

Dicembre 1998

Sulle tracce della terminazione sinaptica

L'applicazione della PET e della SPET nei disturbi del movimento oggi permette di svelare le alterazioni delle terminazioni sinaptiche e di ottimizzare la diagnosi e la terapia.

Giovanni Lucignani, Ferruccio Fazio, INB-CNR, Università di Milano, Ospedale H.S. Raffaele, Milano

La diagnosi della malattia di Parkinson si basa sull'osservazione della triade clinica costituita da rigidità, tremore e bradicinesia; l'insorgenza monolaterale dei sintomi e la risposta al trattamento con levodopa rappresentano altri elementi utili per la diagnosi. All'esordio dei sintomi possono sussistere comunque incertezze diagnostiche, in particolare quando sono presenti anche sintomi cerebellari, piramidali, cognitivi e del sistema nervoso autonomo. Osservazioni post-mortem hanno indicato che l'errore diagnostico può riguardare fino al 25% dei soggetti cui era stato diagnosticato il Parkinson.

Nei pazienti con disturbi del movimento, le metodiche **SPET** (tomografia a emissione di singoli fotoni) e **PET** (tomografia a emissione di positroni) permettono di valutare lo stato funzionale neuronale. Questo consente di ottimizzare la diagnosi e di identificare strategie terapeutiche individuali, nonché di caratterizzare con maggiore accuratezza popolazioni di pazienti al fine di creare gruppi omogenei per gli studi clinici.

I primi studi PET e SPET, condotti su pazienti con malattia di Parkinson hanno valutato l'attività funzionale neuronale mediante la misurazione della perfusione e del metabolismo cerebrale regionale.

L'interpretazione dei risultati deve tener presente che le misure del consumo di glucosio e della perfusione riflettono principalmente la funzione delle terminazioni sinaptiche. Pertanto, nei gangli della base, questi parametri si riferiscono soprattutto all'attività sinaptica dei neuroni intrastriatali e, in minor misura, dei neuroni nigrostriatali, piuttosto che dei neuroni efferenti dei gangli della base. Un aumento del metabolismo e del flusso ematico sono stati osservati nel putamen e nel pallido del lato opposto a quello sintomatico dei pazienti con Parkinson iniziale, effetti conseguenti alla ridotta inibizione del sistema dopaminergico nigrostriatale sui neuroni gabaergici che proiettano al pallido. Nello striato è stata osservata una riduzione della perfusione senza alterazione del metabolismo. Tale effetto dipende, probabilmente, dalla diminuzione dell'innervazione dopaminergica dei vasi cerebrali che si riflette a sua volta sulla reattività vascolare, senza alcuna conseguenza per il metabolismo neuronale. Riduzioni della perfusione e del metabolismo sono state osservate nella corteccia frontale controlaterale all'emisoma affetto nei pazienti con Parkinson iniziale. Nei pazienti con malattia di Parkinson e disturbi cognitivi è stata osservata una riduzione globale della perfusione e del

metabolismo cerebrale, correlata al grado di bradicinesia e demenza. Poiché le misurazioni del flusso e del metabolismo non forniscono informazioni sufficientemente specifiche sulle alterazioni dei sistemi neurochimici, l'esame di variabili, quali la sintesi di neurotrasmettitori, il loro rilascio e il legame ai recettori è divenuto l'obiettivo principale delle indagini PET e SPET nella malattia di Parkinson.

La valutazione dell'integrità del sistema dopaminergico nigrostriatale può essere eseguita mediante diverse strategie. Una di queste si basa sulla misurazione dell'accumulo di ^{18}F dopo la somministrazione endovenosa di ^{18}F -L-6-fluoroDOPA. La ^{18}F -L-6-fluoroDOPA si concentra nelle terminazioni sinaptiche dei neuroni nigrostriatali, dove viene successivamente metabolizzata a dopamina, con conseguente concentrazione di ^{18}F nelle vescicole presinaptiche. L'accumulo di ^{18}F nei gangli della base, rilevato mediante PET, riflette quindi l'attività delle decarbossilasi degli aminoacidi aromatici, in funzione della densità delle terminazioni presinaptiche striatali contenenti tali enzimi. Gli studi con ^{18}F -L-6-fluoroDOPA, in soggetti affetti da Parkinson nelle fasi iniziali della malattia, hanno dimostrato una riduzione marcata della captazione di ^{18}F nel putamen controlaterale al lato sintomatico e una riduzione più modesta della captazione di ^{18}F anche nel putamen ipsilaterale e nel caudato controlaterale a quello sintomatico. Tali alterazioni sono correlate all'entità della malattia e alla sua progressione, al grado di bradicinesia e in misura minore di rigidità, ma non all'intensità del tremore. Inoltre, sempre in fase iniziale di malattia, è stato osservato un aumento della captazione di ^{18}F -L-6-fluoroDOPA nel cingolo. Nei pazienti con malattia avanzata si osserva invece una riduzione bilaterale di captazione di ^{18}F nel putamen, più marcata nella porzione posteriore, e nel caudato, e una captazione nel cingolo paragonabile a quella dei soggetti normali.

Parallelamente agli studi con ^{18}F -L-6-fluoroDOPA, per la valutazione della densità dei neuroni nigrostriatali, sono stati sviluppati traccianti, analoghi della cocaina, con un'elevata affinità per i trasportatori della dopamina. Gli studi eseguiti hanno dimostrato che nei pazienti con malattia di Parkinson in stadio II il legame specifico del tracciante è ridotto di oltre l'80% nella porzione posteriore del putamen, mentre nella porzione anteriore del putamen e nel caudato la riduzione è rispettivamente del 65% e di oltre il 40%. Inoltre, anche nei pazienti in stadio I e sintomatologia unilaterale è stata messa in evidenza una riduzione bilaterale dei siti presinaptici di ricaptazione della dopamina prevalente nella porzione posteriore del putamen. Questa è al momento la metodologia più affidabile per gli studi del sistema nigrostriatale.

Lo studio dei recettori del sistema dopaminergico mediante PET e SPET ha riguardato sostanzialmente l'esame dei recettori striatali postsinaptici D_2 e in misura minore, con risultati limitati e quindi non definitivi, dei recettori D_1 . I traccianti utilizzati per lo studio dei recettori D_2 sono derivati delle benzamidi marcate con ^{123}I o dello spiroperidolo marcato con ^{18}F o ^{11}C . Nei pazienti con parkinson in fase iniziale è stato osservato un aumento, seppur modesto, della densità dei recettori D_2 del putamen opposto al lato sintomatico. Tuttavia studi longitudinali condotti su pazienti parkinsoniani hanno anche permesso di dimostrare che, mentre i pazienti con Parkinson iniziale presentano un aumento della densità dei recettori D_2 , la densità dei recettori D_2 diminuisce nelle fasi più

avanzate della malattia, dopo 3-5 anni dall'inizio dello studio. Questo dimostra un adattamento iniziale dei neuroni postsinaptici alla degenerazione dei neuroni nigrostriatali e una successiva desensibilizzazione.

Le applicazioni della metodologia PET e SPET allo studio dei disturbi del movimento potranno in futuro contribuire a chiarire questioni ancora irrisolte, quali l'identificazione precoce della presenza di malattia, la diagnosi differenziale dei disturbi parkinsoniani, la valutazione del grado di progressione della malattia anche in relazione al bilancio delle funzioni pre e postsinaptiche. Sarà inoltre possibile caratterizzare i pazienti in classi omogenee, sulla base della misurazione di variabili neurochimiche e non sulla base di parametri clinici soggetti a differenze di valutazione tra gli osservatori.

Particelle al servizio della medicina

La tomografia a emissione di positroni o PET (positron emission tomography) e la tomografia a emissione di singoli fotoni o SPET (single photon emission tomography) sono metodiche di medicina nucleare che prendono il loro nome dal tipo di radionuclidi utilizzati per ottenere misure e immagini di processi biochimici e fisiologici altrimenti non valutabili nell'uomo in vivo. I radionuclidi sono utilizzati per marcare alcune molecole (zuccheri, aminoacidi, neurotrasmettitori, enzimi e precursori di reazioni neurochimiche) che vengono somministrate in genere per via venosa. La distribuzione nel corpo delle molecole marcate, dette anche radiofarmaci o traccianti, viene rilevata in base alle radiazioni emesse dai radionuclidi.

La SPET utilizza radionuclidi, tra cui il Tecnezio-99 e lo Iodio-123, che decadono emettendo fotoni singoli. Si tratta di una metodica molto diffusa per la semplicità d'uso e i costi contenuti.

La PET si basa sull'uso di radionuclidi, tra cui il Carbonio-11, il Fluoro-18, l'Azoto-13 e l'Ossigeno-15, che decadono emettendo radiazioni corpuscolate, i positroni; dalla reazione di un positrone con un elettrone libero (reazione di annichilazione, ossia trasformazione di materia in energia) origina una coppia di fotoni che sono emessi in direzione opposta. La PET ha un'elevata accuratezza quantitativa: permette di misurare concentrazioni nanomolari di radiofarmaci praticamente senza errore, in volumi di tessuto di pochi millimetri. Per le loro differenti caratteristiche le due metodiche non sono alternative, ma complementari.