgenza

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

Una persona suscettibile sviluppa una malattia neuro-degenerativa come risultato di **fattori genetici ed ambientali**. Per cui, in un certo momento della vita di quella persona, i fattori che regolano il normale processo di **invecchiamento cellulare** si alterano e la malattia, a suo tempo innescata, inizia inesorabilmente il suo decorso, solo in certe sedi anatomiche e con caratteristiche anatomo-patologiche precise. [\[i\]](#)

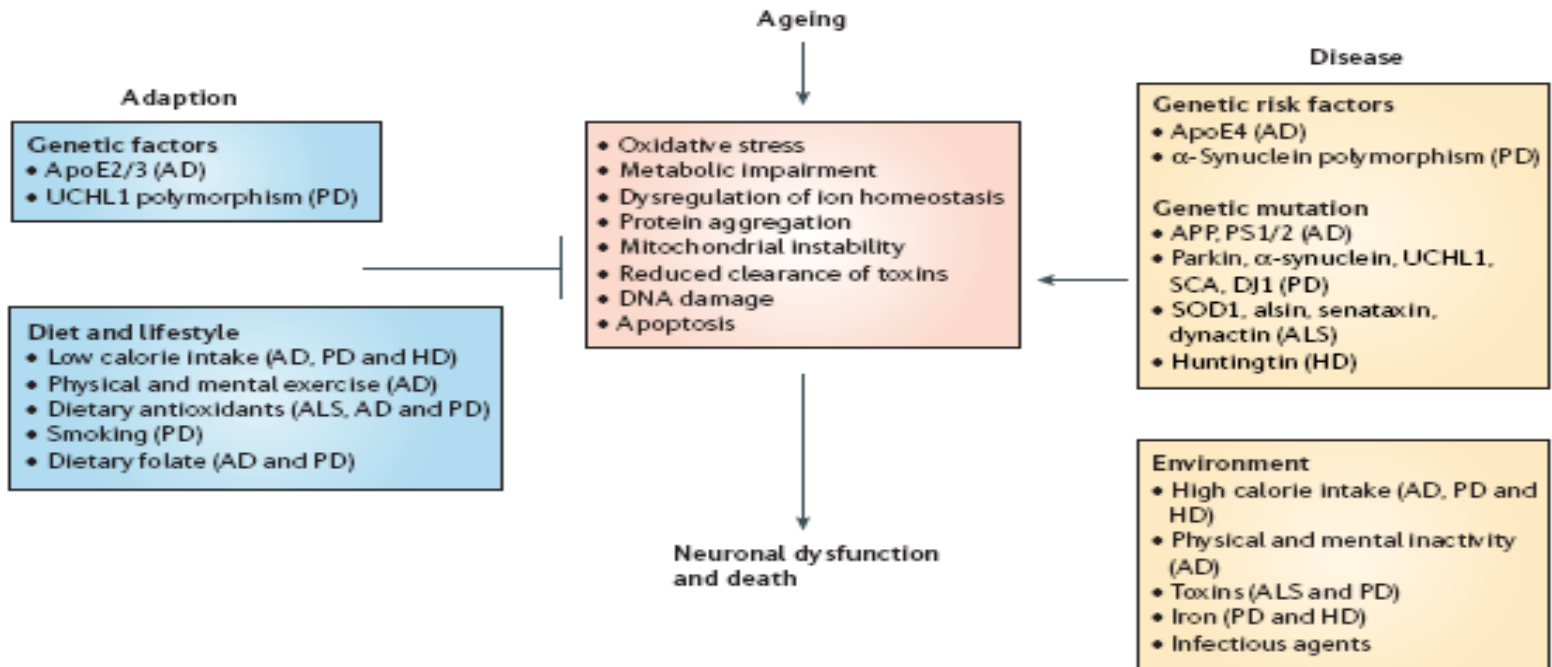
## [\[i\]](#). Ageing and neuronal vulnerability

Mark P. Mattson\*<sup>1</sup> and Tim Magnus\*

*Nature* 2006 ; 278-294.

I processi di invecchiamento cellulare sono al centro di tutte le malattie neurodegenerative

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale



Il SNC può rispondere **con meccanismi di adattamento all'invecchiamento oppure può soccombere. La morte neuronale può essere innescata da specifiche mutazioni genetiche (AD: APP, precursore proteina amiloide; PS1/2, presenilina 1 e 2; PD: parkina,  $\alpha$ -sinucleina, UCHL1, ubiquitina carbossi-terminale idrolasi 1; ALS: SOD1, Cu-Zn superossido dismutasi; HD: antingtina) e/o da fattori ambientali.** I fattori scatenanti promuovono di per se alterazioni cellulari (incremento della produzione di radicali liberi, alterazioni energetiche e dell'omeostasi del calcio) e nello stesso tempo amplificano i meccanismi di danno neuronale propri dell'invecchiamento.

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

## Concetto 1. Similitudini

**Sebbene le proteine coinvolte siano differenti è presente una considerevole sovrapposizione nei meccanismi attraverso i quali esse determinano il danno e la morte neuronale.**

### A. Proteine patogene

AD: peptide B-amiloide A $\beta$  e Tau

PD:  $\alpha$ -sinucleina

HD: antingina

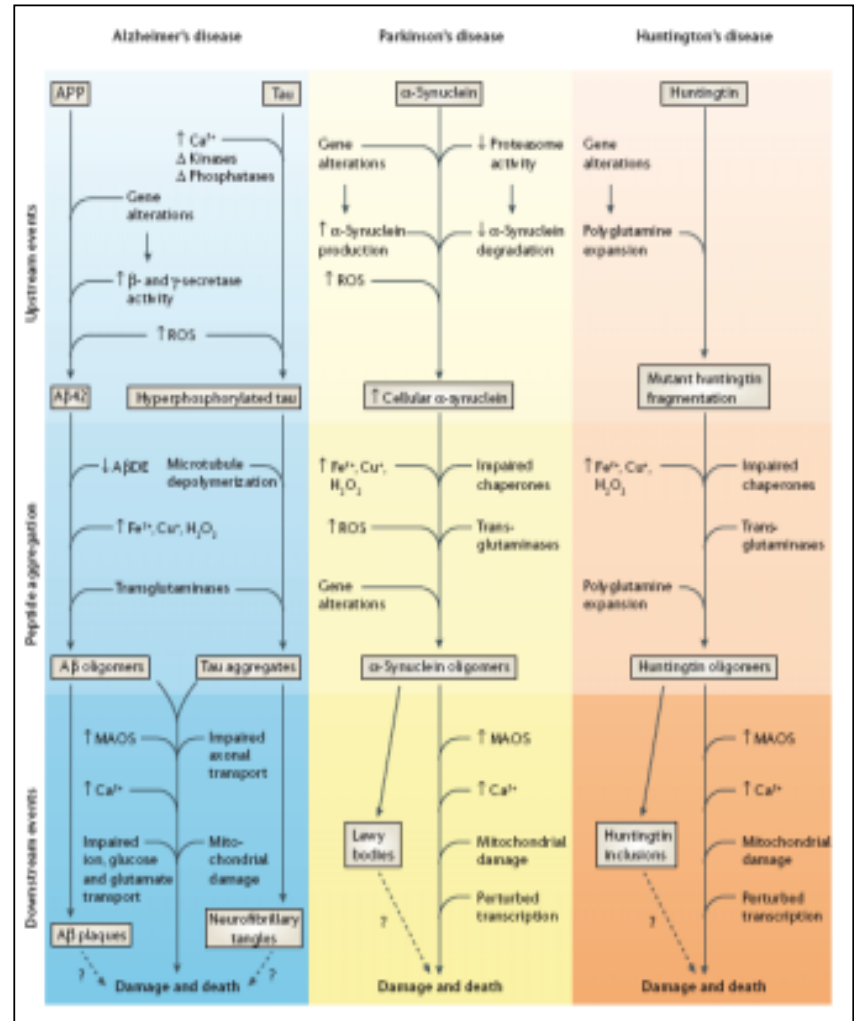
### B. Nella fase iniziale i fattori genetici ed ambientali aumentano la concentrazione di proteine patogene:

AD: A $\beta$  -> da mutazioni geniche nella proteina precursore della amiloide (es. > $\beta/\gamma$  secretasi; >specie reattive dell'ossigeno (ROS); < enzimi che degradano (A $\beta$ DE).  
Tau -> >Ca, fosforilazione, ROS.

PD: triplicazione del gene per  $\alpha$ -sinucleina, < enzimi degradazione, > ROS.

HD: aumento espressione di antingina

### C. Nella fase intermedia c'è una aumentata aggregazione proteica che conduce nella fase finale alla formazione di placche o corpi di Lewy o inclusioni di antingina.

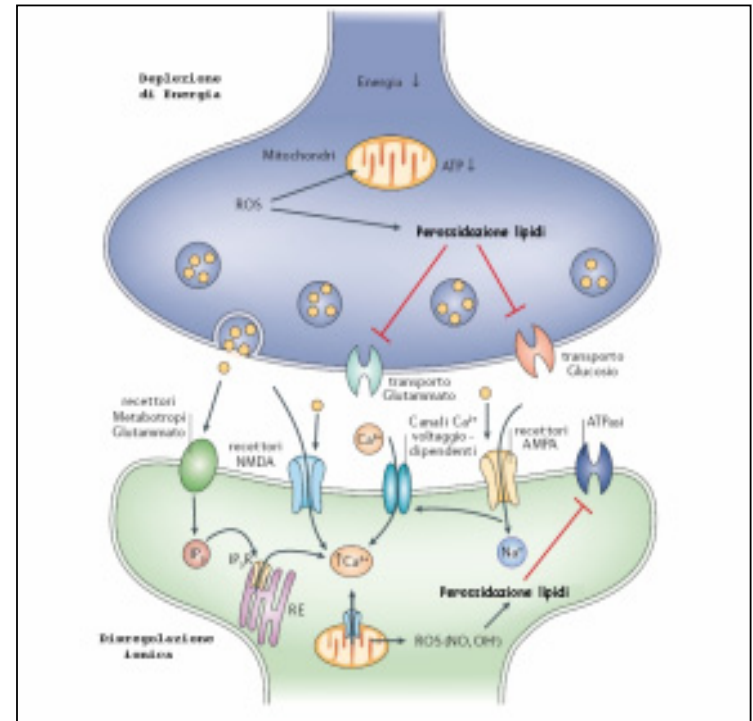


# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

## Concetto 2. DOVE colpiscono i processi di invecchiamento e le malattie neurodegenerative

**La sinapsi sensibile.** Agenti stressanti legati al processo di invecchiamento ed alla malattia promuovono l'attivazione di cascate biochimiche il cui risultato è la disregolazione ionica e la deplezione di energia nelle terminazioni sinaptiche.

- A. Stimolazione dei recettori per il glutammato che, in condizioni di ridotto apporto energetico o incremento degli stress ossidativi, determina un incremento del flusso di ioni  $\text{Ca}^{2+}$  nelle terminazioni post-sinaptiche e l'innesco della apoptosi.
- B. Specie reattive dell'ossigeno (ROS) inducono la perossidazione dei lipidi con disfunzione delle ATPasi ioniche e dei trasportatori del glucosio e del glutammato: i lipidi si trasformano in radicali, che reagiscono prontamente con l'ossigeno per formare perossi-radicali, i quali reagiscono con gli altri lipidi, dando luogo ad un ciclo di auto-ossidazione che danneggia seriamente le membrane con una ulteriore disregolazione ionica, deplezione di energia ed eccitotossicità.



AMPA = acido  $\alpha$ -ammino-3-metiloxazolo-4-propionico; RE, reticolo endoplasmatico;  $\text{IP}_3$ , inositolo-1,4,5-trifosfato;  $\text{IP}_3\text{R}$ , recettore per l' $\text{IP}_3$ ; NMDA, N-metil-D-aspartato; NO, ossido nitrico

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

## Concetto 3. Tutte le sinapsi? No, solo i neuroni vulnerabili.

**grandi dimensioni, con assoni mielinizzati, che si estendono per lunghe distanze, da una specifica regione del SNC ad un'altra e.g i neuroni di proiezione.**

### Perché vulnerabili:

- a. elevate richieste energetiche
- b. trasporto anterogrado e retrogrado complesso per sostenere la funzione ed il trofismo.
- c. grande cellula = ampia superficie esposta ad agenti tossici e cito-scheletro più delicato.

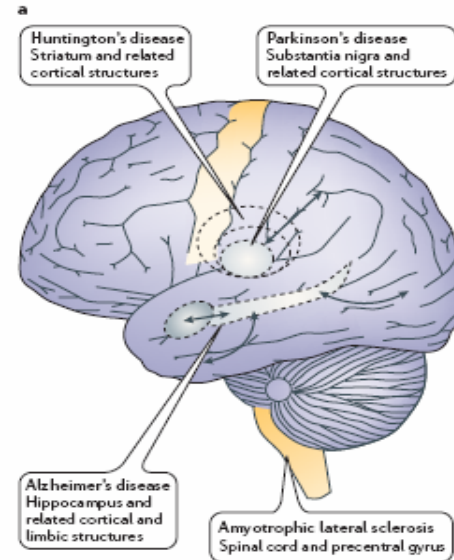
### Quali sono:

AD: neuroni trans-entorinali ed ippocampali

PD: neuroni della SN

ALS: neuroni piramidali

HD: neuroni di moto sup. ed inf. e neuroni striatali



1. Preferenzialità di sede iniziale di danno
2. Preferenzialità di neurotrasmettitore

[AD: Glu, Ach, NA, MU, SE

PD: DA

HD: DA

ALS: Ach, Glu]

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

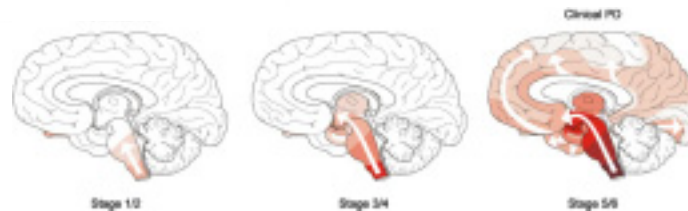
Pre-clinical Stages

## Concetto 4. Effetto Domino a distanza

AD: **corteccia trans-entorinale** [phase 1] -> neuroni ippocampali e corteccia temporale inferiore [phase 2] -> neuroni sottocorticali (diencefalo e BG) [phase 3] -> corticali che ricevono input da neuroni ippocampali es. **parietali posteriori** e giro del cingolo posteriore, etc [phase 4] -> ponte e cervelletto [fase 5]



PD: nuclei motori dorsali del midollo allungato [Stage 1] -> rafe nucleo, locus ceruleus, SN -> amigdala e corteccia trans-entorinale -> neuroni sottocorticali (BG) e corticali che ricevono input da neuroni SN ed, più tardivamente, **trans-entorinali** [stage 2 -> 4] -> corteccia motoria, pre-SMA e pre-frontale e più tardivamente **parietali posteriori** [stage 5, 6]



LB: PD + AD [e.g. corteccia trans-entorinale fin dalle fasi iniziali]

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

## *1: Overlapping di sedi e di neurotrasmettitori ...*

AD -> corteccia trans-entorinale

PD -> SN ... -> corteccia trans-entorinale

LB -> PD + AD e.g. corteccia trans-entorinale fin dall'inizio

## *2: Periodo pre-sintomatico di malattia non rilevabile con nessun test clinico (perdita di sensibilità)*

## *3. Sede di danno: le sinapsi sensibili*

## *4. Presenza di sede di danno funzionale iniziale*

## *5. Presenza di un danno funzionale a distanza*

## *6. Comparsa delle alterazioni funzionali prima del danno morfologico e della clinica*

*... e quindi, possibile overlapping sintomi (perdita di specificità)*

Es. PD demenza vs M. Corpi Lewy  
AD vs M. Corpi di Lewy

**Clinica: no miglior biomarker di malattia**

- Clinical diagnosis of AD is imperfect (81% sensitivity, 70% specificity) (Knopman et al, '01)

Aiuto da:

**Neuroimaging funzionale: 3,4,5,6 rilevabili, miglior bio-marker della clinica**

*Ecco perché in linee guida: aggiunta di sensibilità e specificità*

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

*Brain* (2002), **125**, 1772–1781

## Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease

K. M. Bradley,<sup>1</sup> V. T. O'Sullivan,<sup>2</sup> N. D. W. Soper,<sup>2</sup> Z. Nagy,<sup>1</sup> E. M.-F. King,<sup>1</sup> A. D. Smith<sup>1</sup> and B. J. Stepstone<sup>2</sup>

“ SPECT and PET may be helpful in distinguishing FTD from AD and from DLB .

FDG-PET measurement is more accurate than neuropsychological assessments to predict global cognitive deterioration in patients with mild cognitive impairment

PET and AD. FDG-PET appears superior to MRI measures of hippocampal atrophy because changes in cerebral glucose metabolism antedate the onset of memory decline whereas the MRI hippocampal changes do not”.

## NEUROLOGY

Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.  
D. S. Kaye, S. T. DeGroot, J. L. Cummings, H. Chen, J. Corey-Bloom, N. Dhillon, G. W. Smith, H. Sliker and J. C. Stevens  
Neurology 2001;56:1140-1150

*Brain* (2007), **130**, 2616–2635

*Arch Neurol.* 2001;58:1803-1809

# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

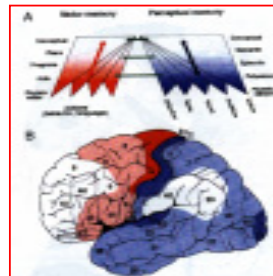
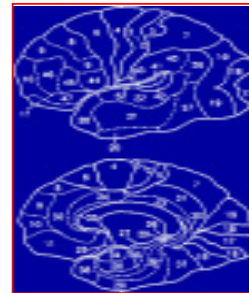
A fianco di cause epidemiologiche, economiche, miglior conoscenza della malattia -> *miglioramento Hardware e Software della strumentazione Medico-Nucleare -> miglior qualità di immagini e possibilità di quantificare il deficit funzionale*

## Non è facile riportare in forma di immagini la funzione del cervello

1. Organo morfologicamente caratterizzato da numerose piccole asperità.

2. Le varie aree del cervello hanno funzioni diverse.

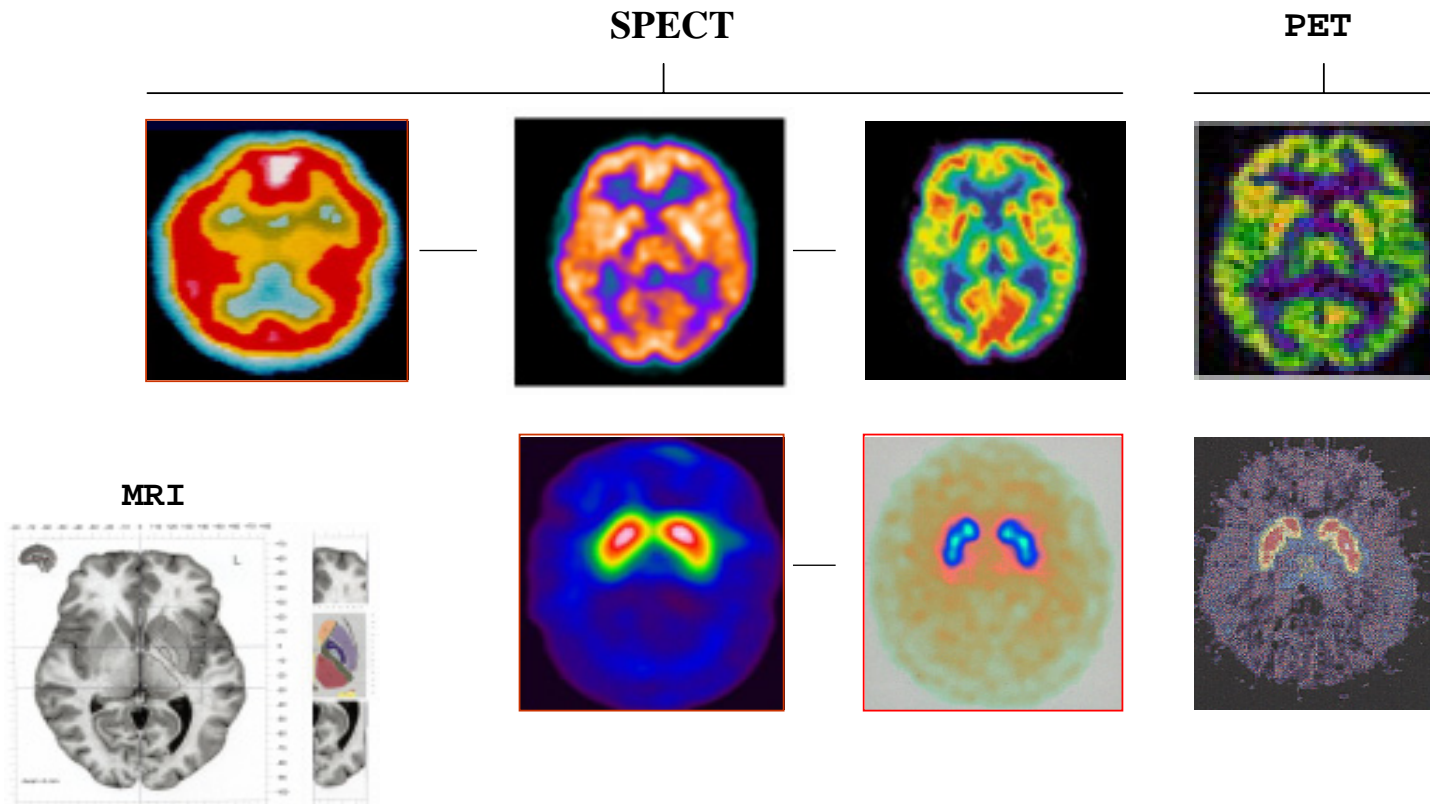
3. Il cervello non lavora come un tutto unico ma processa l'informazione per moduli separati.



4. Il cervello non è una struttura funzionalmente stabile. La sua funzione può variare nel termine di (milli) secondi (eccitazione), minuti (apprendimento), anni (accrescimento/invecchiamento), secoli (evoluzione) ... ed inoltre varia da soggetto a soggetto in condizioni di normalità e ... varia in condizioni patologiche.

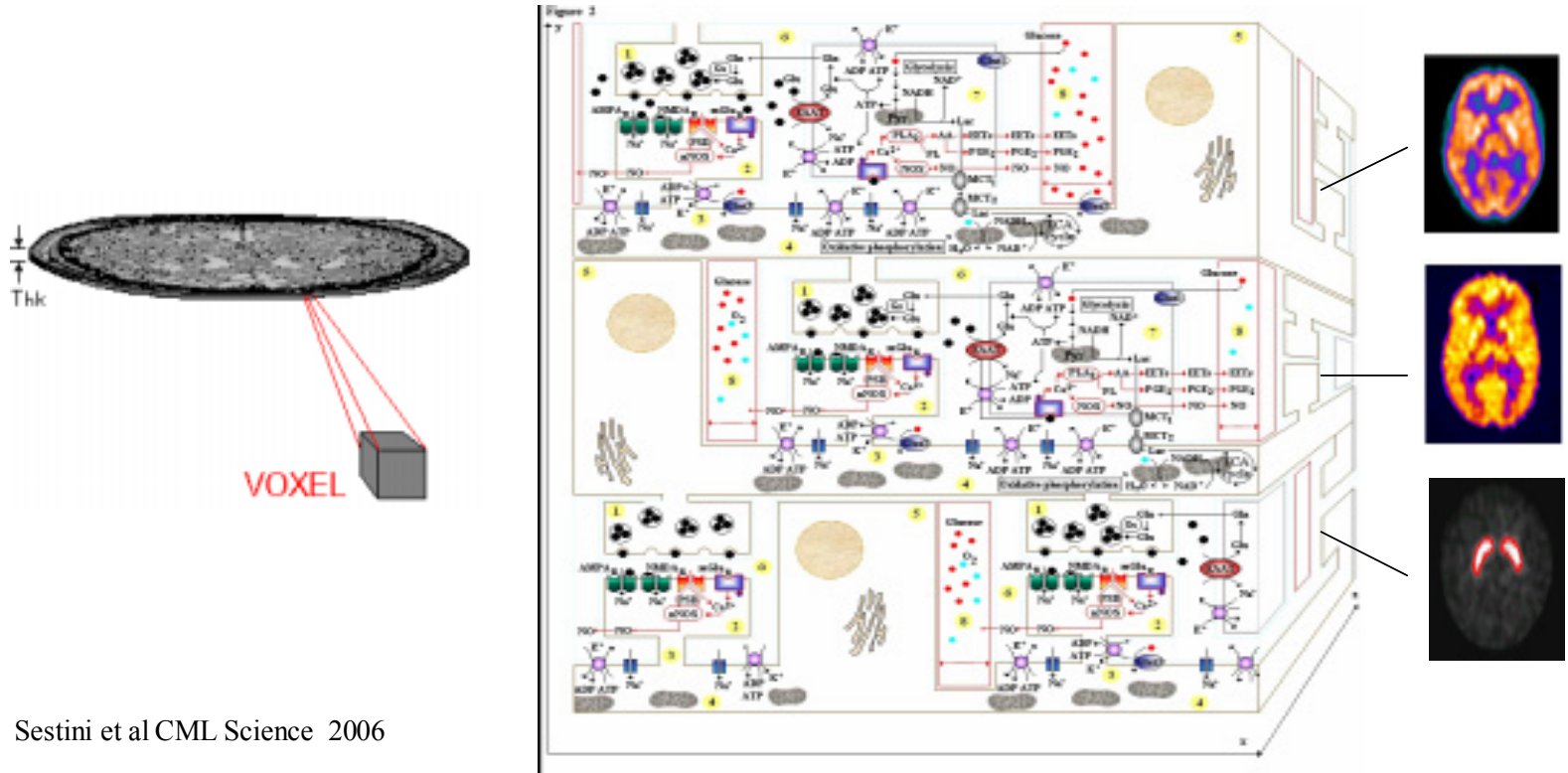
# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

*Miglioramento Hardware (SPECT/PET) e Software: incremento risoluzione spaziale delle immagini funzionali (4 – 5.5 mm)*



# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

## Analisi semiquantitativa delle immagini funzionali a livello di VOXEL

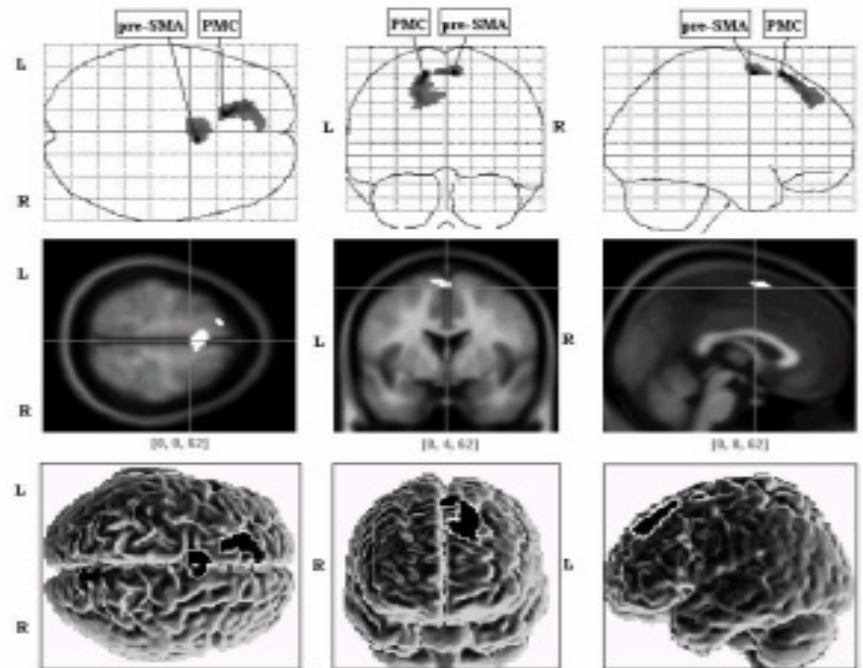
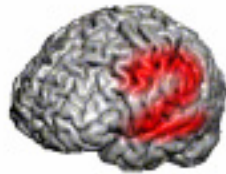


*Voxel = valore numerico (concentrazione. Es ml/min/gr) del rCBF, metabolismo, captazione recettoriale*

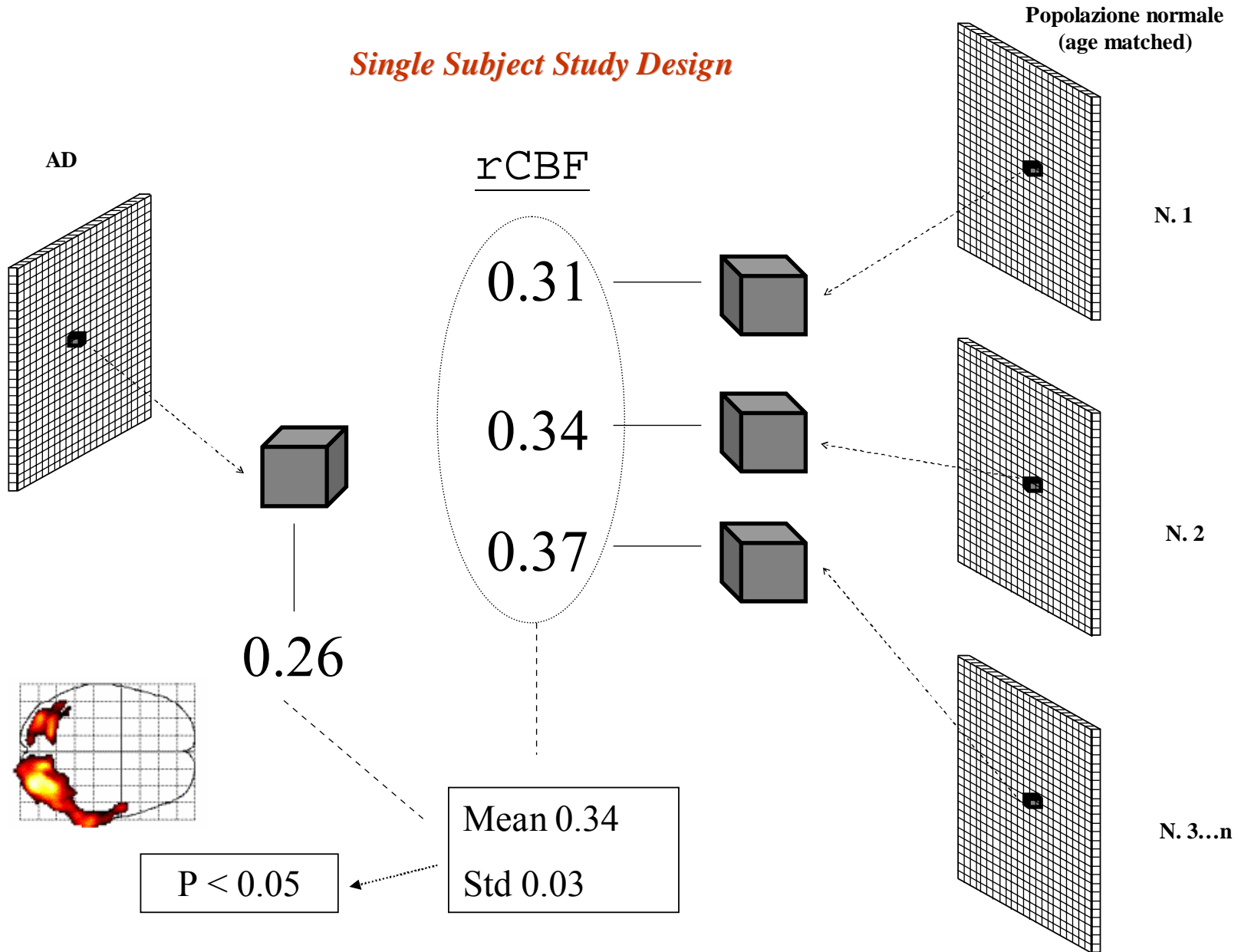
# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

## *Analisi Semiquantitativa delle Immagini di Metabolismo e Flusso: SPM*

Statistical Parametric Mapping



# Single Subject Study Design

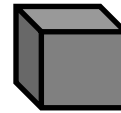


# Covariance Analysis

TEST np      rCBF

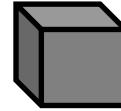
19

0.21



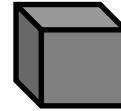
25

0.34

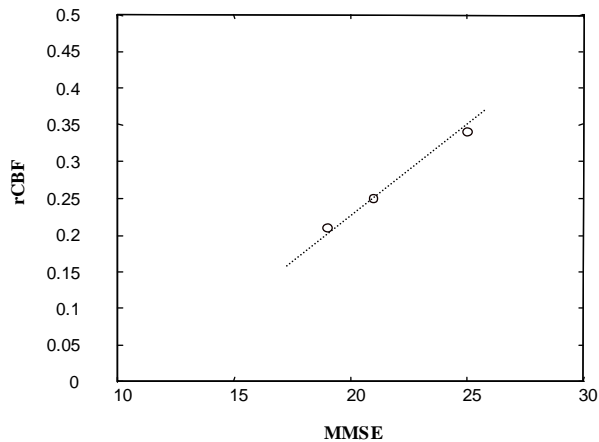
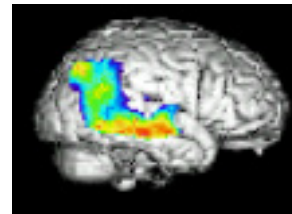
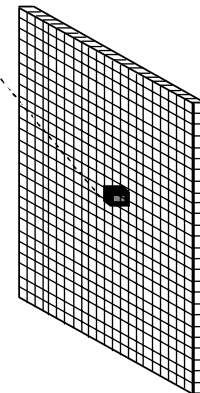
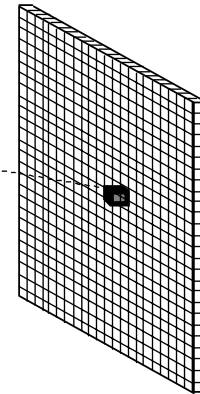
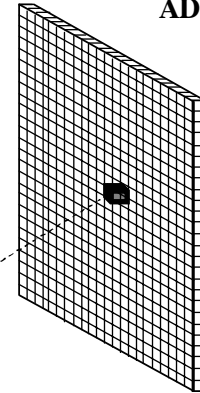


21

0.25



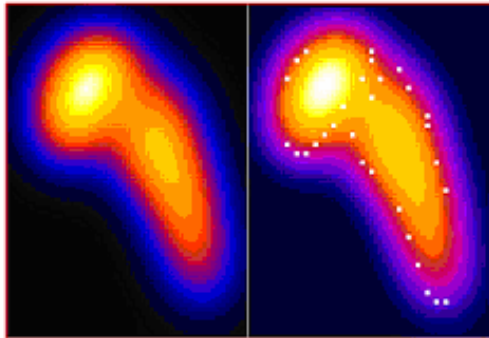
AD



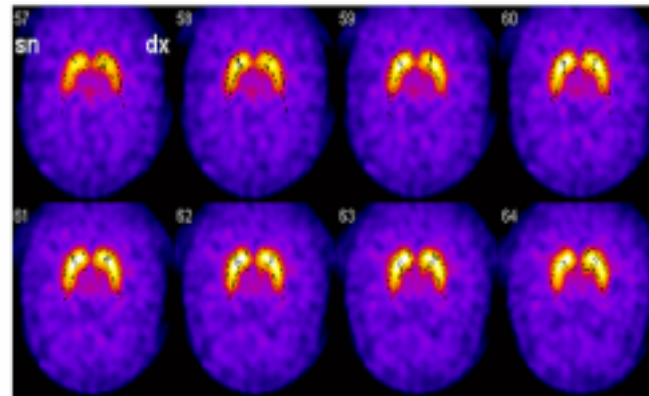
# Linee Guida e NEUROIMAGING Funzionale

## *Analisi semiquantitativa delle immagini dei DAT nigro-striatali*

### DaTSCAN Imaging



#### ANALISI SEMIQUANTITATIVA CON METODO BASAL GANGLIA

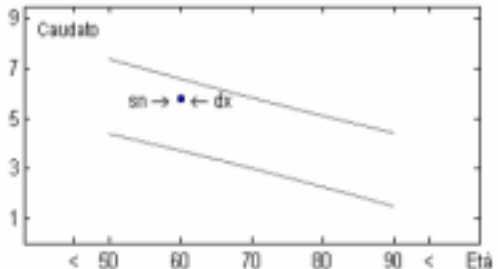
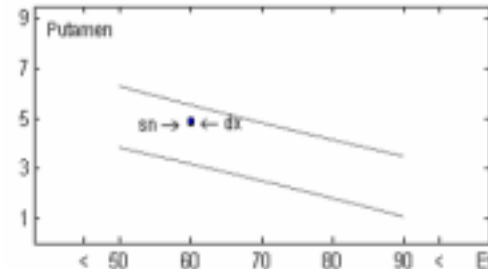


I POLIsiclr.9  
Nome Paziente  
60  
Età

Rapporto Putamen/Cortex (sn): 4.83  
Rapporto Caudato/Cortex (sn): 5.82  
Rapporto Putamen/Caudato (sn): 0.83

Rapporto Putamen/Cortex (dx): 4.94  
Rapporto Caudato/Cortex (dx): 5.82  
Rapporto Putamen/Caudato (dx): 0.85

Asimmetria Putamen: 2.25% (dx > sn)  
Asimmetria Caudato: 0.00% (dx > sn)



I risultati dell'esame del paziente sono rappresentati su di un grafico costruito analizzando con il metodo Basal Ganglia una popolazione non parkinsoniana di 50 soggetti (studio multicentrico). Le linee grigie rappresentano, all'interno della fascia di età tra 50 e 90 anni, i limiti di normalità con una confidenza del 90%.

# NEUROIMAGING Funzionale e MCI

## *Esempio 1. Neuroimaging Funzionale (Flusso, Metabolismo) in MCI*

### **MCI: early stage of AD?**

memory complaints,  
normal activities of daily living,  
normal general cognitive function,  
abnormal memory for age, not demented.

*Petersen et al., Arch. Neurol. 1999 56:303-8*

*Larrieu et al. 2002*

*Morris et al. 2001*

*Petersen et al. 2001*

*Killiany et al. 2000*

*Black, 1999*

*Petersen et al. 1999*

*McKelvey et al. 1999*

*Krasuki et al. 1998*

*Johnson et al. 1998*

*Wolf et al. 1998*

- **Conversion to AD: 4-40% per year**
- **Not all MCI progress to AD**

# NEUROIMAGING Funzionale e MCI

## The role of neuroimaging in MCI



Mild Cognitive Impairment in medical practice: critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI working group of the European Consortium on Alzheimer's disease (EADC)

F Portet, P J Gasset, P J Visser, G B Frisone, J Nobil, Ph Scheltens, S Vellos and J Touchon

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry published online 20 Mar 2006, doi:10.1136/jnnp.2005.083332

MRI: significant hippocampal and entorhinal cortex volume reductions in MCI as compared with cognitively unimpaired controls.

— **MRI**

These measures cannot be regarded as being of high predictive value *in an individual case*.

“ Brain imaging essentially makes it possible to identify the early stages of AD, characterising the aetiopathogenic subgroups of MCI. It is worth noting that this stage of progression is evidenced by the different localisation of abnormalities in functional imaging”.

— **SPECT/PET**

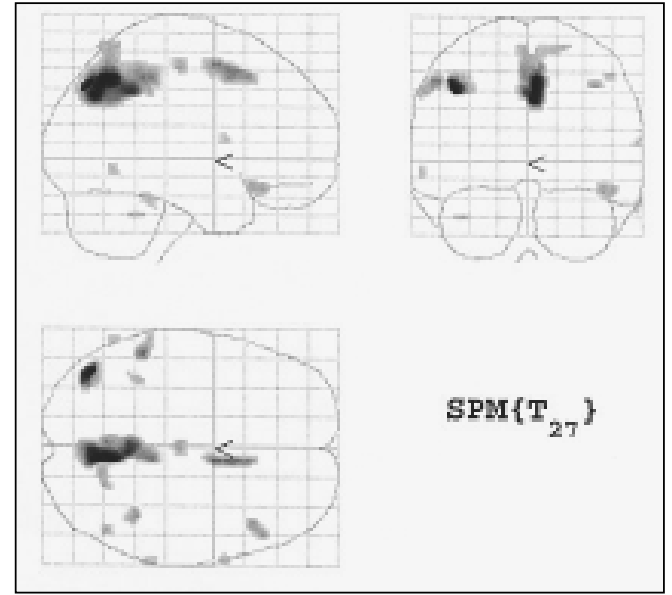
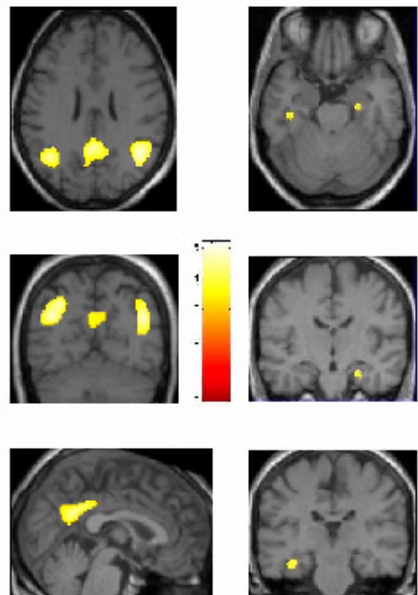
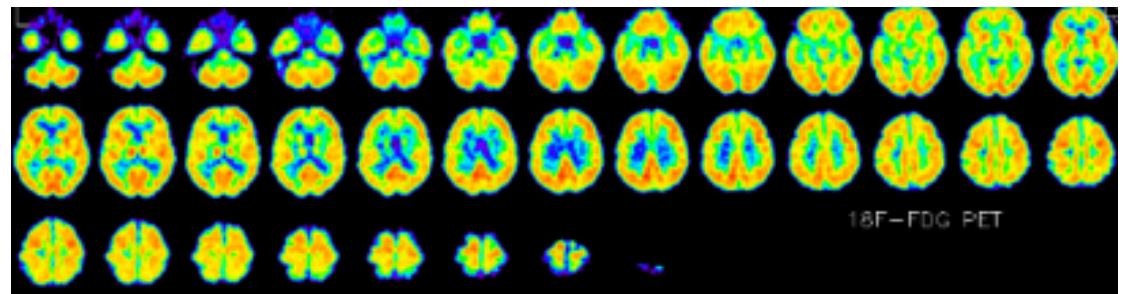
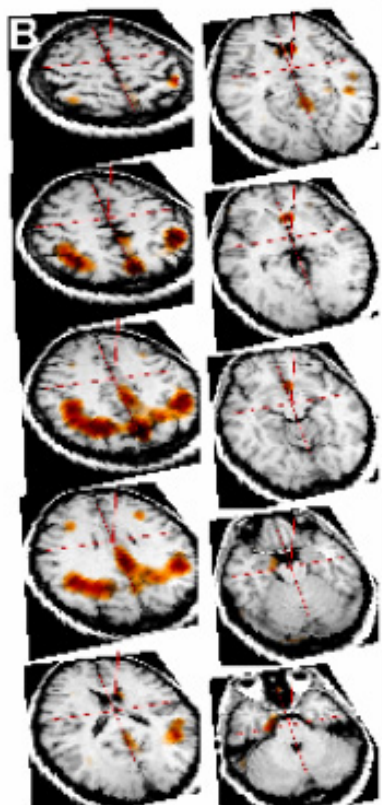
PET and SPECT: reduced CBF and/or glucose metabolism in TP association cortex, posterior cingulate gyrus and hippocampus = higher risk of progression to AD

These neuroimaging measures have the potential to become valuable tools in the early diagnosis of AD even *at the single subject level*

# NEUROIMAGING Funzionale e MCI

**MCI**

Age: 74 | MMSE: 25



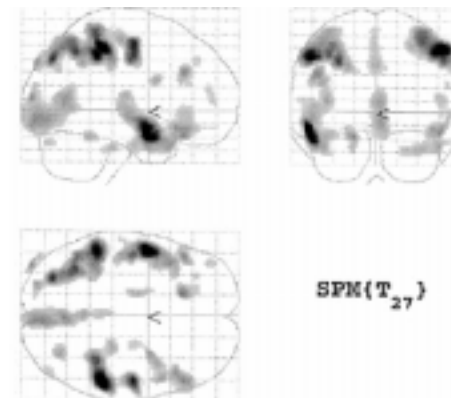
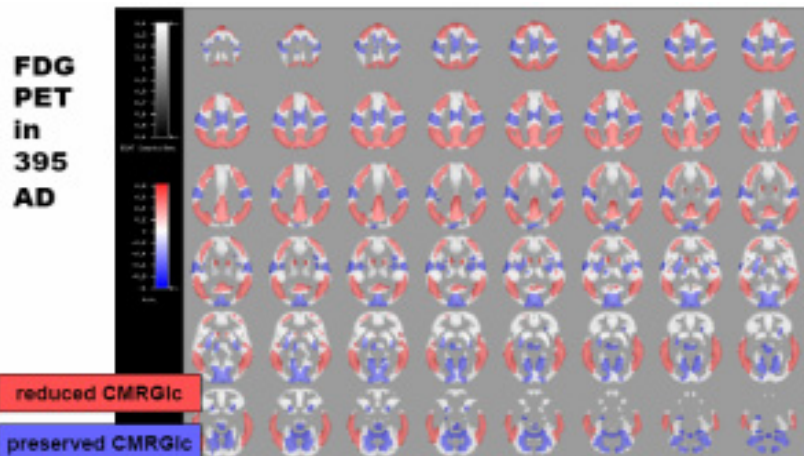
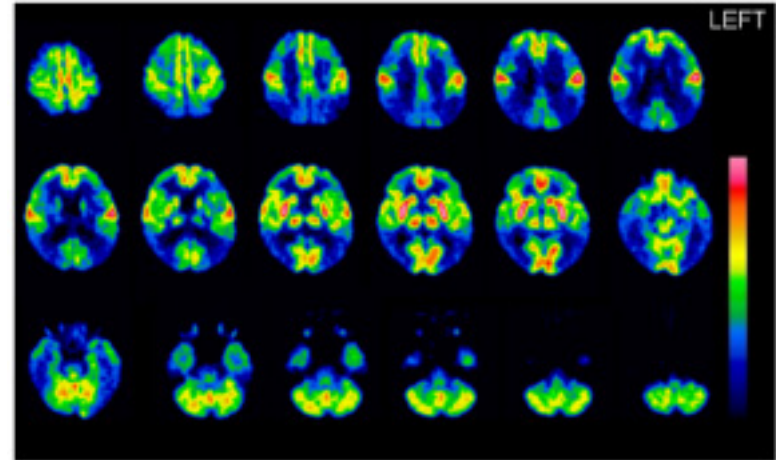
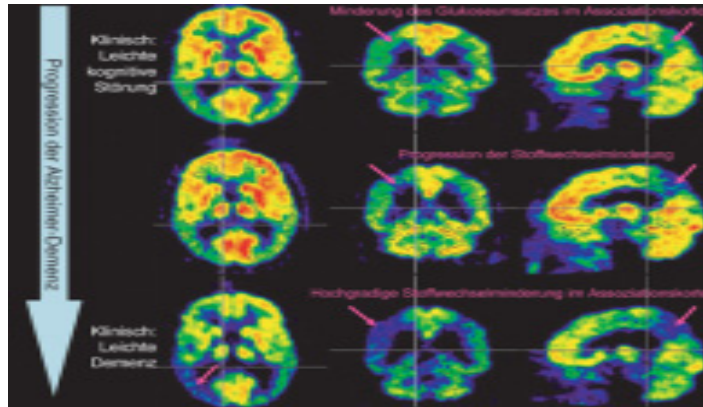
converters | non converters

converters | non converters

# NEUROIMAGING Funzionale e AD

## Esempio 2. Neuroimaging Funzionale (Flusso, Metabolismo) in AD

**AD** Age: 74 | MMSE: 20



# NEUROIMAGING Funzionale e Lewy-body

## *Esempio 3. Neuroimaging Bio-molecolare e Funzionale in Lewy Body*

Lewy body disease is associated with:

- progressive cognitive deterioration
- levodopa-responsive parkinsonism
- fluctuations of cognitive and motor functions
- visual and auditory hallucinations.

In addition, it can be a familial disease.

Diagnostic criteria for LBD defined for clinical diagnosis (McKeith et al. 1996):

- high specificity (90%-97%),
- low sensitivity (22%-75%).



# NEUROIMAGING Funzionale e Lewy-Body

## Esempio 3. Lewy Body

Table 1 Revised criteria for the clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB)

1. *Central feature* (essential for a diagnosis of possible or probable DLB)

Dementia defined as progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational function.  
Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression.  
Deficits on tests of attention, executive function, and visuospatial ability may be especially prominent.

2. *Core features* (two core features are sufficient for a diagnosis of probable DLB, one for possible DLB)

Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness  
Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed  
Spontaneous features of parkinsonism

3. *Suggestive features* (If one or more of these is present in the presence of one or more core features, a diagnosis of probable DLB can be made. In the absence of any core features, one or more suggestive features is sufficient for possible DLB. Probable DLB should not be diagnosed on the basis of suggestive features alone.)

REM sleep behavior disorder  
Severe neuroleptic sensitivity  
Low dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET imaging

4. *Supportive features* (commonly present but not proven to have diagnostic specificity)

Repeated falls and syncope  
Transient, unexplained loss of consciousness  
Severe autonomic dysfunction, e.g., orthostatic hypotension, urinary incontinence  
Hallucinations in other modalities  
Systematized delusions  
Depression  
Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan  
Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion scan with reduced occipital activity  
Abnormal (low uptake) brain myocardial scintigraphy  
Prominent slow wave activity on EEG with temporal lobe transient sharp waves

Views & Reviews



### Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies

Third report of the DLB consortium

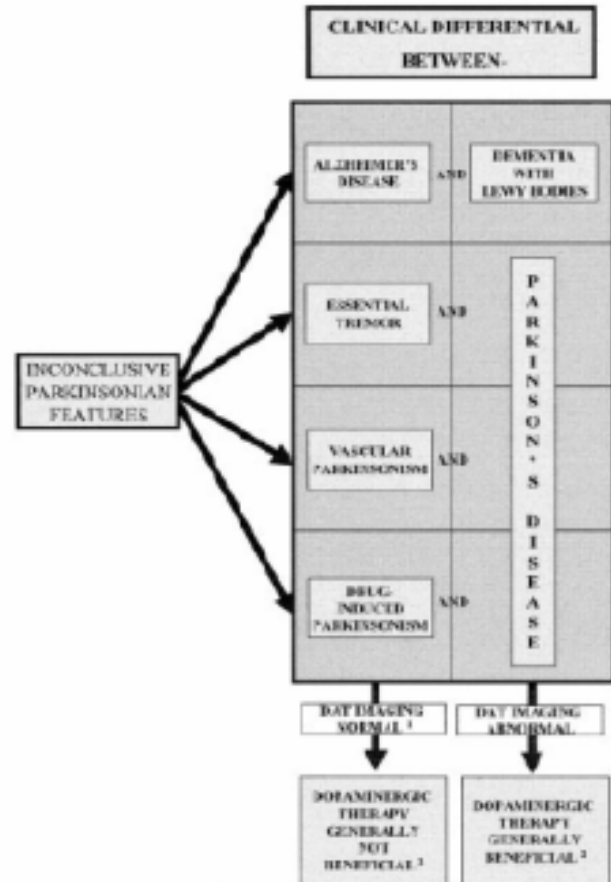
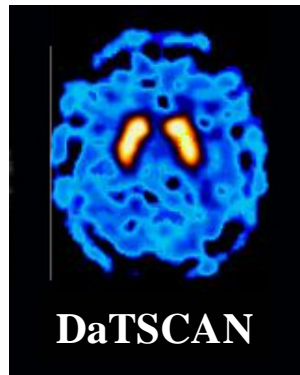
I.G. McKeith, MB, FRCR(a), D.W. Dickson, MD, J. Lowe, DM, H. Scahill, MD, J.E. O'Brien, DM, H. Feldman, MD, J. Cummings, MD, A.K. Ghalia, MD, C. Lippin, MD, E.K. Perry, MD, D. Auermann, MD, H. Aron, MD, C.A. Juliano, MD, D. Brown, MD, D.J. Burn, FRCP, D. Costa, MD, T. Dill, MD, PhD, H. Dubois, MD, D. Galanter, MD, S. Gnanapavan, MD, FRCPS, C.C. Gwinn, MD, S. Ghazizadeh, MD, PhD, A. Halliday, PhD, L.A. Hawton, MD, J. Hardy, PhD, T. Ismailov, MD, E.S. Ismailov, FRCR(a), D. Kasten, MD, B.A. Kemp, MD, A. Sivaram, MD, K. Gonsky, MD, F.M.-T. Lee, PhD, MD, A. Lees, MD, I. Litvin, MD, E. Lisan, MD, PhD, U.L. Lorenz, MD, J. Maniatis, MD, PhD, E. Massey, MD, J.A. Millon, MD, U.E. Mikoshiba-Ludwicka, MD, PhD, F. Pasquier, MD, PhD, E.R. Perry, DSc, J.B. Rowe, MD, J.-Q. Trojanowski, MD, PhD, and H. Yoneda, MD, PhD, for the Consortium on DLB\*

NEUROLOGY 2005;65:1-1

# NEUROIMAGING Funzionale e Lewy-Body

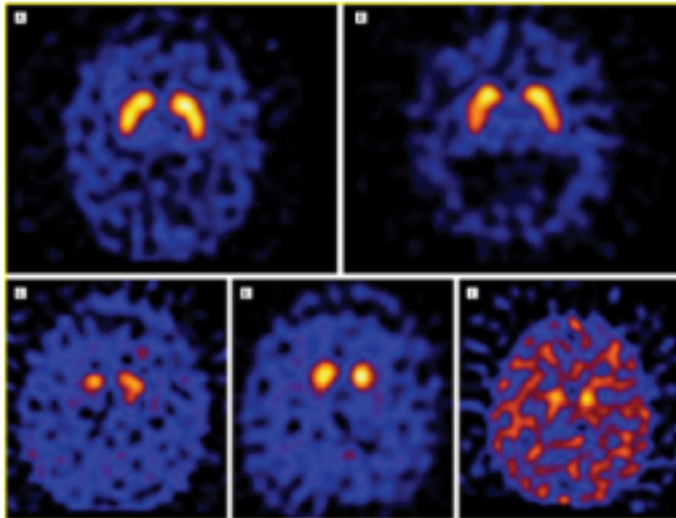
## *Esempio 3. Lewy Body e Imaging con DaTSCAN*

DAT imaging can be used in patients with inconclusive parkinsonian features



# NEUROIMAGING Funzionale e Lewy-Body

## *Esempio 3. Lewy Body e Imaging con DaTSCAN*



O'Brien et al., Arch Neurol 2004

Iodine I 123–radiolabeled 2-carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)-*N*-(3-fluoropropyl) nortropane with SPECT images. A, A healthy older control subject. B, Subjects with Alzheimer disease. C, Subjects with dementia with Lewy bodies. D, Subjects with Parkinson disease. E, Subjects with Parkinson disease with dementia. O'Brien et al., Arch Neurol 2004

Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study

Jon McKeith, John O'Brien, Zuzana Molkar, Klaus Tittich, Jan Bejj, Jacques Demcort, Alessandro Padavan, Raffaele Giubini, Umberto Bonuccelli, Duccio Volbavani, Olive Holmes, Paul Kemp, Noj Tobet, Ines Meyer, Carolea Rininger for the DLB Study Group\*

**Interpretation** A revision of the International Consensus Criteria for DLB has recommended that low DAT uptake in the basal ganglia, as shown by SPECT or PET imaging, be a suggestive feature for diagnosis. Our findings confirm the high correlation between abnormal (low binding) DAT activity measured with <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT and a clinical diagnosis of probable DLB. The diagnostic accuracy is sufficiently high for this technique to be clinically useful in distinguishing DLB from Alzheimer's disease.

# NEUROIMAGING Funzionale e Lewy-Body

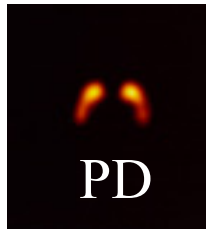
## *Esempio 3. Lewy Body e Imaging con DaTSCAN*

LBD vs PD

This SPECT study shows significant differences between PD and DLB in the pattern of striatal dopaminergic dysfunction:

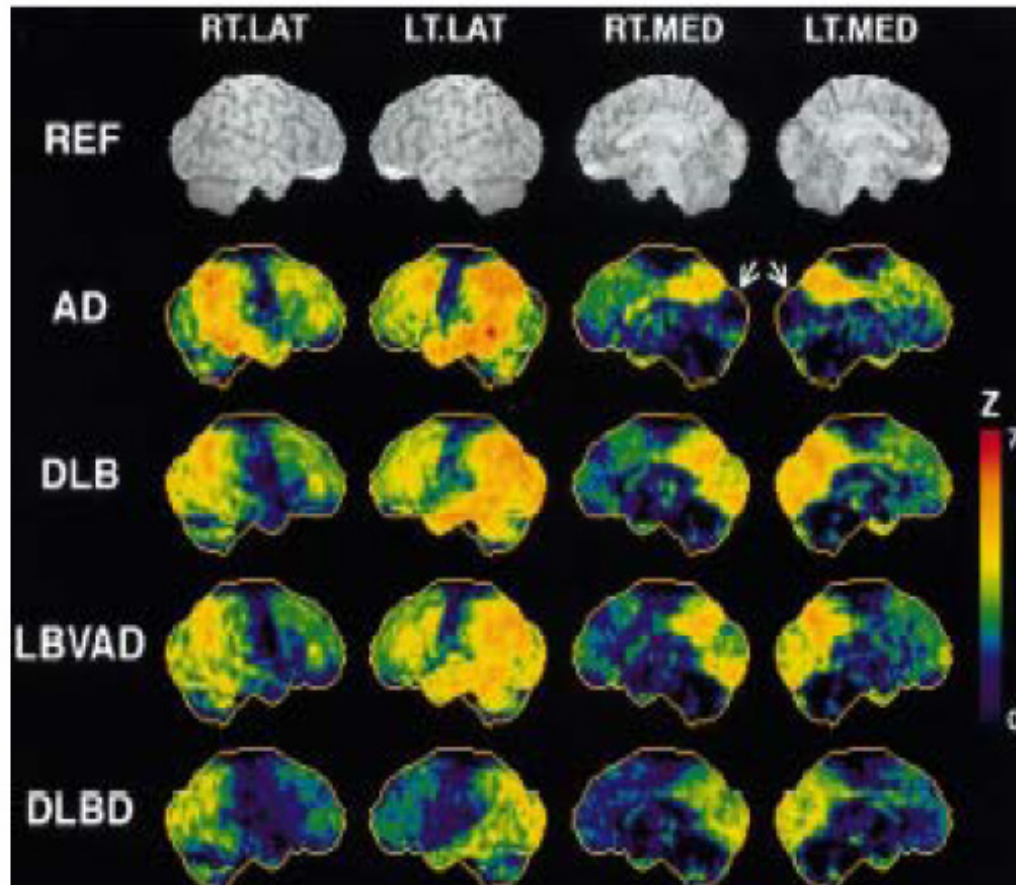
DLB and PD patients were significantly **different than controls**

DLB patients had significantly **lower binding in the caudate nucleus** than the PD patients



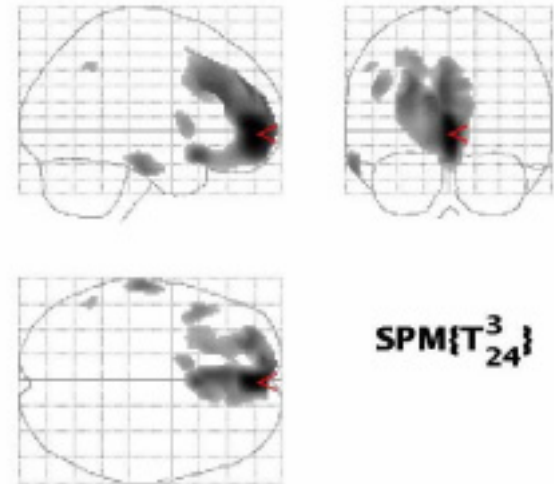
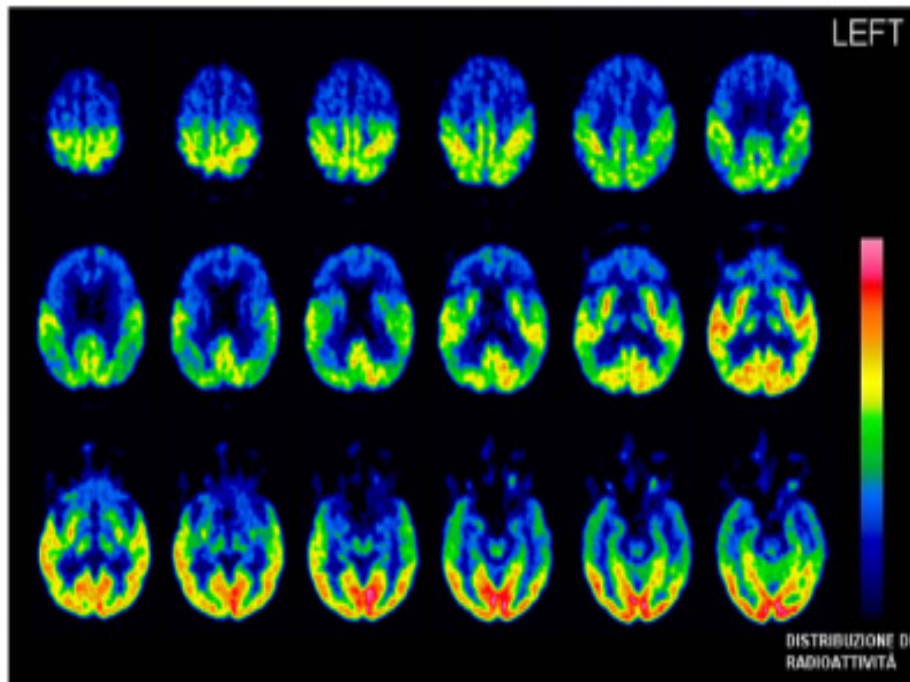
# NEUROIMAGING Funzionale e Lewy-Body

## *Esempio 3. Lewy Body e Imaging della Perfusione/Metabolismo*



# NEUROIMAGING Funzionale e FTD

## *Esempio 3. FTD e Imaging della Perfusione/Metabolismo*



# NEUROIMAGING Funzionale Conclusioni

## *Approccio multi-disciplinare alle demenze, collaborazione*

*1. Inquadramento clinico ( test cognitivi etc.)*

*2. Neuroimaging morfologico (TC, RM) - per esclusione di altre patologie  
- per evidenziare danni vascolari, ++ nei nuclei della base (Lewy-body, parkinsonismi)*

*3. Neuroimaging funzionale*

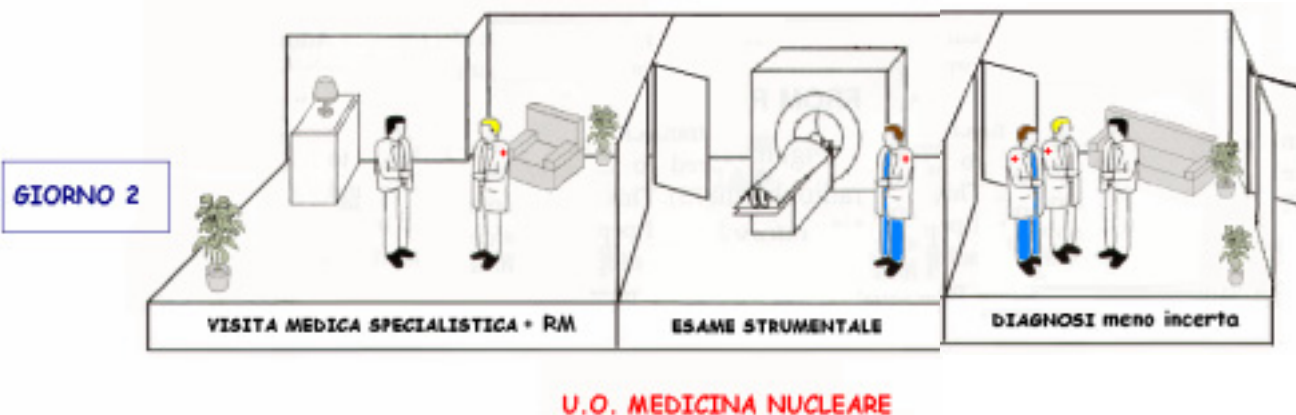
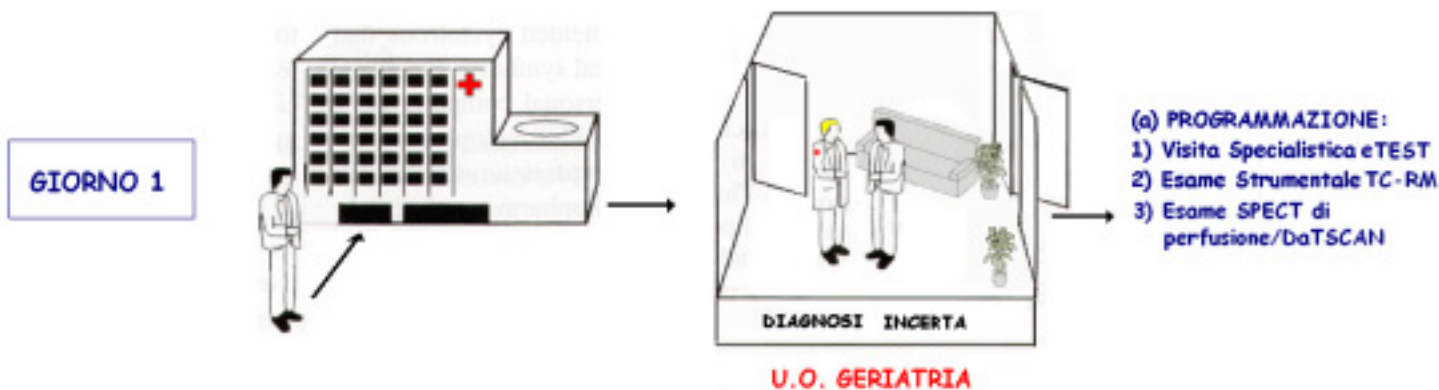
*Informazioni utili per diagnosi, precoce, e per follow up-terapeutico*

*SPECT con DaTSCAN - DD tra AD e Lewy Body  
- Parkinsonismi vs non Parkinsonismi*

*SPECT di perfusione - DD tra le varie forme di demenza*

# NEUROIMAGING Funzionale Conclusioni

## *Approccio multi-disciplinare alle demenze, collaborazione*



*Referto  
Comune:  
Clinica +  
Funzione*