

---

ALMA MATER STUDIORUM – UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

CAMPUS DI CESENA  
SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

# **Principi di funzionamento di SPECT e PET e recenti evoluzioni tecnologiche**

**Elaborato in:**

**Strumentazione Biomedica e Ingegneria Clinica (c.i)**

**Relatore:**

Prof. Claudio Lamberti

**Presentata da:**

Giacomo Ricci

Sessione I  
Anno Accademico 2012-2013



# Indice

## Introduzione

Pag. 5

## 1. Principi generali di funzionamento

### 1.1 Principi fisici di base

Pag. 8

#### 1.1.1 Decadimento radioattivo $\gamma$ e $\beta^+$

Pag. 9

#### 1.1.2 Annichilazione del positrone

Pag. 9

#### 1.1.3 Interazioni dei fotoni con la materia

Pag. 11

### 1.2 Il rivelatore di radiazioni: la gamma camera

Pag. 12

#### 1.2.1 Il collimatore

Pag. 13

#### 1.2.2 Il cristallo scintillatore

Pag. 17

#### 1.2.3 Il fotomoltiplicatore

Pag. 19

#### 1.2.4 L'elettronica di elaborazione

Pag. 21

## 2. SPECT e PET

### 2.1 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Pag. 23

#### 2.1.1 Aspetti generali

Pag. 23

#### 2.1.2 Individuazione di possibili artefatti

Pag. 25

#### 2.1.3 Ricostruzione dei dati SPECT

Pag. 25

### 2.2 Positron Emission Tomography (PET)

Pag. 27

#### 2.2.1 Aspetti generali

Pag. 27

#### 2.2.2 Struttura di un tomografo PET

Pag. 29

#### 2.2.3 Modalità di acquisizione delle coincidenze

Pag. 32

#### 2.2.4 Ricostruzione dell'immagine PET

Pag. 34

#### 2.2.5 Effetti di degradazione dell'immagine PET

Pag. 36

#### 2.2.6 L'ultima frontiera: la PET "a tempo di volo" (TOF-PET)

Pag. 38

## 3. I radiofarmaci

### 3.1 Aspetti generali

Pag. 43

### 3.2 Radiotraccianti per lo studio della perfusione miocardica

Pag. 46

#### 3.2.1 $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi, $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin

Pag. 46

### 3.3 Radiotraccianti per lo studio del flusso ematico cerebrale

Pag. 47

### 3.4 Radiotraccianti per lo studio del metabolismo del glucosio

Pag. 48

### 3.5 Radiotraccianti per lo studio del sistema dopaminergico

Pag. 48

### 3.6 Radiotraccianti indicatori di neoplasie

Pag. 48

#### 3.6.1 Fluoro-2-Deossi-D-Glucosio ( $^{18}\text{F}$ -FDG)

Pag. 48

#### 3.6.2 $^{201}\text{Tl}$ Tallio ( $^{201}\text{Tl}$ )

Pag. 49

#### 3.6.3 $^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi, $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin

Pag. 50

#### 3.6.4 $^{11}\text{C}$ -Colina

Pag. 50

### 3.7 Sviluppi futuri

Pag. 50

## 4. Campi applicativi di SPECT e PET

### 4.1 PET e SPECT in cardiologia

Pag. 53

4.1.1 Indagine cardiologica PET con [18F]Fluoro-deossiglucosio (FDG)	Pag. 54
4.1.2 Gated SPECT	Pag. 54
<b>4.2 PET e SPECT in neurologia</b>	Pag. 55
4.2.1 Studio dell'epilessia: FDG-PET e rCBF-SPECT	Pag. 55
4.2.2 Traumi cerebrali	Pag. 58
4.2.3 Patologia cerebrovascolare acuta	Pag. 58
4.2.4 Malattia di Alzheimer	Pag. 59
4.2.5 Malattia di Parkinson	Pag. 61
<b>4.3 PET in psichiatria</b>	Pag. 64
4.3.1 Autismo	Pag. 64
4.3.2 Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)	Pag. 65
4.3.3 Disturbi dell'apprendimento	Pag. 65
<b>4.4 PET e SPECT in oncologia</b>	Pag. 65
4.4.1 Esempi di tumori indagabili con metodica PET	Pag. 66

## **5. Modalità combinate: PET-CT, SPECT-CT, PET-RMN**

<b>5.1 PET-CT</b>	Pag. 70
5.1.1 Aspetti generali	Pag. 70
5.1.2 Prospettive di sviluppo della PET-CT	Pag. 72
5.1.3 Problemi metodologici	Pag. 73
<b>5.2 SPECT-CT</b>	Pag. 74
5.2.1 Aspetti generali	Pag. 74
5.2.2 Prospettive di sviluppo della SPECT-CT	Pag. 74
<b>5.3 PET-RMN</b>	Pag. 75
5.3.1 Aspetti generali	Pag. 75
5.3.2 Prospettive di sviluppo della PET-RMN	Pag. 76
<b>5.4 Esempi di apparecchiature già in uso</b>	Pag. 77
5.4.1 PET/CT SIEMENS BIOGRAPH 40	Pag. 77
5.4.2 SPECT/CT SIEMENS SYMBIA T2	Pag. 78
5.4.3 PET/RMN SIEMENS BIOGRAPH mMR	Pag. 79

<b>Bibliografia, Sitografia</b>	Pag. 81
---------------------------------	---------

# Introduzione

## Le bioimmagini

La formazione delle immagini richiede che un'opportuna forma di energia interagisca con la struttura studiata in modo che una grandezza fisica associata riproduca con la sua distribuzione spazio-temporale l'analoga distribuzione di altre grandezze fisiche (di interesse medico) nella struttura.

I differenti metodi sono basati su differenti interazioni di energia con i tessuti biologici e quindi forniscono misure di differenti proprietà fisiche delle strutture. Ogni immagine è quindi una rappresentazione parziale della realtà, qualunque sia la tecnica che l'ha prodotta. L'integrazione delle informazioni ottenute con diverse metodiche costituisce quindi un arricchimento della rappresentazione complessiva della realtà osservata.

Nelle strutture viventi, due tessuti simili per una data proprietà fisica, possono differire molto per altre proprietà: compito della ricerca nella diagnostica per immagini è capire come queste disparità fisiche possono essere utilizzate per evidenziare anomalie conseguenti a condizioni patologiche.

Le tecniche di introduzione più recente sono complementari e non alternative a quelle preesistenti, né completamente sostitutive. È importante notare che l'avvento delle nuove apparecchiature in genere non ha reso inutili quelle già esistenti dato che ciascuna di esse ha prerogative proprie, vantaggi e svantaggi. L'aspetto più evidente, da questo punto di vista, risiede nel fatto che ci sono ancora diversi casi di applicazione diagnostica per cui le tecniche di radiologia convenzionale sono più che sufficienti a fornire le informazioni necessarie, in un secondo momento, al trattamento clinico, e le metodiche più avanzate ci consentirebbero di ottenere un risultato ancora migliore, ma con un costo, anche in termini di tempo, molto più elevato, e senza che ce ne sia l'effettiva necessità.

Le bioimmagini possono essere classificate in vario modo a seconda del criterio che si adotta come elemento discriminante. Un criterio familiare ai medici è il raggruppamento di tecniche diverse che vengono utilizzate per studiare lo stesso organo. Il medico in genere si specializza nello studio delle patologie di un distretto, con le varie tecniche disponibili. La scelta della tecnica da utilizzare è di volta in volta determinata dal quesito diagnostico al quale si intende dare risposta. Una tecnica di immagine può essere invasiva, se prevede l'introduzione di uno strumento (sonda o catetere) nel corpo del paziente, o non invasiva, se questo non accade. Una distinzione spesso utilizzata si riferisce al grado di innocuità delle procedure per l'ottenimento delle immagini (uso o meno delle radiazioni ionizzanti) che di conseguenza consentono o meno il monitoraggio prolungato nel tempo del paziente.

Per un bioingegnere risulta più naturale classificare le bioimmagini a seconda della tecnologia utilizzata per ottenerle (radiografia, scintigrafia, ecografia, etc.) oppure a seconda della risoluzione spaziale (possibilità di evidenziare particolari di piccole dimensioni), temporale (possibilità di effettuare studi dinamici e non solo statici), o in ampiezza (un elevato rapporto segnale-rumore consente di evidenziare un elevato numero di livelli di grigio e quindi di differenziare tessuti con caratteristiche solo leggermente diverse). Ulteriori classificazioni possono nascere dal considerare l'uso o meno di un agente di contrasto e dalla finalità, morfologica o funzionale, della procedura di immagine.

L'importanza economica delle bioimmagini appare evidente dalla considerazione di due principali fattori. Il primo di essi è costituito dal valore per la pratica medica: moltissime patologie possono essere individuate mediante qualche tecnica di immagine, così come può essere studiato il loro decorso o l'efficacia della terapia seguita. Il secondo è costituito dalla ingente somma equivalente al valore delle apparecchiature diagnostiche per immagine, diffuse in tutti gli ospedali pubblici e privati, e dalla quantità di materiale "usa-e-getta" che viene quotidianamente impiegato.

## Storia delle bioimmagini

Il desiderio da parte dell'uomo di conoscere "come sia fatto all'interno" un essere vivente risale a tempi molto antichi: anche per motivi religiosi venivano studiate le forme di organi interni di animali e di uomini. In tempi storici meno remoti, tale desiderio ha dato luogo alla nascita dell'anatomia che è basata sulla tecnica dissezzatoria di cadaveri. Occorre aspettare, però, l'avvento delle moderne tecnologie per poter condurre indagini sui viventi in modo incruento. Le apparecchiature realizzate nella seconda metà del secolo scorso hanno esteso in modo impressionante la possibilità di osservare la costituzione interna dell'uomo (immagini morfologiche); alcune forniscono anche utili informazioni riguardanti il funzionamento di particolari organi (immagini funzionali). L'evoluzione delle tecnologie ha dato origine, pertanto, a numerosi sistemi capaci non solo di risolvere problemi a carattere conoscitivo, ma anche di fornire mezzi, oggi ritenuti insostituibili, per osservare l'interno del corpo a fini diagnostici e prognostici e, in taluni casi, per guidare il chirurgo durante particolari operazioni.

In molte occasioni lo sviluppo teorico di metodi precedette di molti anni la realizzazione effettiva della strumentazione, come nel caso della tomografia computerizzata a raggi  $X$  o della tomografia di risonanza magnetica, le cui implementazioni pratiche furono consentite solo a seguito di determinati risultati nello sviluppo dell'elettronica e dell'informatica.

Nella prima metà del secolo scorso le sole immagini mediche di qualità soddisfacente erano le varie forme di radiografie. Dagli anni '50 in poi la situazione è cambiata così radicalmente che attualmente le immagini mediche di norma non sono generate da un solo reparto.

Volendo riassumere in poche parole la loro storia si può affermare che i primi sessanta anni del secolo scorso sono stati dominati dalla presenza dei raggi  $X$ ; gli anni Sessanta sono caratterizzati dall'affermarsi delle apparecchiature ad ultrasuoni; gli anni Settanta hanno visto l'esplosione di quelle tomografiche ad assorbimento di raggi  $X$ ; negli anni Ottanta, infine, le apparecchiature a risonanza magnetica hanno avuto un analogo successo, dapprima in maniera ridotta dato il loro maggiore costo; negli anni Novanta, però, anche queste apparecchiature si sono ampiamente diffuse. Tenuto conto, poi, dell'interesse suscitato dalle apparecchiature tomografiche ad emissione di positroni, fin dalla loro pur recente comparsa sul mercato, si può prevedere che, come già si è potuto osservare nel decennio 2000-2010, saranno usate sempre più largamente in futuro, non solo nel campo della ricerca ma anche in quello clinico, soprattutto in neurologia e in oncologia, discipline che l'aumentata durata della vita media e il crescente numero di pazienti affetti da forme tumorali e dai morbi di Parkinson e di Alzheimer rendono ancora più importanti rispetto al passato.

Nell'evoluzione temporale delle tecnologie di immagine in Medicina si possono distinguere cinque periodi che presentano caratteristiche diverse le une dalle altre.

Il primo periodo va dal 1895, anno comunemente considerato come l'inizio della diagnostica per immagini, al 1944. In questi anni la tecnica radiografica era utilizzata tipicamente per localizzare oggetti estranei penetrati nell'organismo umano o per evidenziare fratture ossee: lo sforzo dei progettisti è stato rivolto soprattutto al miglioramento della risoluzione spaziale delle immagini, agendo sia sulla generazione dei raggi  $X$  sia sul sensore rivelatore (la pellicola) di tali raggi. Contemporaneamente cominciavano a realizzarsi le premesse teorico-pratiche per lo sviluppo delle tecniche scintigrafiche tipiche della medicina nucleare.

Nel secondo periodo, che comprende gli anni dal 1945 al 1970, l'avvento dell'elettronica ha contribuito in maniera decisiva allo sviluppo di nuove tecnologie d'immagine. Oltre all'invenzione dell'amplificatore di brillanza, che consentì la ripresa di sequenze dinamiche di immagini radiografiche, vennero infatti realizzate apparecchiature per l'acquisizione di immagini scintigrafiche (rivelazione di raggi  $\gamma$  emessi da radiofarmaci introdotti nel paziente) ed ecografie (immagini di riflessione di onde meccaniche, costituite da ultrasuoni, inviate sul paziente). Si noti che la strumentazione utilizzata per il rilevamento dei raggi  $\gamma$  è a conteggio diretto dei singoli fotoni e si presta naturalmente alla generazione di immagini numeriche, a differenza di quanto avviene nella tecnica radiografica convenzionale, che fornisce immagini analogiche, e necessita quindi di

una post-digitalizzazione, fondamentale nell'ottica attualissima di fruizione e scambio delle bioimmagini a mezzo informatico. Venne anche scoperto il fenomeno della risonanza magnetica nucleare (*MRI*) che all'inizio portò agli esami di spettroscopia *MRI* e in seguito all'*imaging MRI*.

Il terzo periodo, dal 1971 al 1980, è caratterizzato dall'introduzione di tecniche di tomografia computerizzata, basate sull'assorbimento di raggi *X* (*CT*), sulla risonanza magnetica (*MRI*) o sull'emissione di fotoni  $\gamma$  (*SPECT* e *PET*). Queste tecniche forniscono immagini numeriche tomografiche, cioè sezionali, caratterizzate dalla potenzialità ad avere una maggiore risoluzione in ampiezza e quindi ad essere rappresentate con un maggior numero di livelli di grigio rispetto alle immagini di radiografia proiettiva. Questo fatto, dovuto alla presa in considerazione di una singola fetta e non di tutto il corpo, che comprende strutture di disturbo che possono mascherare quelle utili, conduce ad una migliore discriminabilità di tessuti che presentano piccole differenze fra di loro.

Nel quarto periodo (1981-1990) i miglioramenti metodologici e tecnologici sono finalizzati alla riduzione del tempo di acquisizione delle immagini, allo scopo di migliorare la risoluzione temporale delle tecniche e consentire quindi, secondo i casi, l'acquisizione di fenomeni di breve durata oppure una elevata cadenza di acquisizione.

Nell'ultimo periodo (dal 1991 ad oggi) si assiste all'introduzione di tecnologie di immagine completamente elettroniche, che consentono la formazione di immagini radiografiche in forma digitale in tempo reale, evitando la memorizzazione su pellicola fotosensibile. La risoluzione spaziale è pari a quella della radiografia convenzionale mentre quella in ampiezza è spesso superiore; anche le dimensioni del campo inquadrato sono simili a quelle della radiografia convenzionale.

## **Imaging medico nucleare**

Nel corso di poco più di 100 anni si è dunque passati gradualmente a un tipo di *imaging* che non si limita ad evidenziare la forma di un organo o di una lesione (*imaging* morfologico) ma si propone di mostrare, in termini anche quantitativi oltre che qualitativi, come funziona l'organo in esame (*imaging* funzionale): la più rappresentativa è la tecnica di *imaging* medico nucleare.

L'*imaging* medico nucleare ha come scopo lo studio di processi biochimici e fisiologici nell'organismo. Le immagini medico-nucleari riproducono la distribuzione di una molecola biologicamente attiva legata ad un isotopo radioattivo, introdotto nel corpo del paziente tramite somministrazione prevalentemente endovenosa, ma anche per inalazione o ingestione.

Dato che l'immagine prodotta rappresenta la distribuzione del radiofarmaco all'interno del corpo, è possibile individuare le aree in cui avvengono determinati processi metabolici. In questo modo si può determinare se la funzionalità biochimica di un organo è compromessa, oppure se una qualche "barriera" fisiologica ha la giusta permeabilità o meno, mentre altre metodiche di *imaging* (*MRI* strutturale, *CT*) si limitano ad evidenziare la sola struttura fisica. Le tecniche di *imaging* medico nucleare vengono pertanto impiegate per quegli organi e patologie in cui la funzionalità biologica è di primaria importanza, come ad esempio in ambito neurologico.

# Capitolo 1

## Principi generali di funzionamento

### 1.1 Principi fisici di base

La trattazione generale su SPECT e PET non può prescindere dalla conoscenza delle radiazioni ionizzanti e dei meccanismi che le regolano. Una radiazione è la propagazione di energia attraverso lo spazio o un qualunque mezzo materiale, sotto forma di onde o di energia cinetica, propria di alcune particelle. Le radiazioni ionizzanti sono quelle che riescono, per il loro elevato contenuto energetico, a rompere i legami chimici delle molecole con cui si trovano a interagire, modificandone l'assetto chimico di conseguenza. Le radiazioni ionizzanti hanno 2 proprietà generali molto importanti: si propagano nel vuoto senza mutare le proprie caratteristiche e quando incontrano un mezzo materiale qualsiasi, possono trasferire parte della propria energia alle molecole di quel mezzo, provocando l'emissione, da parte di un atomo di queste ultime, di un elettrone orbitale, lasciando 2 ioni di carica opposta, proprio perché ionizzanti.

La capacità di assorbimento delle radiazioni ionizzanti, in particolare le radiazioni X, da parte dei vari mezzi materiali è la base della radiografia, in cui queste radiazioni sono generate da macchine radiogene, in cui perciò possiamo decidere con che intensità e per quanto tempo generare la radiazione e su questo gestire le caratteristiche dell'esame; al contrario, in SPECT e PET le radiazioni sono generate da radioisotopi, il che non ci consente grandi capacità di regolazione, se non al momento della scelta del radioisotopo a monte.

Ma cosa sono precisamente i radioisotopi, e che tipo di radiazione producono? Un radioisotopo, o radionuclide, è un atomo che presenta, a livello di nucleo, un eccesso di protoni o di neutroni: di conseguenza, un radioisotopo è un atomo in uno stato instabile, che cerca di tornare ad uno stato stabile non necessariamente mantenendo la propria specie chimica e compiendo, in modo del tutto spontaneo, un certo numero di disintegrazioni del proprio nucleo. Il tempo in cui avviene la stabilizzazione di ciascun radionuclide è assolutamente casuale, e perciò lo studio della radioattività (capacità di un materiale di produrre radiazioni,  $NdR$ ) si concentra soprattutto sulla comprensione della dinamica di stabilizzazione di ciascun radionuclide a livello macroscopico. Infatti, se consideriamo un blocco di un unico elemento chimico, contenente all'istante  $t = 0$  anche un certo numero  $N_0$  di radioisotopi dello stesso elemento, il numero  $N$  di atomi che si mantengono radioattivi ha una dipendenza temporale del tipo:

$$N = N_0 e^{-\lambda t}$$

Il parametro  $\lambda$  è la costante di decadimento, specifica per il radionuclide in esame: si parla infatti di decadimento radioattivo, poiché col tempo gli atomi radioattivi calano e con essi anche l'intensità della radiazione emessa complessivamente dal materiale. Un altro parametro definito per i radionuclidi, forse il più importante per l'applicazione pratica, è il tempo di dimezzamento o emivita, corrispondente al tempo in cui un blocco di quel radionuclide dimezza il proprio numero di nuclei attivi. L'emivita  $T_{1/2}$  è perciò pari a:

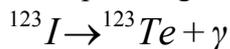
$$\frac{N_0}{2} = N_0 e^{-\lambda T_{1/2}} \Rightarrow \frac{1}{2} = e^{-\lambda T_{1/2}} \Rightarrow T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

I vari radionuclidi esistenti possono avere valori di emivita molto diversi: ad esempio, i radionuclidi usati in PET hanno un'emivita nell'ordine di poche ore al massimo, quelli usati in SPECT anche di più, fino a 1-2 giorni circa, ma il cesio rilasciato nel disastro nucleare di Chernobyl ha un'emivita di più di 30 anni, e ce ne sono anche con tempi di dimezzamento molto maggiori!!

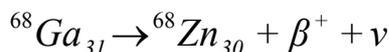
### 1.1.1 Decadimento radioattivo $\gamma$ e $\beta^+$

Il decadimento radioattivo di un radionuclide non comporta però l'emissione di un solo tipo di radiazioni, ma di tanti tipi diversi, e in particolare possono avvenire decadimenti cosiddetti  $\alpha$ ,  $\beta^-$ ,  $\beta^+$  e  $\gamma$ , da cui hanno origine radiazioni omonime. Per quanto riguarda l'ambito di nostro interesse, le più importanti sono le radiazioni  $\gamma$  e  $\beta^+$ .

Il decadimento  $\gamma$  consiste in questo: un elettrone che orbita attorno al nucleo instabile viene catturato da quest'ultimo, dove si fonde con un protone dando origine ad un neutrone e ad un neutrino e, una volta che i livelli energetici si sono stabilizzati, il nucleo rilascia un fotone  $\gamma$ . Una reazione tipica di generazione può essere infatti:



Il decadimento  $\beta^+$ , invece, prevede che dalla disintegrazione, ovviamente spontanea, di un protone del radionuclide si generino un neutrone, un neutrino e un positrone ( $\beta^+$ ). Tutto questo fa sì che il peso atomico non cambi, poiché la somma di protoni e neutroni non è cambiata, ma che il numero atomico cali di 1. Infatti, una tipica reazione di decadimento  $\beta^+$  può essere:



dove  $\nu$  rappresenta il neutrino.

Il decadimento  $\beta^+$  avviene solo quando la differenza di energia tra il radionuclide di partenza e quello di arrivo supera i 1022 keV.

Un nucleo prodotto per decadimento radioattivo può decadere e stabilizzarsi del tutto oppure rimanere per qualche tempo ancora in uno stato eccitato, pur avendo già raggiunto una configurazione stabile al proprio interno: questi nuclei sono detti isomeri, proprio perché compositivamente identici ai nuclei stabili, ma dotati di un surplus energetico che gli consente ancora di emettere radiazioni, in particolare radiazioni  $\gamma$ . Un radionuclide isomero si trova in uno stato detto stato metastabile, contrassegnato da una lettera "m" nell'apice sinistro: l'esempio più noto in questo senso è il  $^{99m}Tc$ , radionuclide largamente applicato in diagnostica nucleare.

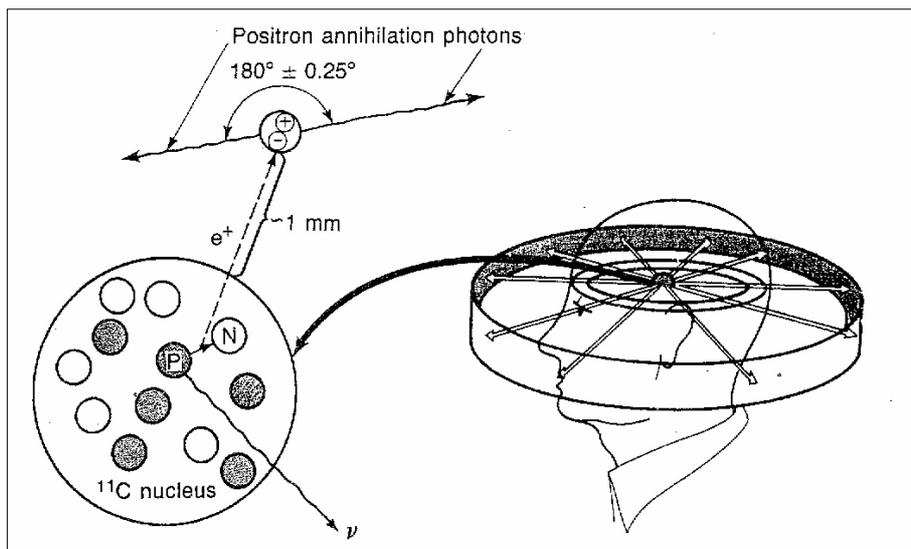
La radioattività può essere naturale o indotta artificialmente. I metodi principali per produrre materiali radioattivi sono:

- procedimenti radiochimici:  $^{99}Mo \rightarrow ^{99m}Tc \rightarrow ^{99}Tc + \gamma$  (140 keV);
- bombardamento di nuclei stabili con neutroni, in modo che vengano catturati e li portino a uno stato instabile (attivazione neutronica). Il bombardamento di neutroni può avvenire solo in un acceleratore nucleare. La reazione è pertanto:  $n + ^{98}Mo \rightarrow ^{99}Mo + \gamma$ ;
- bombardamento di nuclei stabili con particelle cariche: questo metodo si rende utile per la produzione di decadimento  $\beta^+$ . Infatti una tipica reazione d'uso nel nostro ambito è:  $^{10}B + ^4He \rightarrow ^{13}N + n$ ,  $^{13}N \rightarrow ^{13}C + \beta^+$ . Per ottenere questo tipo di decadimento le particelle usate devono però essere accelerate abbastanza da vincere la repulsione elettrostatica positiva data dai nuclei, e perciò questo bombardamento viene effettuato in acceleratori lineari o ciclotroni che impongano alle particelle un'energia cinetica di 1-100 MeV.

### 1.1.2 Annichilazione del positrone

All'interno del corpo, il positrone è rallentato a causa delle interazioni coulombiane con gli elettroni del tessuto. Quando ha perso tutta la sua energia ed ha raggiunto l'equilibrio termico con gli elettroni del mezzo attraversato, il positrone annichila. La distanza tra il punto di emissione e il punto di annichilazione è detto *range* del positrone. Il positrone derivante dal decadimento  $\beta^+$  ha,

nella materia (e più in particolare nel tessuto biologico), una vita media molto piccola. Il positrone perde molto rapidamente la sua energia in seguito ad interazioni anelastiche con gli elettroni atomici del tessuto. Una volta che gran parte della sua energia si è dissipata, il positrone si combina con un elettrone atomico dando origine al positronio, un'entità instabile simile ad un atomo di idrogeno che ha una vita media di circa  $10^{-10}s$ , dopodiché si verifica il processo noto col nome di annichilazione. In questo processo la massa dell'elettrone e del positrone vengono convertite in energia elettromagnetica. L'energia coinvolta nel processo di annichilazione, pari a 1,022 MeV (o 1022 keV, *NdR*), è rilasciata sotto forma di due fotoni  $\gamma$  colineari di uguale energia (pari a 511 keV) emessi simultaneamente in verso opposto, e perciò detti fotoni "back to back":  $e^+ + e^- \rightarrow \gamma + \gamma$ . I processi di emissione e di annichilazione del positrone sono schematizzati in figura 1.1.



**Figura 1.1.:** Schema di decadimento dell'atomo instabile e annichilazione

Il processo di annichilazione può dar luogo anche all'emissione di più di due fotoni ma la probabilità che questo si verifichi è molto bassa: circa lo 0,003% di tutti i processi di annichilazione comporta l'emissione di più di due fotoni. L'annichilazione  $e^+e^-$  presenta delle caratteristiche molto vantaggiose che la rendono la base di una tecnica di imaging come la PET. I fotoni di annichilazione sono molto energetici, quindi, con buona probabilità, sfuggono al corpo umano e possono essere rivelati all'esterno, a differenza del positrone che viene assorbito localmente. Inoltre se i fotoni vengono rivelati simultaneamente (o meglio, entro un intervallo di tempo chiamato "finestra temporale di coincidenza") da due diversi rivelatori localizzati all'esterno del corpo umano, poiché è noto che l'angolo di emissione dei due fotoni è  $180^\circ$ , è possibile risalire al punto dell'annichilazione all'interno del corpo: tale punto appartiene alla congiungente le due posizioni rivelate a cui viene dato il nome di LOR (Line Of Responce). In definitiva, a meno della breve distanza percorsa dal positrone, si può concludere che il punto in cui è avvenuto il decadimento radioattivo cade all'interno della LOR. Si parla in tal caso di collimazione elettronica, in contrapposizione a quella meccanica utilizzata in SPECT. Grazie a questo tipo di collimazione la PET è in grado di raggiungere sia una migliore e più uniforme risoluzione spaziale, sia una migliore efficienza rispetto alla SPECT e questo rende possibile l'analisi quantitativa delle immagini. Il punto di annichilazione è prossimo al punto di emissione del positrone, quindi la rivelazione del primo punto fornisce con sufficiente approssimazione indicazioni sulla posizione dell'atomo radioattivo all'interno del corpo. Inoltre, tutti i radionuclidi che emettono positroni, a prescindere dall'elemento coinvolto e dall'energia del positrone emesso, portano all'emissione di due fotoni collineari da 511 keV. Questa caratteristica fa sì che uno scanner PET riveli la posizione di diversi radionuclidi ma che hanno tutti la stessa energia a differenza di una gammacamera utilizzata in

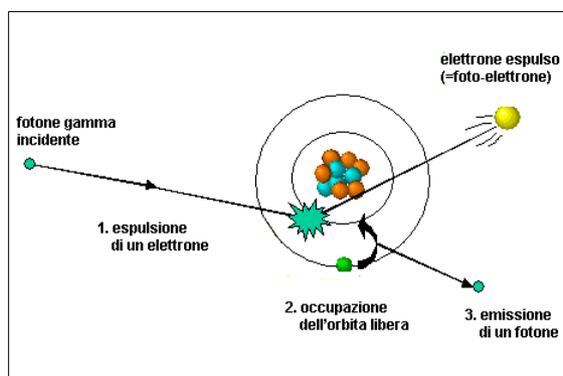
SPECT che deve rivelare fotoni appartenenti ad un ampio range di energie poiché l'energia dei fotoni che concorrono alla formazione di un'immagine SPECT dipende dal tipo di radionuclide utilizzato (ad esempio, i fotoni gamma emessi dal  $^{99m}\text{Tc}$  e dallo  $^{123}\text{I}$  hanno rispettivamente un'energia pari a 140 keV e 159 keV).

### 1.1.3 Interazione dei fotoni con la materia

Quando un fotone attraversa un mezzo, può interagire con questo mediante diversi processi. I possibili meccanismi di interazione sono:

- effetto fotoelettrico (*PE*);
- diffusione incoerente o effetto Compton (*CE*);
- diffusione coerente o scatter di Rayleigh (*RS*);
- produzione di coppie (*PP*);
- reazioni fotonucleari (*PR*).

**Effetto fotoelettrico** In questo processo un fotone che attraversa un mezzo materiale trasferisce tutta la sua energia ad un elettrone atomico fortemente legato il quale viene espulso dall'atomo con una energia pari alla differenza tra l'energia del fotone incidente e la sua energia di legame (figura 1.2). Il processo è tanto più probabile quanto maggiore è il numero atomico  $Z$  dell'assorbitore e quanto minore è l'energia del fotone incidente. La vacanza lasciata dall'elettrone espulso viene colmata da un elettrone appartenente ad una guscio orbitale più esterno che compie una transizione verso un livello a più bassa energia. Conseguentemente si ha l'emissione di radiazione  $X$  caratteristica o di elettroni *Auger*.



**Figura 1.2.:** Effetto fotoelettrico

**Effetto Compton** Nel processo di diffusione Compton un fotone interagisce con un elettrone debolmente legato all'atomo del mezzo materiale attraversato trasferendogli solo una parte della sua energia: l'elettrone, detto elettrone Compton, viene emesso dall'atomo con un'energia pari alla differenza tra l'energia del fotone e la sua energia di legame. La restante energia appare come fotone diffuso il quale si propaga in una direzione diversa da quella del fotone incidente (figura 1.3). Il fotone diffuso può interagire una seconda volta mediante effetto fotoelettrico o effetto Compton oppure può sfuggire al mezzo senza ulteriore interazione. All'aumentare dell'energia del fotone incidente, diminuisce la probabilità di avere effetto fotoelettrico ed aumenta quella di effetto Compton.

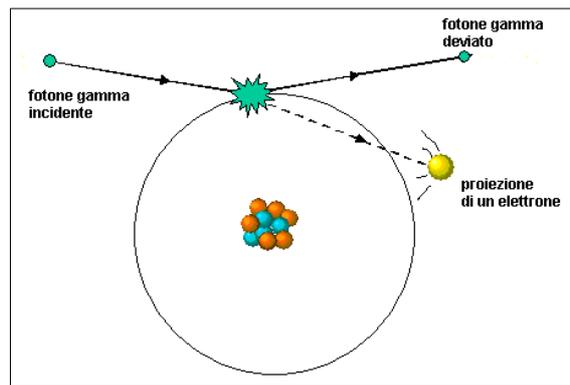


Figura 1.3. **Effetto Compton**

**Scatter di Rayleigh** La diffusione di Rayleigh è un meccanismo di interazione di un fotone con un elettrone fortemente legato: il fotone incidente viene diffuso elasticamente a piccoli angoli senza perdita apprezzabile di energia. L'energia del fotone incidente è insufficiente ad eccitare o a ionizzare l'atomo del mezzo attraversato. Tale meccanismo di interazione è molto probabile per fotoni di bassa energia (fino a 20 keV) e, quindi, è irrilevante nel caso della PET.

**Produzione di coppie** A questo meccanismo di interazione sono soggetti solo i fotoni che hanno un'energia superiore a 1,022 MeV, detta energia di soglia, corrispondente alla massa delle due particelle che vengono generate nell'interazione. I fotoni in questo caso interagiscono con i nuclei degli atomi del mezzo attraversato producendo una coppia elettrone-positrone. L'energia in eccesso si trasforma in energia cinetica delle due particelle. La probabilità che si verifichi produzione di coppie aumenta all'aumentare dell'energia oltre l'energia di soglia. Successivamente, il positrone prodotto da questa interazione annichila con un elettrone atomico.

**Reazioni fotonucleari** Tali reazioni avvengono per energie superiori a 6 MeV. In questo caso l'interazione avviene direttamente con la struttura nucleare e possono essere emessi neutroni e protoni. A causa delle elevate energie necessarie per innescare tali reazioni, questo meccanismo di interazione è di secondaria importanza.

Poiché i fotoni di annichilazione hanno un'energia di 511 keV, i meccanismi di interazione che ricoprono un ruolo fondamentale in PET e SPECT sono solo l'effetto fotoelettrico e l'effetto Compton. La diffusione coerente, interessando fotoni di bassa energia che non cedono energia al mezzo attraversato, ricopre un ruolo marginale nella PET. La produzione di coppie e le reazioni fotonucleari, al contrario, avvengono ad energie troppo elevate e l'energia dei fotoni di annichilazione non è sufficiente ad innescare tale meccanismo di interazione.

## 1.2 Il rivelatore di radiazioni: la gamma-camera

La radiazione  $\gamma$  che fuoriesce dal campione analizzato in PET e in SPECT viene raccolta da appositi rivelatori, che la convertono in un segnale elettrico utile alla ricostruzione dell'immagine. Questi rivelatori devono effettuare una conversione molto veloce del segnale che ricevono, poiché i fotoni radioattivi provengono da sorgenti non regolabili e che quindi possono garantire un'emissione significativa per un tempo anche molto breve. Per dare un'idea della velocità necessaria, per una buona analisi funzionale bisogna acquisire almeno 10 immagini al secondo, il che comporta che ogni rivelatore deve avere la capacità di effettuare 10 conversioni al secondo, una ogni decimo di secondo, perciò in un decimo di secondo i rivelatori devono acquisire e convertire abbastanza fotoni  $\gamma$  da avere un rapporto segnale-rumore e un numero di livelli di grigio accettabile per garantire la giusta definizione, che in ogni caso non è mai troppa. Il rumore, nel nostro caso, è

rappresentato sia dalle radiazioni  $\alpha$  e  $\beta^-$ , sia da altri effetti che saranno esplicitati in seguito. Complessivamente, un rivelatore usato in PET e SPECT, seguendo il percorso di conversione dei raggi  $\gamma$ , è composto da:

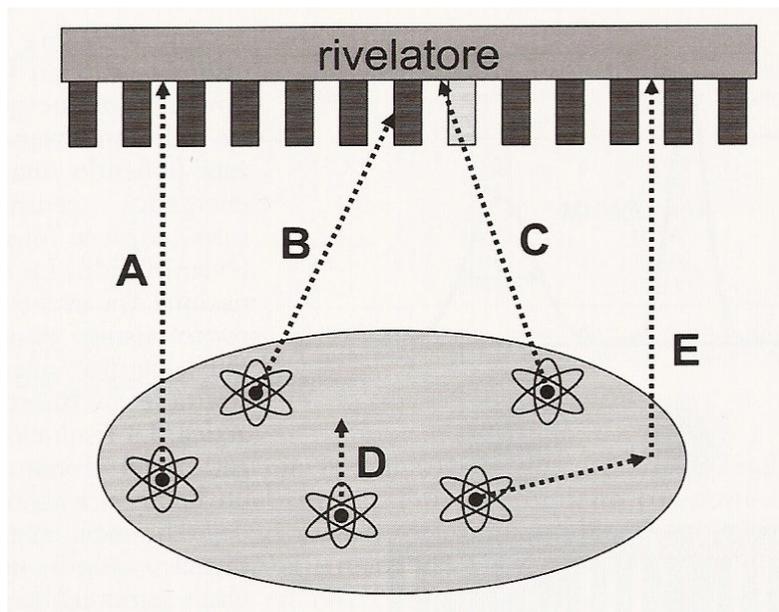
- un collimatore;
- un cristallo scintillatore, che converte la radiazione  $\gamma$  ricevuta in luce visibile;
- una serie di tubi fotomoltiplicatori (PMT), all'interno dei quali avviene la conversione luce visibile-segnale elettrico;
- l'apparecchiatura elettronica di elaborazione e visualizzazione.

I rivelatori possono essere piccoli, con un cristallo piccolo e un unico fotomoltiplicatore, o più grandi, con un cristallo molto grande e più fotomoltiplicatori: questi ultimi rivelatori sono detti gamma camera. La gamma camera singola è stata il primo esempio significativo di imaging funzionale: mantenendola fissa sulla regione da analizzare, in cui è presente il radiofarmaco, si ottiene una proiezione del profilo di flusso del farmaco sul piano di acquisizione. L'esame con gamma camera singola, detto scintigrafia planare, è però caduto in disuso in favore di SPECT e PET per il fatto che, essendo un esame proiettivo e non tomografico, forniva informazioni 2D insufficienti allo studio funzionale richiesto. A seguire tratteremo invece ciascuno dei componenti della gamma camera sopra elencati.

### 1.2.1 Il collimatore

Il collimatore è un setto in materiale molto denso (piombo, tungsteno), a forma di griglia, che copre il cristallo scintillatore in modo tale che all'interno di ogni sua maglia giungano le radiazioni provenienti dal frammento di campione su cui quella maglia si proietta. Questo è possibile proprio perché tutte le altre radiazioni che “non interessano” la singola maglia colpiscono il setto che la delinea, che le assorbe proprio perché è di un materiale molto denso. Il collimatore si rende necessario, come si vedrà, soprattutto in SPECT, poiché la radiazione  $\gamma$  nativa, non generata da annichilazione di positroni, ha una propagazione radiale, e non *back-to-back* lungo la medesima linea come nell'annichilazione, e quindi per la ricostruzione di un'immagine piana si rende assolutamente necessaria questa selezione operata sulle radiazioni. Va precisato inoltre che i raggi  $\gamma$  non potrebbero essere deflessi con lenti ottiche, per la loro lunghezza d'onda, né con campi elettromagnetici, poiché non sono portatori di energia elettrica. Ma perché, esattamente, si usa un collimatore o, meglio, quali sono le circostanze relative alla radiazione  $\gamma$  emessa dal paziente che ne richiedono l'utilizzo? È presto detto: infatti, questa radiazione può andare incontro a una serie di eventi, schematizzati di seguito (figura 1.4):

- A. Evento valido – il raggio  $\gamma$  emerge dal paziente con una direzione perpendicolare al piano del rivelatore, passa attraverso un foro ed interagisce per effetto fotoelettrico con il cristallo NaI(Tl) depositando tutta la sua energia.
- B. Collimazione – il raggio  $\gamma$ , emesso con una direzione non perpendicolare al piano del rivelatore, viene fermato dal setto di piombo.
- C. Penetrazione del setto – il raggio  $\gamma$ , emesso con una direzione non perpendicolare al rivelatore, attraversa il setto e viene rivelato.
- D. Attenuazione – il raggio  $\gamma$ , inizialmente emesso con una direzione perpendicolare al rivelatore, viene fermato o deviato all'interno del paziente.
- E. Scatter – il raggio  $\gamma$ , inizialmente emesso con una direzione non perpendicolare al rivelatore, viene deviato per effetto Compton all'interno del paziente, perdendo parte della sua energia iniziale, dopodiché passa attraverso il collimatore e viene rivelato.



**Figura 1.4:** Eventi a cui può andare incontro la radiazione  $\gamma$  emessa dal paziente

Il collimatore opera perciò una focalizzazione di assorbimento, che cala però di molti ordini di grandezza la quantità di fotoni rilevabili rispetto a quelli emessi dal campione (ca. di  $10^{-4}$ ): questo comporta un'immagine di minor dettaglio, quantomeno rispetto alle immagini radiologiche.

Ci sono diversi tipi di collimatore, differenziati per spessore dei setti ( $h$ ), diametro delle maglie ( $d$ ) e orientazione dei setti (a fori piani paralleli, convergente, divergente, *pin-hole*, *fan beam*, *cone beam*...). Il più semplice è il collimatore a fori piani paralleli, che proietta un'immagine delle stesse dimensioni del campo di visione esplorato. Detta  $z$  la distanza sorgente-collimatore, la risoluzione  $R_C$  ha espressione:

$$R_C = \frac{d}{l}(z+l)\left(\frac{dz}{l} + d \propto d, z, \frac{1}{l}\right)$$

Di conseguenza, per aumentare la risoluzione (cioè diminuire la lunghezza minima a cui è associata per definizione,  $NdR$ ), è necessario, entro evidenti limiti tecnologici e pratici, aumentare lo spessore dei setti e/o diminuire la distanza sorgente-collimatore e/o il diametro delle maglie del collimatore.

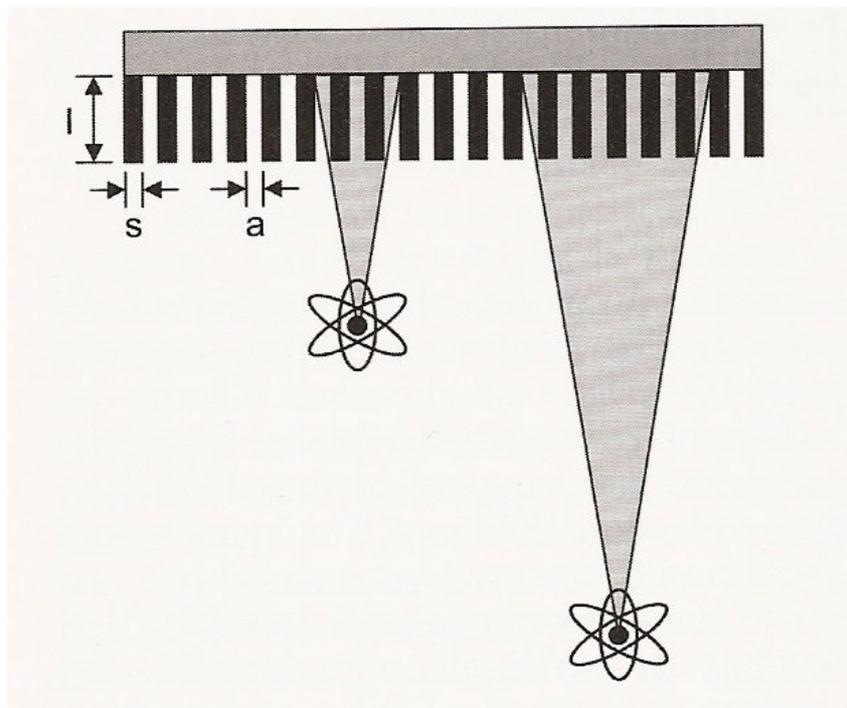
Inoltre, detto  $t$  lo spessore laterale dei setti e  $K$  una costante che dipende dalla forma dei fori, il rendimento o sensibilità geometrica  $\eta_C$  del collimatore, ossia la frazione di radiazione emessa che giunge al cristallo perché non assorbita dal collimatore, è pari a:

$$\eta_C = \left[ \frac{Kd^2}{h(d+t)} \right]^2, 0,01 < \eta_C < 0,06$$

La risoluzione, il rendimento e l'orientamento dei fori del collimatore sono i parametri più importanti riguardanti il collimatore e, di fatto, anche la gamma camera, poiché partecipano più di tutto il resto alla determinazione della qualità dell'immagine della gamma camera provvista del collimatore a cui sono riferiti. Ci sono però anche altri parametri da considerare. La risoluzione spaziale, ad esempio, dipende molto dalle proprietà del collimatore e dalla distanza della sorgente dal collimatore (figura 1.5).

Un collimatore con fori più piccoli ( $a$ ) e setti più lunghi ( $l$ ) contribuisce ad un miglioramento della risoluzione spaziale del sistema. Purtroppo questo comporta una contestuale diminuzione di eventi rivelati, compresi quelli validi; quindi la scelta del collimatore deve essere effettuata in base ad un compromesso tra una buona risoluzione spaziale ed una elevata efficienza di rivelazione. A causa delle dimensioni finite dei fori con l'allontanarsi della sorgente dal collimatore aumenta l'area

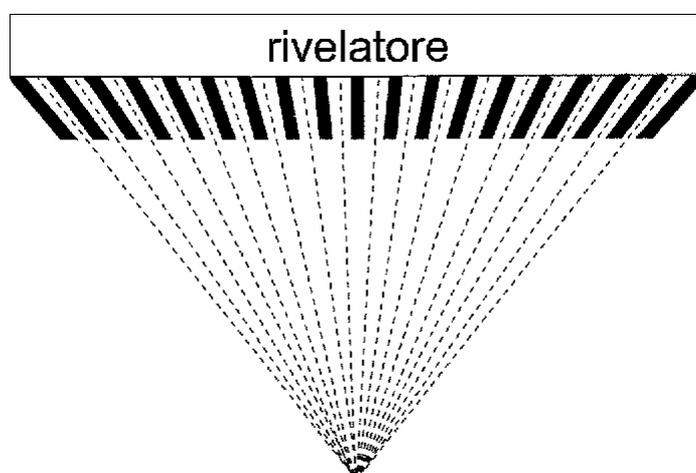
del rivelatore “illuminata” dalla sorgente, il che comporta una perdita di risoluzione. Da qui l’importanza di mantenere il collimatore il più possibile vicino al paziente.



**Figura 1.5:** Proprietà del collimatore

Solitamente la risoluzione spaziale è calcolata come larghezza a metà altezza (*Full Width at Half Maximum*, FWHM) della *Point Spread Function* (PSF), ottenuta proiettando i conteggi dell’immagine di una sorgente puntiforme. In ambito neurologico si hanno risoluzioni spaziali che tipicamente variano fra gli 8 e i 12 mm a seconda del tipo di collimatore utilizzato; inoltre, la risoluzione spaziale nella corteccia è leggermente migliore rispetto a quella che si ha al centro del cranio.

Gli altri parametri citati, come la forma dei fori o lo schema del reticolo, hanno un’importanza minore e sono scelti dai costruttori per fini correzioni delle caratteristiche dei collimatori. La convergenza è invece sfruttata per ottenere una maggiore efficienza. Per sfruttare maggiormente la superficie del rivelatore si utilizzano degli speciali collimatori per tomografia denominati *fan beam*. Questi collimatori convergenti possiedono fori inclinati focalizzati lungo una linea parallela all’asse di rotazione della gammacamera (figura 1.6).



**Figura 1.6:** Collimatore *fan beam*

Ciò determina un effetto di ingrandimento ed un conseguente aumento dell'efficienza di rivelazione.

Anche per questo tipo di collimatori si ha un miglioramento della risoluzione spaziale al diminuire della distanza, ma allo stesso tempo ciò determina una perdita di efficienza a causa del minore ingrandimento dell'immagine. Questo significa che per i collimatori *fan beam* esiste una distanza fissa (13-15 cm) che garantisce il miglior compromesso tra efficienza e risoluzione spaziale. Con un opportuno dimensionamento di fori e setti i collimatori *fan beam* garantiscono, a parità di efficienza di conteggio, prestazioni superiori in termini di risoluzione spaziale rispetto ai collimatori a fori paralleli.

L'effetto di ingrandimento dei collimatori *fan beam* comporta anche una dipendenza della dimensione dell'immagine dalla distanza dal collimatore con conseguente distorsione dell'immagine, comunque corretta dal software di ricostruzione.

Nella geometria *cone-beam*, invece, tutti gli assi convergono in un unico punto (punto focale). I collimatori che usano questa geometria sono i più efficienti, ma richiedono una ricostruzione dei dati SPECT complicata.

Il collimatore *pin-hole*, focalizzante a breve distanza, è costituito da un cono di materiale assorbente, con all'estremità un piccolo foro. Esso può ingrandire o ridurre l'immagine, a seconda delle distanze relative tra oggetto studiato, *pin-hole* e cristallo. È utilizzato per organi piccoli, come la tiroide, per i quali garantisce un ottimo compromesso tra sensibilità e risoluzione spaziale.

Infine, è di cruciale importanza il materiale impiegato. Dato che il collimatore deve avere la capacità di assorbire i fotoni con direzioni indesiderate, il materiale deve necessariamente avere alta densità ed elevato numero atomico. Un elenco dei materiali usati fino ad oggi e delle loro caratteristiche è riportato in figura 1.7.

Materiale	Z	A	$\rho$ (g/cm <sup>3</sup> )
Piombo	82	207	11.35
Tungsteno	74	184	19.30
Tantalio	73	181	16.60
Oro	79	197	19.32
Uranio	92	238	18.95

**Figura 1.7:** Tabella con materiali usati per i collimatori e loro caratteristiche

Le principali caratteristiche dei collimatori di uso più comune sono riassunte in figura 1.8.

Collimatore	Dimensione fori (mm)	Spessore setti (mm)	Lunghezza setti (mm)	Sensibilità (cpm/ $\mu$ Ci)	Risoluzione di sistema a 10 cm (mm)
LEHS	1,8-2,3	0,2-0,3	20-25	600-900	11-16
LEGP	1,4-1,6	0,2-0,25	20-35	300-450	9-10
LEHR	1,1-1,5	0,15-0,2	25-35	150-230	7,5-8
LEUHRfan	1,4-1,5	0,14-0,20	30-35	150-280	7-8
MEGP	3,0-3,5	1,0-1,2	45-60	150-300	10-13
HEGP	3,4-4,0	1,8-2,0	55-60	150-300	11-14

LEHS: low energy high sensitivity; LEGP: low energy general purpose; LEHR: low energy high resolution; LEUHRfan: low energy ultra high resolution fan beam; MEGP: medium energy general purpose; HEGP: high energy general purpose.

**Figura 1.8:** Tabella con alcuni tipi di collimatori e loro caratteristiche

### 1.2.2 Il cristallo scintillatore

Per la rivelazione dei raggi  $\gamma$  si usano, in ambito medico, rivelatori a scintillatori inorganici: gli scintillatori sono cristalli che, se investiti da radiazione ionizzante, la convertono in parte in calore, in parte in fotoni di luce visibile. Questo può avvenire per effetto fotoelettrico o per effetto Compton. Nell'effetto fotoelettrico il fotone cede tutta la sua energia nell'urto con un elettrone, che viene espulso dall'atomo cui era legato per diventare esso stesso una particella ionizzante: questo è il caso ideale, in cui tutta l'energia del fotone viene ceduta al cristallo e l'evento rivelato viene istogrammato nel fotopicco dello spettro energetico. L'effetto Compton invece consiste, come già detto, in un urto elastico fra il fotone e un elettrone poco legato, in cui l'energia  $E_c$  ceduta all'elettrone dal fotone (di energia iniziale  $E_0$ ) dipende dall'angolo di scattering  $\theta$ :

$$E_c = \frac{\gamma(1 - \cos \theta)}{1 + \gamma(1 - \cos \theta)} E_0$$

dove  $\gamma$  è il rapporto  $E_0/m_e c^2$  fra l'energia iniziale del fotone e la massa a riposo dell'elettrone. In questo caso il fotone può subire diversi urti successivi prima di perdere la sua energia, oppure uscire dal cristallo prima di perderla tutta (poiché chiaramente il cristallo è di spessore finito,  $NdR$ ). La conseguenza dell'effetto Compton sullo spettro in uscita è che al fotopicco si aggiunge una componente continua che va da  $E = 0$  a  $E = E_{ce}$ , dove  $E_{ce}$  è la massima energia trasferibile con il primo urto, che definisce il cosiddetto "Compton edge":

$$E_{ce} = \frac{2\gamma}{1 + 2\gamma} E_0$$

Se ci sono urti successivi, l'evento può essere istogrammato fra il Compton edge e il fotopicco e addirittura sul fotopicco se negli urti il fotone diffuso perde tutta la sua energia. Dal punto di vista macroscopico, l'intensità  $I$  di un fascio di fotoni di intensità iniziale  $I_0$  in un cristallo segue la legge di Lambert-Beer, per cui vale:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x}$$

dove  $\mu$  è il coefficiente di attenuazione del cristallo e  $x$  la distanza percorsa dal fascio al suo interno.  $\mu$  può essere espresso in funzione delle sezioni d'urto  $\Phi_{ph}$  (effetto fotoelettrico) e  $\sigma_c$  (effetto Compton):

$$\mu = N_A \frac{\rho}{A} (\Phi_{ph} + \sigma_c) = \mu_{ph} + \mu_c$$

dove  $\rho$  è la densità del cristallo,  $A$  il numero di massa atomica e  $N_A$  il numero di Avogadro. Poiché gli eventi rivelati vengono selezionati in una finestra energetica intorno al fotopicco, è importante che la probabilità di avere un effetto fotoelettrico ("frazione di fotoelettrico", *photofraction*) sia più grande possibile alle energie desiderate, in modo da massimizzare il numero di fotoni che contribuiscono alla formazione dell'immagine. I contributi dei due effetti al coefficiente di attenuazione dipendono sia dalla densità ( $\rho$ ) che dal numero atomico efficace ( $Z_{eff}$ ) del cristallo. Un'alta densità favorisce quindi le interazioni dei fotoni nel cristallo, mentre un alto valore di  $Z_{eff}$  aumenta la probabilità di avere un effetto fotoelettrico rispetto a una diffusione Compton: per questo motivo si preferisce usare cristalli con alto  $Z_{eff}$ .

Il meccanismo di scintillazione nei materiali inorganici dipende dagli stati energetici generati dal reticolo cristallino del materiale. In un cristallo puro i livelli energetici che possono occupare gli elettroni variano con continuità all'interno di bande di energia. La banda occupata a più alta energia è la banda di valenza, mentre la banda vuota a più bassa energia è quella di conduzione; le due bande sono separate da un intervallo di energie proibite di ampiezza  $E_{gap}$  (bandgap), dell'ordine dell'eV. Se il cristallo assorbe energia, un elettrone della banda di valenza può passare nella banda di conduzione, dando origine a una lacuna nella banda di valenza (normalmente piena). L'emissione di un fotone conseguente al ritorno dell'elettrone nella banda di valenza, in un cristallo puro, è un

processo scarsamente efficiente: infatti, dato che l'energia necessaria alla formazione di una coppia elettrone-lacuna è simile a quella rilasciata nella loro ricombinazione, gli spettri di emissione e di assorbimento si sovrappongono e il cristallo non è trasparente alla sua emissione (auto-assorbimento). Inoltre, i valori tipici di  $E_{gap}$  sono tali per cui il fotone risultante avrebbe un'energia troppo alta per rientrare nel range del visibile.

Per aumentare la probabilità di emissione di fotoni nel visibile, di solito al cristallo viene aggiunta una piccola quantità di impurità (per esempio, l'NaI viene drogato con tallio per ottenere  $NaI(Tl)$ ). Le impurità, chiamate centri attivatori, modificano localmente la struttura delle bande, creando livelli intermedi nella banda proibita. Quando una particella carica attraversa il cristallo cedendo energia, forma un gran numero di coppie elettrone-lacuna. Le lacune diffondono velocemente verso i centri attivatori, causandone la ionizzazione: questo processo è favorito in quanto l'energia di ionizzazione di un'impurità è minore di quella tipica del cristallo. Allo stesso tempo, anche gli elettroni passati nella banda di conduzione migrano lungo il cristallo, e se incontrano un centro ionizzato possono essere catturati in uno dei suoi stati eccitati. Se la transizione dallo stato eccitato allo stato fondamentale del centro attivatore (ritornato neutro) è ammessa, la diseccitazione avverrà molto rapidamente e con alta probabilità di emissione di un fotone (fluorescenza). Poiché l'energia dei fotoni così prodotti è minore del bandgap, lo spettro di emissione viene spostato verso lunghezze d'onda più grandi (nel caso dell'  $NaI(Tl)$  lo spostamento si ha dall'ultravioletto al visibile), per le quali il cristallo è trasparente: così la luce di scintillazione può uscire dal cristallo ed eventualmente essere raccolta dai fotomoltiplicatori. Dato che la diffusione di lacune ed elettroni sui centri attivatori avviene in tempi molto più piccoli rispetto ai tempi caratteristici della fluorescenza, la formazione degli stati eccitati può essere considerata praticamente istantanea: così le caratteristiche di risposta di uno scintillatore inorganico dipendono essenzialmente dal tempo di decadimento degli stati eccitati (tipicamente  $T_{1/2} \approx 50-500$  ns).

Il fenomeno della fluorescenza appena descritto è in competizione con altri processi. Per esempio, l'elettrone catturato dal centro attivatore potrebbe occupare uno stato eccitato con transizione allo stato fondamentale proibita. In questo caso è richiesta un'ulteriore energia per permettere all'elettrone di transire a uno stato ad energia più alta, per il quale la diseccitazione verso lo stato fondamentale sia possibile. Una possibile fonte di energia è l'eccitazione termica: la componente "lenta" alla scintillazione che ne consegue prende il nome di fosforescenza, e può rappresentare una sorgente non trascurabile di luce "di fondo" in uno scintillatore.

Un altro processo che può avvenire è il *quenching*, nel quale il ritorno dell'elettrone dallo stato eccitato allo stato fondamentale è possibile senza l'emissione di radiazione: in questo caso l'energia ceduta al cristallo dalla particella carica viene persa.

Sia per la presenza di processi non radiativi, sia perché l'energia  $E_{e-h}$  necessaria alla produzione di una coppia elettrone-lacuna è in media circa tre volte superiore a  $E_{gap}$  (e quindi maggiore di quella del fotone emesso), non tutta l'energia assorbita dal cristallo viene riemessa sotto forma di luce. Detta  $E_{ph}$  l'energia media del fotone prodotto, una stima approssimata della frazione massima di energia restituita dal cristallo con la scintillazione è data dal rapporto  $E_{ph}/E_{e-h}$ . Per misurare l'efficienza di scintillazione di un cristallo un parametro spesso usato è la resa di luce, definita come il numero di fotoni emessi per ogni MeV di energia assorbita:

$$L = \frac{N_{ph}}{1MeV}$$

In realtà  $L$  non è una costante: essa dipende dall'energia assorbita  $E$  e perciò sarebbe più corretto scriverla come  $L(E)$ . Negli scintillatori inorganici tale dipendenza è però meno marcata che in quelli organici, cosicché in prima approssimazione la relazione fra il numero di fotoni prodotti e l'energia depositata nel cristallo può essere considerata lineare. Il meccanismo della scintillazione può allora essere riassunto nella forma:

$$N_{ph} = \frac{E}{E_{e-h}} Y_{e-h} Y_{LC}$$

dove  $Y_{e-h}$  è l'efficienza del processo di produzione di coppie e  $Y_{LC}$  l'efficienza del processo di produzione di fotoni di scintillazione a partire dalle coppie.

I cristalli utilizzati in questo ambito sono circolari o rettangolari, di dimensioni anche nell'ordine delle decine di centimetri e di 6-12 mm di spessore. La luce emessa ha una lunghezza d'onda di 410 nm (color verde-blu), lunghezza d'onda visibile per cui il fotomoltiplicatore a valle presenta la miglior sensibilità. Il coefficiente di assorbimento delle radiazioni, per cristalli di  $NaI(Tl)$ , è  $2,22 \text{ cm}^{-1}$  con 150 keV di energia di radiazione incidente: perciò, in un cristallo spesso 1 cm, quasi il 90% dei fotoni incidenti sul cristallo con questa energia viene assorbito e convertito in luce visibile (rivelato). L'efficienza di rilevazione, purtroppo, si riduce drasticamente per energie superiori, e nella PET, che sfrutta radiazione  $\gamma$  a 511 keV, questo potrebbe essere un problema: in realtà non lo è affatto, poiché nella PET, come si vedrà, non c'è la necessità di applicare il collimatore in ingresso allo scintillatore, perciò viene rivelata molta più radiazione, in ogni caso abbastanza da non porre il problema dell'efficienza di rilevazione in funzione dell'energia incidente.

Inoltre, come già anticipato, gli impulsi luminosi generati hanno un andamento a decadimento esponenziale, ovviamente caratterizzato da una costante di decadimento. Per un cristallo di  $NaI(Tl)$ , tale costante assume un valore di circa 230 ns, il che rende possibile la rivelazione di molte decine di migliaia di impulsi al secondo, in modo tale da ottenere un fascio di luce approssimativamente continuo dai centri di rilevazione al fotomoltiplicatore e poter così analizzare dinamiche relativamente veloci come quelle cardiache.

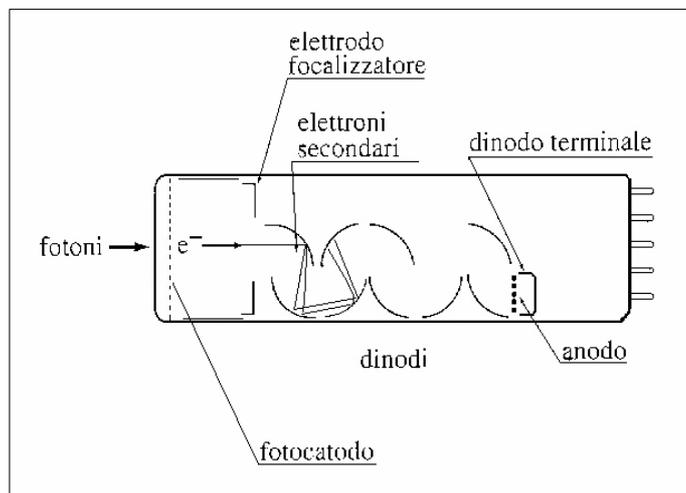
Lo spessore del cristallo scintillatore deve consentire di coniugare al meglio sensibilità e risoluzione: infatti, più il cristallo è spesso, più è difficile comprendere in quale suo punto avviene un'interazione molecolare coi raggi  $\gamma$ , perché così assorbirebbe molti più fotoni e anche perché le interazioni stesse sono di per sé imprevedibili, e tale imprevedibilità, fra l'altro, dipende dal diametro dei fori del collimatore se presente. Va considerato anche che questi cristalli sono molto igroscopici, e cioè tendono a trattenere molto l'umidità, il che può inficiare le loro prestazioni: per evitare un'eccessiva degradazione in questo senso, si ricopre il cristallo con un sottile strato di alluminio, che protegge dall'umidità ma non influisce sulla rivelazione dei raggi  $\gamma$ .

### 1.2.3 Il fotomoltiplicatore

L'uso degli scintillatori come rivelatori non sarebbe possibile se i deboli segnali luminosi da essi prodotti non potessero essere trasformati in segnali elettrici misurabili. Uno dei dispositivi in grado di svolgere questo compito è il tubo fotomoltiplicatore (*PhotoMultiplier Tube*, PMT). Le parti principali che costituiscono un PMT sono: un involucro esterno, che ha il compito di mantenere il vuoto dentro il tubo (in modo da consentire l'accelerazione di elettroni a bassa energia) e che presenta dalla parte fotosensibile una finestra (solitamente di vetro) trasparente alla luce dello scintillatore; un fotocatodo, composto di materiale fotosensibile (per esempio bialkali), in grado di trasformare quanti più possibili fotoni di scintillazione in elettroni a bassa energia; una struttura di accelerazione, moltiplicazione e raccolta degli elettroni prodotti dal fotocatodo, costituita da più stadi (dinodi, che terminano in un anodo di raccolta), la quale amplifica la corrente elettronica a livelli utilizzabili negli stadi successivi di elaborazione del segnale (catene resistive). La struttura di un PMT è illustrata schematicamente in figura 1.9 (v. pag. seguente).

Il processo di emissione di un elettrone a bassa energia da parte del fotocatodo richiede tre passaggi: la produzione del fotoelettrone a seguito del trasferimento dell'energia del fotone incidente per effetto fotoelettrico, la migrazione dell'elettrone attraverso lo spessore del fotocatodo e l'abbandono della superficie del fotocatodo tramite il superamento della barriera di potenziale che la separa dal vuoto (*work function*). La *work function* stabilisce la massima lunghezza d'onda che

può avere un fotone per generare un fotoelettrone ( $\lambda$  di *cut-off*), che di solito si colloca fra il rosso e il vicino infrarosso. Per elettroni con energia superiore a quella di *cut-off* rimane il problema della perdita di energia dovuta agli urti elettrone-elettrone durante la migrazione: questa è tale per cui solo gli elettroni generati in un sottile strato prossimo alla superficie (qualche nanometro) possono raggiungere la barriera con energia sufficiente a superarla. Il fotocatodo deve quindi essere abbastanza sottile da massimizzare il numero di fotoelettroni in grado di lasciare la sua superficie; nel contempo però deve essere anche abbastanza spesso da non risultare completamente trasparente ai fotoni di scintillazione.



**Figura 1.9:** Schema di un tubo fotomoltiplicatore

Un parametro spesso usato per misurare la sensibilità del fotocatodo è l'efficienza quantica (Quantum Efficiency, QE), data da:

$$QE = \frac{\text{numero di fotoelettroni emessi}}{\text{numero di fotoni incidenti}}$$

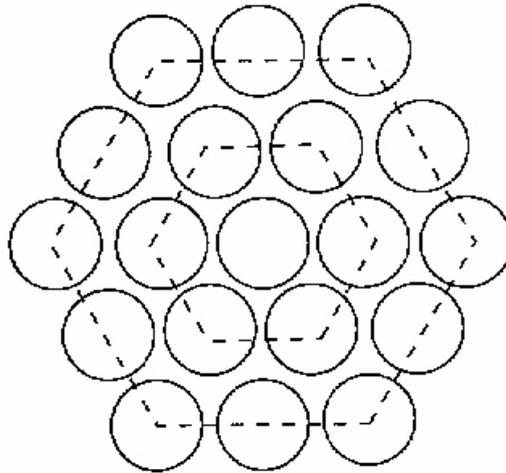
L'efficienza quantica dipende fortemente dall'energia dei fotoni incidenti. Il grafico di QE in funzione di  $\lambda$  prende il nome di risposta spettrale, ed ha un massimo che normalmente si aggira intorno al 20-30%, a causa degli effetti accennati sopra. Nella pratica si cerca di sovrapporre il più possibile la risposta spettrale allo spettro di emissione dello scintillatore, in modo da avere la più alta efficienza possibile. Mentre la parte della risposta spettrale che si estende verso lunghezze d'onda più grandi è determinata dal materiale del fotocatodo (fino alla  $\lambda$  di *cut-off*), quella per piccole lunghezze d'onda è dovuta alla finestra. Se questa è di vetro si ha una trasparenza fino a  $\lambda$  di circa 350 nm, mentre per "allungare" la risposta fino all'ultravioletto ( $\approx 160$  nm) vengono usate finestre di quarzo.

L'accelerazione del fotoelettrone a bassa energia che esce dal fotocatodo è ottenuta grazie all'applicazione di un'elevata differenza di potenziale fra anodo e catodo, che viene distribuita fra i diversi stadi dinodici tramite un partitore di tensione. L'elettrone così accelerato acquista energia sufficiente a causare l'emissione di altri elettroni (secondari) nell'urto con il primo dinodo, che a loro volta vengono accelerati e moltiplicati lungo la catena dinodica con effetto "valanga". Alla fine della moltiplicazione la corrente elettronica prodotta è raccolta nell'anodo: il guadagno ottenibile in questo modo è molto elevato ( $\approx 10^6$ ).

In molti PMT l'amplificazione del segnale risultante dalla struttura dei dinodi mostra un'eccellente linearità lungo un vasto range di ampiezze. Inoltre, dato che il segnale anodico generato da un brevissimo impulso di luce è realizzato in tempi piccoli (20-50 ns) e con una larghezza di qualche ns, i PMT sono in grado di conservare gran parte delle informazioni temporali contenute nel segnale luminoso.

I tubi fotomoltiplicatori sono raggruppati in un array esagonale (Figura) di 7, 19, 37, etc. fino a oltre un centinaio. Al giorno d'oggi sono così sensibili da poter rivelare anche fotoni singoli, il che li

rende applicabili per lo sviluppo di tomografi SPECT e PET, che come si vedrà si basano su fotoni ad energia fissa.



**Figura 1.10:** Disposizione a simmetria esagonale compatta dei PMT di una gamma camera

#### 1.2.4 L'elettronica di elaborazione

Una volta avvenuta la conversione in segnale elettrico della radiazione  $\gamma$ , tale segnale deve poi tradursi in un dataset 3D da cui sia possibile ricavare una serie di immagini con una certa libertà di azione, perciò si rendono necessari, a valle dei PMT:

- un circuito di localizzazione spaziale, che determini il punto dello scintillatore in cui è avvenuta ogni singola interazione con la radiazione  $\gamma$ , e quindi per corrispondenza in quale punto dell'oggetto è stata emessa;
- un analizzatore di ampiezza del segnale, che riconosca l'energia della radiazione incidente, chiaramente in modo indiretto, permettendo di gestire la colorazione in livelli di grigio dell'immagine;
- un convertitore analogico/digitale, a volte anche collegato direttamente ai PMT;
- un computer, in cui l'immagine viene visualizzata, archiviata e gestita, elaborando i dati ottenuti per ottenere le immagini come più interessano al clinico.

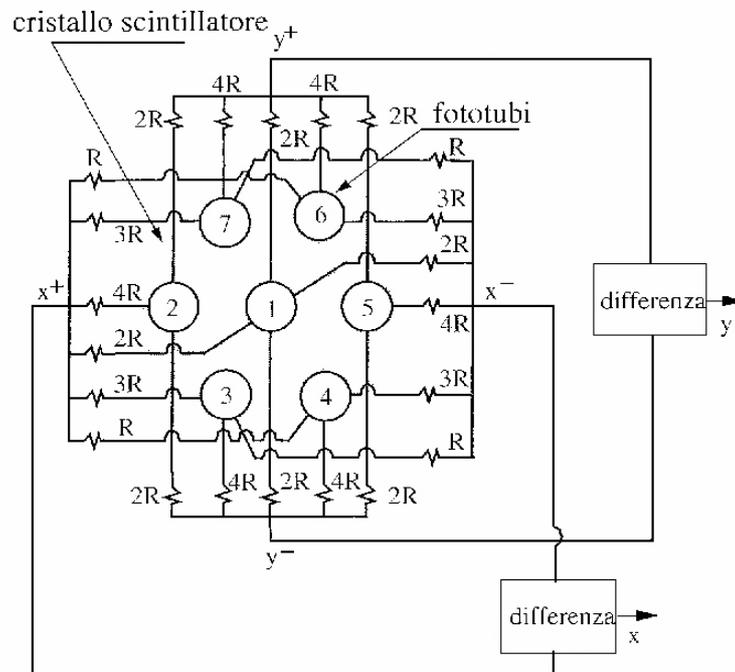
Di particolare importanza e peculiarità è il circuito di localizzazione spaziale. È composto da una rete di resistori o di capacitori (che trasferiscono una quantità di segnale proporzionale alla distanza del PMT dal centro del cristallo) che fornisce informazioni relative alla posizione dell'evento, sommando con pesi opportuni tutte le uscite (analogiche) dei singoli PMT in modo da fornire le coordinate  $X^+$  e  $X^-$  dell'evento. Analogamente si procede per il calcolo di  $Y^+$  e  $Y^-$ . Le coordinate dell'evento sono date da:

$$X = \frac{X^+ - X^-}{Z}, Y = \frac{Y^+ - Y^-}{Z}$$

Il fattore di normalizzazione è ottenuto sommando le uscite di tutti i fotomoltiplicatori. È in questo modo possibile ottenere matrici rappresentative di dimensioni  $256 \times 256$  o anche  $512 \times 512$ , nonostante il numero limitato di PMT. La somma dei segnali in uscita da tutti i PMT produce un impulso, chiamato  $Z$ , che ha un'ampiezza direttamente proporzionale all'intensità della luce prodotta nel cristallo. Viene cioè ottenuto un segnale  $Z = X^+ + X^- + Y^+ + Y^-$ , che fornisce una stima dell'energia totale del fotone. Un circuito di analisi dell'ampiezza del segnale  $Z$  permette di rigettare tutti i segnali che non sono all'interno di un intervallo di energia prescelto dall'operatore. È in tal modo possibile eliminare parte delle radiazioni diffuse per effetto Compton, a valore più basso del normale, che avendo deviato dalla loro direzione dopo essere state emesse produrrebbero un

degrado dell'immagine. Analogamente si possono scartare eventi che presentano un valore di  $Z$  troppo alto, dovuto alla interazione contemporanea di due o più fotoni.

La capacità di riconoscere l'energia del fotone che provoca la scintillazione permette, inoltre, di impiegare contemporaneamente più radiofarmaci che emettono, nel caso della SPECT, fotoni di diversa energia. In figura 1.11 è schematizzato il sistema di acquisizione e somma pesata dei segnali uscenti dai PMT.



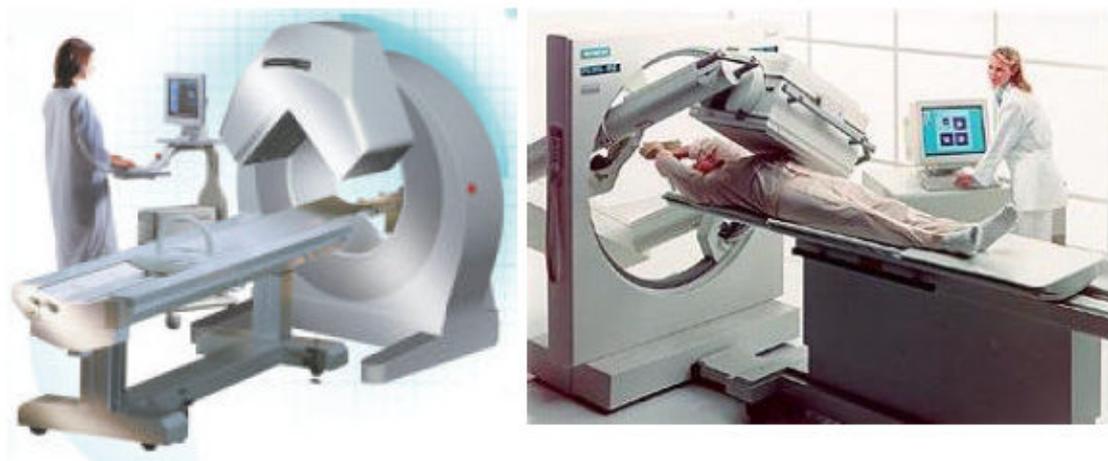
**Figura 1.11:** Aritmetica di posizione di una gammacamera

## Capitolo 2

### SPECT e PET

#### 2.1 Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

##### 2.1.1 Aspetti generali



**Figura 2.1:** Esempio di tomografo SPECT

La tecnica diagnostica di medicina nucleare denominata SPECT consiste nell'iniezione di un radiofarmaco (o radiotracciante, *NdR*) nel paziente e nella successiva rilevazione dei fotoni gamma, rilasciati dai tessuti interessati alla diffusione del tracciante, mediante un sistema di scansione esterno basato su una o più gamma camere, o su un anello di rilevatori fissi più piccoli; in ogni caso i rilevatori sono dotati di collimatore. In genere le gamma camere usate sono 2-3, ma esistono anche gamma camere singole dotate di una funzionalità SPECT che permette loro di effettuare, di conseguenza, analisi sia planari sia tomografiche.

Lo scopo finale è di ottenere immagini tomografiche, cioè di sezioni del corpo, in genere assiali, che forniscano dettagli di tipo funzionale sui tessuti in esame in modo non invasivo. Come esempi di studi SPECT si possono citare la perfusione cerebrale o miocardica, la funzione renale, la ventilazione e la perfusione polmonare, la visualizzazione dei tumori. La SPECT infatti è superiore all'imaging planare per quanto riguarda la localizzazione di un tumore, in quanto migliora il contrasto della regione di interesse rispetto al fondo, rimuovendo i tessuti che si sovrappongono. La ricostruzione d'immagine, avviene a partire dal sinogramma, che è una matrice in cui sono raccolte le proiezioni della sezione stessa ottenute ruotandole attorno.

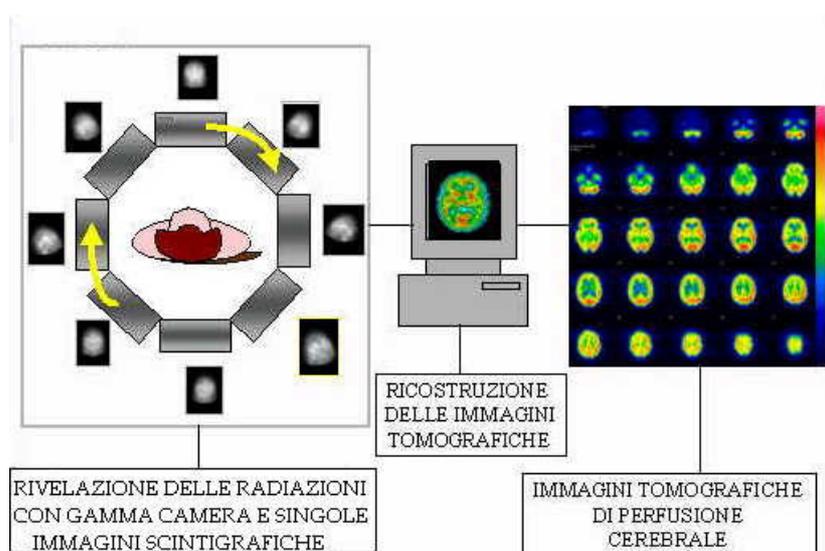
La realizzazione della tomografia prevede un'acquisizione dei dati distribuita su più viste, ottenute ruotando il tomografo SPECT, se composto da più gamma camere (i rilevatori ad anello fissi, coprendo tutto l'arco, rimarrebbero fissi, *NdR*), attorno al FOV (*Field Of View*) a step angolari prefissati. Ad ogni vista vengono acquisite le proiezioni planari (secondo le direzioni consentite dal collimatore) dell'attività del radiofarmaco nel FOV. I dati delle proiezioni vengono salvati sul PC collegato al tomografo e successivamente rielaborati e posti nella forma più adatta affinché appositi algoritmi di ricostruzione 3D ne ricavano le immagini tomografiche che riportano l'attività del farmaco (vedi figura 2.2). Il principio di ricostruzione immagini della SPECT non è perciò molto diverso da quello di una CT; la differenza principale è che, mentre nella CT la sorgente di radiazioni

è esterna al paziente e le immagini ottenute sono di tipo trasmissivo, nella SPECT la sorgente di radiazioni – il radiofarmaco somministrato – è interna al paziente e le immagini ottenute sono di tipo emissivo.

La risoluzione spaziale in SPECT è inferiore a quella PET (7-8 mm in SPECT e 4-5 mm in PET). Questo aspetto rende l'imaging SPECT qualitativamente inferiore a quello PET. La risoluzione dipende dal numero di posizioni angolari di acquisizione attorno alle singole fette, dalle dimensioni della matrice di voxel (elementi minimi di volume,  $NdR$ ) associata ad ogni fetta e anche alle proprietà geometriche di scintillatore e collimatore.

Il riferimento al singolo fotone nell'acronimo SPECT deriva dal fatto che i radiotraccianti utilizzati in SPECT sono marcati con radionuclidi che emettono quasi esclusivamente radiazione gamma, a scapito dei positroni, ad un singolo valore di energia. Il radiofarmaco è, come già anticipato, un composto marcato con radioisotopi, ed è ottenuto legando molecole radioattive emittenti fotoni gamma a molecole biologiche di interesse clinico. Il tipo di molecola scelta dipende da quale informazione è richiesta. Le sostanze marcate si comportano in maniera perfettamente simile alle sostanze non marcate, in particolare per quanto riguarda il comportamento metabolico, con la differenza che è possibile seguire dall'esterno la loro distribuzione spazio-temporale a causa delle radiazioni emesse. La radiazione gamma emessa ha una energia compresa tra 80 e 400 keV cui corrisponde un coefficiente di assorbimento dei tessuti molli nell'intervallo 0,18 – 0,039. Un elenco dei radioisotopi gamma emittenti utilizzati in medicina nucleare è riportato in Tabella I dove viene anche indicata la loro emivita: come si può notare, l'emivita dei radionuclidi sfruttati in SPECT è relativamente breve, seppur con una variabilità consistente, ma di certo nettamente inferiore rispetto ad altri radionuclidi che decadono anche in decine di anni o secoli. Nella tabella a lato le caratteristiche di alcuni radioisotopi gamma-emittenti.

Radioisotopo	Energia (KeV)	Emivita (ore)
$^{99m}Tc$	140	6
$^{123}I$	159	13,3
$^{131}I$	364	192
$^{113m}In$	393	1,7
$^{67}Ga$	93	77
$^{111m}In$	170	70
$^{201}Tl$	167	73
$^{133}Xe$	80	151
$^{198}Au$	411	40



**Figura 2.2:** Schema di formazione di immagini SPECT

### 2.1.2 Individuazione di possibili artefatti

Gli artefatti cui ci si può trovare di fronte in SPECT sono essenzialmente di due tipi:

- artefatti dovuti al movimento del paziente durante l'esecuzione dell'indagine;
- artefatti dovuti ad una non perfetta messa a punto della macchina.

I primi rappresentano la più frequente sorgente di errore, sia per la non sempre ottimale collaborazione del paziente, sia per la durata relativamente lunga dell'esame. Per correggere questi artefatti, sono disponibili software manuali o automatici basati sul riallineamento delle immagini grezze, ma i risultati sono spesso deludenti, dato che consentono di correggere per il movimento di traslazione ma non per il movimento di rotazione del capo, causa più frequente di errore.

I secondi possono essere dovuti o a difetti di uniformità del rivelatore o al disallineamento del centro di rotazione delle gamma camere (in gergo dette "teste"). Nel primo caso si possono evidenziare delle bande di maggiore o minore intensità ad andamento circolare sulle sezioni transassiali prima del riorientamento, mentre nel secondo caso il risultato è una perdita di risoluzione.

### 2.1.3 Ricostruzione dei dati SPECT

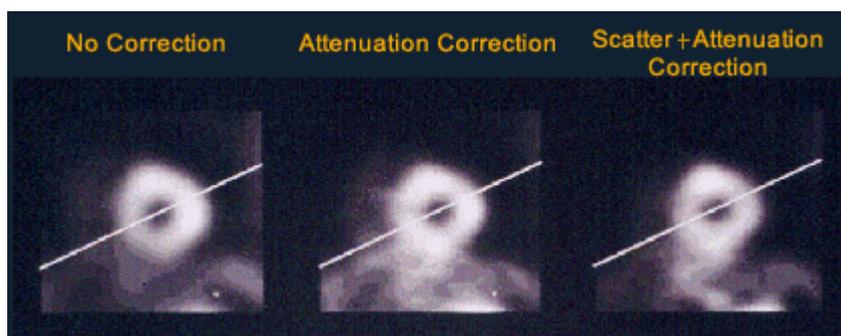
Di norma, nei centri di medicina nucleare i dati tomografici SPECT (le proiezioni) vengono ricostruiti mediante la retroproiezione filtrata (*filtered backprojection*, FBP), cioè per mezzo dello stesso algoritmo che viene usato per ricostruire le proiezioni tomografiche della tomografia computerizzata (CT). Però, mentre nel caso della CT esiste un buon accordo tra la modalità sperimentale di acquisizione dei dati e il modello fisico-matematico ispiratore della FBP, invece nel caso della SPECT l'acquisizione dei dati, pur essendo sempre di natura tomografica, viene tuttavia influenzata negativamente da complessi fenomeni fisici di entità tale da ridurre in questo caso l'uso della FBP a poco più che uno sbrigativo espediente. In parole povere, tra SPECT e scintigrafia planare (con gamma camera singola fissa, *NdR*) intercorre la stessa relazione in essere fra CT e radiologia convenzionale: l'imaging tomografico fornisce informazioni più utili e in maggiore quantità rispetto all'imaging proiettivo planare, proprio a causa del superamento, per mezzo dei vari algoritmi di ricostruzione delle immagini, degli effetti di sovrapposizione tipici di quest'ultimo.

Un'acquisizione dei dati SPECT viene infatti eseguita, come già anticipato, raccogliendo una serie di proiezioni sotto un numero sufficientemente elevato di viste angolari durante la rotazione del tomografo attorno al paziente. Limitando per semplicità il discorso al caso di collimatori con geometria a fori paralleli, in una situazione ideale una proiezione presa sotto un assegnato angolo dovrebbe raccogliere su ogni pixel del rivelatore solo i fotoni emessi da uno stretto parallelepipedo ritagliato dal corpo sotto indagine, parallelepipedo avente come base il pixel considerato e come altezza la perpendicolare al rivelatore. Quindi verrebbero contati solo i fotoni emessi con direzione ortogonale al rivelatore, fotoni che, inoltre, non dovrebbero essere disturbati da quanto incontrano sul loro percorso dal punto di emissione fino al rivelatore. Se tutto questo si realizzasse, non esisterebbe nessuna controindicazione all'uso della FBP anche nella ricostruzione dei dati SPECT, quantomeno con forti pretese di attendibilità.

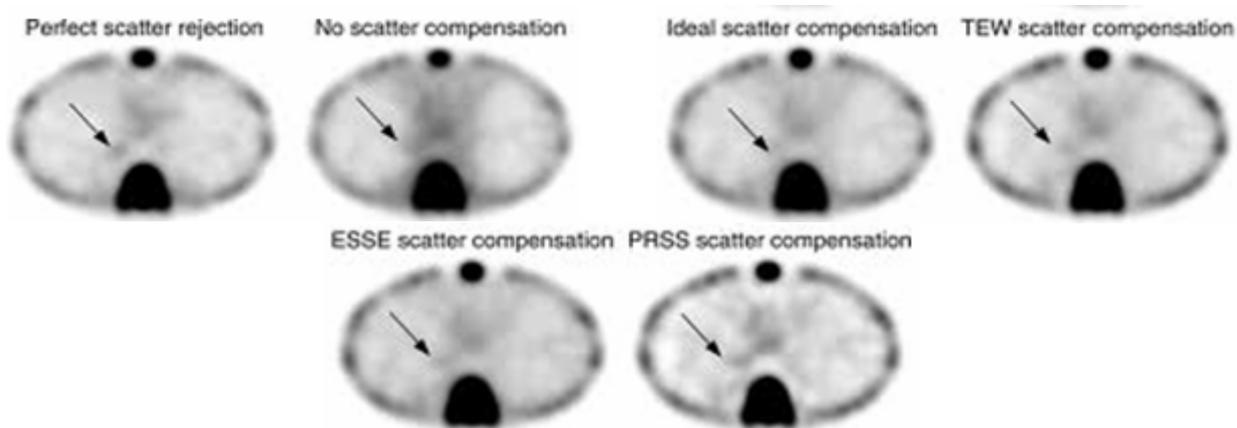
Purtroppo, il reale contesto sperimentale in cui viene eseguita l'acquisizione delle proiezioni SPECT si scosta in maniera rilevante da questa situazione ideale. Innanzitutto la selezione dei fotoni sulla base della loro direzione di incidenza viene eseguita mediante il collimatore di piombo e questo produce il cosiddetto "*collimator blur*". A causa delle dimensioni finite dei fori del collimatore vengono pure rivelati i fotoni aventi un'incidenza non esattamente perpendicolare. In altre parole, ogni foro del collimatore lascia passare i fotoni provenienti da uno stretto cono, la cui sezione si allarga tanto più quanto più ci si allontana dal rivelatore. Questo porta ad una non uniforme perdita in risoluzione spaziale, alquanto contenuta nei pressi del collimatore, ma più rilevante nelle parti che si trovano lontane dallo stesso. Durante la rotazione del tomografo ciò che per alcune viste angolari si trova vicino al collimatore verrà successivamente a trovarsi anche

lontano. Pertanto, questa non uniforme perdita di risoluzione si ripercuote in maniera alquanto intricata sulla qualità della ricostruzione ed inficia il successo di approcci deconvolutivi standard basati su tecniche alla Fourier. Inoltre, il “*collimator blur*”, agisce nel piano del rivelatore, con effetti sia lungo l’asse topografico che in direzione ad esso perpendicolare. Quest’ultima azione, purtroppo, conferisce all’acquisizione SPECT un carattere essenzialmente tridimensionale (3D), in quanto l’informazione relativa a più sezioni assiali viene a sovrapporsi, dando origine al ben noto “interslice cross-talk”, la cui compensazione soddisfacente richiede le tecniche di ricostruzione volumetrica.

Oltre al “*collimator blur*”, altri tre fenomeni intervengono a degradare un’acquisizione di dati SPECT: l’**attenuazione**, lo **scatter** ed il **noise**. L’attenuazione e lo scatter sono effetti intrinsecamente 3D dovuti all’interazione dei fotoni con la materia: l’**attenuazione**, ad esempio, consiste nel fatto che alcuni dei fotoni emessi perpendicolarmente al rivelatore, e che quindi dovrebbero essere regolarmente rivelati, in realtà non vengano rivelati. La causa risiede nella loro interazione con la materia con conseguente perdita energetica e/o deflessione angolare dalla direzione originaria. Maggiore è la lunghezza del percorso dal punto di emissione al punto di rivelazione, maggiore la probabilità che i fotoni vadano persi. Una ricostruzione senza compensazione per l’attenuazione di dati SPECT relativi ad un corpo massiccio uniformemente “caldo” mostra più “fredde” le zone interne rispetto a quelle periferiche. D’altra parte, i fotoni deviati angularmente dalla direzione originaria ad una direzione che risulti accidentalmente (quasi) perpendicolare al rivelatore vengono rivelati sebbene portino informazione geometricamente errata. Questo è lo **scatter**, il quale diffonde nella ricostruzione una nebbiosità ben difficile da ridurre o eliminare.



**Figura 2.3:** confronto tra immagini SPECT non corrette, con correzione della sola attenuazione e con correzione congiunta di scatter e attenuazione



**Figura 2.4:** rappresentazione di vari metodi di correzione dello scatter, confrontati con le immagini “estreme” in cui tale correzione è perfetta o del tutto assente (le prime 2 in alto)

Infine, il **noise**, di tipo poissoniano, è la conseguenza delle limitazioni sulle dosi di radioattività somministrabili ai pazienti e sui tempi di durata complessiva dell'esame. Questi vincoli infatti, assieme agli effetti dell'attenuazione, portano all'acquisizione di conteggi relativamente bassi (massimi valori dei conteggi non superiori a qualche decina).

Nell'ambito dei protocolli di ricostruzione basati sulla FBP esiste per ognuno dei fenomeni degradanti appena descritti una corrispondente tecnica di compensazione, inquadrata o a livello di preprocessing dei dati oppure a livello di postprocessing della ricostruzione. Si tratta, di norma, di procedure non ottimali, basate su ipotesi semplificative della fisica dell'acquisizione. Inoltre, l'intera impalcatura ricostruttiva appoggia su di un algoritmo bidimensionale, dove ogni sezione è ottenuta dalla sezione corrispondente dei dati e l'intero volume è ottenuto impilando le varie sezioni: in uno schema di questo tipo l'inserimento di compensazioni per effetti di natura 3D risulta perciò imperfetto e alquanto scomodo.

Al contrario, i metodi volumetrici di **ricostruzione iterativa** sono in grado di fornire una compensazione pressoché ottimale degli effetti degradanti sopra descritti e quindi possono estrarre dai dati SPECT il massimo dell'informazione in essi contenuta.

Un'altra strategia per ottenere una ricostruzione soddisfacente consiste nell'oltrepassare alquanto l'iterata ottimale e successivamente filtrare la ricostruzione così ottenuta con un filtro gaussiano. La sua larghezza andrà scelta in maniera da ridurre apprezzabilmente gli artefatti dovuti al noise senza dare origine ad eccessive perdite in termini di risoluzione spaziale. Questa tecnica è denominata "*overiterating+postfiltering*". Tra i parecchi algoritmi iterativi, lo *Expectation Maximization* (EM), basato sulla statistica poissoniana, è il gold standard. Per rimediare al problema della sua lenta convergenza, che lo rende inadatto all'uso nella pratica clinica, è stato proposto lo Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM). In ogni caso, sia la FBP che la ricostruzione iterativa vengono sfruttate anche per ricostruire le immagini PET e saranno riprese successivamente, e anche le fonti di artefatti di rilevazione sopra citate sono comuni a PET e SPECT e verranno affrontate nuovamente in seguito.

## 2.2 Positron Emission Tomography (PET)

### 2.2.1 Aspetti generali

La tomografia a emissione di positroni (PET) è una tecnica di imaging diagnostico che permette di generare immagini relative alle funzioni e al metabolismo corporeo.

Come in Medicina Nucleare tradizionale, l'obiettivo fondamentale della PET è la misura della funzione di un organo od apparato piuttosto che l'analisi della sua struttura anatomica. La PET può produrre immagini di processi biochimici e fisiologici, fondamentali nella comprensione sia delle patologie sia del normale funzionamento degli organi. Tecniche comuni di imaging come la radiologia tradizionale, la tomografia computerizzata (CT) e la risonanza magnetica (MRI) sono fondamentali ausili diagnostici per evidenziare anomalie anatomiche. Tuttavia, i cambiamenti fisiologici (o funzionali) spesso precedono le modificazioni strutturali delle malattie, cosicché l'analisi della funzione diviene una componente fondamentale nell'individuazione della sede del processo patologico. La PET impiega traccianti radioattivi ottenuti marcando molecole normalmente presenti nei tessuti biologici (quali zuccheri, amminoacidi, l'acqua e le molecole gassose in aria) con radionuclidi emettitori di positroni  $\beta^+$  (particelle con la stessa massa degli elettroni, ma con carica elettrica positiva). I radionuclidi usati in PET hanno due caratteristiche importanti: hanno un tempo di dimezzamento breve (dell'ordine dei minuti) e sono isotopi di elementi principali costituenti la materia biologica (ossigeno, fluoro, carbonio...).

Il breve tempo di dimezzamento comporta la necessità di disporre di un ciclotrone, acceleratore di particelle impiegato per la produzione dei radionuclidi PET, nelle strette vicinanze del centro

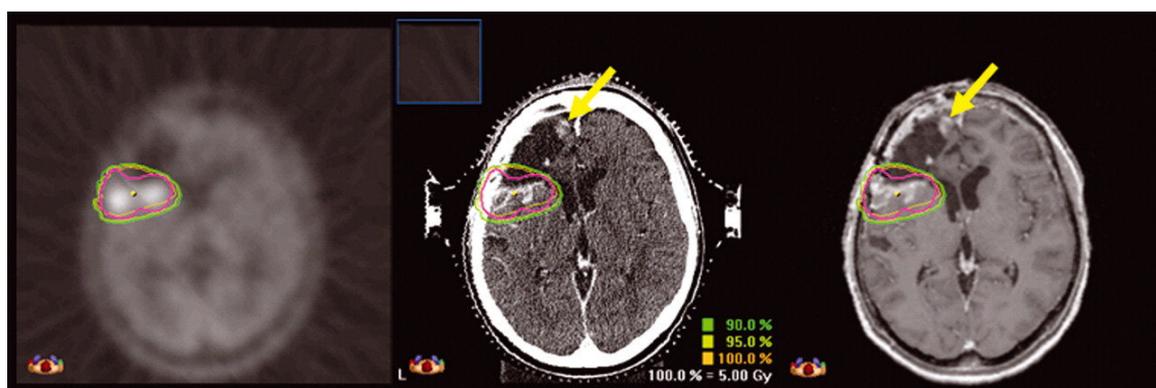
PET ed è per questo motivo che la questa metodica ha faticato a diffondersi dopo la sua introduzione negli anni '70.

<i>Radionuclide</i>	<i>Reazione</i>	$T_{1/2}$	$E_{max}$
$^{11}C$	$^{11}C \rightarrow ^{11}B + e^+ + \nu_e$	20.4min	0.96MeV
$^{13}N$	$^{13}N \rightarrow ^{13}C + e^+ + \nu_e$	9.97min	1.20MeV
$^{15}O$	$^{15}O \rightarrow ^{15}N + e^+ + \nu_e$	122s	1.73MeV
$^{18}F$	$^{18}F \rightarrow ^{18}O + e^+ + \nu_e$	109.8min	0.63MeV
$^{22}Na$	$^{22}Na \rightarrow ^{22}Ne + e^+ + \nu_e$	2.60anni	0.55MeV
$^{62}Cu$	$^{62}Cu \rightarrow ^{62}Ni + e^+ + \nu_e$	9.74min	2.93MeV
$^{64}Cu$	$^{64}Cu \rightarrow ^{64}Ni + e^+ + \nu_e$	12.7h	0.65MeV
$^{68}Ga$	$^{68}Ga \rightarrow ^{68}Zn + e^+ + \nu_e$	67.6min	1.89MeV
$^{76}Br$	$^{76}Br \rightarrow ^{76}Se + e^+ + \nu_e$	16.2h	Varie
$^{82}Rb$	$^{82}Rb \rightarrow ^{82}Kr + e^+ + \nu_e$	1.27min	2.60 - 3.38MeV
$^{124}I$	$^{124}I \rightarrow ^{124}Te + e^+ + \nu_e$	4.17gg	1.53 - 2.14MeV

**Figura 2.5:** Radionuclidi utilizzati per l'imaging PET che decadono  $\beta^+$

Utilizzando la PET il medico nucleare è in grado di misurare la velocità del metabolismo regionale, il flusso sanguigno, la velocità di sintesi proteica, la densità dei neurorecettori e i livelli di altri processi biologici. Queste misurazioni sono usate per guidare il corso delle cure al paziente, per monitorare efficacemente la terapia e nella valutazione prognostica degli stati patologici. Uno dei traccianti più utilizzati è il fluoro-deossi-glucosio, in sigla FDG. Esso viene marcato con il radionuclide Fluoro-18 ( $^{18}F$ ); con una emivita di circa 109 minuti, esso permette le complicate procedure di marcatura.

Lo svantaggio della PET rispetto alle tecniche di imaging convenzionali (CT ed MRI) è rappresentato dalla qualità delle immagini prodotte (figura 2.6).



**Figura 2.6:** Immagine cerebrale PET, CT, MRI di un paziente con astrocitoma

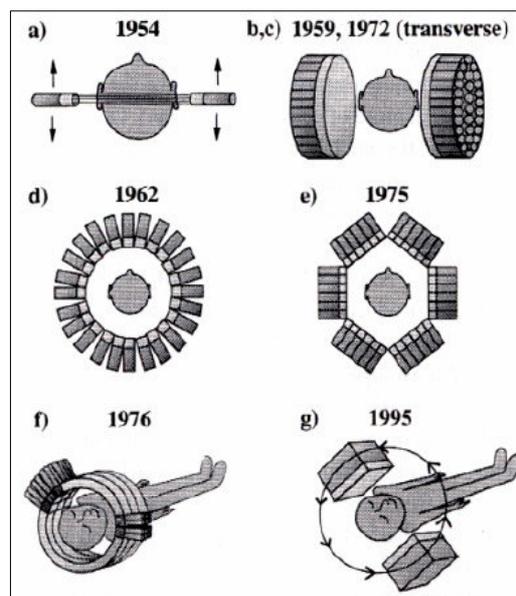
Oltre al rumore, problema comune nelle applicazioni di acquisizione ed elaborazione dei segnali, i fenomeni di **scatter**, **attenuazione** e l'**effetto volume parziale** causano una degradazione dell'immagine in termini di risoluzione, oltre che in termini delle informazioni quantitative in essa contenute. Questo causa la necessità di metodologie di *post-processing* delle immagini per il miglioramento dell'accuratezza delle misure degli indici fisiologici di riferimento per la diagnosi e per la terapia.



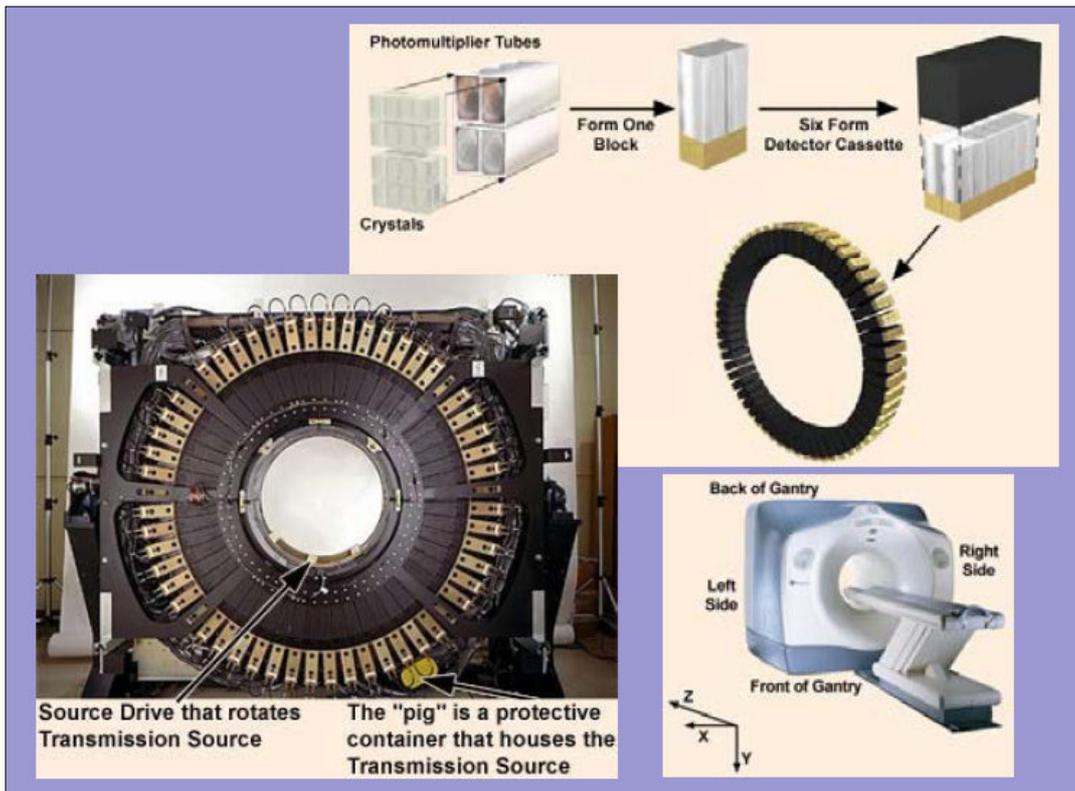
**Figura 2.7:** Esempio di Tomografo PET

### 2.2.2 Struttura di un tomografo PET

La componente principale di un tomografo PET (figura 2.7) è il sistema di rivelazione che circonda il lettino su cui viene posto il paziente che deve effettuare l'indagine. Tipicamente i rivelatori sono cristalli scintillatori ma esistono anche tomografi PET che utilizzano camere proporzionali a multifili. I rivelatori possono essere organizzati in vario modo. Esistono tomografi PET che utilizzano due gamma camere che operano in coincidenza e sono costituiti da due cristalli di *NaI* (ioduro di sodio) opposti che ruotano attorno al paziente. Altri tomografi utilizzano invece un sistema di rivelazione che circonda completamente il paziente: i rivelatori possono essere a sei blocchi piani o curvi di rivelatori a *NaI* oppure, se si sfruttano rivelatori più piccoli con cristalli di *BGO* (Ortogeramanato di Bismuto) o *LSO* (Lutezio Ortosilicato), si può anche avere un tomografo con i rivelatori disposti ad anello (figura 2.8-9).



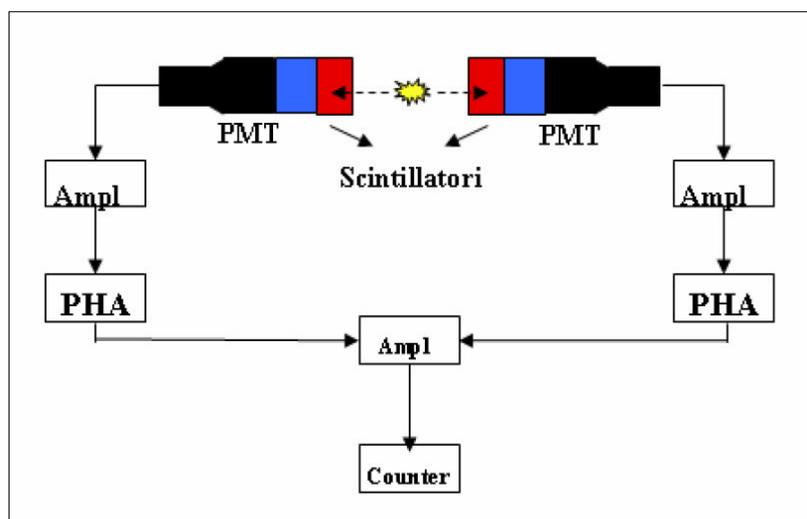
**Figura 2.8:** Cronologia della disposizione dei rivelatori attorno al paziente



**Figura 2.9:** Struttura di un tomografo con rivelatori disposti ad anello

I rivelatori sono accoppiati a dei fotomoltiplicatori (PMT, dall'inglese *photomultiplier*) i quali hanno il compito di convertire la scintillazione emessa dai cristalli in segnale elettrico. Tale segnale viene amplificato e trasmesso ad un discriminatore di ampiezza degli impulsi (PHA, dall'inglese *pulse height analyzer*) che rivela se i fotoni ricevuti appartengono alla finestra energetica scelta per l'acquisizione. Più tale finestra è stretta, maggiore è il numero di eventi che il PHA rigetta in quanto certamente derivanti da interazione *Compton*. Il PHA è collegato ad un circuito di coincidenza temporale che consente di classificare gli eventi accettati, all'interno della finestra energetica selezionata, come eventi singoli o come coincidenze.

Per la determinazione della tipologia dell'evento, il sistema utilizza una finestra temporale: una volta che il PHA ha accettato il singolo evento, se il sistema registra un altro evento all'interno della finestra temporale (di ampiezza di qualche nanosecondo), gli eventi sono classificati come coincidenza, in caso contrario l'evento viene classificato come singolo. Agli eventi rivelati come coincidenza viene assegnata una linea di risposta (LOR, dall'inglese *line of response*), ovvero una linea che congiunge i due scintillatori interessati dalla coincidenza rivelata. In figura 2.10 è mostrato uno schema del funzionamento di un tomografo PET.



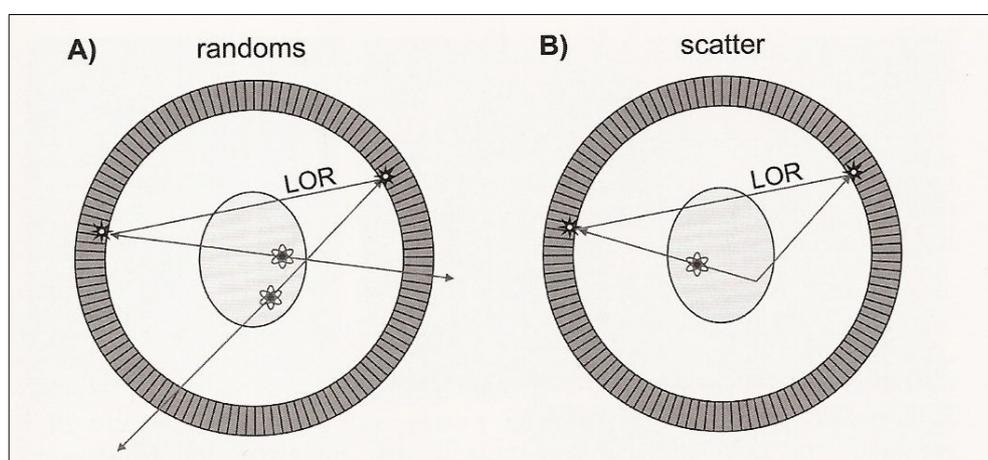
**Figura 2.10:** Struttura di un Tomografo PET

La condizione di simultaneità è tanto più accurata quanto più la finestra temporale è stretta. Allo stesso tempo un'eccessiva riduzione dell'ampiezza della finestra comporta una riduzione dell'efficienza del sistema. Gli eventi vengono accettati entro tale intervallo temporale per prendere in considerazione il tempo di volo dei due fotoni di annichilazione, il tempo di raccolta del segnale (tempo di scintillazione nel caso di rivelatori a scintillazione, tempo di raccolta della carica nel caso di camere proporzionali a multifili) e il tempo impiegato dall'elettronica.

Esistono diversi tipi di coincidenze che un tomografo PET può rivelare: la risposta di un tomografo PET (eventi pronti) può essere espressa come somma di tali eventi:

$$P = T + R + S$$

dove le tre componenti rappresentano rispettivamente le coincidenze vere (*true*), casuali (*random*) e di *scatter*. Si parla di coincidenza vera quando due fotoni derivanti dalla stessa annichilazione  $e^+e^-$  lasciano il corpo senza interagire e vengono rivelati all'interno della stessa finestra temporale.



**Figura 2.11:** Coincidenze casuali e scatter

Come un evento vero, un evento di *scatter* (figura 2.11B) ha origine da un'unica annichilazione  $e^+e^-$  ma uno o entrambi i fotoni subiscono un processo di diffusione *Compton* mentre attraversano il corpo. Si parla, invece, di evento casuale (figura 2.11A) quando due fotoni rivelati in coincidenza non derivano dall'annichilazione di un solo positrone ma, ad esempio, da due diversi eventi di annichilazione. In questo caso il sistema individuerà una LOR che non ha niente a che vedere con la posizione dei due decadimenti. Eventi di questo tipo, denominati *random*, sono del tutto casuali e determinano un aumento di rumore e perdita di contrasto nell'immagine ricostruita. Il numero di eventi di questo tipo aumenta all'aumentare dell'attività radioattiva in gioco, poiché in questo caso aumenta la probabilità che casualmente due decadimenti avvengano entro la stessa finestra temporale. Un modo per ridurre gli eventi di tipo *random* è quello di diminuire la durata (tipicamente di qualche 4-10 nanosecondi) della finestra temporale di coincidenza, cosa tanto più realizzabile quanto più "veloce" è il tipo di rivelatore impiegato.

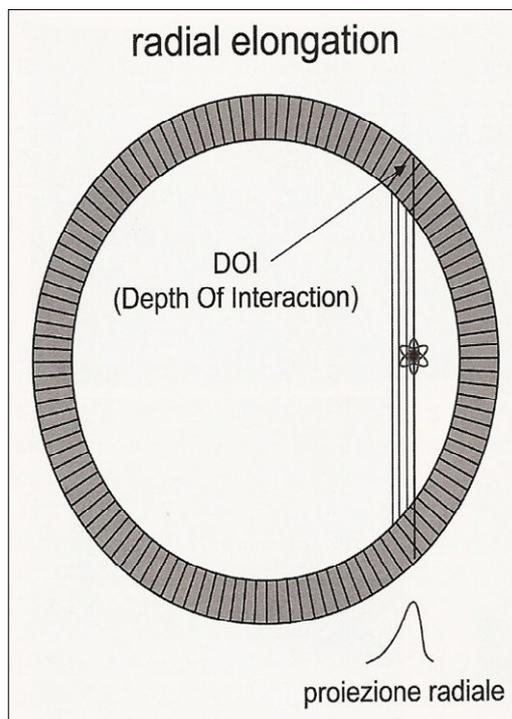
I moderni tomografi PET sono in genere costituiti da blocchi di rivelatori, normalmente composti da  $6 \times 6$  o  $8 \times 8$  singoli rivelatori. I vari blocchi vengono disposti ad anello in modo tale da realizzare da 24 a 39 anelli di rivelatori. Complessivamente si può arrivare ad avere fino a più di 20.000 rivelatori con dimensioni del singolo elemento rivelatore ridotte fino a  $4 \times 4 \text{ mm}^2$ .

La metodica PET, non richiedendo sistemi di collimazione per la determinazione della direzione di volo delle radiazioni, ha intrinsecamente un'efficienza di rivelazione di gran lunga superiore rispetto alla SPECT, e quindi anche una maggiore accuratezza statistica nella ricostruzione dell'immagine. Inoltre, la risoluzione spaziale in PET (4-6 mm) è migliore rispetto a quella che si può raggiungere in SPECT. Complessivamente quindi la PET garantisce una qualità dell'immagine superiore rispetto alla SPECT oltre ad una migliore accuratezza dei dati quantitativi necessari per le

valutazioni funzionali, e si può perciò dire che la PET abbia superato la SPECT nell'imaging funzionale, ma non si è diffusa tanto quanto la SPECT per motivi di costo, soprattutto legati al ciclotrone e alla radiofarmacia.

Anche se in passato sono state utilizzate varie geometrie, la configurazione ad anello dei rivelatori è attualmente quella più diffusa. Un'alternativa ad un tomografo PET, più economica, ma con prestazioni inferiori sia in termini di efficienza che di risoluzione spaziale, è rappresentata dall'utilizzo di una gammacamera a doppia testa dotata di elettronica di coincidenza.

Negli ultimi anni sono stati fatti notevoli progressi da parte di case costruttrici e gruppi di ricerca, nella realizzazione di unità PET dedicate a studi cerebrali che possiedono una configurazione ottimizzata a questo scopo. Queste apparecchiature sono caratterizzate da un diametro ridotto (circa 50 cm) rispetto alle PET convenzionali, con conseguente riduzione dei costi pur mantenendo efficienze elevate. La riduzione della distanza fra i rivelatori determina un miglioramento per quanto concerne uno dei fattori limitanti la risoluzione spaziale, e cioè la non perfetta colinearità dei fotoni da 511 keV, ma uno svantaggio relativamente al fenomeno conosciuto con il termine di *radial elongation* o effetto parallasse (figura 2.12).

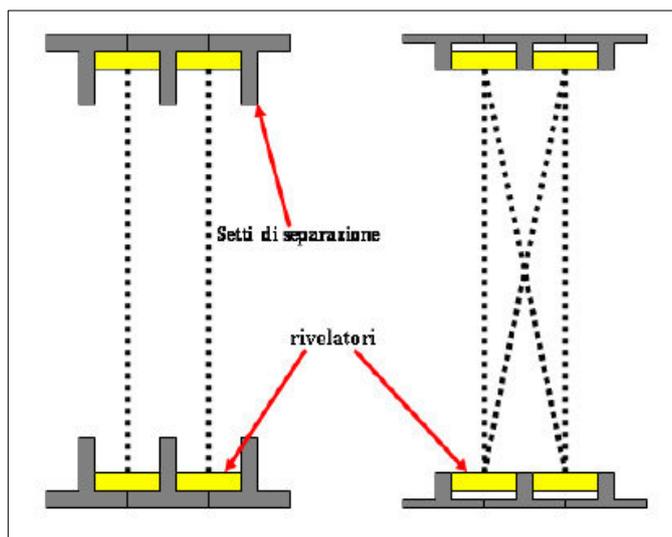


**Figura 2.12** (sopra): Effetto parallasse

I fotoni che non possiedono una direzione perpendicolare al rivelatore possono attraversarlo ed interagire con uno dei rivelatori adiacenti risultando in un cattivo posizionamento dell'evento e quindi in un peggioramento della risoluzione spaziale. Questo effetto è tanto più marcato quanto più ci si allontana dal centro del tomografo, ma può essere ridotto significativamente se oltre a conoscere l'identità del cristallo si conosce anche la profondità di interazione (DOI - *depth of interaction*) nel rivelatore. A questo scopo si sono sperimentate varie soluzioni. Ad esempio, l'apparecchiatura HRRT (*high resolution research tomograph*) prodotta dalla CTI, che è l'unica apparecchiatura PET dedicata a studi cerebrali disponibile in commercio, utilizza 8 pannelli di rivelatori a LSO con tecnologia *phoswich* in grado di determinare la profondità di interazione. Il singolo elemento rivelatore ha dimensioni di  $2,1 \times 2,1 \text{ mm}^2$  e la risoluzione spaziale raggiunta è inferiore a 2,5 mm.

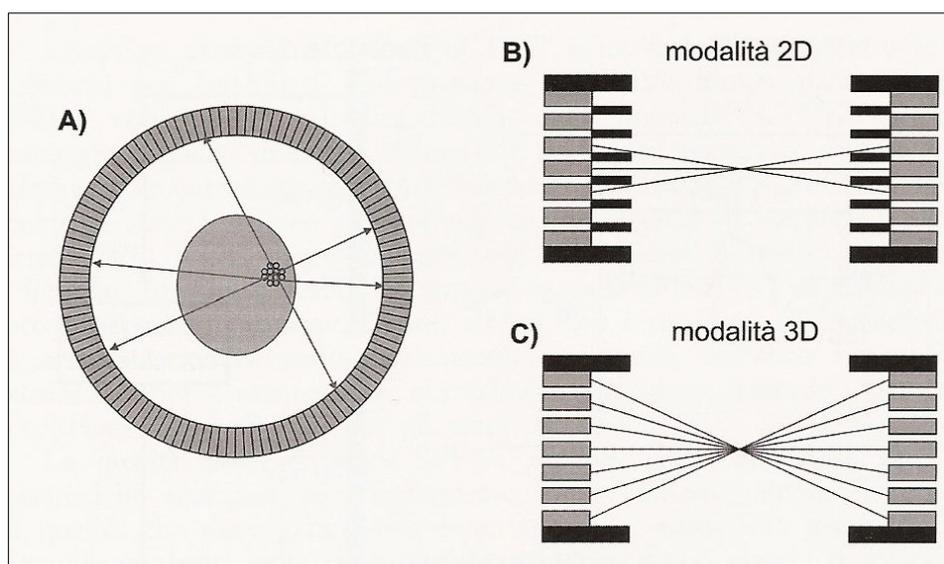
### 2.2.3 Modalità di acquisizione delle coincidenze

La presenza di più anelli di rivelatori rende possibili due modalità di acquisizione delle coincidenze: la modalità 2D e la modalità 3D. La prima si differenzia dalla seconda per la presenza di setti collimatori, costruiti con materiali schermanti, che assorbono i fotoni che hanno direzione giacente su piani inclinati rispetto ai piani degli anelli rivelatori (in questo modo vengono rivelati solo i fotoni provenienti dal piano formato da ogni anello e quindi la ricostruzione è fatta *slice* per *slice* in modo bidimensionale). In un'acquisizione 3D invece si conteggiano anche le coincidenze *interslice* (figura 2.13).



**Figura 2.13.:** a sinistra la modalità di acquisizione è 2D vista la presenza dei setti separatori; a destra l'acquisizione è di tipo 3D poiché vengono registrate anche le linee di risposta tra rivelatori appartenenti ad anelli distinti

Disponendo i rivelatori in una configurazione ad anello, come rappresentato schematicamente in figura 2.14A, l'efficienza di rivelazione aumenta notevolmente. Ogni rivelatore viene messo in coincidenza con circa la metà dei rivelatori ad esso contrapposti, risultando così in un numero molto elevato di linee di risposta. Con l'utilizzo dei setti (modalità 2D) viene limitato il numero di anelli con cui un singolo rivelatore può essere messo in coincidenza (figura 2.14B). Questo ha come controindicazione una riduzione dell'efficienza di rivelazione, ma come effetto positivo l'eliminazione dello *scatter*. In modalità 3D, invece, ogni rivelatore viene messo in coincidenza con i rivelatori contrapposti appartenenti a tutti gli anelli del tomografo (figura 2.13C). In questo caso si ottiene un aumento considerevole del numero di LOR utili e quindi dell'efficienza di rivelazione a scapito però di un incremento dello *scatter* e delle coincidenze casuali, che determinano un peggioramento della qualità dell'immagine.



**Figura 2.14:** Tomografo con rivelatori disposti ad anello con e senza setti

In modalità 3D assumono maggiore importanza la risoluzione in energia ed il tempo di risposta dei rivelatori e dell'elettronica. Il primo parametro, legato principalmente alla resa luminosa di uno scintillatore, per la possibilità di ridurre lo *scatter* attuando una miglior discriminazione in energia. Il secondo, per la possibilità di utilizzare una finestra temporale più stretta, con conseguente riduzione delle coincidenze *random*, e di avere un minor tempo morto del sistema, per operare a più alte frequenze di conteggio. L'idea di misurare il tempo di volo dei fotoni è stata recentemente rivalutata per la disponibilità di scintillatori veloci, per gli avanzamenti nel campo dell'elettronica e per gli studi sugli algoritmi di ricostruzione, portando allo sviluppo di metodiche PET "a tempo di volo" (*time-of-flight* PET, TOF PET), che saranno illustrate in seguito.

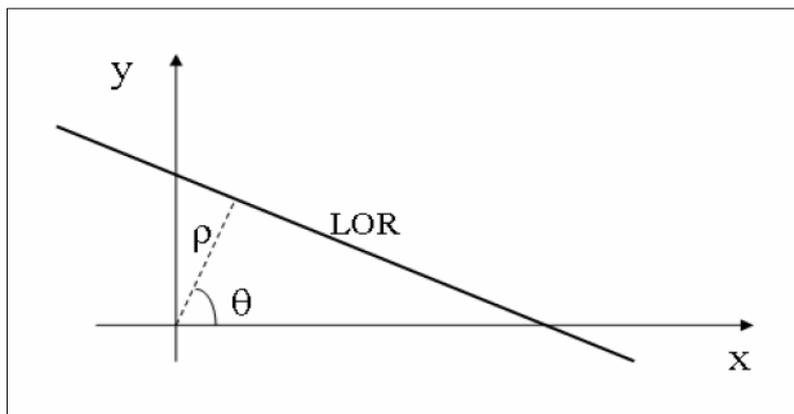
Nel caso delle PET cerebrali la modalità 3D garantisce complessivamente prestazioni superiori rispetto a quella 2D. Infatti, mentre da un lato l'incremento dell'efficienza di rivelazione determina una decisa diminuzione del rumore statistico, dall'altro il problema dello *scatter* e delle coincidenze casuali, date le dimensioni dell'organo in studio e dell'attività in esso presente, non è così rilevante come per altri distretti corporei.

Ci sono stati, negli anni, significativi progressi per la PET oggi riconosciuta come una modalità di imaging intrinsecamente 3D. L'aumento di sensibilità rispetto alla modalità di funzionamento 2D, può tradursi, a parità di dose e di tempo di acquisizione, in una migliore statistica di conteggio (immagini di qualità migliore) oppure in una riduzione della dose somministrata al paziente e/o in una riduzione della durata dell'esame. Un ulteriore incremento di sensibilità potrebbe venire da un aumento del campo di vista assiale rispetto ai 15-16 cm dei sistemi attuali. Un miglior rapporto segnale/rumore nelle immagini è stato dimostrato essere possibile con l'adozione di nuovi algoritmi di ricostruzione e migliori correzioni per lo *scatter*.

#### 2.2.4 Ricostruzione dell'immagine PET

**Sintogramma** È un'immagine costruita a partire dalle linee di risposta registrate dal sistema di rivelazione opportunamente elaborate in modo che ogni sinogramma si riferisca ad una unica *slice* lungo il *field of view* (FOV) assiale; l'asse delle ascisse del piano dell'immagine corrisponde alla distanza ( $\rho$ ) di una determinata LOR dal centro del piano cartesiano costruito sul piano transassiale mentre l'asse delle ordinate è individuato dall'angolo che la LOR forma con l'asse  $x$  del sistema cartesiano (e viene indicata con  $\theta$ ).

Da questo consegue che ad ogni coppia  $(\rho, \theta)$  corrisponde una determinata direzione individuata da due rivelatori su archi opposti. Detto questo, il sinogramma associa a quel punto un livello di grigio che corrisponde al valore della **trasformata di Radon** lungo la LOR e cioè, supponendo che  $A(x,y)$  sia il valore assunto dall'immagine nel piano assiale:



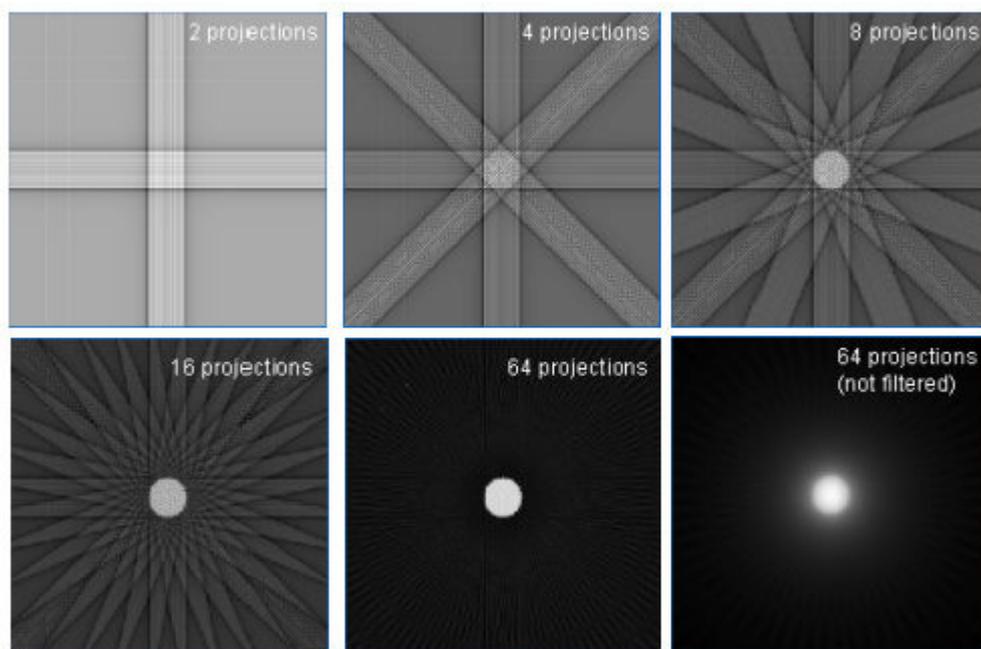
$$R(\rho, \theta) = \int A(\rho \cos \theta - s \sin \theta, \rho \sin \theta + s \cos \theta) ds$$

Come vediamo, la trasformata di Radon è una informazione integrale, che deriva cioè dalla somma del numero di colpi ricevuti da tutti i punti sulla direzione corrispondente al particolare punto del piano  $(\rho, \theta)$ . Il sinogramma prende il nome dal fatto che un oggetto puntiforme nel campo di vista viene schematizzato con un linea dall'andamento sinusoidale nel piano  $(\rho, \theta)$ .

**Figura 2.15** (sopra): Coordinate  $(\rho, \theta)$  di una LOR nel piano transassiale.

**Algoritmi di ricostruzione** Una volta effettuata l'acquisizione deve essere ricostruita l'immagine partendo dal suo sinogramma. Si possono utilizzare due tipologie di algoritmi: quelli a ricostruzione 2D e quelli a ricostruzione 3D. I primi ricostruiscono il volume *slice* per *slice* e tra di essi il primo introdotto è l'FBP (*filtered back projection*) o retroproiezione filtrata, che effettua la trasformata di Fourier delle proiezioni angolari per poi filtrarle opportunamente, distribuirle uniformemente su tutta la matrice ricostruita e poi effettuare l'antitrasformata.

Questo algoritmo è stato uno dei primi ad essere utilizzato negli anni '80 per la ricostruzione delle immagini PET; esso è di facile implementazione e non è computazionalmente oneroso; il filtraggio sulle proiezioni, in genere, amplifica le componenti ad alta frequenza del rumore poissoniano, quindi l'immagine finale è rumorosa. Tipicamente, l'effetto di rumore che la FBP non riesce ad eliminare, pur ponendosi l'obiettivo di eliminarlo (la retroproiezione non filtrata lo manterrebbe *in toto*) è quello detto artefatto a stella, ben visibile in figura 2.16.



**Figura 2.16:** come si presenta l'immagine di un punto bianco man mano che viene ricostruita per FBP aumentando il numero di proiezioni retroproiettate.

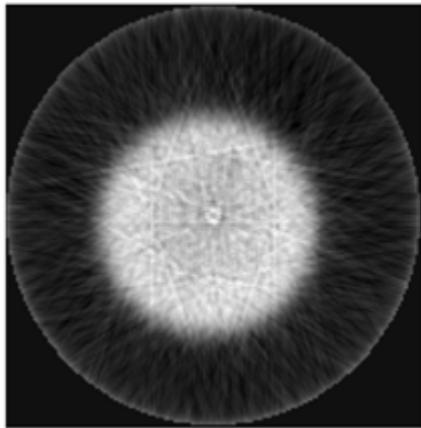
Come si può notare, alla 64esima proiezione, senza filtraggio, il punto bianco centrale è avvolto da un alone che rappresenta in realtà la propagazione a molte proiezioni di ciò che si nota, nelle immagini ricavate con un minor numero di proiezioni, sotto forma di striature radiali attorno all'oggetto centrale, che assumono una forma molto simile a una stella. Questo tipo di artefatto è proprio l'artefatto a stella, per cui la FBP si rivela insufficiente. Come procedere allora? Sono stati sviluppati degli algoritmi di ricostruzione iterativa, che sono di tanti tipi diversi ma sono in generale più complessi da programmare e più pesanti per il calcolatore e sono composti sempre da:

- un modello matematico che esprima la distribuzione spaziale della radiazione rivelata con una funzione in serie di potenze, i cui coefficienti saranno da ricavare iterativamente;
- un modello matematico che leghi l'immagine "da costruire" con un'immagine ideale, ottenuta supponendo la totale assenza di rumore nella rilevazione;
- un modello statistico che descriva la variazione delle misure effettuate rispetto a quelle "ideali", o in altre parole la probabilità dei rumori di comparire nella misura, spesso espressa con distribuzioni gaussiane o poissoniane;

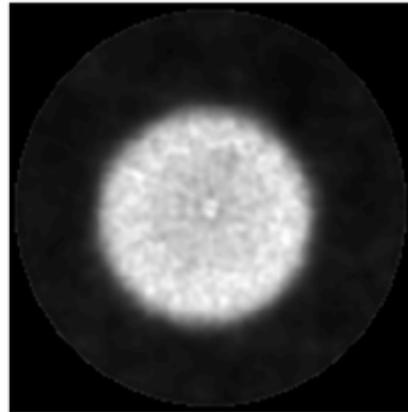
- una funzione costo, dipendente dai coefficienti del primo modello, da minimizzare per trovare i valori ottimi di tali coefficienti, in modo tale da poterli sfruttare per ottenere la migliore immagine possibile;
- un algoritmo iterativo che minimizzi la funzione costo e includa la stima iniziale dell'immagine ideale e un criterio di arresto delle iterazioni.

La ricostruzione iterativa presenta 2 vantaggi fondamentali rispetto alla FBP: è meno sensibile al rumore e consente la costruzione di un'immagine completa anche a partire da dati incompleti, cosa molto importante in tecniche come SPECT e PET in cui l'attenuazione dei raggi gamma da parte dei tessuti biologici può far sì che alcuni voxel non ricevano alcuna informazione.

L'OSEM-3D (*ordered subset expectation maximization*) è uno di questi algoritmi iterativi e prevede una ricostruzione del volume attraverso la sua suddivisione in *subsets* scelti in modo da avere proiezioni uniformemente distribuite su tutto il volume di indagine. All'aumentare del numero di iterazioni migliora la qualità dell'immagine ma ciò comporta un maggior tempo di ricostruzione e in più non è garantita la convergenza dell'algoritmo. Oggi si utilizzano prevalentemente algoritmi con *rebinning* che organizzano i dati 3D in set di dati 2D contenenti le informazioni per ogni *slice* che costituisce il volume. Una volta applicato il *rebinning* i dati vengono sottoposti all'algoritmo OSEM-2D (corrispettivo bidimensionale dell'OSEM-3D).



(a) Ricostruzione FBP.



(b) Ricostruzione OSEM-2D.

**Figura 2.17:** Confronto tra immagini ottenute con due diversi algoritmi di ricostruzione: con l'algoritmo di Filtered Back Projection si ottiene un'immagine con componenti di rumore ad alta frequenza.

### 2.2.5 Effetti di degradazione dell'immagine PET

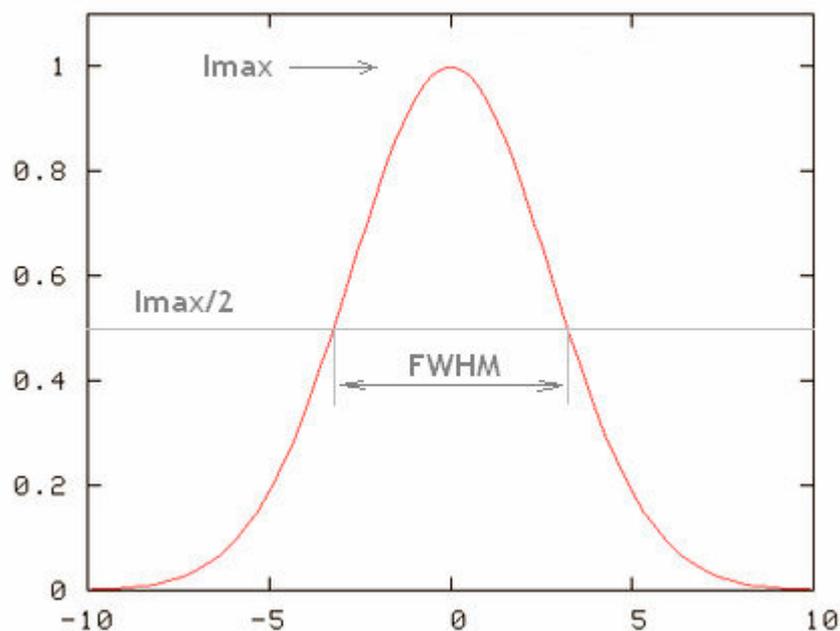
**Scatter** Come già anticipato, un evento di *scatter* è un evento in cui uno o entrambi i fotoni di annichilazione subiscono un processo di diffusione *Compton*. A causa della limitata risoluzione energetica, questi eventi non possono essere distinti elettronicamente dal sistema di acquisizione e contribuiscono quindi alla formazione dell'immagine senza però aggiungere alcuna informazione utile. In realtà, tali eventi degradano il contrasto dell'immagine e generano un segnale che si sovrappone al segnale vero. Lo *scatter* introduce una sovrastima dell'attività presente in una determinata regione dell'oggetto studiato.

**Attenuazione** Un fotone che attraversa la materia è soggetto al fenomeno dell'attenuazione. L'attenuazione riduce il numero di fotoni di annichilazione che raggiungono il sistema di rivelazione e questo si riflette in un minor numero di fotoni misurati per ogni LOR. L'attenuazione

di un fotone di annichilazione da parte del mezzo attraversato dipende dalla densità e dal numero atomico effettivo del mezzo. Quindi, se le proprietà del materiale con cui il fotone interagisce fossero note, il numero di eventi per ogni linea di risposta potrebbe essere facilmente corretto per l'effetto dell'attenuazione. Il fotone di annichilazione attraversa generalmente diversi materiali e le proprietà dei diversi mezzi e la loro posizione reciproca non sono mai note a priori con sufficiente precisione. Il fenomeno dell'attenuazione può costituire una fonte di degrado per le immagini emissive dal punto di vista sia qualitativo sia quantitativo.

La correzione per l'attenuazione può essere effettuata a partire da immagini trasmissive ottenute con sorgenti esterne, ad esempio a base di  $^{68}\text{Ge}$ . Un'alternativa in ambito neurologico è rappresentata da una correzione per l'attenuazione mediante metodi matematici che fornisce dei buoni risultati per le PET cerebrali. L'utilizzo di immagini trasmissive invece, oltre a richiedere un tempo di acquisizione di qualche minuto, può determinare, specialmente in pazienti neurologici, errori legati a movimenti involontari del paziente.

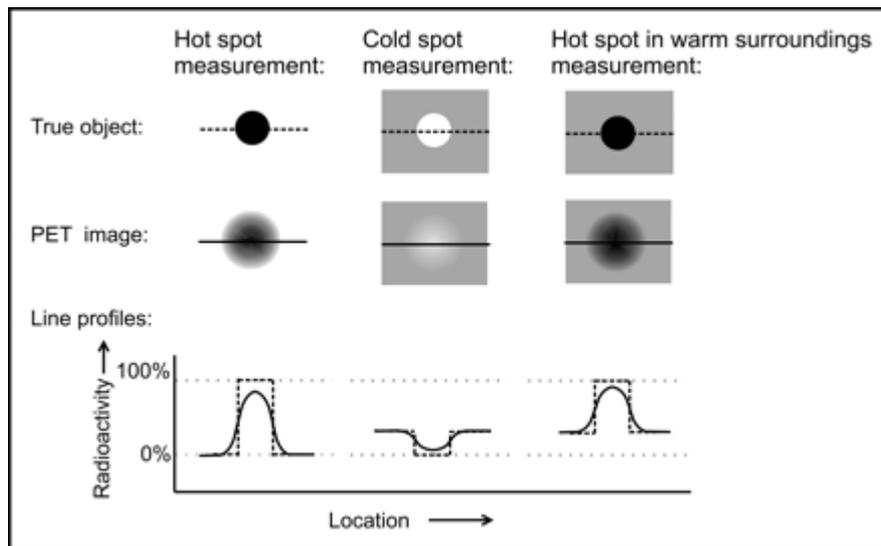
**Effetto Volume Parziale** L'accuratezza di un tomografo PET nel misurare la concentrazione di radiotracciante è influenzata dalla limitata risoluzione spaziale del sistema di imaging. Un'immagine emissiva permette un'accurata quantificazione della concentrazione di attività di una sorgente con dimensioni pari o superiori al doppio della risoluzione spaziale del sistema misurata in termini della sua FWHM (*full width half maximum*).



**Figura 2.18:** Grafico riportante la Full Width Half Maximum (FWHM)

Sorgenti più piccole di tale dimensione occupano solo parzialmente il volume caratteristico del tomografo (volume indicato con il termine **risoluzione volumetrica**). Il numero totale di coincidenze a cui la piccola sorgente dà origine non risulta alterato, a differenza della concentrazione di attività locale: a causa della limitata risoluzione spaziale i conteggi vengono sparpagliati su un volume maggiore delle reali dimensioni fisiche della sorgente e l'immagine non riflette la reale concentrazione di attività della sorgente. Tale effetto è noto col nome di **effetto volume parziale**. L'effetto del volume parziale si manifesta quindi con una diminuzione di intensità del segnale nei tessuti. Inoltre tale effetto comporta una contaminazione tra tessuti adiacenti aventi una diversa concentrazione di radiotracciante: regioni ad alta concentrazione possono contaminare regioni circostanti a più bassa concentrazione. Questo effetto è chiamato *spillover*. (figura 2.19) In generale, quindi, a causa degli effetti di volume parziale, la concentrazione di radioattività di una

determinata struttura emissiva viene alterata sia in base alle sue dimensioni che in base alla distribuzione di radioattività nelle regioni ad essa circostanti.



**Figura 2.19:** Effetto volume parziale: nel grafico in basso la linea tratteggiata indica l'oggetto vero mentre la linea piena indica la ricostruzione PET

Di conseguenza, la qualità e l'accuratezza quantitativa delle immagini PET sono fortemente compromesse impedendo la corretta delineazione delle aree di interesse (motivo per cui spesso ad un'indagine PET viene associata la CT che fornisce l'informazione anatomica ad alta risoluzione) e la misura accurata degli indici fisiologici di riferimento per diagnosi, guide alla cura del paziente e monitoraggio delle terapie. Diventa quindi fondamentale l'utilizzo di una valida tecnica di correzione per l'effetto volume parziale nella fase di *post-processing* delle immagini PET.

A partire dalla fine degli anni '70, sono state proposte varie metodologie per correggere l'effetto volume parziale in immagini emmissive PET. Ognuna di esse presenta caratteristiche differenti in termini di complessità, grado di accuratezza, strumenti algebrico-matematici utilizzati e campo specifico di applicazione; tuttavia, tutte sono accomunate dalla necessità di indagini ausiliarie (CT o MRI) dalle quali viene estratta ed elaborata l'informazione anatomica ad alta risoluzione che in un'immagine PET risulta essere degradata.

Una possibile classificazione è quella tra algoritmi di tipo *ROI-based* (*VOI-based* se ci riferiamo ad immagini 3D) e algoritmi di tipo *pixel-based* (*voxel-based* in 3D). Nei primi si effettua una suddivisione compartimentale tramite una segmentazione sull'immagine MRI o CT, si assume poi che, in ognuna delle regioni definite, il radiotracciante sia distribuito in modo omogeneo e che i valori recuperati siano le concentrazioni medie in ogni compartimento. Anche nella maggioranza degli algoritmi *pixel-based* viene sfruttata la segmentazione dell'immagine ad alta risoluzione, in questo caso però, si tiene conto dell'eterogeneità della distribuzione del radiotracciante nelle strutture anatomiche e la correzione viene effettuata su ogni singolo pixel dell'immagine PET.

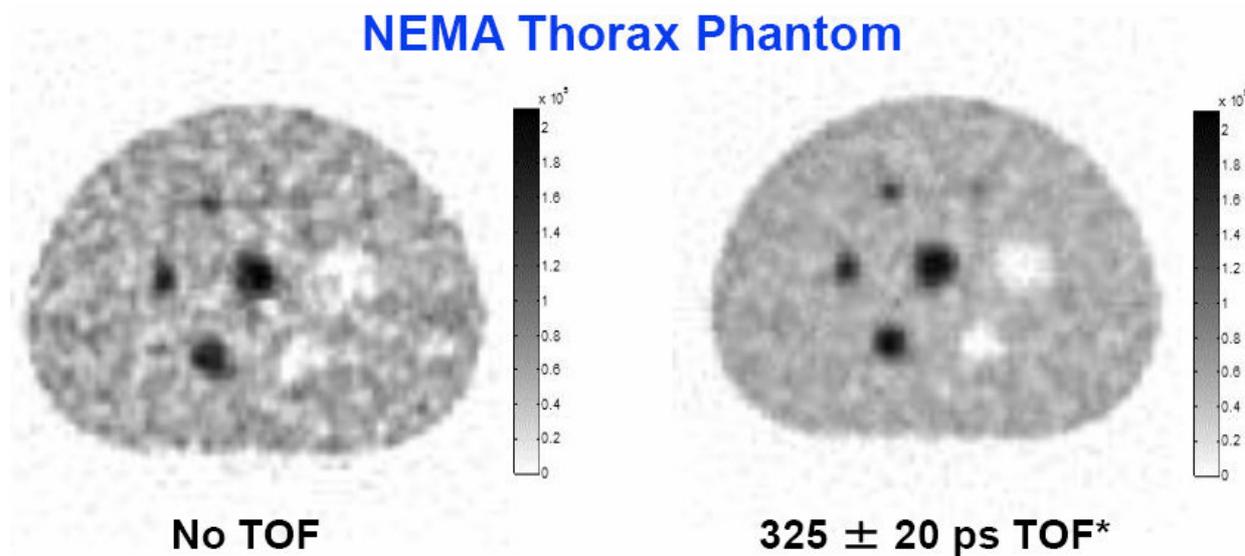
## 2.2.6 L'ultima frontiera: la PET "a tempo di volo" (TOF-PET)

Poiché le radiazioni gamma viaggiano alla velocità della luce, esse percorrono circa 30 centimetri in nanosecondo: questo rende assolutamente imprecisa la localizzazione degli eventi di annichilazione lungo le LOR individuate, soprattutto se le finestre temporali di accettazione delle coincidenze, dimensionate anche sulla velocità di risposta dei rivelatori, sono almeno di 4-5 ns. Di conseguenza, disponendo di rivelatori più veloci, ossia con tempi di risposta (velocità di conversione gamma-segnale elettrico, *NdR*) inferiori al nanosecondo, possiamo calcolare con

maggior precisione e affidabilità la posizione in cui è avvenuto un certo evento di annichilazione, conoscendo la LOR che ha generato, la velocità della luce con cui essa è stata percorsa dai fotoni gamma, la sua lunghezza e l'intervallo di tempo intercorso tra le rilevazioni dei 2 fotoni. Questo, in sostanza, è il meccanismo alla base della PET a tempo di volo o TOF (time of flight) PET, anche se in realtà non conosciamo esattamente l'intervallo di tempo tra i 2 “arrivi”, bensì lo stesso sommato ai tempi di conversione ed elaborazione del secondo fotone: di conseguenza, minori saranno queste ultime componenti temporali, maggior sarà l'attendibilità del dato temporale e quindi anche la risoluzione spaziale della TOF-PET che ne deriva, e lo sviluppo di questa tecnologia va per lo più in questo senso, come si vedrà.

La ricerca e lo sviluppo di questo tipo di PET iniziò negli anni '80, ma i prototipi di TOF-PET sviluppati allora imponevano dei seri compromessi sulla qualità finale delle immagini che producevano, poiché ancora non erano presenti le tecnologie adatte per svilupparli: in particolare, essi sfruttano rivelatori a cristalli di fluoruro di bario o di cesio ( $BaF_2$ ,  $CsF$ ), che hanno però una scarsa capacità di rivelazione, anche perché poco densi. Negli ultimi anni, lo sviluppo della TOF-PET ha avuto nuovo impulso per lo sviluppo di scintillatori a  $LSO$  e a bromuro di lantanio ( $LaBr_3$ ), che non presentavano i problemi degli scintillatori sfruttati nei primi prototipi.

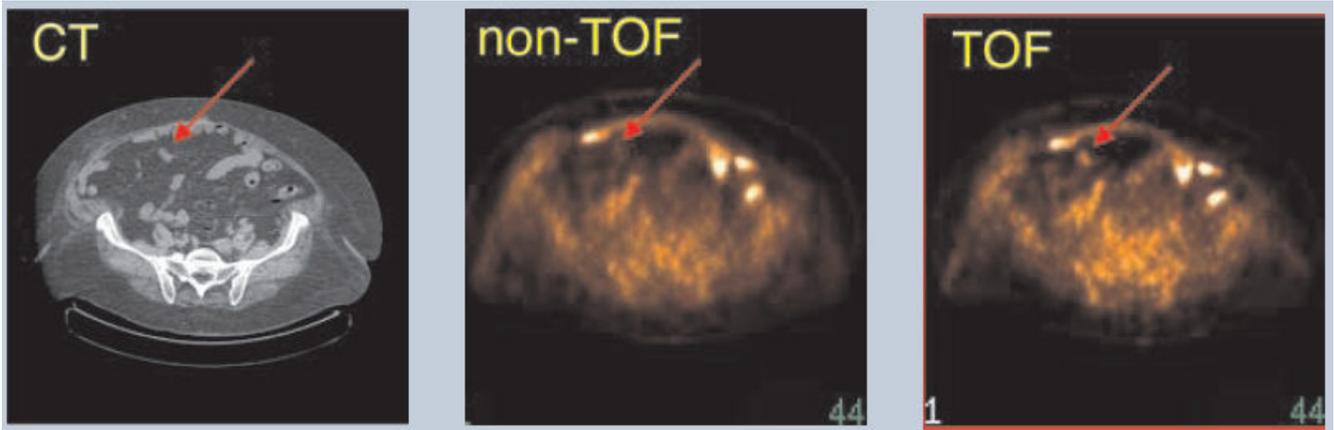
Si può quantificare il miglioramento della TOF-PET rispetto alla PET “tradizionale”? La risposta è sì, e precisamente la TOF-PET ha un rapporto segnale-rumore 2,3 volte maggior rispetto a quello della PET normale. La differenza si può notare nelle figure 2.19 e 2.20.



**Figura 2.20:** Analisi su un oggetto standard (*phantom*) che simula il torace, effettuata con PET tradizionale (a sinistra) e TOF-PET (a destra)

La TOF-PET presenta notevoli vantaggi rispetto alla PET tradizionale nell'analisi di pazienti più voluminosi, in cui, in parole povere, per la comprensione del punto in cui avviene un'annichilazione lungo una LOR c'è l'imbarazzo della scelta, oltre al fatto che più tessuti comportano una maggior attenuazione delle radiazioni in uscita. In figura 2.21 è illustrata, per l'appunto, l'immagine del torace di un paziente obeso (peso 119 Kg, BMI 46,5), in cui la differenza tra immagine PET e immagine TOF-PET è ancora più significativa che in figura 2.20.

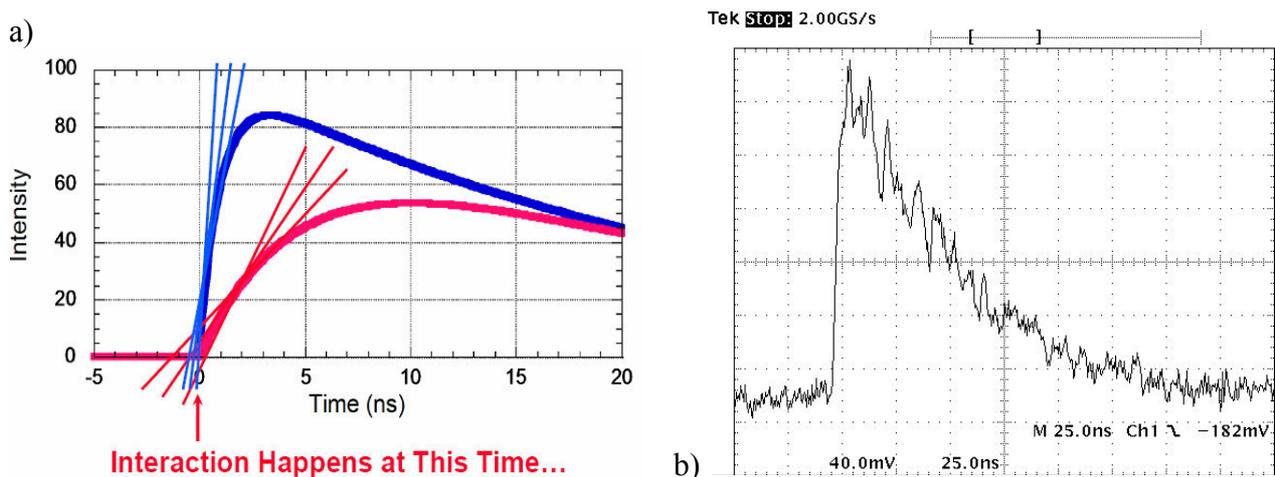
Per quanto riguarda gli scintillatori, sono stati usati anche cristalli di altri materiali ma, contrariamente alla SPECT e alla PET tradizionali, in cui hanno “vinto” il confronto rispettivamente i cristalli in  $NaI$  e  $BGO$ , per la TOF-PET non c'è, nell'uso, un cristallo che prevalga sugli altri. A seguire una tabella che riporta le caratteristiche dei vari cristalli utilizzati in TOF-PET, con in evidenza le proprietà in cui ciascuno si rivela miglior degli altri.



**Figura 2.21:** La lesione sospetta, indicata dalla freccia rossa, è visibile nitidamente solo da esame TOF-PET

	<i>BGO</i>	<i>LSO</i>	<i>LaBr<sub>3</sub></i>	<i>LuAG</i>	<i>LuI<sub>3</sub></i>
Luminosità (fotoni emessi/MeV)	8,2	25	<b>60</b>	20	<b>100</b>
Risoluzione energetica (a 511 keV)	12%	10%	<b>3%</b>	<b>5%</b>	<b>4%</b>
Tempo di decadimento (ns)	300	<b>40</b>	<b>15</b>	<b>22</b>	<b>23</b>
Intensità iniziale (fotoni/( MeV · ns ))	37	676	<b>4000</b>	565	<b>4348</b>
Densità ( g / cm <sup>3</sup> )	7,1	7,4	5	6,7	5,6
Lunghezza di attenuazione (mm, a 511 keV)	<b>11</b>	<b>12</b>	24	<b>14</b>	18
Probabilità fotoelettrica a 511 KeV	43%	34%	14%	29%	29%
Lunghezza d'onda (nm)	480	420	370	410	470
Proprietà tecnologiche	++	++	+	+	-

**Figura 2.22:** Confronto fra i vari cristalli scintillatori usati in TOF-PET



**Figura 2.23:** a) grafico di risposte ideali a pendenza maggiore e minore; b) traccia all'oscilloscopio della risposta reale di uno scintillatore

Chiariamo meglio i termini indicati nella tabella. Innanzitutto, la risoluzione energetica rappresenta la minima differenza di energia necessaria affinché il rivelatore riesca a discriminare 2 eventi di energia diversa. Il tempo di decadimento e la lunghezza d'onda sono riferiti ai fotoni visibili emessi dallo scintillatore, mentre la probabilità fotoelettrica è la probabilità che un fotone

gamma interagisca con un atomo del cristallo, ed è detta anche *photofraction*, ossia “frazione di fotoelettrico”. Le proprietà tecnologiche rappresentano invece fattori collaterali, legati più che altro a convenienza economica (reperibilità dei materiali, costo di produzione, costo dei materiali, producibilità in serie...).

La risposta in luce visibile prodotta dallo scintillatore è un impulso, ma non in senso stretto. Se osserviamo la curva reale (figura 2.23A), notiamo che la pendenza iniziale, a seguito dell’interazione, non è infinita, e il suo valore è molto importante poiché da esso dipende la capacità, per l’elettronica a valle, di rilevare un evento di scintillazione vero abbastanza velocemente per poter poi calcolare i tempi di volo. Tuttavia, l’impulso prodotto dalla scintillazione è affetto da cospicui rumori aleatori, che rendono comunque difficile la corretta rilevazione dei tempi (figura 2.23B).

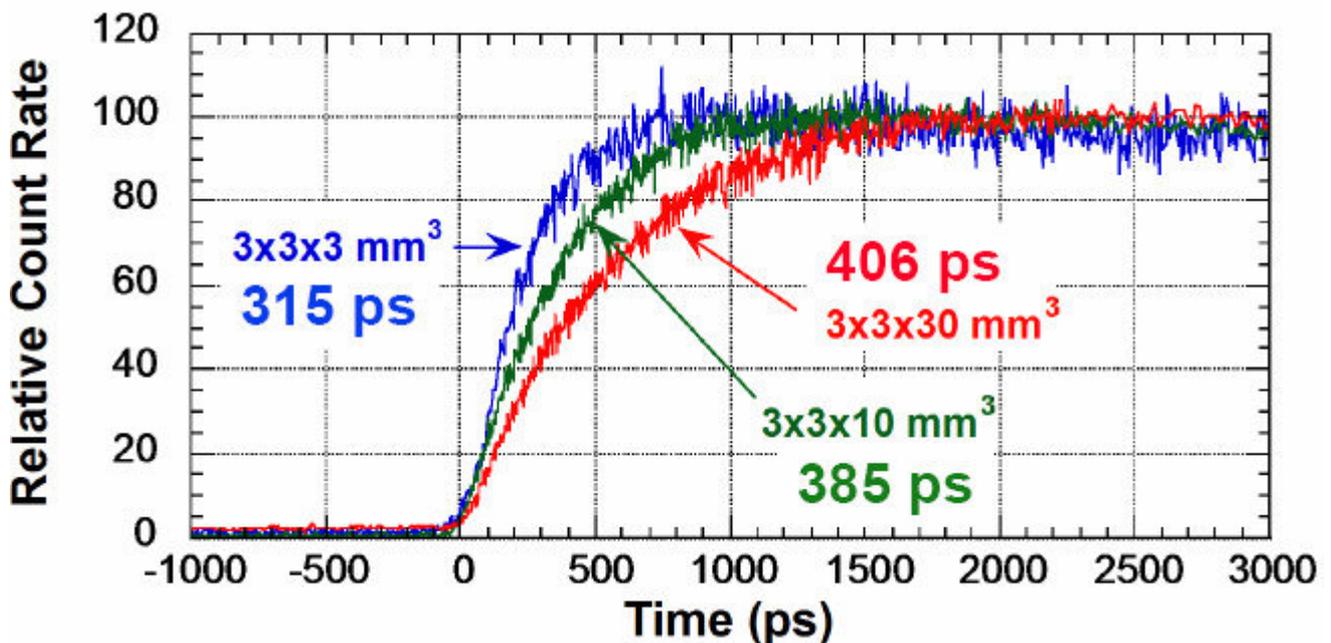
Veniamo ora alla natura della risposta. Essa ha un andamento temporale teorico del tipo:

$$I(t) = I_0 e^{-t/\tau} = \frac{LO}{\tau} e^{-t/\tau}$$

$I_0$  = intensità iniziale dell’impulso di luce  
 $\tau$  = costante di decadimento dell’impulso  
 $LO$  = *light output*, ovvero la quantità di fotoni emessi dallo scintillatore per MeV di radiazione gamma ricevuta, cioè la sua luminosità come indicata nella tabella sopra

Poiché ci interessa che  $I_0 = LO/\tau$  sia il più alto possibile, dobbiamo fare in modo da avere o un’elevata luminosità, o un decadimento molto veloce. Con i sensori più avanzati, in  $LaBr_3$  e  $LuI_3$ , come si può notare in figura 2.22, questo compromesso è stato raggiunto al meglio.

Un’altra specifica importante per la velocità di risposta del cristallo si pone sulla sua lunghezza. È stato osservato infatti che, a parità di sezione trasversale, cristalli più corti producono risposte comunque accettabili in tempi minori, il che comporta una maggiore risoluzione temporale del sistema complessivo. In figura 2.23 il confronto fra le risposte di 3 scintillatori di diversa lunghezza.

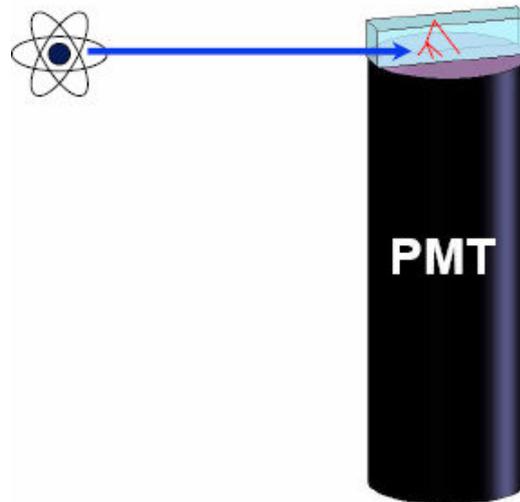


**Figura 2.24:** Risposte di 3 scintillatori di diversa lunghezza a confronto

Un altro fattore determinante per la velocità delle risposte, sulla scia di quanto appena detto, si è dimostrato essere l’assetto geometrico di scintillatore e PMT rispetto alla sorgente: la configurazione migliore si è rivelata essere la geometria LBNL, rappresentata in figura 2.25.

In sostanza, per ottenere una TOF-PET la maggior parte delle modifiche va apportata ai cristalli scintillatori, ma è necessario anche intervenire sull’aritmica di ricostruzione dei dati a valle dei

PMT: la sua componente capacitiva è infatti un ostacolo al corretto funzionamento complessivo, poiché porta con sé la tendenza a filtrare il segnale alle alte frequenze, riducendone la pendenza iniziale e compromettendo quindi ancora una volta la rilevazione quasi istantanea degli impulsi necessaria in modalità TOF-PET. A ciò si ovvia ponendo subito all'uscita dei PMT dei buffer, che "mascherano" questo effetto di filtraggio e consentono di ripristinare, se non addirittura di migliorare, la velocità di salita degli impulsi rilevati.



**Figura 2.25:** configurazione sorgente-cristallo-PMT in geometria LBNL

Va precisato che in realtà la TOF-PET non consente la rilevazione perfetta della posizione degli eventi di annichilazione, ma solo in maniera molto più accurata che con la modalità PET convenzionale, e cioè con un errore di qualche centimetro, che poi viene compensato a livello software. Ciononostante, i vantaggi in termini di qualità dell'immagine sono notevoli, come detto inizialmente.

# Capitolo 3

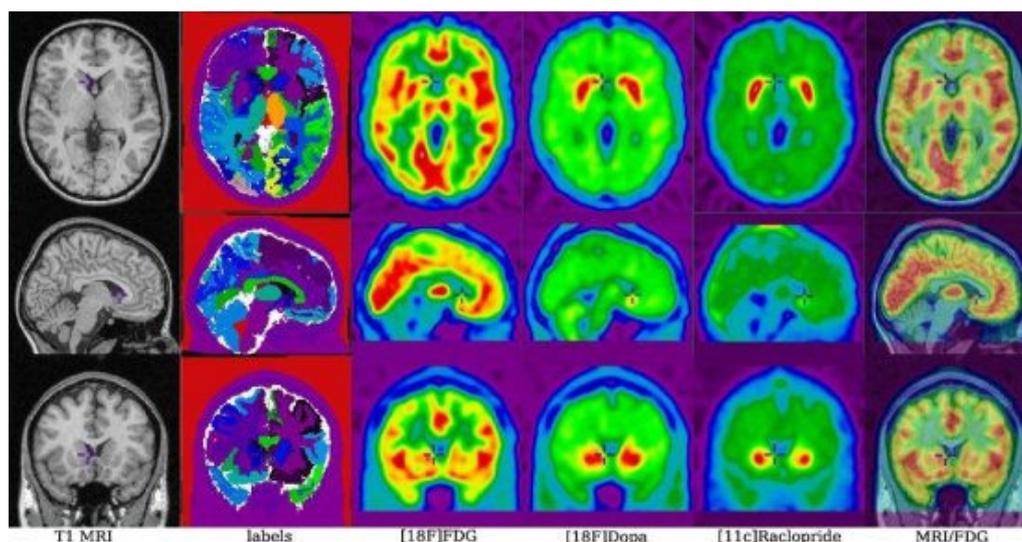
## I Radiofarmaci

### 3.1 Aspetti generali

Con il termine radiofarmaci si definiscono i preparati radioattivi con caratteristiche chimico-fisico-biologiche che rispettano tutte le normative della farmacopea ufficiale per la somministrazione nell'uomo. Il loro impiego diagnostico o terapeutico deve quindi essere preventivamente autorizzato per ogni indicazione e modalità di somministrazione, dalle Autorità sanitarie, come qualunque altro farmaco.

I radiofarmaci sono composti marcati con radioisotopi, ottenuti legando radionuclidi emittenti fotoni  $\gamma$  o positroni a molecole biologiche di interesse clinico. Il tipo di molecola scelta dipende da quale informazione è richiesta. Le sostanze marcate si comportano in maniera perfettamente simile alle sostanze non marcate, in particolare per quanto riguarda il comportamento metabolico, con la differenza che è possibile seguire dall'esterno la loro distribuzione spazio-temporale a causa delle radiazioni emesse.

I radiofarmaci, in relazione alle caratteristiche biochimiche delle molecole che li compongono, entrano nei processi metabolici e, in virtù del segnale radioattivo che emettono, possono essere rilevati dall'esterno e registrati in immagini, che sono espressione della sede e dell'intensità dei processi in cui sono coinvolti. Tale caratteristica permette di distinguere tra normalità e patologia. In parole poverissime, il radiofarmaco è una sorta di "molecola-talpa", che per il nostro organismo è un qualunque costituente biologico (un acido nucleico, uno zucchero, un amminoacido...), ma che emette radiazioni che possono essere rilevate dall'esterno senza influenzare in alcun modo i processi biochimici a cui il radiofarmaco va incontro. In base alla specifica natura del radiofarmaco, esso verrà indirizzato verso uno specifico distretto dell'organismo, perciò la scelta della sua componente biologica è fondamentale e non può prescindere dal processo biologico su cui vogliamo indagare, né dal distretto in cui esso ha luogo.



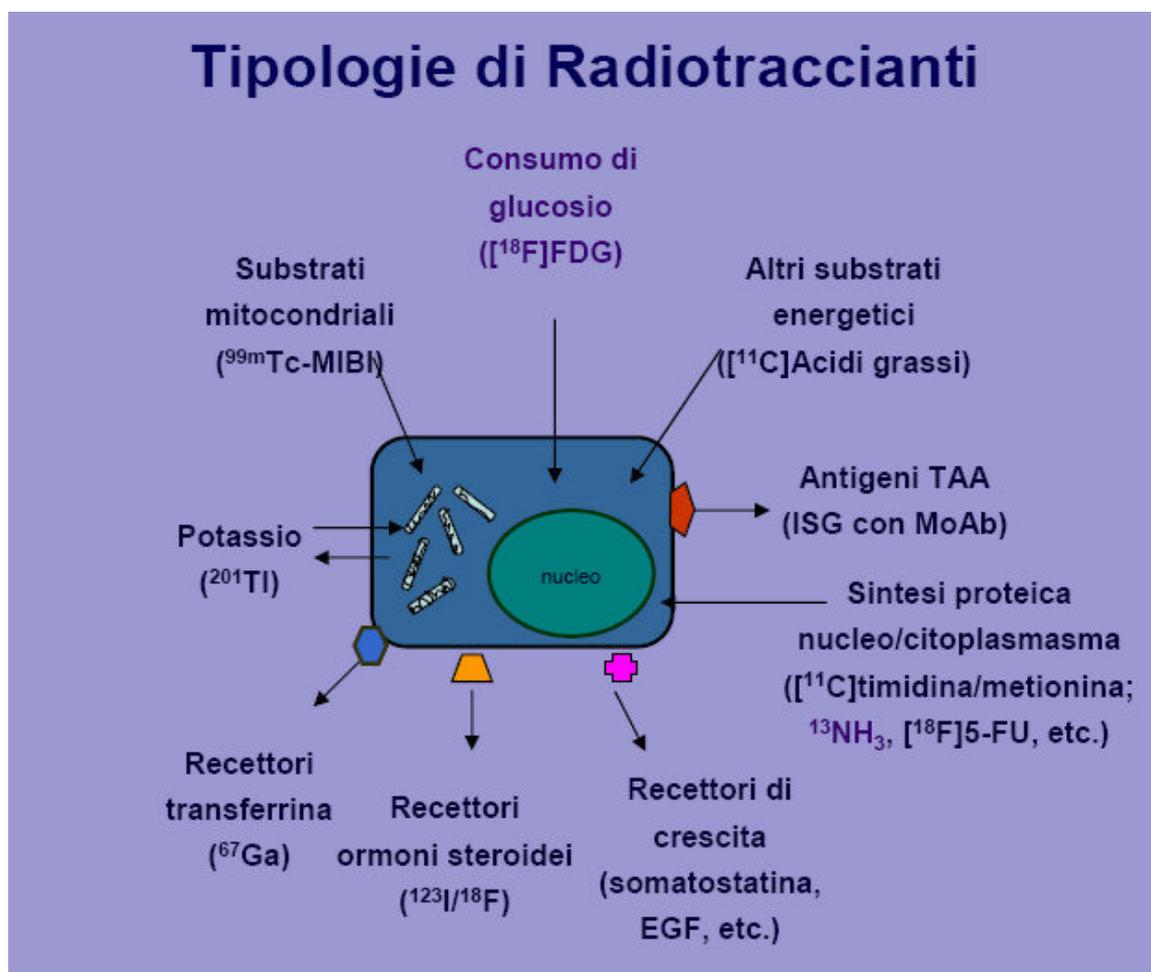
**Figura 3.1:** Diverse viste cerebrali indagate con diversi radiotraccianti

Se il radiofarmaco viene trasferito nell'organismo o distretto in esame per mezzo di un processo di trasporto meccanico, attraverso il letto vascolare o le vie respiratorie, si parla di indicatore; se il

processo di trasporto è metabolico si parla di tracciante. La quantità di radiofarmaci da utilizzare può essere piccolissima (ordine dei nanogrammi) rispetto al volume dei compartimenti studiati e quindi tale da non perturbare la misura. L'energia dei prodotti del decadimento deve poter facilmente uscire dal paziente ed essere rivelata, quindi dei prodotti del decadimento radioattivo restano utilizzabili solo i raggi  $\gamma$  e i  $\beta^+$ . In particolare, i radionuclidi usati come radiofarmaci in diagnostica decadono emettendo due tipi di prodotti:

- una radiazione  $\gamma$  (di energia compresa fra 80 e 300 keV cui corrisponde un coefficiente di assorbimento dei tessuti molli nell'intervallo 0,18-0,039),
- un elettrone positivo (positrone  $\beta^+$ ) che appena prodotto si annichila incontrando un elettrone e producendo così una coppia di fotoni  $\gamma$  con energia di circa 511 keV.

Chiaramente, l'emivita dei radiotraccianti è dimensionata a vantaggio dell'esame e della salute del paziente. Gli isotopi radioattivi che emettono positroni quali azoto, carbonio e ossigeno, decadono in fretta (hanno una breve emivita), cioè perdono la loro capacità di emettere il segnale radioattivo così velocemente che per usarli è indispensabile avere in loco sia la macchina capace di produrli, chiamata ciclotrone, che la radiofarmacia, cioè una struttura con le attrezzature necessarie per la sintesi delle molecole nelle quali questi elementi possono essere incorporati. Inevitabilmente quindi i radiofarmaci vanno prodotti giornalmente e non possono quindi essere conservati o stoccati.



**Figura 3.2:** Tipologie di Radiotraccianti

Storicamente, il primo radiofarmaco introdotto nella pratica clinica è stato lo Iodio 131, utilizzato nello studio delle patologie tiroidee. Sono stati poi progressivamente sviluppati altri radiofarmaci che continuavano a presentare caratteristiche fisiche e radio-biologiche non ottimali, sia per la presenza di radiazioni beta a bassa energia emesse insieme ai gamma, sia per il costo. Questo

obbligava ad impiegarne quantitativi molto piccoli, che permettevano di ottenere solo immagini di qualità scadente. L'impulso decisivo alla crescita della medicina nucleare è venuto dalla realizzazione del primo generatore di Tecnezio 99 metastabile ( $^{99m}\text{Tc}$ ), introdotto nell'uso clinico nel 1963. Oggi il Tecnezio è così importante da rappresentare più del 90% dei radionuclidi impiegati in diagnostica SPECT.

Il  $^{99m}\text{Tc}$ , oltre ad essere economico e facilmente producibile in loco, emette solo radiazioni gamma, di energia adatta per ottenere immagini e non contamina l'ambiente perché ha una emivita di sole 6 ore e quindi esaurisce rapidamente la sua attività. La ricerca da parte dei radiochimici e dei radiofarmacisti ha condotto a identificare differenti sostanze che, legate al Tecnezio, sono in grado di concentrarsi in organi diversi. Sono oggi disponibili numerosi radiofarmaci in grado di concentrarsi selettivamente in diversi tessuti e organi, permettendo quindi lo studio delle loro caratteristiche morfo-funzionali. Essi possono essere marcati facilmente e rapidamente, semplicemente mescolandoli con una soluzione di  $^{99m}\text{Tc}$ . Il  $^{99m}\text{Tc}$  con  $T_{1/2}$  uguale a 6 ore viene ricavato dal  $^{99}\text{Mo}$ : il  $^{99}\text{Mo}$  decade con una emivita di 67.7 ore, a  $^{99m}\text{Tc}$  che a sua volta decade a  $^{99}\text{Tc}$ , cessando di essere radioattivo.

Nell'ambito della diagnostica PET il  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesossiglucosio (FDG) è il radiofarmaco di maggiore impiego clinico in quanto, come tracciante di metabolismo, viene utilizzato in campo oncologico, cardiologico e neurologico.

I radiofarmaci rappresentano l'elemento fondamentale in Medicina Nucleare, in quanto consentono di ottenere immagini e dati diagnostici unici nel loro genere. Mediante i radiofarmaci è possibile studiare organi e apparati, valutare ad esempio la perfusione miocardica e cerebrale, la funzione ventricolare cardiaca, patologie muscolo-scheletriche, la velocità di transito gastrico, l'integrità e la funzione tiroidea, eventuali localizzazioni tumorali primitive e secondarie, la funzione renale, i processi infettivi.

Un elenco di radioisotopi più comunemente utilizzati in SPECT è riportato in figura 3.3. La tabella indica anche l'energia della radiazione gamma principale e l'emivita dei radioisotopi.

Radioisotopo	Energia (keV)	Emivita (ore)
$^{99m}\text{Tc}$	140	6
$^{123}\text{I}$	159	13,3
$^{131}\text{I}$	364	192
$^{113m}\text{In}$	393	1,7
$^{67}\text{Ga}$	93	77
$^{111m}\text{In}$	170	70
$^{201}\text{Tl}$	167	73
$^{133}\text{Xe}$	80	151
$^{198}\text{Au}$	411	40

**Figura 3.3:** tabella con esempi di radioisotopi SPECT

Alcuni radiotraccianti usati in SPECT e le funzioni che possono essere studiate con questa metodica sono mostrati in figura 3.4.

Radiotracciante	Funzione
$^{99m}\text{Tc}$ -ECD; $^{99m}\text{Tc}$ -IMP	Perfusione cerebrale
$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI	Perfusione miocardica
$^{123}\text{I}$ - $\beta$ cit; $^{123}\text{I}$ -IBZM	Sistemi di neurotrasmissione

**Figura 3.4:** tabella con esempi di radiotraccianti SPECT e loro funzioni

I radioisotopi più comunemente usati in PET sono riportati in figura 3.5 con il loro tempo di dimezzamento  $T_{1/2}$ .

Radioisotopo	Emivita (minuti)
$^{15}\text{O}$	2,1
$^{11}\text{C}$	20,4
$^{68}\text{Ga}$	68
$^{18}\text{F}$	110
$^{13}\text{N}$	10

**Figura 3.5:** tabella con esempi di radioisotopi PET

In figura 3.6 sono riportati alcuni dei traccianti radioattivi PET e le funzioni che essi consentono di studiare.

Radiotracciante	Funzione
$^{18}\text{F}$ -FDG	Metabolismo del glucosio
$^{18}\text{F}$ ESP	D2 e antagonista del recettore 5-HT2
$^{15}\text{O}$ -H <sub>2</sub> O	Perfusione cerebrale Studi attivazione funzionale
$^{11}\text{C}$ -AMMONIA	Perfusione miocardica
$^{11}\text{C}$ -FLUMAZENILE	Antagonista del recettore della benzodiazepina
$^{11}\text{C}$ -RACLOPRIDE	Antagonista del recettore della dopamina D2
$^{11}\text{C}$ -FE-bCIT	Inibitore del recupero della dopamina
$^{11}\text{C}$ -METILCOLINA	Cancro alla prostata
$^{11}\text{C}$ -FLUVOXAMINA	Inibitore del recupero della serotonina
$^{11}\text{C}$ -PALMITATO	Metabolismo degli acidi grassi

**Figura 3.6:** tabella con esempi di radiotraccianti PET e rispettive funzioni

## 3.2 Radiofarmaci per lo studio della perfusione miocardica

### 3.2.1 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin

Il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi e il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin sono traccianti largamente impiegati in campo cardiologico ma che possono essere utilizzati anche nell'imaging dei tumori cerebrali. Le caratteristiche chimico-fisiche, i meccanismi di captazione ed eliminazione sono simili. Il loro impiego è dovuto alla capacità di penetrare nella cellula grazie alla loro lipofilia e di accumularsi all'interno dei mitocondri. Il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi e il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin hanno in Italia largamente sostituito il tallio nella valutazione della perfusione miocardica. Rispetto a quest'ultimo possiedono una maggiore energia che consente una migliore visualizzazione delle immagini con minore attenuazione subita dai fotoni nell'attraversamento degli organi e dei tessuti del corpo che si interpongono tra il cuore e la gamma camera ed una minore esposizione radioattiva (circa la metà

rispetto al tallio). Ma la differenza principale consiste nella cinetica di questi traccianti che, dopo essere stati iniettati in circolo vengono captati passivamente dalle cellule miocardiche in proporzione lineare al flusso ed intrappolati in maniera pressoché irreversibile dai mitocondri. Dunque, rispetto al tallio i traccianti tecneziati non circolano liberamente tra esterno ed interno della membrana cellulare e non subiscono il fenomeno della redistribuzione (cioè il naturale spostamento secondo gradiente chimico, *NdR*). Al contrario, la loro peculiarità (e differenza clinica principale rispetto al tallio) è quella di rappresentare nelle immagini lo stato della perfusione miocardica al momento dell'iniezione. Pertanto, la comparazione tra immagini a riposo e immagini al momento dello sforzo potrà avvenire solo con due distinte somministrazioni di tracciante, preferibilmente effettuate in giorni diversi ovvero nello stesso giorno ma impiegando nelle immagini acquisite per seconde (generalmente quelle a riposo) una dose di tracciante sostanzialmente superiore a quella utilizzata nelle prime immagini (corrispondenti alla fase di esercizio). Le immagini con traccianti tecneziati consentono una adeguata acquisizione *gated*, in presenza di una relativa stabilità del ritmo cardiaco, e vengono ricostruite in 8 o 16 frames per ciclo cardiaco, consentendo la valutazione della frazione di eiezione e dei volumi del ventricolo sinistro, nonché quella dell'ispessimento sistolico regionale.

### 3.3 Radiofarmaci per lo studio del flusso ematico cerebrale

Il flusso ematico rappresenta l'elemento macroscopico basilare della funzionalità neuronale in quanto tramite esso vengono forniti al tessuto cerebrale i substrati fondamentali per lo svolgimento dei processi metabolici. Una modificazione della normale funzione neuronale può genericamente derivare da una riduzione del flusso ematico cerebrale e quindi dei substrati metabolici (come in alcune forme di patologia cerebrovascolare) o essere espressione di una primitiva alterazione del neurone a cui consegue una riduzione delle richieste energetiche e quindi del flusso cerebrale (come nelle malattie degenerative o in alcune forme di epilessia). Tali modificazioni possono essere rilevate in virtù delle caratteristiche chimico-fisiche dei traccianti di perfusione cerebrale che si concentrano nel cervello proprio in funzione delle variazioni, fisiologiche o patologiche, del flusso cerebrale regionale da solo o indotte dalle variazioni, fisiologiche o patologiche, delle richieste energetiche.

Per quantificare in termini assoluti il flusso ematico cerebrale (ml/min/100g) le tecniche migliori sono quelle con gas diffusibili quali quella con  $^{15}\text{O}_2$  e PET, e quella con  $^{133}\text{Xenon}$  e SPECT che sono pertanto considerate come gold standard. Il loro uso in ambito clinico, comunque, risente di importanti limitazioni quali la breve emivita dell'  $^{15}\text{O}_2$  (2 min) e la bassa energia delle radiazioni emesse dallo  $^{133}\text{Xenon}$ . L'avanzamento della tecnologia SPECT e il suo più facile impiego nelle applicazioni cliniche hanno orientato il settore di sviluppo dei traccianti di perfusione cerebrale verso questo tipo di metodologia con conseguente introduzione di una serie di molecole che si caratterizzano in primo luogo per il meccanismo di uptake ad "intrappolamento".

Le principali caratteristiche di un tracciante SPECT per lo studio del flusso ematico cerebrale sono:

- (a) la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica,
- (b) distribuirsi nel tessuto cerebrale in proporzione al flusso ematico cerebrale,
- (c) avere un prolungato tempo di ritenzione cerebrale, (necessario per una acquisizione di buona qualità),
- (d) non avere redistribuzione intracerebrale,
- (e) avere un elevato uptake cerebrale, cioè avere un'elevata capacità di arrivare al cervello senza "arenarsi" in altri distretti.

Tra tutte le molecole sintetizzate e valutate, l'esametil-propilene-ammina-ossima (HMPAO) ed il dietil-estere dell'etil-cisteinato (ECD) sono attualmente i traccianti più diffusi in ambito clinico.

Durante la marcatura, il derivato esametilico HMPAO si coordina ad un atomo di  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  per dare origine al tracciante  $^{99\text{m}}\text{Tc-HM-PAO}$ . Il radiofarmaco deve essere utilizzato entro 30 minuti dalla

preparazione. Una volta somministrato per via endovenosa, il complesso  $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$  si distribuisce rapidamente nel tessuto cerebrale ed il massimo uptake è raggiunto entro 2 min dall'iniezione.

### 3.4 Radiofarmaci per lo studio del metabolismo del glucosio

Il glucosio è il principale substrato metabolico del tessuto cerebrale e la sua completa ossidazione produce l'energia necessaria per un adeguato svolgimento dell'attività cerebrale. Pertanto lo studio in vivo del metabolismo del glucosio consente di valutare non solo le modificazioni metaboliche indotte dall'attività neuronale ma anche le disfunzioni metaboliche causate da vari stati di malattia nonché gli effetti funzionali di strategie terapeutiche.

È noto ormai da tempo che il consumo locale di glucosio è strettamente associato all'attività neuronale delle aree funzionalmente coinvolte aumentando in modo proporzionale all'intensità o alla frequenza dello stimolo o riducendosi in condizioni di deprivazione sensoriale.

Il tracciante per lo studio in vivo del metabolismo del glucosio è il  $^{18}\text{F}$ -2-fluoro-2-deossi-D-glucosio (FDG) che dalla sua introduzione nel 1976 è il tracciante PET di più largo impiego sia in ambito clinico che di ricerca. In Italia il suo uso si è affermato soprattutto nell'ultimo decennio in seguito al crescente numero di strumentazioni PET installate sul territorio nazionale.

Oltre che nel tessuto cerebrale, il FDG si accumula nel miocardio, nei muscoli e, in misura minore, nello stomaco, nel fegato e nell'intestino. Il grado di uptake del FDG nei diversi organi è influenzato da vari fattori.

### 3.5 Radiofarmaci per lo studio del sistema dopaminergico

La neurotrasmissione dopaminergica svolge un ruolo centrale in molte funzioni cerebrali, da quelle motorie a quelle cognitive nonché nel controllo delle sensazioni piacevoli. Alterazioni di questo sistema sono implicate nella fisiopatologia della Malattia di Parkinson e nel sistema di reward delle tossicodipendenze.

Il sistema dopaminergico striatale è stato il primo ad essere visualizzato *in vivo* con la PET ed è quello tuttora più studiato e per il quale disponiamo della maggior quantità di traccianti pre e post-sinaptici; alcuni di questi, come la  $^{18}\text{F}$ -Fluoro-Dopa (attività della dopa-decarbossilasi) ed il  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT (trasportatore della DA o DAT), sono commercializzati. Tra gli obiettivi che attualmente guidano lo sviluppo di nuovi traccianti per il sistema dopaminergico sono:

- 1) la riduzione delle cinetiche cerebrali del tracciante e di conseguenza la durata degli studi,
- 2) l'aumento della affinità, specificità e selettività,
- 3) lo sviluppo di nuove strategie per lo studio della DA endogena.

### 3.6 Radiofarmaci indicatori di neoplasie

#### 3.6.1 Fluoro-2-Deossi-D-Glucosio ( $^{18}\text{F}$ -FDG)

È stato tra i primi traccianti utilizzati in PET per lo studio delle neoplasie cerebrali.  $^{18}\text{F}$ -FDG differisce dal glucosio per la presenza del fluoro radioattivo al posto di un gruppo ossidrilico, utilizza gli stessi trasportatori di membrana del glucosio ed il suo accumulo è proporzionale all'attività metabolica delle cellule.

È noto che le cellule tumorali sono caratterizzate da elevato consumo di glucosio e da elevati livelli di enzimi che controllano la glicolisi. L'elevato consumo di glucosio è conseguenza sia della aumentata domanda energetica (secondaria alla eccessiva proliferazione cellulare) sia dell'elevata degradazione ad acido lattico (anche in presenza di ossigeno).

La captazione di  $^{18}\text{F}$ -FDG nelle cellule tumorali è perciò correlata all'aumentata espressione di trasportatori di glucosio e dell'aumentata glicolisi.

$^{18}\text{F}$  è prodotto dal ciclotrone, ha emivita fisica di circa 2 ore; la sintesi di  $^{18}\text{F}$ -FDG è relativamente semplice. La dose somministrata è di 240MBq con acquisizione delle immagini dopo 45 minuti ma, per migliorare il contrasto tra tumore e normale sostanza grigia può essere utile acquisire le immagini più tardivamente.

$^{18}\text{F}$ -FDG individua i tumori con elevato consumo di glucosio: la captazione del tracciante è correlata con il grado di malignità, con la densità cellulare e con l'aggressività biologica. Invece, i tumori a basso grado di malignità e bassa attività metabolica sono difficilmente identificabili con  $^{18}\text{F}$ -FDG e possono apparire come aree "fredde" circondate da tessuto cerebrale normo-captante rendendo difficile l'esatta identificazione dei bordi del tumore.

$^{18}\text{F}$ -FDG è impiegato per la diagnosi differenziale tra ripresa di malattia e necrosi/fibrosi dopo trattamento radio o chemioterapico: le zone di necrosi sono caratterizzate da assente attività metabolica, mentre la ripresa di malattia è caratterizzata da intensa attività metabolica. Infine, la PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG può essere utilizzata per guidare la biopsia stereotassica e per indirizzare il trattamento terapeutico.

### 3.6.2 $^{201}\text{Tl}$ ( $^{201}\text{Tl}$ )

Il  $^{201}\text{Tl}$  è un catione a distribuzione intracellulare, analogo del potassio, captato con meccanismo prevalentemente attivo basato sulla pompa Na-K. È un derivato del ciclotrone che decade per cattura elettronica a  $^{201}\text{Hg}$  emettendo per il 98% raggi X con range di energia 69-83 keV e per il 10% fotoni  $\gamma$  con energia di 135 keV e 167 keV, con un tempo di dimezzamento di 73 ore. La captazione del  $^{201}\text{Tl}$  da parte delle cellule neoplastiche, in particolare dei linfomi primitivi del sistema nervoso, è superiore a quella dei tessuti normali o dei processi infiammatori ed è in relazione all'elevata attività mitotica che generalmente caratterizza tali cellule. Le cellule infiammatorie talvolta possono presentare una precoce captazione del  $^{201}\text{Tl}$  ma, essendo questa dovuta a diffusione passiva del radiofarmaco, essa solitamente sparisce nel tempo. In accordo con questo, il  $^{201}\text{Tl}$  non è captato in assenza di vitalità cellulare, ad esempio nelle cellule tumorali necrotiche. Il tracciante è utilizzato sotto forma di  $^{201}\text{Tl}$ -cloruro in soluzione salina e, al momento della taratura, la sua purezza radiochimica deve essere superiore al 95%, la sua purezza radionuclidica deve essere superiore al 98% e l'attività dovuta al  $^{201}\text{Tl}$  deve essere inferiore al 2%. Benché il Tallio sia uno degli elementi più tossici, la quantità presente nella preparazione utilizzata a scopo scintigrafico non è nociva in quanto è 10.000 volte inferiore alla dose letale. Il  $^{201}\text{Tl}$ -cloruro è somministrato per via endovenosa e, dopo rapida distribuzione, è estratto nel giro di pochi minuti dal cuore e della maggior parte degli organi corporei. Nel tessuto cerebrale non si osserva un fisiologico uptake del tracciante in quanto il  $^{201}\text{Tl}$  non è in grado di superare la barriera emato-encefalica. La sua clearance ematica è rapida e circa il 20% della sua escrezione avviene in un primo tempo per via renale, mentre più tardivamente l'escrezione avviene per via intestinale, tuttavia si pone un rischio da eventuali depositi localizzati, poiché il decadimento produce mercurio, notoriamente molto tossico.

La dose somministrata è di 150-185MBq con acquisizioni di immagini precoci (10min) e tardive (2h). Le immagini sono poi analizzate mediante il posizionamento di regioni di interesse (ROI) sulla lesione e sulla zona controlaterale non affetta da patologia al fine di calcolare l'indice di ritenzione. Le immagini precoci riflettono il flusso, il volume ematico regionale e la permeabilità della barriera emato-encefalica; le immagini tardive riflettono il meccanismo di trasporto attivo della pompa di membrana. I fattori che possono influenzare la captazione del  $^{201}\text{Tl}$  sono la vitalità cellulare, il tipo istologico, il meccanismo di trasporto, la permeabilità cellulare. La SPECT con  $^{201}\text{Tl}$  ha valori di sensibilità e specificità per la diagnosi di tumore cerebrale pari al 72% e 81% rispettivamente. I casi da considerare come falsi positivi sono metastasi cerebrali, ictus emorragici, angiomi, ematomi epidurali, mentre i falsi negativi sono lesioni inferiori a 2cm (circa) di diametro e

tumori localizzati nella fossa cranica posteriore, nelle regioni temporali e nelle regioni cerebrali più profonde. La principale limitazione della SPECT con  $^{201}\text{Tl}$  è la scarsa risoluzione con conseguente sottostima sia delle lesioni piccole sia delle lesioni più grandi ma con elevata componente necrotica. Le cause tecniche responsabili dei non brillanti valori di accuratezza diagnostica (elevata captazione nei tumori a basso grado e viceversa) sono: l'effetto volume parziale e la "non uniformità" delle ROI che includono zone di edema e di necrosi.

### 3.6.3 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin

Il radiofarmaco si localizza all'interno delle cellule tumorali vitali e il suo uptake sarà tanto maggiore quanto maggiore è l'attività mitocondriale all'interno di essa. Dopo somministrazione endovenosa, il tracciante non si accumula nel tessuto cerebrale normale; si distribuisce inoltre nel tessuto miocardico, nel fegato e nell'intestino ed è eliminato prevalentemente per via intestinale.

Entrambi sono complessi cationici marcati con tecnezio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) e la captazione avviene prevalentemente con meccanismo di diffusione passiva attraverso il potenziale negativo di membrana. Essi si accumulano nel citoplasma e nei mitocondri in relazione alla richiesta energetica con successiva prolungata ritenzione cellulare. Il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  è prodotto dal generatore  $^{99\text{m}}\text{Mo}$ - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , ha emivita fisica di 6h e picco energetico di 140keV. Le favorevoli caratteristiche energetiche dei composti tecnezati rendono le immagini di qualità superiore, consentendo una migliore identificazione dei bordi delle lesioni. La dose somministrata è di 740MBq con acquisizione delle immagini dopo 30 minuti e dopo 2 ore con successiva elaborazione e calcolo dell'indice di ritenzione.

Per la diagnosi di tumore cerebrale, la SPECT con questi traccianti ha mostrato valori di sensibilità e specificità superiori all'80% (lievemente migliori di quelli trovati con il  $^{201}\text{Tl}$ ), ma senza significative differenze di captazione tra tumori a basso grado e tumori ad alto grado. Entrambi i traccianti possono essere utilizzati anche per la diagnosi differenziale tra recidiva di malattia e radionecrosi.

### 3.6.4 $^{11}\text{C}$ -Colina

La colina, precursore dei fosfolipidi, è presente in elevate concentrazioni nei tumori cerebrali e specialmente in quelli ad alto grado di malignità. L'accumulo della colina è indipendente dal flusso ematico ed è altamente selettivo, fornendo quindi immagini con elevato contrasto. La PET con  $^{11}\text{C}$ -Colina permette, rispetto all'analisi in risonanza magnetica, una miglior definizione dell'estensione del tumore ed una miglior differenziazione tra tumori a basso grado e a alto grado; purtroppo, però, questa modalità non è in grado di differenziare i tumori a basso grado da lesioni non tumorali.

Il suo impiego clinico è da considerarsi ancora sperimentale; inoltre, una limitazione al suo impiego è legata al breve tempo di dimezzamento fisico del  $^{11}\text{C}$  (20 minuti). Recentemente, grazie ai progressi della radiochimica, si è riusciti a marcare la colina con  $^{18}\text{F}$  permettendo quindi una più ampia possibilità di utilizzazione del tracciante.

## 3.7 Sviluppi Futuri

Lo sviluppo di nuovi traccianti è complesso e richiede spesso tempi molto lunghi. Solo pochi dei traccianti sviluppati arrivano all'applicazione clinica. Questo è dovuto essenzialmente a motivi di ordine metodologico e clinico. Tra questi gioca un ruolo importante la difficoltà di sviluppare un tracciante che abbia tutte le caratteristiche necessarie per essere considerato un buon tracciante PET/SPECT e che sia allo stesso tempo di facile utilizzazione e rilevanza clinica.

I criteri di selezione di un buon tracciante PET/SPECT si basano sulle caratteristiche chimico-fisiche, biologiche, farmacologiche e farmacodinamiche della molecola marcata e/o da marcare.

Queste caratteristiche, in parte valutate sulla base dei dati disponibili *in vitro*, devono tuttavia essere validate successivamente *in vivo* nell'animale e nell'uomo sano.

Tra le caratteristiche favorevoli di un tracciante sono da considerare:

- un'elevata radioattività specifica;
- la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica;
- un lento metabolismo da parte delle cellule del distretto a cui sono destinati;
- una cinetica compatibile con l'emivita del radioisotopo selezionato e con la dinamica del processo neurochimico/biologico di interesse;
- l'assenza di tossicità.

L'applicazione clinica richiede una durata dello studio accettabile per il paziente, una quantificazione non invasiva, riproducibile e non affetta da modificazioni del flusso ematico cerebrale, parametro spesso alterato nella patologia.

Molti di questi fattori hanno da una parte limitato lo sviluppo di nuovi traccianti ma dall'altra contribuito ad identificare nuove strategie per il loro sviluppo.

Il sistema dopaminergico striatale è quello ad oggi più studiato e per il quale disponiamo della maggior quantità di traccianti pre e post-sinaptici. Tra gli obiettivi che attualmente guidano lo sviluppo di nuovi traccianti per il sistema dopaminergico sono la riduzione delle cinetiche cerebrali del tracciante e di conseguenza la durata degli studi; l'aumento dell'affinità, specificità e selettività; lo sviluppo di nuove strategie per lo studio della DA endogena.

## Capitolo 4

### Campi applicativi di PET e SPECT

I recenti progressi tecnologici e della farmacologia hanno dato forte impulso alle applicazioni cliniche della PET e della SPECT in cardiologia, in neurologia, in psichiatria, ma soprattutto in oncologia (diagnosi e *follow-up* delle neoplasie, monitoraggio della terapia, valutazione prognostica). I traccianti usati nella PET, come ad esempio il fluorodeossiglucosio ( $^{18}\text{F}$ -FDG) o l'ossigeno  $^{15}\text{O}$ , mimano il comportamento metabolico di sostanze utilizzate dall'organismo, cioè il glucosio e l'ossigeno da cui derivano, accumulandosi là dove c'è maggiore consumo, per esempio nel cervello, in modo tale da poter differenziare ogni elemento di volume del cervello per consumo di ossigeno o glucosio e trarre la diagnosi di conseguenza.

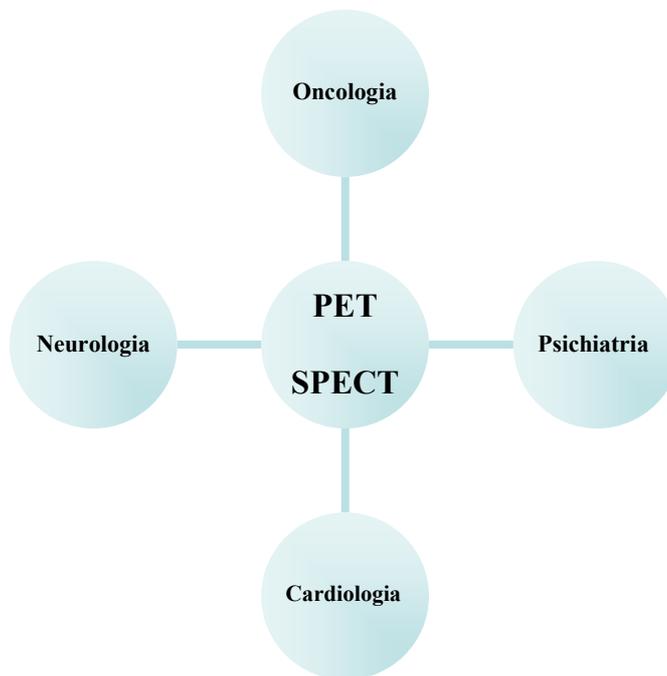
In cardiologia le principali applicazioni sono relative allo studio delle patologie coronariche mediante la visualizzazione del miocardio, il controllo dello stato delle arterie coronarie. La PET è considerata la tecnica di riferimento nell'individuazione di zone di miocardio ancora vitali dopo un infarto. Studiando il metabolismo del glucosio nel miocardio è possibile capire se una zona infartuata potrà giovare o meno di un intervento di rivascolarizzazione (*by-pass* o angioplastica).

In neurologia e psichiatria clinica possono essere diagnosticate e caratterizzate soprattutto malattie degenerative come le demenze e il morbo di *Parkinson*, individuate le sedi dei *foci* epilettici o valutati gli effetti della terapia in malati schizofrenici. Lo studio del sistema dopaminergico nigrostriatale tramite l'analisi SPECT del trasportatore di dopamina (DAT) si sta dimostrando come la prima tecnica per immagini funzionali d'applicazione pratica nella gestione dei pazienti con disordine del movimento. La SPECT cerebrale ha a volte faticato a decollare per un insieme di motivi, dalle difficoltà tecniche a quelle interpretative, fino ad una non sempre ottimale collaborazione tra neurologo e medico nucleare.

La maggior parte degli esami PET e SPECT riguardano oggi lo studio dei tumori. Le proprietà fisiologiche e biochimiche che differenziano le cellule normali dalle neoplastiche sono state oggetto di numerosi studi. Molti processi nelle cellule neoplastiche sono diversi: il metabolismo del glucosio, degli aminoacidi, degli acidi nucleici ed il flusso ematico. Le cellule neoplastiche tipicamente hanno un metabolismo glucidico incrementato e una più rapida proliferazione. Le immagini che si ottengono dopo iniezione di FDG, documentano le aree di aumentato metabolismo del glucosio da parte delle cellule tumorali rispetto a quelle normali, mostrando la sede della neoplasia primitiva e delle eventuali metastasi.

Per queste e per altre vantaggiose e peculiari caratteristiche queste due tecniche si stanno rapidamente diffondendo come metodiche di fondamentale importanza nella diagnostica oncologica, in particolare nella diagnosi e nel *follow-up* delle neoplasie polmonari, nella diagnosi differenziale dei noduli solitari del polmone, nella valutazione dei piccoli linfonodi mediastinici evidenziati alla CT, nella recidiva del carcinoma del colon-retto, anche solo in presenza di *markers* tumorali elevati e CT negativa, nella diagnosi di secondarismi nel tumore della mammella, in particolare ai linfonodi ascellari, nello *staging* e *restaging* dei linfomi e dei melanomi e nella diagnosi di lesioni neoplastiche della pelvi. La PET e la SPECT stanno così cambiando i protocolli di stadiazione del malato neoplastico consentendo significativi risparmi economici nella gestione delle varie patologie tumorali e migliorando la qualità di vita dei malati, evitando di sottoporli a procedure diagnostiche invasive, ad interventi chirurgici o terapie mediche non utili.

Se fino alla fine degli anni '90 la neurologia era il campo applicativo più importante dell'imaging PET e SPECT, negli ultimi anni si è avuto un esponenziale sviluppo della metodica soprattutto in campo oncologico.



**Figura 4.1:** Campi applicativi PET/SPECT

A causa del loro alto costo, dovuto all'esigenza di una radiofarmacia per la produzione in loco dei traccianti, di sofisticata elettronica e di personale altamente specializzato, i tomografi PET sono stati per molti anni utilizzati soprattutto in laboratori avanzati di ricerca. Solo negli ultimi anni la scoperta della loro potenzialità in oncologia ha portato ad una loro più ampia diffusione, tuttora in atto, negli ambienti ospedalieri.

#### **4.1 PET e SPECT in cardiologia**

Le malattie cardiache rimangono la principale causa di morte nel mondo occidentale; causate e/o associate alla deficienza coronarico-ventricolare, esse originano un'alta mortalità e una limitata aspettativa di vita. Una migliore conoscenza della funzione meccanica dinamica del miocardio indirizza verso una migliore comprensione dello stato patologico, aiutando il clinico e il chirurgo nella diagnosi e nella terapia delle disfunzioni ventricolari. Le implicazioni terapeutiche e diagnostiche dovute alla valutazione volumetrica e funzionale del muscolo cardiaco sono confermate dallo studio delle malattie cardiovascolari.

La PET e la SPECT sono generalmente utilizzate in cardiologia per l'imaging e la quantificazione del metabolismo e del flusso miocardico; è comunque possibile utilizzare lo studio PET o quello SPECT con sincronizzazione elettrocardiografica (*gating*) per studiare la dinamica ventricolare. A causa della minore risoluzione e del peggiore rapporto segnale/rumore rispetto a tecniche di imaging morfologico, questi studi devono essere comunque validati tramite queste tecniche per calcolare ed eventualmente correggere l'errore indotto, e per valutare quindi l'attendibilità dei risultati.

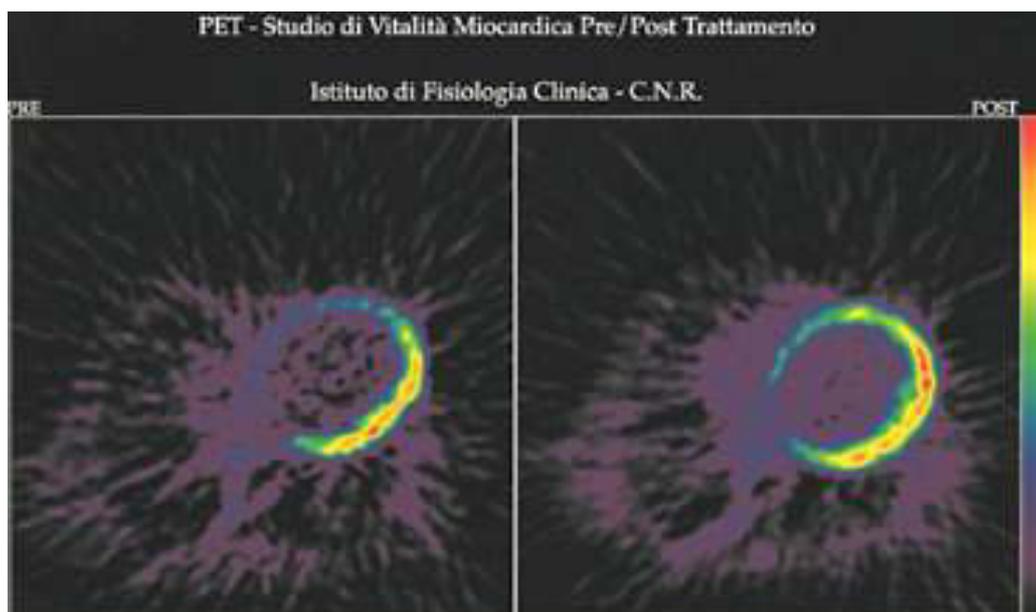
I radiofarmaci SPECT e PET convenzionalmente impiegati in cardiologia nucleare per lo studio del flusso miocardico sono il [ $^{18}\text{F}$ ]FDG, il sestamibi e la tetrafosmina marcati con  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , l'acqua marcata con  $^{15}\text{O}$ , il  $^{82}\text{Rb}$  cloruro e l'ammoniaca marcata con  $^{13}\text{N}$ . I traccianti SPECT presentano il vantaggio di essere ampiamente disponibili e sono utilizzati nella pratica clinica per lo studio della perfusione miocardica, in quanto forniscono informazioni sulla presenza di miocardio ischemico (se impiegati con test da sforzo o farmacologico) e di miocardio disfunzionante, ma vitale (se impiegati con tecnica gated-SPECT). I traccianti PET consentono la misura quantitativa del flusso miocardico

a riposo ed a seguito di stress farmacologico, fornendo una misura diretta della riserva coronaria e quindi una valutazione funzionale della severità della stenosi coronaria.

#### 4.1.1 Indagine cardiologica PET con [18F]Fluoro-deossi-glucosio (FDG)

Il [<sup>18</sup>F]FDG è il tracciante PET più utilizzato nella routine clinica. E' un analogo del glucosio e può essere assunto dalle cellule miocardiche tracciando le prime fasi del metabolismo glucidico (glicolisi). Ciò consente di identificare una residua vitalità dei tessuti in corso di coronaropatia e/o dopo infarti. Studi PET, condotti in pazienti con pregresso infarto, hanno dimostrato che circa il 50% dei segmenti miocardici con difetti di perfusione tali da far sospettare la presenza di necrosi appaiono metabolicamente attivi e, pertanto, sono potenzialmente recuperabili con interventi di rivascularizzazione. Con ciò si è in grado di valutare la presenza residua di vitalità del tessuto in pazienti post-infartuati o con difetti fissi di perfusione. In particolare si effettua questo esame per:

- definire la presenza e l'estensione del miocardio vitale in pazienti con pregresso infarto miocardico;
- valutare la pre-rivascularizzazione miocardica (angioplastica o *by-pass* aorto-coronarico) in pazienti con la contrattilità regionale compromessa e pazienti a elevato rischio chirurgico;
- valutare i pazienti con bassa frazione d'eiezione (percentuale di sangue pompato dal cuore dopo ogni contrazione rispetto a quello contenuto al suo interno, *NdR*) per selezionare i candidati al trapianto cardiaco.



**Figura 4.2:** Immagini PET che mostrano il miglioramento del flusso di sangue nella parete cardiaca di un soggetto studiato prima e dopo l'intervento terapeutico (l'anello corrisponde ad una sezione del ventricolo sinistro del cuore)

#### 4.1.2 Indagine cardiologica *Gated* SPECT

La scintigrafia miocardica con tecnica *gated* consente di valutare simultaneamente la perfusione, la funzione contrattile regionale (cinetica parietale ed ispessimento sistolico) e la funzione globale del ventricolo sinistro (volumi e frazione di eiezione ventricolare sinistra - FEVS). Le informazioni sullo stato della funzione contrattile regionale e globale ottenute sia in condizioni basali che dopo stress hanno migliorato l'accuratezza diagnostica delle immagini perfusionali nella definizione della presenza e della gravità della malattia coronarica. Molto importante è il contributo offerto dalla *gated* SPECT nella stratificazione prognostica dei pazienti con malattia coronarica. Infatti, mentre

l'entità dell'ischemia inducibile è il più potente predittore di infarto non fatale, il valore della FEVS post-stress è il più potente predittore di morte per cause cardiache. Di conseguenza la combinazione di parametri funzionali e perfusionali consente un corretto inquadramento dei pazienti in categorie a differente rischio di eventi cardiaci. Recentemente questa tecnica è stata proposta per la ricerca della vitalità miocardica nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra di origine ischemica. In questo campo la *gated* SPECT appare una tecnica molto promettente perché consente in un unico studio di identificare i segmenti miocardici asinergici, di distinguerli in relazione al grado di asinergia regionale, di misurare direttamente la quantità di radiotracciante captato dal segmento disfunzionante, di rilevare durante stimolazione inotropica la presenza di riserva contrattile e di calcolare le modificazioni della FEVS. La possibilità di utilizzare come indicatori di vitalità miocardica differenti soglie di attività del radionuclide, in relazione al differente grado di asinergia regionale basale, oppure un doppio segnale, rappresentato dall'integrità delle membrane cellulari e dalla riserva contrattile, aumenta l'accuratezza della scintigrafia di perfusione nella previsione del recupero della funzione contrattile regionale dopo rivascolarizzazione. Inoltre, le variazioni della FEVS indotte dalla stimolazione inotropica sono risultate correlate alle variazioni della funzione globale di pompa dopo la rivascolarizzazione.

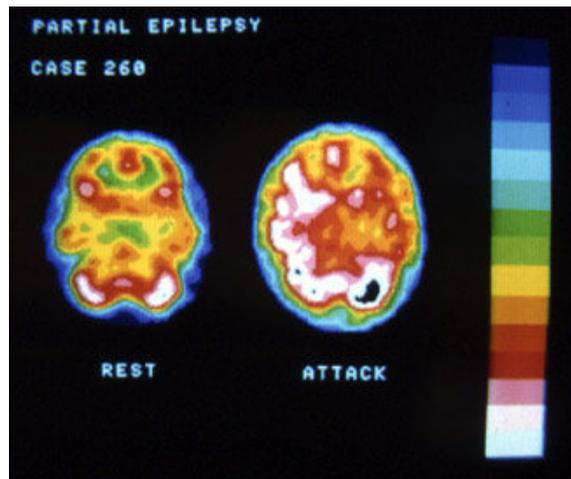
In conclusione, lo studio *gated* SPECT aggiunge alle tradizionali tecniche perfusionali delle informazioni funzionali particolarmente utili nell'inquadramento dei pazienti con malattia coronarica cronica.

## 4.2 PET e SPECT in neurologia

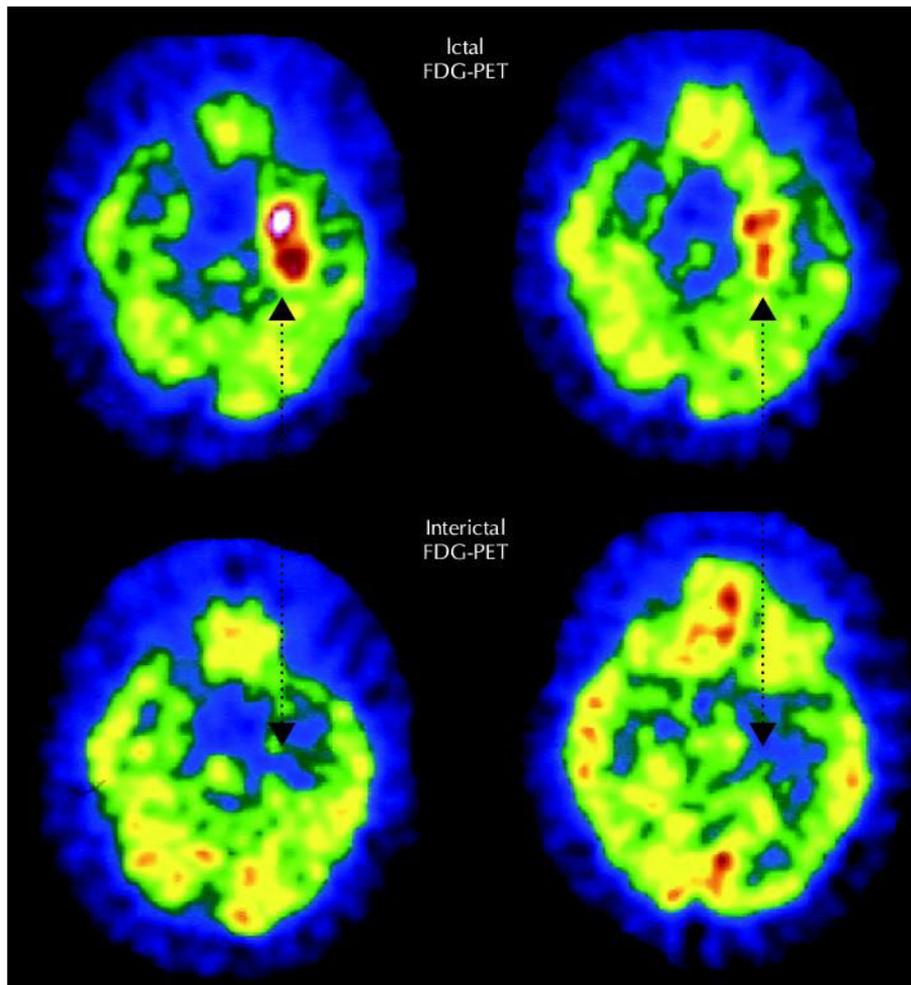
### 4.2.1 Epilessia

Si stima che 500.000 italiani siano affetti da epilessia. Le sindromi epilettiche sono varie, talvolta sovrapponibili per tipo di crisi, ma spesso diverse per evoluzione, prognosi e risposta al trattamento. Circa il 60% dei pazienti con epilessia è affetto da sindromi epilettiche di tipo focale e nel 15% di questi casi il quadro clinico non risulta adeguatamente controllato dalla terapia farmacologica anticonvulsivante. Il mancato controllo clinico dell'epilessia costituisce il presupposto dello sviluppo di una encefalopatia epilettica, ovvero una situazione in cui l'epilessia porta ad una compromissione dello sviluppo cognitivo.

Il fine del trattamento chirurgico dell'epilessia è quello di ottenere una completa resezione o disconnessione della zona epilettogena, che viene definita come l'area di corteccia cerebrale indispensabile alla generazione delle crisi epilettiche. L'abilità nel definire con precisione la zona epilettogena è essenzialmente funzione della sensibilità e specificità degli strumenti diagnostici a disposizione. La risonanza magnetica rappresenta il migliore approccio per definire le eventuali lesioni presenti nei pazienti epilettici. Sfortunatamente, non tutte le lesioni dimostrate radiologicamente hanno relazione con le crisi. Pertanto, quando viene rilevata la presenza di una o più lesioni alla risonanza magnetica, dovrebbero essere impiegati altri tipi di approcci diagnostici per verificare i rapporti causali esistenti tra quella lesione e le crisi epilettiche del paziente. La PET con [18F]Fluoro-deossiglucosio (FDG) e la SPECT con traccianti di perfusione cerebrale (rCBF) trovano attualmente un impiego sempre più routinario nella diagnostica dell'epilessia. Veniamo ora proprio alla FDG-PET. La captazione cerebrale di FDG fino al raggiungimento dello steady-state avviene in un tempo di circa 40 minuti dal momento dell'iniezione e rispecchia l'attività metabolica glucidica in quel preciso lasso temporale. Questa scarsa risoluzione temporale rende tuttavia la metodica non applicabile agli stati di crisi che hanno una durata molto più breve (in genere meno di 2 minuti) e, pertanto tutti gli studi vengono effettuati nella valutazione del paziente epilettico in fase intercritica. In questa situazione, il fine è quello di ricercare aree di ridotta captazione di FDG, ovvero aree di ipometabolismo glucidico che si presume riflettano le alterazioni focali della funzione cerebrale associate al tessuto epilettogeno.



**Figura 4.3**

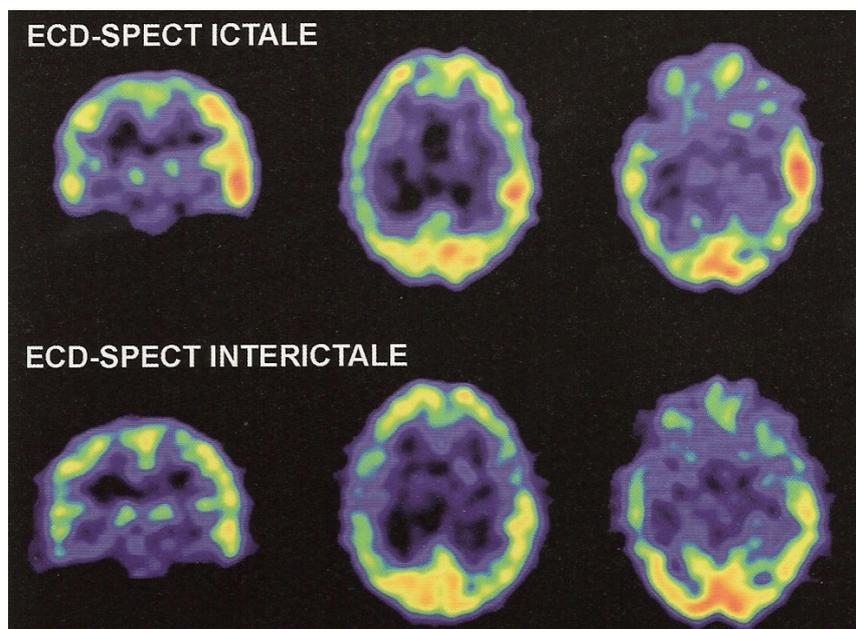


**Figura 4.4:** Scansione FDG-PET che mostra un ipermetabolismo del glucosio nel lobo mesiale temporale sinistro nella fase critica dieci minuti dopo l'iniezione di FDG. Durante la fase intercritica invece si ha ipometabolismo nel lobo mesiale temporale sinistro

È nella valutazione del paziente con epilessia farmaco-resistente candidato alla chirurgia con sospetto di epilessia temporale che la FDG-PET ha finora fornito i risultati migliori. La variabile

sensibilità dipende principalmente dalla eterogeneità della patologia, più che dalla diversa performance dei vari tomografi PET.

Quanto alla rCBF-SPECT, questo approccio utilizza radiofarmaci diffusibili attraverso la barriera emato-encefalica e capaci di distribuirsi al tessuto cerebrale in misura direttamente proporzionale al flusso ematico cerebrale regionale. In questo caso è possibile l'identificazione dei differenti pattern di perfusione associati ai foci epilettici, sia in fase critica che inter-critica. I radiofarmaci più frequentemente utilizzati sono il  $^{99m}\text{Tc}$ -esametil-propilenammina-ossima (HMPAO) ed il  $^{99m}\text{Tc}$ -etil-cisteinato-dimero (ECD). La captazione cerebrale avviene in tempi molto brevi (nell'ordine di una decina di secondi dall'iniezione) ed entrambi i radiofarmaci non presentano significativa ridistribuzione nel tempo: la metodica ha quindi una risoluzione temporale relativamente buona e di gran lunga superiore alla FDG-PET. Per questi motivi il vantaggio principale di questo approccio è quello di poter "mappare" l'attività cerebrale anche al momento della crisi epilettica, poiché rCBF e l'attività neuronale sono strettamente correlate. L'iniezione del radiofarmaco può avvenire in fase ictale (durante la crisi), immediatamente dopo la crisi oppure in fase intercritica (paziente in assenza di crisi); in tutti i casi l'imaging può essere differito con tranquillità dopo 60-90 minuti o più. La SPECT intercritica è intrinsecamente meno sensibile della FDG-PET nell'individuazione delle alterazioni flusso/metabolismo corticali nei pazienti con epilessia focale e quindi non sempre impiegata con successo. Al contrario la SPECT critica (si definisce tale quando l'iniezione viene effettuata entro 45 secondi dall'insorgenza della crisi epilettica) è una procedura che viene impiegata con successo in diversi centri di riferimento per la cura dell'epilessia. È comunque fondamentale che i risultati della SPECT siano valutati nel contesto dell'elettroencefalogramma ictale e alla luce di tutte le altre informazioni che consentano l'individuazione delle false localizzazioni della zona epilettogena.



**Figura 4.5:** L'esame intercritico evidenzia una distribuzione del radiofarmaco pressoché normale. La SPECT in fase critica evidenzia una chiara area di iperperfusione che interessa la regione anteriore della corteccia temporale laterale sinistra

Le limitazioni insite nella SPECT critica sono legate agli aspetti logistici indispensabili alla iniezione del tracciante più precocemente possibile dopo l'insorgenza della crisi epilettica. Infatti più precoce è l'iniezione del tracciante maggiore dovrebbe essere la sensibilità diagnostica della procedura. Un'altra conseguenza delle difficoltà logistiche associate alla SPECT ictale è l'alto costo legato alla disponibilità di personale medico, infermieristico e tecnico dedicato alla sorveglianza del

paziente in attesa della crisi epilettica, all'insorgenza della quale deve essere spontaneamente somministrato il radiofarmaco. Alcuni centri hanno sviluppato per questo motivo sistemi di iniezione automatica o semiautomatica.

#### 4.2.2 Traumi cerebrali

Il trauma cerebrale è una patologia neurologica che colpisce diverse centinaia di migliaia di individui ogni anno, con grave disabilità residua per migliaia dei soggetti colpiti.

Il danno primario del trauma cranico risulta dalla deformazione meccanica del cervello che può manifestarsi sia alla superficie (contusioni cerebrali, lacerazioni, ematomi epidurali e subdurali) sia a livello intraparenchimale (danno assonale diffuso, danno vascolare); il coinvolgimento del letto vascolare cerebrale porta ad una cascata progressiva di eventi (danno cerebrale secondario) quali emorragia, ischemia, necrosi, edema e incremento della ICP (pressione intracranica) con contemporanea reazione gliale infiammatoria.

La SPECT cerebrale con  $^{99m}\text{Tc}$  HM-PAO o  $^{99m}\text{Tc}$  ECD può evidenziare alterazioni della perfusione cerebrale svelando la presenza di disfunzioni regionali secondarie al trauma; è più sensibile rispetto alla TC nell'evidenziare la comparsa di lesioni in termini di numero, latenza di comparsa ed estensione. La SPECT può evidenziare difetti di perfusione in aree cerebrali morfologicamente intatte e spiegare, pertanto, la non ottimale performance neuropsicologica ottenuta in questi pazienti. La SPECT è più facilmente accessibile e praticabile della PET.

In letteratura sono anche riportati studi di traumi cranici effettuati con  $^{18\text{F}}$ -FDG PET. La PET ha costi ancora elevati e non è disponibile in tutti i centri di Medicina Nucleare.

#### 4.2.3 Patologia cerebrovascolare acuta

La vasculopatia cerebrale rappresenta la terza causa di morte e la prima causa di invalidità. Assorbe in media il 4% della spesa sanitaria globale di ciascun Paese ed è atteso un suo progressivo incremento legato all'invecchiamento della popolazione. Le cause della vasculopatia cerebrale sono per l'85% di tipo ischemico e per il 15% di tipo emorragico.

L'attuale classificazione nosografica della vasculopatia cerebrale ischemica acuta identifica il TIA, definito come "improvvisa comparsa di segni o sintomi riferibile a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile ad un insufficiente apporto di sangue di durata inferiore alle 24h", e lo STROKE, definito come "improvvisa comparsa di segni o sintomi riferibili a deficit focale e/o globale delle funzioni cerebrali di durata superiore a 24h o ad esito infausto non attribuibile ad altra causa apparente se non a vasculopatia cerebrale da insufficiente apporto di sangue" (WHO 99). Lo Stroke si divide in major stroke e minor stroke.

Le cause più comuni della vasculopatia cerebrale ischemica sono: la vasculopatia arteriosclerotica, l'occlusione di piccole arterie e cause emboliche cardiache e paracardiache. Cause meno frequenti risultano i disordini ematologici, i farmaci e l'ictus emicranico. Cause inusuali sono quelle infiammatorie, primarie e secondarie, le anomalie congenite, traumi.

Gli studi SPECT perfusionali cerebrali eseguiti con i più comuni traccianti tecneziati ( $^{99m}\text{Tc}$  HM PAO e  $^{99m}\text{Tc}$  ECD) descrivono direttamente la distribuzione tomografica attuale (relativa cioè ai pochi secondi successivi alla loro somministrazione) della perfusione cerebrale e offrono una informazione sullo stato metabolico-energetico nel neurone.

La distribuzione della perfusione ottenibile con questi traccianti necessita pertanto, in sequenza, di presenza di un flusso tale da garantire una sufficiente pressione di perfusione e poi di vitalità cellulare, perché se avviene trapping di tracciante, sicuramente sono disponibili substrati energetici per il funzionamento della pompa sodio-potassio.

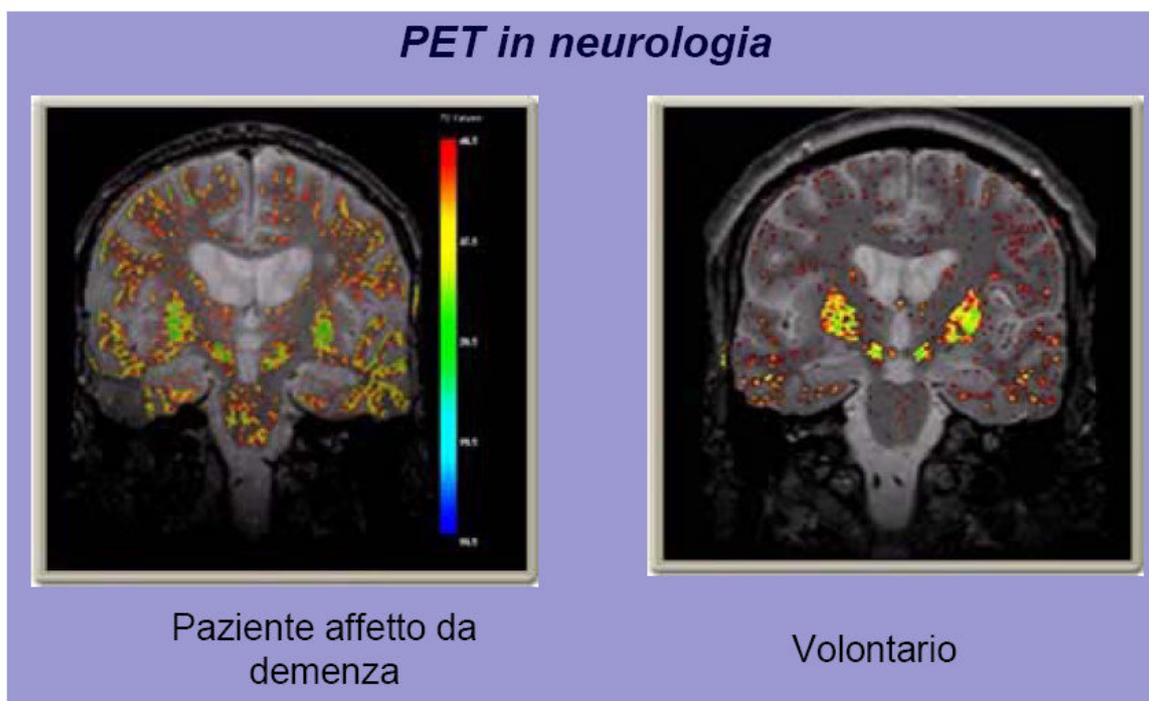
Lo studio SPECT di perfusione permette in modo diretto, con la quasi assenza di artefatti, di valutare l'impatto tissutale di una caduta di flusso in termini perfusivo-metabolici cellulari distinguendo le aree potenzialmente recuperabili qualora venga ripristinata la pressione di

perfusione rispetto a quelle a rischio di evoluzione necrotica o per blocco totale del flusso o abolita funzione della pompa sodio potassio.

Lo studio SPECT perfusionale è quindi senz'altro in grado di distinguere in modo diretto ed immediato tra major e minor stroke con tutte le implicazioni che tale stratificazione comporta dal punto di vista prognostico, indipendentemente dalla pianificazione terapeutica successiva. È facilmente ripetibile e possiede il vantaggio di fornire una più diretta ed immediata valutazione dell'eventuale giovamento indotto dalla terapia instaurata.

#### 4.2.4 Malattia di Alzheimer

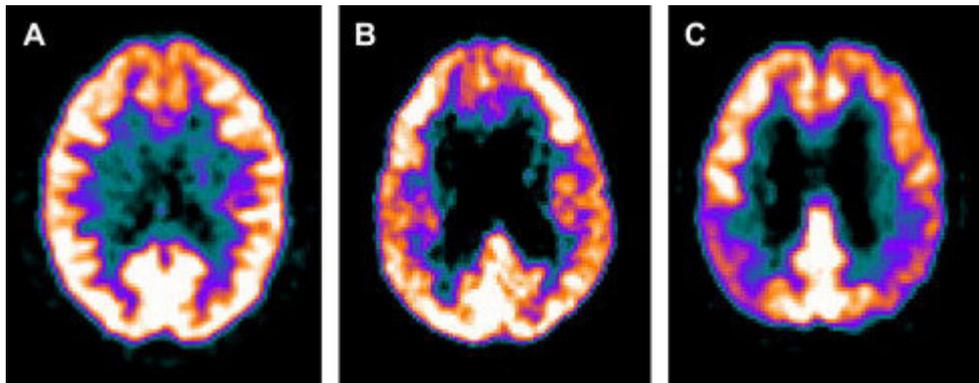
L'impiego delle tecniche di neuroimaging nella demenza, oltre ad essere importante per studi fisiopatologici e patogenetici, ha certamente rilievo clinico-diagnostico. In particolare, con riferimento alla demenza di Alzheimer (AD, *Alzheimer Disease*, *NdR*), le indagini tomografiche dei parametri di perfusione e di metabolismo cerebrale con SPECT e PET possono trovare un'utile applicazione clinica nella diagnosi precoce della demenza e nella diagnosi differenziale della AD rispetto ad altre forme di demenza degenerativa primaria, quali la demenza frontotemporale (FTD) e la demenza a corpi di Lewy diffusi (DLBD).



**Figura 4.6:** Immagine tomografica cerebrale in un soggetto volontario normale e in uno affetto da demenza

Multipli difetti di flusso e metabolismo, circoscritti e a livello di vari settori della corteccia cerebrale, depongono per una forma di demenza vascolare (demenza multiinfartuale) e sono associati in genere alla presenza di alterazioni strutturali tipicamente localizzate nella sostanza bianca ed evidenziate all'esame RM. Importante è anche la possibilità di differenziare la demenza da un deficit di memoria legato all'invecchiamento, o da un disturbo dell'umore come la depressione che si può associare a deficit cognitivi che simulano la demenza (pseudo-demenza depressiva). In entrambi i casi, l'esame funzionale SPECT o PET sarà nella norma, escludendo quindi la presenza di una demenza, in particolare la malattia di Alzheimer. In soggetti che presentano deficit cognitivi lievi (MCI), in particolare deficit di memoria quantificabili ad un esame neuropsicologico standard, le tecniche PET e SPECT rivestono un ruolo

cruciale nella valutazione del rischio di evoluzione verso la malattia di Alzheimer. Il risultato dell'esame infatti è comparabile a quello riscontrato nei casi con demenza di Alzheimer.

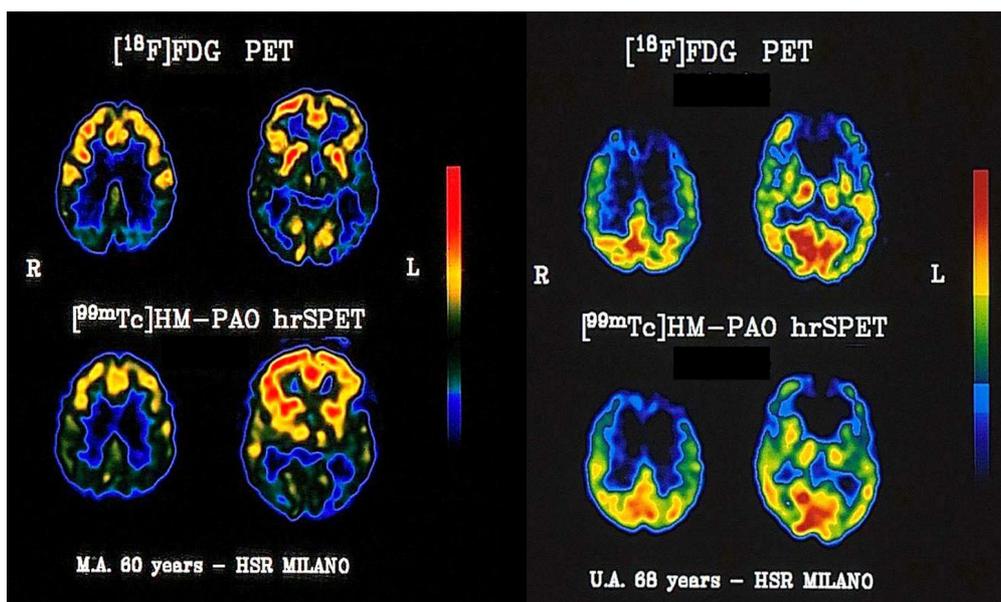


**Figura 4.7:** Immagini FDG-PET di A)un soggetto normale, B)un soggetto con deficit cognitivo lieve (MCI), C) un soggetto con malattia di Alzheimer

La SPECT, per l'ampia disponibilità delle attrezzature e il costo limitato dell'esame, è stata considerata, sin dalle sue prime applicazioni cliniche, uno strumento promettente per la diagnosi della malattia di Alzheimer. Il quadro funzionale dimostrato con la tecnica SPECT è quello di una riduzione patologica del flusso ematico cerebrale a livello delle aree posteriori del cervello, in particolare dei lobi parietali.

Queste alterazioni funzionali riscontrate con la SPECT in corso di malattia di Alzheimer si differenziano da quelle riscontrate in presenza di un altro tipo di demenza degenerativa (demenza frontotemporale o FTD), nella quale sono coinvolte strutture frontali e temporali del cervello. Inoltre nessuna di queste alterazioni è presente nei disturbi di memoria associati all'invecchiamento e nella pseudodemenza depressiva.

L'importanza clinica della PET nello studio dei pazienti con sospetto di malattia di Alzheimer in fase iniziale è legata alla possibilità di dimostrare anomalie funzionali (riduzioni del metabolismo del glucosio) in determinate zone del cervello, per esempio le aree parietali e temporali.



**Figura 4.8:** Immagini tomografiche cerebrali a due differenti livelli ottenute con PET (in alto) per lo studio del metabolismo del glucosio e con SPECT (in basso) per lo studio della perfusione. A sinistra paziente affetto da malattia di Alzheimer. A destra paziente affetto da FTD

Nelle fasi iniziali della malattia, la riduzione metabolica può interessare anche l'ippocampo.

I quadri osservabili sono sovrapponibili a quelli della SPECT, con la differenza che, essendo la PET a più alta risoluzione, le immagini sono più 'nitide' e facilmente interpretabili.

Poiché la PET è più costosa e meno diffusa della SPECT, si consiglia di eseguire in prima istanza un esame SPECT e solo quando questo non sia risolutivo (ovvero non riesca ad aiutare nella diagnosi) si procede verso un esame PET.

Ma quali sono i valori di sensibilità e specificità della PET e della SPECT nella diagnosi di AD? Questi valori cambiano in funzione dello stadio della malattia che si consideri. In caso di AD conclamata, di grado severo, essi tendono al 100%, ma il problema clinico che si pone oggi è per le forme iniziali e lievi, ancor più che moderate. La sensibilità della SPECT con <sup>99m</sup>Tc-HMPAO nel discriminare la AD dalla demenza vascolare (VAD) è del 71,3% mentre la specificità è del 75,9%. Nel confronto tra AD e la demenza fronto-temporale (FTD), la sensibilità è 71,5% mentre la specificità è del 78,2%. Infatti, nel complesso processo diagnostico della demenza nessun singolo dato è in grado di dirci con ragionevole certezza se il paziente è affetto da AD oppure no, informazione che invece deriva dalla integrazione dei vari dati, clinici e strumentali, come usualmente accade in tutta la medicina clinica. In altre parole, è importante evidenziare quanto l'esame SPECT sia in grado di modificare la diagnosi clinica di AD, cioè di confermare la diagnosi di AD anche quando non completamente supportata dai dati clinici o, al contrario, quanto sia in grado di escluderla quando sia fortemente suggerita dai dati clinici. I dati disponibili indicano che la probabilità di AD in presenza di una SPECT positiva (PPV) sale dal 84% al 92% quando la diagnosi clinica è probabile e dal 67% al 84% quando la diagnosi clinica di AD è possibile; viceversa in presenza di una SPECT negativa il NPV scende dal 84% al 70% nella AD probabile e dal 67% al 52% nella AD possibile. Per la FDG-PET, i dati indicano valori decisamente più favorevoli rispetto alla SPECT con una accuratezza generale intorno al 90%.

Per concludere possiamo quindi dire che la PET ha miglior risoluzione spaziale ed è in grado di evidenziare più precocemente il deficit metabolico dei pazienti con MCI o nei pazienti con demenza dubbia. La SPECT è preferibile invece quando non si abbia dubbio sull'esistenza della demenza quanto piuttosto sul tipo di demenza (diagnosi differenziale). In questi casi, infatti, il deficit è già sufficientemente evidente da essere mostrato anche dalla SPECT, con risparmio economico. In alcune situazioni particolari, come gli studi di attivazione in pazienti con deficit cognitivi, la PET con H<sub>2</sub>O è senz'altro il gold-standard, ma molto difficilmente praticabile nel settore clinico; molto meglio la SPECT che offre una discreta risoluzione temporale e spaziale, della PET con FDG, che non ha risoluzione temporale. Ogni situazione clinica quindi ha il suo esame di scelta in quel particolare momento.

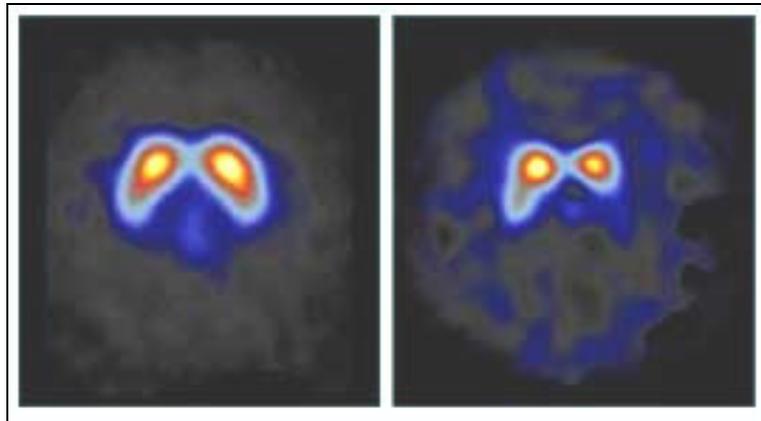
Sebbene la demenza su base degenerativa non sia ancora curabile, una diagnosi precoce è importante per mettere in atto una adeguata terapia di supporto e di rallentamento della progressione dei sintomi. Il seguente schema riassume le indicazioni all'utilizzo clinico e sperimentale delle tecniche di neuroimmagine funzionale:

- diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer e invecchiamento fisiologico;
- diagnosi differenziale tra malattia di Alzheimer e pseudo-demenza depressiva;
- valutazione del rischio di evoluzione verso la malattia di Alzheimer in pazienti con deficit cognitivi lievi (MCI);
- supporto alla diagnosi clinica di malattia di Alzheimer in presenza del caratteristico quadro funzionale cerebrale;
- diagnosi differenziale con altre forme di demenze (demenza frontotemporale);
- indicazioni sulla prognosi in base alla gravità del quadro funzionale PET e SPECT.

#### **4.2.5 Malattia di Parkinson**

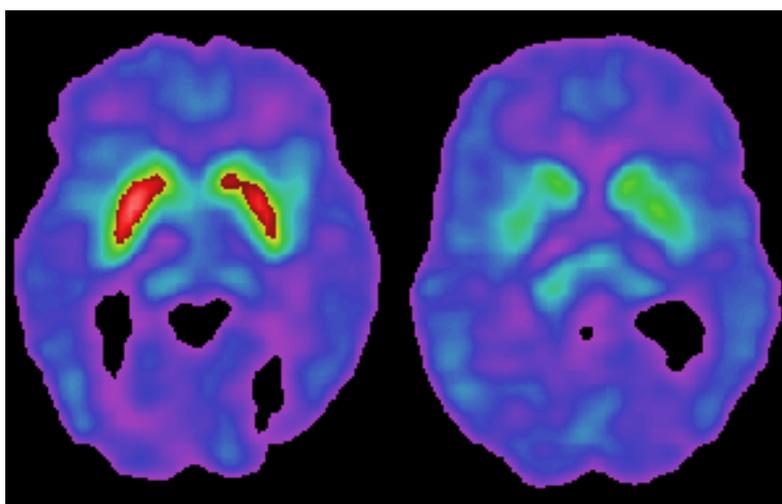
La disfunzione dopaminergica tipica della malattia di Parkinson può essere valutata *in vivo* mediante *imaging* PET e/o SPECT utilizzando traccianti che esplorano la funzionalità

dopaminergica presinaptica, come la [18F]fluorodopa, o che si legano selettivamente ai siti di *re-uptake* della dopamina (*dopamine transporter*, DAT) nello striato, come il [<sup>123</sup>I]-β-CIT e l' [<sup>123</sup>I]-FP-CIT, che hanno dimostrato elevata sensibilità (95–98%) e specificità (83–94%) per la diagnosi di parkinsonismo rispetto all' invecchiamento normale ed al tremore essenziale.



**Figura 4.9:** Immagini SPECT con [<sup>123</sup>I] β-CIT: a sinistra una persona sana, a destra una con malattia di Parkinson al I° stadio

La prima metodica usata per indagare la malattia di Parkinson è stata la PET con il tracciante [18F-6]Fluorodopa, una sostanza che viene captata dalle terminazioni dopaminergiche nigrostriali e successivamente metabolizzata a [18F]dopamina, per cui riflette l'attività della dopadecarbossilasi nello striato. La capacità della PET di discriminare i casi di PD (*Parkinson Disease, NdR*) in fase precoce dai soggetti normali è stata recentemente ulteriormente potenziata da programmi che permettono l'acquisizione di immagini tridimensionali, con cui la sensibilità della PET raggiunge il 100% dei casi. Tuttavia, la PET fa ricorso ad una strumentazione alquanto costosa che non è in dotazione a molti centri e richiede operatori molto esperti, per cui non è possibile applicare questa metodica alla popolazione generale. Per questo motivo è stata messa a punto una metodica basata sulla tomografia ad emissione di fotoni singoli (SPECT). Studi di confronto con la PET hanno validato il suo uso quale strumento diagnostico.



**Figura 4.10:** Immagine PET dell'encefalo in un soggetto normale (a sinistra) ed in uno affetto da M. di Parkinson (a destra). Le aree colorate in rosso individuano i recettori dopaminergici

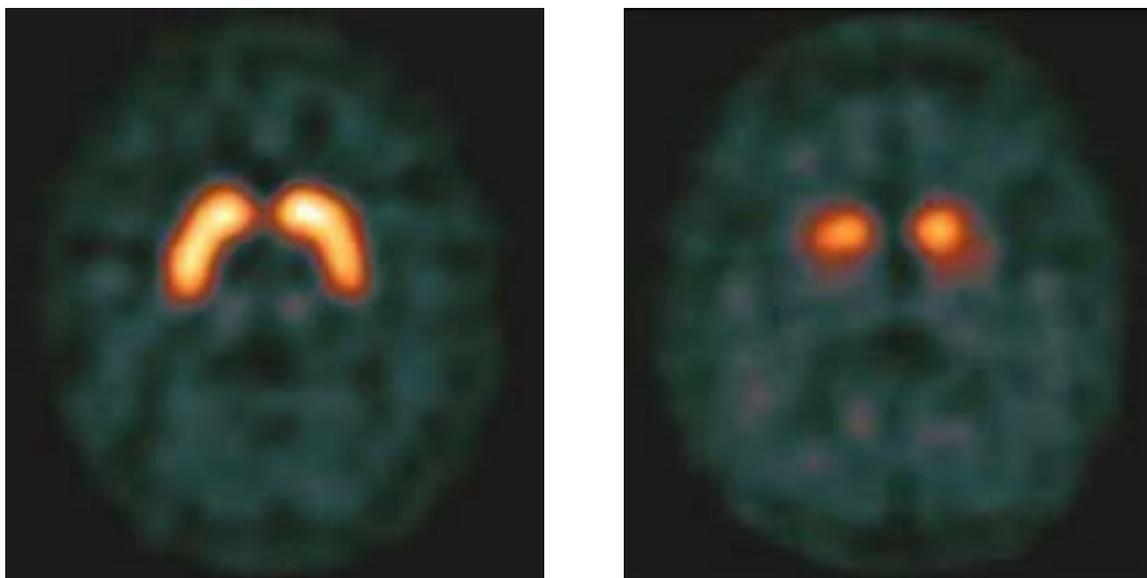
Alcuni studi, effettuati utilizzando valori di densità del DAT nello striato misurata con [<sup>123</sup>I] β-CIT SPECT in pazienti con malattia di Parkinson, hanno riportato una percentuale di classificazione corretta del modello del 98–100%. È stata riportata una elevata sensibilità (96%) e specificità (100%) anche utilizzando un altro tracciante SPECT per il DAT, il <sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1. Questi studi dimostrano che, indipendentemente dal tracciante utilizzato, la SPECT del DAT ha un'elevata sensibilità nell'identificare, *in vivo*, la presenza di disfunzione nigrostriatale e suggeriscono che tale metodica possa essere utilizzata nelle fasi iniziali e nel monitoraggio della progressione della malattia.

La degenerazione dei neuroni dopaminergici è progressiva ed irreversibile e, mentre la tradizionale strategia terapeutica mira al controllo dei sintomi, l'obiettivo futuro è lo sviluppo di trattamenti neuroprotettivi mirati alla protezione dei neuroni superstiti. La realizzazione di eventuali terapie neuroprotettive dipende anche dalla conoscenza del decorso clinico e patologico della malattia e dalla possibilità di diagnosticare la malattia in una fase precoce o addirittura preclinica. La malattia di Parkinson è caratterizzata da una fase presintomatica, stimata intorno ai 4–6 anni, in cui si verifica una progressiva perdita di neuroni dopaminergici fino alla comparsa del disturbo motorio. Studi PET e SPECT hanno suggerito che il valore soglia di perdita delle proiezioni nigrostriatali per la comparsa di sintomi parkinsoniani oscilla tra il 40% ed il 60%. Il processo di degenerazione nigrostriatale continua in modo progressivo e recenti studi PET e SPECT con fluorodopa o con traccianti per il DAT hanno dimostrato la possibilità di misurare, *in vivo*, la progressione della disfunzione dopaminergica nella malattia di Parkinson, riportando valori di riduzione dell'*uptake* nello striato compresi tra il 5% ed il 13% per anno, circa 10 volte maggiore rispetto al valore riportato nei soggetti normali con l'avanzare dell'età. La riduzione annuale dell'*uptake* nello striato di ligandi presinaptici fornisce una stima della perdita longitudinale dei neuroni dopaminergici, oggettiva ed indipendente dalla severità dei sintomi clinici, valutata con scale cliniche quali l'UPDRS. L'*imaging* della funzionalità dopaminergica presinaptica costituisce, tuttavia, un potenziale strumento per valutare l'insorgenza di degenerazione dei neuroni dopaminergici prima della comparsa dei sintomi motori.

Alcuni segni o sintomi non motori possono precedere di anni la comparsa dei sintomi parkinsoniani e la loro precoce individuazione potrebbe consentire di identificare soggetti a rischio di sviluppare la malattia di Parkinson. Secondo la nuova classificazione neuropatologica proposta da Braak, lo stadio 1 della malattia di Parkinson è caratterizzato da alterazioni a carico del nucleo olfattivo anteriore o del bulbo olfattivo, mentre le alterazioni a carico dei neuroni dopaminergici della sostanza nigra sono riscontrate più tardivamente nello stadio 3. Alterazioni delle funzioni olfattive sono state dimostrate in pazienti parkinsoniani allo stadio iniziale di malattia ed in parenti asintomatici di pazienti con forme sporadiche o familiari di malattia di Parkinson. La disfunzione olfattiva è associata ad un aumentato rischio di sviluppare malattia di Parkinson (almeno del 10%) e in soggetti iposmici la SPECT del DAT può identificare molto precocemente, in fase preclinica, la presenza di degenerazione dei terminali dopaminergici nigrostriatali. Un altro sintomo caratteristico delle fasi iniziali della malattia di Parkinson è il disturbo della fase REM del sonno (*REM sleep behaviour disorder*, RBD) che, frequentemente, si associa a disfunzione olfattiva. Lo stadio 2 della classificazione di Braak è caratterizzato dalla presenza di alterazioni patologiche a carico del midollo allungato e del segmento pontino, che sono aree cerebrali implicate nel RBD. Questi dati suggeriscono che la combinazione di disfunzione olfattiva e RBD rappresenta il correlato clinico delle alterazioni neuropatologiche caratteristiche degli stadi 1 e 2 della malattia di Parkinson e che la SPECT del DAT può costituire un *marker* precoce di degenerazione nigrostriatale *in vivo*. Pertanto l'associazione di segni o sintomi non motori e dello studio *in vivo* dell'integrità nigrostriatale può rappresentare un approccio diagnostico all'identificazione precoce e preclinica di individui a rischio di sviluppare malattia di Parkinson e potenzialmente candidati a terapie neuroprotettive.

L'introduzione in commercio di un nuovo radiofarmaco *ioflupane* [<sup>123</sup>I]-FP-CIT consente oggi di ottenere diagnosi tempestive ed accurate, anche in assenza di sintomi. Il test con *ioflupane* consente

di individuare la Malattia di Parkinson, e più in generale un parkinsonismo, con un livello di precisione prossima al 98%, fin dai primi stadi della patologia. Oltre all'elevata attendibilità diagnostica, *ioflupane*, ha dimostrato di poter differenziare anche lo stadio di progressione della malattia e l'entità delle alterazioni, indicando che la captazione del radiofarmaco può rappresentare un importante marker della severità della Malattia di Parkinson.



**Figura 4.11:** Immagini SPECT con [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT: a sinistra paziente sano, a destra paziente con malattia di Parkinson

Si potrebbe concludere che questi esami permettano di fare la diagnosi di malattia di Parkinson, ma questo non corrisponde alla realtà in quanto le alterazioni della sostanza nera provocate da altre cause (ad esempio in tutti i parkinsonismi degenerativi) determinano una perdita dei terminali dopaminergici a livello striatale e quindi una riduzione del tracciante radioattivo simile a quella che si osserva nella malattia di Parkinson. Queste indagini sono certamente utili in casi particolari, laddove la diagnosi è particolarmente difficile o per motivi di studio. La diagnosi della malattia di Parkinson rimane ancora, di conseguenza, sempre una diagnosi clinica che tiene conto soprattutto dei sintomi, del decorso e della risposta ai farmaci.

### 4.3 PET in psichiatria

Il campo nel quale la PET ha fornito negli ultimi anni maggiori risultati è quello delle malattie psichiatriche, sia dell'adulto che del bambino. Questo è una conseguenza della migliore risoluzione spaziale delle immagini e della disponibilità di numerosi traccianti radioattivi specifici.

L'interesse per queste patologie è inoltre aumentato dal fatto che queste sono più diffuse di quanto non si pensasse e che la scelta del trattamento farmacologico, spesso problematica, può essere facilitata dalla PET. Infatti la PET può essere utile sia per chiarire le basi molecolari di tali patologie sia per valutare l'effetto e i siti di azione dei farmaci.

#### 4.3.1 Autismo

I metodi di imaging funzionale sono molto utili per lo studio della neurobiologia dei disturbi autistici. Fino a oggi gli studi PET sono stati limitati da problemi tecnici e metodologici, quali ad esempio la necessità di una sedazione dei pazienti o la definizione di casistiche omogenee di pazienti. Ne consegue che i risultati PET in tale patologia sono molto eterogenei. Tuttavia si può dire che le anomalie di flusso e metabolismo sono per lo più interemisferiche e coinvolgono in

particolar modo il giro del cingolo. Studi di attivazione suggeriscono un danno di organizzazione funzionale del linguaggio, e studi di neurotrasmissione riportano danni del sistema serotonergico e dopaminergico. Recentemente sono state riportate anomalie della sintesi della serotonina durante lo sviluppo in bambini autistici. Studi ulteriori in casistiche ben delineate che esplorino possibilmente il sistema limbico e i sistemi di neurotrasmissione sono di grande interesse.

#### **4.3.2 Attention deficit hyperactivity disorders (ADHD)**

Anche in questo caso si tratta di una patologia diffusa, soprattutto negli Stati Uniti, e debilitante, il cui trattamento farmacologico con metilfenidato, un inibitore dei trasportatori della dopamina a livello centrale, sembra essere d'elezione. Studi PET hanno messo in evidenza un disturbo dopaminergico nella ADHD, quali ad esempio un anomalo accumulo di [<sup>18</sup>F]-DOPA a livello mesencefalico e dei trasportatori di dopamina.

Mediante PET e [<sup>11</sup>C]-Raclopride è stato recentemente possibile dimostrare che dosi terapeutiche di metilfenidato in soggetti con ADHD aumentano il release di dopamina endogena in maniera significativa a livello striatale, come misurato da una riduzione del legame di [<sup>11</sup>C]-Raclopride a tali recettori. Quindi, il metilfenidato potrebbe agire in questi pazienti aumentando il release di dopamina a livello sinaptico, contrapponendosi così all'opposta azione dei trasportatori di dopamina, aumentati in ADHD, che invece diminuirebbero i livelli di dopamina extracellulare a livello sinaptico.

#### **4.3.3 Disturbi dell'apprendimento**

Numerosi studi PET di attivazione hanno permesso di evidenziare anomalie caratteristiche in pazienti con dislessia. In particolare, un circuito che connette aree dell'emisfero sinistro posteriore (quella temporo-parietale con quella occipito-temporale) sembra essere funzionalmente alterato in questi pazienti.

Questi dati sono confermati da numerosi lavori ed essenzialmente dimostrano che in pazienti dislessici esiste una ridotta connettività fra le aree anteriori e posteriori del linguaggio.

### **4.4 PET e SPECT in oncologia**

La tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto sono le indagini anatomico-morfologiche di scelta per la localizzazione della neoplasia; l'angio-RM è considerata la modalità d'elezione per la diagnosi di tumore cerebrale raggiungendo il 100% d'accuratezza diagnostica. Tuttavia, queste tecniche spesso falliscono nel caratterizzare la neoplasia, nell'individuare il grado istologico e nel definirne la reale estensione. Inoltre, gli effetti della terapia, che dovrebbero essere valutati impiegando le stesse tecniche utilizzate nella valutazione pretrattamento, non sono accuratamente studiati con l'imaging morfologico. TC e RM, infatti, non sono in grado di differenziare le recidive di malattie dalla radio-necrosi o dalla gliosi. In particolare il tumore residuo e le modificazioni post-trattamento hanno lo stesso "contrast enhancement"; la radio-necrosi può provocare la distruzione della barriera emato-encefalica, edema e disfunzione corticale, segni che sono difficilmente distinguibili dalla ripresa di malattia; specifiche modificazioni indotte dopo l'applicazione da agenti biologicamente attivi (terapia genica, tossine, etc.) sono di difficile determinazione.

La SPECT e la PET in relazione al tracciante impiegato, consentono di valutare e quantificare "in vivo" ed in maniera non invasiva numerosi parametri fisiopatologici. Esse forniscono informazioni sullo stato "metabolico-molecolare" della lesione, permettono una più accurata definizione della reale estensione della neoplasia, forniscono precise informazioni sulle parti biologicamente più "attive" del tumore necessarie per guidare la biopsia stereotassica e per indirizzare trattamenti terapeutici (radiante, farmacologico, genica, etc.). Nel follow-up, le tecniche di medicina nucleare

sono impiegate routinariamente, insieme alle tecniche anatomiche per la diagnosi differenziale fra recidiva e radionecrosi post-trattamento, per la valutazione precoce e tardiva della risposta terapeutica e per la prognosi.

I principali vantaggi della PET rispetto alla SPECT sono la miglior risoluzione spaziale del tomografo (5mm contro 8-10mm della gammacamera) e l'impiego di radionuclidi che sono isotopi di elementi normalmente presenti nell'organismo o analoghi di sostanze che partecipano a diversi processi metabolici.

#### 4.4.1 Esempi di tumori indagabili con metodica PET

La PET ha radicalmente modificato l'approccio alla stadiazione e il *follow-up* dei pazienti affetti dalle più frequenti patologie neoplastiche (polmone, mammella, colon-retto, ovaio, linfoma, melanoma, prostata). Infatti, grazie alla PET è possibile definire un quadro clinico e stabilire lo stadio della malattia in modo più preciso, limitando il numero di procedure diagnostiche invasive. In particolare, l'utilizzo della PET con traccianti specifici per la misura del metabolismo cellulare tumorale permette di valutare:

- grado di aggressività del tumore;
- presenza e distribuzione delle metastasi a distanza;
- effetto di trattamenti chemio e/o radioterapici sulla vitalità del tumore;
- diagnosi differenziale tra recidiva tumorale e necrosi da terapia radiante.

Numerosi studi hanno dimostrato che il tessuto neoplastico in rapida crescita utilizza il glucosio come substrato a fini energetici. Lo studio PET con l'impiego di un tracciante analogo del glucosio, il fluorodesossiglucosio marcato con il fluoro-18 ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ), indaga il metabolismo glucidico del tessuto neoplastico *in vivo* e in modo non invasivo. Uno studio PET con  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ , condotto con tecnica *total-body*, può contribuire a modificare significativamente l'approccio terapeutico al paziente oncologico, consentendo l'identificazione anche di lesioni neoplastiche a distanza dalla sede primitiva.

In **oncologia cerebrale** la PET con  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  è capace di differenziare tra neoplasie a basso ed ad alto grado di malignità ed è utile nella diagnosi differenziale tra recidiva tumorale e fibrosi (cicatrici) post trattamento.

La prognosi è tanto peggiore quanto più esso viene captato dal tessuto tumorale. Altri radiofarmaci utilizzati sono la  $[^{11}\text{C}]$  Metionina e la  $[^{11}\text{C}]$  Timidina, soprattutto per differenziare masse neoplastiche da masse flogistiche (infiammatorie), oppure l'acqua marcata con Ossigeno 15 per verificare la funzionalità della corteccia cerebrale prima di interventi di neurochirurgia, oppure per la localizzazione di lesioni ad alta attività metabolica per l'esecuzione di biopsie.

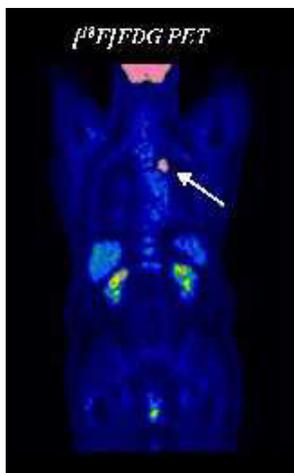
Pazienti operati per asportazione di neoplasie cerebrali ed indirizzati alla terapia radiante possono presentare, nella sede dell'intervento, alterazioni morfologiche, documentate all'esame TC e/o RM. Tale riscontro risulta di difficile interpretazione in quanto può trattarsi di ripresa di malattia o essere il semplice effetto della radioterapia. In questi casi, la documentazione di un aumentato metabolismo glucidico in sede di lesione dubbia dopo intervento o trattamento radioterapico indicherà correttamente la presenza di recidiva neoplastica.

Il **tumore polmonare**, uno dei tumori più diffusi nei paesi industrializzati, può presentarsi come un nodulo solitario ed essere riconosciuto con le tecniche diagnostiche di *imaging* convenzionale (principalmente TAC), che hanno tuttavia un'accuratezza diagnostica limitata.

È dimostrato infatti che gli studi PET con  $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$  identificano lesioni maligne nel 96% dei casi. Inoltre, in pazienti con tumore polmonare noto, la stadiazione linfonodale con PET ha una sensibilità nell'identificare la presenza di malattia tra l'82% e il 100% e una specificità nel definirne la natura tra il 73% e il 100% (valori ben superiori alle altre tecniche di imaging morfologiche correntemente utilizzate).

La PET *total-body* può infine contribuire a modificare l'approccio terapeutico anche attraverso l'identificazione di lesioni metastatiche a distanza, non identificate da altre metodiche.

Le recidive possono essere loco-regionali oppure a distanza e solo nel 25% dei casi sono passibili d'intervento chirurgico. Le tecniche disponibili per la stadiazione e il riconoscimento delle recidive sono poco sensibili, poco precise e frequentemente determinano una sottostadiazione del paziente. Lo studio PET non solo permette di differenziare tra tessuto cicatriziale e recidiva locale, ma anche d'identificare l'unicità dell'eventuale recidiva locale ancora resecabile.



**Figura 4.12:** Tumore polmonare

Infine, i risultati di *trials* clinici hanno dimostrato che la PET è un valido strumento specialmente nella stadiazione e ristadiazione di pazienti con:

- **Carcinoma della mammella:** l'indagine PET è utile nella diagnosi differenziale tra nodulo benigno e maligno, nella stadiazione preoperatoria, per possibilità di evidenziare in maniera non invasiva l'interessamento metastatico dei linfonodi del cavo ascellare, nell'identificazione del linfonodo sentinella, nel follow-up e nella risposta al trattamento. Non è invece indicata per la diagnosi, a causa dell'elevato numero di falsi positivi legati a patologie benigne (malattia fibrocistica, adenomi filloidi). Utilizza il [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG.
- **Linfomi :** l'indagine PET è importante nel monitoraggio della terapia e nel follow-up con ristadiazione .
- **Neoplasie del distretto capo–collo e della tiroide:** la PET presenta una sensibilità dell' 88-100% nell'identificazione del tumore primitivo e delle metastasi ai linfonodi loco-regionali in pazienti con neoplasie del distretto capo-collo e del carcinoma tiroideo differenziato (papillare e follicolare). Utilizza il [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG.
- **Tumori del pancreas :** l'indagine PET serve per la diagnosi differenziale tra masse pancreatiche benigne e maligne, anche a carattere cistico; per l'identificazione della progressione metastatica della neoplasia, soprattutto a livello linfonodale e per la prognosi a lungo termine. Utilizza diversi tipi di radiofarmaco, oltre al [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG: [ $^{11}\text{C}$ ] Triptofano, [ $^{11}\text{C}$ ] Metionina, [ $^{15}\text{O}$ ] Acqua. Per i tumori neuroendocrini del pancreas (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, somatostinoma, Vip-oma), si utilizza il [ $^{11}\text{C}$ ] Idrossitriptofano, che è un precursore della serotonina. Fornisce informazioni sulla sede e sul numero delle lesioni tumorali.
- **Carcinoma dell'esofago:** per l'identificazione di metastasi ai linfonodi loco-regionali ed a distanza e per la conferma di inoperabilità si utilizza la PET con [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG.
- **Melanoma:** con la PET si indaga la stadiazione e il follow-up. Utilizza il [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG.
- **Neoplasie del sistema genitale ed urinario :** la PET è indicata per la stadiazione e il follow-up nei pazienti con tumori di rene, vescica, ovaio e testicolo.

Malgrado le difficoltà e le limitazioni con cui, a tutt'oggi, ci si deve confrontare per poter accedere a questa metodica diagnostica, la PET con  $^{18}\text{F}$ -fluoro-desossi-glucosio (FDG) ha dimostrato la sua

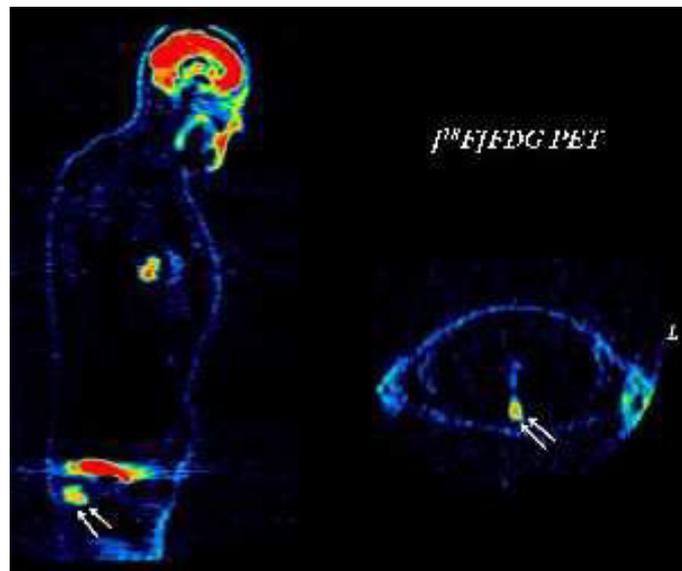
indiscutibile utilità nell'*iter* diagnostico delle neoplasie dell'apparato gastro-eneterico e in particolare del carcinoma colonrettale. Infatti, la PET con FDG, grazie alla capacità di questo radiofarmaco di concentrarsi nei tessuti ad elavato metabolismo, risulta essere la metodica di imaging più sensibile nello studio di queste forme tumorali.

Essa fornisce il massimo contributo nei seguenti momenti diagnostici, riportati in ordine di importanza:

1. **Diagnosi di recidive di carcinoma coloretale:** Secondo i più recenti protocolli diagnostici internazionali la PET whole-body con FDG dovrebbe essere utilizzata come prima procedura di imaging quando si sospetti una recidiva di carcinoma coloretale (segni clinici, aumento del CEA sierico).

2. **Stadiazione preoperatoria di recidive di tumore coloretale:** Con questa indicazione l'indagine (grazie alla sua capacità di rilevare eventuali metastasi) avrebbe prevalentemente lo scopo di ridurre i costi di reinterventi inutili (in termini sia economici sia di sofferenze per il paziente).

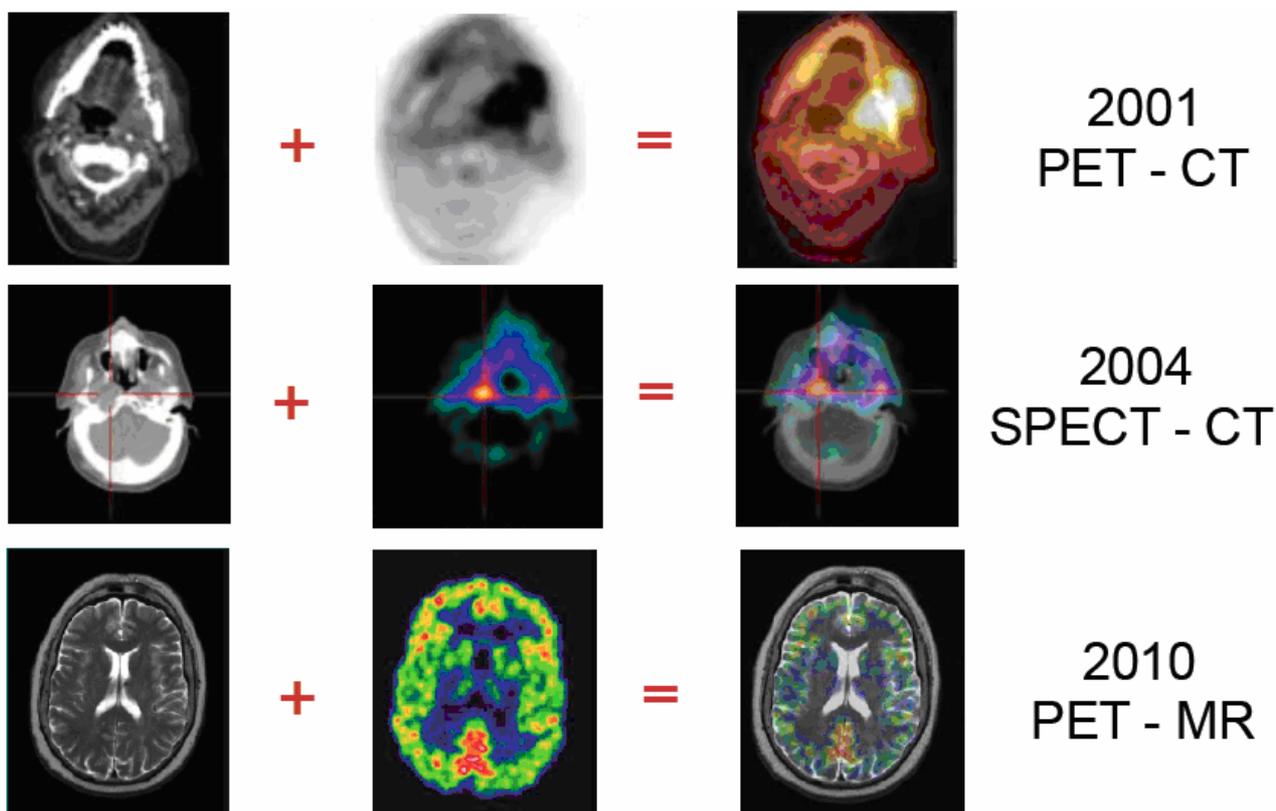
3. **Stadiazione preoperatoria di una neoplasia maligna primitiva:** Utile, come metodica di secondo livello, quando le altre tradizionali indagini di imaging morfologico non diano risultati conclusivi, specie per la ricerca precoce di metastasi epatiche.



**Figura 4.13:** Tumore del colon-retto

## Capitolo 5

### Modalità diagnostiche combinate: PET/CT, SPECT/CT, PET/RMN



Le varie tecniche di immagini presentano contenuti informativi spesso differenti: morfologici o funzionali. Si differenziano per livello di invasività, per costo, per le caratteristiche delle immagini acquisite, ad esempio in termini di risoluzione spaziale o temporale. Ciascuna metodica presenta peculiarità e limiti nel descrivere dal punto di vista spaziale e temporale lo stesso organo oggetto di studio. L'uso sinergico di immagini biomediche acquisite con modalità diverse si rivela un approccio efficace perché permette di superare in parte i limiti di ciascuna tecnica e di esaltarne i valori specifici.

All'inizio la fusione delle immagini avveniva per integrazione mentale. Gli studi anatomici e metabolici erano osservati fianco a fianco dal clinico che cercava di correlare le immagini nella sua mente. Era un processo economico, ma vi era una notevole variabilità interosservatore; inoltre il riconoscimento di anomalie dipendeva dall'abilità e dall'esperienza del medico.

Poi, con il progredire della tecnologia informatica, le immagini hanno iniziato ad essere correlate via software considerando i sistemi in esame o come rigidi o come sistemi deformabili. Se si considerano sistemi rigidi basati su caratteristiche geometriche (marker sfiduciali interni), secondo l'ipotesi che in studi multimodali dello stesso organo o distretto sia possibile individuare caratteristiche geometriche omologhe, si ha il vantaggio di ottenere registrazioni retrospettive che non richiedono vincoli. Se invece si considerano sistemi non rigidi o deformabili tramite programmi software prima si allineano aree di analoga densità delle due serie di dati, poi si deformano e si "stirano" le immagini funzionali (PET o SPECT) per adattarle alla forma dell'immagine anatomica e strutturale (CT o RM) con il vantaggio che all'apparenza non si hanno limitazioni o vincoli.

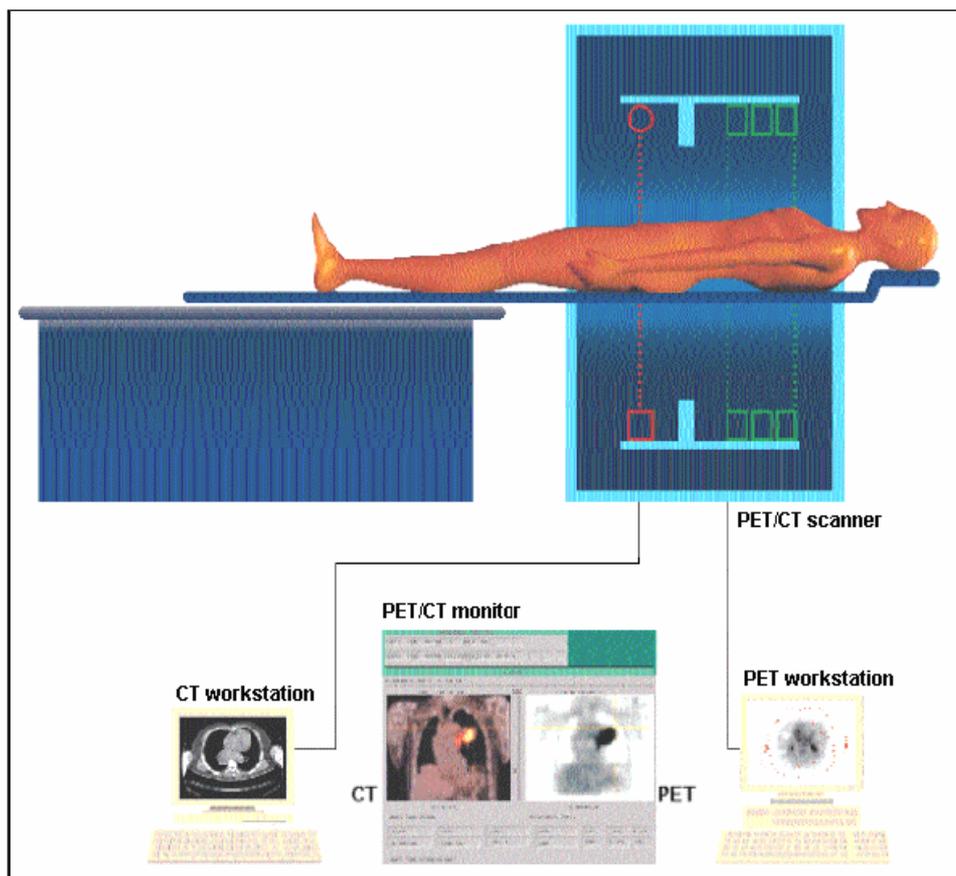
Ora si punta ad avere una integrazione hardware delle immagini, con il vantaggio che si hanno minime differenze di allineamento del paziente (stesso letto, stesso apparecchio, stesso momento) e il medesimo sistema di coordinate spaziali. *Fusion imaging* è il nome di una nuova tecnica altamente specializzata frutto dei progressi tecnologici in ambito della diagnostica per immagini. Tale tecnica si serve di particolari software per unire immagini anatomiche e funzionali e fornisce livelli di precisione precedentemente irraggiungibili nell'individuazione di patologie come tumori, morbo di Alzheimer e disturbi neurali. Le modalità di imaging ibride quali la tomografia a emissione di positroni/tomografia assiale computerizzata (PET/CT) e la tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli/tomografia assiale computerizzata (SPECT/CT) stanno rivoluzionando il campo della diagnostica per immagini.

La TAC fornisce una accurata visualizzazione anatomica di sezioni trasversali del corpo umano, e consente di individuare neoplasie che abbiano già causato delle alterazioni morfologiche di un tessuto o di un organo; la PET o la SPECT consentono l'individuazione di alterazioni di tipo metabolico, caratteristiche soprattutto dei tumori.

TAC e Risonanza Magnetica forniscono preziose immagini morfologiche, ma non possono chiarire la natura di una lesione. La PET CT, essendo un esame prevalentemente funzionale, consente di definire in termini di metabolismo cellulare la natura di una lesione.

## 5.1 PET/CT

### 5.1.1 Aspetti generali

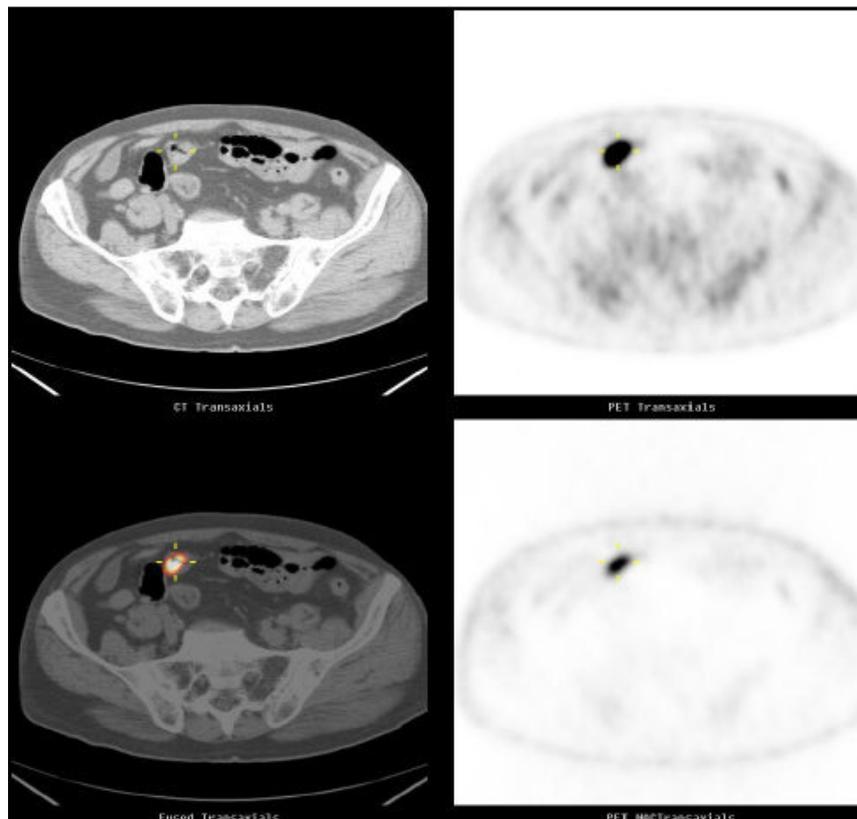


**Figura 5.2:** Esempio di tomografo PET/CT

La PET/CT (Positron Emission Tomography/Computed Tomography) è uno degli strumenti diagnostici più innovativi, che sta conoscendo sempre maggiori consensi tra i clinici per le diverse applicazioni diagnostiche. La scansione PET/CT è un semplice esame sicuro e indolore che radiologi e medici di medicina nucleare eseguono ormai da molti anni. Questo esame genera una serie di immagini ed è in grado di rilevare numerose condizioni, che rimangono invece invisibili nelle radiografie convenzionali o nelle scansioni di medicina nucleare.

La scansione PET/CT è composta di due parti: la scansione CT, per la rilevazione e correzione delle attenuazioni, e la scansione PET. Durante la scansione CT, un fascio sottile di raggi X viene fatto convergere su una parte specifica del corpo, per esempio la testa, il torace, il fegato, la milza, il pancreas, le ghiandole surrenali, i reni o la spina dorsale. Il tubo radiogeno si muove rapidamente in modo circolare, consentendo la generazione di più immagini da diverse angolazioni per creare un'immagine della sezione trasversale. Il fascio di raggi X viene catturato da un rivelatore elettronico che registra le informazioni e le trasmette a un computer. Durante la scansione PET, dei rilevatori elettronici assorbono dal corpo del paziente le radiazioni emesse da radiofarmaci iniettati in precedenza. Il computer analizza le informazioni e genera un'immagine su un monitor con una rappresentazione volumetrica dell'organo esaminato. Durante alcune scansioni PET/CT, viene usato un mezzo di contrasto (comunemente chiamato "colorante") per delineare i vasi sanguigni o mettere in risalto gli organi del corpo (per esempio fegato e reni) per riuscire a vederli più facilmente.

L'esame mediante la PET/CT permette di individuare estensione e localizzazione della patologia e contestualmente pianificare anche i trattamenti radioterapici. Integrandosi perfettamente con i sistemi di radioterapia oncologica (Micromultileaf, Cyberknife, Tomotherapy), la PET/CT consente di predisporre tempestivamente piani di trattamento ottimizzati per irradiare selettivamente i tessuti tumorali metabolicamente attivi, risparmiando al massimo i tessuti sani.



**Figura 5.2**

Mediante i radioisotopi è quindi possibile esplorare il metabolismo cellulare che spesso nelle cellule tumorali si differenzia da quello del tessuto normale. Ne consegue che il principale impiego

della PET è nello studio dei tumori, per precisarne la natura e l'estensione o per differenziarli da altre malattie, anche quando questo non sia possibile con altre indagini.

La Tomografia per Emissione di Positroni (PET) con FDG F-18 consente di studiare qualitativamente ed anche in modo quantitativo il metabolismo del glucosio dei tessuti e di identificare le lesioni neoplastiche come aree ipermetaboliche. La precisa localizzazione ed interpretazione delle lesioni ipermetaboliche ed anche l'individuazione di aree di aumentata concentrazione radioattiva non patologiche, ma fisiologiche può risultare talvolta difficoltosa per la scarsità di informazioni anatomiche che è in grado di fornire l'indagine PET. Ciò ha determinato un crescente interesse verso la possibilità di integrare le informazioni metaboliche della PET con le informazioni anatomiche e strutturali fornite dalle altre metodiche di imaging ed in particolare dalla CT, con lo scopo di ottenere un ulteriore aumento della accuratezza diagnostica. Questa necessità di integrare le informazioni è avvertita con maggior frequenza quando i reperti riguardano alcuni distretti corporei, che presentano una particolare complessità anatomica, come la regione del capo-collo, il mediastino e lo scavo pelvico.

Sono disponibili sul mercato diverse apparecchiature PET/CT con caratteristiche diverse. La combinazione PET/CT garantisce risultati migliori rispetto alla PET o alla CT, in quanto offre una localizzazione più precisa dell'uptake di fluorodeossiglucosio, distingue l'uptake fisico da quello patologico e rende possibile un miglioramento del monitoraggio della cura.

Fra gli altri vantaggi significativi della combinazione PET/CT vi sono ad esempio una migliore precisione della diagnosi, una più accurata pianificazione della cura e una migliore valutazione della risposta come anche metodi più efficienti di biopsia guidata. Questa modalità di imaging è utile in particolare per nuove indicazioni e applicazioni che, se condotte unicamente con modalità PET piuttosto che CT e con un allineamento successivo delle immagini, non produrrebbero risultati soddisfacenti. Per quanto al momento non siano disponibili precise linee guida per quanto concerne l'impiego elettivo della PET/CT, si può affermare che la PET/CT risulta certamente vantaggiosa nello studio dei distretti corporei di notevole complessità anatomica e quando la normale anatomia è sovvertita in seguito ad interventi chirurgici o a trattamenti radioterapici. Le indicazioni sopra indicate non esauriscono certamente altre possibili indicazioni della PET/CT che riguardano ad esempio tutte le situazioni in cui è necessario verificare se la lesione ipermetabolica interessa la parete costale o è riferibile ad una lesione pleurica o polmonare corticale o se un reperto di sospetta lesione in sede addominale è da riferirsi ad un linfonodo mesenteriale oppure ad attività fisiologica intestinale.

Poiché non risulta possibile stabilire con certezza quale sarà l'effettivo contributo della localizzazione anatomica della lesione ipermetabolica, è evidente che sarebbe auspicabile poter effettuare il maggior numero possibile di esami con metodica PET/CT. A tale riguardo si può ritenere che se un centro PET deve disporre di un unico tomografo è opportuno che si orienti verso l'acquisizione di un tomografo PET/CT, mentre chi dispone di due o più tomografi può organizzare l'attività in modo da poter effettuare, dopo un'indagine PET, un eventuale acquisizione mirata aggiuntiva con il tomografo PET/CT, qualora siano presenti reperti di difficile interpretazione in determinati distretti corporei.

Anche alcuni settori ancora in fase di sviluppo e ricerca richiedono obbligatoriamente l'utilizzazione della PET/CT. Ciò riguarda in particolare la gestione dei piani di radioterapia, l'esecuzione di esami PET con radiofarmaci marcati con  $^{11}\text{C}$  nella valutazione del carcinoma prostatico e dei tumori cerebrali operati e/o irradiati.

### **5.1.2 Prospettive di sviluppo della PET/CT**

La disponibilità di tomografi PET/CT apre nuove prospettive di sviluppo dell'imaging metabolico. Si rende possibile infatti affrontare problematiche diagnostiche che erano precluse disponendo solo dei tomografi PET e quindi soltanto delle immagini metaboliche. Ciò riguarda in particolare l'impiego della Colina  $^{11}\text{C}$  nello studio del Ca prostatico sia per quanto concerne la

valutazione di ripresa di malattia, quando le indagini convenzionali risultano dubbie o non conclusive, sia nei casi di elevata probabilità di Ca prostatico con valori elevati di PSA nei quali ripetuti prelievi biotici risultano negativi. La disponibilità di immagini di fusione metaboliche ed anatomiche aumenta in modo decisivo la capacità di precisa localizzazione delle lesioni e quindi di una loro corretta descrizione ed interpretazione.

Il mieloma multiplo, affezione che attualmente ha presentato enormi progressi per quanto riguarda le possibilità terapeutiche e quindi le percentuali di guarigione o di lunga sopravvivenza, trova nella PET/CT un'indagine in grado di valutare globalmente lo stato di attività delle lesioni ossee e/o la dimostrazione di lesioni extra-ossee con una definizione molto precisa della sede e dell'estensione delle alterazioni. In varie affezioni neoplastiche, quali il Ca mammario, il Ca ovarico ed il Ca del colon-retto, l'attuale disponibilità di diversi protocolli terapeutici in caso di ripresa di malattia rende di particolare interesse l'impiego della PET/CT per una precoce valutazione dell'efficacia della chemioterapia e quindi della identificazione dei pazienti rispondenti e di quelli non rispondenti al trattamento. I tumori del capo-collo, soprattutto in una valutazione dopo chemioterapia e/o radioterapia, trovano nell'indagine PET/CT con FDG F-18 o preferibilmente con Metionina C-11 una metodica estremamente utile per valutare precocemente la risposta alla terapia. La PET/CT con utilizzazione della metionina permette una più precisa valutazione di malattia residua o di ripresa di malattia nei glioblastomi cerebrali dopo terapia chirurgica e/o radiante.

Molto importante appare infine il contributo della PET/CT per quanto concerne i piani di trattamento radioterapico, permettendo l'individuazione di lesioni aggiuntive rispetto a quelle segnalate dall'imaging convenzionale o la precisazione della componente fibrosa o necrotica nell'ambito delle lesioni. Queste informazioni consentono in una percentuale elevata dei casi di modificare opportunamente il piano di trattamento ampliando o riducendo opportunamente i campi di irradiazione o modificando l'entità della dose somministrata.

### **5.1.3 Problemi metodologici riguardanti la PET/CT**

È stata rivolta particolare attenzione ad alcuni aspetti metodologici che riguardano l'acquisizione delle immagini trasmissive per ottimizzare la qualità delle immagini di fusione ed evitare artefatti, che possono rendere difficile l'interpretazione di lesioni situate in sede immediatamente sopra o sotto il diaframma. In particolare i movimenti respiratori durante l'acquisizione delle immagini trasmissive possono determinare fastidiosi artefatti.

La difficoltà nasce dal fatto che la CT ottenuta in una condizione di apnea dopo massima espirazione o di apnea dopo massima inspirazione non può corrispondere alla situazione che si determina nell'acquisizione PET che ha una durata di vari minuti nei quali il paziente respira normalmente.

Viene pertanto suggerito di effettuare la scansione CT con un'apnea dopo una normale espirazione. Nonostante tali accorgimenti, va tenuto presente che non è infrequente osservare artefatti soprattutto alle basi polmonari derivanti da una diversa entità dei movimenti diaframmatici.

Un'altra problematica oggetto ancora di discussione riguarda i vantaggi che potrebbero derivare dalla somministrazione di mezzi di contrasto baritati per la visualizzazione delle anse intestinali o di mezzi di contrasto iodati per la migliore visualizzazione e riconoscimento di alcune strutture ed in particolare delle strutture vascolari. A tale riguardo è evidente che in ogni caso occorre scegliere a priori le situazioni in cui fare ricorso alla somministrazione di mezzi di contrasto che richiedono tempi prestabiliti per opacizzare le anse del tenue o del colon. L'utilità appare limitata a casi particolari in cui sia necessario localizzare reperti di linfonodi mesenteriali adesi alle anse intestinali e quindi di difficile interpretazione.

Per quanto riguarda la somministrazione di mezzi di contrasto iodati va precisato che le scansioni andrebbero comunque eseguite dopo l'esecuzione dell'acquisizione PET. Questa procedura che richiede una stretta collaborazione fra il medico nucleare ed il medico radiologo può trovare utilizzazione nella pratica clinica solo in casi predeterminati a priori nei quali la visualizzazione dei

vasi ed il riconoscimento delle strutture anatomiche presenti un particolare interesse come ad esempio nel caso dei tumori del capo-collo soprattutto dopo terapia chirurgica e/o radiante.

## 5.2 SPECT/CT

### 5.2.1 Aspetti generali

L'impiego di sistemi ibridi SPECT/CT è un metodo più diretto (e più accurato) per combinare l'informazione funzionale fornita dalle immagini SPECT con quella anatomica fornita dalle immagini CT. Un ulteriore vantaggio è quello di poter utilizzare le immagini trasmissive della CT per effettuare la correzione per l'attenuazione delle immagini SPECT.

La combinazione SPECT con scanner CT ad alta potenza sta trovando applicazione in molti ambiti clinici e di ricerca come ad esempio negli studi su piccoli animali in vivo e nelle angiografie CT nel reparto del pronto soccorso. I ricercatori si stanno già occupando di nuovi tipi di traccianti mirati a individuare tumori al cervello, alla tiroide, alla prostata, al seno, ai polmoni, alle ovaie, ai reni e al fegato oltre ad altri problemi cardiaci o ossei. Combinare gli scanner CT ad alta velocità con l'elevato livello di definizione dei processi patologici della SPECT, si possono fare dei progressi nel campo della mappatura e della localizzazione anatomica. In modo più significativo, la correzione dell'attenuazione della CT riduce significativamente i problemi di distorsione e di degradazione che si verificano solitamente con i metodi basati sul radionuclide. La combinazione SPECT/CT si è inoltre rivelata essere estremamente efficace nell'analisi di pazienti affetti da tumori neuroendocrini.



**Figura 5.3:** esempio di tomografo SPECT/CT

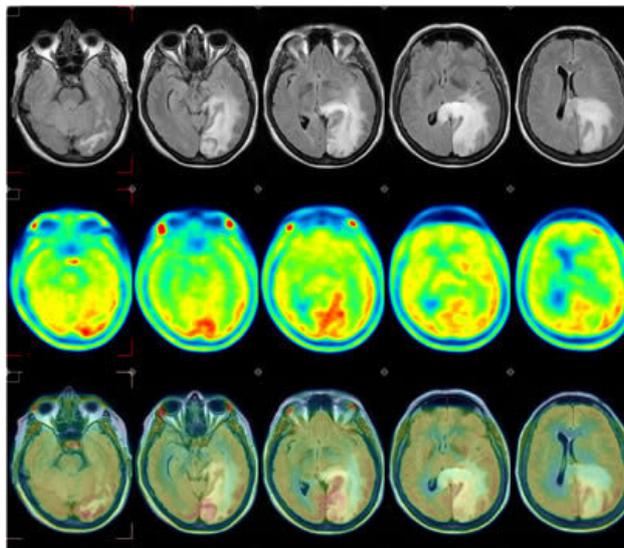
### 5.2.2 Prospettive di sviluppo della SPECT/CT

Alcuni ricercatori dell'Università romana di Tor Vergata hanno intrapreso uno studio nel tentativo di identificare le future applicazioni dell'imaging SPECT/CT. I risultati dello studio hanno dimostrato che questo tipo di imaging ibrido può aumentare la specificità della SPECT, incidendo così sulla scelta della cura e tralasciando terapie inutili grazie all'esclusione o all'identificazione di lesioni maligne precedentemente sconosciute. Se la combinazione dei dati FDG-PET e CT si è rivelata essere una strategia positiva per le fasi di diagnosi, stadiazione e follow-up dei tumori, anche la tecnologia SPECT/CT ha un grande potenziale per l'imaging oncologico. La SPECT/CT

può ad esempio essere un'eccellente alternativa nei casi in cui le strutture sanitarie non possano permettersi l'applicazione della tecnologia FDG che è costosa e di breve durata. I traccianti SPECT sono spesso più efficienti, facili da ottenere e, per alcune tipologie tumorali, più precisi rispetto alla tecnica FDG. I ricercatori del Policlinico universitario di Zurigo hanno cercato di mettere a confronto la precisione di materiale CT elicoidale contrast-enhanced da solo con la precisione fornita da PET/CT coregistrate e SPECT/CT coregistrate. Tutto ciò allo scopo di determinare come queste diverse modalità si pongano rispetto all'individuazione di aggressioni ossee in pazienti per cui è stato previsto un intervento chirurgico. Il risultato delle loro ricerche dimostra che la CT per il confronto e la PET/CT sono migliori rispetto alla SPECT/CT nell'identificare l'aggressione alle ossa mandibolari e mascellari in quei pazienti affetti da tumore della cavità orale. Mentre i risultati della PET/CT e quelli della CT contrast-enhanced erano confrontabili tra di loro, la PET/CT ha riscontrato livelli di sensibilità più elevati e la CT contrast-enhanced ha avuto i risultati più elevati rispetto agli altri test di imaging in termini di più alta specificità. Al Policlinico universitario Charité di Berlino, alcuni ricercatori hanno condotto degli esperimenti servendosi dell'imaging SPECT con un derivato sintetico dell'aminoacido metionina, la iodometiltirosina (IMT) come alternativa alla MET-PET. Hanno scoperto che questa combinazione possiede un grande potenziale clinico nel diagnosticare frequenti carcinomi alla testa e al collo.

## 5.3 PET/RMN

### 5.3.1 Aspetti generali



**Figura 5.4:** Immagini del cranio raffiguranti un glioma di basso grado effettuate con RMN (in alto), PET con  $^{11}\text{C}$ -metionina (al centro) e PET/RMN (in basso)

Delle tre modalità diagnostiche ibride che illustriamo in questo capitolo, la PET/RMN è quella di concezione più recente e anche quella che consente un'integrazione più affidabile fra immagine morfologica RMN e immagine funzionale PET, proprio per la natura stessa della RMN, che consente di mettere in evidenza i tessuti molli, oltre alle ossa, e quindi di conoscere esattamente l'ambiente fisiologico all'interno del quale il radiofarmaco può muoversi più in generale quali tessuti interessa il suo passaggio, molto meglio che con un esame CT; inoltre, avendo un'immagine quasi perfetta dei tessuti d'analisi con la RMN, la si può sfruttare per correggere via software vari artefatti presenti tipicamente nell'immagine PET, soprattutto l'effetto volume parziale, o addirittura di sfruttare l'immagine RMN come modello per gli algoritmi di ricostruzione iterativa che

formeranno l'immagine PET, anche in questo caso con risultati migliori, in prospettiva, rispetto al caso in cui sfruttassimo un'immagine CT.

Inoltre, si è resa possibile l'acquisizione simultanea o quasi-simultanea PET/RMN, che riduce gli artefatti da movimento casuale del paziente a livelli trascurabili e consente, nell'applicazione su neonati, di non utilizzare sedativi, assolutamente necessari per l'effettuazione dei due esami in sequenza.

La realizzazione di un esame PET/RMN in simultanea richiede però che i due scanner siano in un unico gantry, e quindi anche che lo scanner PET sia costruito in modo tale da poter funzionare correttamente anche in presenza dei forti campi magnetici sfruttati in RMN. Le componenti strumentali di un tomografo PET possono "sopravvivere" e funzionare correttamente in presenza di questi forti campi magnetici? La risposta è no, è il punto più sensibile sono i tubi fotomoltiplicatori, che non funzionano se sottoposti a forti campi magnetici, poiché questi ultimi deviano il fascio di elettroni che si crea all'interno dei PMT, rendendo vana la conversione dell'impulso di luce proveniente dagli scintillatori. La prima soluzione adottata, in un prototipo di PET/RMN per analisi su ratti, è singolare: separare i PMT dai cristalli scintillatori, ponendoli al di fuori della camera magnetizzata, ma mantenendoli in collegamento reciproco con cavi in fibra ottica; in questo caso, l'unico limite alla realizzazione è dato dall'attenuazione imposta dai cavi in fibra ottica agli impulsi di luce, a cui i dimensionamenti progettuali devono fare riferimento.

Un altro effetto da considerare, sotto forti campi magnetici, è la riduzione dei range dei positroni, che comporta il loro annichilamento a distanze più brevi dal punto in cui vengono emessi e quindi la registrazione di una LOR più vicina al punto di generazione e quindi che porta informazioni più "veritiere" per ricostruire l'immagine PET. È un evidente vantaggio, ma si ottiene un effetto significativo in questo senso solo con campi relativamente forti (5-10 T) e sfruttando nuclei che emettono positroni ad elevata energia, come  $^{15}O$  e  $^{68}Ga$ , che però non vengono usati comunemente come radiotraccianti in PET. Tuttavia, in prototipi PET/RMN con risoluzione altissima (1 mm) e campi da 7 T, questo effetto ha migliorato ulteriormente la risoluzione, superando anche i limiti imposti dal range positronico. Inoltre, sembra che i campi magnetici riducano anche la resa luminosa degli scintillatori.

Se i problemi che l'assetto per la diagnostica RMN può comportare alla componente PET della PET/RMN si pongono in maniera assolutamente preminente, i problemi in senso inverso, a seguito delle dovute sperimentazioni, sono molto meno rilevanti: già dai primi prototipi, infatti, la scansione PET/RMN in simultanea non ha inficiato in alcun modo la qualità dell'immagine RMN, nemmeno nel momento in cui venivano usati impulsi in radiofrequenza in sequenze più rapide.

La principale soluzione al problema dei fotomoltiplicatori in campo magnetico consiste oggi nella loro sostituzione con diodi APD ("*avalanche photodiodes*", fotodiodi a valanga, *NdR*), opportunamente schermati contro i campi magnetici. Questi diodi sono progettati per ricoprire *in toto* le funzioni dei fotomoltiplicatori che sostituiscono: essi sono infatti fotodiodi, cioè diodi capaci di ricevere determinate lunghezze d'onda di luce, convertirle in segnale elettrico e amplificarle, e cioè di fare esattamente tutto quello che fanno i PMT, ma necessitano di schermature perché sono elementi in semiconduttore e quindi più "leggeri" dei PMT.

### 5.3.2 Prospettive di sviluppo della PET/RMN

Al giorno d'oggi sono in commercio solo 2 modelli di apparecchiature PET/RMN integrate, con caratteristiche molto diverse:

- un modello Philips, progettato per l'analisi sequenziale e perciò dotato di un unico lettino tra 2 gantry, uno per la PET, che integra l'analisi TOF, e uno per la RMN. Questo apparecchio richiede spazi ampi per l'installazione, permette di eseguire esami "doppi" e quindi anche molto lunghi; a causa del necessario riposizionamento del paziente, ha un certo rischio di errore nella corrispondenza fra le immagini PET e RMN ed è anche più sensibile agli artefatti

da movimento, soprattutto periodico. Infine, questo modello non consente l'integrazione delle analisi PET e fMR (risonanza magnetica funzionale, *NdR*);

- un modello Siemens, progettato per l'analisi simultanea, che sarà illustrato alla fine del capitolo.

Risolto o quasi il problema dei fotomoltiplicatori, oggi il problema più grande sembra riguardare i metodi di correzione dell'attenuazione nell'immagine PET, poiché non ci sono dati affidabili su cui orientarsi per creare, usando i dati ricavati dalle immagini RMN, una mappa densitometrica che consenta la correzione dell'attenuazione come avviene nella PET/CT. Attualmente il problema si affronta con algoritmi di segmentazione dell'immagine RMN o sfruttando atlanti differenziati per distretto corporeo, con risultati simili su entrambi i versanti ma forse non ancora pienamente soddisfacenti.

Ulteriori sviluppi applicativi della modalità PET/RMN possono essere:

- utilizzo di marcatori *dual modality*, ossia associazione di nanoparticelle magnetiche ai radionuclidi in modo da poter effettuare rilevamenti funzionali con entrambe le tecniche di immagine integrate. Questa ipotesi è molto innovativa, ma ancora non se ne sono trovate applicazioni in cui fornisca un contributo significativo alla diagnosi per come è stata fatta fino ad oggi;
- mappatura del pH delle lesioni tumorali;
- sfruttamento nella RMN di molecole iperpolarizzate come mezzo di contrasto, in modo da caratterizzare il metabolismo tumorale in modo ancora più sofisticato;
- miglioramento degli studi dinamici con l'integrazione PET-RMN funzionale, possibilmente anche di TOF-PET;
- la sottoposizione a un basso livello di radiazioni ionizzanti in PET/RMN consente di abbassare i rischi derivanti da questo tipo di esposizione in esami ripetuti, per esempio con scopi di *follow-up* o monitoraggio della risposta alla terapia.

Infine, ancora non ci sono, nonostante tutto, studi che dimostrino chiaramente perché la PET/RMN dovrebbe diffondersi così largamente, considerando anche i suoi elevatissimi costi, in particolare a scapito della PET/CT, comunque assolutamente valida e già abbastanza affermata. In particolare, la PET/RMN resta ancora non di facile utilizzo nell'analisi dello scheletro e del parenchima polmonare, soprattutto per la mancanza, già discussa, di metodiche chiare e sufficientemente efficaci per la correzione dell'attenuazione nell'immagine PET di questi compartimenti; inoltre, non è stato nemmeno dimostrato se la PET/RMN sia migliore della PET/CT, sfruttando in entrambe radiofarmaci diversi dal  $^{18}F$ -FDG.

In ogni caso, la PET/RMN ha iniziato la propria diffusione solo negli ultimi anni, e quindi in un periodo di grande crisi – non è un caso che ce ne siano solo 4 in Europa, di cui una in Italia – e si prevede di contenere lo svantaggio economico derivante dalla sua acquisizione sostituendola alla RMN convenzionale, nelle strutture in cui questa è presente, in modo tale da sfruttare il tomografo PET/RMN sia per esami PET/RMN, sia per esami RMN convenzionali, col vantaggio di dover così mantenere un unico ambiente dedicato alla diagnostica RMN, aspetto non da poco in quanto questo non comporterebbe, in una struttura che già ospita un tomografo RMN, di effettuare impegnative modifiche architettoniche per acquisirne un secondo, seppur differente poiché PET/RMN. Tuttavia, quest'ultimo accorgimento potrebbe trovare in Italia ostacoli sul piano legislativo.

## 5.4 Esempi di apparecchiature già in uso

### 5.4.1 PET/CT SIEMENS BIOGRAPH 40

Biograph 40 è un innovativo sistema PET/CT di Siemens composto da un sistema PET (Tomografia ad Emissione di Positroni) e da una TAC a 40 strati. I sistemi ibridi come Biograph 40 combinano immagini funzionali ed anatomiche in un'unica apparecchiatura, fornendo tutte le

informazioni necessarie per la diagnosi e la successiva terapia in un'unica procedura non invasiva della durata di pochi minuti. La velocità di rotazione di 0,37 secondi e la risoluzione spaziale di 0,6 mm della TAC a 40 strati integrata nel sistema Biograph 40, consentono di ottenere un dettaglio anatomico sempre maggiore fornendo al clinico dati e informazioni sempre più precise, che permettono di evidenziare anche le più piccole aree di interesse sottoposte ad esame. Con Biograph 40 oggi è finalmente possibile acquisire in meno di 15 minuti uno studio PET/CT TotalBody di elevatissima qualità in termini di statistica, contrasto e definizione spaziale.



**Figura 5.5:** tomografo PET/CT SIEMENS BIOGRAPH 40

#### **5.4.2 SPECT/CT SIEMENS SYMBIA T2**



**Figura 5.6:** tomografo SPECT/CT SIEMENS SYMBIA T2

Symbia T2 è uno dei primi sistemi installati in Italia in grado di combinare l'eccellente accuratezza diagnostica delle immagini funzionali ottenute con un sistema SPECT con il dettaglio anatomico fornito da una TAC multistrato.

Utilizzata in Medicina Nucleare, la tecnica SPECT permette di visualizzare il funzionamento degli organi e il metabolismo cellulare mediante l'utilizzo di sostanze radioattive specifiche – definite traccianti – somministrate al paziente in piccole dosi. Come risultato, i cambiamenti patologici possono essere rilevati a livello molecolare prima ancora che si evidenzino alterazioni delle strutture anatomiche visibili attraverso la TAC. Grazie a questa indagine è così possibile scoprire anche neoplasie allo stadio iniziale e quantificarne la gravità sulla base dell'analisi dell'attività delle cellule tumorali. Purtroppo la localizzazione della patologia è spesso complicata dalla mancanza di riferimenti anatomici fondamentali per una corretta diagnosi; a soddisfare questa necessità interviene la TAC volumetrica integrata nel sistema che in soli 15 secondi consente di identificare con estrema accuratezza la zona di attività con immagini ad altissima definizione.

#### 5.4.3 PET/RMN SIEMENS BIOGRAPH mMR

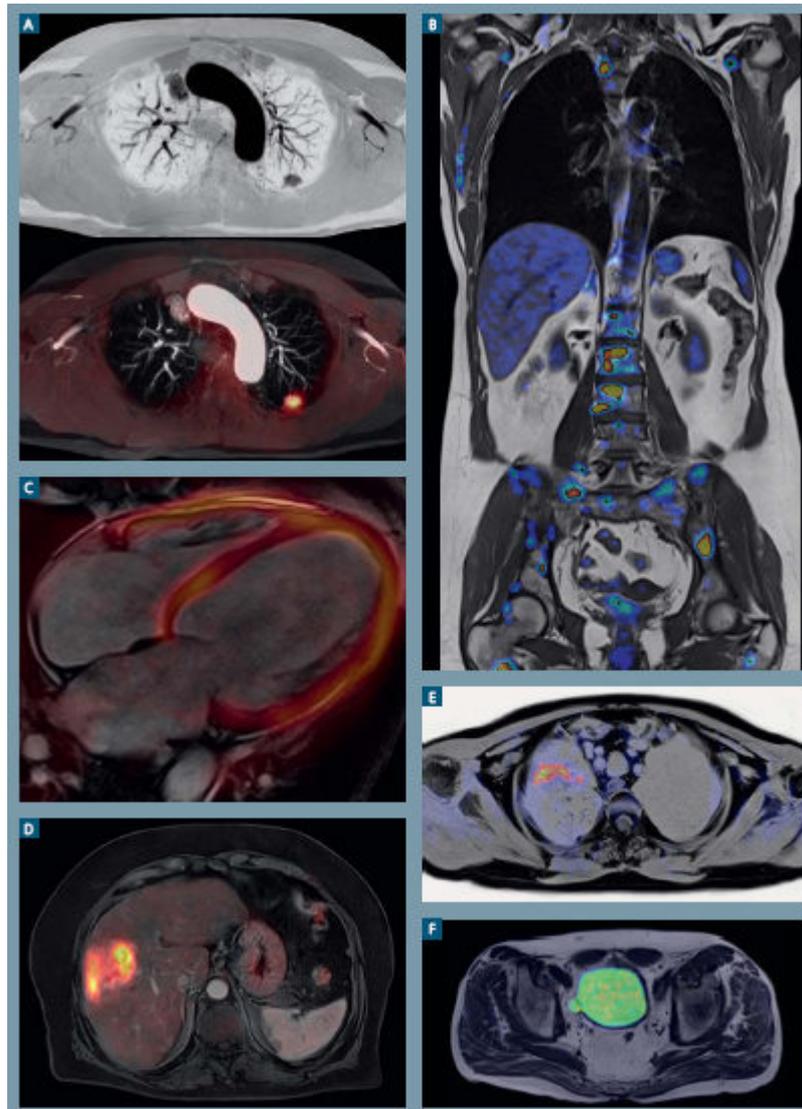


**Figura 5.7:** tomografo PET/RMN SIEMENS BIOGRAPH mMR

Questo tomografo è uno dei 2 modelli PET/RMN oggi in commercio ed è l'unico che consente l'acquisizione PET/RMN simultanea: questo comporta, oltre a un esame più breve rispetto a quanto necessario col tomografo concorrente, anche la mancanza di necessità di riposizionamenti del paziente e la creazione, data la coincidenza sia spaziale che temporale dei 2 esami, di una corrispondenza spaziotemporale e una localizzazione spaziale quasi perfetta nell'esame combinato. Inoltre, il Biograph mMr offre la possibilità di combinare le analisi PET e fMR; tuttavia, è molto costoso e non incorpora modalità TOF-PET. Di seguito alcune caratteristiche tecniche:

- campo magnetico statico sfruttato: 3T
- diametro interno gantry: 60 cm, lunghezza sistema: 199 cm, lunghezza magnete: 163 cm;
- peso sistema: 9 tonnellate, spazio minimo necessario: 33 m<sup>2</sup>;
- potenza gradienti: 45 mT/m, a 200 T/m·s;
- magnete: a superconduttore, con tecnologia "zero helium boil-off";
- rivelatori: cristalli LSO da 4x4x20 mm, risoluzione spaziale 4,4 mm (FWHM a 1 cm), FOV assiale di 258 mm.

Il gantry integrato include anche tutto il sistema di raffreddamento, sia del sistema PET che del sistema RMN. Il software di visualizzazione allegato, inoltre, fornisce non 2 dataset 3D separati, ma un unico dataset 3D che consente di ottenere già da subito immagini PET/RMN integrate. Il magnete a superconduttore porta a una maggiore uniformità di campo statico, e a questo si aggiunge un sistema particolarmente avanzato di sviluppo di radiofrequenze e gradienti. Il Biograph mMR è particolarmente indicato dal produttore per applicazioni in campo neurologico e oncologico. L'unico tomografo PET/RMN in Italia, in dotazione al centro SDN di Napoli, è proprio di questo modello.



**Figura 5.8:** esempi di immagini ottenuta col Biograph mMR

# Bibliografia

## Documenti e libri consultati

- 1) G. Valli, G. Coppini, "Bioimmagini", Patron Editore, Bologna 2002
- 2) Robert J. English, "SPECT: single photon emission computed tomography, a primer"
- 3) G. Pizzolato, A. Cagnin, M. Naccarato, F. Chierichetti, L. Battistin. *Le tecniche di imaging funzionale accessibili*. Dementia Update, Numero 12, Giugno 2002.
- 4) L. Guerrieri. *Correzione per l'effetto volume parziale nelle immagini emmissive in medicina nucleare*. Tesi di Laurea Specialistica, Facoltà di Ingegneria, Università degli Studi di Bologna, Dicembre 2006.
- 5) G. Pizzolato, M. Naccarato, R. Moretti. *Neuroimaging e disturbi comportamentali*. Clinica neurologica, Dipartimento di Medicina Clinica e Neurologia, Università di Trieste.
- 6) C. Messa, C. Gobbo, F. Fazio. *La tomografia a emissione di positroni in neuropsichiatria*. Prospettive in pediatria, cap. 31, pp. 321-328, 2001.
- 7) A. Antonimi, G. L. Colombo. *Il ruolo della SPECT in associazione a ioflupane nella diagnosi della Malattia di Parkinson: i risultati di un'esperienza*. *Farmeconomia e percorsi terapeutici*, 3 (3): pp. 125-133, 2002.
- 8) A. Antonimi. *La PET e la SPECT nella diagnosi differenziale della Malattia di Parkinson con i Parkinsonismi*. LIMPE – Pubblicazione Luglio 2000.
- 9) M. Larobina, A. Greco, A. Brunetti. *Sistemi di imaging PET/SPECT per piccoli animali*. *Notiziario di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare* – Febbraio 2006.
- 10) S. F. Cappa, D. Perani. *Correlati funzionali dei disturbi neuropsicologici delle demenze*. XXXVII Congresso SIN Supplement, 2006.
- 11) A. Varrone. *Importanza di una diagnosi precoce nella Malattia di Parkinson. La SPECT nella diagnosi precoce: specificità e sensibilità*. *Neurologic Science*, Vol. 26, pp.17-18, 2005.
- 12) E. M. Covelli, A. Brunetti, A. Di Lauro, P. Sullo, G. Mazzarella, E. Tedeschi, G. Belfiore. *Impatto clinico della correlazione fra imaging con [<sup>123</sup>I]-FP-CIT e la valutazione clinico-neurologica nel sospetto di malattia di Parkinson*. *La Radiologia Medica* 108: 417-425, 2004.
- 13) P. Perrone Filardi, A. Cuocolo, A. Peretta, G. Chiazzo, P. Costanzo, C. Marciano, P. Cesarano, A. Marzano, T. Losco, F. Marsico, A. Iorio, P. Gargiulo, D. Ruggiero, O. Scala, M. Chiariello. *Il ruolo della scintigrafia miocardica nella valutazione della cardiopatia ischemica*. *Monadi Arch Chest Dis* 2007; 68: 213-218.
- 14) Ugo Paolo Guerra, Flavio Nobili. *Spect e Pet in Neurologia*. Patron Editore, 2006.
- 15) Zang-Hee Cho, Joie P. Jones. *Foundations of Medical Imaging*, John Wiley & Sons, Inc., 1993
- 16) Emanuele Biondi, Claudio Cobelli. *Storia della Bioingegneria*. Patron Editore, 2001.
- 17) K. Kirk Shung, Michael B. Smith, Benjamin Tsui. *Principles of Medical Imaging*. Academic Press, Inc., 1992
- 18) Joseph D. Bronzino. *The Biomedical Engineering Handbook Second Edition*, Vol I.2000.
- 19) Lorenzo Rossano, *Bioingegneria Elettronica*. McGraw-Hill, 2006.

## Sitografia

- 1) <http://it.wikipedia.org/wiki/SPECT>
- 2) [http://en.wikipedia.org/wiki/Single-photon\\_emission\\_computed\\_tomography](http://en.wikipedia.org/wiki/Single-photon_emission_computed_tomography)
- 3) [http://lem.ch.unito.it/didattica/infochimica/2007\\_Tecnezio/spect.html](http://lem.ch.unito.it/didattica/infochimica/2007_Tecnezio/spect.html)
- 4) [http://en.wikipedia.org/wiki/Single-photon\\_emission\\_computed\\_tomography](http://en.wikipedia.org/wiki/Single-photon_emission_computed_tomography)
- 5) [http://en.wikipedia.org/wiki/Iterative\\_reconstruction](http://en.wikipedia.org/wiki/Iterative_reconstruction)

- 6) [http://en.wikipedia.org/wiki/Radon\\_transform](http://en.wikipedia.org/wiki/Radon_transform)
- 7) <http://it.wikipedia.org/wiki/Dinodo>
- 8) [http://it.wikipedia.org/wiki/Distribuzione\\_di\\_Poisson](http://it.wikipedia.org/wiki/Distribuzione_di_Poisson)
- 9) <http://it.wikipedia.org/wiki/Fotomoltiplicatore>
- 10) <http://it.wikipedia.org/wiki/Scintillatore>
- 11) [http://it.wikipedia.org/wiki/Gamma\\_camera](http://it.wikipedia.org/wiki/Gamma_camera)
- 12) [http://it.wikipedia.org/wiki/Medicina\\_nucleare](http://it.wikipedia.org/wiki/Medicina_nucleare)
- 13) <http://it.wikipedia.org/wiki/Radioattivit%C3%A0>
- 14) [http://it.wikipedia.org/wiki/Tomografia\\_a\\_emissione\\_di\\_positroni](http://it.wikipedia.org/wiki/Tomografia_a_emissione_di_positroni)
- 15) <http://it.wikipedia.org/wiki/Scintigrafia>
- 16) <http://140.164.12.17/iji/TOF-PET.pdf>
- 17) [http://bjr.birjournals.org/content/75/suppl\\_9/S53.full.pdf](http://bjr.birjournals.org/content/75/suppl_9/S53.full.pdf)
- 18) <http://www.gehealthcare.com>
- 19) <http://www.siemens.com>
- 20) <http://www.irmet.com>
- 21) <http://www.medinews.it>
- 22) <http://www.unipd.it>
- 23) <http://tech.snmjournals.org>
- 24) <http://www.psicologia.unito.it>
- 25) <http://www.df.unipi.it>
- 26) <http://www.neuroinf.it>
- 27) <http://www.parkinson-italia.it>
- 28) [http://www.aimn.it/pubblicazioni/notiziario/130125\\_corso\\_PET-RM.pdf](http://www.aimn.it/pubblicazioni/notiziario/130125_corso_PET-RM.pdf)
- 29) [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaetsa/up/AETSA\\_2006\\_F7\\_PETRM\\_eng.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaetsa/up/AETSA_2006_F7_PETRM_eng.pdf)
- 30) <http://www.tsrmbz.it/documenti/FisSan/Corsi/Presentazione%20Stromberg.pdf>
- 31) [http://it.wikipedia.org/wiki/Fotodiodo\\_a\\_valanga](http://it.wikipedia.org/wiki/Fotodiodo_a_valanga)