

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE



Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia,
Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI)

**“Quantificazione SPECT del trasportatore
della dopamina a livello striatale: un
confronto tra due metodi automatici
tridimensionali”**

Candidato

Eugenia Cella

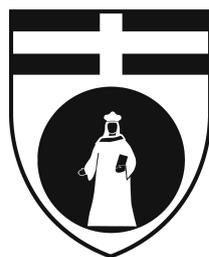
Relatore

Prof Flavio Mariano Nobili

a.a. 2019/2020

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E
FARMACEUTICHE



Tesi di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia,
Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI)

**“Quantificazione SPECT del trasportatore
della dopamina a livello striatale: un
confronto tra due metodi automatici
tridimensionali”**

Candidato

Eugenia Cella

Relatore

Prof Flavio Mariano Nobili

Sessione di laurea del luglio 2020

Al Nonno Eugenio,
imprescindibile punto di riferimento e
maestro di vita, dedico il raggiungimento del
mio primo grande sogno a lui che più di tutti
mi ha insegnato a crederci.

Sommario

1 – Introduzione	2
1.1 L'importanza dell'imaging pre-sinaptico dopaminergico.	5
1.2 Limiti metodo di valutazione visiva	10
1.3 Metodo di valutazione semiquantitativa.....	12
1.4 Basal Ganglia e DaTQUANT a confronto.....	15
1.5 Scopo del lavoro	17
2 – Materiali e Metodi	19
2.1 Pazienti	19
2.2 DaT-SPECT e semiquantificazione	20
2.3 DaTQUANT®	23
2.4 Basal Ganglia V2	23
2.5 Statistica	24
3 – Risultati.....	26
4 – Discussione	34
5 – Conclusioni.....	36
6 – Bibliografia.....	37

1 – INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson idiopatica (PD) è una patologia neurodegenerativa caratterizzata da un grave disturbo del movimento. La prevalenza di malattia al di sopra dei 60 anni è del 1% nella popolazione generale, rendendola dopo la malattia di Alzheimer, la seconda malattia neurodegenerativa per diffusione (Ole-BjØrn et al., 2017). L'esordio della malattia è solitamente nella seconda metà della vita e i casi prima dei 40 anni di età sono rari.

Il PD, così definito poiché l'eziologia non è ancora nota, è la causa più comune di parkinsonismo, condizione clinica caratterizzata dalla presenza di sintomi motori quali: diminuzione dei movimenti, rigidità, tremore a riposo e instabilità posturale. Sintomi parkinsoniani si possono tuttavia identificare anche in quadri clinici ad eziologia diversa (infettiva, tossica, metabolica, traumatica, vascolare, psicogena e farmacologica). In alcune condizioni cliniche compaiono ulteriori segni e sintomi oltre al parkinsonismo; queste malattie vengono identificate come “sindromi parkinsoniane atipiche” o “Parkinson plus”. In questa categoria di malattie rientrano: l'atrofia multisistemica (MSA), la demenza a corpi di Lewy (DLB), la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) e la degenerazione corticobasale (CBD) (Levin et al., 2016). Questo gruppo di patologie è caratterizzato a livello fisiopatologico dall'accumulo di proteine che nel caso della PSP e della CBD è la proteina tau, mentre nelle restanti patologie è l' α -sinucleina (Martì et al., 2003).

Il processo degenerativo nel PD è caratterizzato principalmente dalla perdita di neuroni dopaminergici nella sostanza nera (Kumar et al., 2015) che proiettano allo striato; la loro degenerazione si accompagna ad una riduzione del contenuto di dopamina striatale, riduzione correggibile in parte nel PD con la terapia sostitutiva con L-DOPA. La sostanza nera, uno dei nuclei mesencefalici, è costituita da due porzioni: reticolare e compatta. In quest'ultima sono principalmente localizzate le

cellule dopaminergiche, ed è proprio la parte che risulta degenerata nel PD (Anastasi et al., 2010). La dopamina, uno dei principali neurotrasmettitori all'interno del circuito motorio dei gangli della base, svolge un ruolo chiave nel controllo dei movimenti facilitando la trasmissione nervosa lungo la via diretta e inibendo il segnale lungo la via indiretta. La sua attività di neurotrasmissione non è però limitata a livello striatale ma svolge un ruolo anche a livello corticale, dove è presente un gradiente rostro-caudale dell'innervazione dopaminergica con concentrazione massima a livello frontale e assente a livello occipitale occipitale. Questi circuiti dopaminergici corticali svolgono un ruolo di attivazione dei meccanismi ideativi, quelli dell'iniziativa comportamentale e relazionale.

Il PD è però caratterizzato dalla degenerazione selettiva di altri gruppi neuronali, in particolare quelli aminergici (5-HT, NA) tronco-encefalici, colinergici nel nucleo basale di Meynert e di neuroni corticali, oltre alla degenerazione dopaminergica della sostanza nera (Loeb et al., 2019)

Secondo le linee guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) inglese la diagnosi di PD viene posta seguendo criteri clinici che valutano la presenza di sintomi cardine; a sua volta in base alla presentazione clinica è possibile stabilire una diagnosi d'esclusione (The Royal College of Physicians, 2006). Tuttavia, tra il 10% ed il 30% dei casi la diagnosi di PD è incerta, soprattutto all'esordio di malattia e in questi casi risulta difficile se basata solo sulla valutazione clinica. L'utilizzo dell'imaging dopaminergico è dirimente nei casi dubbi, con esordio atipico, con una sovrapposizione di sintomi o con la mancata risposta alla terapia convenzionale. Le linee guida della Movement Disorder Society (MDS) dividono gli step diagnostici in nove differenti sezioni che vanno dagli aspetti clinici ai test olfattori passando dalla valutazione della funzione autonoma, per arrivare infine a metodiche di imaging (Postuma et al., 2015). Quest'ultima sezione

ha recentemente puntato l'interesse, oltre alla tomoscintigrafia cerebrale (single photon emission computed tomography: SPECT) con marcatore del Trasportatore della Dopamina (DaT) (DaT-SPECT), oggetto del presente studio, anche sulla scintigrafia miocardica con [123I] MIBG. Quest'ultima è un'analogo della noradrenalina e traccia la localizzazione e l'integrità funzionale delle terminazioni nervose adrenergiche a livello cardiaco. Le sindromi parkinsoniane atipiche e la forma vascolare mostrano infatti una normale o lieve riduzione della captazione cardiaca del MIBG, al contrario del PD dove la captazione è significativamente ridotta o assente. La scintigrafia miocardica può aiutare nella diagnosi differenziale di PD rispetto a MSA con un livello di evidenza massima secondo le linee guida MDS (Braune et al., 1999).

Lo stesso livello di evidenza è stato assegnato anche all'indagine DaT-SPECT. Quest'ultima infatti è registrata in Europa e negli Stati Uniti per la diagnosi differenziale tra parkinsonismo degenerativo e tremore essenziale e ne è indicato l'utilizzo in presenza di significative incertezze diagnostiche (Berardelli et al., 2013).

La DaT-SPECT trova utilizzo anche nell'ambito delle demenze. Una ridotta captazione del ¹²³I-ioflupane, risulta evidente in caso di demenza con corpi di Lewy (DLB). L'accuratezza di questa tecnica risulta utile nel distinguere la DLB dalla malattia di Alzheimer in cui invece la via dopaminergica principale è sostanzialmente preservata (McKeith et al., 2007).

In linea generale quindi quello che ne risulta è che la DAT-SPECT consente di distinguere le forme di parkinsonismo degenerativo da quelle non degenerative mentre la scintigrafia miocardica con I-123MIBG può essere utile per differenziare la PD o la DLB (da un lato) in cui mostra ridotta captazione cardiaca, dai

Parkinsonismi atipici dall'altro, in cui in generale la captazione è normale o poco ridotta.

1.1 L'importanza dell'imaging pre-sinaptico dopaminergico.

Da quando il primo studio sull'uomo venne pubblicato nel 1983, risultò evidente che la carenza di dopamina a livello nigrostriatale fosse una delle caratteristiche del PD (Garnett et al., 1983). Come già sopra ricordato, il ruolo dell'imaging dopaminergico è quello di differenziare i parkinsonismi degenerativi (PD, DLB, PSP, MSA, CBD) da tutti i parkinsonismi non degenerativi (tremore essenziale, parkinsonismo vascolare, jatrogeno, psicogeno etc.) nei quali quindi non è presente un deficit dopaminergico (Kim et al., 2002). In questo contesto di incertezza diagnostica la medicina nucleare è di notevole impulso per l'evoluzione della ricerca scientifica in ambito neurologico. Per quantificare la perdita di dopamina striatale è possibile, oltre alla SPECT, ricorrere alla PET (tomografia ad emissione di positroni) (Kaasinen et al., 2017). Con radiofarmaci pre-sinaptici, come ad esempio la [¹⁸F]Fluorodopa PET. La SPECT utilizza radiofarmaci emettitori di singoli fotoni mentre la PET utilizza radiofarmaci emittenti positroni. La SPECT, a differenza della PET utilizza, per l'acquisizione delle immagini, una gamma camera con due o tre teste rotanti dotate di collimatori con potere risolutivo minore (Varrone et al., 2005). Mediante la rotazione delle teste della gamma camera intorno al paziente la SPECT acquisisce immagini bidimensionali ad intervalli angolari predefiniti della durata, nel caso della DaT-SPECT, di 30-50 secondi ciascuna, a seconda della dose di radiofarmaco somministrata e dell'efficienza dei cristalli della gamma-camera, oltre che dal numero di teste rotanti (2 o 3). Il tracciante più utilizzato per rilevare la ridotta concentrazione del trasportatore dopaminergico a livello presinaptico è lo Ioflupane, marcato con l'isotopo I-123 (¹²³I-ioflupane) (DaTSCAN®, G.E. HELTCARE) (Jacquelyn et al., 2019). Attraverso l'utilizzo di

diversi traccianti sia per metodiche PET che SPECT (traccianti disponibili in Tabella 1a,b), è possibile quindi rilevare la perdita di trasportatori dopaminergici, localizzati a livello presinaptico che permettono la ricaptazione della dopamina dal vallo sinaptico al termine dell'impulso. La concentrazione di DaT a livello sinaptico esprime quindi massimamente il numero dei terminali pre-sinaptici funzionanti, cioè vitali, a livello striatale ed è quindi un indice surrogato del numero dei neuroni perduti a livello della sostanza nera. In minor parte però la concentrazione di uno specifico radiofarmaco ne esprime anche le caratteristiche biologiche dinamiche. In effetti il DaT è down-regolato come tentativo di compenso nella PD cosicché la DaT-SPECT tende a magnificare il deficit dopaminergico. D'altra parte la DOPA decarbossilasi è up-regolata, sempre a significato compensatorio, e quindi il deficit dopaminergico con la F-18 Fluoro-DOPA PET è sottostimato. Esempio del vallo sinaptico dopaminergico in Figura 1.

Tabella 1.a: TRACCIANTI PRESINAPTICI SPECT

[123I]β-CIT: 2β-carboxymethoxy-3β-(4-[123I]iodophenyl)tropane.

[¹²³I]FP-CIT: N-3-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-[¹²³I]iodophenyl)nortropane (^[123I]-ioflupane)

[99mTc]TRODAT-1: [2[[2-[[[3-(4-chlorophenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]-oct-2-yl]-methyl](2-mercaptoethyl)amino]ethyl]amino]ethanethiolato(3-)-N2,N2',S2,S2]oxo-[1R-exo-exo]]- [99mTc]-technetium

Tabella 1.b: TRACCIANTI PRESINAPTICI PET

[18F]fluorodopa: 3,4-dihydroxy-6-[18F]fluoro-L-phenylalanine

[11C]-PE2I) N-(3-iodoprop-2E-enyl)-2β-carbo[11C]methoxy-3β-(4'-methylphenyl)nortropane

[18F]-FE-PE2I: N-(3-iodoprop-2E-enyl)-2β-carbo[18F]fluoroethoxy-3β-(4-methylphenyl)-nortropane

(+)[11C]dihydrotetrabenazine: (+)2-Hydroxy-3-isobutyl-9-[11C]methoxy-10-methoxy-1,2,3,4,6,7,-hexahydro-11bH-bezo[α]-quinolizine; (+)[11C]DTBZ

(+)[18F]FP-DTBZ: (+)-α-9-O-(3-[18F]fluoropropyl)DTBZ; [18F]AV-133

[18F]FP-CIT: N-3-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-[18F]iodophenyl)nortropane

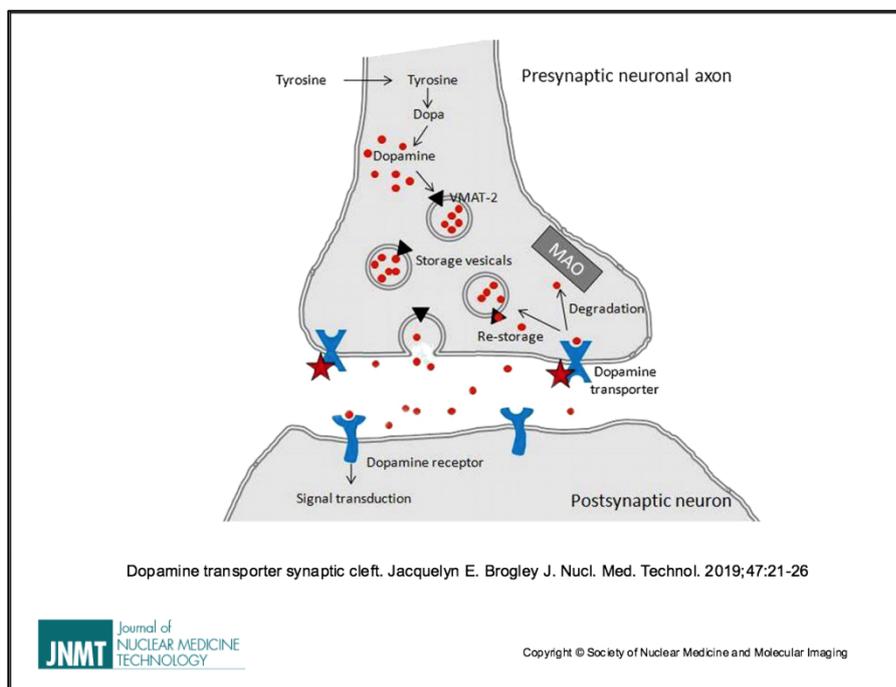


Figura 1: vallo sinaptico dopaminergico

Un risultato negativo di questi esami dopaminergici pre-sinaptici, che confermi quindi la presenza fisiologica di trasportatori dopaminergici, in un paziente con tremore o altri sintomi parkinsoniani consente di escludere la diagnosi di parkinsonismi degenerativi (Therese et al., 2013). Risulta quindi evidente che una delle applicazioni di questa metodica è la possibilità di differenziare della condizione di tremore essenziale da dei parkinsonismi di natura neurodegenerativa (Benamer et al., 2000).

In caso di esito positivo dell'esame, che indichi quindi una perdita dei trasportatori dopaminergici, il limite maggiore di questa metodica consiste nella difficoltà di differenziare le diverse sindromi Parkinsoniane e raggiungere quindi una diagnosi mirata. Non è pertanto possibile con questo esame distinguere nei diversi Parkinsonismi degenerativi, una PSP da una MSA (Nicastro et al., 2018).

Inoltre, l'obiettivo quindi di questa metodica è riuscire a diagnosticare forme di PD in stadio precoce anche in presenza di semplici sintomi prodromici come la

comparsa di disturbi comportamentali del sonno REM (RBD) (Berg et al., 2015). L'utilizzo del DaT-SPECT non si limita alla fase iniziale della malattia nei casi di incertezza diagnostica e la ricerca in tal senso ha permesso di individuare i predittori affidabili per l'andamento del PD e ha dimostrato come l'elettroencefalogramma basale e la DaT-SPECT siano buoni indicatori del deterioramento cognitivo (Arnaldi et al., 2017). La valutazione della captazione striatale tramite DaT-SPECT è rilevante anche per monitorare l'andamento della malattia, scoprire se ci sono state variazioni rispetto alla condizione di base e controllare così il grado di risposta alla terapia.

Preliminarmente all'effettuazione del DaT-SPECT, è fondamentale la storia clinica del paziente, per indirizzare la successiva esecuzione e refertazione dell'esame.

Dalla somministrazione del ^{123}I -Ioflupane, per le sue caratteristiche farmacocinetiche, occorre aspettare almeno 3 ore prima che quest'ultimo si distribuisca a livello dei gangli della base potendo poi acquisire le immagini fino a 6 ore dall'iniezione (Lorberboym et al., 2006). A distribuzione avvenuta si procede con l'acquisizione delle immagini con tecnica SPECT per una durata variabile tra 30 e 50 minuti a seconda delle caratteristiche del tomografo e del protocollo utilizzato. Nella fase di posizionamento del paziente risulta fondamentale ricercare il confort maggiore per evitare, vista la lunga durata dell'esame, che le immagini risultino disturbate da movimenti del capo.

Al termine dell'acquisizione avviene la rielaborazione delle immagini tramite software che permettono la ricostruzione, il riorientamento secondo i tre piani spaziali e la correzione con algoritmi dedicati per l'attenuazione e per lo scatter producendo immagini qualitativamente accurate. L'uso di questi meccanismi di correzione risulta fondamentale per ridurre bias quantitativi e migliorare la qualità dell'immagini. L'attenuazione e lo scatter sono due fenomeni che aumentano il

rumore di fondo e determinano una diminuzione dell'accuratezza delle immagini. Il primo è dovuto al passaggio di fotoni attraverso volumi e tessuti differenti: strutture più vicine al rilevatore restituiscono immagini più grandi rispetto a quelle più distanti che sono quindi percepite più ridotte per l'attenuazione che avviene nel passaggio attraverso tessuti a maggior spessore e densità (teca cranica). Il fenomeno dello scatter invece rappresenta la perturbazione causata dal fatto che i segnali voxel vicini influenzando il rilevamento inficiano la qualità dell'immagine.

I metodi utilizzati per la ricostruzione delle immagini sono sostanzialmente due: FBP (filtered back-projection) e OSEM (ordered-subset expectation-maximization). Diversi studi (Winz et al., 2012) (Dickson et al., 2010) hanno dimostrato come il metodo OSEM consenta una migliore qualità e risoluzione delle immagini necessitando anche di un numero minore di proiezioni rispetto a FBP. Nel caso più tipico le immagini sono ricostruite partendo dalle 120 proiezioni bidimensionali con 10 iterazioni e 10 subset o, 8 iterazioni e 12 subsets se le proiezioni fossero state 128 in modo riuscire ad ottenere un'immagine tridimensionale.

Al termine del processo di rielaborazione delle immagini e dell'applicazione dei sistemi di correzione utili a migliorarne la qualità, si passa alla fase di valutazione e refertazione. Per stabilire la riduzione della concentrazione del radiofarmaco a livello del terminale sinaptico nei casi francamente patologici la metodica visiva risulta sufficiente a sviluppare una diagnosi (Nobili et al., 2013).

1.2 Limiti metodo di valutazione visiva

Il limite evidente della metodica visiva è la soggettività della valutazione che risente dell'esperienza e conoscenza dell'esaminatore; questo limite è rilevante soprattutto nei casi borderline di malattia all'esordio o con sintomi più sfumati, laddove risulta più difficile discriminare la presenza della riduzione del tracciante (Darcourt et al.,

2010). Diversi studi hanno quindi evidenziato il ruolo cruciale di un'analisi semi-quantitativa da associare a quella visiva (Seibyl et al., 1998).

Un sistema quantitativo, per definizione, permette una valutazione oggettiva e numerica delle alterazioni del sistema dopaminergico, permettendo anche di confrontare agilmente esami diversi tra loro. Il dato oggettivo si presta maggiormente a correlazioni cliniche, alla valutazione della gravità della patologia, alla diagnosi nei casi borderline e al monitoraggio della risposta al trattamento (Booij et al., 1998).

Rimuovendo la variabile soggettiva dell'osservatore i risultati possono essere adoperati inoltre per creare studi multicentrici e database di controlli efficaci da utilizzare nelle fasi di refertazione e di raccolta dei dati analitici (Tossici-Bolt et al., 2017). Inoltre, la quantificazione consente di avere indici numerici da correlare con altre variabili negli studi di fisiopatologia e clinica.

Il limite del metodo visivo, come detto, è quello di permettere l'identificazione solo delle regioni d'interesse come normali o anormali analizzando asimmetria, forma e intensità. Un risultato normale è da ascrivere a un paziente con una forma di tremore essenziale o altri parkinsonismi non degenerativi mentre in caso di anomalità le cause sono da ricercare nei parkinsonismi neurodegenerativi (Booij et al., 2017).

Diversi studi comparativi tra l'utilizzo di metodiche visive e quantitative, che evidenziando significative differenze nella sensibilità dei diversi osservatori, hanno concluso che per rendere oggettiva e quindi efficace la riproducibilità della metodica è opportuno utilizzare un metodo quanto più standardizzato e privo di variabili soggettive, che consenta anche di ridurre i tempi e i costi di refertazione andando ad usare una metodica più semplice ed automatizzata. Un altro vantaggio risiede nel riuscire a valutare al follow-up l'andamento della malattia e la risposta alla terapia in modo più preciso (Chouker et al., 2001).

Si è quindi rivelato necessario trovare un metodo riproducibile, che limitasse la variabile osservatore, permettendo una descrizione più accurata del risultato ottenuto. Con tale approccio la valutazione della riduzione del tracciante a livello dei gangli della base può passare dall'essere una metodica visiva, e quindi qualitativa al diventare una semi-quantitativa.

Risultano evidenti i motivi che hanno spinto a ricercare una metodica di semi quantificazione automatica, semplice, riproducibile ed economica.

1.3 Metodo di valutazione semiquantitativa

Le valutazioni semiquantitative si basano sul calcolo del rapporto tra la captazione in aree specifiche dove sono presenti quindi i DaT e aree a captazione aspecifica del tracciante.

Viene quindi calcolato il rapporto tra l'attività rilevata a livello dello striato e quella di una regione background a captazione aspecifica; nel caso del DaT-SPECT in genere viene presa come riferimento la regione occipitale o quella cerebellare. Per calcolare questo rapporto risulta necessario identificare le regioni d'interesse (ROI).

In passato il metodo più utilizzato per il calcolo delle ROI era manuale. Oltre a questo oggi esistono altri tre metodi:

- *manuale che utilizza i volumi di interesse (VOI)*
- *sistema automatico con le VOI*
- *sistema matematico basato sui voxel.*

Il limite evidente del modello manuale consiste nell'essere operatore-dipendente, con la necessità quindi di tempi di esecuzione molto lunghi e spesso con risultati poco accurati.

L'utilizzo di un modello automatico, rispetto a quello manuale, ha invece il vantaggio di ridurre gli errori legati al posizionamento delle ROI (esempio in Figura 2).

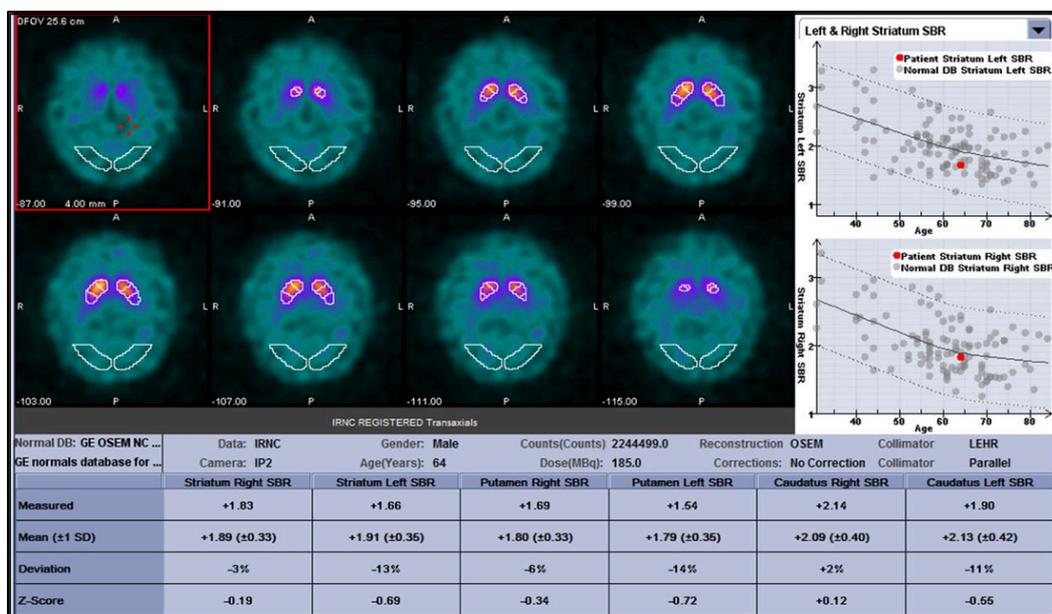


Figura 2: *processazione immagini con DaTQUANT®*, esempio modello di *semiquantificazione*

Software automatizzati per la semiquantificazione permettono infatti di calcolare il rapporto dato dalla sottrazione tra la captazione della regione d'interesse striatale e la captazione a livello della regione background e il background (SBR: specific binding ratio):

$$SBR = \frac{S - B}{B}$$

dove:

S = uptake striatale a sua volta distinguibile in C(caudato) e in P(putamen)

B = uptake background (occipitale)

Valori derivati sono il rapporto putamen/caudato (P/C) e l'asimmetria dei due nuclei calcolata come:

$$\frac{P(oC) destro - P(oC) sinistro}{\frac{BP(oC) destro + P(oC) sinistro}{2}} \times 100$$

Dopo aver ottenuto SBR è anche possibile ricavare altri parametri come quello dell'asimmetria tra il putamen e il caudato di destra e sinistra rendendo più agevole

la diagnosi nei casi borderline o di malattia allo stadio precoce. Esiste un certo grado di asimmetria anche nei soggetti normali a livello striatale ma, diversi dati di letteratura hanno evidenziato che questo parametro si altera in modo significativo soprattutto nelle fasi iniziali di malattia permettendo di avere così un valore diagnostico. Il parametro dell'asimmetria aiuta nella diagnosi differenziale delle diverse malattie neurodegenerative poiché a diversi pattern di presentazione sono ascrivibili malattie specifiche. Il PD, ad esempio, è caratterizzato da un'iniziale degenerazione putaminale che poi prosegue anteriormente con il coinvolgimento del caudato a differenza dei parkinsonismi atipici che possono esordire con una degenerazione a livello del caudato (Matesan et al., 2018).

Inoltre, è possibile calcolare nello stesso emisfero il rapporto tra SBR del putamen e quello del caudato (P/C ratio) che si altera tipicamente in maniera precoce nella PD in cui le terminazioni nigro-putaminali sono precocemente alterate rispetto a quelle nigro-caudate. Il rapporto P/C aiuta infatti nella diagnosi di PD, un valore superiore a 0,7 è da considerarsi come un parametro di riferimento caratteristico di un soggetto sano (Matesan et al., 2008).

Risultò evidente in questo scenario la necessità di individuare un metodo di quantificazione automatizzato e facilmente riproducibile; vennero quindi esplorati diversi software negli anni per per la valutazione delle immagini ottenute con la DaT-SPECT usando un approccio basato su VOI predefinite. Software degni di rilievo sono QuantiSPECT che analizza le immagini in due dimensioni e BRASS invece che permette una valutazione sul piano tridimensionale (Morton et al., 2005). Il modello BRASS si basa sulla misurazione diretta della concentrazione striatale direttamente derivando le zone da modelli anatomici (Varrone et al., 2013). Nel panorama mondiale questi si basano essenzialmente sulla creazione di mascherine che in maniera più o meno automatica vengono posizionate a livello

striatale. Tra le prime metodiche in 3D e completamente automatica per la semi quantificazione del tracciante, nel 2007 è stata proposta quella denominata Basal Ganglia (Calvini et al., 2007). Sei anni dopo GE Healthcare ha reso disponibile DaTQUANT® che consente sempre una standardizzazione con un modello specifico di riferimento a livello striatale (esempio dell'output in Figura 2). Un altro modello è stato sviluppato da Tossici-Bolt et al. (metodo 'Southampton'), basato sempre sul utilizzo di VOI striatali. Un ulteriore metodo di quantificazione è quello denominato Southampton, che considera la radioattività derivante dall'intero striato senza tuttavia correlarlo a regioni fisse come quella ad esempio occipitale ma bensì al valore di radioattività cerebrale globale. Quest'ultimo quindi basa il calcolo dei dati partendo dai dati totali di radioattività (Tossici-Bolt et al., 2017).

Il limite di tutti questi software è quello di utilizzare mascherine standardizzate per la semiquantificazione. Dal momento che le regioni in esame sono soggette ad un processo degenerativo e trattandosi di patologie che si manifestano in genere ad esordio tardivo quando il tessuto cerebrale va incontro a un'involuzione fisiologica, questo comporta spesso un errore di sovra stima nella ipocaptazione rilevata.

Per cercare di evitare tale errore di deformazione legato all'utilizzo di VOI standard si è cercato quindi di utilizzare in maniera combinata la risonanza magnetica o la tomografia computerizzata con la SPECT per determinare una quantificazione anatomica specifica del paziente ed eliminare le variabili legate a variazioni anatomiche o ad involuzioni delle strutture.

Tale approccio, decisamente più preciso, richiede però la presenza di un macchinario che esegua in maniera combinata SPECT/CT (Yokoyama et al., 2017).

1.4 Basal Ganglia e DaTQUANT a confronto

Basal Ganglia (BasGan) è un software scaricabile gratuitamente direttamente sul sito <https://www.aimn.it/site/page/gds/gds-5>. Questo software non necessita di una

risonanza magnetica del paziente come registrazione per disporre una guida di riferimento. È un sistema completamente automatizzato (se si eccettua la fase di riorientamento delle immagini lungo la linea bicommissurale) operatore-indipendente che ha avuto una notevole risonanza a livello italiano ed in parte anche a livello europeo. Questo algoritmo ha completamente cambiato il metodo diagnostico permettendo di ottenere risultati standardizzati e utilizzabili per ricerche scientifiche. È stato sviluppato a Genova dai ricercatori della Clinica Neurologica della Medicina Nucleare e dell'INFN.

Per la semi-quantificazione, BasGan utilizza mascherine derivate dall'atlante anatomico di Talairach-Tournoux e, grazie a dei protocolli automatizzati per il posizionamento, riesce a ottimizzare la valutazione della radioattività nelle regioni di interesse. Il limite maggiore, come per gli altri software citati, risiede nell'utilizzo di un modello fisso di riferimento derivato da un atlante di anatomia, le variazioni anatomiche individuali non riescono ad essere prese in considerazione determinando così un errore di deformazione.

Rifacendosi però all'esatta struttura anatomica, riesce a prendere in considerazione l'intera forma dei gangli della base, cosa che invece viene trascurata parzialmente da DaTQUANT®, che non considera la coda del caudato. Un'altra differenza consiste nel fatto che BasGan include nel processo di semiquantificazione il processo di correzione effetto volume parziale. Questo metodo permette di evitare la sottostima della concentrazione di quanto captato all'interno dei gangli della base, a cause del basso potere risolutivo della SPECT e delle ridotte dimensioni dei nuclei.

Il software DaTQUANT® è stato brevettato nel 2013 ed è un software a pagamento dotato, a differenza di BasGan, di certificazione CE.

Entrambi i software utilizzano regioni di interesse (ROI) volumetriche (VROI o VOI) che permettono di limitare la variabilità del posizionamento causata dall'operatore. Nella rielaborazione dai dati ottenuti entrambi misurano le asimmetrie striatali tra i due emisferi e calcolano il rapporto tra l'uptake del putamen e quello del caudato. L'accuratezza del posizionamento automatico delle VOI di DaTQUANT® è circa del 95% ed è possibile correggerlo con metodica manuale aumentandone la precisione. Laddove i movimenti della testa del paziente creino degli artefatti di lettura, questi possono essere eliminati da DatQUANT® che può, in maniera automatica, riposizionare ogni immagine nella posizione ottimale rimuovendo così gli artefatti del movimento così come il potenziale problema di un non corretto posizionamento delle VOI. Entrambi i software hanno un database di riferimento età-correlato che permette di confrontare i risultati ottenuti in ogni singola analisi con un caso di riferimento comparabile.

Diversi studi successivi all'uscita dei software semiquantitativi hanno dimostrato una relazione tra la degenerazione striatale e l'età e quindi l'importanza di correlare i dati ottenuti con database di riferimento (Varrone et al., 2013).

DaTQUANT® utilizza la corte di pazienti selezionati nello studio internazionale PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative) Costituito da 196 controlli sani.

BasGan utilizza il database derivante dal gruppo di studi dell'Associazione Italiana Medicina Nucleare (AIMN) formato da 96 controlli sani.

1.5 Scopo del lavoro

Lo scopo del presente studio è stato quindi di confrontare i risultati ottenuti con due diversi metodi di semi-quantificazione, BasGan e DaTQUANT®. La lettura visiva da parte di due operatori è stata presa come gold standard di riferimento. Per confrontare i due software si sono condotti tre livelli di confronto, il primo è stata una correlazione diretta dei due software. Oltre a questo è stata condotta anche una

correlazione clinica dei dati con lo score motorio: Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS III) della MDS. Nella parte conclusiva partendo dal dato visivo si sono confrontati con i risultati ottenuti dall'analisi condotta dai due software.

La scelta di confrontare i due software deriva dal fatto che precedentemente all'uscita di DaT-QUANT® il software più utilizzato in Italia era stato creato proprio a Genova ed era BasGan. Partendo quindi dal software in uso si è condotto un confronto per cercare di identificare se fossero presenti discrepanze nella refertazione da parte dei due distinti metodi e di che natura fossero.

2 – MATERIALI E METODI

2.1 Pazienti

Sono state analizzate le scansioni di 151 pazienti (87 maschi, età media: 72.5 ± 9.2 , range di età 46-82) che hanno eseguito DaT-SPECT per un sospetto parkinsonismo. Tutti i pazienti esaminati sono stati arruolati da un unico centro di ricerca per uniformare le analisi condotte. I pazienti hanno firmato un consenso informato per l'utilizzo dei loro dati in modo anonimo a fini di ricerca.

Le immagini ricostruite sono state analizzate visivamente da due esperti in cieco, non a conoscenza cioè di tutte le informazioni cliniche del caso in analisi. La concordanza alla lettura visiva si è verificata in 136 (90%) esami. Nel restante 10% si è richiesta una valutazione di un terzo esperto. La lettura visiva dei casi nello studio ha prodotto questi risultati: 79 positivi, 56 negativi e 16 borderline. In 49 dei pazienti con una lettura visiva positiva o borderline era disponibile il punteggio del MDS-UPDRS III che consentiva quindi di ottenere un riferimento clinico. L'UPDRS è ritenuta la miglior scala per la valutazione della disabilità del paziente (Goetz et al., 2008). Questa scala è formulata sulla quantificazione della severità dei sintomi, numerando da zero quelli normali a quattro quelli invece con sintomatologia più severa. È suddivisa in tre parti:

1. La prima parte (UPDRS-I) è composta da una valutazione clinica dello stato mentale, del comportamento e del tono dell'umore del paziente che valuta se sono presenti disturbi del pensiero e il grado di iniziativa presente nella quotidianità delle attività svolte.
2. La seconda parte (UPDRS-II) consiste nell'autovalutazione delle attività quotidiane tra cui parlare, deglutire, scrivere, il grado di salivazione, l'autonomia nel vestirsi e lavarsi, la frequenza delle cadute, se è presente freezing, tremore e se è presente ipotensione ortostatica.

3. Nella terza parte (UPDRS-III) viene infine condotta una valutazione clinica di diverse capacità motorie tra cui: capacità di parlare, mimica facciale, valutazione del tremore a riposo e posturale, mobilità e agilità articolare, abilità nell'alzarsi dalla sedia, postura, tipo di andatura, bradicinesia, ipocinesia e stabilità posturale.

L'utilizzo del UPDRS-III (o motorio) aiuta a capire come i diversi metodi di quantificazione siano correlati per avere un riferimento clinico dello stato di salute del paziente.

Di questi 49 pazienti, alla fine delle procedure diagnostiche 33 pazienti hanno avuto come diagnosi PD, 5 DLB, 2 RBD, 3 CBD, 1 PSP, 1 la demenza frontotemporale, 2 il tremore di origine sconosciuta e 2 infine con una demenza ad origine dubbia.

2.2 DaT-SPECT e semiquantificazione

L'esame prevede diverse fasi, la prima delle quali è la raccolta di un'anamnesi accurata del paziente, non trascurando quella farmacologica poiché è largamente dimostrato come alcuni farmaci (Tabella 2) influenzino la cinetica del tracciante a livello recettoriale (Booij et al., 2008).

Tabella 2:Medicine e molecole che possono influenzare in modo significativo l'analisi visiva e quantitativa della [123I]FP-CIT SPECT

Drug class	Drug name	Comments*
Cocaine		May decrease striatal [123I]FP-CIT binding (2 days)
Amphetamines	d-Amphetamine, methamphetamine, methylphenidate	May decrease striatal [123I]FP-CIT binding (7 days)
CNS stimulants	Phentermine or ephedrine	May decrease striatal [123I]FP-CIT binding; influences are likely when used as tablets (1 day)
Modafinil		May decrease striatal [123I]FP-CIT binding (3 days)
Antidepressants	Mazindol, bupropion, radafaxine	May decrease striatal [123I]FP-CIT binding (3 days for mazindol; 8 day for bupropion)
Adrenergic agonists	Phenylephrine or norepinephrine	May increase striatal [123I]FP-CIT binding; influences are likely when infused at high doses
Anticholinergic drugs		Benzotropine may decrease striatal binding ratios; other anticholinergics may increase these ratios which will likely not affect visual assessments
Opioids	Fentanyl	May decrease striatal [123I]FP-CIT binding (5 days)
Anesthetics	Ketamine, PCP, isoflurane	May decrease striatal [123I]FP-CIT binding; of interest particularly for animal SPECT studies, although ketamine and PCP are sometimes used illicitly (1 day)

Per ridurre l'esposizione della tiroide al radio composto è necessario somministrare almeno un'ora prima dell'esame una singola dose di soluzione al Lugol, potassio percolorato (400mg) o sodio perclorato(600mg). La dose di radiofarmaco somministrata è stata di 4-5 mCi. Trascorse circa 3-5 ore dall'iniezione, per consentire la distribuzione del composto, in accordo con le linee guida Europee dell'associazione di Medicina Nucleare (Darcourt et al., 2010), vengono acquisite le immagini con tecnica SPECT. La tomografia ad emissione di fotone singolo è infatti la tecnica di medicina nucleare utilizzata nel caso DaT-SPECT. Come per la PET si possono acquisire immagini tridimensionali della distribuzione di un radiocomposto, nel caso specifico 123I-ioflupane. Nel caso in esame la macchina utilizzata (Discovery®, G.E. Healthcare, Hatfield, Hertfordshire, UK) è costituita da due gammacamere che compiendo ogni 40-50 secondi movimenti di 3 gradi

permettono con 120 proiezioni di completare un angolo di 360 gradi intorno alla testa del paziente. L'esame ha una durata mediamente di 40-45 minuti.

Le gammacamere sono costituite da un collimatore che raccoglie i fotoni incidenti dovuti al decadimento gamma del radiofarmaco secondo determinate traiettorie. In ambito cerebrale i più utilizzati sono quelli a fori paralleli ad elevata risoluzione per le basse energie (LEHR). Le proiezioni 2D ricavate dai movimenti delle teste ruotanti, vengono utilizzate nella ricostruzione delle immagini su una matrice 128x128 pixels, con dimensione dei pixel di 2-3mm. Prima di iniziare la ricostruzione delle proiezioni è necessario verificare se vi siano stati movimenti della testa del paziente che potrebbero aver alterato il risultato. Per questo motivo risulta fondamentale garantire prima dell'acquisizione delle immagini il confort del paziente per limitarne i movimenti. La fase di ricostruzione è stata eseguita nel reparto di Medicina Nucleare del IRCSS ospedale Policlinico San Martino di Genova usando come piattaforma di lavoro GE-Xeleris. L'algoritmo di ricostruzione utilizzato nel caso dello studio è stato OSEM (Dickson et al., 2010) impostato per 120 proiezioni con 10 iterazioni e 10 subset. È stato poi applicato un filtro 3D Butterworth con un cut-off di $0,60 \text{ cm}^{-1}$. Nella fase di ricostruzione tramite OSEM è stata inclusa la correzione per attenuazione (Nobili et al., 2013). L'uso di meccanismi di correzione come per attenuazione risulta fondamentale per ridurre bias quantitativi e migliorare la qualità dell'immagini. Per correggere questo fenomeno viene comunemente utilizzato il metodo di Chang con una mappa di attenuazione uniforme ed un coefficiente di correzione dell'attenuazione. Solitamente il valore del fattore di attenuazione lineare (μ) è tra $0,10$ e $0,12 \text{ cm}^{-1}$. Nel caso specifico il fattore di attenuazione lineare è stato a $0,11 \text{ cm}^{-1}$.

Le immagini così ricostruite sono state processate da DaTQUANT® (G.E Healthcare) e da BasalGangliaV2 scaricabile gratuitamente.

I due software posizionano automaticamente le ROI tridimensionali e consentono così di calcolare la SBR considerando come regione di riferimento background la porzione occipitale e confrontando i risultati con un gruppo di soggetti di controllo incorporato in entrambi i software.

2.3 DaTQUANT®

DaTQUANT® è un software, disponibile a pagamento, per la semiquantificazione brevettato da GE Healthcare nel 2013 (Jacquelyn et al., 2019).

È un'applicazione neurologica avanzata disponibile sulla stazione di lavoro Xeleris, che consente una quantificazione rapida, riproducibile e precisa dei dati ottenuti con DaTSPECT. Il software è in grado di riorientare qualsiasi immagine in maniera ottimale e calcolare separatamente i valori di SBR della porzione anteriore e posteriore del putamen. Nell'elaborazione dei dati ottenuti con la semiquantificazione della regione d'interesse DaTQUANT® restituisce anche i valori dell'asimmetria tra i lati e del rapporto tra putamen-caudato.

2.4 Basal Ganglia V2

Il software è stato sviluppato nel 2007 a Genova dai ricercatori della Clinica Neurologica della Medicina Nucleare e dell'INFN. Le immagini ricostruite, prima di passare alla fase di quantificazione, devono essere riorientate manualmente secondo i tre piani posizionando le immagini parallele rispetto alla linea bicommissurale. Questa fase è l'unica che richiede l'intervento manuale dell'operatore mentre per il resto funziona tutto in maniera automatica, con la possibilità di apportare manualmente modifiche alla posizione delle mascherine.

Per analizzare i dati si devono avere pixel con dimensione più vicino possibile a 3 mm e utilizzare l'algoritmo di retroproiezione filtrata per ricostruire le immagini. Il

software BasGan è stato sviluppato solo per la piattaforma Windows e non è compatibile con Macintosh.

2.5 Statistica

Come anticipato il presente studio confronta i risultati ottenuti dai due diversi software mettendone in correlazione i risultati.

Il confronto tra i due è stato condotto attraverso il coefficiente di correlazione di Pearson (r), metodo che permette di quantificare il grado di relazioni tra le variabili ottenute dei due software.

a. Fase 1:

Sono stati presi in considerazione tutti i 151 pazienti dello studio. La correlazione tra i due software confronta i valori di captazione SBR dei quattro gangli della base, del rapporto putamen/caudato per ciascun lato e dell'asimmetria tra il nucleo caudato e putamen di entrambi gli emisferi. L'obiettivo di questa fase è di verificare il grado di correlazione dei due metodi e se ci fosse un nucleo tra caudato e putamen a correlare in maniera più significativa.

b. Fase 2:

Nella seconda parte si sono considerati pazienti che alla lettura visiva dell'esperto risultavano positivi o con un quadro borderline e di questi si è tenuto conto solo di quello di cui era disponibile il dato clinico ottenuto con la sezione motoria del MDS-UPDRS-III. La correlazione eseguita in questo caso è stata tra il punteggio del MDS-UPDRS-III e quello ottenuto con DaT-SPECT. Anche in questa fase si è valutato se uno dei due software si correlava meglio con il dato clinico.

c. Fase 3:

La parte conclusiva dello studio ha considerato nuovamente tutti 151 pazienti in esame. Il gold standard di riferimento scelto è stato quello della lettura visiva dei due esperti mentre il confronto è sviluppato tra la lettura visiva e il risultato del software. Quest'ultimo poteva essere positivo, negativo o borderline dove con borderline si includevano i casi in cui il dato di captazione cadeva tra 1,8 e 2 deviazioni standard rispetto alla media dei controlli aggiustata per età. Nei casi discrepanti un indice aggiuntivo per differenziare i casi sani da quelli patologici è stato il rapporto P/C. L'utilità di quest ultimo nella pratica di refertazione è stata verificata da diversi studi sia per Datquant ® (Matesan et al., 2018) che per BasGanV2 (Nobili et al., 2013). Lo scopo di questo confronto è stato di identificare la sensibilità e specificità dei due software e la tipologia di errori commessi dalle due metodiche di semiquantificazione.

Tutti le analisi di correlazioni sono state aggiustate con il metodo Bonferroni, utilizzato in statistica per il risolvere il problema dei confronti multipli, attraverso l'adeguamento del valore della p in base al numero dei test effettuati. Sono stati ritenuti valori statisticamente significati quelli che presentavano un valore di p minore di 0.00625.

3 – RISULTATI

I valori di captazione dei gangli della base, del rapporto P/C e di asimmetria ottenuti da entrambi i software hanno mostrato un indice di correlazione alto (Tabella 3).

Tabella 3a. CORRELAZIONE DATQUANT® E BASGANV2 TRA SBR, RAPPORTO E ASIMMETRIA								
	Caudato Destra	Caudato Sinistra	Putamen Destra	Putamen Sinistra	Rapporto P/C Destra	Rapporto P/C Sinistra	Asimmetria caudato	Asimmetria putamen
Datquant®/ BasGan V2	r=.771 p<0.001*	r=.752 p<0.001*	r=.866 p<0.001*	r=.847 p<0.001*	r=.793 p<0.001*	r=.706 p<0.001*	r=.887 p<0.001*	r=.783 p<0.001*

Tabella 3b. CORRELAZIONE DATQUANT® AND BASGANV2 TRA MDS-UPDRS-III SCORE E SBR, RAPPORTO E ASIMMETRIA.								
Datquant® /UPDRS-III	-.414 p=.0015*	-.434 p=.0009*	-.251 p=.0405	-.282 p=.0248	.027 p=.4275	.095 p=.2573	.423 p=.0012	.201 p=.0413
Bas Gan V2 /UPDRS-III	-.523 p=.0001*	-.532 p=.0001*	-.366 p=.0048*	-.447 p=.0006*	-.361 p=.0053	.082 P=.2884	.277* p=.0268	.321* p=.0122

*Tabella 3: Nelle colonne sono indicati i valori di SBR dei gangli della base, del rapporto P/C e di asimmetria. Le asimmetrie sono calcolate non tendono conto del emisfero più colpito dalla malattia. I valori evidenziati indicano le correlazioni statisticamente significative (indice r di Pearson). I valori invece segnati * indicano le correlazioni che seguono la correzione multipla di Bonferroni (p=.00625 indica il primo livello di risultato statisticamente significativo).*

La correlazione maggiore tra i due metodi di semiquantificazione è stata $r=0.887$ (esempio in Figura 3), ottenuta con i valori di asimmetria del caudato, quella minore invece $r=0.706$ ha riguardato il rapporto P/C a livello dell'emisfero di sinistra (esempio in Figura 4).

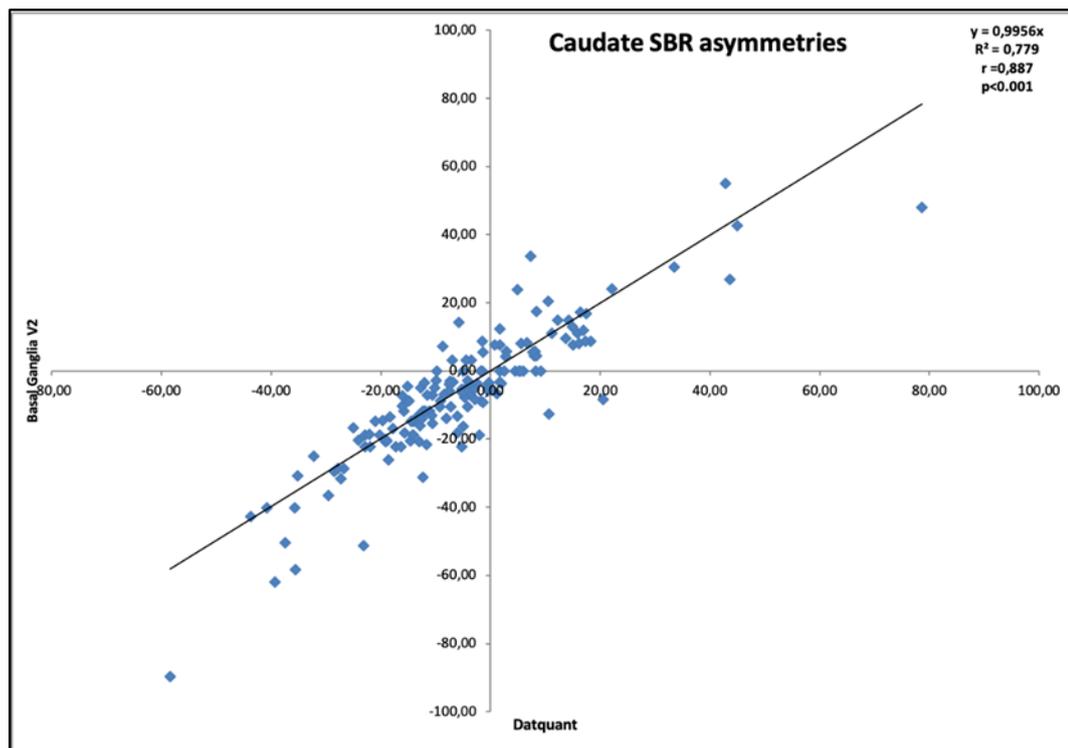


Figura 3: Correlazione Datquant-BasGan asimmetria caudato

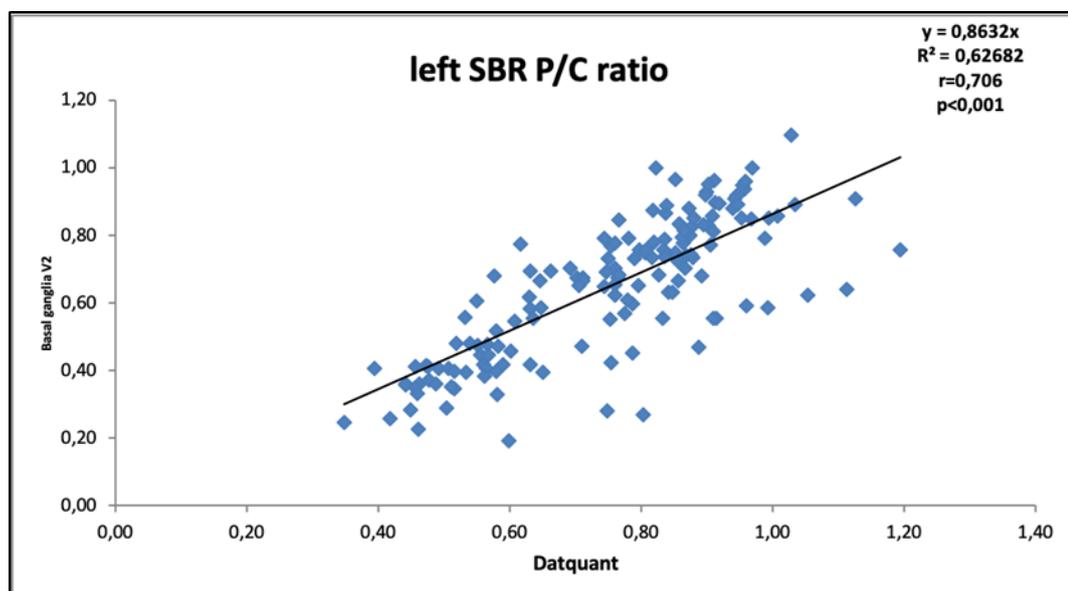


Figura 4: Correlazione Datquant-BasGan rapporto P/C sinistra

Correlazioni altamente significative sono state ottenute anche per valori SBR di putamen e caudato evidenziando quindi grande similitudine tra i due metodi (esempi in Figura 5-6).

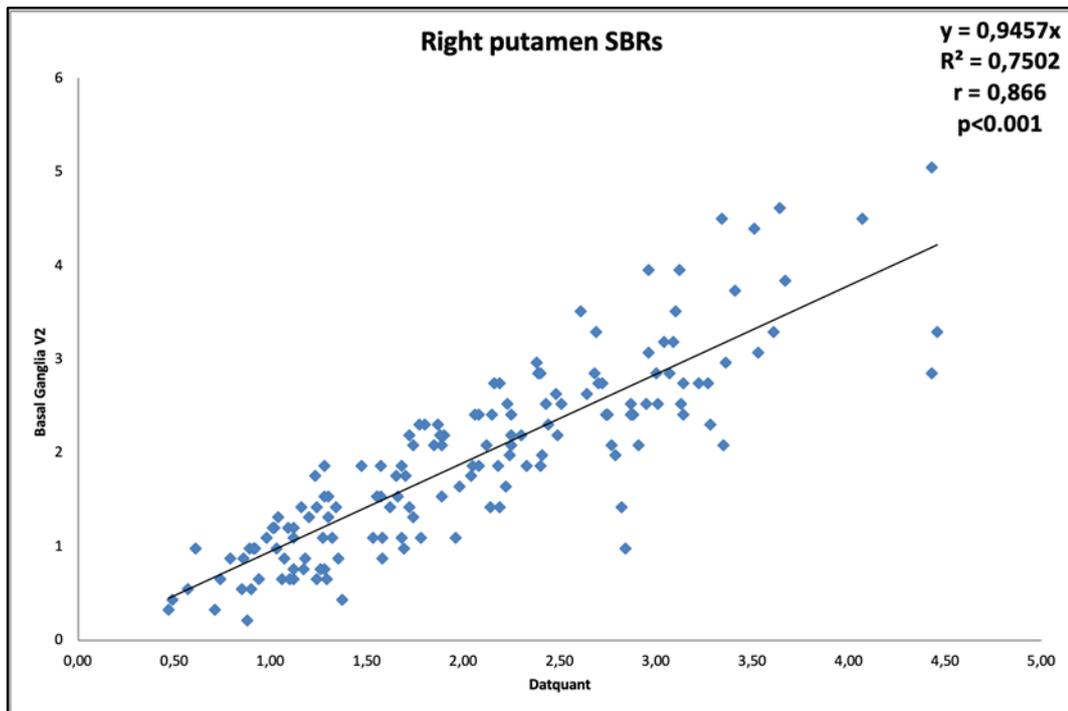


Figura 5: Correlazione Datquant-BasGang putamen destro

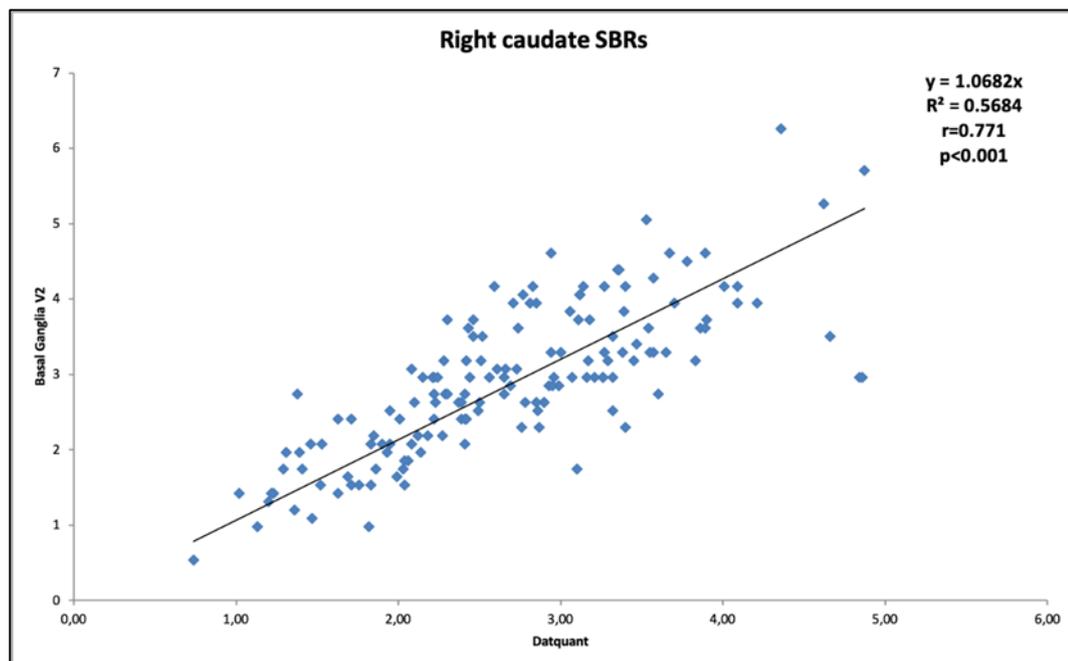


Figura 6: Correlazione Datquant-BasGan caudato destro

Il coefficiente di correlazione con il punteggio MDS-UPDRS III è stato più alto con BasGanV2 che con Datquant® ed è stato registrato un risultato migliore con i valori del caudato rispetto a quelli del putamen SBR in entrambi i software (esempi in Figura 7-8-9-10).

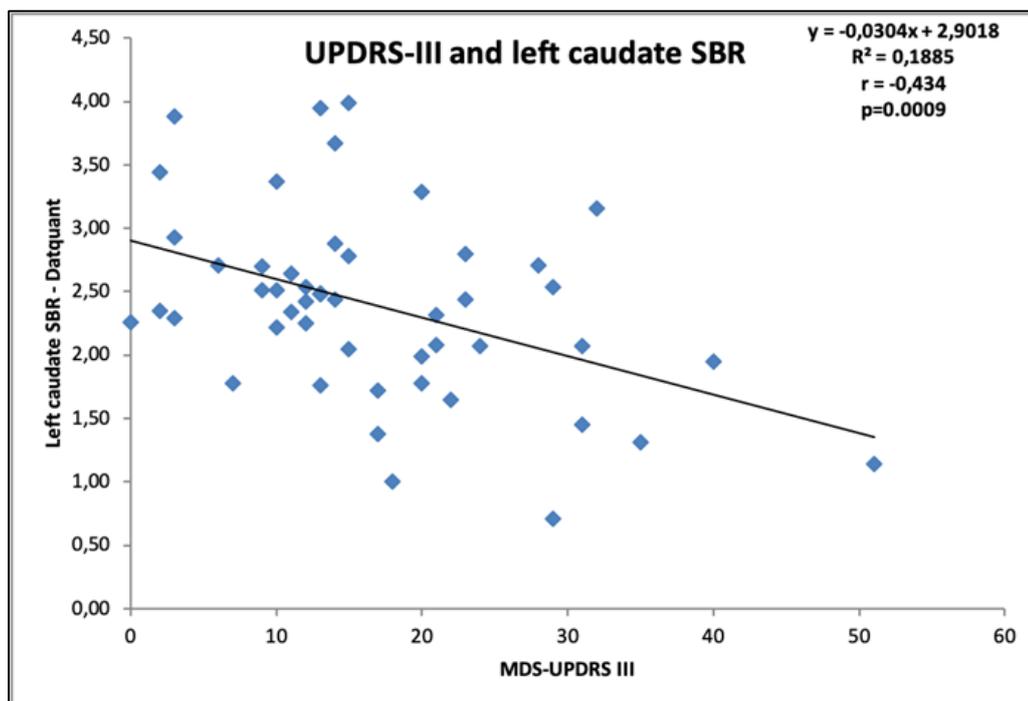


Figura 7: Correlazione UPDRS-III e caudato sinisto Datquant

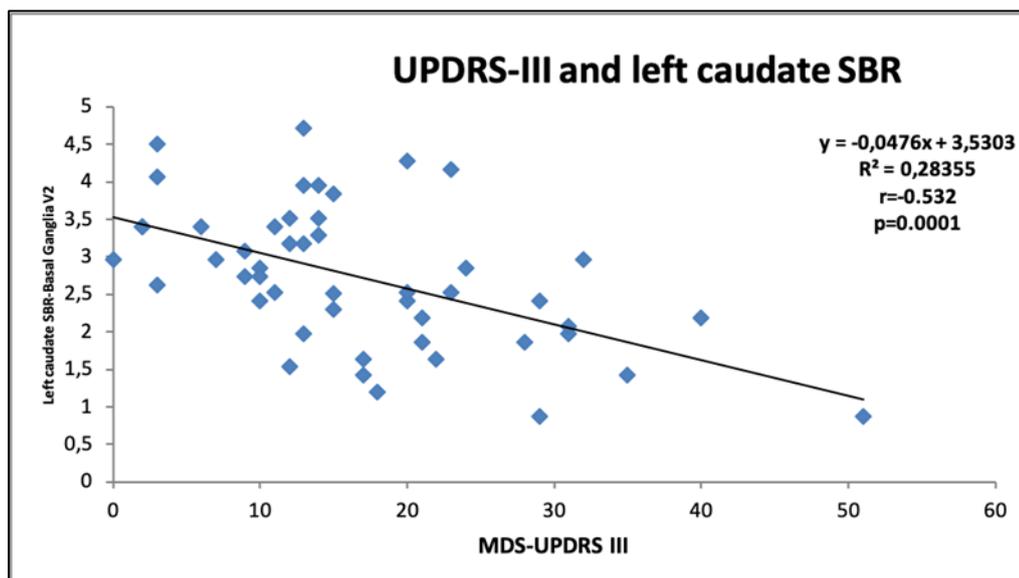


Figura 8: Correlazione UPDRS-III e caudato sinisto BasGanV2

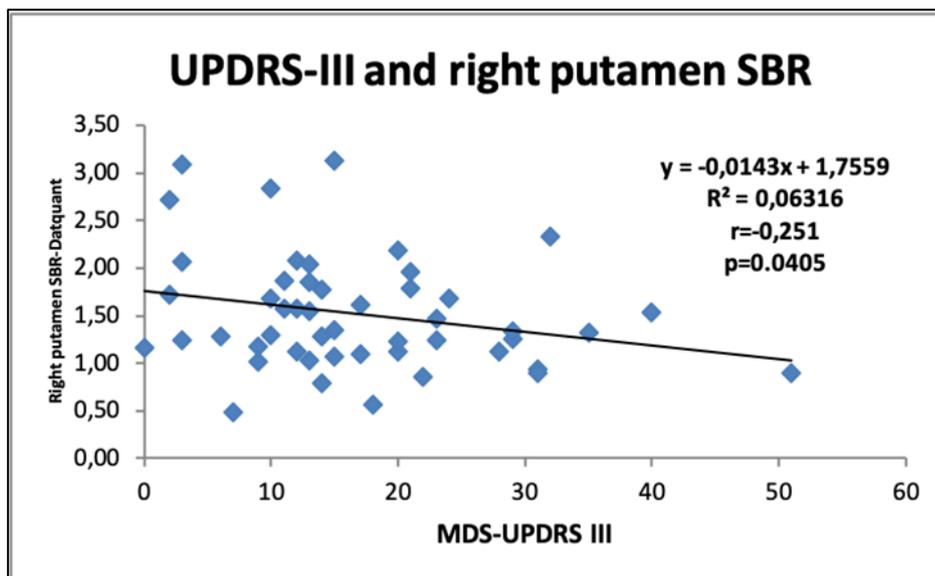


Figura 9: Correlazione UPDRS-III e putamen destro Datquant

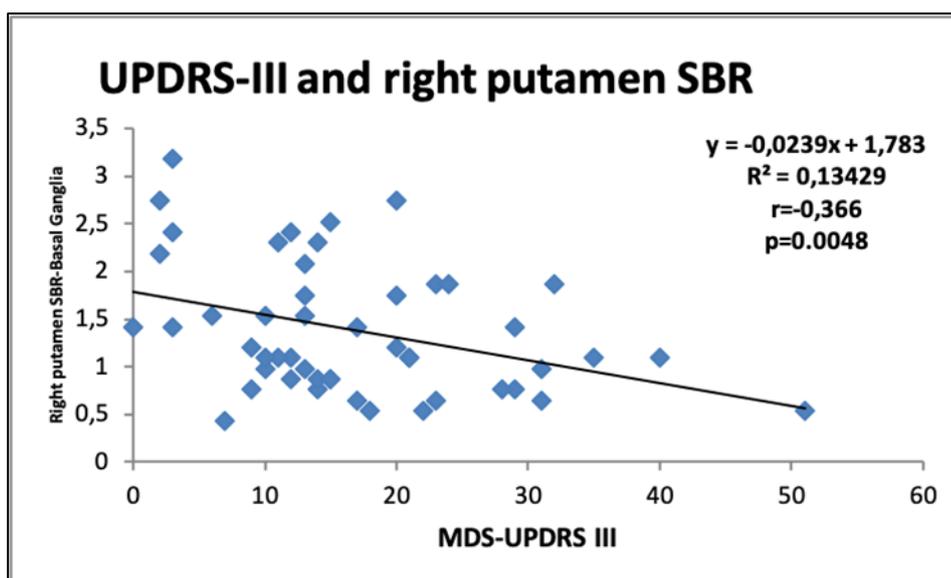


Figura 10: Correlazione UPDRS-III e putamen destro BasGan V2

La corrispondenza di Datquant® con la valutazione dell'esperto si è registrata in 127 (84,1%) casi. I casi discrepanti come positivo/negativo sono stati dodici, in cui Datquant® restituiva un risultato normale, dato non riconfermato dalla lettura visiva che la identificava come patologico. In undici casi invece la discrepanza è stata sano/borderline e in un caso patologico/borderline (Figura 11).

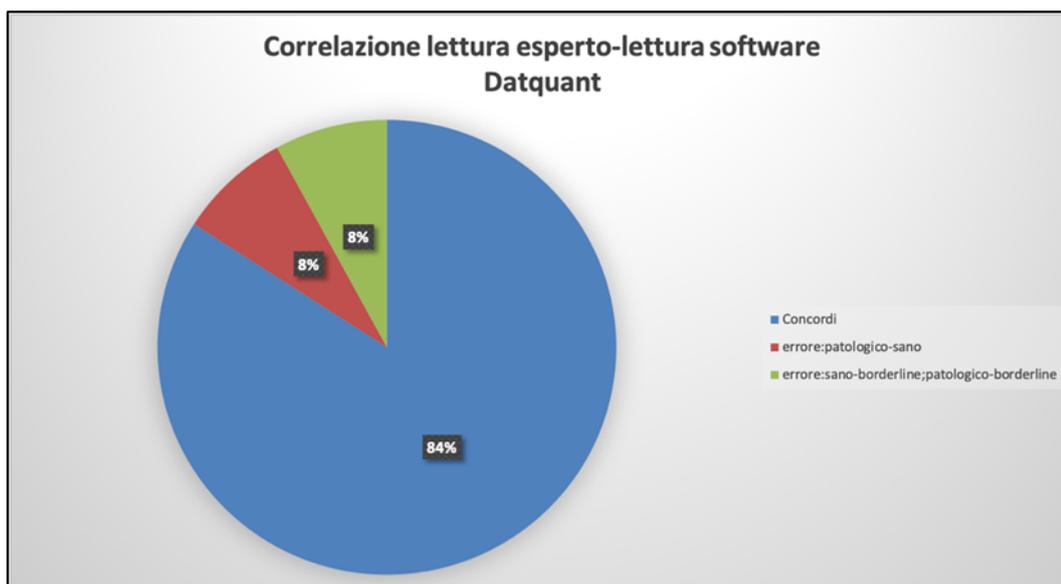


Figura 11: Correlazione lettura esperto e lettura visiva Datquant

La maggior parte delle discrepanze riguardava una bassa sensibilità del software che in dodici casi ha prodotto dei falsi negativi. Tuttavia sette dei dodici falsi negativi, presentavano il rapporto P/C come anormale in almeno uno degli emisferi, e quindi il grado di corrispondenza arriva a 134 (88,7%) casi.

La corrispondenza di BasGanV2 con il lettore esperto è stata in 122 (80,8%) casi. Sono stati identificati due casi negativo/positivo, dove quindi BasGanV2 dava un risultato negativo in contrapposizione a una lettura visiva positiva e viceversa. Con questo software però la maggior parte degli errori identificati sono emersi nelle condizioni borderline, in venti casi infatti la lettura visiva dava un risultato negativo mentre il software invece era borderline. In tre casi l'errore è stato borderline e positivo invece per l'esperto, per altri tre positivo e borderline per l'esperto e in un solo caso negativo e borderline per l'esperto (Figura 12). Considerando il rapporto P/C l'unico falso negativo è diventato positivo e nove dei venti casi classificati come borderline sono diventati negativi. Con questa variabile aggiuntiva il grado di corrispondenza di BasGanV2 raggiunge il 132 (87,4%) dei casi.

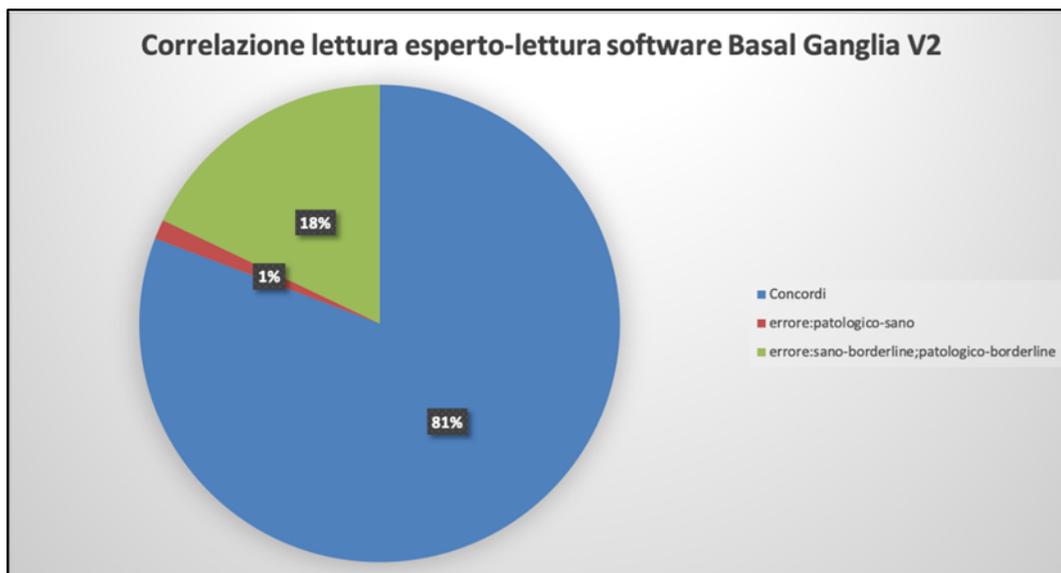


Figura 12: Correlazione lettura esperto e lettura visiva BasGan V2

In quattro (2,6%) casi i due software erano concordi in contrapposizione alla lettura dell'esperto. Due casi negativi per l'esperto e borderline per i due software, uno caso borderline ma positivo per entrambi e infine uno positivo ma negativo per i due diversi metodi.

4 – DISCUSSIONE

Abbiamo dimostrato con lo studio che i due software per la semiquantificazione con la DaTSPECT hanno un alto grado di correlazione. I valori più significativi sono stati ottenuti a livello del putamen SBR e dell'asimmetria del caudato, mostrando anche in questo una concordanza tra i due.

La correlazione del dato clinico ottenuto con lo score MDS-UPDRS-III (motorio) è stata in generale significativa con entrambi i software ma, migliore con BasGanV2 rispetto a DaTQUANT®. La correlazione del dato clinico con i diversi nuclei è stata oggetto di diversi studi, i quali hanno evidenziato risultati discordati, per alcuni la correlazione clinica con caudato e putamen era simile (Pirker et al., 2003), per altri maggiore a livello del caudato (Rahmim et al., 2016) e per altri ancora infine nel putamen (Nobili et al., 2010). Nel presente studio la correlazione con la clinica è stata più significativa con il caudato rispetto al putamen. Una delle spiegazioni del nostro risultato potrebbe essere legata al fatto che l'esordio della malattia è a livello putaminale e che nelle fasi avanzate di malattia l'uptake a livello del putamen è davvero basso e di conseguenza l'identificazione automatica di questo nucleo da parte del software può risultare poco accurata. Il fatto che la correlazione sia più alta con BasGanV2 invece può trovare una spiegazione nel fatto che questo software include la correzione dell'effetto volume parziale, molto importante per identificare in modo più accurato nuclei di piccole dimensioni e ipocaptanti. In caso di captazioni molto basse, legate a un importante processo neurodegenerativo, grazie a quest'effetto è possibile continuare a stimarne la concentrazione.

Nella fase finale dello studio si è dimostrata una corrispondenza quindi con la lettura dell'esperto buona (>80% per entrambi i software) ma non eccellente (<90%) e questo può avere diverse spiegazioni. In prima istanza abbiamo notato

che la maggior parte delle discrepanze di DaTQUANT® derivava da falsi negativi e questo può essere legato al fatto che le ROI di fondo occipitali vengono automaticamente molto spesso mal posizionate e a volte cadono anche parzialmente fuori dal cervello. Questo difetto deve essere migliorato in una versione 2, migliorando il posizionamento automatico o rendendo possibile una correzione manuale.

La maggior parte invece delle discrepanze con BasGanV2 è risultata nei casi borderline che venivano letti come negativi dall'esperto, errore in parte solo ovviato dall'analisi della ratio. Una spiegazione è legata al fatto che BasGanV2 restituiva dei valori più alti soprattutto a livello del putamen in quanto le ricostruzioni erano ottenute con una retroproiezione filtrata fissata dal software che non poteva essere modificata. Il campione di soggetti normali è stato infatti elaborato con FBP mentre nel presente studio è stato utilizzato con metodo di ricostruzione OSEM. Infine è stato scelto come gold-standard di riferimento la lettura dell'esperto che non risulta immune da errori, come si è visto per esempio nei quattro casi concordi per entrambi i software. Questo dato rinforza l'utilità di avere dei metodi di semiquantificazione per aumentare l'accuratezza della diagnosi (Seibyl et al., 1998).

5 – CONCLUSIONI

In conclusione sia DaTQUANT® che BasGanV2 lavorano entrambi bene e in modo simile nella semiquantificazione di DaT-SPECT. Per entrambi i software esistono punti di forza e di debolezza che bisogna conoscere in maniera dettagliata per riuscire a condurre un'analisi comparativa. Il confronto tra i due ha permesso di dimostrare i diversi errori commessi con l'obiettivo finale di avere un metodo per la semiquantificazione di DaT-SPECT sempre più preciso e accurato.

6 – BIBLIOGRAFIA

- Anastasi et al., G. (2010). *Trattato di anatomia umana-volume terzo* (Vol. 3). Ermes srl.
- Arnaldi et al. (2017). Prediction of Cognitive Worsening in De Novo Parkinson's Disease: Clinical Use of Biomarkers. *Mov Disord*, 32, 1738-1747.
- Benamer et al. (2000). Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord*, 15, 503-510.
- Berardelli et al. (2013). EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neuro*, 20, 16-34.
- Berg et al. (2015). MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 30, 1600-1609.
- Booij et al. (1998). Imaging of Dopamine Transporters with Iodine-123- FP-CIT SPECT in Healthy Controls and Patients with Parkinson's Disease. *J Nucl Med*, 39, 1879-1884.
- Booij et al. (2007). SPECT imaging of the dopaminergic system in (Premotor) Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disorders*.
- Booij et al. (2008). Dopamine transporter imaging with [123I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35, 424-438.
- Booij et al. (2017). Diagnostic Performance of the Visual Reading of 123I-Ioflupane SPECT Images With or Without Quantification in Patients With Movement Disorders or Dementia. *J Nucl Med*, 58, 1821-1826.
- Braune et al. (1999). Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology*, 53, 1020-1025.
- Calvini et al. (2007). The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34, 1240-1253.
- Chouker et al. (2001). Striatal dopamine transporter binding in early to moderately advanced Parkinson's disease: monitoring of disease progression over 2 years. *Nucl Med Commun*, 22, 721-725.
- Darcourt et al. (2010). EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using (123)I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37, 443-450.
- DaTQUANT* . (s.d.). Tratto da GE Healthcare website: <https://www.gehealthcare.com/products/nuclear-imaging-agents/datquant>

- Dickson et al. (2010). The impact of reconstruction method on the quantification of DaTSCAN images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*(37), 23-35.
- Fahn, S. e. (2006). Description of Parkinson's Disease as a clinical syndrome. *ANNALS*.
- Garnett et al. (1983). Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature*, 305, 137-138.
- Goetz et al. (2008). Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale Presentation and Clinimetric Testing Results. *Movement Disorders*, 23, 2129-2170.
- Jacquelyn et al. (2019). DaTQUANT: The future of diagnosing Parkinson Disease. *J Nucl Med Techno*, 47, 21-26.
- Kaasinen et al. (2017). Striatal dopamine in Parkinson disease: A meta-analysis of imaging studies. *Annals of Neurology*, 82, 873-882.
- Kim et al. (2002). Combination of Dopamine Transporter and D2 Receptor SPECT in the Diagnostic Evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord*, 17, 303-312.
- Kumar et al. (2015). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 9th edition. Edra s.p.a.
- Levin et al. (2016). The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int.*, 113(61-69).
- Loeb et al. (2019). *Neurologia di Fazio Loeb* (Vol. 2). Roma: Società Editrice Universo.
- Lorberboym et al. (2006). [123I]-FP/CIT SPECT Imaging for Distinguishing Drug-Induced Parkinsonism From Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 21, 510-514.
- Marti et al. (2003). Clinical Overview of the Synucleinopathies. *Mov Disord*, 18, 21-27.
- Matesan et al. (2008). I-123 DaTscan SPECT Brain Imaging in Parkinsonian Syndromes: Utility of the Putamen-to-Caudate Ratio. *J Neuroimaging*, 28(6), 629-634.
- McKeith et al. (2007). Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurology*, 6, 305-313.
- Morton et al. (2005). Comparison of different methods of DatSCAN quantification. *Nucl Med Commun*, 26, 1139-1146.
- Nicastro et al. (2018). 123I-FP-CIT SPECT Accurately Distinguishes Parkinsonian From Cerebellar Variant of Multiple System Atrophy. *Clin Nucl Med*, 43, e33-e36.
- Nobili et al. (2010). Cognitive-Nigrostriatal Relationships in De Novo, Drug-Naïve Parkinson's Disease Patients: A [I-123]FP-CIT SPECT Study. *Mov Disord*, 25, 35-43.

Nobili et al. (2013). Automatic semi-quantification of [123I]FP-CIT SPECT scans in healthy volunteers using BasGan version 2: results from the ENC-DAT database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40, 565-573.

Ole-BjØrn et al. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *J of Neural Trasm*, 124, 901-905.

Pirker et al. (2003). Correlation of Dopamine Transporter Imaging With Parkinsonian Motor Handicap: How Close Is It? *Mov Disorder*, 18(Suppl 7), S43-S51.

Postuma et al. (2015). MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Mov disord*, 30, 1591-1599.

Rahmim et al. (2016). Application of texture analysis to DAT SPECT imaging: Relationship to clinical assessments. *Neuroimage Clin*, 12, e1-e9.

Seibyl et al. (1998). Iodine- 123-a-CIT and Iodine- 123-FPCIT SPECT Measurement of Dopamine Transporters in Healthy Subjects and Parkinson's Patients. *J Nucl Med*, 39, 1500-1508.

The Royal College of Physicians. (2006). Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. *NICE Clinical Guidelines*.

Therese et al. (2013). Value of semiquantification analysis for clinical reporting of 123I-2--carbomethoxy-3-(4-Iodophenyl)-N-(3-Fluoropropyl)Nortropane SPECT studies. *J Nucl Med*, 54, 714-722.

Tossici-Bolt et al. (2017). 123I]FP-CIT ENC-DAT normal database: the impact of the reconstruction and quantification methods. *Eur J Nucl Med Mol Imaging Physics*, 4-8.

Varrone et al. (2005). Metodiche di tomografia ad emissione: SPECT e PET. In Tedeschi et al., *Le neuroimmagini nelle demenze* (p. 67-122). Roma: Critical Medicine Publishing.

Varrone et al. (2013). European multicentre database of healthy controls for [123I] FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40, 213-227.

Winz et al. (2012). Image Quality and Data Quantification in Dopamine Transporter SPECT Advantage of 3-Dimensional OSEM Reconstruction? *Clin Nucl Med*, 37, 866-871.

Yokoyama et al. (2017). Computed-tomography-guided anatomic standardization for quantitative assessment of dopamine transporter SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44, 366-372.

