

Lavori originali

MALATTIA DI PARKINSON

RUOLO DELLA SPECT CON RADIOTRACCIANTI NEURORECCETTORIALI

A. FRATERALI*, R. SABADINI**, A. VERSARI*, D. PROSPERI*, A. FILICE*, N. MARCELLO**

*U.O. di Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia

**U.O. di Neurologia - Azienda Ospedaliera Arcispedale S. Maria Nuova - Reggio Emilia

RIASSUNTO

In Italia vengono diagnosticati ogni anno 15.000 nuovi casi di malattia di Parkinson, di cui almeno 1.000 in soggetti con età inferiore ai 40 anni. La diagnosi, nella maggior parte dei casi, ha luogo solo dopo mesi e talvolta anni dalla comparsa dei sintomi. Le attuali indicazioni per la diagnosi di malattia prevedono l'osservazione clinica e la dimostrazione di risposta alla terapia farmacologica. Questo tipo di percorso diagnostico può essere abbreviato notevolmente utilizzando la SPET (Single Photon Emission Tomography) con radiotraccianti per i neurorecettori dopaminergici, quali ^{123}I -Ioflupane e ^{123}I -IBZM (iolopride). Questi radiofarmaci mettono in evidenza la degenerazione del sistema dopaminergico striatale e consentono di confermare il sospetto clinico di malattia di Parkinson con elevata accuratezza anche in fase precoce.

Parole chiave: Malattia di Parkinson, ^{123}I -Ioflupane, ^{123}I -IBZM, Imaging neurorecettoriale

PARKINSON'S DISEASE ROLE OF SPET WITH NEURORECEPTOR RADIOTRACERS

SUMMARY

In Italy, 15.000 new cases of Parkinson's disease per year

are diagnosed; at least 1.000 out of these patients are less than 40 years old. In most cases the diagnosis is made some months and often some years after the beginning of the symptoms. The clinical watch and the evaluation of the therapy response are common diagnostic ways. The diagnostic process may be more faster by using SPET (Single Photon Emission Tomography) with dopamine neuroreceptor radiotracers as ^{123}I -Ioflupane and ^{123}I -IBZM (iolopride). These tracers reveal the degeneration of the dopaminergic striatal system and allow to confirm the clinical suspicion of Parkinson's disease with a high accuracy also in an early phase.

Key words: Parkinson's disease, ^{123}I -Ioflupane, ^{123}I -IBZM, Neuroreceptor imaging

INTRODUZIONE

La Malattia di Parkinson (MP) è una patologia degenerativa progressiva del Sistema Nervoso Centrale (SNC) caratterizzata, dal punto di vista anatomo-patologico, da degenerazione dei neuroni dopaminergici della Substanza Nigra pars compacta mesencefalica e di altri nuclei pigmentati tronco-encefalici nonché dalla comparsa, nei neuroni coinvolti dal processo neuro-degenerativo, di inclusioni citoplasmatiche note come "Lewy bodies". L'eziologia della MP è ancora poco nota, sebbene siano state avanzate varie ipotesi per spiegare la perdita dei

neuroni dopaminergici nigro-striatali ed è probabile che più fattori concorrano allo sviluppo della malattia: su una predisposizione genetica individuale interverrebbe in modo complesso l'azione di fattori ambientali. Il deficit di dopamina provoca una ridotta attivazione dei recettori dopaminergici dei gangli della base che, attraverso complesse interconnessioni, determina come risultato finale un eccesso di "efferenze" da parte dei gangli stessi. Ne consegue una eccessiva inibizione dei sistemi motori con insorgenza della sintomatologia parkinsoniana (tremore, rigidità e bradicinesia). E' stato osservato che le manifestazioni cliniche di malattia compaiono quando si determina una riduzione delle cellule dopaminergiche superiore al 50% (1,2).

Il tremore parkinsoniano è un tipico tremore a riposo, presente durante l'inattività muscolare e che cessa con l'azione; la bradicinesia (o ipocinesia) consiste in una riduzione dell'iniziativa motoria ed in una riduzione globale della velocità dei movimenti volontari; l'ipertono si manifesta con rigidità muscolare a "tubo di piombo" o a "ruota dentata". Il volto del paziente diventa amimico, l'eloquio è monotono, privo di modulazioni espressive, la scrittura è caratterizzata da minutezza dei caratteri (micrografia), sia la postura sia la marcia sono evocatrici (palese difficoltà alla "messa in moto", deambulazione a piccoli passi e successiva accelerazione con andatura progressiva ed inarrestabile). Nella malattia di Parkinson alcuni "rilievi negativi" possono servire a conferma diagnostica: la forza è normale, mancano difetti obiettivi della sensibilità e le capacità intellettive sono per lo più inalterate. Il deterioramento mentale caratterizza soltanto le fasi molto avanzate della patologia. La diffusione della malattia, nei Paesi occidentali, è tale che è stata stimata una prevalenza di circa 360 casi ogni 100.000 abitanti; in Europa, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ipotizza che ne sia colpito lo 0,5% della popolazione totale, rappresentativo di oltre 1 milione di pazienti. La malattia risulta essere la quarta tra le patologie neurologiche più frequenti dopo ictus, epilessia e demenze neurologiche congenite. In Italia l'incidenza del Parkinson idiopatico è abbastanza elevata (circa 15.000 casi/anno, di cui circa 2.000 in soggetti di età inferiore ai 40 anni) e comporta circa 10.000 ricoveri/anno (3-7).

DIAGNOSI

La diagnosi di MP è essenzialmente clinica, non esisten-

do al momento un parametro di laboratorio o strumentale specifico; la certezza diagnostica è fornita solo dall'esame autoptico. Comunemente ritenuta una diagnosi semplice, in realtà solo il 75% dei casi di MP diagnosticati clinicamente vengono confermati autopticamente. Ciò è dovuto al fatto che i segni caratteristici della MP possono riscontrarsi frequentemente anche in altre condizioni nosograficamente inquadrare come "parkinsonismi atipici" (atrofia multisistemica, paralisi sopranucleare progressiva, degenerazione cortico-basale, malattia da corpi di Lewy diffusi ed altre degenerazioni multisistemiche). Esistono infine anche parkinsonismi secondari a lesioni vascolari, all'utilizzo di farmaci, ad infezioni, a idrocefalo, a traumi, a malattie metaboliche o ereditarie ecc. Per questa ragione sono stati proposti criteri diagnostici, di cui il più recente è quello di Gelb et al del 1999 (8) che, definendo segni e sintomi di inclusione ed esclusione, propone tre gradi di affidabilità diagnostica: MP possibile - MP probabile - MP definita.

Criteri per la diagnosi clinica di malattia di Parkinson (8)

I segni motori cardinali sono:

- Tremore a riposo distale (3-6 Hz), che rappresenta il sintomo e segno più frequentemente osservato nella MP essendo presente nel 69-100% dei casi. Non è tuttavia esclusivo della MP
- Rigidità, anch'esso segno comune a più condizioni cliniche (presente nella MP nell'88-99% dei casi)
- Bradicinesia, presente nel 77-98% dei casi, ma non esclusiva della MP
- Esordio asimmetrico

Ai segni motori cardinali viene aggiunto il criterio della responsività alla L-Dopa, presente nel 94-100% dei casi: esso è un requisito necessario per la diagnosi, ma non esclusivo dato che inizialmente può essere riscontrabile anche nei parkinsonismi atipici e nei parkinsonismi secondari.

I sintomi atipici, che suggeriscono una diagnosi alternativa, sono rappresentati principalmente dalla presenza di instabilità posturale precoce (entro 3 anni dall'esordio); fenomeni di blocco motorio precoce; allucinazioni non correlabili alla terapia; decadimento intellettuale precoce; paralisi dello sguardo di verticalità; grave disautonomia;

movimenti involontari patologici precoci ed atipici; cause accertate di parkinsonismo sintomatico (6-8). Clinicamente, la diagnosi differenziale tra morbo di Parkinson e parkinsonismo atipico rimane pertanto difficile nei pazienti in cui non tutti i sintomi sono presenti in fase iniziale o in cui altre patologie possono aver indotto un disturbo motorio. Dubbi diagnostici possono sorgere nelle forme di parkinsonismo indotte da farmaci (neurolettici). Una corretta e completa diagnosi differenziale deve inoltre escludere un disturbo abbastanza comune, ma di natura benigna, quale il tremore essenziale. L'attuale iter diagnostico prevede la somministrazione di farmaci dopaminergici, in particolare di levodopa, per verificare il modificarsi delle condizioni motorie: i test farmacologici acuti hanno limitazioni legate alla possibilità di falsi negativi in pazienti de novo (9,10). Il trattamento cronico ha una maggiore specificità ma richiede l'osservazione del paziente per alcuni mesi e può fornire risultati falsamente positivi. Gli esami neuroradiologici convenzionali come la Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica (RM) sono utili non tanto per la diagnosi diretta quanto per escludere eventuali altre cause responsabili della sintomatologia "parkinsoniana" (per esempio lesioni occupanti spazio o lesioni ischemiche). La RM cerebrale è infatti generalmente normale nella MP idiopatica; un assottigliamento della pars compacta della sostanza nera (nelle sequenze T2-pesate) è talvolta presente, ma rappresenta un reperto morfologico aspecifico potendosi riscontrare sia nei pazienti con MP o sia in quelli con parkinsonismo atipico. Il riscontro di gliosi nella porzione laterale del putamen (bande ipointense nelle sequenze T2-pesate ed iperintense in densità protonica) è un dato caratteristico della atrofia multisistemica tipo degenerazione striato-nigrica: tuttavia tale rilievo può essere apprezzato solo utilizzando sistemi per risonanza a 1.5 Tesla con sezioni sottili (3 mm) e inoltre compare nelle fasi conclamate della malattia. Altri aspetti ritenuti molto specifici sono stati descritti nel parkinsonismo su base vascolare (multiple aree di alterato segnale a carico della sostanza bianca e dei gangli della base), nell'atrofia olivo-ponto-cerebellare (atrofia del ponte e del cervelletto con ampliamento del IV ventricolo), nella paralisi soprannucleare progressiva (atrofia mesencefalo-truncale con interessamento dei collicoli superiori). Non esiste tuttavia ancora un accordo sulla sensibilità e sulla specificità di tali reperti neuro-radiologici, peraltro sempre assenti nelle fasi iniziali (11).

LA TOMOGRAFIA AD EMISSIONE DI FOTONE SINGOLO (SPET)

Mentre tramite TAC o RM è possibile identificare le alterazioni morfo-strutturali e dimensionali della sostanza nera e dei nuclei della base, le indagini diagnostiche medico-nucleari consentono lo studio funzionale di tali strutture. La SPET cerebrale ha avuto negli ultimi anni un'ampia diffusione sul territorio nazionale. Inoltre l'introduzione in commercio di radiotraccianti specifici per lo studio funzionale dei terminali dopaminergici nigro-striatali ha consentito l'implementazione di questa metodica in una fase molto precoce del percorso diagnostico differenziale delle manifestazioni extrapiramidali, soprattutto nei casi in cui la diagnosi clinica di MP non è certa. I principali radiofarmaci utilizzabili in Medicina Nucleare per la SPET con gamma camera sono: [¹²³I] FP-CIT o Ioflupano (DaTSCAN) per lo studio funzionale pre-sinaptico dopaminergico ed il ¹²³I-benzamide (IBZM) per lo studio della densità recettoriale post-sinaptica striatale. In particolar modo, è stato recentemente approvato dal Ministero della Salute l'uso della SPET con [¹²³I] FP-CIT o Ioflupano (DaTSCAN) come unico test attualmente disponibile per la diagnosi strumentale di malattia di Parkinson. L'*imaging in vivo* del sistema nigro-striatale fornisce una misura obiettiva del deficit dopaminergico presente nella MP ed uno strumento utile per migliorare l'accuratezza della diagnosi precoce. Lo Ioflupano è un radiotracciante che si lega selettivamente al trasportatore di dopamina striatale (DAT) e può essere considerato un marker biologico di degenerazione del sistema dopaminergico. Numerosi studi hanno dimostrato che tale studio consente di discriminare, con una specificità superiore al 95%, tra pazienti con vera sindrome parkinsoniana e soggetti sani (affetti da tremore extrapiramidale indotto da farmaci o tossine) o con tremore essenziale.

Le fibre dei neuroni nigro-striatali effettuano il *reuptake* della dopamina attraverso una proteina di membrana presente nelle terminazioni pre-sinaptiche, detta trasportatore della dopamina (DAT). Studi *post-mortem* hanno dimostrato che il DAT risulta ridotto nello striato dei pazienti con MP, in maniera proporzionale alla diminuzione delle fibre dei neuroni dopaminergici. Negli ultimi anni sono stati sviluppati numerosi radioligandi per il DAT in grado di testare l'integrità del sistema nigrostriatale mediante SPET o PET (13). La SPET e la PET sono tecniche di *imaging* medico nucleare che consentono di visualizzare e misurare processi funzionali e metabolici

cerebrali mediante l'impiego di traccianti radioattivi (Fig. 1 e Tab. 1).

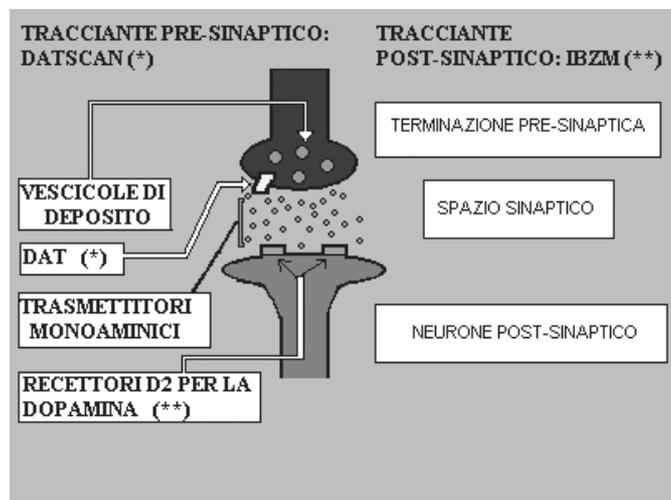


Fig. 1: Rappresentazione schematica della sinapsi dopaminergica nigro-striatale e dei radiotraccianti medico-nucleari utilizzabili: oggi sono disponibili radiofarmaci sia per lo studio del compartimento pre-sinaptico che del compartimento post-sinaptico. Il minor costo delle apparecchiature e di gestione tecnica della strumentazione privilegia l'impiego dell'indagine SPET rispetto a quella PET.

TABELLA 1 - Elenco dei principali radioligandi utilizzati per i diversi studi cerebrali con SPET o con PET.

| STUDIO | SPECT | PET |
|--|---|---|
| Perfusione | ^{99m} Tc-ECD ^{99m} Tc-HMPAO | H ₂ ¹⁵ O ¹⁸ F-FDG |
| Metabolismo (glucidico) | — | ¹⁸ F Fluorodopa |
| recettori pre-sinaptici del sistema dopaminergico | ¹²³ I-b-CIT ¹²³ I-FP-CIT ^{99m} Tc-TRODAT-1 | ¹¹ C- Diidrotetabenazina ¹¹ C-FE-CIT ¹⁸ F-CFT |
| recettori post-sinaptici del sistema dopaminergico | ¹²³ I-IBZM | ¹⁸ F-Spiperone ¹¹ C-Raclopride |

La maggior parte dei radiotraccianti per il DAT sono derivati della famiglia dei tropani, strutturalmente analoghi della cocaina; è oggi disponibile in commercio un analo-

go fluoroalchilico del tropano, lo ioflupano marcato con Iodio-123 (¹²³I-FPCIT, commercialmente noto con il nome di DaTSCAN), che permette di ottenere immagini SPET del compartimento pre-sinaptico striatale. Una volta iniettato e.v., lo ¹²³I-FPCIT ha una rapida clearance ematica, con circa il 95% della dose somministrata eliminata dal circolo dopo i primi 5 minuti ed il 98% dopo 15 minuti. L'attività a livello dello striato mostra un andamento crescente con picco a tre ore dalla somministrazione e successivo plateau sino a sei ore. Ciò rende possibile l'acquisizione SPET in un intervallo di tempo da tre a sei ore dall'iniezione del radiocomposto. Nella condizione di equilibrio farmacocinetico, le concentrazioni del radiofarmaco nel compartimento specifico (a livello dello striato) e nel compartimento non specifico (corteccia occipitale, in cui non sono presenti fibre dopaminergiche), sono costanti e pertanto il rapporto di concentrazione dello ¹²³I-FPCIT in questi due compartimenti consente di ottenere una misura dell'attività proporzionale alla densità del DAT striatale (Fig.2).

La SPET con ¹²³I-FPCIT è indicata in tutte le situazioni cliniche in cui per il neurologo è importante sapere se c'è perdita delle terminazioni dopaminergiche nello striato. Uno studio multicentrico (14) ha dimostrato che la SPET con ¹²³I-FPCIT è una metodica alquanto accurata nel differenziare i pazienti con MP o parkinsonismo su base degenerativa dai soggetti con tremore essenziale. La semplice analisi visiva delle immagini (valutazione qualitativa) consente di raggiungere una diagnosi con sensibilità del 97,5% e specificità del 98,4%. Tramite la valutazione semiquantitativa si può evidenziare una riduzione dell'uptake del radiofarmaco nello striato anche nelle forme pre-cliniche, cioè quando i sintomi non sono ancora manifesti. Tale approccio assume particolare significato diagnostico in casi selezionati come ad esempio nello screening di forme ad andamento familiare (15).

Il pattern scintigrafico presente nelle sindromi parkinsoniane è pertanto la diminuzione dell'attività presente nei nuclei della base: in particolare, nella MP, la ridotta captazione striatale è asimmetrica (concordemente all'asimmetria clinica) ed è nettamente più marcata nel putamen rispetto al caudato.

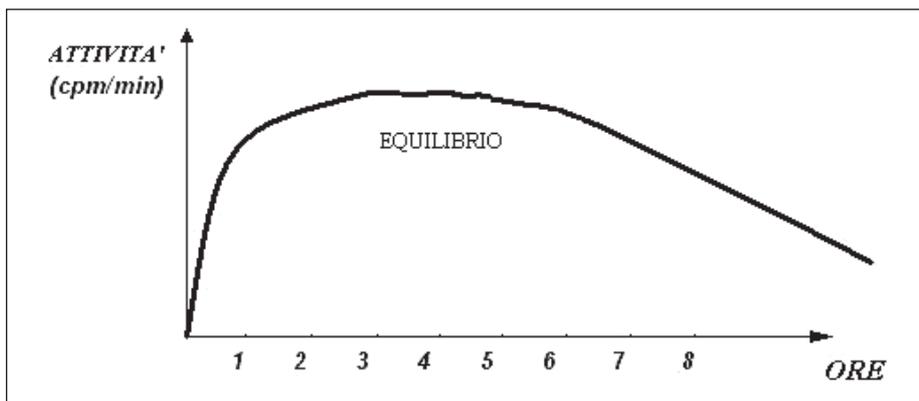


Fig.2: Grafico dell'andamento dell'attività a livello dello striato al trascorrere del tempo dopo l'iniezione del DATSCAN. In rapporto alle caratteristiche di farmacocinetica l'acquisizione viene comunemente eseguita tra le 3 e le 6 ore dalla somministrazione, cioè nella fase di equilibrio. In tale fase eseguire un rapporto semiquantitativo tra l'attività striatale e l'attività corticale, valore che correla proporzionalmente con la densità del DAT (trasportatore della dopamina striatale).

E' stato proposto uno *score* con scala a 4 punti (da 0 = normale a 3 = severa riduzione) per la quantificazione del danno striatale, utile per il monitoraggio nel tempo della gravità della malattia: nei pazienti con MP è stata trovata una correlazione significativa tra l'entità del deficit di captazione del radiofarmaco nello striato e severità clinica nonché tra entità del deficit e durata della malattia stessa (16). Inoltre, la possibilità di studiare *in vivo* con SPET la progressione della malattia in termini morfo-funzionali, consente di valutare e di monitorare le modificazioni biochimico-metaboliche della neuro-trasmissione indotte dai trattamenti terapeutici adottati. In particolare, studi SPET hanno evidenziato in pazienti affetti da MP una riduzione dell'*uptake* dei traccianti per il DAT del 5-13% per anno rispetto allo 0-2,5% dei soggetti normali, che sarebbe passibile di parziale arresto in seguito alla terapia con dopamino-agonisti ma non con levodopa (17). Infine, la SPET con ¹²³I-FPCIT ha mostrato una utilità clinica nella diagnosi differenziale precoce tra malattia di Alzheimer e demenza da corpi di Lewy diffusi, caratterizzata da significativa disfunzione dopaminergica presinaptica, e sulla conseguente scelta della terapia farmacologica idonea (18). Per l'esecuzione dell'indagine scintigrafia con DaTSCAN non è necessaria una specifica preparazione del paziente (viene effettuato dal medico nucleare un blocco farmacologico della tiroide tramite perclorato di potassio per os il giorno dell'esame). Poichè tuttavia i farmaci che si legano ai transporter della dopamina (Tab.2) possono interferire con la captazione del radiofarmaco, è necessario sospenderli prima

della SPET. I dopaminoagonisti e i dopaminoantagonisti, agendo sui recettori post-sinaptici, sembra invece che non interferiscano con la farmacocinetica del ¹²³I-FPCIT e pertanto non è necessaria la sospensione.

TABELLA 2 - Farmaci per i quali è stata dimostrata significativa interferenza con la captazione striatale del ¹²³I-FPCIT e dell'IBZM. Qualora presenti nel programma terapeutico del paziente, tali farmaci devono essere sospesi una settimana prima dell'esecuzione della SPECT.

| INTERFERENZA ¹²³ I-FPCIT | INTERFERENZA ¹²³ I-IBZM |
|---|--|
| Principi attivi: 1. Anfetamine 2. Benzotropine 3. Bupronione 4. Metilfenidati | Principi attivi: 1. Levodopa 2. Aloperidolo 3. Sulpiride 4. Raclopride 5. Clorpromazina 6. Pergolide 7. Bromocriptina 8. Lisuride 9. Amantadina 10. Triesifenidile 11. Metoprololo 12. Primidone 13. Propranololo 14. Selegina 15. Agonisti ed antagonisti della dopamina |

L' *imaging* pre-sinaptico con ¹²³I-FPCIT non consente però di differenziare con certezza la MD dagli altri parkinsonismi atipici su base degenerativa. Anche i parkinsonismi atipici infatti si manifestano scintigraficamente con una diminuita captazione striatale, sebbene in queste malattie e soprattutto nella MSA e nella PSP l'ipoattività appaia simmetrica e meno regione specifica, con uguale compromissione del caudato e del putamen ("devastazione nucleare"). Nei casi dubbi risulta indicato completare il

percorso diagnostico eseguendo uno studio del versante post-sinaptico mediante SPET con ¹²³I-benzamide (IBZM): l' IBZM si lega ai recettori dopaminergici D₂, evidenziando una marcata riduzione della captazione nella MSA e nella PSP ma non nella MP (19,20). Nella figura 3 è riportato il diagramma di flusso del percorso diagnostico con traccianti recettoriali e il loro corretto utilizzo qualora esista il sospetto clinico di malattia di Parkinson.

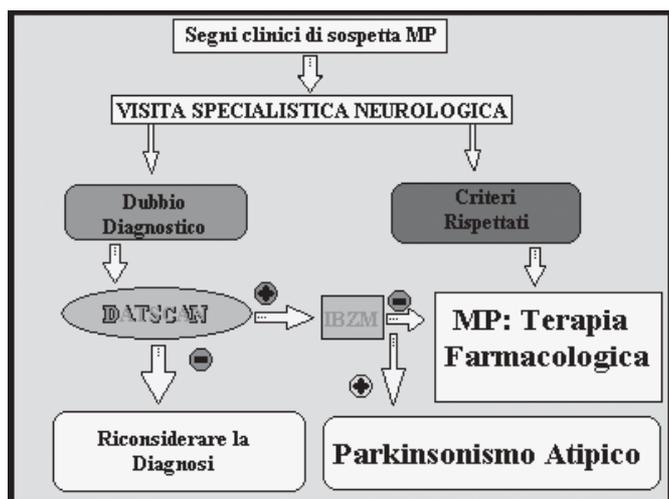


Fig. 3: Radiotraccianti recettoriali: loro corretto utilizzo nel contesto di un razionale flusso diagnostico nel sospetto di paziente affetto da malattia di Parkinson.

Vengono di seguito riportati alcuni casi clinici a scopo didattico.

Caso clinico: paziente di 36 anni; da circa 8 mesi comparsa di fini tremori agli arti superiori, prevalenti alla mano sinistra, che non gli consentono più di svolgere correttamente alcune attività manuali complesse. Il disturbo non presenta caratteristiche di specificità; non è nota una familiarità per tremore essenziale o per Parkinson idiopatico. Gli esami neuroradiologici (TC e RM) non hanno evidenziato significative alterazioni anatomico-strutturali. Nessuna terapia in atto. Quesito clinico: differenziare un possibile tremore benigno da una sindrome parkinsoniana (Fig. 4 A e B).

Caso clinico: paziente di 68 anni, con bradicinesia e tremore bilaterale da 4 anni. RM: ipointensità al putamen e pars compacta, bilateralmente. Inquadramento diagnostico: malattia di Parkinson. Scarsa risposta al trattamento

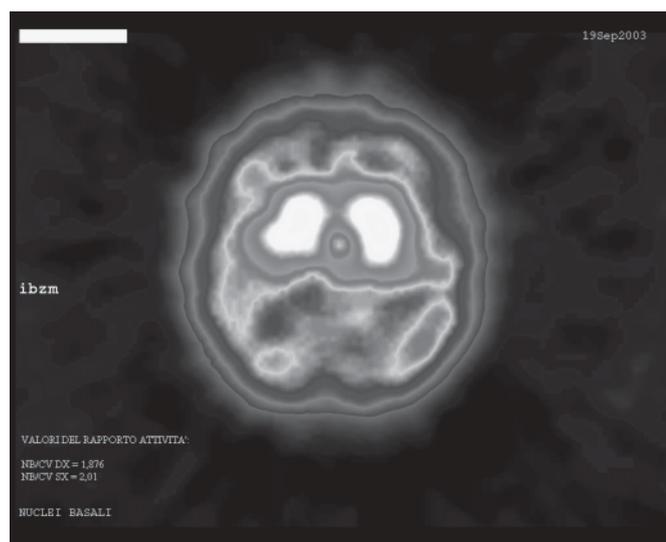
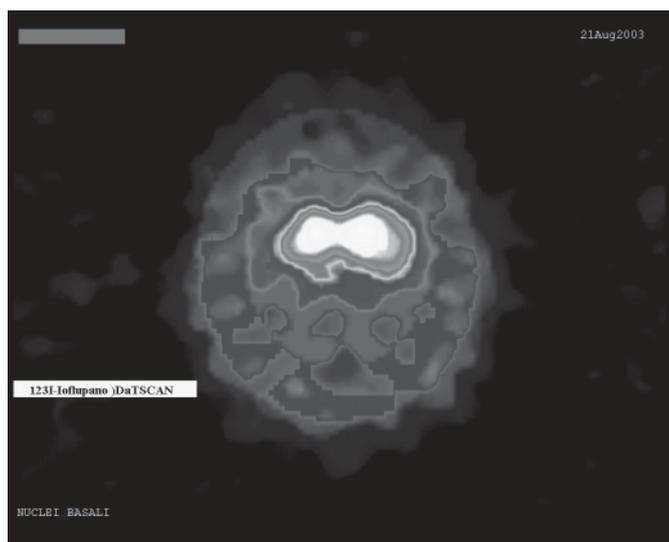


Fig. 4A-B: L'indagine con radiotracciante pre-sinaptico (a) evidenzia una significativa riduzione della captazione a carico di entrambi i putamen, più marcata a destra. Regolare l'attività in corrispondenza dei nuclei caudati. Il quadro depone per degenerazione nigrostriatale pre-sinaptica prevalente a destra (parkinsonismo). L'indagine con radiotracciante post-sinaptico (b) evidenzia una normale densità recettoriale D2 consentendo diagnosi di probabile malattia di Parkinson idiopatica in stadio iniziale.

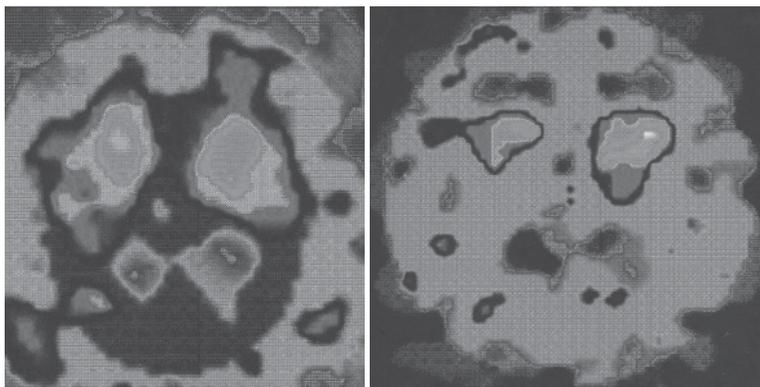


Fig. 5 A-B: L'indagine con radiotracciante pre-sinaptico (a) evidenzia marcata ipoconcentrazione bilaterale del radiofarmaco a livello di caudato e di putamen, con quadro di totale "devastazione nucleare". L'indagine con radiotracciante post-sinaptico (b) dimostra una severa riduzione della densità recettoriale striatale (putamen e caudato), con ipocaptazione bilaterale anche nel compartimento post-sinaptico. La valutazione comparativa dei due studi depone per l'esistenza di una sindrome parkinsoniana "atipica" (MSA?).

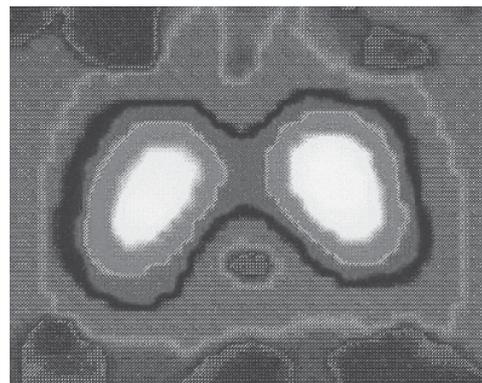


Fig. 6: La SPET con radiotracciante pre-sinaptico evidenzia aspetti nella norma, con attività nucleare ben rappresentata (striato con caratteristico aspetto a "virgola"). L'indagine pertanto esclude la presenza di una sindrome parkinsoniana. Non necessario approfondimento diagnostico con IBZM. Conclusione diagnostica: tremore benigno su base iatrogena.

farmacologico con L-Dopa sin dall'esordio. Quesito clinico: rivalutazione della diagnosi (Fig 5 A e B).

Caso clinico: paziente di 44 anni con tremore bilaterale, ingravescente, alle estremità degli arti superiori insorto da circa 16 mesi. Non sono presenti aspetti bradicinetici ma solo una lieve riduzione della mimica facciale. Da circa 7 anni assunzione di terapia farmacologia (fluoxetina) per disturbo distimico-depressivo. La TC evidenzia un quadro di lieve atrofia corticale. Quesito clinico: Parkinson all'esordio? (Fig. 6).

CONCLUSIONI

La SPET con ^{123}I -FPCIT (DaTSCAN) può essere utile impiegata:

1. Per confermare o per escludere una sindrome parkinsoniana (diagnosi differenziale di "tremore benigno" rispetto a malattia di Parkinson idiopatico, atrofia multisistemica e paralisi sopranucleare progressiva)
2. Per effettuare una diagnosi precoce anche in stadio preclinico
3. Per valutare la velocità di progressione della malattia
4. Per valutare la gravità della malattia

Le metodiche di *neuroimaging* funzionale sono in grado di fornire in modo diretto ed affidabile informazioni qualitative e quantitative circa la presenza di degenerazione neuronale del sistema nigro-striatale, offrendo un importante contributo alla corretta diagnosi di malattia di Parkinson o parkinsonismo ed all'eventuale monitoraggio della progressione della malattia (21,22). La diversa compromissione funzionale del sistema dopaminergico a livello striatale consente di ottenere preliminari informazioni utili per la diagnostica differenziale tra MP (nella quale è sempre maggiore la compromissione del putamen) rispetto a MSA e PSP (nelle quali si osserva una compromissione marcata ed omogenea del caudato e del putamen con quadro di "devastazione nucleare"). Sulla base dei dati presenti attualmente a disposizione è possibile proporre un albero decisionale nel quale la SPET con ioflupano ed eventualmente con IBZM possono essere utile impiegate per stabilire precocemente l'esistenza di un danno dopaminergico pre-sinaptico e/o post-sinaptico e quindi per poter iniziare un trattamento farmacologico nel paziente con malattia di Parkinson.

BIBLIOGRAFIA

1. Snow BJ, Tooyama I, McGeer EG, Yamada T, Calne DB, Takahashi H, Kimura H. *Human positron emission tomographic [^{18}F]-fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and level.* Ann Neurol. 1993; 34:324-30.
2. Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. *Clinical and [^{18}F]-*

- fluorodopa PET findings in early Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59:597-600.
3. Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H et al. *The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in northern Manhattan. 1988-1993.* Am J Epidemiol. 1995 15; 142:820-7.
 4. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. *The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK.* Brain 2000; 123:665-76.
 5. Morgante L, Rocca WA, Di Rosa AE, De Domenico P, Grigoletto F, Meneghini F et al. *Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group.* Neurology 1992; 42:1901-7.
 6. Morgante L, Salemi G, Meneghini F, Di Rosa AE, Epifanio A, Grigoletto F et al. *Parkinson disease survival: a population-based study.* Arch Neurol. 2000; 57:507-12.
 7. De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M et al. *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group.* Neurology 2000; 54 (Suppl 5): S21-3.
 8. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. *Diagnostic criteria for Parkinson disease.* Arch Neurol. 1999; 56:33-9.
 9. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. *Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism. A prospective study.* Can J Neurol Sci. 1991; 18:275-8.
 10. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. *Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55:181-4.
 11. Gasser T, Schwarz J, Arnold G, Trenkwalder C, Oertel WH. *Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease.* Arch Neurol. 1992; 49:1131-4.
 12. Albanese A, Bonuccelli U, Brefel C, Chaudhuri KR, Colosimo C, Eichhorn T et al. *Consensus statement on the role of acute dopaminergic challenge in Parkinson's disease.* Mov Disord. 2001; 16:197-201.
 13. Righini A, Antonini A, Ferrarini M, de Notaris R, Canesi M, Triulzi F, Pezzoli G. *Thin section MR study of the basal ganglia in the differential diagnosis between striatonigral degeneration and Parkinson disease.* J Comput Assist Tomog. 2002; 26:266-71.
 14. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG. *Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assesment of [¹²³I]FP-CIT SPECT imaging: the [¹²³I]FP-CIT study group.* Mov Disord. 2000; 15:503-10.
 15. Halldin C, Gulyas B, Langer O, Farde L. *Brain radioligands-State of the art and new trends.* Q J Nucl Med. 2001; 45:139-52.
 16. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E et al. *Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assesment of ¹²³I-FP-CIT SPECT imaging: the ¹²³I-FP-CIT study group.* Mov Disord. 2000; 15:503-10.
 17. Berendse HW, Booij J, Francot CM, Bergmans PL, Hijman R, Stoof JC, Wolters EC. *Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decrease sense of smell.* Ann Neurol. 2001; 50:34-41.
 18. Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphee GJ, Grosset DG. *Correlation of Parkinson's disease severity and duration with ¹²³I-FPCIT SPECT striatal uptake.* Mov Disord. 2000; 15:692-8.
 19. Seibyl JP. *Imaging studies in movement disorders.* Semin Nucl Med. 2003; 33:105-13.
 20. Walker Z, Costa DC, Walker RW, Shaw K, Gacinovic S, Stevens T et al. *Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic pre-synaptic ligand.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73:134-40.
 21. Catafau AM. *Brain SPECT of dopaminergic neurotransmission: a new tool with proved clinical impact.* Nucl Med Commun. 2001; 22:1059-60.
 22. Tatsch K. *Imaging of the dopaminergic system in parkinsonism with SPECT.* Nucl Med Commun. 2001; 22:819-27.
- Corrispondenza a:*
Dott Alessandro Fraternali
Unità Operativa di Medicina Nucleare
Azienda Ospedaliera Arcispedale S Maria Nuova
Viale Risorgimento n 80
42100 Reggio Emilia
e-mail: fraternali.Alessandro@asmn.re.it