



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

COORDINATORE:
Prof. Gianluca Damonte

“L’età influenza l’accuratezza diagnostica dell’analisi semiquantitativa della DaT SPECT per la diagnosi differenziale tra Malattia di Parkinson e Tremore Essenziale”

“Age influences the diagnostic accuracy of the semiquantitative analysis of DaT SPECT in the differential diagnosis between Parkinson’s Disease (PD) and Essential Tremor (ET)”

STUDENTE:

Lara Ferro Ruscalla

RELATORE:

Prof. Matteo Bauckneht

CORRELATORE:

Dott. Francesco Lanfranchi

Anno accademico 2023-2024

*A voi,
al tempo che mi avete dedicato,
alla luce con cui mi avete guidato*

Sommario

CAPITOLO 1 INTRODUZIONE.....	1
1.1. CRITERI DIAGNOSTICI E CLINICA DELLA MALATTIA DI PARKINSON.....	3
1.2 L'IMAGING DOPAMINERGICO NEI PARKINSONISMI.....	6
CAPITOLO 2 STUDIO SPERIMENTALE .	13
2.1 Background	13
2.2 Materiali e metodi.....	15
2.3 Risultati	19
CAPITOLO 3 DISCUSSIONE.....	26
3.1 Implicazioni per la semiquantificazione della DaT SPECT in contesti clinici e di ricerca	27
3.2 Implicazioni per l'uso clinico del rapporto tra putamen e caudato	29
3.3 Conclusioni	30
BIBLIOGRAFIA	42

Capitolo 1

INTRODUZIONE

Le sindromi parkinsoniane costituiscono un insieme di malattie caratterizzate da sintomi di parkinsonismo quali bradicinesia, rigidità, tremore e instabilità posturale. La malattia di Parkinson idiopatica (IPD) è la causa più comune di parkinsonismo, ma può essere presente anche in tutte le alfa-sinucleinopatie, che includono le malattie a corpi di Lewy. Queste sono caratterizzate dall'accumulo di inclusioni citoplasmatiche, costituite da aggregati di alfa-sinucleina e altre proteine come l'ubiquitina (1). Le alfa-sinucleinopatie comprendono anche parkinsonismi atipici quali l'atrofia multisistemica (MSA), la degenerazione cortico-basale (CBD) (2) e la paralisi sopranucleare progressiva (PSP) (3). Le sindromi parkinsoniane neurodegenerative devono essere differenziate dal tremore essenziale (ET) e dai parkinsonismi secondari (iatrogeni, vascolari e psicogeni). Il tremore essenziale si manifesta con tremore durante il movimento volontario, non a riposo. In alcuni pazienti, la diagnosi differenziale dei parkinsonismi basata sulla clinica è relativamente semplice (1). Tuttavia, l'imaging dopaminergico può aumentare l'accuratezza diagnostica, soprattutto nei pazienti con sindromi incomplete o atipiche, insufficiente risposta alla terapia e negli stadi iniziali della malattia (4). Attualmente, le tecniche di medicina nucleare permettono di valutare la funzione presinaptica e postsinaptica dei circuiti dopaminergici nigrostriatali, migliorando la diagnosi differenziale tra le sindromi parkinsoniane neurodegenerative e le cause di parkinsonismo non dipendenti da un deficit di dopamina (DA) (4) (5). L'importanza specifica della DA in questi fenomeni è stata ampiamente dimostrata attraverso lo studio della plasticità sinaptica nei neuroni striatali registrati in vitro da ratti affetti da Parkinson. La malattia di Parkinson (PD) è caratterizzata da una grave neurodegenerazione dei neuroni dopaminergici della *substantia nigra pars compacta* (SNc), che proiettano al corpo striato (6).

Il funzionamento presinaptico dopaminergico può essere sintetizzato come segue. La dopamina deriva dall'L-tirosina, idrossilata a L-Dopa, che viene poi decarbossilata a

dopamina. La dopamina viene quindi trasportata all'interno delle vescicole intracellulari dal trasportatore VMAT2. Durante la depolarizzazione neuronale, le vescicole rilasciano dopamina nello spazio intersinaptico, dove si lega ai recettori postsinaptici. Successivamente, la dopamina viene recuperata dalla fessura intersinaptica dal neurone presinaptico tramite lo specifico trasportatore DAT. I recettori postsinaptici della dopamina sono divisi in due tipi: D1 e D2 (7). Ad oggi, l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) e la Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) hanno pubblicato quattro linee guida o procedure standard sull'imaging del trasportatore della dopamina con metodica *single photon emission computed tomography* (SPECT) (7) (8) (9) (DaTSCAN European Public Assessment Report 2019).

1.1 CRITERI DIAGNOSTICI E CLINICA DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Secondo la Movement Disorder Society (MDS) (10), la diagnosi di malattia di Parkinson richiede la presenza di parkinsonismo, definito da tre manifestazioni principali: bradicinesia, in combinazione con almeno uno tra tremore a riposo e rigidità.

La bradicinesia si manifesta con lentezza nei movimenti ripetitivi e automatici. Spesso associata a ipocinesia (riduzione dell'ampiezza del movimento) e all'acinesia (riduzione dei movimenti spontanei e ritardo nell'iniziare i movimenti volontari).

La rigidità, caratterizzata dall'aumento del tono muscolare, oppone resistenza alla mobilizzazione passiva, interessando soprattutto i muscoli flessori. L'ipertono può dare origine al fenomeno della ruota dentata, con percezione di scosse d'arresto durante la mobilizzazione passiva di un arto.

Il tremore a riposo è un'oscillazione ritmica involontaria che colpisce soprattutto mani e piedi e diminuisce con l'inizio del movimento.

La storia clinica di un paziente affetto da PD può manifestarsi con segni premonitori quali disturbi comportamentali legati al sonno REM, riduzione dell'olfatto e problemi di stitichezza. Oltre alla tipica sintomatologia motoria, possono verificarsi problematiche psicologiche e cognitive, come il deterioramento delle capacità cognitive, la depressione e l'ansia (11). Una volta confermata la presenza di parkinsonismo, è necessario stabilire se esso sia causato dalla malattia di Parkinson.

La diagnosi di malattia di Parkinson clinicamente accertata richiede:

- 1 Assenza di criteri di esclusione assoluta
- 2 Almeno due criteri di supporto
- 3 Assenza di segnali d'allarme

La diagnosi di malattia di Parkinson clinicamente probabile richiede:

- 1 Assenza di criteri di esclusione assoluta
- 2 Presenza di segnali d'allarme controbilanciati da criteri di supporto (se è presente un segnale d'allarme deve esserci almeno un criterio di supporto; se ci sono due segnali d'allarme sono necessari almeno due segnali di supporto; non più di due segnali d'allarme sono consentiti per questa categoria)

Criteri di supporto:

- 1 Risposta alla terapia dopaminergica
- 2 Presenza di discinesia indotta da levodopa
- 3 Tremore a riposo di un arto, documentato dall'esame obiettivo
- 4 Presenza di anosmia o di denervazione simpatica cardiaca alla scintigrafia con MIBG

Criteri di esclusione assoluta:

- 1 Anomalie cerebellari inequivocabili, come andatura cerebellare, atassia degli arti o anomalie oculomotorie cerebellari (ad esempio, nistagmo evocato dallo sguardo sostenuto, saccadi ipermetriche)
- 2 Paralisi dello sguardo sopranucleare verticale verso il basso, o rallentamento selettivo delle saccadi verticali verso il basso
- 3 Diagnosi di probabile demenza frontotemporale con variante comportamentale o di afasia progressiva primaria entro i primi 5 anni di malattia
- 4 Caratteristiche parkinsoniane limitate agli arti inferiori per più di 3 anni
- 5 Trattamento con un bloccante dei recettori della dopamina o con un agente dopaminergico in dosi e tempi compatibili con il parkinsonismo indotto da farmaci
- 6 Assenza di risposta osservabile alla levodopa ad alte dosi nonostante una gravità della malattia almeno moderata
- 7 Perdita corticale sensoriale inequivocabile (ad esempio, grafestesia, stereognosia con modalità sensoriali primarie intatte), chiara aprassia ideomotoria degli arti, o progressiva afasia

- 8 Neuroimmagini funzionali normali del sistema dopaminergico presinaptico
- 9 Documentazione di una condizione alternativa nota per produrre parkinsonismo e plausibilmente collegata ai sintomi del paziente, oppure, il medico valutatore esperto, sulla base di una valutazione diagnostica completa, ritiene che una sindrome alternativa sia probabile rispetto al PD

Segnali d'allarme

- 1 Rapida progressione della disabilità di deambulazione che richiede l'uso regolare della sedia a rotelle entro cinque anni dall'esordio della malattia
- 2 Assenza completa di progressione dei sintomi o dei segni motori nell'arco di cinque o più anni, a meno che la stabilità non sia correlata al trattamento
- 3 Disfunzione bulbare precoce: disfonia, disartria o disfagia grave (che richiede cibo morbido o nutrizione parenterale) nei primi cinque anni della malattia
- 4 Disfunzione respiratoria: stridore inspiratorio diurno o notturno o frequenti sospiri inspiratori
- 5 Severa disfunzione autonoma (ipotensione ortostatica, ritenzione o incontinenza urinaria) nei primi 5 anni della malattia
- 6 Cadute ricorrenti (>1/a) per compromissione dell'equilibrio entro 3 anni dall'esordio
- 7 Antecollo sproporzionato (distonico) o contratture delle mani o dei piedi nei primi 10 anni di malattia
- 8 Assenza di caratteristiche non motorie della malattia, che includono disturbi del sonno, disfunzioni autonome, iposmia o sintomi psichiatrici
- 9 Segni del tratto piramidale altrimenti non spiegati, definiti come debolezza piramidale o iperreflessia patologica (ad esclusione di una lieve asimmetria del tratto piramidale e della risposta estensoria plantare isolata)
- 10 Sintomi simmetrici e bilaterali, senza predominanza di lato

Recentemente, è stata proposta una definizione delle alfa-sinucleinopatie, in cui la dimostrazione tramite imaging di una evidenza del processo fisiopatologico sottostante assume un valore chiave nella diagnosi delle stesse (12).

1.2 L'IMAGING DOPAMINERGICO NEI PARKINSONISMI

Tra i traccianti SPECT, solo 123I-FP-CIT è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense e dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per verificare l'integrità neuronale dopaminergica in sospette sindromi parkinsoniane. Un'alternativa è l'utilizzo della metodica *positron emission tomography* (PET) con [18F]Fluorodopa. La neurodegenerazione dopaminergica rilevata con PET [18F]Fluorodopa tende a essere minore rispetto a quella rilevata con DAT SPECT (13). Le riduzioni di DAT e DOPA nella degenerazione nigrostriatale avvengono in tempi diversi, a causa di meccanismi compensatori che si oppongono alla riduzione dei terminali dopaminergici in fase pre-clinica e sintomatica precoce. La riduzione del DAT aumenta la disponibilità sinaptica di dopamina, e la maggiore attività della L-aminoacido decarbossilasi aromatica (AADC) aumenta la conversione di DOPA in dopamina (14). Una meta-analisi di 142 studi con PET e SPECT ha dimostrato che il deficit di AADC è minore rispetto al deficit del trasportatore della dopamina (DAT) e del trasportatore vescicolare della monoammina, suggerendo un'upregolazione della funzione dell'AADC nella malattia di Parkinson. Tuttavia, la DAT SPECT e la PET con [18F]Fluorodopa sono entrambe in grado di diagnosticare i deficit dopaminergici presinaptici nelle fasi iniziali della malattia di Parkinson con un'eccellente sensibilità e specificità (15) (16).

SPECT utilizzando ligandi del trasportatore della dopamina marcati con iodio-123

Preparazione del paziente e precauzioni

Farmaci con alta affinità per il trasportatore della dopamina possono interferire con i ligandi del DAT. Cocaina, anfetamine, efedrina, alcuni antidepressivi, anestetici, oppioidi e anticolinergici possono diminuire il legame dei ligandi con il DAT; mentre gli inibitori del reuptake della serotonina e la norepinefrina possono aumentarlo. Non è stato dimostrato che la sospensione di questi farmaci prima della somministrazione

del tracciante minimizzi l'interferenza. La sospensione dei farmaci deve essere valutata caso per caso. Si raccomanda di evitare farmaci o droghe d'abuso che potrebbero influenzare significativamente l'analisi visiva e semiquantitativa dei ligandi del DAT (17). Per ridurre l'esposizione della tiroide allo iodio¹²³, si deve somministrare una soluzione orale di ioduro di potassio o di Lugol (equivalente a 100mg di ioduro) o una compressa di perclorato di potassio, ioduro di potassio (400mg) o perclorato di sodio (600mg), almeno un'ora prima dell'iniezione di [123I]-FP-CIT, a meno di sensibilità note a questi prodotti. L'iniezione dei traccianti è controindicata in caso di ipersensibilità nota al principio attivo o ai suoi eccipienti. È comunque possibile effettuare una premedicazione antiallergica in casi selezionati. La supervisione dei pazienti durante l'acquisizione delle immagini è obbligatoria, soprattutto per i soggetti con sintomi cognitivi/comportamentali, possibili in alcune sindromi parkinsoniane.

L'iniezione del radiofarmaco deve essere eseguita come bolo lento seguito da un lavaggio con soluzione fisiologica endovena.

Protocollo di acquisizione

La SPECT deve iniziare quando il rapporto tra il legame del tracciante striatale e quello occipitale è stabile (16) (18). Ogni centro deve iniziare l'imaging dopo 3-6 ore dall'iniezione del tracciante [123I]-FP-CIT. L'attesa permette di avere una maggiore affidabilità dei dati dal punto di vista semiquantitativo e riduce anche l'interferenza di fondo con una migliore interpretazione visiva.

Non ci sono restrizioni dietetiche. Se il paziente soffre di claustrofobia o non è in grado di stare fermo, può essere somministrata una leggera sedazione con una benzodiazepina a breve durata d'azione prima dell'imaging.

Il paziente deve essere sdraiato in posizione supina con la testa appoggiata al supporto in modo comodo in modo che non si muova durante l'acquisizione. L'inclinazione e l'orientamento possono essere regolati. Le braccia devono essere sostenute lateralmente o davanti al paziente. Il corpo striato e i lobi occipitali devono

essere presenti nel campo visivo. L'inclusione del cervelletto potrebbe essere omessa nei pazienti con un posizionamento difficile della testa (19).

Interpretazione visiva

I pazienti diventano sintomatici a seguito della degenerazione di un numero significativo di sinapsi. Pertanto, l'interpretazione visiva delle immagini è sufficiente nella maggior parte dei casi al fine diagnostico. La valutazione deve considerare l'età e le informazioni morfologiche rilevanti (TC, RM). Le lesioni strutturali nei gangli della base e nel mesencefalo devono essere considerate con attenzione, in particolare se presenti in strutture selezionate come regioni di riferimento per la valutazione semiquantitativa. Eventuali lesioni anatomiche o l'atrofia possono alterare il legame del tracciante oltre che la forma e la posizione dei corpi striati. Nelle immagini transassiali, i corpi striati normali dovrebbero apparire a forma di virgola con bordi simmetrici e ben delineati. In caso di scansioni anormali, gli striati presentano un'intensità ridotta con forma ovale o circolare. Importante valutare tutte le fette transassiali contenenti il segnale striatale per distinguere eventuali artefatti legati a una scorretta posizione del capo. Il livello di attività striatale deve essere confrontato con l'attività di fondo.

Panoramica dei risultati della DAT SPECT nei pazienti con parkinsonismo

Malattia	Risultati	Referenze
Malattia di Parkinson idiopatica (IPD)	La forma a puntino è tipica fin dalle prime fasi della malattia. Il putamen (in particolare la parte posteriore) dell'emisfero più colpito è affetto più gravemente del nucleo caudato, mentre il putamen dell'emisfero meno colpito tende a essere coinvolto precocemente (spesso prima del nucleo caudato del lato più colpito).	(20) (21) (22) (23)

Tremore essenziale, Parkinsonismo psicogeno e indotto da farmaci, Malattia di Alzheimer	Normale forma a virgola.	(24) (25)
Parkinsonismo vascolare	Nei pazienti con piccole lesioni vascolari nei gangli della base la captazione del tracciante DAT è normale o solo leggermente ridotta. Il parkinsonismo vascolare vero e proprio deve includere documentate lesioni ischemiche o emorragiche nella sostanza nera o nella via nigrostriatale che portano a un deficit di DAT presinaptico striatale.	(18) (26) (27) (28) (29)
Demenza a corpi di Lewy	Riduzione della captazione con caratteristiche sovrapponibili a quelle dell'IPD. Circa il 10% dei pazienti con DLB accertata mostra una DAT SPECT normale al momento della diagnosi clinica (eventualmente diventa anormale dopo 1,5- 2 anni).	(30) (31) (32) (33) (34) (35)
Atrofia multisistemica	Riduzione della captazione con caratteristiche sovrapponibili a quelle dell'IPD. (la riduzione della ricaptazione tende ad essere più simmetrica in confronto a IPD).	(36)
Paralisi sopranucleare progressiva	Riduzione della captazione con caratteristiche sovrapponibili a quelle dell'IPD. (la riduzione della ricaptazione tende ad essere più simmetrica ed a includere più precocemente il nucleo caudato rispetto a IPD).	(3)
Degenerazione corticobasale	Riduzione della captazione con caratteristiche sovrapponibili a quelle	(37) (38) (39) (40)

	dell'IPD (la riduzione della ricaptazione a volte è più asimmetrica e spesso coinvolge sia il putamen che la testa del caudato rispetto a IPD).	
Demenza frontotemporale	Riduzione della captazione nel 30-60% dei pazienti (meno pronunciata rispetto a IPD).	(40) (41) (42) (43) (44)

Semiquantificazione

L'aggiunta di informazioni quantitative all'interpretazione visiva migliora le prestazioni diagnostiche (17) (45) (46) (47). Il parametro semiquantitativo più utilizzato è il rapporto di legame specifico (SBR), calcolato come rapporto tra la concentrazione di legame specifico nello striato e il legame non specifico di fondo (48) (49). L'SBR è correlato alla densità dei trasportatori di dopamina, anche se molti fattori influenzano la sua determinazione come età, genere del paziente, farmacocinetica, genetica, farmaci che competono con il tracciante. La potenziale correlazione tra le variabili cliniche e i parametri semiquantitativi che esprimono la perdita di neuroni dopaminergici presinaptici è un ulteriore valore aggiunto (50). Le tecniche basate sulle regioni di interesse (ROI) possono essere utilizzate per valutare il legame specifico del DAT nello striato e nelle regioni substriatali. Si possono utilizzare le fette trasversali con massima captazione striatale o l'intero volume dello striato come regioni di interesse. L'uso di ROI standardizzate limita la variabilità dell'operatore. Le regioni di riferimento con densità del DAT assente, come il cervelletto in cui non troviamo neuroni dopaminergici, o ridotta sono utilizzate per valutare il legame non specifico. Anche la corteccia occipitale può essere utilizzata a tale scopo quando il campo visivo assiale è limitato. Se disponibili scansioni anatomiche (RM, TC), possono essere usate le regioni volumetriche comprendenti ai gangli della base. Una volta posizionate le ROI volumetriche (VOI), i valori di SBR sono ottenuti automaticamente (17).

Semiquantificazione automatica

I volumi di interesse (VOI) predefiniti vengono posizionati automaticamente sulla regione striatale e sulle regioni di fondo (51) (52) (53) (54) (55) (56) (57). I VOI possono essere definiti anche per le strutture substriatali, permettendo di quantificare l'SBR per il caudato e il putamen, oltre a parametri come l'asimmetria tra putamen e caudato, il rapporto putamen-caudato (PCR) e il rapporto caudato-putamen (CPR). Questi parametri sono utili nei casi complessi o borderline, soprattutto l'SBR. Questo valore ha infatti una maggiore indipendenza dalla telecamera, dall'algoritmo di ricostruzione e dalla regione di fondo. Tutti i parametri numerici dipendono dai parametri di acquisizione e di ricostruzione e dalle correzioni applicate (45) (58). Dunque, ogni sito dovrebbe stabilire il proprio riferimento utilizzando un gruppo di controllo sano, non esistendo valori di riferimento universali dipendenti dall'età (59) (60) (61). Le differenze di SBR dipendono dai VOI. Due approcci sono comunemente utilizzati: uno incorpora il caudato posteriore e il putamen medio cercando di catturare i limiti anatomici, l'altro utilizza piccole regioni di interesse per campionare la captazione del tracciante (62) (63). Un metodo diverso è il metodo Southampton (63), basato sulla misura dei punteggi totali di ogni corpo striato. Utilizza VOI striatali di forma geometrica e una regione di fondo derivata dall'intero cervello meno i VOI striatali. Metodi guidati da TC o RM (64) e tecniche di apprendimento automatico per il riconoscimento dei modelli sono stati proposti per la classificazione dei risultati DaT SPECT (17). Questi metodi rimangono ancora nel campo della ricerca (65) (66). Bisogna fare attenzione quando si utilizzano i dati SBR della letteratura, in quanto in base alle differenze relative al sistema di ripresa, al modo in cui le immagini sono state acquisite, elaborate e analizzate, si otterranno valori diversi (45) (57) (67) (68). È in sviluppo un protocollo di standardizzazione quantitativa di [123I]-FP-CIT-SPECT da parte del QIBA dell'RSNA da poter applicare per ottenere un'elevata riproducibilità (59).

Negli ultimi anni sono stati forniti due database normativi: l'ENC-DAT (European Normal Control Database of DaTSCAN), sostenuto dal comitato

EANM per il Neuroimaging e il database della Parkinson's Progression Marker Initiative (PPMI). L'ENC-DAT è stato sviluppato a partire dal 2009 e include dati di 139 controlli sani acquisiti in 13 centri diversi (69). Lo studio ha fornito immagini di riferimento e valori DAT di un'ampia fascia di età e di entrambi i sessi, arruolando 74 uomini e 65 donne di età compresa tra 20 e 83 anni, con una media di 53 anni. Il PPMI è uno studio multicentrico e longitudinale che valuta le misure cliniche, biochimiche e di imaging della progressione della malattia di Parkinson. Include 423 pazienti con Parkinson in progressione e 196 controlli studiati per 3 o 4 anni con [123I]-FP-CIT SPECT seriale e altri biomarcatori clinici, di imaging e di fluidi (17) (70). I risultati delle due iniziative multicentriche hanno evidenziato che il normale processo di invecchiamento comporta una diminuzione del segnale del 5,5-6% per decennio (circa 0,6% annuo). Anche il sesso influisce sui valori di SBR nel caudato e nel putamen, un fattore spesso non considerato nei software di confronto disponibili (51) (64) (66). L'utilità del controllo seriale del paziente attraverso imaging visivo o semiquantitativo risulta evidente solo dopo aver confermato che l'entità del segnale riesce a rilevare la lenta progressione della patologia. L'obiettivo è valutare l'efficacia della DaT SPECT come biomarcatore della progressione della malattia di Parkinson (PD), a partire dai primi segni motori (71). Nel contesto dello studio PPMI, sono stati misurati gli SBR regionali nel caudato ipsilaterale e controlaterale, nel putamen anteriore e posteriore, sia al basale che a 1, 2 e 4 anni di follow-up dei pazienti con IPD. Durante questi quattro anni, si è osservata una significativa variazione nel legame con il trasportatore di dopamina in tutte le regioni striatali (71). Questi dati indicano che la riduzione dell'SBR in un anno è circa venti volte maggiore rispetto al tasso di diminuzione del segnale osservato nel normale invecchiamento.

Capitolo 2

STUDIO SPERIMENTALE

2.1 Background

L'imaging del trasportatore di dopamina (DAT) con ioflupano marcato con iodio-123 mediante tomografia computerizzata a emissione di singoli fotoni (SPECT) consente di valutare l'espressione presinaptica del DAT nel corpo striato (72). La DaT SPECT è utile per la diagnosi differenziale tra parkinsonismo neurodegenerativo e il tremore essenziale (ET) o i parkinsonismi secondari (vascolari o indotti da farmaci), che non sono associati a una progressiva neurodegenerazione dopaminergica (16). Inoltre, la DaT SPECT è un biomarcatore indicativo nei criteri diagnostici di Demenza a corpi di Lewy (DLB) e può differenziare accuratamente DLB dalla malattia di Alzheimer (30). L'analisi qualitativa delle immagini DaT SPECT è spesso sufficiente per identificare una scansione anomala ed è fondamentale per il controllo della qualità delle immagini (30). Tuttavia, nei casi borderline, la valutazione visiva può essere supportata in modo affidabile dalla semiquantificazione con strumenti automatici (73). Molti strumenti includono il calcolo dei punteggi Z del rapporto tra la concentrazione di legami specifici nello striato e la concentrazione di legami non specifici nel resto del cervello (SBR), rispetto al database di captazione di Ioflupano marcato con iodio-123 della popolazione normale (74) (75) (57). Diverse raccolte di dati dei soggetti normali, come i database ENC-DAT (69) e PPMI (70), sono state incluse negli strumenti gratuiti o a pagamento. Tuttavia, mancano valori soglia definiti sperimentalmente per lo z-score dell'SBR nello striato o nelle regioni substriatali (76) (77) (78). Un cut-off conservativo di -2 (o -2.5) z-score per SBR di striato o putamen rispetto ai controlli di pari età è stato proposto e largamente usato per identificare i pazienti con malattia di Parkinson (74) (75) (79) (80). Uno studio metodologico ha arruolato pazienti con alfa-sinucleinopatie, senza distinzione tra

malattia di Parkinson e Demenza a corpi di Lewy, per valutare il parametro più accurato rispetto ai controlli normali (76), individuando un cut-off di z-score meno conservativo (-1.8). Tuttavia, sarebbe meglio identificare valori soglia di SBR rispetto a entità cliniche in diagnosi differenziali, come il tremore essenziale e la malattia di Alzheimer, piuttosto che controlli sani. Uno z-score meno conservativo (-0.82) è stato identificato in uno studio su 12 pazienti con DBL con conferma autoptica post-mortem, confermando ulteriormente la necessità di considerare diversi cut off per i pazienti con PD e DLB (77). Altri parametri, come il rapporto tra putamen e nucleo caudato (PCR) e le regioni substriatali, sono forniti da molti software e altri cut-off di z-score potrebbero richiedere questi parametri, considerando anche l'emisfero meno affetto (LAH) o quello più affetto (MAH) (74) (81). A tale proposito, un precedente lavoro (82) che poneva in diagnosi differenziale sia pazienti con PD e tremore essenziale, sia con DLB e AD, evidenziava come l'accuratezza diagnostica dei diversi parametri semiquantitativi fosse differente nei due *setting*, e come specifici cut-off fossero preferibili. Il putamen posteriore dell'emisfero maggiormente affetto dimostrava una maggiore accuratezza nel differenziare PD ed ET (sensibilità 0.97, specificità 0.94), con un cut-off di z-score di -1.27. L'intero putamen (cut-off di z-score -0.96) è risultato essere il parametro più accurato nel supporto della diagnosi di DBL (sensibilità 0.74, specificità 0.95). Il rapporto tra putamen e caudato è risultato accurato nell'identificare PD (soprattutto negli stadi precoci), piuttosto che i pazienti con DBL. Ad ogni modo, nonostante l'età abbia un ruolo chiave nella progressiva perdita di integrità dei circuiti nigrostriatali (69) (70), quanto questo effetto interferisca sui cut-off ottimali a seconda delle diverse fasce di età di questi pazienti non è stato indagato nello specifico.

Pertanto, vogliamo identificare sperimentalmente sensibilità e specificità dei più accurati cut-off di z-score di SBR dello striato, regioni substriatali e PCR per discriminare pazienti con PD rispetto ai loro controlli naturali, con tremore essenziale, raggruppando i pazienti per età. A tal fine, abbiamo utilizzato la versione 2 del software Datquant®, largamente usato e che include una raccolta di dati dei soggetti normali reclutati nel database PPMI.

2.2 Materiali e metodi

Pazienti

275 pazienti (età media 69.33 ± 8.33 , range: 50-84; donne 127, 46.2%) sottoposti a DaT SPECT presso le Unità di Medicina Nucleare dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino (Genova) e del Charles University Hospital (Praga) tra gennaio 2015 e dicembre 2021 sono stati inclusi retrospettivamente nello studio. La DaT SPECT è stata eseguita per supportare la diagnosi differenziale tra PD ed ET. Tutti i pazienti sono stati seguiti clinicamente presso le cliniche neurologiche delle nostre due istituzioni e la diagnosi finale, secondo i criteri internazionali (1) (10), è stata considerata il gold standard diagnostico. La DaT SPECT non è stata considerata come criterio diagnostico nella diagnosi finale durante il follow-up clinico. Sono stati esclusi tutti i pazienti con altre comorbidità neurologiche o psichiatriche, condizioni mediche acute, e sospetto clinico o di Risonanza Magnetica (MRI) di una sindrome parkinsoniana secondaria. L'assunzione attuale o pregressa di farmaci dopaminergici o serotoninergici è stata un ulteriore criterio di esclusione. Pertanto, il nostro campione ha incluso 175 pazienti con PD di nuova diagnosi, non trattati farmacologicamente, e 100 pazienti con ET. Al momento della DaT SPECT, è stata registrata per tutti i pazienti l'assunzione di farmaci potenzialmente interferenti con l'esame. Per i pazienti con PD, sono stati raccolti la presenza di disturbi comportamentali del sonno REM (RBD) e iposmia, l'insorgenza e la durata dei sintomi prima dell'esame DaT SPECT, e i punteggi ottenuti alla Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (MDS-UPDRS III) (1) (10).

Lo studio è stato condotto in conformità con la dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico locale (Comitato Etico REGIONE LIGURIA; Delibera 000703; 31.5.2013 and 168/2022 - DB id 12248; 20.6.22). Tutti i pazienti hanno firmato un consenso scritto autorizzando l'uso futuro e la pubblicazione delle loro immagini e dei dati in forma anonima.

Acquisizione e ricostruzione delle immagini DaT SPECT

Le immagini sono state acquisite utilizzando una gamma camera a due teste con collimatore ad alta risoluzione a fori paralleli (Discovery®, G.E. Healthcare). Secondo le linee guida dell'Associazione Europea di Medicina Nucleare (16), ai pazienti sono stati somministrati per via endovenosa 150–185 MBq di [123I]Ioflupane (Datscan®, G.E. Healthcare) e sottoposti a scansione per 40 minuti tra le 3 e le 5 ore dopo l'iniezione. Le immagini sono state ricostruite con la workstation Xeleris® (G.E. Healthcare), applicando un algoritmo di massimizzazione dell'aspettativa a insiemi ordinati (10 subset, 10 iterazioni) con un filtro Butterworth 0.6, e la correzione dell'attenuazione è stata effettuata con il metodo Chang (coefficiente 0,11 cm⁻¹). Tutte le immagini sono state analizzate visivamente da due medici nucleari esperti di ciascun centro per l'analisi qualitativa.

Semiquantificazione delle immagini

L'analisi semiquantitativa delle immagini DaT SPECT è stata eseguita da un unico ricercatore utilizzando il software commerciale Datquant® (G.E. Healthcare). Le immagini sono state ricostruite con lo stesso algoritmo e con i parametri utilizzati per il database dei soggetti normali incluso nel software. Quando incluse nel campo visivo, le ghiandole salivari sono state escluse dalle immagini prima dell'analisi semiquantitativa. Per eseguire la correzione dell'attenuazione secondo Chang, è stata generalmente impostata una soglia di 10, mentre in caso di errata delimitazione è stato utilizzato un valore di 15. Il software ha tracciato un volume di interesse (VOI) nello striato e nelle regioni substriatali bilateralmente (striato, caudato, putamen, putamen anteriore e putamen posteriore), e un VOI nella corteccia occipitale come regione di background. La SBR è stata calcolata per ogni regione come la differenza tra la media dei conteggi nella regione di interesse e il background, divisa per i conteggi medi del background, e il PCR è stato anch'esso calcolato. Per tutti questi parametri, Datquant® ha fornito automaticamente i z-score del paziente relativi al database della popolazione normale incluso nel software, basato su 118 volontari sani (nessun parente di primo grado affetto da PD;

73 uomini e 45 donne; età compresa tra 31-84 anni) appartenenti al database del PPMI. Le immagini sono state ruotate in modo da avere l'emisfero maggiormente affetto (MAH) sullo stesso lato per tutti i pazienti. Il MAH è stato definito come il lato opposto al lato del corpo con prevalenza di sintomi secondo la valutazione neurologica, ed è risultato essere quello con lo Z-score più basso per l'SBR del putamen in tutti i casi.

Analisi statistica dei dati

Le variabili sono mostrate come frequenza assoluta (percentuale) se categoriali, e media \pm deviazione standard per le variabili continue. Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per valutare la normalità della distribuzione dei dati. I confronti tra i due gruppi indipendenti sono stati effettuati con il test del chi-quadrato per le variabili categoriali, e con il test *t* di Student per quelle continue.

L'analisi di correlazione di Pearson è stata applicata per rilevare le associazioni di SBR e Z-scores con l'età in tutti i pazienti, e con il punteggio MDS-UPDRS III nei pazienti con PD. L'analisi della curva ROC (Receiver Operating Characteristic) è stata utilizzata per calcolare l'area sotto la curva (AUC) con un intervallo di confidenza del 95% (IC 95%) per lo Z-score di ciascuna regione striatale e substriatale fornita dal software. La diagnosi clinica al follow-up, indipendentemente dal risultato della DaT SPECT, è stata utilizzata come *gold standard*. Le coordinate delle curve sono state generate per determinare il cut-off più accurato per ciascun parametro semiquantitativo. Per massimizzare sia la sensibilità (Se) che la specificità (Sp), è stato calcolato l'indice di Youden (YI) (Se + Sp - 1). Attraverso questo metodo, il cut-off più accurato è stato definito come il punto sulla curva ROC con la massima distanza verticale dalla linea diagonale a 45°, massimizzando la differenza tra il tasso di veri positivi del test (Se) e il tasso di falsi positivi (1 - Sp) [20]. L'accuratezza diagnostica tra curve ROC indipendenti è stata testata utilizzando il metodo di Hanley-McNeil.

Tutte le analisi sono state eseguite sull'intero campione reclutato e successivamente sui pazienti divisi in base all'età mediana (70 anni). Le analisi sono state effettuate con un approccio di *5-fold cross validation*, e i dati riportati sono le medie dei valori ottenuti ad ogni fold.

L'analisi dei dati è stata condotta utilizzando il software SPSS® v. 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) e GraphPad PRISM v. 10 (Boston, MA, USA).

2.3 Risultati

Le caratteristiche dei pazienti reclutati sono mostrate in Tabella 1. L'età media nei due gruppi non ha dimostrato differenze significative, mentre il sesso femminile è apparso maggiormente rappresentato nel gruppo ET. Come atteso, sia i valori assoluti degli SBR, sia i rispettivi Z-score, si sono dimostrati significativamente ridotti nei pazienti con PD rispetto al gruppo ET.

Table 1. Demographic, clinical and DaT SPECT characteristics of patients with Parkinson's Disease (PD) and Essential Tremor (ET).

	All patients (n=275)	PD (n=175)	ET (n=100)	P- value
Age (y)	69.33±8.33	68.68±8.61	70.47±7.74	0.085
Females	127 (46.2%)	70 (40.0%)	57 (57.0%)	0.007
CNS-active medications	61 (22.2%)	54 (30.9%)	7 (7.0%)	<0.001
DaT SPECT SBR				
MAH striatum	2.10±0.85	1.56±0.42	3.06±0.51	<0.001
LAH striatum	2.32±0.82	1.82±0.49	3.18±0.51	<0.001
MAH caudatus	2.56±0.88	2.09±0.63	3.39±0.60	<0.001
LAH caudatus	2.75±0.82	2.36±0.67	3.43±0.58	<0.001
MAH putamen	1.89±0.87	1.31±0.37	2.91±0.48	<0.001
LAH putamen	2.12±0.85	1.58±0.45	3.06±0.50	<0.001
MAH anterior putamen	2.08±0.87	1.52±0.43	3.06±0.50	<0.001
LAH anterior putamen	2.31±0.85	1.79±0.50	3.21±0.51	<0.001
MAH posterior putamen	1.49±0.92	0.86±0.29	2.59±0.51	<0.001
LAH posterior putamen	1.73±0.90	1.14±0.40	2.75±0.53	<0.001
MAH putamen/caudate ratio	0.83±0.35	0.76±0.12	0.96±0.54	<0.001
LAH putamen/caudate ratio	0.88±0.40	0.78±0.11	1.04±0.61	<0.001
DaT SPECT Z-score				
MAH striatum	-0.83±2.03	-2.14±1.02	1.46±1.14	<0.001
LAH striatum	-0.35±1.92	-1.51±1.13	1.68±1.18	<0.001
MAH caudatus	-0.16±1.82	-1.15±1.27	1.57±1.26	<0.001
LAH caudatus	0.21±1.69	-0.62±1.32	1.68±1.23	<0.001
MAH putamen	-1.12±2.21	-2.59±0.93	1.46±1.22	<0.001
LAH putamen	-0.57±2.14	-1.93±1.08	1.81±1.27	<0.001
MAH anterior putamen	-0.91±2.06	-2.24±1.02	1.40±1.19	<0.001
LAH anterior putamen	-0.43±1.99	-1.65±1.15	1.70±1.21	<0.001
MAH posterior putamen	-1.41±2.36	-3.02±0.81	1.39±1.32	<0.001
LAH posterior putamen	-0.85±2.30	-2.35±1.01	1.78±1.37	<0.001
MAH putamen/caudate ratio	-1.71±1.90	-2.48±1.87	-0.37±0.99	<0.001
LAH putamen/caudate ratio	-1.43±1.89	-2.26±1.81	0.01±0.93	<0.001

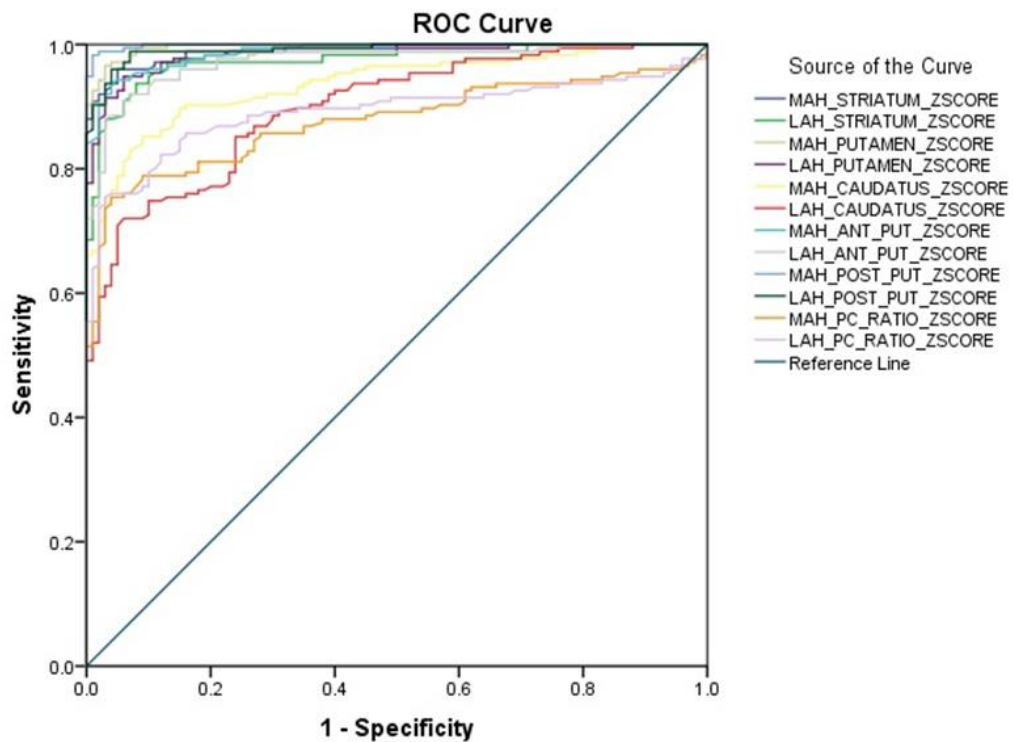
Dopo aver diviso il campione in base all'età mediana (70 anni), abbiamo valutato se vi fossero differenze cliniche tra i due sottogruppi. Tra i pazienti PD, i punteggi alla scala UPDRS-III sono risultati sovrapponibili tra i pazienti al di sopra e al di sotto dei 70 anni. Analogamente, il punteggio alla scala Hoehn & Yahr non ha mostrato significative differenze. Infine, la durata dei sintomi prima dell'effettuazione della DaT SPECT risultava simile nei due gruppi. I pazienti PD più anziani hanno mostrato una maggior frequenza di RBD, e una percentuale più elevata di assunzione di psicofarmaci (nessuno dei quali somministrato come trattamento per la sottostante patologia). Per quanto riguarda il gruppo ET, né la frequenza di pazienti di sesso femminile né quella di pazienti che assumevano psicofarmaci era significativamente differente nei due sottogruppi di età.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients with (A) Parkinson's Disease (PD) and (B) Essential Tremor (ET) altogether and grouped by median age.

A)	PD			
	All PD (n=175)	50-69 years (n=84)	70-84 years (n=91)	<i>p-value</i>
Females	70 (40.0%)	32 (38.1%)	38 (41.8%)	0.646
MDS-UPDRS III score	25.89±0.90	25.62±13.53	26.13±10.18	0.776
Hoehn and Yahr scale				0.282
Stage 1	28 (16.0%)	14 (16.6%)	14 (15.4%)	
Stage 2	138 (78.9%)	68 (81.0%)	70 (76.9%)	
Stage 3	9 (5.1%)	2 (2.4%)	7 (7.7%)	
RBD	57 (32.6%)	19 (22.6%)	38 (41.8%)	0.010
Hyposmia	124 (70.9%)	63 (75.0%)	61 (67.0%)	0.318
CNS-active medications	54 (30.9%)	18 (21.4%)	36 (39.6%)	0.014
Symptoms duration prior DaT SPECT (m)	24.59±29.48	21.39±19.34	27.54±36.29	0.168
B)	ET			
	All ET (n=100)	50-69 years (n=40)	70-84 years (n=60)	<i>p-value</i>
Females	57 (57.0%)	20 (50.0%)	37 (61.7%)	0.304
CNS-active medications	7 (7.0%)	4 (10.0%)	3 (5.0%)	0.433

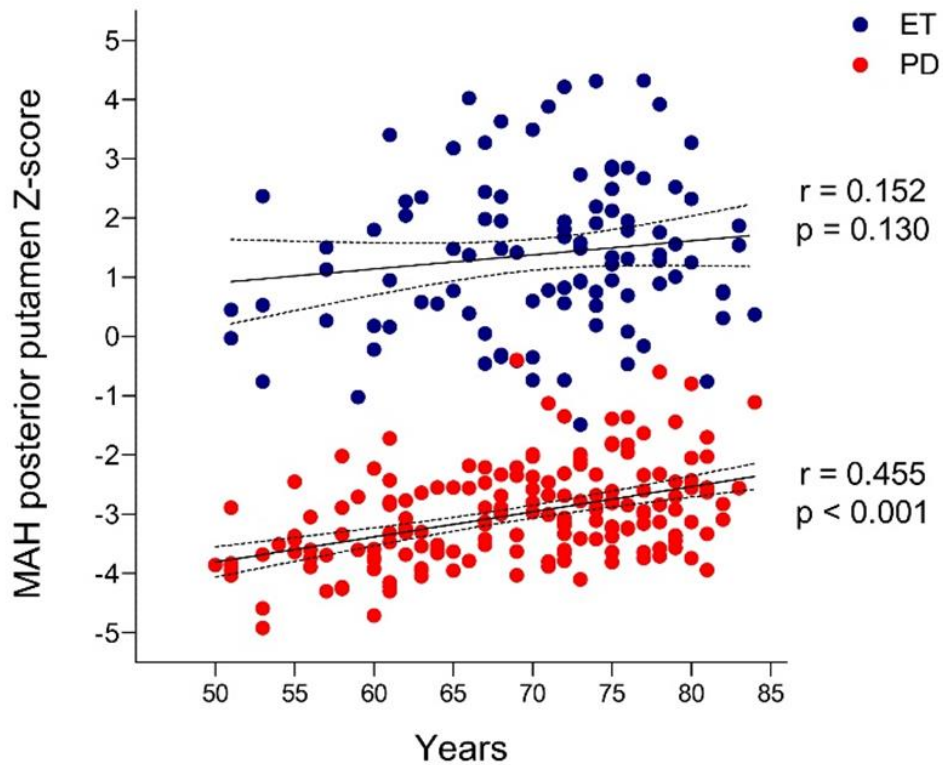
L'analisi delle curve ROC ha mostrato come il parametro maggiormente accurato nella diagnosi differenziale tra PD ed ET fosse il putamen posteriore dell'emisfero maggiormente affetto (Figura 1).

Figure 1. ROC curves of different DaT SPECT-derived semiquantitative parameters for the discrimination between Parkinson's Disease and Essential Tremor.



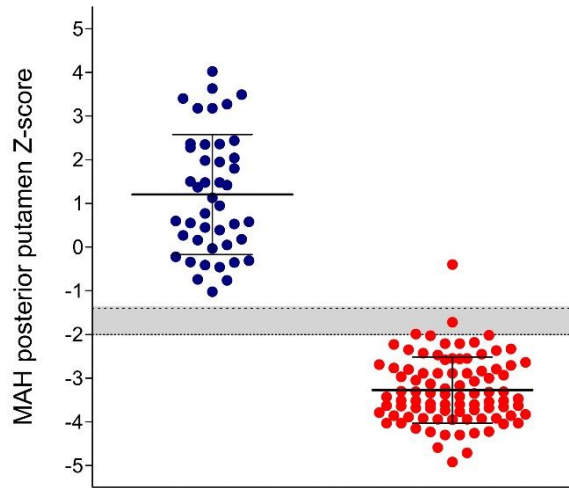
Abbiamo effettuato una correlazione tra i valori di z-score di questo parametro e l'età dei pazienti, per verificare se l'ipotesi di una associazione tra questi due parametri fosse confermata (Figura 2). Quello che è emerso, è che nei pazienti con ET l'andamento degli z-score in base all'età era relativamente stabile ($r=0.152$, $p=0.130$), mentre nei pazienti con PD si osservava una correlazione diretta tra le due variabili statisticamente significative.

Figure 2. Pearson's correlation analysis between age and Z-scores of the posterior putamen of the most affected hemisphere (MAH) in patients with Parkinson's Disease (PD) and Essential Tremor (ET).



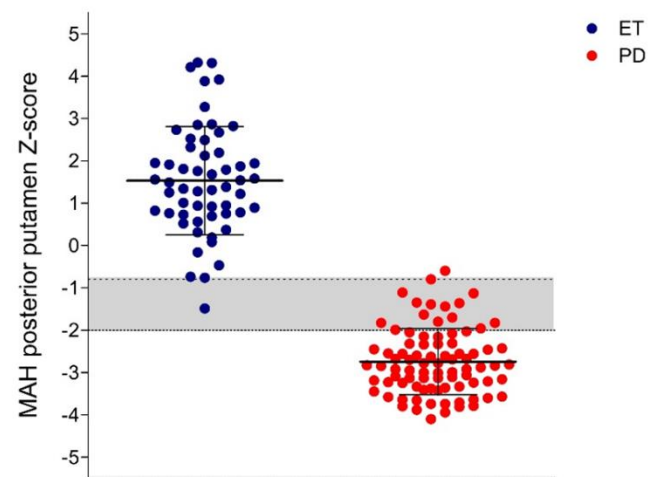
Abbiamo quindi identificato i cut-off ottimali degli z-score di questa struttura substriatale, definiti come quelli con il più alto Youden Index. Nell'intero campione, il miglior cut-off è risultato essere -1.1 z-score, che mostrava un più alto YI rispetto allo standard -2 (0.973 vs 0.897). Nel sottogruppo di pazienti con meno di 70 anni, il cut-off ottimale è risultato -1.4 z-score (YI 1), mentre nei pazienti al di sopra di 70 anni -0.8 z-score (YI 0.961).

A) Age 50-69 years



AUC 0.999 (95% CI 0.996-1.000)
Most accurate cut-off -1.4

B) Age 70-84 years



AUC 0.998 (95% CI 0.994-1.000)
Most accurate cut-off -0.8

In entrambi i casi questi valori si sono dimostrati più accurati rispetto a -2 z-score, mostrando una maggior sensibilità senza una rilevante riduzione della specificità.

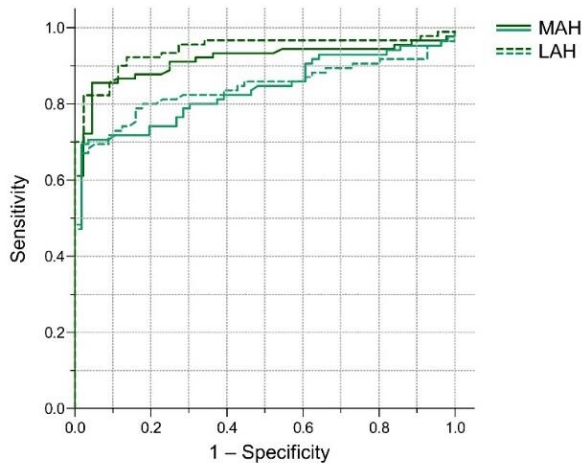
Table 3. Diagnostic accuracy of Z-score cut-offs for the MAH posterior putamen SBR at DaT SPECT in discriminating between Parkinson's Disease (PD) and Essential Tremor (PD) patients altogether (A) and grouped by median age (B-C).

A)		All patients (n=275)			
AUC (95% CI)	Z-score	Sensitivity	Specificity	Youden's Index	
0.999 (0.997-1.000)	-2	0.897	1.000	0.897	
	-1.1	0.983	0.990	0.973	
B)		PD (n=84) and ET (n=40) patients aged 50-69 years			
AUC (95% CI)	Z-score	Sensitivity	Specificity	Youden's Index	
0.999 (0.996-1.000)	-2	0.967	1.000	0.967	
	-1.4	1.000	1.000	1.000	
C)		PD (n=91) and ET (n=60) patients aged 70-84 years			
AUC (95% CI)	Z-score	Sensitivity	Specificity	Youden's Index	
0.998 (0.995-1.000)	-2	0.917	1.000	0.917	
	-0.8	0.983	0.978	0.961	

Abbreviations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

Per quanto riguarda il rapporto putamen/caudato, la sua accuratezza diagnostica si è rivelata significativamente più elevata nei pazienti al di sotto dei 70 anni (AUC 0.945) rispetto all'altro sottogruppo (AUC 0.858, $p = 0.005$).

C) Age 50-69 years (dark) and 70-84 years (light)



D) Whole sample

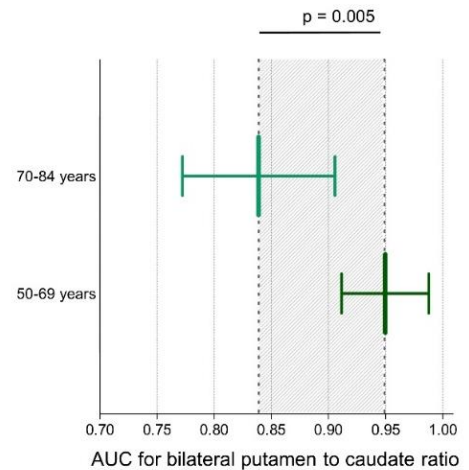


Table 4. Diagnostic accuracy of Z-score cut-offs for bilateral putamen to caudate ratio measures at DaT SPECT in discriminating between Parkinson's Disease (PD) and Essential Tremor (PD) patients altogether (A) and grouped by median age (B-C).

A) All patients (n=275)				
Z-score	AUC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	Youden's Index
-1.8 (MAH)	0.876 (0.835-0.918)	0.754	0.960	0.714
-1 (LAH)	0.891 (0.851-0.931)	0.754	0.970	0.724

B) PD (n=84) and ET (n=40) patients aged 50-69 years				
Z-score	AUC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	Youden's Index
-1.6 (MAH)	0.938 (0.884-0.993)	0.883	1.000	0.883
-1 (LAH)	0.951 (0.902-1.000)	0.950	0.900	0.850

C) PD (n=91) and ET (n=60) patients aged 70-84 years				
Z-score	AUC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	Youden's Index
-1.8 (MAH)	0.844 (0.768-0.920)	0.700	0.956	0.656
-1.5 (LAH)	0.875 (0.804-0.946)	0.700	1.000	0.700

Abbreviations: AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

Capitolo 3

DISCUSSIONE

La necessità di considerare cut-off meno conservativi per la classificazione della DaT SPECT è coerente con gli unici due tentativi precedenti di indagare i cut-off per la quantificazione della DaT SPECT in pazienti con malattie da corpi di Lewy, senza distinzione tra PD e DLB, o su un campione più piccolo di pazienti con DLB (76) (77). Un solo studio pubblicato da Neill et al. ha esaminato retrospettivamente i risultati della semiquantificazione della DaT SPECT di pazienti inviati a una clinica per disturbi del movimento o arruolati in trial clinici rispetto a scansioni normali (definite come "non-PD" e "non-DLB") (76). Neil e colleghi hanno identificato il putamen posteriore con un cut-off di z-score di -1,8 come parametro più accurato per distinguere i pazienti con sindromi parkinsoniane neurodegenerative rispetto a soggetti con scansione normale.

Il nostro studio estende la necessità di considerare cut-off meno conservativi rispetto a gruppi di pazienti ben definiti che, come avviene nella routine clinica reale, sono rappresentati da pazienti con ET piuttosto che da controlli normali, e di valutare l'eventuale correlazione tra i suddetti valori e l'età dei pazienti. I risultati ottenuti forniscono evidenze su:

1. La necessità generale di adottare cut-off meno conservativi per lo z-score di SBR nella DaT SPECT (rispetto al comune cut-off arbitrario di -2 z-score) per la diagnosi differenziale tra PD rispetto al suo confronto naturale ET.
2. L'importanza di considerare diversi parametri di semiquantificazione e cut-off per lo z-score in seguito all'utilizzo di imaging DaT SPECT nel sospetto di PD in base all'età dei pazienti.
3. L'utilità del PCR per supportare la diagnosi di PD, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia e nei pazienti più giovani.

Nello specifico, nelle analisi effettuate sull'intero campione, un cut-off di z-score di -1.1 per il putamen posteriore del MAH è stato identificato come il più accurato

per confermare la diagnosi di PD. Questo cut-off ha permesso di ottenere un aumento della sensibilità rispetto a uno z-score di -2 (da 0.897 a 0.983) mantenendo una specificità comparabile (0.990 contro 1). Inoltre, in seguito alla divisione del campione in due sottogruppi in base all'età, è stata dimostrata la presenza di un cut-off ottimale di z-score per pazienti di età compresa tra i 50 e i 69 anni di -1.4, e di -0.8 per i pazienti over 70. Entrambi i valori di z-score per il putamen posteriore del MAH sono molto più sensibili rispetto a -2, senza una riduzione significativa della specificità del test, confermando la correlazione tra età e accuratezza diagnostica supposta. Nel gruppo di pazienti più giovani si è, inoltre, evidenziata la maggiore accuratezza diagnostica del PCR (AUC 0.945) rispetto all'altro sottogruppo (AUC 0.858, $p = 0.005$).

3.1 Implicazioni per la semiquantificazione della DaT SPECT in contesti clinici e di ricerca

Nonostante una vasta letteratura riguardi gli algoritmi e il valore aggiunto della semiquantificazione delle immagini DaT SPECT, non esistono attualmente indicazioni precise sui cut-off di z-score da utilizzare per ottimizzare l'accuratezza diagnostica per PD e altre sindromi parkinsoniane, nella pratica clinica (16) (76) (77) (78). Questa mancanza di indicazioni è dovuta all'assenza di studi mirati a identificare i parametri più accurati o la combinazione di parametri e relativi cut-off di z-score (16) (76) (77) (78). Tuttavia, questa lacuna metodologica è ancora più sorprendente considerando che la stragrande maggioranza degli studi a favore dell'uso clinico della semiquantificazione ha concluso che il software per la misurazione oggettiva delle immagini DaT SPECT è particolarmente utile per lettori non esperti (50). Di fatto, i lettori non esperti necessitano maggiormente di indicazioni sui cut-off e sull'interpretazione dei risultati della semiquantificazione, anche per evitare di introdurre bias legati ai limiti e alle insidie potenzialmente associati alla semiquantificazione. Quindi, l'utilizzo di parametri standardizzati sensibili oltre che specifici permette di migliorare l'accuratezza diagnostica in caso di lettori meno esperti. Questo aspetto offre inoltre un vantaggio nella diagnosi di

eventuali casi borderline, grazie alla presenza di valori discriminanti esami patologici da non patologici.

Come menzionato, in assenza di valori stabiliti sperimentalmente, in passato sono stati proposti e ampiamente utilizzati cut-off di z-score piuttosto conservativi come -2, o addirittura -2,5, per la classificazione delle immagini DaT SPECT, indipendentemente dall'ipotesi clinica (76) (77) (78) (79) (83) (84). Questa scelta è stata giustificata dalla necessità di bilanciare il compromesso tra sensibilità e specificità, privilegiando una maggiore specificità nella routine clinica, in assenza di trattamenti modificanti la malattia per le sindromi parkinsoniane neurodegenerative (76) (77) (78) (84). I risultati ottenuti dimostrano che l'uso di cut-off meno conservativi nei pazienti con PD, oltre che aumentare la sensibilità del test, a pari specificità, permettono di ottenere una diagnosi precoce rispetto ai gold standard attuali. Infatti, i pazienti arruolati nel nostro studio sono stati sottoposti a DaT SPECT in fase precoce di malattia, avendo effettuato l'esame in fase di sospetta sindrome extrapiramidale e avendo poi avuto conferma di malattia nel follow up. Quindi, grazie alla semiquantificazione e all'utilizzo di indicatori precoci, sensibili e specifici, si potrebbe non precludere a pazienti che ancora non presentano una chiara evidenza clinica di malattia, ma che mostrano già alterazioni precoci alla DaT SPECT, l'arruolamento all'interno di trial farmacologici. L'utilizzo di cut-off standardizzati che consentano di identificare la diagnosi fino a due anni prima rispetto ai gold standards attuali, migliorerebbe così l'efficacia degli interventi terapeutici sperimentali e, potenzialmente, modificherebbe il decorso della malattia stessa. Questo aspetto risulta particolarmente interessante, essendo in aumento i trial clinici per terapie sintomatiche oltre che terapie modificanti la malattia (DTM).

Va notato che i cut-off arbitrariamente stabiliti di -2 z-score sono stati utilizzati anche in ambito di ricerca, influenzando inevitabilmente i risultati di numerosi studi metodologici ben progettati che miravano a valutare altri aspetti della procedura di semiquantificazione (ad esempio, il numero minimo di controlli per costruire un dataset di normalità; il confronto tra diversi software, ecc.) (76) (77) (78) (83). Infine, il cut-off di -2 z-score (o -2 SD) è stato anche considerato in studi e trial

clinici incentrati su pazienti con disturbi del comportamento del sonno REM (RBD) o, più in generale, su PD prodromico, inclusi i criteri della Movement Disorder Society per il PD prodromico (85) (86). L'utilizzo e l'applicabilità di cut-off meno conservativi dovrebbe quindi essere approfondito anche in questi scenari.

3.2 Implicazioni per l'uso clinico del rapporto tra putamen e caudato

Un ulteriore aspetto pratico che emerge dal presente studio riguarda la diversa accuratezza e rilevanza del PCR nei pazienti con PD in base all'età. Abbiamo esplorato i cut-off più accurati per lo z-score del PCR nei pazienti con PD, suddividendoli in un sottogruppo di età compresa tra i 50 e 69 anni e un sottogruppo tra i 70 e 84 anni. Il PCR è generalmente considerato un parametro utile per rilevare la presenza di neurodegenerazione dopaminergica, soprattutto nei casi iniziali e borderline. Infatti, nelle fasi precoci di malattia, il putamen è coinvolto inizialmente nella sua parte posteriore, poi in quella anteriore, e solo successivamente vengono interessati i nuclei caudati, per cui il rapporto PCR risulta alterato. È inoltre utilizzato come indicatore di progressione della malattia e per porre in diagnosi differenziale ET e PD. Quello che si è notato è la maggiore accuratezza diagnostica del parametro PCR nei soggetti under 70 (AUC 0.945), rispetto all'altro gruppo (AUC 0.858, $p=0,05$), con associato un aumento della sensibilità. Il cut-off più accurato per lo z-score è diverso nei due sottogruppi di pazienti con PD, sostenendo ulteriormente la necessità generale di adattare la scelta del cut-off in base all'età. Questo risultato testimonia anche che i pazienti con PD di diversa età mostrano variabilità a livello delle strutture striatali per quanto riguarda la degenerazione dopaminergica. Infatti, la progressione della malattia è in genere più lenta e asimmetrica nel soggetto giovane, con conseguente riduzione del rapporto putamen/caudato (87) (88) (89). Questo aspetto, unito alla possibile maggiore neuroplasticità e riserva dopaminergica nei soggetti under 70 rende ragione della differenza dei valori di PCR tra i due gruppi, nonostante non ci sia una rilevante

discrepanza per quanto riguarda la clinica (che può essere determinata biologicamente dallo z-score del putamen o del putamen posteriore) e la durata della malattia.

3.3 Conclusioni

Al fine del nostro studio, abbiamo utilizzato uno strumento di semiquantificazione specifico con un database di soggetti sani predefinito. Sebbene siano stati impiegati lo stesso algoritmo di acquisizione e ricostruzione e gli stessi parametri usati nella raccolta del dataset normale, è prevedibile che il dataset dei controlli influenzi lo z-score di SBR. Pertanto, stiamo attualmente lavorando per analizzare i possibili risultati, utilizzando tool di validazione diversi. Questo sforzo mira a garantire che i nostri risultati non solo siano affidabili, ma anche riproducibili in vari contesti di analisi.

Inoltre, nonostante abbiamo implementato un approccio di validazione interna, ciò non sostituisce la necessità di verificare l'efficacia diagnostica dei cut-off identificati su un campione più diversificato e rappresentativo. Per questo motivo, sarà indispensabile testare i cut-off identificati su un gruppo più ampio e indipendente di pazienti. La validazione in una coorte più ampia potrebbe offrire ulteriori prove della robustezza dei nostri risultati e della loro applicabilità nel contesto clinico.

Nonostante i limiti sopra menzionati, il nostro studio ha evidenziato un aumento significativo dell'efficacia diagnostica attraverso l'adattamento dei cut-off di z-score in base all'età del paziente e del rapporto tra putamen e caudato (PCR). Questa personalizzazione dei cut-off si traduce in una gestione diagnostica più accurata, soprattutto in casi borderline, dove è di fondamentale importanza la possibilità di potersi affidare a un valore diagnostico standardizzato. Inoltre, disporre di strumenti diagnostici più affinati offre un vantaggio evidente nella pratica clinica quotidiana soprattutto per i lettori meno esperti.

Dal punto di vista dell'impatto sulla ricerca clinica, l'aumento della sensibilità a parità di specificità è cruciale. Questa strategia potrebbe prevenire l'esclusione di pazienti dai trial farmacologici, un aspetto essenziale considerando che i nostri pazienti sono stati arruolati in fase precoce di malattia. Questo aspetto è particolarmente rilevante poiché offre la possibilità di esplorare nuove terapie in una fase in cui i pazienti possono trarne maggiori benefici. Ciò potrebbe non solo migliorare la loro qualità di vita, ma anche fornire dati preziosi per la comprensione dell'evoluzione della malattia e dell'efficacia dei trattamenti in fase precoce.

Per concludere, i cut-off meno conservativi identificati potrebbero non avere la stessa accuratezza quando la DaT SPECT viene utilizzata per la diagnosi differenziale tra PD e altre entità cliniche complesse e talvolta poco definite. Infatti, è stato descritto che il legame del ligando DAT può risultare normale, ma talvolta anche leggermente diminuito, nei pazienti con parkinsonismo vascolare (eccetto nei casi in cui un infarto coinvolga direttamente una struttura striatale) (26) (27) (16) (90) (91). In prospettiva futura, sarà quindi fondamentale testare l'applicabilità delle nostre scoperte ad altre sindromi parkinsoniane, in modo da ottenere informazioni utili per ampliare le applicazioni cliniche e migliorare ulteriormente le strategie diagnostiche e terapeutiche.

Bibliografia

1. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS / MDS - ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. gennaio 2013;20(1):16–34.
2. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 29 gennaio 2013;80(5):496–503.
3. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria: MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP. *Mov Disord*. giugno 2017;32(6):853–64.
4. Booij J, Knol RJJ. SPECT imaging of the dopaminergic system in (premotor) Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13:S425–8.
5. Thobois S, Jahanshahi M, Pinto S, Frackowiak R, Limousin-Dowsey P. PET and SPECT functional imaging studies in Parkinsonian syndromes: from the lesion to its consequences. *NeuroImage*. settembre 2004;23(1):1–16.
6. Bagetta V, Ghiglieri V, Sgobio C, Calabresi P, Picconi B. Synaptic dysfunction in Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans*. 1 aprile 2010;38(2):493–7.
7. Van Laere K, Varrone A, Booij J, Vander Borght T, Nobili F, Kapucu ÖL, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT/PET using dopamine D2 receptor ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. febbraio 2010;37(2):434–42.
8. Darcourt J, Booij J, Tatsch K, Varrone A, Vander Borght T, Kapucu ÖL, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using ¹²³I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. febbraio 2010;37(2):443–50.
9. Djang DSW, Janssen MJR, Bohnen N, Booij J, Henderson TA, Herholz K, et al. SNM Practice Guideline for Dopamine Transporter Imaging with ¹²³I-Ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med*. gennaio 2012;53(1):154–63.
10. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease: MDS-PD Clinical Diagnostic Criteria. *Mov Disord*. ottobre 2015;30(12):1591–601.
11. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 11 febbraio 2020;323(6):548.
12. Simuni T, Chahine LM, Poston K, Brumm M, Buracchio T, Campbell M, et al. A biological definition of neuronal α -synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol*. febbraio 2024;23(2):178–90.

13. Kaasinen V, Vahlberg T. Striatal dopamine in Parkinson disease: A meta-analysis of imaging studies. *Ann Neurol.* dicembre 2017;82(6):873–82.
14. Ribeiro MJ, Vidailhet M, Loc'h C, Dupel C, Nguyen JP, Ponchant M, et al. Dopaminergic Function and Dopamine Transporter Binding Assessed With Positron Emission Tomography in Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 1 aprile 2002;59(4):580.
15. Eshuis SA, Maguire RP, Leenders KL, Jonkman S, Jager PL. Comparison of FP-CIT SPECT with F-DOPA PET in patients with de novo and advanced Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* febbraio 2006;33(2):200–9.
16. Morbelli S, Esposito G, Arbizu J, Barthel H, Boellaard R, Bohnen NI, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for dopaminergic imaging in Parkinsonian syndromes 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* luglio 2020;47(8):1885–912.
17. Booij J, Kemp P. Dopamine transporter imaging with [123I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* febbraio 2008;35(2):424–38.
18. Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, Lampl Y, Hellmann M, Djaldetti R. [¹²³I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord.* aprile 2006;21(4):510–4.
19. Koch W, Bartenstein P, La Fougère C. Radius dependence of FP-CIT quantification: a Monte Carlo-based simulation study. *Ann Nucl Med.* febbraio 2014;28(2):103–11.
20. Tissingh G, Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Janssen AG, van Royen EA, et al. Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naive Parkinson's disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* luglio 1998;39(7):1143–8.
21. Marshall VL, Reiningner CB, Marquardt M, Patterson J, Hadley DM, Oertel WH, et al. Parkinson's disease is overdiagnosed clinically at baseline in diagnostically uncertain cases: A 3-year European multicenter study with repeat [¹²³I]FP-CIT SPECT. *Mov Disord.* 15 marzo 2009;24(4):500–8.
22. Catafau AM, Tolosa E. Impact of dopamine transporter SPECT using ¹²³I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* ottobre 2004;19(10):1175–82.
23. Arnaldi D, De Carli F, Picco A, Ferrara M, Accardo J, Bossert I, et al. Nigro-caudate dopaminergic deafferentation: a marker of REM sleep behavior disorder? *Neurobiol Aging.* dicembre 2015;36(12):3300–5.

24. Felicio AC, Godeiro-Junior C, Moriyama TS, Shih MC, Hoexter MQ, Borges V, et al. Degenerative parkinsonism in patients with psychogenic parkinsonism: A dopamine transporter imaging study. *Clin Neurol Neurosurg.* maggio 2010;112(4):282–5.
25. Brigo F, Marinella A, Erro R, Tinazzi M. [¹²³I] FP - CIT SPECT (Da TSCAN) may be a useful tool to differentiate between P arkinson’s disease and vascular or drug-induced parkinsonisms: a meta-analysis. *Eur J Neurol.* novembre 2014;21(11):1369.
26. Benítez-Rivero S, Marín-Oyaga VA, García-Solís D, Huertas-Fernández I, García-Gómez FJ, Jesús S, et al. Clinical features and ¹²³ I-FP-CIT SPECT imaging in vascular parkinsonism and Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* febbraio 2013;84(2):122–9.
27. Vizcarra JA, Lang AE, Sethi KD, Espay AJ. Vascular P arkinsonism: D econstructing a S yndrome. *Mov Disord.* giugno 2015;30(7):886–94.
28. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* agosto 2013;12(8):822–38.
29. Jellinger KA. The neuropathologic diagnosis of secondary parkinsonian syndromes. *Adv Neurol.* 1996;69:293–303.
30. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 4 luglio 2017;89(1):88–100.
31. McKeith I, O’Brien J, Walker Z, Tatsch K, Boonij J, Darcourt J, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol.* aprile 2007;6(4):305–13.
32. Thomas AJ, Attems J, Colloby SJ, O’Brien JT, McKeith I, Walker R, et al. Autopsy validation of ¹²³ I-FP-CIT dopaminergic neuroimaging for the diagnosis of DLB. *Neurology.* 17 gennaio 2017;88(3):276–83.
33. Pirker W, Holler I, Gerschlager W, Asenbaum S, Zettinig G, Brücke T. Measuring the rate of progression of Parkinson’s disease over a 5-year period with β-CIT SPECT. *Mov Disord.* novembre 2003;18(11):1266–72.
34. Van Der Zande JJ, Boonij J, Scheltens P, Raijmakers PGHM, Lemstra AW. [¹²³I]FP-CIT SPECT scans initially rated as normal became abnormal over time in patients with probable dementia with Lewy bodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* giugno 2016;43(6):1060–6.

35. Nobili F, Arnaldi D, Morbelli S. Is dopamine transporter invariably impaired at the time of diagnosis in dementia with Lewy bodies? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. giugno 2016;43(6):1056–9.
36. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, et al. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain*. agosto 2013;136(8):2419–31.
37. Cilia R, Marotta G, Belletti A, Siri C, Pezzoli G. Reversible dopamine transporter reduction in drug-induced parkinsonism. *Mov Disord*. aprile 2014;29(4):575–7.
38. for the EANM-EAN Task Force for the recommendation of FDG PET for Dementing Neurodegenerative Disorders, Walker Z, Gandolfo F, Orini S, Garibotto V, Agosta F, et al. Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. luglio 2018;45(9):1534–45.
39. Orimo S, Suzuki M, Inaba A, Mizusawa H. ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. giugno 2012;18(5):494–500.
40. Rinne JO, Laine M, Kaasinen V, Norvasuo-Heilä MK, Någren K, Helenius H. Striatal dopamine transporter and extrapyramidal symptoms in frontotemporal dementia. *Neurology*. 28 maggio 2002;58(10):1489–93.
41. Morgan S, Kemp P, Booij J, Costa DC, Padayachee S, Lee L, et al. Differentiation of frontotemporal dementia from dementia with Lewy bodies using FP-CIT SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. novembre 2012;83(11):1063–70.
42. Miyoshi M, Shinotoh H, Wszolek ZK, Strongosky AJ, Shimada H, Arakawa R, et al. In vivo detection of neuropathologic changes in presymptomatic MAPT mutation carriers: A PET and MRI study. *Parkinsonism Relat Disord*. luglio 2010;16(6):404–8.
43. Kishore A, Wszolek ZK, Snow BJ, De La Fuente-Fernandez R, Arwert F, Wijker M, et al. Presynaptic nigrostriatal function in genetically tested asymptomatic relatives from the pallido-ponto-nigral degeneration family. *Neurology*. dicembre 1996;47(6):1588–90.
44. Tiraboschi P, Corso A, Guerra UP, Nobili F, Piccardo A, Calcagni ML, et al. ¹²³I-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)- N -(3-fluoropropyl) nortropine single photon emission computed tomography and ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in differentiating dementia with lewy bodies from other dementias: A comparative study. *Ann Neurol*. settembre 2016;80(3):368–78.

45. Tossici-Bolt L, Dickson JC, Sera T, Booij J, Asenbaun-Nan S, Bagnara MC, et al. [123I]FP-CIT ENC-DAT normal database: the impact of the reconstruction and quantification methods. *EJNMMI Phys.* dicembre 2017;4(1):8.
46. Arnaldi D, Campus C, Ferrara M, Famà F, Picco A, De Carli F, et al. What predicts cognitive decline in de novo Parkinson's disease? *Neurobiol Aging.* giugno 2012;33(6):1127.e11-1127.e20.
47. Seibyl JP, Marek K, Sheff K, Zoghbi S, Baldwin RM, Charney DS, et al. Iodine-123-beta-CIT and iodine-123-FPCIT SPECT measurement of dopamine transporters in healthy subjects and Parkinson's patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* settembre 1998;39(9):1500–8.
48. Laruelle M, Wallace E, Seibyl JP, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, et al. Graphical, Kinetic, and Equilibrium Analyses of in vivo [¹²³I]β-CIT Binding to Dopamine Transporters in Healthy Human Subjects. *J Cereb Blood Flow Metab.* novembre 1994;14(6):982–94.
49. Seibyl JP, Marek K, Sheff K, Baldwin RM, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, et al. Test/retest reproducibility of iodine-123-betaCIT SPECT brain measurement of dopamine transporters in Parkinson's patients. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* settembre 1997;38(9):1453–9.
50. Booij J, Dubroff J, Pryma D, Yu J, Agarwal R, Lakhani P, et al. 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.* novembre 2017;58(11):1821–6.
51. Booij J, Habraken JB, Bergmans P, Tissingh G, Winogrodzka A, Wolters EC, et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-FP-CIT SPECT in healthy controls and patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* novembre 1998;39(11):1879–84.
52. Kuo PH, Lei HH, Avery R, Krupinski EA, Bauer A, Sherman S, et al. Evaluation of an Objective Striatal Analysis Program for Determining Laterality in Uptake of 123I-Ioflupane SPECT Images: Comparison to Clinical Symptoms and to Visual Reads. *J Nucl Med Technol.* 1 giugno 2014;42(2):105–8.
53. Calvini P, Rodriguez G, Inguglia F, Mignone A, Guerra UP, Nobili F. The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* agosto 2007;34(8):1240–53.
54. Matesan M, Gaddikeri S, Longfellow K, Miyaoka R, Elojeimy S, Elman S, et al. I-123 DaTscan SPECT Brain Imaging in Parkinsonian Syndromes: Utility of the Putamen-to-Caudate Ratio. *J Neuroimaging.* novembre 2018;28(6):629–34.

55. Zubal IG, Early M, Yuan O, Jennings D, Marek K, Seibyl JP. Optimized, Automated Striatal Uptake Analysis Applied to SPECT Brain Scans of Parkinson's Disease Patients. *J Nucl Med*. 1 giugno 2007;48(6):857–64.
56. Morton RJ, Guy MJ, Clauss R, Hinton PJ, Marshall CA, Clarke EA. Comparison of different methods of DaTSCAN quantification: *Nucl Med Commun*. dicembre 2005;26(12):1139–46.
57. Nobili F, Naseri M, De Carli F, Asenbaum S, Booij J, Darcourt J, et al. 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*. aprile 2013;40(4):565–73.
58. Iida H, Narita Y, Kado H, Kashikura A, Sugawara S, Shoji Y, et al. Effects of scatter and attenuation correction on quantitative assessment of regional cerebral blood flow with SPECT. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. gennaio 1998;39(1):181–9.
59. Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Erlandsson K, Varrone A, Tatsch K, et al. The impact of reconstruction method on the quantification of DaTSCAN images. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. gennaio 2010;37(1):23–35.
60. Koch W, Radau PE, Münzing W, Tatsch K. Cross-camera comparison of SPECT measurements of a 3-D anthropomorphic basal ganglia phantom. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 17 aprile 2006;33(4):495–502.
61. Tinaz S, Chow C, Kuo PH, Krupinski EA, Blumenfeld H, Louis ED, et al. Semiquantitative Analysis of Dopamine Transporter Scans in Patients With Parkinson Disease. *Clin Nucl Med*. gennaio 2018;43(1):e1–7.
62. Kuo PH, Eshghi N, Tinaz S, Blumenfeld H, Louis ED, Zubal G. Optimization of Parameters for Quantitative Analysis of ¹²³I-Ioflupane SPECT Images for Monitoring Progression of Parkinson Disease. *J Nucl Med Technol*. marzo 2019;47(1):70–4.
63. Tossici-Bolt L, Hoffmann SMA, Kemp PM, Mehta RL, Fleming JS. Quantification of [123I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. dicembre 2006;33(12):1491–9.
64. Hsu CC, Chang YH, Lin WC, Tang SW, Wang PW, Huang YC, et al. The Feasibility of Using CT-Guided ROI for Semiquantifying Striatal Dopamine Transporter Availability in a Hybrid SPECT/CT System. *Sci World J*. 2014;2014:1–9.
65. Hirschauer TJ, Adeli H, Buford JA. Computer-Aided Diagnosis of Parkinson's Disease Using Enhanced Probabilistic Neural Network. *J Med Syst*. novembre 2015;39(11):179.

66. Rahmim A, Salimpour Y, Jain S, Blinder SAL, Klyuzhin IS, Smith GS, et al. Application of texture analysis to DAT SPECT imaging: Relationship to clinical assessments. *NeuroImage Clin.* febbraio 2016;12:e1–9.
67. Mozley PD, Schneider JS, Acton PD, Plössl K, Stern MB, Siderowf A, et al. Binding of [^{99m}Tc]TRODAT-1 to dopamine transporters in patients with Parkinson’s disease and in healthy volunteers. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* aprile 2000;41(4):584–9.
68. Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Booij J, Ziebell M, Morbelli S, et al. The impact of reconstruction and scanner characterisation on the diagnostic capability of a normal database for [¹²³I]FP-CIT SPECT imaging. *EJNMMI Res.* dicembre 2017;7(1):10.
69. Varrone A, Dickson JC, Tossici-Bolt L, Sera T, Asenbaum S, Booij J, et al. 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.* gennaio 2013;40(2):213–27.
70. Marek K, Jennings D, Lasch S, Siderowf A, Tanner C, Simuni T, et al. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol.* dicembre 2011;95(4):629–35.
71. Simuni T, Siderowf A, Lasch S, Coffey CS, Caspell-Garcia C, Jennings D, et al. Longitudinal Change of Clinical and Biological Measures in Early Parkinson’s Disease: Parkinson’s Progression Markers Initiative Cohort. *Mov Disord.* maggio 2018;33(5):771–82.
72. Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, De Bruin K, Van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I]-FP-CIT SPECT imaging: The [¹²³I]-FP-CIT study group. *Mov Disord.* maggio 2000;15(3):503–10.
73. Söderlund TA, Dickson JC, Prvulovich E, Ben-Haim S, Kemp P, Booij J, et al. Value of Semiquantitative Analysis for Clinical Reporting of ¹²³I-2-β-Carbomethoxy-3β-(4-Iodophenyl)- N -(3-Fluoropropyl)Nortropane SPECT Studies. *J Nucl Med.* maggio 2013;54(5):714–22.
74. Brogley JE. DaTQUANT: The Future of Diagnosing Parkinson Disease. *J Nucl Med Technol.* marzo 2019;47(1):21–6.
75. Pencharz DR, Hanlon P, Chakravartty R, Navalkisoor S, Quigley AM, Wagner T, et al. Automated quantification with BRASS reduces equivocal reporting of DaTSCAN (123I-FP-CIT) SPECT studies. *Nucl Med Rev.* 31 luglio 2014;17(2):65–9.
76. Neill M, Fisher JM, Brand C, Lei H, Sherman SJ, Chou YH, et al. Practical Application of DaTQUANT with Optimal Threshold for Diagnostic Accuracy

- of Dopamine Transporter SPECT. Tomography. 18 dicembre 2021;7(4):980–9.
77. Maltais DD, Jordan LG, Min HK, Miyagawa T, Przybelski SA, Lesnick TG, et al. Confirmation of ¹²³I-FP-CIT SPECT Quantification Methods in Dementia with Lewy Bodies and Other Neurodegenerative Disorders. *J Nucl Med.* novembre 2020;61(11):1628–35.
 78. Roberts G, Lloyd JJ, Petrides GS, Donaghy PC, Kane JPM, Durcan R, et al. ¹²³I-FP-CIT striatal binding ratios do not decrease significantly with age in older adults. *Ann Nucl Med.* giugno 2019;33(6):434–43.
 79. Schmitz-Steinkrüger H, Lange C, Apostolova I, Amthauer H, Lehnert W, Klutmann S, et al. Impact of the size of the normal database on the performance of the specific binding ratio in dopamine transporter SPECT. *EJNMMI Phys.* dicembre 2020;7(1):34.
 80. Miyamoto T, Miyamoto M, Numahata K, Onoue H, Akaiwa Y, Sairenchi T. Reduced dopamine transporter binding predicts early transition to Lewy body disease in Japanese patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol Sci.* luglio 2020;414:116821.
 81. Matesan M, Gaddikeri S, Longfellow K, Miyaoka R, Elojeimy S, Elman S, et al. I-123 DaTscan SPECT Brain Imaging in Parkinsonian Syndromes: Utility of the Putamen-to-Caudate Ratio. *J Neuroimaging.* novembre 2018;28(6):629–34.
 82. Lanfranchi F, Arnaldi D, Miceli A, Mattioli P, D’Amico F, Raffa S, et al. Different z-score cut-offs for striatal binding ratio (SBR) of DaT SPECT are needed to support the diagnosis of Parkinson’s Disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* marzo 2023;50(4):1090–102.
 83. Miyagawa T, Przybelski SA, Maltais D, Min HK, Jordan L, Lesnick TG, et al. The value of multimodal imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in differential diagnosis of dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease dementia. *Neurobiol Aging.* marzo 2021;99:11–8.
 84. Morbelli S, Arnaldi D, Cella E, Raffa S, Donegani MI, Capitanio S, et al. Striatal dopamine transporter SPECT quantification: head-to-head comparison between two three-dimensional automatic tools. *EJNMMI Res.* dicembre 2020;10(1):137.
 85. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson’s disease: MDS Criteria for Prodromal PD. *Mov Disord.* ottobre 2015;30(12):1600–11.
 86. Iranzo A, Lomeña F, Stockner H, Valldeoriola F, Vilaseca I, Salamero M, et al. Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra

hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol.* novembre 2010;9(11):1070–7.

87. Pasquini J, Durcan R, Wiblin L, Gersel Stockholm M, Rochester L, Brooks DJ, et al. Clinical implications of early caudate dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Amp Psychiatry.* 1 ottobre 2019;90(10):1098.
88. Mendonça MD, Ferreira P, Oliveira F, Barbosa R, Meira B, Costa D, et al. Integrity of dopaminergic terminals in the caudate nucleus is relevant for rest tremor in Parkinson's disease [Internet]. 2024 [citato 12 settembre 2024]. Disponibile su: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.04.04.24305353>
89. Huang WS, Lin SZ, Lin JC, Wey SP, Ting G, Liu RS. Evaluation of early-stage Parkinson's disease with 99mTc-TRODAT-1 imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* settembre 2001;42(9):1303–8.
90. Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, Sadeh M, Lampl Y. 123I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* ottobre 2004;45(10):1688–93.
91. Walker Z, Costa DC, Walker RWH, Lee L, Livingston G, Jaros E, et al. Striatal dopamine transporter in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: A comparison. *Neurology.* 11 maggio 2004;62(9):1568–72.