Classificazione delle malattie neurodegenerative
Aspetti clinici e diagnostici generali

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Classificazione delle malattie neurodegenerative

- **le malattie neurodegenerative sono state tradizionalmente classificate in base ai sintomi clinici.**
  - Ad esempio, la tipica AD è caratterizzata da una perdita di memoria predominante, mentre la tipica bvFTD è caratterizzata da anomalie comportamentali predominanti.
- Tuttavia, esiste anche una variante frontale di AD caratterizzata da anomalie comportamentali predominanti che clinicamente si sovrappongono alla bvFTD (e probabilmente spesso diagnosticata erroneamente come tale).

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Classificazione delle malattie neurodegenerative

- **la patologia alla base di molte malattie neurodegenerative rimane incompletamente compresa e di conseguenza controversa**.
- In particolare, per l'Alzheimer, la malattia neurodegenerativa più diffusa, la teoria attualmente più ampiamente accettata è la cosiddetta ipotesi della cascata amiloide
- tuttavia viene progressivamente messo in dubbio che questa cascata sia l'unica via che porta all'Alzheimer poiché in un sottogruppo di pazienti si sviluppano grovigli neurofibrillari in assenza di patologia amiloide.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Classificazione delle malattie neurodegenerative

- La sospetta patologia non-Alzheimer (SNAP) descrive individui **anziani cognitivamente normali** che presentano uno o più **marcatori di neurodegenerazione** (tra cui atrofia ippocampale, PET con FDG anomala), **ma PET amiloide (e liquido cerebrospinale) normale** e a cui non è stata diagnosticata una specifica malattia neurodegenerativa.
- SNAP è un concetto recente e in continua evoluzione e attualmente **si ritiene che fino al 25% degli anziani con declino cognitivo assente o solo lieve possa rientrare** nella categoria SNAP

Materiale formativo Riservato Vietata la riproduzione

Barkhof

Classificazione delle malattie neurodegenerative

- **Esiste una sostanziale sovrapposizione tra le patologie sottostanti predominanti tra le malattie neurodegenerative.**
- **Taupatie e sinucleinopatie sono i gruppi di malattie neurodegenerative più rilevanti**.
  - Ad esempio, la malattia di Alzheimer appartiene al gruppo delle taupatie, ma non tutte le taupatie sono malattie di Alzheimer, e l'encefalopatia traumatica cronica (CTE), la degenerazione corticobasale (CBD) e alcuni – ma non tutti – i tipi di FTLD e infine anche la PSP appartengono al gruppo delle taupatie.
  - Allo stesso modo, la DLB e il PD sono esempi di sinucleinopatie con corpi di Lewy, con reperti neuropatologici e di imaging sovrapposti (ad esempio, imaging di medicina nucleare mirato alla dopamina), tuttavia la DLB si presenta clinicamente con sintomi cognitivi predominanti e il PD con sintomi motori predominanti.

Barkhof

Materiale formativo riservato. Vietata la riproduzione

Classificazione delle malattie neurodegenerative

- **La stessa mutazione genetica, ad esempio C9ORF, può portare a malattie diverse** anche nella stessa famiglia
  - ad esempio sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e demenza frontotemporale (FTD), comprese sindromi sovrapposte come la FTLD con malattia del motoneurone

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Classificazione delle malattie neurodegenerative

Tauopathies
Alzheimer disease (AD)
Chronic traumatic encephalopathy (CTE)
Corticobasal degeneration (CBD)
Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) (not all are tau)
Pick disease
Progressive supranuclear palsy (PSP)
Synucleinopathies
Diseases with Lewy bodies
Multiple systemic atrophy (MSA)
Parkinson disease

Cerebral amyloidosis
Alzheimer's disease (AD) *(note overlap with taupathies above)*
Cerebral amyloid angiopathy (CAA)
Transthyretine-associated cerebral amyloidosis
Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease (NIHID)
Trinucleotide repeat syndromes
Spinocerebellar ataxias
Huntington disease
Unknown probably genetic origin
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)[a]
Prion diseases (not always included as neurodegenerative)
Creutzfeldt–Jakob disease (sporadic, familial and iatrogenic)

[a]*Most ALS cases are sporadic, in the familial ALS severa genes mutations have been identified (SOD1, TDP-43, FUS, C9ORF72)*

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Barkhof

Richiesta clinica

- I moduli di richiesta per i pazienti con sospetto di malattie neurodegenerative possono essere piuttosto vaghi, ad esempio"escludere neurodegenerazione", "declino cognitivo", ecc.
- *Ciò riflette il fatto che la presentazione clinica delle malattie neurodegenerative può sovrapporsi* ed evolversi nel tempo.
- **al momento dell'imaging, quindi, spesso è necessario un approccio interpretativo generalizzante in mancanza di informazioni più dettagliate**

Materiale Formativo Riservato vietata la riproduzione

Barkhof

Presentazione clinica sovrapposta

- **La presentazione clinica iniziale può essere prevalentemente rappresentata da sintomi motori extrapiramidali** nel PD (disturbo del movimento), che si evolvono fino a includere sintomi amnesici nella demenza correlata al PD (a volte chiamata PDD).
- A volte **i sintomi clinici iniziali possono essere di tipo prevalentemente demenziale**, ad esempio nella DLB, e successivamente evolvere fino a includere sintomi di disturbo del movimento.
- In alcuni casi, sintomi motori e demenziali possono essere presenti sin dalle fasi precoci della malattia.
- **Di conseguenza, l'imaging dei disturbi neurodegenerativi dovrebbe considerare uno spettro di malattie neurodegenerative potenzialmente sovrapposte, tra cui demenza e disturbi del movimento.**

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Malattie distinte e sovrapposte

- **In altri domini della neuroradiologia, siamo abituati al concetto che un paziente – in generale – abbia, in un dato momento, una singola malattia, ad esempio un glioblastoma o un linfoma**.
- Allo stesso modo, **la visione classica nell'imaging della neurodegenerazione presuppone che un paziente abbia una sola malattia neurodegenerativa, ad esempio AD o VaD.**
- Questa visione, tuttavia, viene progressivamente messa in discussione, poiché, ad esempio, i fattori di rischio per AD e VaD si sovrappongono. **In realtà, molti pazienti presentano componenti coesistenti sia di AD che di VaD**, e in effetti la coesistenza di entrambe le patologie potrebbe persino essere sovra-additiva (ovvero, l'effetto combinato della patologia AD e VaD è maggiore della semplice somma di entrambe le componenti).
- **Lo stesso è possibile per la coesistenza di VaD e FTLD o VaD e DLB**.

Materiale Formativo Riservato / Vietata la riproduzione

Barkhof

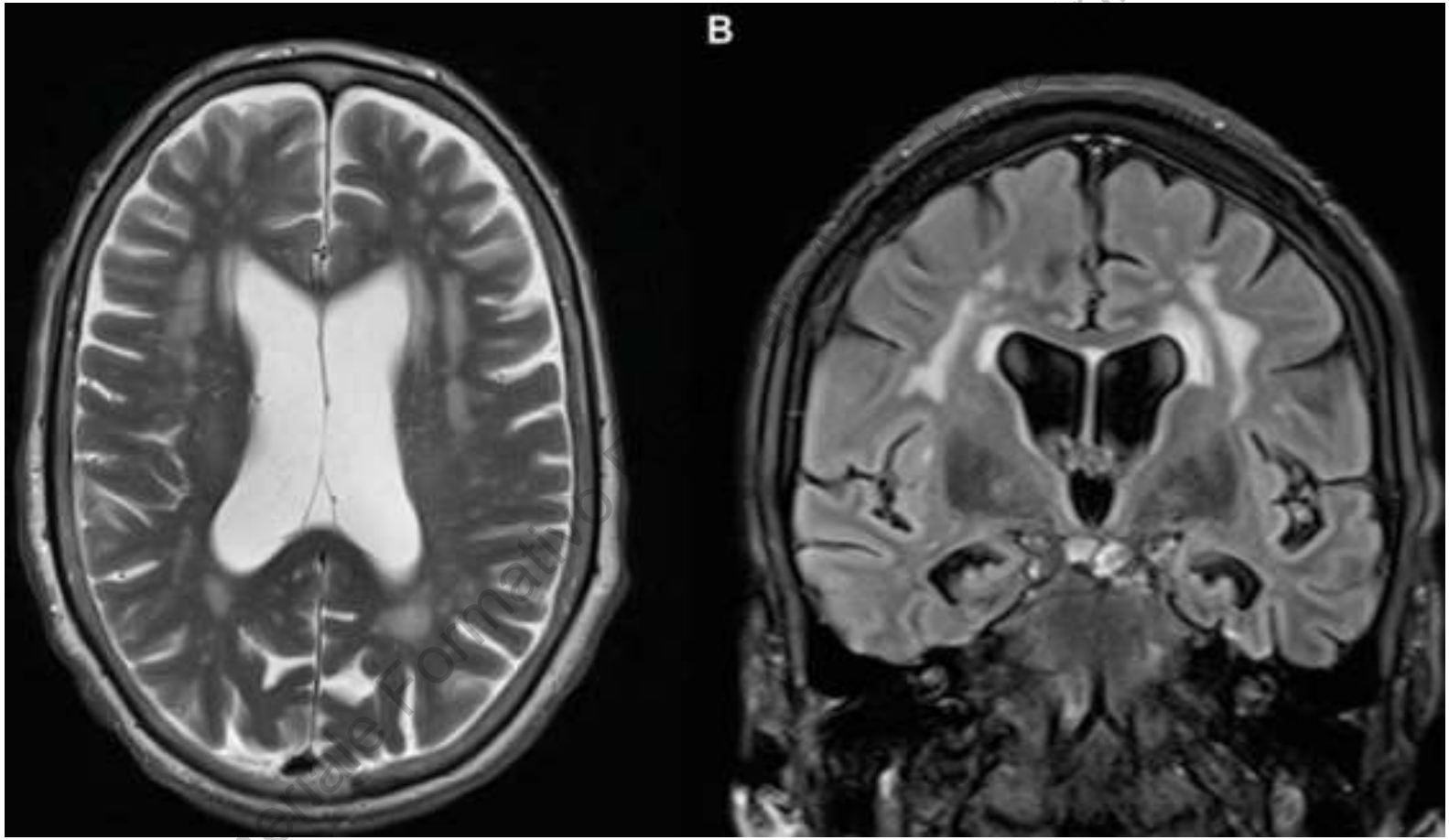
Malattie distinte e sovrapposte

- Analogamente non esiste solo la presentazione tipica della PSP, ma piuttosto presentazioni cliniche sovrapposte, tra cui PSP-parkinsonismo, PSP-acinesia pura con congelamento della deambulazione, PSP-sindrome corticobasale e PSP-afasia progressiva non fluente.
- Durante l'interpretazione delle immagini, è quindi opportuno considerare la presenza di patologie coesistenti così come la sovrapposizione tra i reperti di imaging e le presentazioni cliniche delle varie malattie neurodegenerative

Materiale Formativo Riservato, vietata la riproduzione

Barkhof

Caso di patologia mista con lesioni della sostanza bianca in T2 suggestive di una componente microvascolare e atrofia ippocampale con punteggio MTA 2, suggestivo di una componente neurodegenerativa di tipo Alzheimer. T2w assiale (a), FLAIR coronale in T2



Materiale Formativo

Barkhof

Variazione interindividuale nell'anatomia normale, nella resilienza alla malattia e nella riserva cognitiva

- **In media, si riscontra una normale variazione interindividuale nel volume ippocampale di circa il 20%** sia nei controlli sani che nei pazienti con MCI e AD
- D’altra parte la variazione di volume tra gruppi MCI rispetto ai controlli, è nell'ordine del 7%.
- **Ciò significa che la valutazione del volume ippocampale presenta dei limiti per la valutazione dei singoli casi.**

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Variazione interindividuale nell'anatomia normale, nella resilienza alla malattia e nella riserva cognitiva

- Come per ciascun biomarcatore, idealmente dovrebbe esserci una relazione (lineare) tra l'entità del riscontro anomalo (neuroimaging) (ad esempio, atrofia ippocampale) e la presentazione clinica (ad esempio, perdita di memoria).
- Per diverse ragioni, questo presupposto è spesso violato nei pazienti affetti da malattie neurodegenerative.
- Come accennato in precedenza, esistono patologie sovrapposte e persino patologie coesistenti, quindi, ad esempio, l'atrofia ippocampale da sola nell'AD non è direttamente correlata alla perdita di memoria, poiché potrebbe essere associata, tra le altre, a patologie vascolari.
- Anche in pazienti con lo stesso tipo e gravità di patologia, esiste una considerevole variabilità interindividuale, che può riflettere variazioni premorbose. Ad esempio, tra i controlli normali si verifica fino al 15% di variabilità nella densità, nella distribuzione dimensionale e nel numero di neuroni.

Materiale Formativo Riservato/vietata la riproduzione

Barkhof

Variazione interindividuale nell'anatomia normale, nella resilienza alla malattia e nella riserva cognitiva

- Già negli anni '60 è stato dimostrato che in media il 50% della perdita neuronale è necessario nell'ippocampo per provocare sintomi clinici di perdita di memoria .
- Esiste tuttavia una significativa variabilità interindividuale: **alcune persone possono mantenere intatte le capacità cognitive nonostante una perdita neuronale più grave, mentre altre possono sviluppare segni clinici di demenza con una perdita di memoria meno pronunciata.**

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Variazione interindividuale nell'anatomia normale, nella resilienza alla malattia e nella riserva cognitiva

- Molti fattori, tra cui l'integrazione sociale e familiare, l'istruzione e lo stile di vita, influenzano la **riserva neurocognitiva individuale**. Oggi non esistono strumenti di imaging consolidati per misurare in modo affidabile la riserva neurocognitiva individuale. Questo principio si applica non solo alla demenza, ma anche ai disturbi del movimento.
  - Ad esempio, nel Parkinson, si riscontra una riduzione dell'assorbimento di dopamina di circa il 50% nel primo stadio della malattia, con una significativa variabilità interindividuale, che è in linea di principio equivalente alla perdita neuronale nell'ippocampo nell'Alzheimer descritta sopra.

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Barkhof

Variazione interindividuale nell'anatomia normale, nella resilienza alla malattia e nella riserva cognitiva

- Queste osservazioni spiegano perché **non vi sia una correlazione semplice e diretta tra i risultati dell'imaging e le funzioni neurocognitive o motorie a livello individuale**, e questo fatto dovrebbe essere considerato nell'interpretazione dell'imaging nel campo delle malattie neurodegenerative.

Materiale Formativo Riservato/ Vietata la riproduzione

Barkhof

Specificità dei risultati di imaging

- **L'atrofia ippocampale**, come esempio di valutazione regionale dell'atrofia frequentemente utilizzata, è più pronunciata nell'AD, **ma si verifica in misura minore anche in altre malattie neurodegenerative**, in particolare nella FTLD .
- Di conseguenza, **il volume dell'ippocampo non è tutto ciò che conta** e **la valutazione combinata dell'intero pattern di atrofia cerebrale**, in particolare delle regioni correlate all'AD, come le regioni distintive dell'AD **aumenterà la specificità della valutazione RM**, in particolare quando si combinano più regioni e più informazioni cliniche in una sintesi diagnostica unitaria

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Specificità dei risultati di imaging

- Il 25% degli anziani con deficit cognitivo assente o solo molto lieve rientra nella categoria di sospetta patologia non-Alzheimer (SNAP) ovvero in presenza di evidenza di neuro degenerazione (inclusa atrofia ippocampale) ma amiloide cerebrale negativa (PET o CSF con amiloide).

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Specificità dei risultati di imaging

- Se alla TC o alla RM viene riscontrata solo atrofia ippocampale e tuttavia lo stato dell'amiloide cerebrale è sconosciuto o normale, **è impossibile determinare se un individuo con lieve atrofia ippocampale rientri nella categoria SNAP**, con probabile assenza di significativo deterioramento cognitivo successivo, **o nella categoria di AD in fase iniziale**, con elevata probabilità di successivo declino cognitivo.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Specificità dei risultati di imaging

- Infine, in alcuni pazienti si riscontra una sovrapposizione tra AD e **configurazione NPH**
- Nel contesto di una configurazione NPH, i risultati della volumetria, in particolare quella ippocampale, devono essere interpretati con grande cautela, poiché **la dilatazione ventricolare e l'effetto massa sull'ippocampo potrebbero suggerire una "pseudo"-atrofia del volume ippocampale** o punteggi MTA gonfiati

Materiale formativo. Riservato. Vietata la riproduzione

Barkhof

Punti chiave

- Malattie parzialmente sovrapposte causano demenza e disturbi del movimento.
- Patologia sottostante e reperti di imaging simili possono portare a manifestazioni cliniche diverse.
- Frequente coesistenza di patologie, ad esempio, patologia neurodegenerativa dell'Alzheimer e patologia vascolare.
- La variabilità interindividuale nell'anatomia cerebrale e nella riserva neurocognitiva impedisce una correlazione “semplice” tra reperti di imaging e sintomi clinici.
- Gli strumenti di analisi automatica forniscono una valutazione quantitativa dei parametri di imaging, ma le potenziali insidie includono la selezione del gruppo di controllo, gli effetti dell'acquisizione delle immagini e i parametri di analisi dei dati.
- In generale, ogni singolo parametro di imaging può essere ambiguo e parzialmente sovrapposto; la valutazione combinata di diversi parametri di imaging, tra cui TC/RM e tecniche di medicina nucleare, aumenta la sensibilità e la specificità.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Raccomandazioni per l'imaging

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Raccomandazioni per l'imaging

- L'imaging in una sospetta malattia neurodegenerativa, incluso il declino cognitivo progressivo o un sospetto disturbo del movimento, ha **due obiettivi principali**.
  - Il primo obiettivo è escludere altre patologie cerebrali, come ematoma subdurale, idrocefalo normoteso, neoplasie maligne e altre patologie chirurgiche.
  - Il secondo obiettivo è identificare reperti di imaging suggestivi di una specifica patologia

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Barkhof

In generale, si raccomanda il seguente approccio di imaging graduale:

1. La TC/RM strutturale è la prima modalità di imaging per escludere altre patologie e per valutare l'atrofia focale e il carico lesionale della sostanza bianca.
2. Nei casi con sospetto disturbo del movimento/DLB o angiopatia amiloide, l'uso di sequenze SWI è di valore aggiunto.
3. Nei casi in rapida progressione, considerare la DWI (CJD) e la somministrazione di gadolinio (ad es. vasculite).

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

In generale, si raccomanda il seguente approccio di imaging graduale:

4. La PET con FDG è una metodica di seconda linea in casi selezionati sottoposti a valutazione della demenza con presentazione clinica difficile o ambigua o reperti TC/RM difficili (in particolare FTD rispetto a Alzheimer).
5. L'imaging con dopamina è una metodica di seconda linea nei casi sottoposti a valutazione dei disturbi del movimento, in particolare parkinsonismo o tremore essenziale, ma anche DLB.

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Barkhof

In generale, si raccomanda il seguente approccio di imaging graduale:

6. La PET con amiloide si sta attualmente evolvendo clinicamente in un'ulteriore metodica di seconda linea, in particolare per l'Alzheimer (potrebbe essere positiva anni prima dei sintomi clinici, rule out).
7. La PET con tau potrebbe diventare un'ulteriore metodica di imaging secondaria in futuro, in particolare per l'Alzheimer (più strettamente correlata all'insorgenza dei sintomi, rule in).
8. Se tutti i risultati sono negativi, considerare la ripetizione dell'imaging strutturale dopo 1-2 anni.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Tomografia computerizzata

- La TC è la modalità di imaging più rapida e meno costosa
- Serve in particolare a escludere patologie cerebrali strutturali significative.
- È meno sensibile rispetto alla RM e quindi fornirà risultati meno dettagliati a supporto di una diagnosi neurodegenerativa specifica.
- Di conseguenza, la TC è la modalità di imaging di scelta in caso di risorse limitate.
- La TC è più rapida rispetto alla RM ed è raccomandata per i pazienti che non tollerano la RM (claustrofobia) o che presumibilmente presenteranno artefatti da movimento significativi alla RM.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Tomografia computerizzata

- La TC può essere utilizzata in pazienti con impianti incompatibili con la RM o altre controindicazioni.
- In generale, la TC senza mezzo di contrasto è sufficiente per escludere patologie cerebrali sostanziali.
- Si raccomandano riformattazioni nei piani assiale, coronale e sagittale.
- Esiste un'eccellente concordanza nella valutazione visiva dell'atrofia cerebrale generale e regionale tra TC a 64 detettori e RM, e la valutazione visiva delle alterazioni della WM è sostanziale .

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

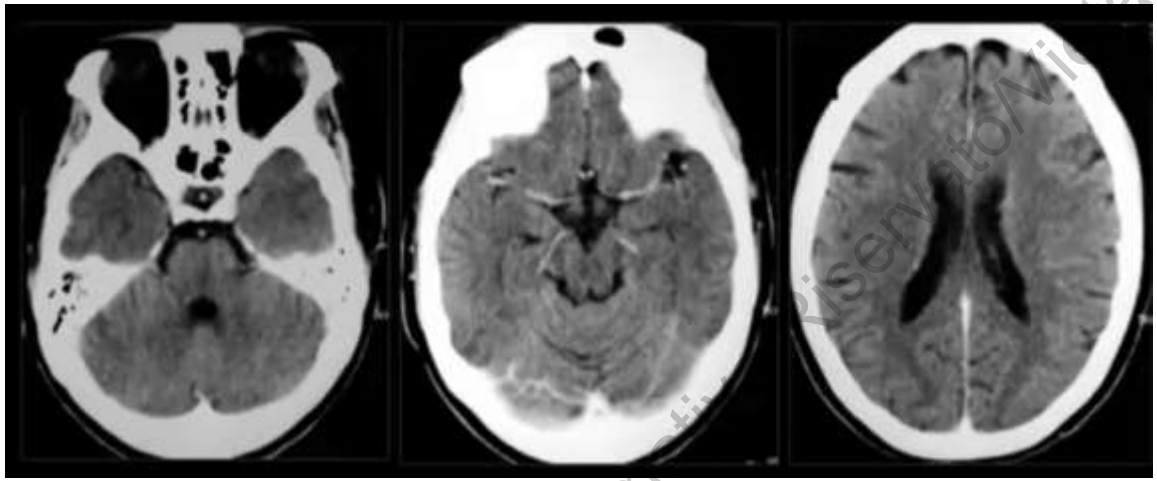
Barkhof

Tomografia computerizzata

- Nei casi con reperti cerebrali anomali e nei pazienti con neoplasia nota o sospetta, è possibile aggiungere una TC con mezzo di contrasto.
- Una angio-TC può essere utile in particolare nei pazienti con sospetta patologia vascolare.

Materiale Formativo Riservato/ Vietata la riproduzione

Tomografia computerizzata
MdC e CTA



Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Risonanza magnetica

- Ove possibile, la RM è raccomandata come modalità di imaging primaria.
- Un'intensità di campo di 1,5 T è sufficiente, sebbene 3 T possano essere preferibili, ad esempio, per apprezzare i cambiamenti nel lobo temporale mediale.
- I protocolli di routine, come suggerito nella Tabella, possono essere acquisiti in < 30 minuti e in genere non richiedono la somministrazione di gadolinio.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Table 2 Typical MRI protocol for imaging of neurodegenerative diseases

Sequence	Purpose	Comment
Core sequences		
3DT1 with isotropic voxels and sag/cor 3 mm MPR	Assess spatial patterns of atrophy, including hippocampal, lobar, and infratentorial atrophy	Potential to perform MR volumetry Note: Strict standardization of MR parameters is necessary to obtain reliably results of MR volumetry
T2 and FLAIR	Assess white matter vascular lesion load, infarcts and lacunes	3DFLAIR preferred, given better CSF suppression and MPRs
DWI	To assess recent brain ischemia and CJD, and to contribute to the differential diagnosis of other potential findings	DWI and ADC to assess recent ischemia, and contribute to differential diagnosis in case of incidental findings (e.g., abscess)
T2*/SWI	To assess cerebral microbleeds, superficial siderosis (e.g., as arguments in favor of CAA), and abnormal brain iron deposition (e.g., as argument in favor of NBIA) and nigrosome 1 (DLB)	Slice thickness < 2 mm preferred for assessment of nigrosome 1 (Shams et al. 2017)
Optional additional sequences		
T1 Gd	Contrast-enhanced imaging may be added notably in patients with known or suspected malignancy, vasculitis, infection	
MR angiography	Additional MRA may be useful in particular in patients with suspected vascular pathology	
ASL	To assess perfusion alterations in the brain parenchyma	Patterns of ASL hypoperfusion correspond to patterns of hypometabolism on FDG PET

MPR multiplanar reformats, *FLAIR* fluid attenuated inversion recovery, *DWI* diffusion weighted imaging, *CJD* Creutzfeldt–Jakob disease, *SWI* susceptibility weighted imaging, T1 *Gd* gadolinium enhanced T1w imaging, *ASL* arterial spin labeling.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Tecniche di imaging RM avanzate, in particolare ASL, DTI, fMRI a riposo e spettroscopia RM

- **L'arterial spin labeling (ASL) può valutare la perfusione cerebrale senza iniezione di mezzo di contrasto esogeno.**
- A causa dello stretto legame tra perfusione e metabolismo cerebrale, **i pattern di ipoperfusione (ASL RM) rispetto a un set di dati normale (mappe z) assomigliano molto ai pattern di ipometabolismo (PET con FDG)** e possono contribuire alla diagnosi e alla diagnosi differenziale dei tipi di demenza .
- **La ASL sta emergendo come strumento clinico**

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Tecniche di imaging RM avanzate, in particolare ASL, DTI, fMRI a riposo e spettroscopia RM

- Esistono diverse altre tecniche di imaging avanzate che potrebbero contribuire a una comprensione più precoce e specifica della fisiopatologia delle malattie neurodegenerative, sebbene il loro valore clinico rimanga attualmente in gran parte indeterminato.
  - L'imaging con **tensore di diffusione (DTI)** fornisce molteplici parametri di integrità strutturale, tra cui l'anisotropia frazionaria (FA), in particolare della sostanza bianca.
  - La **fMRI in stato di riposo** misura i cambiamenti nella connettività funzionale e potrebbe diventare clinicamente utile in futuro .
  - La **spettroscopia RM** rileva alterazioni metaboliche cerebrali nei disturbi neurodegenerativi

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

COSA SI INTENDE PER RESTING STATE fMRI?

- Resting state significa *stato di riposo*, una condizione in cui il paziente è sdraiato nella risonanza magnetica senza svolgere alcun compito specifico.
- Lo scopo è *misurare l'attività cerebrale spontanea nel tempo*.
- Utilizza una sequenza che rileva le fluttuazioni del **segnale BOLD**.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

segnale BOLD

- La tecnica BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) è la tecnica standard utilizzata per generare immagini negli studi di risonanza magnetica funzionale (fMRI)
- si basa sulle differenze regionali del flusso sanguigno cerebrale per delineare l'attività regionale.
  - Il flusso sanguigno nel cervello è altamente controllato a livello locale in risposta alla tensione di ossigeno e anidride carbonica del tessuto corticale.
  - Quando una specifica regione della corteccia aumenta la sua attività in risposta a un compito, la frazione di ossigeno estratta dai capillari locali porta a un calo dell'emoglobina ossigenata (oxyHb) e a un aumento dell'anidride carbonica (CO2) e dell'emoglobina deossigenata (deoxyHb).
  - Dopo 2-6 secondi, il flusso sanguigno cerebrale (CBF) aumenta, fornendo un surplus di emoglobina ossigenata e lavando via la deossiemoglobina
- **È questo forte rimbalzo dell'ossigenazione tissutale locale che viene misurato e visualizzato.**

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

segnale BOLD

- La risonanza magnetica funzionale (fMRI) è in grado di rilevare questo cambiamento perché esiste una differenza fondamentale nelle **proprietà (para)magnetiche** dell'ossiemoglobina (oxyHb) e della deossiemoglobina (deoxyHb).
  - L'emoglobina deossigenata è paramagnetica, mentre quella ossigenata non lo è; pertanto, la prima provoca una defasatura locale dei protoni, riducendo di conseguenza il segnale di ritorno dai tessuti circostanti.
- Per rilevare questa variazione, che è dell'ordine dell'1-5%, si utilizzano sequenze fortemente T2*w

Materiale formativo Riservato/Vietata la riproduzione

segnale BOLD

- L'imaging BOLD (**e tutte le altre tecniche che visualizzano la funzione cerebrale tramite il flusso ematico cerebrale**) presenta una serie di limitazioni:
  - il flusso ematico cerebrale (CBF) è solo un indicatore indiretto dell'attivitàcorticale
  - La più piccola unità cerebrale in grado di regolare individualmente il proprio flusso ematico ha un diametro dell'ordine di millimetri.
  - Il CBF aumenta in risposta a un aumento dell'attività con un ritardo di 2-6 secondi.
- Inoltre, esistono una serie di limitazioni legate alle sequenze di imaging:
  - Le sequenze T2* sono sensibili all'eterogeneità del campo magnetico dovuta all'interfaccia osso-gas, all'emosiderina/prodotti ematici, al flusso rapido nelle vene di grosso calibro e alla presenza di metallo.
  - Poiché la variazione rilevata è piccola (1-5%), anche piccoli artefatti da movimento possono portare a immagini di scarsa qualità.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

COSA SI INTENDE PER RESTING STATE fMRI?

- Le sequenze adatte alla fMRI non vengono usate che raramente nella pratica clinica, perché lunghe (10-20 minuti), poco tollerabili dal paziente, poco gestibili nel flusso di lavoro clinico, etc.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Tecniche di imaging RM avanzate, in particolare ASL, DTI, fMRI a riposo e spettroscopia RM

- Tutte queste tecniche avanzate hanno prodotto risultati interessanti nei disturbi neurodegenerativi in contesti di ricerca.
- **Tuttavia, il trasferimento di tali risultati di ricerca (che spesso si verificano a livello di gruppo) alla routine clinica (a livello individuale) è piuttosto limitato** a causa di una serie di fattori
  - variabilità dei risultati a seconda dell'acquisizione delle immagini e dell'analisi dei dati
  - difficoltà di standardizzare l'acquisizione, l'analisi e l'interpretazione delle immagini
  - mancanza di chiarezza sui rimborsi assicurativi sanitari
  - l'acquisizione, l'analisi e l'interpretazione dei dati, spesso molto dispendiose in termini di tempo, che richiedono un'elevata specializzazione, non disponibile in un tipico ambiente clinico

Materiale Formativo Riservato Vietata la riproduzione

Barkhof

Medicina Nucleare

- In generale, l'imaging di medicina nucleare è raccomandato come metodica secondaria nei casi
  - con presentazione clinica difficile o insolita
  - e/o immagini TC o RM non conclusive
  - o quando è richiesta una diagnosi molecolare (ad esempio, valutazione dello stato amiloide).
- La medicina nucleare fornisce informazioni aggiuntive sostanziali, in particolare nel contesto di disturbi del movimento o sospetta DLB.
- In futuro, è possibile che la PET per amiloide e/o tau diventi uno strumento di screening/valutazione del rischio.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Medicina Nucleare

- Gli studi di medicina nucleare per le malattie neurodegenerative comprendono
  - PET FDG
  - PET amiloide
  - Pet tau
  - Imaging Dopaminergico

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

PET con FDG

- Dato l'elevato consumo di glucosio da parte del tessuto cerebrale, le alterazioni del metabolismo del glucosio rappresentano un marcatore sensibile di disfunzione sinaptica.
- L'imaging del metabolismo cerebrale mediante PET con FDG fornisce informazioni aggiuntive in alcuni tipi di demenza, poiché la maggior parte di esse è associata a un tipico quadro di ipometabolismo cerebrale .

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

PET con FDG

- Di conseguenza, la PET con FDG contribuisce alla diagnosi differenziale dei vari tipi di demenza (in particolare la FTLD), una diagnosi che può essere clinicamente impegnativa, soprattutto nelle fasi precoci della malattia.
- Inoltre, i cambiamenti metabolici cerebrali precedono i cambiamenti strutturali cerebrali.
- Di conseguenza, la PET con FDG può fornire informazioni aggiuntive, in particolare nelle fasi prodromiche e precoci della demenza, ed è inclusa nei criteri diagnostici per l'AD.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

PET per amiloide e PET per tau

- I nuovi traccianti PET consentono di visualizzare rispettivamente l'accumulo di amiloide e tau.
- Questo è particolarmente interessante nel contesto del sospetto di Alzheimer e, in misura minore, in altre taupatie, poiché l'accumulo patologico di amiloide e tau può precedere di molti anni la comparsa dei sintomi clinici.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

PET per amiloide e PET per tau

- Le due tecniche hanno raggiunto un diverso livello di maturità.
  - I traccianti PET per amiloide sono disponibili in commercio e approvati dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e dalla FDA e, sebbene inclusi in alcuni criteri diagnostici per l'Alzheimer, il rimborso da parte delle compagnie di assicurazione sanitaria è attualmente molto limitato.
  - I traccianti PET per tau sono stati sviluppati nell'ultimo decennio e sono ancora utilizzati solo in contesti di ricerca.
- Di conseguenza il loro impiego clinico è in divenire

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Imaging dopaminergico

- Esistono diversi radiotraccianti per studiare la sinapsi dopaminergica, con diversi bersagli molecolari
- La strategia più comunemente utilizzata per l'imaging dopaminergico è l'imaging SPECT con DAT

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Imaging dopaminergico

Table 3 Dopaminergic tracers for SPECT and PET

Target	SPECT tracer	PET tracer	Image acquisition, image findings and indications
Presynaptic dopamine transporters (DAT)	123I-Ioflupane, most frequently used tracer in this category	18F-FE-PE2I has gained wider use over the last years	Typically reduced in the presence of nigro-striatal degeneration (PD). For acquisition refer to the EANM procedural guidelines (Darcourt et al. 2010). DAT imaging is now included in the clinical diagnostic criteria for PD (Postuma et al. 2015) and DLB (McKeith et al. 2017).

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione

Barkhof

Punti chiave

- La risonanza magnetica dovrebbe essere la prima scelta per l'imaging nelle malattie neurodegenerative, ove possibile.
- La TC è un'alternativa utile, in particolare nei pazienti che non tollerano la risonanza magnetica o in presenza di limitazioni economiche/di flusso di lavoro.
- L'imaging DAT è incluso nei criteri clinici per PD e DLB.
- La PET con FDG può essere utile come esame di seconda linea nella diagnosi differenziale della demenza, in particolare della FTLD.
- L'imaging dell'amiloide è un biomarcatore molto sensibile a supporto della diagnosi di AD, sebbene non sia specifico.
- Vari traccianti PET specifici per gli aggregati tau sono testati nella ricerca clinica su ampie coorti, tuttavia l'imaging PET con tau non è ancora uno strumento clinico.

Materiale Formativo Riservato/Vietata la riproduzione