

Sistema nazionale
per le linee guida



Impiego delle tecniche di imaging nelle demenze



Ministero della Salute



Nota per gli utilizzatori

Le linee guida rappresentano uno strumento che consente un rapido trasferimento delle conoscenze, elaborate dalla ricerca biomedica, nella pratica clinica quotidiana. Si tratta di raccomandazioni di comportamento, messe a punto mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, che possono essere utilizzate come strumento per medici e amministratori sanitari per migliorare la qualità dell'assistenza e razionalizzare l'utilizzo delle risorse.

Le decisioni cliniche sul singolo paziente richiedono l'applicazione delle raccomandazioni, fondate sulle migliori prove scientifiche, alla luce dell'esperienza clinica del singolo medico e di tutte le circostanze di contesto. Le linee guida rappresentano una sintesi delle migliori conoscenze disponibili e possono essere uno strumento di aggiornamento e formazione per il medico. Spetta dunque alla competenza e all'esperienza del singolo professionista decidere in che misura i comportamenti raccomandati, pur rispondendo a standard qualitativi definiti sulla base delle più aggiornate prove scientifiche, si applichino al caso clinico particolare.



Impiego delle tecniche di imaging nelle demenze

LINEA GUIDA 19

Data di pubblicazione: settembre 2010
Data di aggiornamento: settembre 2013

Redazione

Giulia Candiani, Raffaella Daghini, Zadig, Milano

Impaginazione

Luisa Goglio

Il presente documento è stato realizzato con il finanziamento della Direzione generale della programmazione sanitaria, dei livelli di assistenza e dei principi etici di sistema del Ministero della salute, nell'ambito delle attività del Sistema nazionale di verifica e controllo sull'assistenza sanitaria (SiVeAS)

Presentazione

La demenza è caratterizzata dalla presenza di un deficit della memoria che si associa a disturbi in altre aree cognitive e causa una significativa riduzione delle capacità della vita quotidiana del paziente; colpisce circa il 5% della popolazione sopra i 65 anni e addirittura il 30% degli individui sopra gli 85.

La differenziazione fra normale invecchiamento cerebrale e demenza, l'inquadramento nosologico e il ruolo della diagnostica per immagini nella caratterizzazione dei pazienti demenziali sono ancora oggetto di discussione nella comunità scientifica. In particolare, allo stato attuale non esiste uniformità all'interno delle strutture sanitarie in relazione all'iter diagnostico per immagini per quanto riguarda l'impiego combinato di metodiche radiologiche (RM-TC) e di medicina nucleare (SPECT-PET) per la diagnosi differenziale delle demenze.

Il Sistema nazionale linee guida dell'Istituto superiore di sanità ha quindi ritenuto necessario analizzare la validità e le indicazioni delle metodiche di imaging per i diversi scenari clinici relativi alla diagnosi di sindrome demenziale e poi delle diverse forme di demenza, allo scopo di identificare i metodi di diagnosi più appropriati e di formulare raccomandazioni basate sulle prove di efficacia.

La presente linea guida rappresenta quindi il primo di una serie di documenti innovativi che ci auguriamo possano portare all'interno delle aziende ospedaliere italiane maggiore chiarezza e uniformità nell'impiego delle differenti tecniche di diagnostica per immagini nel settore delle demenze.

Filippo Palumbo
Ministero della salute

Gruppo di lavoro

RESPONSABILE DEL PROGETTO

Alfonso Mele Istituto superiore di sanità

COORDINATORI

Franca D'Angelo Istituto superiore di sanità

Salvatore De Masi Dipartimento di prevenzione, ASL 6 Livorno

Eleonora Lacorte Istituto superiore di sanità

Paola Laricchiuta Istituto superiore di sanità

Cristina Morciano Istituto superiore di sanità

Luciano Saggiocca ARSAN Regione Campania

Nicola Vanacore Istituto superiore di sanità

PANEL MULTIDISCIPLINARE

Stefano Bastianello Istituto neurologico nazionale, Fondazione IRCCS C. Mondino di Pavia

Angelo Bianchetti Associazione italiana psicogeriatra (AIP)

Alberto Cester Associazione Geriatri Extraospedalieri (AGE)

Luigi Corrà Società italiana geriatri ospedalieri (SIGOS)

Salvatore De Masi Dipartimento di prevenzione, ASL 6 Livorno

Andrea Falini Associazione italiana di neuroradiologia (AINR)

Giovanni Gambassi Società italiana di gerontologia e geriatria (SIGG)

Marina Grisoli Società dei neurologi, neurochirurghi, neuroradiologi ospedalieri (SNO)

Eleonora Lacorte Istituto superiore di sanità

Daniela Livadiotti Federazione italiana medici di medicina generale (FIMMG)

Francesco Mazzoleni Società italiana di medicina generale (SIMG)

Patrizia Mecocci Istituto di gerontologia e geriatria, Università degli studi di Perugia

Leonardo Pantoni Società italiana neurogeriatria (SINEG)

Alberto Pupi Associazione italiana di medicina

nucleare ed imaging molecolare (AIMN)

Luciano Saggiocca ARSAN Regione Campania

Giorgio Scaglianti Società italiana di radiologia medica (SIRM)

Elena Sinforiani Istituto neurologico nazionale, Fondazione IRCCS C. Mondino di Pavia

Sandro Sorbi Società italiana di neurologia per le demenze (SINDEM)

Gioacchino Tedeschi Società italiana di neurologia (SIN)

Nicola Vanacore Istituto superiore di sanità

Antonio Vita Società italiana di psichiatria, sezione speciale di neuroimaging in psichiatria (SIP)

FORMATORI DEI VALUTATORI DELLA LETTERATURA

Franca D'Angelo Istituto superiore di sanità

Salvatore De Masi Dipartimento di prevenzione, ASL 6 Livorno

Eleonora Lacorte Istituto superiore di sanità

Paola Laricchiuta Istituto superiore di sanità

Cristina Morciano Istituto superiore di sanità

Luciano Saggiocca ARSAN Regione Campania

Nicola Vanacore Istituto superiore di sanità

VALUTATORI DELLA LETTERATURA

Roberto Di Fabio Dipartimento di scienze e biotecnologie medico-chirurgiche, Sapienza Università di Roma

Nicoletta Locuratolo Dipartimento organi di senso, Sapienza Università di Roma

Mara Scabini Unità operativa di radiologia, Ospedale C. Cantù di Abbiategrosso (Milano)

Chiara Sileo Istituto di radiologia, Università degli studi di Pavia

DOCUMENTALISTI

Rosaria Rosanna Cammarano Istituto superiore di sanità

Maurella Della Seta Istituto superiore di sanità

GRUPPO DI STESURA DEL DOCUMENTO

Salvatore De Masi Dipartimento di prevenzione, ASL
6 Livorno

Eleonora Lacorte Istituto superiore di sanità

Luciano Saggiocca ARSAN Regione Campania

Nicola Vanacore Istituto superiore di sanità

REFEREE

Giuseppe Bruno Clinica della memoria, Dipartimento
di scienze neurologiche, Sapienza Università di Roma

Michele Zito Clinica geriatrica, Policlinico Colle
dell'Ara, Università G. D'Annunzio di Chieti-Pescara

ORGANIZZAZIONE TECNICA

Linda Agresta Istituto superiore di sanità

Simonetta Crateri Istituto superiore di sanità

Giuseppina Iantosca Istituto superiore di sanità

Antonella Marzolini Istituto superiore di sanità

Fabrizio Marzolini Istituto superiore di sanità

Nota sullo schema di *grading*

L'argomento di questa linea guida e la natura delle prove raccolte dalla letteratura hanno indotto il *panel* a non adottare alcuno schema di *grading*. Il gruppo di lavoro ha infatti deciso di esprimere a parole la forza delle raccomandazioni, ovvero l'intensità con la quale si raccomanda una determinata pratica clinica, ritenendo che un'accurata formulazione del testo permetta di esplicitare ugualmente (o meglio) la forza delle raccomandazioni, evitando però la schematizzazione e salvaguardando eventuali limitazioni di ambiti di applicazione o altre sfumature.

Per gli stessi motivi si è inoltre ritenuto opportuno riportare per esteso il percorso di valutazione e la discussione all'interno della quale è maturata l'elaborazione delle raccomandazioni.

Glossario tecniche imaging

TC

TC: Tomografia computerizzata

RM

RM: Risonanza magnetica

VBM-MRI: Voxel-based morphometry magnetic resonance imaging

MRS: Magnetic resonance spectroscopy

¹H MRS: Hydrogen 1 magnetic resonance spectroscopy

PET

PET: Positron emission tomography

PET/TC: Positron emission tomography/tomografia computerizzata

FDG-PET: PET con Fludeoxyglucose (o Fluorodeoxyglucose, un tracciante)

PET 18F-BAY94-9172: PET con Florbetaben (BAY 94-9172) un tracciante ¹⁸F-labeled

PET FDDNP: PET con tracciante fluorescent probe 2-[1-[6-(dimethylamino)-2-naphthyl]ethylidene] malononitrile.]

SPECT

SPECT: Single photon emission computed tomography

3D-SSP ECD-SPECT: ethyl cysteinate dimer single photon emission computed tomography with 3 dimensional stereotactic surface projection

3D-SSP SPECT: Single photon emission computed tomography with 3 dimensional stereotactic surface projection

FP-CIT SPECT: Fluoropropyl-carbomethoxy-iodophenyl-tropane SPECT

^{99m}Tc HMPAO-SPECT: SPECT con tracciante technetium-99m hexamethyl propylene amine oxime

^{99m}Tc- ECD SPECT: SPECT con technetium-99m ethyl cysteinate dimer

¹²³I-FP-CIT (DaTSCAN): ¹²³I-labelled (Iodio ¹²³) fluoropropyl-carbomethoxy-iodophenyl-tropane (DaTSCAN è il nome commerciale del farmaco)

Altre tecniche

MIBG Myocardial scintigraphy: Scintigrafia miocardica con tracciante adrenergico MIBG (metaiodobenzilguanidina)

[¹²³I]MIBG myocardial scintigraphy: Scintigrafia miocardica con tracciante adrenergico [¹²³I] MIBG (iodio-123-metaiodobenzilguanidina)

BPS: Brain parenchima sonography

DWI: Diffusion-weighted imaging

SPM: Statistical parametric mapping

SVM: Support vector machine

Criteri diagnostici

CERAD: Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease

NINCDS-ADRDA Criteria: Criteri diagnostici per l'Alzheimer definiti dal National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e dalla Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

NINDS AIREN Criteria: Criteri diagnostici per la demenza vascolare

Petersen Criteria: Criteri clinici per la diagnosi di Mild Cognitive Impairment.

DSM-IV Criteria: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition.

Criteri Lund-Manchester: Criteri diagnostici per la demenza fronto-temporale stabiliti dal Consensus Statement dei Lund and Manchester Groups (1994).

Neary Criteria for FTD: Criteri diagnostici per la demenza fronto-temporale.

California Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Center Criteria: Criteri diagnostici per SIVD, AD, VD

Bennett Criteria: Criteri diagnostici per la malattia di Biswanger

McKeith Criteria: Criteri diagnostici per DLB

Brain Bank Criteria: Criteri UK per PD

Strumenti di valutazione

MMSE: Mini Mental State Examination

CDR-BS: Clinical Dementia Rating-Sum of Box score.

CDR: Clinical Dementia Rating

HDS-R: Hasegawa dementia scale

CAMCOG: The Cambridge Cognitive Examination

UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

ADAS cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale

WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised

Patologie

AD: Alzheimer Disease

PD: Parkinson Disease

VD: Vascular Dementia

FTD: Frontotemporal Dementia

FTLD: Frontotemporal Lobar Degeneration

DLB: Dementia with Lewy bodies

CJD: Creutzfeldt–Jakob disease

MCI: Mild cognitive impairment

NPH: Normal pressure hydrocephalus

SIVD: Subcortical ischemic vascular disease

CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

CBD: Corticobasal degeneration

PSP: Progressive supranuclear palsy

BD: Binswanger's Disease

Altro

CBF: Cerebral blood flow

PVC: Partial volume correction

PCA: Principal component analysis

CVA: Customer value analysis

MTA: Medial temporal lobe atrophy

WMH: White matter hyperintensities

WML: White matter lesions

Stadiazione di Fazekas: misura il grado di severità delle lesioni alla materia bianca.

Indice

Introduzione	13
– Bibliografia	
Metodi	15
– Percorso di elaborazione di una linea guida	
– Fasi di sviluppo della linea guida	
– Gruppo promotore	
– Costituzione del panel multidisciplinare di esperti	
– Definizione dei quesiti	
– Criteri di inclusione/esclusione e strategie di ricerca	
– Selezione degli studi e strumenti per la valutazione metodologica	
– Revisione esterna del documento finale	
– Aggiornamento, diffusione e implementazione	
– Disponibilità del testo integrale	
– Bibliografia	
Percorso diagnostico	21
– Ruolo del medico di medicina generale: sospetto diagnostico di sindrome demenziale	
– Ruolo dello specialista: conferma diagnostica di sindrome demenziale e successiva diagnosi differenziale	
– Discussione	
– Bibliografia	
Quesiti e raccomandazioni	25
– Quesito 1: Quali sono le indicazioni all’impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell’imaging molecolare nella diagnosi delle malattie che primariamente causano demenza?	26
– Analisi delle prove	
– Sintesi delle prove	
– Discussione	
– Raccomandazioni	
– Bibliografia	

- **Quesito 2:** Quali sono le indicazioni all’impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell’imaging molecolare nella diagnosi differenziale delle malattie che causano demenze? 36
- Analisi delle prove
 - Sintesi delle prove
 - Discussione
 - Raccomandazioni
 - Bibliografia
- **Quesito 3:** Quali sono le indicazioni all’impiego clinico di TC, RM, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell’imaging molecolare per la valutazione della progressione della malattia? 48
- Analisi delle prove
 - Sintesi delle prove
 - Discussione
 - Raccomandazioni
 - Bibliografia
- **Quesito 4:** Quali sono le indicazioni all’impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell’imaging molecolare nella valutazione dell’efficacia di un trattamento? 58
- Analisi delle prove
 - Sintesi delle prove
 - Discussione
 - Raccomandazioni
 - Bibliografia

Elenco delle raccomandazioni

• Quesito 1 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare nella diagnosi delle malattie che primariamente causano demenza?

È raccomandato l'impiego di TC e RM strutturali nella diagnosi di sindrome demenziale. In tale fase diagnostica l'impiego delle tecniche di imaging è finalizzato all'esclusione di patologie quali tumori, ematomi subdurali e idrocefalo normoteso, in forza della predittività negativa ottimale fornita da tali tecniche in questo specifico momento del percorso diagnostico.

Le informazioni e i segni ottenuti con TC e RM strutturali (raccomandate fundamentalmente per la diagnosi di esclusione di patologie diverse dalle demenze degenerative primarie), sono utilizzabili per confermare la diagnosi clinica di malattia di Alzheimer (AD) e demenza vascolare (VD).

• Quesito 2 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare nella diagnosi differenziale delle malattie che causano demenze?

L'uso routinario delle tecniche di imaging nella diagnosi differenziale delle malattie che primariamente causano demenza non è raccomandato.

La diagnosi delle singole patologie alla base delle demenze è eminentemente clinica. L'uso delle tecniche di imaging nella diagnosi differenziale delle malattie che primariamente causano demenza può essere di supporto nei casi dubbi, e comunque solo all'interno di un percorso diagnostico svolto in ambito specialistico.

È consigliato l'uso di RM e TC nella diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer (AD) e demenza vascolare (VD) e tra AD e demenza fronto-temporale (FTD).

L'impiego di tali tecniche deve essere limitato alla risoluzione di casi dubbi, per i quali la valutazione clinico-anamnestica non consente il raggiungimento di una ragionevole certezza diagnostica, e comunque solo all'interno di un percorso diagnostico svolto in ambito specialistico.

È consigliato l'uso della SPECT con 123I-FP-CIT nella diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer (AD) e demenza a corpi di Lewy (DLB).

È consigliato l'uso di 99mTc-HMPAO SPECT nella diagnosi differenziale tra AD e demenza vascolare (VD) e tra AD e demenza fronto-temporale (FTD).

L'impiego di tali tecniche deve essere limitato alla risoluzione di casi dubbi per i quali la valutazione clinico-anamnestica non consente il raggiungimento di una ragionevole certezza diagnostica, e comunque solo all'interno di un percorso diagnostico svolto in ambito specialistico.

È consigliato l'uso della PET-FDG nella diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer (AD) e demenza vascolare (VD).
È consigliato l'uso della PET-FDG nella diagnosi differenziale tra AD e demenza fronto-temporale (FTD).
L'impiego di tali tecniche deve essere limitato alla risoluzione di casi estremamente dubbi per i quali la valutazione clinico-anamnestica non consente il raggiungimento di una ragionevole certezza diagnostica, e comunque solo all'interno di un percorso diagnostico svolto in ambito specialistico.

• Quesito 3 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare per la valutazione della progressione della malattia?

L'impiego routinario delle tecniche di imaging nella valutazione della progressione delle demenze non è raccomandato, se non all'interno di specifici protocolli di ricerca.

Non esistono al momento prove sufficienti a giustificare l'uso di tali tecniche nel monitoraggio della progressione del mild cognitive impairment (MCI), né nell'identificazione dei casi di MCI a rischio più elevato di conversione in AD.

In considerazione dei risultati ottenuti, sono sollecitati ulteriori studi relativi all'impiego della RM, della spettroscopia RM, della PET (in specifiche sottopopolazioni) e della SPECT, nell'identificazione dei portatori di mild cognitive impairment (MCI) a rischio più elevato di conversione in AD.

Tali studi dovranno tenere conto delle opzioni terapeutiche disponibili al fine di giustificare l'identificazione precoce con la disponibilità di presidi terapeutici dotati di efficacia tempo-dipendente.

• Quesito 4 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare nella valutazione dell'efficacia di un trattamento?

L'impiego delle tecniche di imaging per il monitoraggio dell'efficacia dei trattamenti medici delle patologie che causano demenza non è raccomandato.

L'impiego delle tecniche di imaging per l'identificazione dei responders alle terapie mediche delle patologie che causano demenza non è raccomandato, se non all'interno di specifici protocolli di ricerca.

Introduzione

Le demenze comprendono un insieme di patologie (demenza di Alzheimer, vascolare, fronto-temporale, a corpi di Lewy, eccetera) che hanno un impatto notevole in termini socio-sanitari, sia perché un colpiscono un numero sempre più alto di famiglie, sia perché richiedono una rete integrata qualificata di servizi sanitari e socio-assistenziali.

Le demenze, inoltre, rappresentano una delle maggiori cause di disabilità. Dato il progressivo invecchiamento della popolazione generale, sia nei paesi occidentali sia in quelli in via di sviluppo, è facile ritenere che queste patologie possano diventare in tempi brevi un problema sempre più rilevante in termini di sanità pubblica. Infatti, il maggior fattore di rischio associato all'insorgenza delle demenze è l'età.

Dal punto di vista epidemiologico si assiste a una fase di transizione, di passaggio cioè dalla fase III alla IV nella struttura della popolazione. Nel mondo vi sono 650 milioni di persone con una età maggiore di 65 anni (400 nei paesi in via di sviluppo) e 21,4 milioni con una età maggiore di 80 anni. Si stima che nel 2025 ci saranno circa 1,2 miliardi di persone con una età maggiore di 65 anni (840 nei paesi in via di sviluppo), con una quota della popolazione europea del 29% e di quella italiana del 35%. La popolazione mondiale ultraottantenne sarà pari a 35,7 milioni. Gli studi epidemiologici consentono di stimare nella fascia d'età superiore a 65 anni una prevalenza del 6,4% per tutte le demenze. In Europa si stima che la prevalenza delle demenze aumenti dall'1,6% nella classe d'età 65-69 anni al 22,1% in quella maggiore di 90 anni nei maschi e dall'1 al 30,8% rispettivamente nelle donne. I tassi di incidenza per demenza a livello europeo variano dal 2,4 per 1.000 anni persona nella classe d'età 65-69 anni al 40,1 per 1.000 anni persona in quella maggiore di 90 anni nei maschi e dal 2,5 all'81,7 rispettivamente nelle donne. Sulla base di queste stime epidemiologiche il numero di casi incidenti di demenza all'anno in Italia sarebbe pari a circa 150.000-200.000 persone mentre quello dei casi prevalenti raggiungerebbe la cifra di circa 1.000.000 di persone.

La rilevanza del problema, quindi, insieme all'esigenza di uniformare le procedure diagnostiche riducendone la variabilità d'uso e d'interpretazione, rappresenta il razionale di questo documento, che mira a definire il ruolo delle tecniche di imaging nella diagnosi e nel follow up delle principali malattie che causano demenza.

Bibliografia

1. AAVV. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. *Int J Epidemiol* 1997;26(5):995-1002.
2. Benedetti MD et al. Prevalence of dementia and apolipoprotein E genotype distribution in the elderly of Buttapietra, Verona province, Italy. *Neuroepidemiology* 2002;21:74-80.
3. De Ronchi D et al. The effect of education on

dementia: occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status. *Neurology* 1998;50:1231-8.

4. Di Carlo A et al. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:41-8.

5. Ferini-Strambi L et al. Dementing disorders in North Italy: prevalence study in Vescovato, Cremona province. *Eur J Epidemiol* 1997;13:201-4.

6. Ferri CP et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-7.

7. Fratiglioni L et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic diseases in the elderly research group. Neurology* 2000;54 (11 suppl 5):S10-5.

8. Lobo A et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic diseases in the elderly research group. Neurology* 2000;54 (11 suppl 5):S4-9.

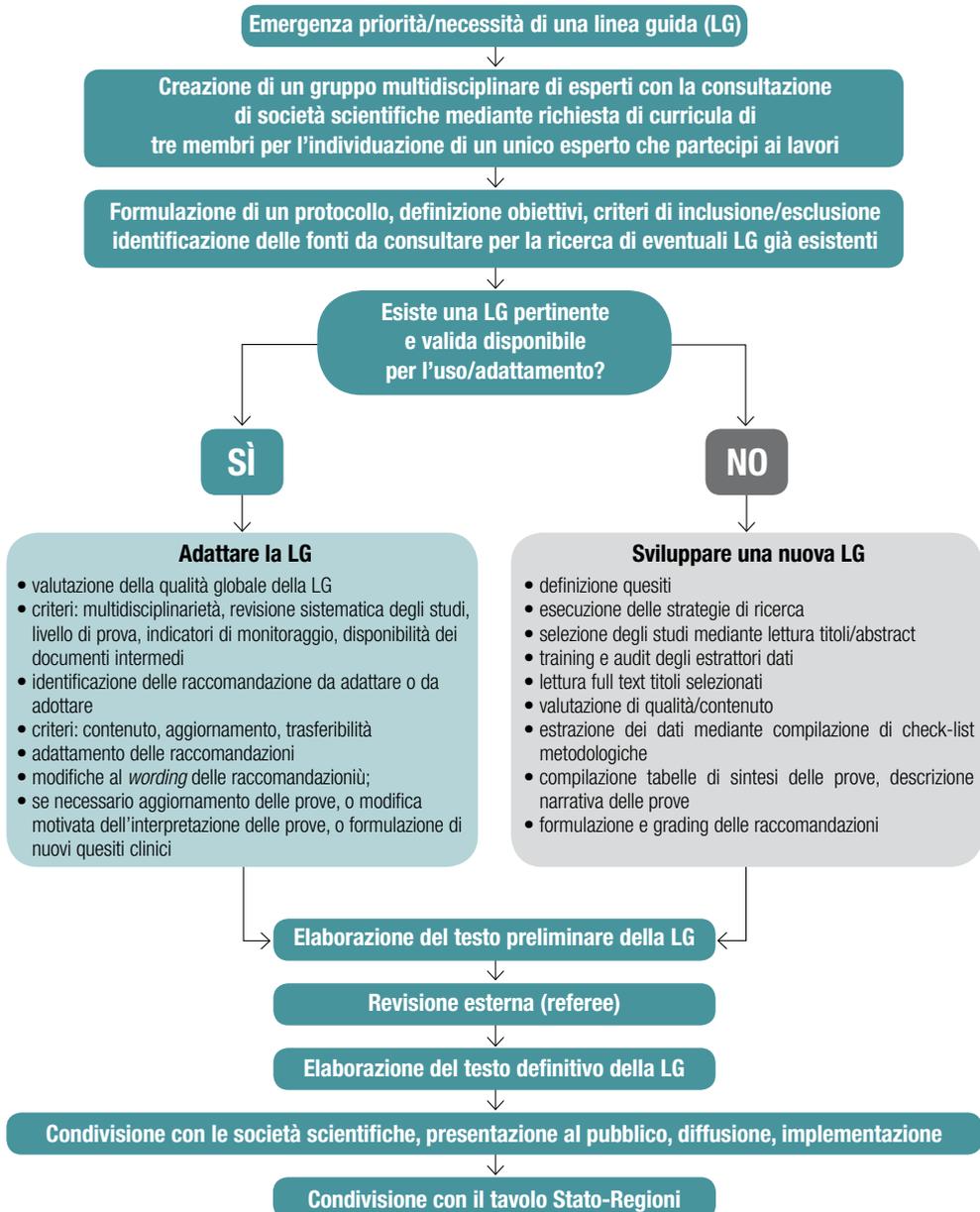
9. Principe M et al. Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:628-33.

10. Ravaglia et al. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology* 2005;64:1525-30.

11. Rocca WA et al. Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door-to-door survey in Appignano, Macerata province, Italy. *Neurology* 1990;40:626-31.

Metodi

Percorso di elaborazione di una linea guida



T2 Fasi di sviluppo della linea guida

Il processo seguito per sviluppare la linea guida è coerente con quello definito nel Manuale metodologico del Sistema nazionale per le linee guida¹. Le diverse fasi sono descritte nei paragrafi seguenti.

Gruppo promotore

Le caratteristiche, le finalità e gli obiettivi generali del documento sono stati definiti dal gruppo promotore, riunito presso l'Istituto superiore di sanità il 15 settembre 2008 e composto da un neuroradiologo, un neuropsichiatra, uno psichiatra, un geriatra, un neurologo, un epidemiologo e un metodologo esperto in linee guida.

Obiettivo del documento è definire l'accuratezza diagnostica e le indicazioni all'uso delle tecniche di imaging nella diagnosi delle demenze.

Il gruppo ha identificato le società scientifiche maggiormente coinvolte nella gestione delle demenze. Sulla base di tale elenco è stata definita la composizione del *panel* multidisciplinare al quale è stata affidata l'elaborazione della linea guida.

Costituzione del *panel* multidisciplinare di esperti

Il *panel* multidisciplinare, costituito sulla base delle indicazioni del gruppo promotore, include rappresentanti delle principali società scientifiche del settore, esperti indipendenti e personale del Sistema nazionale linee guida (SNLG):

- un neurologo
- due documentalisti
- due epidemiologi
- un metodologo
- un neuropsicologo
- un neuroradiologo
- un geriatra
- uno psicogeriatra (AIP, Associazione italiana psicogeriatra)
- un medico nucleare (AIMN, Associazione italiana di medicina nucleare e imaging molecolare)
- un neurologo (SIN, Società italiana di neurologia)
- due neuroradiologi (SNO, Società dei neurologi, neurochirurghi, neuroradiologi ospedalieri; AINR, Associazione italiana di neuroradiologia)
- due neuropsichiatri (SINEG, Società italiana neurogeriatra; SINDEM, Società italiana di neurologia per le demenze)
- tre geriatri (SIGOS, Società italiana geriatri ospedalieri; SIGG, Società italiana di gerontologia e geriatria; AGE, Associazione geriatri extraospedalieri)
- due medici di medicina generale (FIMMG, Federazione italiana medici di medicina generale; SIMG, Società italiana di medicina generale)

- un radiologo (SIRM, Società italiana di radiologia medica)
- uno psichiatra (SIP, Società italiana di psichiatria).

I partecipanti si sono riuniti in due occasioni (4 dicembre 2008 e 27 gennaio 2010).

Nel corso della prima riunione sono stati definiti i quesiti clinici che la linea guida intendeva affrontare, è stata condivisa la metodologia di lavoro e sono state definite le banche dati da interrogare e i criteri di inclusione ed esclusione degli studi. I membri del *panel* hanno inoltre sottoscritto la dichiarazione di assenza di conflitti di interesse.

La riunione finale è servita invece a condividere il lavoro di revisione della letteratura e a formulare il testo delle raccomandazioni.

Nel periodo tra le due riunioni si è svolto il lavoro di ricerca, selezione e valutazione critica della letteratura, condiviso grazie all'uso di una comunità virtuale dedicata all'interno dell'area riservata del sito SNLG-ISS.

Tutti i documenti prodotti (compresi quelli intermedi) sono disponibili online nel sito SNLG-ISS (www.snlg-iss.it).

Definizione dei quesiti

Il *panel* multidisciplinare ha formulato i seguenti quesiti clinici:

• Quesito 1 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare nella diagnosi delle malattie che primariamente causano demenza?

• Quesito 2 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare nella diagnosi differenziale delle malattie che causano demenze?

• Quesito 3 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare per la valutazione della progressione della malattia?

• Quesito 4 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare nella valutazione dell'efficacia di un trattamento?

Criteria di inclusione/esclusione e strategie di ricerca

A partire dai quesiti clinici predisposti, è stato elaborato il seguente filtro di ricerca:
(((*tomography, x-ray computed*[MH]) OR (*magnetic resonance imaging*[MH]) OR (*positron-emission tomography*[MH]) OR (*tomography, emission-computed, single-photon*[MH]) OR (*angiography*[MH]) OR (*magnetic resonance spectroscopy*[MH]) OR (*diagnostic imaging*[MH])) and ((*dementia*[MH]) OR (*Alzheimer disease*[MH]) OR (*aphasia, primary progressive*[MH]) OR (*Creutzfeldt-Jakob syndrome*[MH]) OR (*dementia, vascular*[MH]) OR (*cadasil*[MH]) OR (*pick disease of the brain*[MH]) OR (*dementia, multi-infarct*[MH]) OR (*cognition disorders*[MH]) OR (*hydrocephalus, normal pressure*[MH]))) NOT (*AIDS dementia complex*[MH])) NOT (*letter*[PT] OR *editorial*[PT] OR *comment*[PT] OR *interview*[PT])

Limits: Publication date from January 2002 to January 2009, Humans, English

Il filtro è stato utilizzato per l'interrogazione delle seguenti banche dati:

- PubMed/Medline
- Embase
- Cochrane database.

Sono stati inclusi tutti gli studi primari (RCT, studi diagnostici, studi di coorte, studi caso-controllo, studi prognostici) e le revisioni della letteratura purché condotte con metodologia sistematica e riproducibile, mentre sono stati esclusi gli studi su singoli casi, gli editoriali, le lettere e le opinioni di esperti e/o le revisioni non sistematiche della letteratura.

La ricerca della letteratura è stata effettuata relativamente al periodo compreso tra gennaio 2002 e gennaio 2009.

Sono stati inoltre consultati i siti delle principali agenzie internazionali che si occupano dello sviluppo di linee guida, per verificare l'esistenza di documenti di interesse.

Le linee guida consultate, insieme alle pubblicazioni scientifiche non identificate dalla strategia di ricerca e successivamente segnalate come rilevanti dai membri del *panel*, sono incluse in elenchi bibliografici separati e segnalate come letteratura secondaria.

Selezione degli studi e strumenti per la valutazione metodologica

Dalla strategia di ricerca sono stati reperiti complessivamente un totale di 1.703 studi, che sono stati sottoposti a due fasi di screening: la prima, consistente nella valutazione della pertinenza in base al titolo e all'*abstract*, ha portato a selezionare 282 studi; la seconda, basata sulla consultazione dei full text, ha determinato l'inclusione di 110 studi.

Gli studi selezionati per ogni quesito nelle diverse fasi sono riportati nella tabella seguente.

Quesito	Studi indicati dalla strategia di ricerca	Studi inclusi dopo il primo screening	Studi inclusi dopo il secondo screening
1	389	82	27 (5 revisioni e 22 studi osservazionali)
2	402	78	30 (2 revisioni e 28 studi osservazionali)
3	476	76	39 (studi osservazionali)
4	436	46	14 (studi osservazionali)

Tutti gli studi sono stati sottoposti a una valutazione di qualità da parte di personale medico opportunamente formato, utilizzando le checklist metodologiche del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)², tradotte e adattate dal SNLG. Le informazioni estratte dai singoli studi sono state sintetizzate in tabelle, specifiche per quesito clinico e disegno di studio.

Le raccomandazioni sono state formulate senza l'utilizzo di alcun sistema di *grading*. La forza della raccomandazione, cioè, non è stata graduata, ma espressa in forma narrativa, con linguaggio ordinario (vedi *Nota sullo schema di grading* a pagina 6).

Revisione esterna del documento finale

Il documento definitivo approvato dal gruppo di lavoro è stato inviato a due esperti esterni (un neurologo e un geriatra) con il mandato esplicito di valutarne la leggibilità e la chiarezza, nonché la rilevanza clinica e la trasferibilità delle raccomandazioni.

Aggiornamento, diffusione e implementazione

Questa linea guida è redatta in un momento di rapida evoluzione delle conoscenze in materia di tecniche di imaging e di demenze in genere.

L'identificazione di disturbi cognitivi secondari ha, al momento, implicazioni terapeutiche limitate (demenze metaboliche, da alterazioni ormonali, da idrocefalo e neoplasie), mentre per le demenze neurodegenerative ancora non sono disponibili trattamenti in grado di modificare sostanzialmente la storia naturale della malattia.

Sul fronte diagnostico, invece, si assiste a un progressivo affinarsi di metodiche e tecnologie già da tempo disponibili (TC, RM, SPECT di perfusione e dei DAT, PET con FDG) e alla progressiva diffusione di nuove tecnologie.

La sperimentazione di nuovi trattamenti specifici per la demenza di Alzheimer, basati sull'ipotesi eziopatogenetica della cascata amiloidea, ha generato nuove riflessioni sull'importanza dei biomarcatori per il monitoraggio della malattia³ e quindi sulle tecniche di imaging in grado di studiare alterazioni qualitative e quantitative di tali marcatori.

Strumenti diagnostici oggi considerati sperimentali come la volumetria RM saranno utilizzati, probabilmente in breve tempo, nella pratica clinica corrente, mentre lo studio

dei depositi proteici anormali che caratterizzano la malattia di Alzheimer, le placche di amiloide e i depositi neurofibrillari apriranno la strada a un impiego sempre maggiore dell'imaging molecolare con la PET.

La grande dinamicità dell'argomento trattato dal presente documento, quindi, impone un suo aggiornamento entro 3 anni (primo semestre 2013), oltre che la garanzia della possibilità di procedere a integrazioni specifiche, qualora dalla ricerca emergessero importanti novità.

Le attività di disseminazione previste includono:

- diffusione dell'iniziativa sui media e articoli sulla stampa
- pubblicazioni scientifiche
- invii postali agli assessorati regionali alla sanità
- pubblicazioni sul sito SNLG-ISS e sui siti internet di società scientifiche, agenzie sanitarie, eccetera
- presentazioni a congressi nazionali e internazionali.

Disponibilità del testo integrale

Il testo integrale della linea guida e i relativi documenti intermedi di lavoro sono disponibili sul sito SNLG-ISS (www.snlg-iss.it).

Bibliografia

1. Programma nazionale per le linee guida-Istituto superiore di sanità, Agenzia per i servizi sanitari regionali. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare le raccomandazioni per la pratica clinica. PNLG, 2002. Disponibile all'indirizzo http://www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, London, 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.nice.org.uk>
3. Jack CR Jr et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9(1):119-28.

Percorso diagnostico

È emersa la necessità di chiarire l'ambito di applicazione delle raccomandazioni, ovvero la fase diagnostica e il setting specifico. Tale necessità deriva dal particolare percorso diagnostico del paziente con sospetta demenza e dal diverso contributo offerto dalle tecniche di imaging.

Vengono individuate due fasi: la prima coinvolge sia il medico di medicina generale sia lo specialista (diagnosi di demenza), la seconda solo lo specialista (diagnosi differenziale delle diverse forme di demenza).

Ruolo del medico di medicina generale: sospetto diagnostico di sindrome demenziale

In una prima fase, in un paziente con sospetta demenza, è previsto uno screening consistente in anamnesi personale, intervista a un familiare ed esame fisico. Il medico, inoltre, valuta lo stato di salute generale.

Le indagini di laboratorio raccomandate per l'inquadramento diagnostico della demenza, tradotte e modificate dalle linee guida canadesi¹, sono riportate nel box *Esami di laboratorio*.

Esami di laboratorio

Per tutti i pazienti che presentano una situazione clinica compatibile con malattia di Alzheimer, con sintomi cognitivi o profilo cognitivo tipici, si raccomanda la sola prescrizione di una serie base di esami di laboratorio, per escludere encefalopatie metaboliche croniche che causano confusione cronica e perdita di memoria (**raccomandazione di grado B, livello di prova 3; raccomandazione invariata**).

Gli esami raccomandati sono:

- emocromo completo (per escludere anemia)
- TSH – ormone stimolante la tiroide (per escludere ipotiroidismo)
- elettroliti (per escludere iponatremia)
- calcio (per escludere ipercalcemia)
- glicemia a digiuno (per escludere iperglicemia).

Si raccomanda la determinazione dei livelli di vitamina B12 in tutti gli adulti con sospetto di demenza o declino cognitivo (**raccomandazione di grado B, livello di prova 2; nuova raccomandazione**).

È raccomandata la prescrizione di vitamina B12 (per via orale o parenterale) agli anziani con livelli bassi di vitamina B12, sia per il potenziale effetto migliorativo della funzione cognitiva, sia per gli effetti deleteri della carenza di vitamina B12 a livello degli organi oltre che cognitivo (**raccomandazione di grado B, livello di prova 2; nuova raccomandazione**).

La determinazione dei livelli ematici di acido folico o folati negli anziani può essere riservata a pazienti celiaci, con dieta inadeguata o altre condizioni che impediscono l'assunzione di cereali (**raccomandazione di grado E, livello di prova 2; nuova raccomandazione**).

Non ci sono al momento prove sufficienti per raccomandare la determinazione dei livelli di omocisteina negli anziani con sospetto di demenza o declino cognitivo (**raccomandazione di grado C, livello di prova 3; nuova raccomandazione**).

Non esistono al momento prove sufficienti per sostenere che l'iperomocisteinemia influenzi la funzione cognitiva (**raccomandazione di grado C, livello di prova 3; nuova raccomandazione**).

Non è raccomandato lo screening tramite test genetico per l'apolipoproteina E allo scopo di diagnosticare la malattia di Alzheimer, dal momento che i valori predittivi positivo e negativo del test sono bassi (**raccomandazione di grado E, livello di prova 2; nuova raccomandazione**).

Dopo aver raggiunto il sospetto diagnostico di sindrome demenziale il paziente viene indirizzato allo specialista per la conferma diagnostica.

Ruolo dello specialista: conferma diagnostica di sindrome demenziale e successiva diagnosi differenziale

Lo specialista del centro esperto nella diagnosi e cura della demenza esegue uno screening delle funzioni cognitive (con diversi strumenti disponibili, per esempio il MMSE).

Successivamente lo specialista prescrive una RM o una TC strutturali principalmente per escludere tumori, ematomi subdurali e idrocefalo normoteso. Alla fine di questo percorso viene posta la diagnosi di demenza.

Nella fase successiva, l'esperto pone la diagnosi delle singole patologie che sono alla base delle demenze (diagnosi differenziale delle demenze). In questa seconda fase l'impiego di tecniche di neuroimaging deve essere limitato alla risoluzione di casi dubbi, per i quali la valutazione clinico-anamnestica non consente il raggiungimento di una ragionevole certezza diagnostica.

Discussione

La proposta di questo percorso diagnostico per i pazienti affetti da disturbo cognitivo si basa sulla considerazione che, in Italia, il medico di medicina generale non esegue frequentemente uno screening cognitivo con strumenti validati (per esempio MMSE) e che la prescrizione della TC/RM trova indicazione dopo aver eseguito questa valutazione.

Il percorso diagnostico proposto non dovrebbe essere considerato in modo rigido in tutte le realtà territoriali italiane. In numerose regioni, infatti, i piani di programmazione sanitaria dedicati alle demenze prevedono una riorganizzazione delle vecchie unità valutative Alzheimer (strutture specialistiche individuate nel Servizio sanitario nazionale per la conduzione del Progetto Cronos) e un collegamento strutturato con la medicina del territorio.

Quindi, nelle realtà territoriali, dove la relazione tra il medico di medicina generale e lo specialista esperto nella diagnosi di demenza è costante, affidabile e inserita in un percorso strutturato, il medico di base che esegue una valutazione cognitiva mediante test può gestire interamente la prima fase del percorso, inviando poi il paziente allo specialista per la conferma del sospetto diagnostico di sindrome demenziale.

Invece, nelle realtà territoriali in cui esistono lunghe liste d'attesa per l'accesso ai centri specialistici (superiori al mese), il medico di medicina generale dovrebbe necessariamente eseguire una valutazione cognitiva strutturata e gestire la richiesta di imaging strutturale, al fine di escludere le cause che possono giovare di interventi precoci (tumori, ematomi e idrocefalo). In queste situazioni specifiche si dovrebbe stimolare almeno una interazione tra le società scientifiche della medicina generale e gli specialisti (per esempio per eventi di formazione sullo screening cognitivo).

Il percorso diagnostico precedentemente descritto contiene quindi una sua flessibilità legata al territorio, che da un lato considera la costante crescita professionale del medico di medicina generale e dello specialista nel contesto di un'assistenza sanitaria che voglia definirsi moderna e multidisciplinare, dall'altro non espone il paziente al rischio di ritardi diagnostici per gravi patologie nelle realtà dove vi sono ancora notevoli fragilità organizzative.

Bibliografia

1. Feldman HH, Jacova C, Robillard A et al. Diagnosis and treatment of dementia: 2. Diagnosis. CMAJ 2008;178(7):825-36.

Quesiti e raccomandazioni

• Quesito 1 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare nella diagnosi delle malattie che primariamente causano demenza?

Analisi delle prove

Lo screening della letteratura ha portato all'inclusione di 5 revisioni e 22 studi osservazionali che indagano le *performance* di diverse tecniche di imaging – RM, SPECT, FDG-PET e TC – in popolazioni con demenza di tipo Alzheimer (AD) associata a malattia di Parkinson (PD), demenza a corpi di Lewy (DLB), demenza vascolare (VD), demenza di Creutzfeldt-Jakob (CJD), e *mild cognitive impairment* (MCI).

La validità di queste tecniche nella diagnosi di malattie che causano demenza è studiata, in gran parte dei casi, in relazione a un *reference test* clinico, cioè basato sulla verifica della presenza di criteri sintomatologici e anamnestici. Raramente, invece, viene utilizzata come *reference test* la diagnosi istopatologica, la quale, non prevedendo biopsie cerebrali, si affida comunque alla valutazione effettuata dopo un periodo di follow up. Soltanto uno studio mira a identificare fattori predittivi di demenza in una popolazione di soggetti non affetti da alcuna forma di deterioramento cognitivo all'arruolamento. In due casi, infine, la conferma diagnostica è affidata alla verifica dei criteri clinici dopo un adeguato periodo di follow up (2 anni).

Impiego di RM e TC

Le 5 revisioni incluse riguardano la RM nella diagnosi di AD e MCI. La qualità metodologica è scarsa e talvolta insufficiente.

Il lavoro di Wahlund¹ include 36 studi selezionati sulla base di criteri espliciti e classificati in base alla loro qualità metodologica. Studi di qualità medio bassa indicano una buona capacità della RM di diagnosticare AD, segnalata da ampi ed eterogenei valori dei LR+ e LR-, ottenuti in valutazioni volumetriche dell'ippocampo (LR+ da 3 a 17; LR- da 0,11 a 0,91) e della corteccia entorinale (LR+ da 4 a 33; LR- da 0,21 a 0,76).

Questa capacità di discriminare i soggetti con AD è soddisfacente quando si confrontano le immagini con quelle di controlli sani (*spectrum bias*). Performance meno buone sono osservate nella diagnosi di AD rispetto a MCI e di MCI rispetto ai controlli, condizioni abbastanza frequenti in caso di sospetto clinico.

Gli unici studi che utilizzano la diagnosi istopatologica come *reference test* impiegano la TC nella diagnosi di AD e riportano una buona sensibilità (0,0-0,85) e una discreta specificità (0,78-0,83), sottoponendo a controllo il lobo temporale. L'assenza di informazioni relative ai *cut-off* utilizzati nei singoli studi rende tali risultati difficilmente

trasferibili alla pratica clinica e forse spiega una parte dell'eterogeneità che affligge i risultati stessi.

Chetelat² e Chong³ sono autori di due revisioni, non ben strutturate, che mirano a una ricognizione della *performance* di RM nella diagnosi di AD e nella conversione da MCI ad AD.

Lo studio della volumetria della corteccia entorinale e dell'ippocampo con RM consente di predire l'evoluzione da MCI a AD con sensibilità dell'80% e specificità del 90%, mentre lo studio dell'atrofia del lobo temporale mediale raggiunge *performance* leggermente inferiori.

In entrambe le revisioni, comunque, non è segnalata una strategia di ricerca, né i criteri espliciti utilizzati per l'inclusione e l'esclusione degli studi e per la loro valutazione di qualità. Nel caso di Chong³, infine, la revisione è basata su lavori pubblicati nel corso di un solo anno.

Il lavoro di Kantarci⁴ si basa invece su un'ampia ricerca bibliografica (periodo: 1966-2002) condotta su Medline, che include 125 studi, classificati in base alla qualità metodologica e relativi a diverse tecniche di imaging strutturale e funzionale impiegate nella diagnosi di AD.

Il *reference test* istopatologico è utilizzato in due studi sull'impiego della TC (atrofia del lobo temporale antero-mediale) e nella diagnosi di AD; la sensibilità di questa tecnica risulta pari a 80-95% e peggiora in caso di *mild AD*.

Wollman⁵ include 22 studi in una revisione ottenuta con interrogazione di Medline in un arco di 3 anni (1998-2001). È indagata la *performance* della TC, della RM e della PET nella diagnosi di AD. I 3 studi sulla TC (misurazione dello spessore del lobo temporale) utilizzano l'istopatologia come *reference standard* e mostrano una sensibilità dell'85% e una specificità del 78% nel diagnosticare AD. I 4 studi sulla RM, infine, attraverso la valutazione del volume dell'ippocampo e del lobo temporale e utilizzando criteri clinici come *reference test*, riportano *performance* molto elevate (sensibilità superiore a 0,88, specificità superiore a 0,92).

Sei studi osservazionali indagano la validità della RM nella diagnosi di demenza originata soprattutto da AD.

L'ampio studio di den Heijer⁶, basato sulla valutazione volumetrica di ippocampo e amigdala mediante RM, mira a identificare i fattori predittivi di demenza in una coorte di 511 soggetti a rischio, ma non affetti da alcuna forma di demenza. L'atrofia severa dell'ippocampo e dell'amigdala aumentano rispettivamente di 4 e 7 volte il rischio di sviluppare demenza. Il lavoro ha il pregio dell'ampia numerosità e dello sviluppo longitudinale, anche se la conferma diagnostica è basata su criteri clinici (NINCDS-ADRDA) e non istopatologici e lo sviluppo longitudinale rende lo studio più predittivo che diagnostico in senso stretto. Da segnalare che il 6,8% dei soggetti (35 su 511) ha sviluppato una demenza e il 5,1% (26 su 511) ha sviluppato AD dopo 6 anni di follow up.

Kodama⁷ studia l'atrofia cerebrale ippocampale di 73 soggetti, riportando una

sensibilità del 90,2% e una specificità dell'81,8% nella diagnosi di AD confermata con criteri clinici (NINCS/ADRD), mentre Karas⁸ ricerca atrofie corticali con la tecnica di RM VBM (*Voxel Based Morphometry*), riportando modesti risultati e Vemuri⁹ verifica la metodica SVM (*Support Vector Machine*) in corso di RM, studiando le *performance* di vari modelli e riportando una sensibilità dell'86-88% e una specificità dell'86-92% nella diagnosi di AD.

Anche Kantarci¹⁰ utilizza i criteri clinici come *reference test* e confronta la volumetria ippocampale con RM, spettroscopia RM all'idrogeno (¹H MRS) e RM DWI (*Diffusion Weighted*), tecniche impiegate per la diagnosi di AD e MCI.

Lo studio si basa su 22 AD, 24 MCI e 61 controlli e le diverse metodiche mostrano una buona sensibilità della volumetria ippocampale (86%) e della spettroscopia RM (82%) nel diagnosticare AD rispetto ai controlli. La diagnosi differenziale tra AD e MCI o tra MCI e controlli è invece afflitta da carente sensibilità di tutte le metodiche sottoposte a valutazione.

Shiga¹¹, infine, studia la *performance* della RM DWI in 36 pazienti affetti da CJD e 81 controlli affetti da altre forme di demenza. La sensibilità e la specificità dell'esame, calcolate confrontando la RM DWI con la diagnosi clinica (*reference test*) e studiando varie regioni cerebrali (striato, talamo incluso pulvinar, corteccia cerebrale o cerebellare), superano il 90% (sensibilità: 92,3%, 95% CI da 74,8 a 99,5; specificità: 93,8%, 95% CI da 79,2 a 99,2).

Impiego della SPECT

La sopra citata revisione di Kantarci⁴ riporta, per 3 studi sulla SPECT, una sensibilità tra il 42% e il 79% e una specificità tra l'86% e il 90% nella diagnosi di AD mediante lo studio dell'ipoperfusione temporo-parietale e la conferma istopatologica della diagnosi.

Dei 22 studi osservazionali selezionati, 12 indagano la *performance* della SPECT nella diagnosi di AD.

Tang¹² confronta la *Three dimensional Stereotactic Surface Projection* (3D-SSP) ECD-SPECT con la *transaxial*, utilizzando i criteri clinici come *reference test*, con 2 anni di follow up (criteri NINCDS-ADRD). Settantadue pazienti con AD e demenze di altra origine sono sottoposti ai due *index test*, facendo emergere una netta superiorità della 3D-SSP ECD-SPECT, rispetto alla *transaxial* nella diagnosi di AD. Questi risultati sono confermati dal lavoro di Uchida¹³, basato su 315 pazienti con AD (confermata mediante osservazione clinica dopo due anni di follow up) e 90 controlli volontari sani, che conferma la migliore performance della 3D-SSP ECD-SPECT rispetto alla *transaxial*, soprattutto tra i pazienti affetti da *mild AD* e riporta valori di sensibilità superiori al 90% e una limitata specificità (74%) nella diagnosi di AD rispetto ad altre demenze. Le indagini miravano alla valutazione della riduzione del flusso parieto-temporale o del giro cingolato posteriore e precuneo.

L'asimmetria interemisferica è studiata da Kovalev¹⁴ su 42 soggetti con AD e 37

controlli, attraverso la ^{99m}Tc -HMPAO-SPECT. Usando la diagnosi clinica (NINCDS-ADRDA) come *reference standard* lo studio riporta differenze significative nei valori di asimmetria ($p < 0,00003$) tra pazienti e controlli relativamente alle aree frontali, occipitali, parietali e temporali.

Imabayashi¹⁵ valuta la performance della 3D-SSP e dell'ispezione visiva durante SPECT su pazienti con AD, riportando un'accuratezza sempre superiore della 3D-SSP SPECT (*reference standard* clinico, secondo i criteri NINCDS-ADRDA).

La SPM z-maps in ^{99m}Tc -HMPAO-SPECT mostra invece nello studio di Dougall¹⁶, anch'esso basato sulla conferma diagnostica ottenuta con criteri clinici (NINCDS-ADRDA), una sensibilità simile alla sola SPECT (0,56 vs 0,59) e una migliore specificità (0,84 vs 0,75) nel diagnosticare la AD.

La diagnosi automatizzata ottenuta con 3D-SSP SPECT, nello studio di Honda¹⁷, migliora la specificità rispetto alla SPECT perfusionale, basata sull'osservazione visiva (68,2 vs 55,5%), ma non la sensibilità (70,8 vs 71,3%) nel diagnosticare la AD su un numero limitato di pazienti (N=65), arruolati in modo poco chiaro e con conferma diagnostica ottenuta con criteri clinici (NINCDS-ADRDA e DSM-IV).

Kubota¹⁸ confronta la SPECT *transaxial*, la 3D-SSP SPECT, la RM *Thin-section* (coronal ippocampo) e la RM perfusionale, utilizzando i criteri clinici come *reference test* (NINCDS-ADRDA) in una popolazione di 35 pazienti con AD e 31 controlli con e senza altre forme di demenza. La migliore performance è assicurata dalla 3D-SSP SPECT (sensibilità 80%, specificità 96,8%) con differenze irrilevanti rispetto alla RM *Thin-section* (sensibilità 77,1%, specificità 96,8%).

Pasquier¹⁹, Walker²⁰, Waragai²¹, Kemp²² e Tatenò²³ arruolano anche o soltanto popolazioni affette da DLB e sottopongono a validazione la SPECT variamente impiegata.

Pasquier¹⁹, Tatenò²³ e Waragai²¹ utilizzano ^{99m}Tc -ECD-SPECT per diagnosticare AD e DLB. I primi due utilizzano *reference test* clinici (criteri clinici DLB secondo due *consensus conference*^{24,25}; per AD i criteri NINCDS-ADRDA) e studiano le regioni occipitale e temporale, riportando una sensibilità del 65% e una specificità del 71% nella diagnosi di DLB rispetto ad AD, mentre il terzo rinvia a non meglio identificati criteri utilizzati come *reference test* e conduce uno studio di numerosità molto esigua in rapporto alle ambizioni.

Walker²⁰, invece, studia la FP-CIT SPECT impiegata nella diagnosi di DLB, confermata istopatologicamente, in 45 pazienti con demenza (AD e DLB) e 16 controlli. L'esame mostra una buona sensibilità (88%) e un'ottima specificità (100%) per la diagnosi di DLB, anche se soltanto una parte delle diagnosi gode del conforto di una conferma istopatologica (22 su 45).

Kemp²², infine, confronta la HMPAO SPECT con la I-FP-CIT DAT nella diagnosi di DLB, riportando modesti risultati con l'adozione di uno standard diagnostico poco ortodosso.

Impiego della PET

Le già citate revisioni di Kantarci⁴ e Wollman⁵ riportano, per 3 studi sulla PET, valori eterogenei di sensibilità (dal 63% a oltre il 90%) e di specificità (dal 60-70% a oltre l'80%) nella diagnosi di AD mediante lo studio del metabolismo temporo-parietale e la conferma istopatologica della diagnosi.

La FDG-PET è invece valutata da studi osservazionali in pazienti affetti da AD, con convalida diagnostica eseguita con criteri clinici in 3 studi su 4.

Soltanto Jagust²⁶ utilizza la diagnosi *post mortem* come *reference test* (criteri CERAD) e confronta la performance della FDG-PET con la diagnosi clinica in 45 soggetti. La tecnica mostra una sensibilità dell'84%, una specificità del 74%, un valore predittivo positivo di 0,81 e un valore predittivo negativo di 0,78 e tali valori risultano sempre superiori alla *performance* della diagnosi clinica (sensibilità: 0,76; specificità: 0,58; valore predittivo positivo 0,70; valore predittivo negativo: 0,65) effettuata al momento dell'arruolamento. Lo studio ha il pregio della scelta di un adeguato *gold standard*, anche se la numerosità è molto esigua e il disegno retrospettivo espone al rischio di bias di selezione.

Ishii²⁷, Kawachi²⁸ e Matsunari²⁹, invece, utilizzano criteri clinici come *reference test* e confrontano la SPM FDG-PET e la RM VBM (*Voxel-Based Morphometry*), in pazienti affetti da AD.

Ishii²⁷ giunge a risultati modesti, insufficientemente riportati. Kawachi²⁸ confronta le due tecniche in 62 pazienti con *mild* o *very mild* AD e 60 controlli e giunge a mostrare un'accuratezza diagnostica migliore per la PET (accuratezza: FDG-PET 88,5%, VBM-RM 82,9; area curva ROC: PET 0,953, VBM-RM: 0,910), così come dimostrato da Matsunari²⁹ (area curva ROC: PET 0,988, VBM con modulazione 0,782, VBM senza modulazione 0,832; sensibilità: PET 100%, VBM 74%; specificità: PET 92%, VBM 92%; accuratezza: PET 95%, VBM 85%).

Sintesi delle prove

L'indicazione all'uso di una tecnica diagnostica come quella dell'imaging dovrebbe, in condizioni ideali, beneficiare di studi controllati randomizzati (RCT) secondo il disegno *test and treat*. Sarebbe cioè utile disporre di studi che hanno confrontato soggetti esposti e non esposti all'indagine diagnostica, per i quali è stato valutato un outcome clinico relativo al miglioramento della malattia. In alternativa, uno studio diagnostico (osservazionale) ben fatto richiederebbe l'arruolamento consecutivo di soggetti con sospetto diagnostico ai quali somministrare il test in studio (tecnica di imaging) e per i quali affidare la conferma diagnostica a un test di comprovata efficacia (per esempio la istopatologia). In questo caso lo studio consentirebbe il calcolo di tutti i parametri della validità (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo). Invece, nel caso di studi caso-controllo, utilizzati per affrontare quesiti diagnostici, oltre ai possibili bias

insiti nel disegno risulta preclusa la possibilità del calcolo dei valori predittivi, poiché la prevalenza della condizione è alterata dalle modalità di arruolamento.

Gli altri disegni (studi di serie di casi, editoriali, eccetera) non risultano di alcuna utilità per chiarire le indicazioni all'uso di una qualunque tecnica di imaging.

La conferma diagnostica ottenuta con criteri istopatologici è raramente utilizzata negli studi analizzati. Le uniche esperienze riguardano gruppi di studi inclusi in revisioni, dalla metodologia non particolarmente trasparente e quindi difficilmente valutabile. In particolare, nelle revisioni di Wahlund¹, Kantarci⁴ e Wollman⁵, viene valutata la validità diagnostica della TC in relazione a un *reference test* istopatologico. In questi casi la sensibilità e la specificità risultano tra l'80-95% e il 78-83%, rispettivamente.

La struttura studiata è il lobo temporale e i valori di performance della TC risultano più elevati di quelli mostrati da altre tecniche di imaging che utilizzano criteri clinici per la conferma diagnostica.

La RM è valutata da diversi studi di cui soltanto uno⁶ è predittivo e tutti utilizzano la diagnosi clinica come *reference test*. Le strutture più studiate sono l'ippocampo, la corteccia entorinale, l'amigdala e il lobo temporale con *performance* che oscillano tra l'80 e il 90% di sensibilità e specificità. La validità di questa tecnica è esaltata dalla maggiore gravità della malattia e si riduce quando nelle popolazioni arruolate sono inclusi soggetti con AD lieve o MCI.

Tutti gli studi riguardano la diagnosi di AD (o MCI), tranne uno che si riferisce alla diagnosi di CJD e, basandosi su 36 pazienti e 81 controlli, mostra sensibilità e specificità oltre il 90% della DWI RM applicata allo studio dello striato, del talamo incluso pulvinar, della corteccia cerebrale o cerebellare.

La SPECT gode di una conferma istopatologica nei 3 studi inclusi nella revisione di Kantarci⁴ e in un piccolo studio osservazionale con molti limiti metodologici. Le *performance* rilevate sono eterogenee e di solito viene indagato il flusso temporo-parietale al fine di diagnosticare l'AD. È spesso dimostrata una superiorità della metodica 3D SSP SPECT, rispetto alla *transaxial* nella diagnosi di AD, mentre l'impiego della SPECT nella diagnosi di DLB sembra promettente.

La PET, infine, è valutata da 4 studi con conferma istopatologica che riportano valori eterogenei nel diagnosticare AD mediante lo studio del metabolismo temporo-parietale. In generale, gli studi che valutano la PET con conferma clinica della diagnosi indicano *performance* migliori rispetto a quelle ottenute da studi con conferma istopatologica.

Discussione

Il *panel* ha discusso l'opportunità di chiarire l'ambito di applicazione delle raccomandazioni, cioè la fase diagnostica e il setting specifico. L'esigenza è originata dal particolare percorso diagnostico cui è sottoposto un soggetto con sospetta demenza, che

vede prima la definizione di sindrome demenziale e successivamente l'identificazione della patologia alla base della demenza.

Il ruolo delle tecniche di imaging è diverso nelle due fasi, essendo emersa con sufficiente chiarezza l'importanza dell'imaging nella diagnosi sindromica e il ruolo più marginale, perché di supporto, nella diagnosi delle singole patologie alla base della demenza.

A seguito della definizione di sindrome demenziale, le tecniche di imaging strutturali (RM o TC) sono indicate essenzialmente per escludere patologie come tumori, ematomi subdurali e idrocefalo normoteso. La bassa frequenza di queste condizioni (inferiore al 5%) e la elevata sensibilità delle tecniche strutturali consentono infatti alti valori predittivi negativi. Le stesse tecniche di imaging (RM e TC) consentono di ottenere informazioni di supporto alla diagnosi clinica di AD e VD (vedi quesiti successivi).

Le conclusioni cui è giunto il *panel* sono coerenti con le raccomandazioni, formulate all'interno di analoghi documenti, tradotte e riportate sinteticamente nella tabella seguente.

Riferimento	Raccomandazioni
<p>National Collaborating Centre for Mental Health, Royal College of Psychiatrists' Research and Training Unit. Dementia.</p> <p>A NICE–SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care.</p> <p>National Clinical Practice Guideline 42, novembre 2006.</p>	<p>Si raccomanda l'uso delle tecniche di imaging strutturale nella valutazione di soggetti con sospetto di demenza per escludere altre patologie cerebrali e come indagine di supporto nella definizione del sottotipo di demenza. La RM e la TC sono le tecniche più indicate per la definizione della diagnosi iniziale e per l'identificazione di problemi vascolari subcorticali.</p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network.</p> <p>Management of patients with dementia.</p> <p>Febbraio 2006.</p>	<p>Le tecniche di imaging strutturale possono essere usate per identificare patologie alla base di demenze secondarie e sono utilizzabili quali indagini di supporto nella diagnosi differenziale di demenza.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Third Canadian consensus conference on diagnosis and treatment of dementia. Luglio 2007. • Feldman HH et al. Diagnosis and treatment of dementia. CMAJ 2008;178(7):825-36. 	<p>La diagnosi di demenza è clinica.</p> <p>Le prove disponibili supportano l'uso di RM e TC nella definizione della diagnosi di demenza al fine di escludere patologie come tumori, ematomi e idrocefalo normoteso.</p> <p>Le tecniche di imaging strutturale possono essere utilizzate per l'identificazione di malattie cerebrovascolari nel corso della definizione diagnostica della demenza.</p>
<p>Knopman DS et al. Practice parameter: diagnosis of dementia: an evidence-based review. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.</p> <p>Neurology 2001;56(9):1143-53.</p>	<p>È appropriato l'uso di tecniche di imaging strutturale, come RM e TC, nella valutazione routinaria iniziale dei pazienti con demenza.</p>

<p>Hort J et al. EFSN guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease.</p> <p>In stampa.</p>	<p>RM e TC possono essere usate per escludere cause trattabili di demenza.</p> <p>La TC multislice e la RM coronale possono essere usate come indagini di supporto alla diagnosi clinica di AD, attraverso la valutazione dell'atrofia dell'ippocampo.</p>
<p>Dormont D, Seidenwurm DJ, Expert Panel on Neurologic Imaging, American College of Radiology.</p> <p>Dementia and movement disorders.</p> <p>American College of Radiology, Reston (VA), 2007 (pubblicato online).</p>	<p>Il ruolo primario delle tecniche di imaging nella diagnosi di demenza consiste nell'esclusione di altre patologie intracraniche.</p> <p>La RM e la TC possono essere usate per questa finalità e come indagini di supporto alla diagnosi clinica di specifici sottotipi di demenza (AD e VD).</p>

Raccomandazioni

È raccomandato l'impiego di TC e RM strutturali nella diagnosi di sindrome demenziale. In tale fase diagnostica l'impiego delle tecniche di imaging è finalizzato all'esclusione di patologie quali tumori, ematomi subdurali e idrocefalo normoteso, in forza della predittività negativa ottimale fornita da tali tecniche in questo specifico momento del percorso diagnostico.

Le informazioni e i segni ottenuti con TC e RM strutturali (raccomandate fondamentalmente per la diagnosi di esclusione di patologie diverse dalle demenze degenerative primarie), sono utilizzabili per confermare la diagnosi clinica di malattia di Alzheimer (AD) e demenza vascolare (VD).

Bibliografia

1. Wahlund LO, Almkvist O et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16(6):427-37.
2. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *Neuroimage* 2003;18:525-541.
3. Chong MS, Sahadevan S. Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol* 2005;4:576-9.
4. Kantarci K, Jack CR Jr. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13(2):197-209.
5. Wollman DE, Prohovnik I. Sensitivity and specificity of neuroimaging for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2003;5(1):89-99.
6. den Heijer T, Geerlings MI et al. Use of hip-

- pocampal and amigdalalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitive intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:57-62.
7. Kodama N, Shimada T, Fukumoto I. Image-based diagnosis of Alzheimer-type dementia: measurements of hippocampal and ventricular areas in MR images. *Magn Reson Med Sci* 2002;1(1):14-20.
 8. Karas GB, Burton EJ et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2003;18(4):895-907.
 9. Vemuri P, Gunter JL et al. Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: validation studies. *Neuroimage* 2008;39:1186-97.
 10. Kantarci K, Xu Y et al. Comparative diagnostic utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14(4):198-207.
 11. Shiga Y, Miyazawa K et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63(3):443-9.
 12. Tang BN, Minoshima S et al. Diagnosis of suspected Alzheimer's disease is improved by automated analysis of regional cerebral blood flow. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(11):1487-94.
 13. Uchida, Minoshima S et al. Diagnosis of dementia using perfusion SPECT imaging at the patient's initial visit to a cognitive disorder clinic. *Clin Nucl Med* 2006;31(12):764-73.
 14. Kovalev VA, Thurjfell L et al. Asymmetry of SPECT perfusion image patterns as a diagnostic feature for Alzheimer's disease. *Med Image Comput Assist Interv* 2006;9(Pt 2):421-8.
 15. Imabayashi E, Matsuda H et al. Superiority of 3-dimensional Stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of patients with very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2004;45:1450-7.
 16. Dougall N, Nobili F, Ebmeier KP. Predicting the accuracy of a diagnosis of Alzheimer's disease with 99mTc HMPAO single photon emission computed tomography. *Psychiatry Res* 2004;131(2):157-68.
 17. Honda N, Machida K et al. Three-dimensional stereotactic surface projection of brain perfusion SPECT improves diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2003;17(8): 641-8.
 18. Kubota T, Ushijima Y et al. Diagnosis of Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT and MR imaging: which modality achieves better diagnostic accuracy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(4):414-21.
 19. Pasquier J, Michel BF et al. Value of (99m) Tc-ECD SPET for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(10):1342-8.
 20. Walker Z, Jaros E et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78(11):1176-81.
 21. Waragai M, Yamada T, Matsuda H. Evaluation of brain perfusion SPECT using an easy Z-score imaging system (eZIS) as an adjunct to early-diagnosis of neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* 2007;260(1-2):57-64.
 22. Kemp PM, Hoffmann SA et al. Limitations of the HMPAO SPECT appearances of occipital lobe perfusion in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Nucl Med Commun* 2007;28(6):451-6.
 23. Tateno M, Kobayashi S et al. Comparison of the usefulness of brain perfusion SPECT and MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26(5):453-7.
 24. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consor-

tium on Dementia with Lewy Bodies. *Neurology* 1999;53(5):902-5.

25. McKeith IG, Galasko D et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47(5):1113-24.

26. Jagust W, Reed B. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 2007;69(9):871-7.

27. Ishii K, Sasaki H et al. Comparison of gray matter and metabolic reduction in mild Alzheimer's disease using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(8):959-63.

28. Kawachi T, Ishii K et al. Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(7): 801-9.

29. Matsunari I, Samuraki M et al. Comparison of 18F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance. *J Nucl Med* 2007;48(12):1961-70.

Letteratura secondaria

• AAVV. Third Canadian consensus conference on diagnosis and treatment of dementia. Luglio 2007.

• Chui H, Zhang Q. Evaluation of dementia: a systematic study of the usefulness of the Ameri-

can Academy of Neurology's practice parameters. *Neurology* 1997;49(4):925-35.

• Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163(18):2219-29.

• Dormont D, Seidenwurm DJ, Expert Panel on Neurologic Imaging, American College of Radiology. Dementia and movement disorders. American College of Radiology, Reston (VA), 2007 (pubblicato online).

• Feldman HH et al. Diagnosis and treatment of dementia. *CMAJ* 2008;178(7):825-36.

• Ferri CP et al, for Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366: 2112-7.

• Hort J et al. EFSN guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. In stampa.

• Knopman DS et al. Practice parameter: diagnosis of dementia: an evidence-based review. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56(9):1143-53.

• National Collaborating Centre for Mental Health, Royal College of Psychiatrists' Research and Training Unit. Dementia. A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. National Clinical Practice Guideline 42, novembre 2006.

• Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with dementia. Febbraio 2006.

• Quesito 2 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare nella diagnosi differenziale delle malattie che causano demenze?

Analisi delle prove

Sono state selezionate 2 revisioni sistematiche e 28 studi diagnostici relativi all'impiego delle tecniche di imaging nella diagnosi differenziale delle malattie che causano demenze.

Impiego della RM

La revisione di Aarsland¹ è dedicata all'impiego delle tecniche di imaging nella diagnosi differenziale tra demenza a corpi di Lewy (DLB) e demenza di Alzheimer (AD). In realtà non vi è menzione di una esplicita strategia di ricerca, bensì soltanto la citazione della banca dati utilizzata (Medline) e il numero di lavori inclusi (47 per la RM, 49 per la SPECT e altri per EEG e *biomarkers*). Non è inoltre menzionato alcun criterio per definire la qualità degli studi, né si fa riferimento a criteri espliciti di inclusione ed esclusione. L'atrofia dell'ippocampo e del lobo temporale mediale consente di distinguere AD da DLB attraverso la RM con un'ottima specificità (100%) e una scarsa sensibilità (40%). Non sono chiariti i *reference test* utilizzati dai singoli studi inclusi.

Dei 28 studi diagnostici, 10 riguardano la RM impiegata nella diagnosi differenziale di diverse patologie alla base della demenza. In due casi^{2,3} la diagnosi istopatologica è usata come *reference standard* ed è studiata la *performance* della RM nella diagnosi differenziale tra AD e FTLD (degenerazione fronto-temporale lobare). Nel primo lavoro di Barnes², basato su 37 tra AD, FTLD e controlli, si osserva un ridotto dell'amigdala e dell'ippocampo dei pazienti con AD rispetto ai controlli e dei pazienti con FTLD rispetto ai controlli. Con la specificità fissata all'80%, inoltre, la sensibilità della metodica nel discernere AD rispetto ai controlli oscilla al di sotto dell'80%, mentre risulta superiore al 90% nel diagnosticare la FTLD rispetto ai controlli. La vera e propria diagnosi differenziale tra AD e FTLD mostra sensibilità dell'88% quando si indaga l'amigdala e del 50-71% se si prendono in esame altre strutture.

Il successivo lavoro di Barnes³, invece, indaga l'atrofia del giro cingolato e dell'ippocampo nel tempo, evidenziando una più frequente atrofia di entrambe le strutture nel FTLD rispetto all'AD.

Gli altri lavori sulla RM, sempre riferiti a pazienti portatori di AD, utilizzano criteri clinici per confermare la diagnosi. Due di questi^{4,5} si riferiscono alla diagnosi differenziale tra AD e FTLD e riportano sensibilità superiori all'80% e specificità superiori al 90% quando si indaga l'asimmetria dell'atrofia nei corni frontali e temporali, oppu-

re differenze nell'area e nello spessore della commissura anteriore e nello spessore della sostanza innominata.

Il lavoro di Bottino⁶ utilizza la RM per distinguere AD da MCI (studio dell'amigdala e dell'ippocampo) e riporta una buona validità quando si discrimina tra AD e controlli (sensibilità 89%, specificità 85%) e *performance* più modeste quando si fa diagnosi differenziale tra AD e MCI (sensibilità 87%, specificità 71%), oppure tra MCI e controlli (sensibilità 81%, specificità 80%). Queste osservazioni sono confermate dal lavoro di Colliot⁷, che mostra una buona capacità della RM di distinguere AD dai controlli (sensibilità 84%, specificità 84%) e una meno buona capacità di distinguere MCI dai controlli (sensibilità 75%, specificità 70%), oppure AD da MCI (sensibilità 67%, specificità 71%).

Cousins⁸, invece, studia l'atrofia del putamen e il volume cerebrale in pochi pazienti affetti da AD e DLB, riportando modesti risultati, mentre Schuff⁹, Wang¹⁰ e Weiss¹¹ indagano la *performance* dell'imaging nella diagnosi differenziale tra AD e demenza vascolare (VD). Schuff⁹ usa la RM con *proton spectroscopic imaging* (HMRSI) e, attraverso la valutazione della riduzione di N-acetyl aspartato (NAA) del lobo parietale e la valutazione dell'atrofia dell'ippocampo, dimostra una sensibilità del 73% e una specificità del 94% nel distinguere la *subcortical ischemic vascular disease* (SIVD) dall'AD. Wang¹⁰ usa test neuropsicologici e RM combinati, ottenendo sensibilità e specificità massime (100% per entrambe) nel distinguere AD da controlli, buone (96% e 82% rispettivamente) nel distinguere AD da VD e discrete (87% e 88% rispettivamente) nel distinguere AD da non AD. Infine, Weiss¹¹ usa la RM spettroscopica per fare la diagnosi differenziale tra AD, VD e *cognitive impairment* soggettivo (CIs), non riportando risultati di rilievo.

Impiego della SPECT

La revisione di Dougal¹² è dedicata all'impiego della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT nella diagnosi differenziale dell'AD. Si tratta in questo caso di una revisione sistematica di studi osservazionali di qualità metodologica migliore, perché basata su ampia ed esplicita strategia di ricerca e comprensiva di metanalisi. Soltanto una parte degli studi inclusi sono stati sottoposti a metanalisi; tra questi:

- 13 sono dedicati alla diagnosi differenziale di AD *vs* VD: sensibilità 71,3% (67-75); specificità 75% (70-81); DOR 7,7 (5,4-10,9); LR+ 2,96; LR - 0,38
- 7 sono dedicati alla diagnosi di AD *vs* FTD: sensibilità 71% (66-76); specificità 78% (71-85%); DOR 10,6 (6-17)
- 13 sono dedicati alla diagnosi di AD *vs* non demenza: sensibilità 65% (62-69); specificità 79% (75-83); DOR 8,2 (6-11).

Prendendo in considerazione i soli due studi con *reference test* neuropatologico, emerge una sensibilità della SPECT del 74% e una specificità del 94%, a fronte della sensibilità dell'81% e della specificità del 70% mostrata dai criteri clinici rispetto allo stesso *reference test*.

La già citata revisione di Aarsland¹ include studi sulla SPECT con ^{99m}Tc-HMPAO impiegata nella diagnosi differenziale tra DLB e AD, attraverso lo studio dell'ipoperfusione occipitale e parietale (sensibilità 65-85%, specificità 85-87%) e studi sulla ¹²³I-FP-CIT SPECT (sensibilità 78-88%, specificità 94-100%). Resta il dubbio *sui reference test* utilizzati dai singoli studi.

Tre lavori di Colloby¹³⁻¹⁵ si riferiscono all'impiego della SPECT nella diagnosi differenziale dell'AD rispetto a DLB e Parkinson (PD). Il primo¹³ utilizza ^{99m}Tc-Exametazime e ¹²³I-FP-CIT SPECT, ottenendo per la prima valori di *performance* modesti (sensibilità 56-86%; specificità 30-66%; LR+ 12-19; LR- 0,3-0,7) nel distinguere AD da DLB (studio del lobo occipitale) e per la seconda una migliore validità (sensibilità 78%; specificità 87%; LR+ 6,5, LR- 0,2). I valori predittivi positivi delle due metodiche risultano del 53% per AD e del 60% per DLB con ^{99m}Tc-Exametazime, mentre con l'impiego di ¹²³I-FP-CIT SPECT raggiungono l'88% in AD e il 79% in DLB.

Il secondo studio¹⁴, che pure utilizza ^{99m}Tc-HMPAO SPECT, riporta una minore perfusione nelle regioni parietali e occipitali in DLB rispetto ad AD, mentre il terzo¹⁵, attraverso l'impiego della mappatura parametrica statistica nella SPECT con ¹²³I-FP-CIT, valuta la sensibilità e la specificità di 4 diverse modalità di rappresentazione dei dati raccolti al fine di fare diagnosi differenziale tra AD, DLB e PD. I pazienti con DLB mostrano, rispetto a pazienti con AD, una minore captazione nel caudato bilateralmente e nel putamen ($p < 0,001$), mentre non si osservano differenze significative tra DLB e PD.

Il lavoro di Doran¹⁶ rileva la validità della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT nella diagnosi differenziale delle demenze, ma non fornisce risultati degni di rilievo a causa dell'esiguità del campione (57 soggetti) e della molteplicità di sottogruppi studiati (AD, VD, FTD, DLB).

Lo studio di Hanyu¹⁷ utilizza la SPECT e la scintigrafia MIBG per fare diagnosi differenziale tra AD e DL, ottenendo una sensibilità del *z score* del lobo occipitale tramite SPECT del 74% e una specificità dell'82% nel differenziare DLB da AD; la ROC area è 0,859 per il *z score* del lobo occipitale mediale tramite SPECT e 0,983 per la *H/M ratio* della scintigrafia con MIBG. Lo studio include tra i 28 controlli 10 pazienti con deterioramento cognitivo non progressivo.

Lo studio di McNeill¹⁸, invece, utilizza un *reference test* istopatologico e stima la *performance* della ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in 25 FTD e 21 AD.

Lo studio delle riduzioni del flusso cerebrale consente un buon livello di discernimento tra AD e FTD quando si indaga il flusso cerebrale in sede bifrontale, parietale e temporale e si analizzano i LR+, ma i valori di sensibilità e specificità della SPECT risultano sempre inferiori a quelli della diagnosi clinica, lasciando supporre per tale metodica un ruolo come indagine di supporto alla valutazione clinica.

Nello studio di McKeith¹⁹, la capacità di discriminare DLB rispetto ad AD è invece affidata alla SPECT con ¹²³I-FP-CIT, che su 326 pazienti con diagnosi confermate attraverso criteri clinici mostra una sensibilità del 77% (64-88), una specificità del 90%

(82-95), un valore predittivo positivo dell'82% (68-91) e un valore predittivo negativo dell'87% (79-93) nel definire la DLB probabile rispetto all'AD.

O'Brien²⁰, che pure utilizza criteri clinici quale *reference test*, valuta la validità della SPECT ¹²³I- FP CIT (*uptake* nel caudato, putamen anteriore e putamen posteriore). Nel distinguere DLB da AD, la *visual rating* mostra una sensibilità uguale all'analisi semiquantitativa ROI (78%), ma peggiore specificità (85% *vs* 94%) e peggiore valore predittivo positivo (78% *vs.* 89%).

Pasquier²¹, invece, utilizza la ^{99m}Tc- ECD SPECT per fare la diagnosi differenziale tra AD e DLB (cl clinicamente confermate) e riporta, per l'identificazione di DLB, una sensibilità del 65% e una specificità del 71%.

Lo stesso quesito relativo alla diagnosi differenziale tra AD e DLB, attraverso l'impiego della 3D-SSP SPECT, è affrontato da Shimizu²², che in uno studio su 95 pazienti e 28 controlli ha utilizzato la diagnosi clinica come *reference test* e ha trovato che, con una specificità fissa dell'85%, la sensibilità del *z score* per il lobo occipitale e mediale nel discriminare DLB da AD era dell'85%.

Varrone²³, invece, con la stessa tecnologia SPECT e utilizzando la metodica ^{99m}Tc HMPAO, affronta in uno studio retrospettivo con conferma diagnostica clinica la diagnosi differenziale tra AD e FTD. Un flusso cerebrale ridotto nelle regioni fronto-temporali distingue la FTD dall'AD.

Soret²⁴, infine, usa tecniche di elaborazione dei dati SPECT per fare una diagnosi differenziale tra AD e DLB, ma non ottiene risultati rilevanti se non su pazienti DLB presintomatici.

Impiego della PET

L'impiego della PET nella diagnosi differenziale delle demenze, in particolare AD rispetto a DLB, FTD, eccetera è analizzato in 5 lavori osservazionali, tutti (tranne uno) basati sul confronto della metodica con lo standard clinico.

Soltanto lo studio di Foster²⁵ utilizza la diagnosi autoptica come *reference test* e confronta due metodiche PET-FDG (*transaxial* e SSP) relativamente alla *performance* nella diagnosi differenziale tra AD e FTD. Lo studio include 31 pazienti AD, 14 FTD e 33 controlli e mostra una *performance* complessivamente migliore per SSP rispetto a *transaxial*. In particolare la sensibilità e la specificità del SSP per FTD *vs* AD, risultano del 73,2% e del 97,6% rispettivamente, mentre per la stessa patologia la *transaxial* raggiunge valori del 59% e del 96% rispettivamente.

Kono²⁶ confronta la *performance* della valutazione visiva e di quella automatica (con Neurostat) nella diagnosi differenziale tra DLB e AD e non trova differenze significative.

Rowe²⁷ utilizza la PET ¹⁸F-BAY94-9172 per identificare le placche amiloidi dei pazienti con AD, stimando una sensibilità del 100% , una specificità del 90% nel discriminare tra AD e controlli e una sensibilità e specificità del 100% nel discriminare tra AD e FTD.

Anche Small²⁸ studia le placche amiloidi in 83 soggetti con MCI, selezionati da un gruppo di 737 volontari. Tre metodiche (PET FDG, RM, PET FDDNP) sono valutate nella loro capacità di discriminare tra MCI e AD rispetto al *reference* clinico. La diagnosi differenziale tra AD e MCI sembra beneficiare soprattutto dell'impiego della PET FDDNP (AUC 0,98; 0,95-1,00), seguita dalla PET FDG (AUC 0,87; 0,77-0,97) e dalla RM (AUC 0,62; 0,45-0,79).

Kerrouche²⁹ affronta invece la diagnosi differenziale tra AD e VD, con la ¹⁸F PET e due modalità di analisi dei dati (PCA e CVA), osservando aree a più basso metabolismo in VD rispetto ad AD. Con la metodica CVA, la sensibilità e la specificità ottenute nella diagnosi differenziale tra VD e AD sono del 100%, mentre la diagnosi differenziale tra demenza e controlli è ottenuta con sensibilità del 72% e specificità del 96%.

Walter³⁰, infine, studia la diagnosi differenziale tra degenerazione corticobasale (DCB) e paralisi sopranucleare progressiva tramite *brain parenchima sonography* in 21 soggetti con diagnosi clinicamente confermata, rilevando buone capacità diagnostiche ottenute tramite l'osservazione del terzo ventricolo.

Sintesi delle prove

La valutazione di una metodica di imaging, per quanto riguarda il suo impiego nella diagnosi differenziale tra due o più patologie, dovrebbe avvalersi di studi trasversali, in cui pazienti consecutivi vengono sottoposti alla somministrazione del test indice e alla conferma diagnostica con il miglior *reference standard* disponibile. Nel caso specifico l'istopatologia è il miglior *reference standard* disponibile, anche la sua esecuzione se non è praticabile se non dopo un necessario periodo di tempo dalla somministrazione del test di imaging (diagnosi *post mortem*).

Gli studi analizzati utilizzano raramente la conferma istologica di malattia e si avvalgono invece di criteri clinici applicati a pazienti arruolati non consecutivamente.

La RM è valutata in studi con conferma clinica di malattia senza mostrare valori di *performance* elevati. La diagnosi differenziale tra AD e DLB mostra scarsa sensibilità (40%) e alta specificità (100%), mentre valori più eterogenei sono riportati per la diagnosi differenziale tra AD e FTD (sensibilità 50-88%, specificità 90%) e per quella tra AD e MCI (sensibilità 67-87%, specificità 71%).

Quando alla RM si aggiungono i test neuropsicologici, la validità complessiva aumenta e consente di distinguere AD da VD con sensibilità e specificità pari a circa il 90%. La *performance* aumenta anche quando lo spettro di gravità delle patologie incluse è sbilanciato verso gli estremi (sono cioè inclusi casi di malattia particolarmente gravi).

La spettroscopia RM sembra mostrare migliore validità nella diagnosi differenziale tra SIVD e AD (sensibilità 73%, specificità 94%).

Le strutture indagate sono il lobo temporale, l'ippocampo e l'amigdala.

La ^{99m}Tc -HMPAO SPECT ha mostrato discreti risultati nella diagnosi differenziale tra AD e VD e tra AD e FTD. *Performance* più modeste ed eterogenee sono emerse nella diagnosi differenziale tra AD e DLB (sensibilità 56-86%, specificità 30-87%), mentre nel caso della diagnosi differenziale tra AD e FTD le *performance* sono sempre inferiori a quelle della diagnosi clinica.

L'impiego della SPECT utilizzando il radiofarmaco ioflupane (^{123}I) è invece alla base di esperienze che forniscono buoni risultati nella diagnosi differenziale tra AD e DLB (sensibilità 80% circa, specificità 90%). Sui dati di letteratura è infatti basata una nota dell'EMEA relativa alla registrazione del radiofarmaco, per il suo impiego nella diagnosi differenziale tra AD e DLB effettuata con SPECT (oltre che nella definizione della diagnosi di malattia di Parkinson).

Negli studi sulla SPECT, infine, la diagnosi istopatologica è raramente utilizzata quale *reference test* e le strutture indagate sono il lobo occipitale, parietale, frontale, caudato e putamen.

La PET è studiata con l'uso del *reference test* istopatologico soltanto in un caso, laddove si indaga la capacità di fare diagnosi differenziale tra AD, FTD e controlli. In particolare, sensibilità e specificità della PET (nelle sue due versioni SSP e *transaxial*) per FTD *vs* AD risultano del 59-73,2% e del 96-97,6%, rispettivamente.

L'impiego della PET sembra promettente quando la metodica è utilizzata per l'identificazione delle placche amiloidi in pazienti con AD *vs* MCI e quando la ^{18}F PET è utilizzata per fare diagnosi differenziale tra VD e AD. Tuttavia, la scarsa trasferibilità di tali metodiche al contesto italiano, (ricordiamo che i traccianti per amiloide non sono al momento commercializzati in Italia), impone di considerare tali risultati con estrema cautela.

Discussione

La diagnosi delle singole patologie che causano demenza è esclusivamente clinica e basata sull'applicazione di criteri condivisi per ciascuna di esse.

Tali criteri sono nella maggior parte dei casi frutto di accordi tra esperti e in alcuni casi sono stati valutati mediante confronto con altri standard diagnostici al fine di ottenerne i valori di *performance*.

La diagnosi delle singole patologie che causano demenza è un problema che appartiene a uno step diagnostico successivo all'inquadramento iniziale del soggetto con sindrome demenziale.

La tabella che segue, tradotta e modificata dalla linea guida del NICE *Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care* (vedi *Letteratura secondaria*, a pagina 47), riporta per ciascun tipo di demenza i criteri diagnostici consigliati.

Tipo di demenza	Criterio diagnostico
malattia di Alzheimer	criteri preferiti: NINCDS/ADRDA criteri alternativi: ICD-10 e DSM IV
demenza vascolare	criteri preferiti: NINDS/AIREN criteri alternativi: ICD-10 e DSM IV
demenza con corpi di Lewy	International consensus criteria for dementia with Lewy bodies
demenza fronto-temporale	criteri di Lund-Manchester, criteri NINDS per la demenza fronto-temporale

Anche la linea guida *Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review)* dell'American Academy of Neurology (vedi *Letteratura secondaria* a pagina 47) segnala la centralità della diagnosi clinica quando si parla di identificazione delle singole patologie e della loro diagnosi differenziale. In particolare, sono fornite le stesse indicazioni della linea guida del NICE relativamente ai criteri clinici consigliati, anche se con alcune differenze.

La demenza vascolare può per esempio secondo l'American Academy of Neurology, giovare anche dei criteri del *Hachinski Ischemic Index* (HIS), mentre la malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) si avvale di criteri ideati da Poser (vedi *Letteratura secondaria* a pagina 47).

Gli studi selezionati relativamente al quesito della diagnosi differenziale delle malattie che causano demenza utilizzano in gran parte un *reference test* clinico. Lo standard con il quale viene valutata la *performance* delle tecniche di imaging è quindi rappresentato proprio dai criteri clinici che sono segnalati dalle diverse linee guida quali strumenti primari della diagnosi differenziale.

In questa situazione diventa praticamente impossibile identificare il contributo aggiuntivo delle tecniche di imaging alla diagnosi clinica, poiché la *performance* dell'imaging è valutata proprio in riferimento alla clinica.

Inoltre il *panel* ha segnalato la scarsa trasferibilità di raccomandazioni che sollecitano l'impiego routinario di tecnologie molto avanzate (^{99m}Tc -HMPAO SPECT, SPECT con ^{123}I -FP-CIT e FDG-PET), che pure hanno mostrato *performance* molto promettenti, nella diagnosi differenziale delle malattie che causano demenza. Per queste tecnologie al momento è possibile fornire suggerimenti d'uso nei casi dubbi e input per la ricerca, ma non raccomandazioni per la pratica clinica routinaria.

È altresì emersa la segnalazione, da parte di un membro del *panel*, di una nota dell'EMA che riguarda la registrazione del radiofarmaco ioflupane (^{123}I), finalizzata al suo impiego nella diagnosi differenziale tra AD e DLB effettuata con SPECT. La nota conferma le buone *performance* della tecnica senza smentire l'ambito di applicazione, che resta quello relativo alla definizione dei casi dubbi (vedi *Letteratura secondaria* a pagina 47).

Le indicazioni all'uso delle tecniche di imaging nella diagnosi differenziale delle malattie che causano demenza, contenute nelle diverse linee guida, sono sinteticamente riportate nella tabella seguente.

Riferimento	Raccomandazioni
<p>National Collaborating Centre for Mental Health, Royal College of Psychiatrists' Research and Training Unit. Dementia.</p> <p>A NICE–SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care.</p> <p>National Clinical Practice Guideline 42, novembre 2006.</p>	<p>È raccomandato l'uso della SPECT per la diagnosi differenziale tra AD, VD e FTD in casi dubbi non risolti dall'indagine clinica.</p> <p>È raccomandato l'uso della (FP-CIT) SPECT per la diagnosi di DLB in casi dubbi non risolti dall'indagine clinica.</p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with dementia.</p> <p>Febbraio 2006.</p>	<p>È raccomandato l'uso della SPECT, in associazione a TC, a supporto della diagnosi differenziale di demenza in casi dubbi non risolti dall'indagine clinica.</p>
<p>Third Canadian consensus conference on diagnosis and treatment of dementia. Luglio 2007.</p> <p>Feldman HH et al. Diagnosis and treatment of dementia. CMAJ 2008;178(7):825-36.</p>	<p>L'uso routinario di PET e SPECT nella diagnosi differenziale delle demenze non è raccomandato. Esistono buone prove per l'impiego di PET e SPECT come supporto nella diagnosi differenziale delle demenze, nei casi dubbi e nella diagnosi differenziale tra demenza FTD e AD.</p>
<p>Knopman DS et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.</p> <p>Neurology 2001;56(9):1143-53.</p>	<p>Non è raccomandato l'uso routinario della RM o TC lineari o volumetriche per la diagnosi di AD.</p> <p>Non è raccomandato l'uso routinario della SPECT per la diagnosi differenziale delle demenze.</p> <p>Non è raccomandato l'uso routinario della PET per la valutazione diagnostica delle demenze.</p>
<p>Hort J et al. EFSN guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease.</p> <p>In stampa.</p>	<p>La TC multislice e la coronal RM possono essere usate per valutare l'atrofia dell'ippocampo e supportare la diagnosi clinica di AD.</p>
<p>Dormont D, Seidenwurm DJ, Expert Panel on Neurologic Imaging, American College of Radiology.</p> <p>Dementia and movement disorders.</p> <p>American College of Radiology, Reston (VA), 2007 (pubblicato online).</p>	<p>Le tecniche di imaging alle quali il panel dell'ACR ha attribuito un rating superiore a 6 (usualmente appropriate) sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RM per diagnosi di AD, FTD, VD, DLB, CJD, NPH - FDG-PET per diagnosi di AD, FTD e DLB nei casi dubbi - ^{99m}Tc-HMPAO SPECT per diagnosi di DLB nei casi dubbi.

Raccomandazioni

L'uso routinario delle tecniche di imaging nella diagnosi differenziale delle malattie che primariamente causano demenza non è raccomandato.

La diagnosi delle singole patologie alla base delle demenze è eminentemente clinica. L'uso delle tecniche di imaging nella diagnosi differenziale delle malattie che primariamente causano demenza può essere di supporto nei casi dubbi, e comunque solo all'interno di un percorso diagnostico svolto in ambito specialistico.

È consigliato l'uso di RM e TC nella diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer (AD) e demenza vascolare (VD) e tra AD e demenza fronto-temporale (FTD).

L'impiego di tali tecniche deve essere limitato alla risoluzione di casi dubbi per i quali la valutazione clinico-anamnestica non consente il raggiungimento di una ragionevole certezza diagnostica, e comunque solo all'interno di un percorso diagnostico svolto in ambito specialistico.

Esempio di scenario: diagnosi differenziale tra demenza vascolare e malattia di Alzheimer

Per spiegare la precedente raccomandazione e a titolo esemplificativo si può citare il caso di un paziente con lieve deterioramento cognitivo (disturbo della memoria a breve termine, minimo disorientamento temporale associato a deficit delle funzioni visuo-spaziali e a deficit dell'attenzione, che determinano una limitazione dell'autonomia negli atti della vita quotidiana) di cui i familiari hanno preso coscienza a distanza di un anno da un episodio cerebro-vascolare ischemico.

L'ischemia ha determinato una emisindrome sensitivo-motoria facio-brachio-cruale sinistra, regredita completamente in 2-3 giorni, in assenza di lesioni significative alla TC cerebrale.

Il paziente presenta riflessi osteo-tendinei vivaci e segno di Babinski bilaterale.

Secondo i criteri NINDS-AIREN la diagnosi di demenza vascolare è possibile anche se in assenza di una chiara correlazione temporale tra l'episodio acuto (ischemia cerebrale) e l'insorgenza del deterioramento cognitivo.

L'approfondimento strumentale con RM cerebrale può essere di ausilio nel differenziare una forma di demenza di origine vascolare da una forma di demenza di tipo Alzheimer, in quanto può consentire una migliore definizione diagnostica attraverso l'identificazione di una patologia cerebrovascolare (infarti multipli della sostanza bianca, lacune nei gangli della base, singoli infarti in sedi strategiche come il talamo o il giro angolare).

L'approfondimento strumentale rappresenta solo un supporto per un orientamento diagnostico più precoce, pur in considerazione delle limitazioni che l'indagine radiologica presenta nella definizione diagnostica del singolo paziente.

I reperti radiologici devono essere sempre interpretati in relazione ai criteri diagnostici clinici.

È consigliato l'uso della SPECT con ¹²³I-FP-CIT nella diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer (AD) e demenza a corpi di Lewy (DLB).

È consigliato l'uso di ^{99m}Tc-HMPAO SPECT nella diagnosi differenziale tra AD e demenza vascolare (VD) e tra AD e demenza fronto-temporale (FTD).

L'impiego di tali tecniche deve essere limitato alla risoluzione di casi dubbi per i quali la valutazione clinico-anamnestica non consente il raggiungimento di una ragionevole certezza diagnostica, e comunque solo all'interno di un percorso diagnostico svolto in ambito specialistico.

È consigliato l'uso della PET-FDG nella diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer (AD) e Demenza Vascolare (VD).

È consigliato l'uso della PET-FDG nella diagnosi differenziale tra AD e demenza fronto-temporale (FTD).

L'impiego di tali tecniche deve essere limitato alla risoluzione di casi dubbi per i quali la valutazione clinico-anamnestica non consente il raggiungimento di una ragionevole certezza diagnostica, e comunque solo all'interno di un percorso diagnostico svolto in ambito specialistico.

Esempio di scenario: definizione della diagnosi di demenza fronto-temporale

Per spiegare la precedente raccomandazione e a titolo di esempio si può citare il caso di un uomo di 60 anni, con genitori deceduti in giovane età e una familiarità per demenza (il nonno paterno). Il paziente manifesta una lieve difficoltà a nominare gli oggetti, in assenza di disturbi della comprensione. Tale difficoltà sembra progredire nel corso delle settimane. Una RM mostra una minima atrofia frontale e la visita psichiatrica esclude una patologia di tipo depressivo. L'esame neurologico è sostanzialmente normale a eccezione del disturbo di parola.

Nel sospetto di afasia primaria progressiva viene suggerita l'esecuzione di una PET-FDG, che mostra una riduzione del metabolismo nella corteccia associativa frontale, nella corteccia temporale anteriore e nel giro cingolato anteriore. Tali reperti sembrano consentire una maggiore specificità nella diagnosi di FTD rispetto alla diagnosi clinica, sebbene alcune perplessità riguardano la esiguità dei dati presenti in letteratura e la difficoltà di riconoscere un tale aspetto radiologico come patologico nel singolo paziente, non essendovi parametri di riferimento sicuri relativi ai valori normativi 25.

Questi reperti possono rappresentare solo un supporto per un orientamento diagnostico più precoce, sebbene non vi siano dati che giustificano l'uso routinario della metodica.

Pertanto, l'utilizzazione di questa tecnica radiologica deve essere riservata ai casi dubbi e non può rappresentare da sola uno strumento necessario o sufficiente per la diagnosi.

I reperti radiologici devono essere sempre interpretati in relazione ai criteri diagnostici clinici.

Bibliografia

1. Aarsland D, Kurz M et al. Early discriminatory diagnosis of dementia with Lewy bodies. The emerging role of CSF and imaging biomarkers. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:195-205.
2. Barnes J, Whitwell JL et al. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathological-ly confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol* 2006; 63:1434-9.
3. Barnes J, Godbolt AK et al. Atrophy rates of the cingulate gyrus and hippocampus in AD and FTLD. *Neurobiol Aging* 2007;28:20-8.
4. Boccardi M, Laakso MP et al. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in

- fronto-temporal dementia. *Neurobiol Aging* 2003;24:95-103.
5. Moon WJ, Kim HJ et al. Atrophy measurement of the anterior commissure and substantia innominata with 3T high-resolution MR imaging: does the measurement differ for patients with frontotemporal lobar degeneration and for healthy subjects? *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1308-13.
 6. Bottino CM, Castro CC et al. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal aging. *Int Psychogeriatr* 2002;14(1):59-72.
 7. Colliot O, Chételat G et al. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology* 2008;248(1):194-201.
 8. Cousins DA, Burton EJ et al. Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease. *Neurology* 2003;61:1191-5.
 9. Schuff N, Capizzano AA et al. Different patterns of N-acetylaspartate loss in subcortical ischemic vascular dementia and AD. *Neurology* 2003;61:358-64.
 10. Wang H, Shu L et al. Diagnostic utility of neuropsychological performance and quantitative MRI-based measurement in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18(3):163-70.
 11. Weiss U, Bacher R et al. Cognitive impairment: assessment with brain magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Psychiatry* 2003;64(3):235-42.
 12. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12(6):554-70.
 13. Colloby SJ, Firbank MJ et al. A comparison of ^{99m}Tc-exametazime and ^{123I}-FP-CIT SPECT imaging in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr* 2008;20(6):1124-40.
 14. Colloby SJ, Fenwick JD et al. A comparison of ^{99m}Tc-HMPAO SPECT changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:615-22.
 15. Colloby SJ, O'Brien JT et al. The application of statistical parametric mapping to ^{123I}-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neuroimage* 2004;23:956-66.
 16. Doran M, Vinjamuri S et al. Single-photon emission computed tomography perfusion imaging in the differential diagnosis of dementia: a retrospective regional audit. *Int J Clin Pract* 2005;59(4):496-500.
 17. Hanyu H, Shimizu S et al. Comparative value of brain perfusion SPECT and [^{123I}]MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(3):248-53.
 18. McNeill R, Sare GM et al. Accuracy of single-photon emission computed tomography in differentiating frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:350-5.
 19. McKeith I, O'Brien 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* 2007;6:305-13.
 20. O'Brien JT, Colloby S et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004;61:919-25.
 21. Pasquier J, Michel BF et al. Value of ^{99m}Tc-ECD SPET for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1342-8.
 22. Shimizu S, Hanyu H et al. Differentiation of dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's disease using brain SPECT. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20(1):25-30.

23. Varrone A, Pappatà S et al. Voxel-based comparison of rCBF SPET images in fronto-temporal dementia and Alzheimer's disease highlights the involvement of different cortical networks. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29(11):1447-54.
24. Soret M, Koulibaly PM et al. Partial volume effect correction in SPECT for striatal uptake measurements in patients with neurodegenerative diseases: impact upon patient classification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(9):1062-72.
25. Foster NL, Heidebrink JL et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:2616-35.
26. Kono AK, Ishii K et al. Fully automatic differential diagnosis system for dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using FDG-PET and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(9):1490-7.
27. Rowe C, Ackerman U et al. Imaging of amyloid in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* 2008;7:129-35.
28. Small GW, Kepe V et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2006;355:2652-63.
29. Kerrouche N, Herholz K et al. 18FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26:1213-21.
30. Walter U, Dressler D et al. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004; 63(3):504-9.

Letteratura secondaria

- AAVV. Third Canadian consensus conference on diagnosis and treatment of dementia. Luglio 2007.
- Dormont D, Seidenwurm DJ, Expert Panel on Neurologic Imaging, American College of Radiology. Dementia and movement disorders. American College of Radiology, Reston (VA), 2007 (pubblicato online).
- European Medicines Agency (EMA). Relazione pubblica di valutazione europea (EPAR), DaTSCAN. EMA/H/C/266.
- Feldman HH et al. Diagnosis and treatment of dementia. *CMAJ* 2008;178(7):825-36.
- Hachinski VC et al. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207-10.
- Hort J et al. EFSN guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. In stampa.
- Knopman DS et al. Practice parameter: diagnosis of dementia: an evidence-based review. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56(9):1143-53.
- National Collaborating Centre for Mental Health, Royal College of Psychiatrists' Research and Training Unit. Dementia. A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. National Clinical Practice Guideline 42, novembre 2006.
- Poser S et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1999;122:2345-51.
- Rosen WG et al. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980;7:486-8.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with dementia. Febbraio 2006.

• Quesito 3 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare per la valutazione della progressione della malattia?

Analisi delle prove

Sono stati selezionati 39 studi diagnostici che indagano l'impiego delle tecniche di imaging nella valutazione della progressione delle demenze. Gran parte degli studi utilizzano criteri clinici come reference test e si riferiscono a pazienti con *mild cognitive impairment* (MCI) all'arruolamento.

Ventisette studi diagnostici studiano l'impiego della RM per monitorare la progressione di MCI (19 studi), di AD (4 studi), di *questionable dementia* (uno studio) e di Cadasil (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*; 3 studi) e nessuno di essi utilizza criteri istopatologici di conferma diagnostica.

Gli studi, in altre parole, consistono nel follow up di pazienti affetti da MCI, finalizzato all'osservazione della conversione in AD confermata clinicamente.

Impiego della RM e della spettroscopia RM

Due studi diagnostici^{1,2}, arruolano 20 e 59 pazienti con MCI seguiti per 3 anni e 19 mesi, verificando la correlazione tra l'atrofia dell'ippocampo e del lobo temporale, valutata con RM, e la successiva conversione in AD. In particolare l'atrofia del lobo temporale raddoppia il rischio di sviluppare AD in pazienti con MCI e tale risultato è confermato anche dai lavori di De Carli³ e Fleisher⁴ che coinvolgono 190 e 161 soggetti con MCI provenienti da un RCT farmacologico. Nel lavoro di Fleisher⁴, comunque, si osserva un più modesto contributo della RM nella predizione di AD quando questa tecnica di imaging è indagata indipendentemente dalla diagnosi clinica.

Ventisette pazienti seguiti per 36 mesi sono alla base di uno studio⁵ che prende in considerazione il volume dell'ippocampo e della corteccia entorinale, valutati con RM, al fine di predire la conversione in AD. Entrambe le misure predittive, e in particolare il cambio di 0,1 unità di volume della corteccia entorinale, sono associate a un *odds ratio* di AD pari a 3,175.

La valutazione dell'atrofia del lobo temporale mediale è alla base del lavoro di Korff⁶ che, seguendo 75 pazienti con MCI per 34 mesi e monitorando l'atrofia con uno *score* visuale (RM), dimostra un *hazard ratio* di 1,5 per ogni incremento di un punto allo *score* e di 3,1 per la presenza di atrofia assegnata in modo dicotomico. La validità esibita dalla valutazione visuale nell'identificare i pazienti che evolvono in demenza (clinicamente confermata) risulta comunque modesta (sensibilità 60%, specificità 68%, valore predittivo positivo 68%, valore predittivo negativo 70%).

Geroldi⁷, invece, arruola 52 soggetti con MCI e 65 controlli, seguendoli per 15 mesi e studiandone l'atrofia del lobo temporale con RM. In un modello di regressione logistica, l'atrofia esibisce una modesta performance diagnostica nella predizione della conversione in demenza valutata con MMSE *score* (sensibilità 0,73, specificità 0,76, valore predittivo positivo 0,44, valore predittivo negativo 0,91). L'*odds ratio* di sviluppare demenza, in presenza di atrofia del lobo temporale risulta pari a 7,1 (95% CI 1,4-35).

Anche Visser⁸ e Whitwell⁹ (quest'ultimo utilizza anche un gruppo di controllo), studiando l'atrofia del lobo temporale mediale, dimostrano una certa capacità predittiva di evoluzione in AD da parte di pazienti con MCI seguiti per 1,9 e 3 anni e sottoposti a RM.

Le Capacità di predizione della conversione in AD per pazienti con MCI, sono dimostrate anche dal lavoro di Hamalainen¹⁰, che utilizza la RM per monitorare l'atrofia corticale temporo-parietale in 78 soggetti seguiti per 60 mesi, e nel lavoro di Karas¹¹, che segue 24 pazienti per 3 anni. In particolare Hamalainen¹⁰ riporta un'atrofia diffusa nella regione temporale, temporo-parietale e frontale tra i portatori di MCI rispetto ai controlli e un'atrofia nel giro cingolato anteriore e posteriore nei portatori di MCI progressiva (MCI che si evolve successivamente in AD o in demenza) rispetto ai controlli.

Jack¹², invece, riporta capacità predittive della conversione in AD di soggetti con MCI e controlli sani a seguito della valutazione del volume cerebrale e del volume ventricolare (studiati con RM). In entrambi i gruppi i cambi percentuali annuali di volume (cerebrale e ventricolare), sono associati a un rischio aumentato (da 1,3 a 1,9) di conversione, dopo 1,4 anni di follow up.

Nello studio di Nestor¹³, soggetti affetti da MCI che progrediscono in AD dopo 6 mesi dall'arruolamento mostrano un maggiore volume ventricolare, misurato con RM, rispetto a soggetti che non progrediscono. Questi risultati sono ottenuti su un campione di 502 soggetti, di cui 152 controlli, 247 MCI e 105 AD clinicamente confermati.

Una coorte di 119 pazienti consecutivi con MCI seguiti per 29 mesi è sottoposta, nel lavoro di Fayed¹⁴, alla valutazione con spettroscopia RM, *perfusion imaging* (PI) e *diffusion-weighted imaging* (DWI) per predire la conversione in demenza conclamata, definita con criteri clinici. Il rapporto N-acetylaspartate/creatina (NAA/Cr) nel giro cingolato posteriore (PCG) predice la conversione a probabile demenza da AD con una sensibilità dell'82% e una specificità del 72%, mentre il rapporto NAA/Cr *ratio* nella corteccia del lobo occipitale sinistro (LOC) ha una sensibilità del 78% e una specificità del 69%.

Anche Modrego¹⁵ utilizza la spettroscopia RM per predire lo sviluppo di AD in 55 pazienti con MCI seguiti per 3 anni. La valutazione dell'ippocampo, della corteccia parietale e occipitale è alla base dello studio che dimostra come, in sede occipitale, un rapporto NAA/Cr minore o uguale a 1,61 predice la demenza con una sensibilità del 100%, una specificità del 75%, un valore predittivo positivo dell'83% e un valore predittivo negativo del 100% (AUC 0,91; 95% CI 0,80-0,97). Le valutazioni fatte in sede ippocampale e parietale non danno risultati degni di rilievo.

Le misure di diffusività in sede ippocampale sono alla base anche del lavoro di Kantarci¹⁶, che segue 24 pazienti con *amnestic* MCI e 60 controlli reclutati consecutivamente per un non definito periodo di follow up, al fine di studiare i fattori predittivi della conversione in AD. Lo studio dimostra una significativa associazione tra lo sviluppo di demenza e alcune misure di diffusività in sede ippocampale.

Il piccolo lavoro di Miller¹⁷ (basato su 25 pazienti), fornisce risultati poco rilevanti a proposito di una maggiore attivazione dell'ippocampo (studiata con la RM funzionale) tra i soggetti con declino cognitivo maggiore.

Due studi^{18,19} utilizzano la RM per verificare se l'iperintensità della sostanza bianca (VMH) può predire l'evoluzione da aMCI a AD.

Smith¹⁸ arruola 156 pazienti con MCI e 67 controlli e verifica una capacità predittiva del VMH per passaggi da normalità a MCI (*adjusted hazard ratio* 3,30; 95% CI 1,33-8,17), ma non per passaggi da MCI a qualunque forma di demenza.

Van Straaten¹⁹, invece, arruola 152 soggetti provenienti da un RCT farmacologico e dimostra che soltanto l'iperintensità periventricolare (PVH) è capace di predire con sufficiente accuratezza la conversione da MCI ad AD (*hazard ratio* 1,59; 95% CI 1,24 - 2,05). Entrambi gli studi si basano su valutazioni di malattia effettuate al follow up mediante criteri clinici.

La progressione da *questionable dementia* ad AD è alla base del lavoro di Galton²⁰ che, seguendo 50 soggetti per 8 mesi, dimostra che la *performance* della RM nell'identificare i *converters* rispetto ai non *converters* è migliore quando si studia l'ippocampo destro (SE 90,9%; Sp 88,9%; valore predittivo positivo 83,3%; valore predittivo negativo 94,1%), rispetto al sinistro (SE 63,6%; Sp 88,9%; valore predittivo positivo 77,8%; valore predittivo negativo 80%).

L'evoluzione di pazienti già affetti da AD, oltre che di controlli e di pazienti con MCI è, infine, l'argomento degli studi di Adak²¹, di Sluimer²², di Teipel²³ e di Waldman²⁴. Il primo²¹ segue per 5,3 anni 255 soggetti, dimostrando una riduzione del volume ventricolare nei pazienti con declino cognitivo definito mediante MMSE; il secondo²² segue 65 pazienti con AD verificando che l'atrofia ippocampale generalizzata, rispetto a quella focale, identifica un sottogruppo di pazienti a prognosi peggiore; il terzo²³ dimostra l'associazione tra atrofia del corpo calloso e progressione più severa della malattia e il quarto²⁴ trova una correlazione tra MMSE e NAA/MI ($r=0,54$, $P=0,014$) e NAA/Cr ($r=0,48$, $P=0,033$), in pazienti con AD, ma non in pazienti con demenza vascolare subcorticale (SIVD), dopo un follow up di 2-3,5 anni. Le indagini sono condotte sul lobo parieto-occipitale attraverso la spettroscopia RM.

Tre studi riguardano invece l'impiego della RM nella valutazione della progressione del Cadasil (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*).

Holtmanspotter²⁵ segue pazienti e controlli per 26 mesi, valutando la diffusività media con RM effettuata all'arruolamento e al follow up e verificando che il cambiamento

della diffusività media è correlato all'evoluitività della malattia (valutata attraverso il *Rankin score*, il *National Institutes of Health stroke scale score*, e il *structured interview for the diagnosis of Alzheimer dementia and multiinfarct dementia score*).

Liem²⁶ studia l'iperintensità della sostanza bianca (WMH), gli infarti lacunari, i microsanguinamenti e la perdita di volume cerebrale in 25 NOTCH3 *mutation carriers* e in 13 *non-mutation carriers* (controlli). I *mutation carriers* mostrano un incremento nel numero di infarti lacunari ($P < 0,01$), di WMH ($P < 0,01$) e di lesioni microsanguinanti ($P < 0,05$), ma non un aumento della perdita di volume cerebrale.

Molko²⁷, infine, studia la sensibilità del *diffusion magnetic resonance imaging* in 22 pazienti con Cadasil e in 12 controlli seguiti per poco più di 20 mesi. Nei pazienti con Cadasil sottoposti a valutazione RM all'arruolamento e al follow up si osserva un decremento del *peak height* e un incremento del *whole brain trace*. Tali modifiche appaiono più marcate nei soggetti con *Rankin score* aumentato nel corso del follow up.

Impiego della PET

La *performance* della PET-FDG nel valutare la progressione delle malattie che causano demenza è valutata da 5 studi su pazienti con MCI.

Drzezga²⁸ e Mosconi²⁹ studiano l'impiego della PET-FDG in pazienti con MCI e genotipo APOE nel predire la progressione a demenza (DAT e AD) dopo 12-16 mesi di follow up. La PET-FDG mostra una sensibilità del 92% e una specificità dell'89%, fortemente influenzati dall'appartenenza ai sottogruppi identificati in base al profilo APOE (e4 *carriers*). Nel lavoro di Mosconi²⁹, inoltre, tutti i pazienti *converters* mostrano un ridotto *regional cerebral glucose metabolism ratio* (rCMRglc) nella corteccia parietale inferiore rispetto ai *non converters* e l'accuratezza diagnostica nel predire la conversione in AD risulta dell'84%.

Anchisi³⁰ utilizza la PET-FDG in 67 soggetti con aMCI e 41 controlli seguiti per un anno (19 persi al follow up) e mostra, tra i *converters*, un ipometabolismo in sede parietale e nella corteccia del lobo cingolato posteriore (i controlli sono utilizzati per studiare la *performance* diagnostica del rCGM-r). Chetelat³¹ giunge a risultati analoghi con uno studio di dimensioni e qualità inferiori.

Silverman³², infine, segue per poco più di 3 anni 167 pazienti con MCI. La PET, effettuata all'arruolamento e definita come negativa o positiva in rapporto alla previsione di progressione di malattia, viene confrontata con il decorso clinico della malattia e con le misurazioni di MMSE. L'evoluitività della malattia è ben prevista dalla PET, così come documentato dalle misurazioni con MMSE, mentre il LR+ tra i soggetti con evoluitività prevista dai criteri clinici è pari a 3,8 e il LR+ tra i soggetti con evoluitività non prevista dai criteri clinici è pari a 18,4.

Impiego della SPECT

Sei studi sottopongono a valutazione la SPECT, utilizzata al fine di predire il

passaggio da MCI ad AD. Tali studi sono perlopiù di piccole dimensioni e basati sulla conferma clinica di AD.

Borroni³³ sottopone 31 pazienti con MCI alla ^{99m}Tc-ECD SPECT all'arruolamento e dopo 2 anni di follow up. I 23 pazienti inclusi nell'analisi sono classificati in *converters* e *non converters* sulla base di criteri clinici e si dimostra nei primi una ipoperfusione all'arruolamento in alcune aree cerebrali (lobulo parietale inferiore, precuneo, giro cingolato, giro linguale, giro frontale inferiore, temporale inferiore) e un peggioramento più netto di tale ipoperfusione alla SPECT effettuata dopo 2 anni di follow up.

Encinas³⁴ segue con la stessa tecnica 42 pazienti con MCI per 1-3 anni e dimostra una significativa ipoperfusione in alcune ROI (prefrontale, frontale, parietale, temporale, fronto-parieto-temporale e ???posterior laterale temporal sinistra???) , tra i pazienti *converters*.

Gabrielewicz³⁵ arruola invece 105 soggetti con MCI e mostra che gli MCI *converters* hanno maggiore spessore del corno temporale bilaterale e della fessura traversa destra, il terzo ventricolo dilatato e uno spessore minore della parte anteriore dell'ippocampo all'arruolamento

La ^{Tc-99m} HMPAO SPECT è usata da Huang³⁶ su 54 soggetti con MCI seguiti per 29 mesi. Lo studio del flusso cerebrale nell'area posteriore sinistra del lobo cingolato fornisce un'area sotto la curva ROC del 74-76%, dimostrando una discreta capacità discriminante tra *converters* e *non converters*.

Profili alterati di perfusione nel paraippocampo, nel lobo parietale e cingolato posteriore e nella corteccia frontale sono segnalati da Ishiwata³⁷ tra i pochi (12) pazienti con MCI evolvente in *progressive* MCI seguiti per 36 mesi.

Okamura³⁸, inoltre, misura il flusso cerebrale con [123I]Iodoamphetamine (123IMP) SPECT in 23 pazienti con probabile Alzheimer, 22 con MCI evoluto in AD, 8 con MCI non evoluto in AD e 19 controlli.

Con l'uso di un determinato valore di cut-off nella valutazione del flusso cerebrale si ottiene una sensibilità dell'88,5% e una specificità del 90% nel discriminare i *converters* dai *non converters*.

La TC perfusionale è infine utilizzata da Zimny³⁹ per monitorare il progressivo decadimento di 64 pazienti con demenza. Il flusso cerebrale e il volume cerebrale sembrano correlare bene con il decadimento cognitivo definito con MMSE.

Sintesi delle prove

Gli studi finalizzati alla valutazione della progressione delle demenze attraverso le tecniche di imaging dovrebbero innanzitutto avere un svolgimento longitudinale e prospettico ed essere disegnati secondo le caratteristiche dello studio di prognosi. L'osservazione dell'evoluitività della malattia e l'identificazione di segni radiologici in grado di predire tale evoluitività dovrebbero essere le caratteristiche essenziali di questi studi. Un adeguato periodo di follow up e una conferma diagnostica appropriata dovrebbero

infine garantire la protezione da distorsioni indotte da fenomeni di reversibilità di alcune condizioni (per esempio MCI) e da errate classificazioni degli esiti.

Gran parte degli studi inclusi si riferiscono alla predizione della conversione da MCI ad AD attraverso l'impiego delle tecniche di imaging. Il disegno è perlopiù prospettico, la durata di follow up non è sempre adeguata e la conferma diagnostica non è mai istopatologica.

La RM è studiata nella sua capacità di predire l'evoluzione da MCI ad AD in numerosi studi miranti alla valutazione volumetrica del lobo temporale, della corteccia entorinale e dell'ippocampo. Con follow up da 1 a 3 anni circa, la sensibilità e la specificità esibite dalla RM nel predire la conversione risultano pari a 60-73% e 68-76% rispettivamente, mentre la predittività positiva oscilla tra il 44 e il 78% circa. Spesso i risultati sono riportati sotto forma di rischio di conversione a seguito della presenza di determinati segni radiologici (atrofia del lobo temporale, dell'ippocampo, eccetera) e i valori di *odds ratio* oscillano tra 1,5 e 7 in base alla durata del follow up, alle strutture studiate e alle modalità di presentazione dei risultati.

I risultati riportati sotto forma di rischio di conversione mascherano il tasso di conversione assoluto che, pur risultando del 30% circa a 3 anni di follow up, riesce a produrre misure relative, come quelle dei rischi, molto elevate.

La spettroscopia RM fornisce valori di sensibilità e specificità nell'identificazione dei *converters*, dell'82-100% e del 72-75% rispettivamente, attraverso l'analisi del giro cingolato posteriore e della corteccia del lobo parietale e occipitale.

Alcune interessanti esperienze mirano all'identificazione dei casi di AD a prognosi peggiori, attraverso lo studio dell'atrofia ippocampale generalizzata e del corpo calloso.

Pochi studi, infine, riguardano il monitoraggio del Casadil e hanno risultati incerti.

La PET è impiegata nella valutazione della progressione di malattia in pochi studi di piccole dimensioni (poco più di 30 soggetti), che forniscono buoni risultati in sottopopolazioni identificate in base al profilo APOE (e4 *carriers*) e in base a caratteristiche cliniche. Sensibilità e specificità nella predizione dell'evoluzione da MCI ad AD sfiorano il 90%, mentre il LR+ risulta circa 4. È studiato l'ipometabolismo in sede parietale e nel lobo cingolato posteriore e il follow up oscilla tra 1 e 3 anni.

La SPECT, infine, è utilizzata nel monitoraggio della progressione da MCI ad AD in piccoli studi con discreti periodi di follow up (fino a 3 anni) e conferma clinica della diagnosi. È studiata la perfusione nel lobo parietale, temporale e frontale e vi sono buoni risultati nella capacità di identificare precocemente i *converters* e di distinguerli dai *non converters* (sensibilità 88,5%, specificità 90%), anche se l'esiguità delle popolazioni arruolate e del numero di studi disponibili non consente di considerare conclusivi questi risultati.

Discussione

La discussione relativa all'impiego delle tecniche di imaging nella valutazione della progressione delle demenze si riduce sostanzialmente alla discussione sul *mild cognitive*

impairment (MCI). Praticamente tutti gli studi sull'argomento riguardano popolazioni di soggetti con MCI, seguite al fine di verificarne la conversione in AD e di studiare la possibilità di predire tale conversione attraverso segni identificabili con tecniche di imaging.

Le linee guida dell'American College of Radiology e dell'American Academy of Neurology (vedi *Letteratura secondaria* a pagina 57), non menzionano alcun ruolo per le tecniche di imaging nel monitorare la progressione della malattia.

Le linee guida canadesi (vedi *Letteratura secondaria* a pagina 57), invece, pur ricordando esplicitamente l'importanza di acquisire informazioni prognostiche sui pazienti con MCI, ribadiscono l'attuale carenza di conoscenze relative all'impiego di tecniche di imaging per assolvere tale compito.

La linea guida del NICE (vedi *Letteratura secondaria* a pagina 57), infine, ricorda l'importanza di un follow up dei pazienti con MCI, finalizzato a monitorarne il declino cognitivo e segnala le promettenti *performance* dei test di memoria e delle tecniche di imaging che, comunque, a causa delle incertezze relative alle opzioni terapeutiche, non hanno al momento un ruolo ben definito.

Sono infine sconsigliate pratiche di screening in contesti di cura primari.

A parte quindi il discorso generale sul MCI, per quanto riguarda le questioni di evolutività e storia naturale, sembra ragionevole escludere al momento ogni possibile ruolo delle tecniche di imaging nella valutazione della progressione della malattia. Per valutazione della progressione della malattia si intende la capacità da parte delle tecniche di imaging di monitorare il decorso e/o di predire l'evolutività del MCI in AD.

Raccomandazioni

L'impiego routinario delle tecniche di imaging nella valutazione della progressione delle demenze non è raccomandato. Non esistono al momento prove sufficienti a giustificare l'uso di tali tecniche nel monitoraggio della progressione del mild cognitive impairment (MCI), né nell'identificazione dei casi di MCI a rischio più elevato di conversione in AD.

In considerazione dei risultati ottenuti, sono sollecitati ulteriori studi relativi all'impiego della RM, della spettroscopia RM, della PET (in specifiche sottopopolazioni) e della SPECT, nell'identificazione dei portatori di mild cognitive impairment (MCI) a rischio più elevato di conversione in AD.

Tali studi dovranno tenere conto delle opzioni terapeutiche disponibili al fine di giustificare l'identificazione precoce con la disponibilità di presidi terapeutici dotati di efficacia tempo-dipendente.

Bibliografia

1. Apostolova LG, Dutton RA et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. *Arch Neurol* 2006;63(5):693-9.
2. Bouwman FH, Schoonenboom SN et al. CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2007;28(7):1070-4.
3. De Carli C. Qualitative Estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol* 2007;64(1):108-15.
4. Fleisher AS, Sun S et al. Volumetric MRI vs clinical predictors of Alzheimer disease in mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70(3):191-9.
5. de Toledo-Morrell L. MRI-derived enthorinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging* 2004;25(9):1197-203.
6. Korf ES, Wahlund LO et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;63(1):94-100.
7. Geroldi C, Rossi R, et al. Medial temporal atrophy but not memory deficit predicts progression to dementia in patients with mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(11):1219-22.
8. Visser PJ, Verhey FR et al. Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72(4):491-7.
9. Whitwell JL, Shiung MM et al. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2008;70(7):512-20.
10. Hamalainen A, Tervo S et al. Voxel-based morphometry to detect brain atrophy in progressive mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2007;37(4):1122-31.
11. Karas G, Sluimer J et al. Amnesic mild cognitive impairment: structural mr imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(5):944-9.
12. Jack CR Jr, Shiung MM et al. Brain atrophy rates predict subsequent clinical conversion in normal elderly and amnesic MCI. *Neurology* 2005;65(8):1227-31.
13. Nestor SM, Rupsingh R et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain* 2008;131(9):2443-54.
14. Fayed N, Dávila J et al. Utility of different mr modalities in mild cognitive impairment and its use as a predictor of conversion to probable dementia. *Acad Radiol* 2008;15(9):1089-98.
15. Modrego PJ, Fayed N, Pina MA. Conversion from mild cognitive impairment to probable Alzheimer's disease predicted by brain magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry* 2005;162(4):667-75.
16. Kantarci K, Petersen RC et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2005;64(5):902-4.
17. Miller SL, Fenstermacher E et al. Hippocampal activation in adults with mild cognitive impairment predicts subsequent cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(6):630-5.
18. Smith EE, Egorova S et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol* 2008;65(1):94-100.
19. van Straaten EC, Harvey D et al. Periventricular white matter hyperintensities increase the likelihood of progression from amnesic mild cognitive impairment to dementia. *J Neurol* 2008;255(9):1302-8.

20. Galton CJ, Erzinçlioglu S et al. A comparison of the Addenbrooks's Cognitive Examination (ACE), conventional neuropsychological assessment, and simple MRI-based medial temporal lobe evaluation in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Cogn Behav Neurol* 2005;18(3):144-50.
21. Adak S, Illouz K et al. Predicting the rate of cognitive decline in aging and early Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63(1):108-14.
22. Sluimer JD, Vrenken H et al. Whole-brain atrophy rate in Alzheimer disease. Identifying fast progressors. *Neurology* 2008;70(19 Pt 2):1836-41.
23. Teipel SJ, Bayer W et al. Progression of corpus callosum atrophy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002;59(2):243-8.
24. Waldman AD, Rai GS. The relationship between cognitive impairment and in vivo metabolite ratios in patients with clinical Alzheimer's disease and vascular dementia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroradiology* 2003;45(8):507-12.
25. Holtmanspotter M, Peters N et al. Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in Cadasil: a two-year follow-up study. *Stroke* 2005;36(12):2559-65.
26. Liem MK, Lesnik Oberstein SA et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: progression of mr abnormalities in prospective 7-year follow-up study. *Radiology* 2008;249(3):964-71.
27. Molko N, Pappata S et al. Monitoring disease progression in Cadasil with diffusion magnetic resonance imaging. a study with whole brain histogram analysis. *Stroke* 2002;33(12):2902-8.
28. Drzezga A, Grimmer T et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and sup18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46(10):1625-32.
29. Mosconi L, Perani D et al. MCI conversion to dementia and the APOE genotype. *Neurology* 2004;63(12):2332-40.
30. Anchisi D, Borroni B et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in MCI and Clinical progression to AD *Arch Neurol* 2005;62(11):1728-33.
31. Chetelat G, Desgranges B et al. Mild cognitive impairment. Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003;60(8):1374-7.
32. Silverman DH, Truong CT et al. Prognostic value of regional cerebral metabolism in patients undergoing dementia evaluation: comparison to a quantifying parameter of subsequent cognitive performance and to prognostic assessment without PET. *Mol Genet Metab* 2003;80(3):350-5.
33. Borroni B, Anchisi D et al. Combined 99mTc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging* 2006;27(1):24-31.
34. Encinas M, De Juan R et al. Regional cerebral blood flow assessed with 99mTc-ECD SPET as a marker of progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(11):1473-80.
35. Gabrielewicz T, Pawłowska-Detko A et al. Prediction of deterioration of mild cognitive impairment with CT and SPECT. *Med Sci Monit* 2007;13 (Suppl 1):31-7.
36. Huang C, Wahlund LO et al. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol* 2002;2:9.
37. Ishiwata A, Sakayori O et al. Preclinical evidence of Alzheimer changes in progressive mild cognitive impairment: a qualitative and quantitative SPECT study. *Acta Neurol Scand* 2006;114(2):91-6.
38. Okamura N, Arai H et al. Combined analysis of CSF Tau levels and [123I]Iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment: implications for a novel predictor of Alzheimer's di-

sease. *Am J Psychiatry* 2002;159(3):474-6.
 39. Zimny A, Leszek J et al. Analysis of correlation between the degree of cognitive impairment and the results of perfusion CT in patients with dementia. *Med Sci Monit* 2007;13 (Suppl 1):23-30.

Letteratura secondaria

- Dormont D, Seidenwurm DJ, Expert Panel on Neurologic Imaging, American College of Radiology. Dementia and movement disorders. American College of Radiology, Reston (VA), 2007 (pubblicato online).
- Chertkow H, Massoud F et al. Diagnosis and

treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia, *CMAJ* 2008;178(10):1273-85.

- National Collaborating Centre for Mental Health, Royal College of Psychiatrists' Research and Training Unit. Dementia. A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. National Clinical Practice Guideline 42, novembre 2006.
- Petersen RC, Stevens JC et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56(9):1133-42.

• Quesito 4 •

Quali sono le indicazioni all'impiego clinico di TC, RM, PET, PET/TC, SPECT, angiografia, spettroscopia RM, RM funzionale e dell'imaging molecolare nella valutazione dell'efficacia di un trattamento?

Analisi delle prove

Sono stati selezionati 14 studi osservazionali, disegnati per verificare le indicazioni all'uso delle tecniche di imaging nella valutazione di efficacia dei trattamenti. Buona parte di questi (8 studi) indaga l'impiego della RM, finalizzata alla valutazione di efficacia di trattamenti di AD, NPH (idrocefalo normoteso) e, in un solo caso, MCI. I restanti studiano l'impiego della SPECT e della PET.

Si tratta perlopiù di studi prospettici, con e senza gruppo di controllo. Nel caso dei soggetti affetti da NPH, il trattamento sottoposto a monitoraggio è lo shunt o derivazione ventricolo-peritoneale, mentre per i soggetti affetti da AD di solito si mira a monitorare l'efficacia terapeutica dei trattamenti con inibitori delle colinesterasi (donepezil).

L'efficacia dei trattamenti è talvolta indagata sotto forma di studio della correlazione tra decorso clinico di malattia e presenza di segni radiologici e talvolta sotto forma di predittività dell'efficacia terapeutica da parte di tali segni.

Impiego della RM e della spettroscopia RM

Behl¹ segue 90 pazienti con AD per un anno, monitorando l'efficacia del trattamento con donepezil mediante RM.

La presenza di una componente vascolare della demenza aumenta l'efficacia terapeutica e rende la RM idonea a monitorare la malattia attraverso lo studio dell'iperintensità delle vie colinergiche (indicatore della componente vascolare della demenza).

La correlazione tra punteggi al MMSE e atrofia della sostanza innominata, valutata con RM, è alla base dello studio di Tanaka², che osserva una modesta correlazione tra questi due parametri misurati su un follow-up di 12 mesi, e una *performance* del segno radiologico atrofia della sostanza innominata ancora più modesta (sensibilità 71%, specificità 69%, valore predittivo positivo 62%, valore predittivo negativo 77%), quando studiata in relazione alla *detection* di pazienti con AD che rispondono alla terapia con donepezil.

Jack³, invece studia la possibilità di monitorare l'efficacia del trattamento con milamelina in 192 pazienti con AD, sottoposti a RM all'inizio e alla fine del trattamento (dopo 2,5 anni).

Il volume dell'ippocampo e del corno temporale non sembrano particolarmente utili nel definire l'efficacia del trattamento (confermata con test neuropsicologici) e lo studio è gravato da un gran numero di perdite al follow up.

In un successivo studio⁴, inoltre, Jack sottopone a RM soggetti con MCI in terapia con donepezil e vitamina E e verifica la progressione di malattia dopo un follow up di 36 mesi.

Su 194 soggetti arruolati, 52 risultano persi al follow up e non si osserva alcuna correlazione tra le misure effettuate in RM (atrofia dell'ippocampo e della corteccia entorinale) e l'efficacia terapeutica.

Jessen⁵, infine, utilizza la spettroscopia RM per misurare l'efficacia del trattamento con donepezil, basandosi su un campione molto esiguo e un breve periodo di follow up (3 mesi). I risultati non sono degni di rilievo.

Il monitoraggio di terapie chirurgiche (shunt o derivazione ventricolo-peritoneale) è affidato alla RM, utilizzata in pazienti affetti da NPH, in tre studi osservazionali.

Dixon⁶ studia l'entità del flusso di liquido cerebrospinale ipotizzando che questa risulti correlata con i miglioramenti clinici e che riesca a predire i soggetti che beneficeranno di tali terapie. Entrambe le ipotesi non sono confermate dai risultati.

Shiino⁷ utilizza la spettroscopia RM per misurare l'entità del miglioramento di 21 pazienti affetti da NPH non idiopatico e sottoposti a shunt. Il miglioramento clinico, definito con test neuropsicologici, mostra una buona associazione con il NAA/Cr e il NAA/Cho.

Un alto valore preoperatorio di NAA/Cr e un alto *score* di deambulazione, risultano associati a un migliore outcome a un mese (sensibilità 100%, specificità 87,5%, valore predittivo positivo 95,2% per l'outcome eccellente), mentre il NAA/Cho ha il miglior valore predittivo a un anno (sensibilità 90%, specificità 88,9%, valore predittivo positivo 89,5%)

Walter⁸ studia le variazioni di perfusione in pazienti con NPH idiopatico, migliorati clinicamente dopo puntura lombare e successivamente sottoposti a shunt.

Il miglioramento della perfusione e clinico sono messi in correlazione dopo 3 mesi di follow up mostrando un'associazione di rilevanza dubbia per l'esiguità del campione, per la breve durata del follow up e per le numerose debolezze metodologiche dello studio.

Impiego della PET

L'unica esperienza sulla PET utilizzata a fini di monitoraggio dell'efficacia terapeutica è condotta da Klinge⁹ su 65 pazienti con NPH, trattati con shunt e sottoposti a valutazione funzionale con *score* prima dell'intervento e a distanza di 7-10 giorni da questo. Significative variazioni del flusso nell'area frontale sono identificate nei soggetti con miglioramento funzionale a seguito dell'intervento di shunt. Lo studio, tuttavia, utilizza una tecnica molto specialistica, molto poco diffusa e quindi difficilmente trasferibile. I risultati ottenuti dal lavoro di Klinge, pertanto, hanno un interesse soltanto in ambito di ricerca.

Impiego della SPECT

Le indicazioni all'uso della SPECT per monitorare l'efficacia delle terapie in pazienti con AD è valutata in 5 studi.

In 4 casi si tratta di esperienze fatte in popolazioni orientali, sottoposte a terapia con donepezil a causa di AD.

Yoshida¹⁰ segue 29 pazienti per un anno e nei pazienti che rispondono alla terapia (definiti in base al test neuropsicologico ADAS-Cog) osserva un incremento del flusso sanguigno dopo un mese nel putamen e dopo 3 mesi nel putamen e nel talamo. Tale incremento è significativamente inferiore nei pazienti che non rispondono alla terapia, ma non persiste ai successivi controlli (6 mesi e un anno).

Shimizu¹¹ segue per 10-14 mesi 51 pazienti con AD trattati con donepezil. La somministrazione di SPECT all'arruolamento e alla fine del follow up e la verifica della stabilizzazione di malattia mostrano una significativa correlazione tra variazioni di flusso in sede frontale e limbica sinistra e variazioni del MMSE.

Nello studio di Tanaka¹² sono arruolati 70 pazienti con AD monitorati per 12 settimane di terapia con donepezil. Con una classificazione del miglioramento della malattia ottenuta con lo *score* NPI (*neuropsychiatric inventory*), si osserva una migliore perfusione cerebrale nella corteccia parieto-temporale, misurata con SPECT all'arruolamento, tra i pazienti che rispondono alla terapia.

Tateno¹³, invece, su 15 pazienti con AD in trattamento con donepezil e seguiti per un anno, non riesce a dimostrare una correlazione tra miglioramento cognitivo misurato con MMSE e flusso cerebrale misurato con ^{99m}Tc-etilcisteinato dimero ECD-SPECT.

L'unica esperienza non orientale è condotta da Kemp¹⁴ su 12 pazienti con AD (di cui 6 trattati con donepezil e 6 con placebo) seguiti per 4 mesi. I risultati non evidenziano buone correlazioni tra miglioramenti di malattia e segni radiologici, né lo studio ha l'ambizione di identificare segni radiologici predittori del decorso.

Una review¹⁵ segnalata da un membro del *panel* fa una ricognizione sul ruolo dell'imaging funzionale nel monitoraggio dell'AD e segnala un possibile ruolo della PET e della SPECT nell'identificare i cambiamenti della fisiologia celebrale generati dai trattamenti con inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI).

Sintesi delle prove

Gli studi in grado di rispondere al quesito specifico (impiego delle tecniche di imaging per il monitoraggio delle terapie) dovrebbero essere disegnati in modo da cogliere, attraverso segni radiologici, aspetti dell'efficacia dei trattamenti. Il disegno longitudinale consentirebbe la valutazione della correlazione tra segni radiologici di miglioramento o peggioramento e altri segni che dovrebbero funzionare da *reference test*. È evidente l'importanza della scelta del *reference test* nel confermare il decorso di malattia radiologicamente studiato. Lo studio tipo dovrebbe basarsi su una coorte di trattati, ai

quali sono somministrati esami radiologici i cui esiti sono messi in correlazione con il miglioramento di malattia verificato attraverso altri test (clinica, *score*, eccetera).

Diverso è l'impiego di studi longitudinali disegnati per effettuare predizioni dei soggetti che rispondono alle terapie. In questo caso gli studi hanno come obiettivo l'individuazione di segni radiologici in grado di connotare una popolazione che presumibilmente beneficerà delle terapie e quindi hanno l'indubbia utilità di consentire la riduzione dei fallimenti terapeutici e di migliorare il rapporto rischi/benefici delle terapie. Lo studio tipo dovrebbe basarsi sulla somministrazione di esami radiologici a una coorte di trattati e sull'osservazione successiva del miglioramento o peggioramento adeguatamente misurato. In questo modo, i segni radiologici raccolti all'arruolamento possono essere messi in relazione al successivo decorso di malattia e funzionare da predittori dell'efficacia terapeutica.

La RM e la spettroscopia RM forniscono misure di *performance* non eccezionali, sia in termini di correlazione con il miglioramento clinicamente valutato, sia in termini di predizione dei soggetti che rispondono alle terapie. La patologia studiata è l'AD (oltre al MCI) e le strutture indagate sono la sostanza innominata, l'ippocampo, il corno temporale e la corteccia entorinale.

Gli studi sono di piccole dimensioni e con numerose debolezze metodologiche.

La predittività della RM nell'identificare i soggetti rispondenti alla terapia con donepezil risulta del 62%, mentre alti valori preoperatori di NAA/Cr e NAA/Cho forniscono predittività del 95,2% e dell'89,5% nell'identificare i migliori candidati all'intervento di shunt tra i soggetti affetti da NPH.

I 5 studi disponibili sulla SPECT impiegata al fine di monitorare l'efficacia terapeutica si riferiscono tutti a pazienti con AD trattati con donepezil. Gli studi sono di piccole dimensioni e con risultati eterogenei. Una certa correlazione tra decorso di malattia e miglioramenti della perfusione nel putamen, nel talamo, nel lobo frontale e parieto-temporale è dimostrata, anche se è basata su brevi periodi di follow up.

Non esistono prove sufficienti a formulare indicazioni sull'uso della PET nel monitoraggio delle terapie di pazienti con demenza.

Discussione

Il *panel* conviene sulla necessità anzitutto di distinguere l'eventuale impiego delle tecniche di imaging nella valutazione delle terapie mediche e chirurgiche (queste ultime riferite all'idrocefalo normoteso).

Per il monitoraggio delle terapie mediche, le linee guida esistenti non menzionano alcun ruolo per le tecniche di imaging e la valutazione della letteratura conferma tali posizioni.

Dal momento che i pochi studi disponibili sono di piccole dimensioni, non esenti da bias e comunque forniscono risultati non rilevanti e sovente riferiti a generiche

correlazioni tra segni radiologici e segni clinici di evoluzione di malattia, è preferibile non raccomandare le tecniche di imaging per la valutazione di efficacia delle terapie mediche delle demenze.

Per le terapie chirurgiche esistono prove suggestive di un possibile ruolo della spettroscopia nell'identificare i soggetti che rispondono alle terapie chirurgiche di shunt in pazienti affetti da NPH. Queste prove rappresentano spunti per la ricerca e non consentono di raccomandare l'impiego di tali tecniche in modo routinario.

Raccomandazioni

L'impiego delle tecniche di imaging per il monitoraggio dell'efficacia dei trattamenti medici delle patologie che causano demenza non è raccomandato.

L'impiego delle tecniche di imaging per l'identificazione dei responders alle terapie mediche delle patologie che causano demenza non è raccomandato, se non all'interno di specifici protocolli di ricerca.

Bibliografia

1. Behl P, Bocti C et al. Strategic subcortical hyperintensities in cholinergic pathways and executive function decline in treated Alzheimer patients. *Arch Neurol* 2007;64(2):266-72.
2. Tanaka Y, Hanyu H et al. Atrophy of the substantia innominata on magnetic resonance imaging predicts response to donepezil treatment in Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16(3):119-25.
3. Jack CR Jr, Slomkowski M et al. MRI as a biomarker of disease progression in a therapeutic trial of milameline for AD. *Neurology* 2003;60(2):253-60.
4. Jack CR Jr, Petersen RC et al. Longitudinal MRI findings from the vitamin E and donepezil treatment study for MCI. *Neurobiol Aging* 2008;29(9):1285-95.
5. Jessen F, Traeber F et al. Treatment monitoring and response prediction with proton MR spectroscopy in AD. *Neurology* 2006;67(3):528-30.
6. Dixon GR, Friedman JA et al. Use of cerebrospinal fluid flow rates measured by phase-contrast MR to predict outcome of ventriculoperitoneal shunting for idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clin Proc* 2002;77(6):509-14.
7. Shiino A, Nishida Y et al. Magnetic resonance spectroscopic determination of a neuronal and axonal marker in white matter predicts reversibility of deficits in secondary normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(8):1141-8.
8. Walter C, Hertel F et al. Alteration of cerebral perfusion in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus measured by 3D perfusion weighted magnetic resonance imaging. *J Neurol* 2005;252(12):1465-71.
9. Klinge PM, Brooks DJ et al. Correlates of local cerebral blood flow (CBF) in normal pressure hydrocephalus patients before and after shun-

ting. A retrospective analysis of [(15)O]H(2)O PET-CBF studies in 65 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(4):369-75.

10. Yoshida T, Ha-Kawa S et al. Effectiveness of treatment with donepezil hydrochloride and changes in regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2007;21(5):257-65.

11. Shimizu S, Hanyu H et al. SPECT follow-up study of cerebral blood flow changes during Donepezil therapy in patients with Alzheimer's disease. *J Neuroimaging* 2006;16(1):16-23.

12. Tanaka M, Namiki C et al. Prediction of psychiatric response to donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2004;225(1-2):135-41.

13. Tateno M, Kobayashi S et al. Quantitative analysis of the effects of donepezil on regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease by using an automated program, 3DSRT. *Neuroradiology* 2008;50(8):723-7.

14. Kemp PM, Holmes C et al. A randomised placebo controlled study to assess the effects of cholinergic treatment on muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(11):1567-70.

15. Pupi A, Mosconi L et al. Toward the validation of functional neuroimaging as a potential biomarker for Alzheimer's disease: implications for drug development. *Mol Imaging Biol* 2005;7:59-68.

Questo documento è consultabile anche nel sito internet <http://www.snlg-iss.it>

Il Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).

La legislazione vigente propone l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Queste sono le finalità del SNLG con i compiti specifici di:

- produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- renderle facilmente accessibili;
- seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;
- valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti derivanti da consensus conference, revisioni rapide di procedure e interventi, documenti implementativi e per la valutazione dei servizi.