

Journal of Biomedical Practitioners

JBP

Periodico per le professioni biomediche a carattere tecnico - scientifico - professionale

Titolo articolo / Article title:

L'imaging dell'amiloide in PET: stato dell'arte e considerazioni tecniche.

Autori / Authors: Antonietta Arminio, Tommaso Prioreshi

Pagine / Pages: 205-221, N.1, Vol.6 - 2022

Submitted: 2 November 2022 – *Revised:* 11 November 2022 –

Accepted: 20 May 2022 – *Published:* 27 June 2022

Contatto autori / Corresponding author: Antonietta Arminio

arminio.antonieta@gmail.com



Opera distribuita con Licenza Creative Commons.
Attribuzione – Condividi allo stesso modo 4.0 Internazionale.

Open Access journal – www.ojs.unito.it/index.php/jbp – ISSN 2532-7925

Questa Rivista utilizza il [Font EasyReading®](https://www.easyreading.com/), carattere ad alta leggibilità, anche per i dislessici.

Periodico per le professioni biomediche e sanitarie a carattere tecnico - scientifico – professionale

Direttore responsabile/Editor in chief: Francesco Paolo SELLITTI

Direzione di redazione/Editorial management: Simone URIETTI, Elena DELLA CERRA

Comitato di redazione/Editorial team:

Editors: Mario CORIASCO, Sergio RABELLINO, Annamaria VERNONE,
Luciana GENNARI, Patrizia GNAGNARELLA, Alessandro
PIEDIMONTE, Luca CAMONI, Claudio POBBIATI, Ilenia STURA

Journal manager e ICT Admin: Simone URIETTI, Annamaria VERNONE

Book manager: Francesco P. SELLITTI

Graphic Design Editor: Mario CORIASCO, Sergio RABELLINO, Giuseppe MAMMOLO,
Francesco P. SELLITTI

Comitato scientifico/Scientific board:

Dott. Anna Rosa ACCORNERO
Prof. Roberto ALBERA
Dott. Massimo BACCEGA
Dott. Alberto BALDO
Prof. Nello BALOSSINO
Prof. Paolo BENNA
Prof. Mauro BERGUI
Dott. Salvatore BONANNO
Prof. Ezio BOTTARELLI
Prof. Gianni Boris BRADAC
Dott. Gianfranco BRUSADIN
Dott. Luca CAMONI
Prof. Alessandro CICOLIN

Dott. Mario Gino CORIASCO
Dott. Laura DE MARCO
Dott. Patrizio DI DENIA
Dott. Chiara FERRARI
Prof. Diego GARBOSSA
Dott. Luciana GENNARI
Dott. Ramon GIMENEZ
Dott. Gianfranco GRIPPI
Prof. Caterina GUIOT
Prof. Leonardo LOPIANO
Prof. Alessandro MAURO
Prof. Aristide MEROLA

Prof. Daniela MESSINEO
Dott. Sergio MODONI
Dott. Alfredo MUNI
Dott. Grazia Anna NARDELLA
Prof. Lorenzo PRIANO
Dott. Sergio RABELLINO
Dott. Fabio ROCCIA
Dott. Carlo SCOVINO
Dott. Saverio STANZIALE
Dott. Lorenzo TACCHINI
Prof. Silvia TAVAZZI
Dott. Irene VERNERO

1	<p><i>“OSS! Ti piacerebbe farlo?” Uno studio trasversale per conoscere mansioni, competenze complementari e carico assistenziale percepito dagli OSS</i></p> <p><i>“Nurse Assistant (NA)! Let’s do it?” A cross sectional study to investigate the complementary competencies and care workload perceived by NAs</i></p>	Emanuele Primavera, Simona Leonelli
18	<p><i>L’utilizzo di dispositivi ad alto flusso durante le manovre assistenziali nei pazienti (adulti ricoverati) con infezione da SARS-CoV-2: uno studio di coorte retrospettivo</i></p> <p><i>The use of High Flow Nasal Cannula during care manoeuvres in patients (hospitalized adults) with SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study</i></p>	Valentina Baldi, Giorgio Bergesio, Sandro Longu, Massimiliano Brando
29	<p><i>Ricerca degli attuali percorsi di formazione infermieristica post base in Terapia Intensiva: Revisione Sistemática della letteratura</i></p>	Alessia Galli, Chiara Gatti, Gilda Pelusi
60	<p><i>Research of current postgraduate nursing training courses in ICU: A Systematic Review</i></p>	Alessia Galli, Chiara Gatti, Gilda Pelusi
89	<p><i>Riabilitazione sociale e interventi di educazione professionale per le popolazioni vulnerabili: revisione di letteratura e analisi dei documenti pubblicati in Italia per la ricerca di evidenze di efficacia e appropriatezza</i></p> <p><i>Social rehabilitation and educational interventions to vulnerable populations: a literature review and analysis of Italian’s publications related to the effectiveness and appropriateness of evidence</i></p>	Francesco Crisafulli

113	<i>Goniometro Ulnare: un semplice dispositivo per una migliore valutazione neurofisiologica della velocità di conduzione motoria del nervo ulnare</i>
	Lara Gallicchio, Valentina Rachele Recchia, Luigi Didonna, Eleonora Vecchio, Antonella Petruzzellis, Piero Guida, Filippo Tamma
124	<i>Ulnar Goniometer: a simple device for better neurophysiological evaluation of the motor conduction velocity of the ulnar nerve</i>
	Lara Gallicchio, Valentina Rachele Recchia, Luigi Didonna, Eleonora Vecchio, Antonella Petruzzellis, Piero Guida, Filippo Tamma
135	<i>L'importanza della comunicazione aumentativa alternativa e il suo impatto nella qualità di vita dei pazienti affetti da SLA</i> <i>The importance of alternative augmentative communication and its impact on the quality of life of ALS patients</i>
	Alberto Bua, Maria Rosa Paterniti, Antonino Petronaci, Emanuela Accorso, Simona Orobello, Gemma Levantino
149	<i>L'applicabilità di un ragionamento clinico integrato nella gestione di un paziente con coccigodinia cronica aspecifica in associazione a lombalgia cronica aspecifica: A case report</i>
	Michele Vignoni
178	<i>The applicability of an integrated clinical reasoning in the management of a patient with chronic aspecific coccygodynia in association with chronic aspecific low back pain: A case report</i>
	Michele Vignoni

Periodico per le professioni biomediche e sanitarie a carattere tecnico - scientifico – professionale

SOMMARIO / TABLE OF CONTENTS V. 6, N. 1 – 2022

205

L'imaging dell'amiloide in PET: stato dell'arte e considerazioni tecniche

Antonietta Arminio, Tommaso Prioreshi

222

PET amyloid imaging: state of the art and technical considerations

Antonietta Arminio, Tommaso Prioreshi

OPEN ACCESS JOURNAL

<http://www.ojs.unito.it/index.php/jbp>

ISSN 2532-7925



A Scientific, Technical and Professional Practice Journal for Biomedical Practitioners

L'imaging dell'amiloide in PET: stato dell'arte e considerazioni tecniche

Antonietta Arminio¹, Tommaso Prioreshi²

¹ *Ospedale del Mare, Napoli - ITA*

² *Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze- ITA*

Corresponding author: Antonietta Arminio - arminio.antonietta@gmail.com

N. 1, Vol. 6 (2022) - 205:221

Submitted: 2 November 2021

Revised: 11 November 2021

Accepted: 20 May 2022

Published: 27 June 2022

Think green before you print



Distributed under a Creative Commons License. Attribution - Share 4.0 International

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Lo sviluppo di radiofarmaci PET adatti all'identificazione e alla quantificazione in vivo delle placche di β Amiloide è stato al centro di intensi sforzi di ricerca, rappresentando un utile mezzo per il loro rilevamento non invasivo nei soggetti affetti da malattia di Alzheimer. Lo scopo di questo articolo è quello di fornire una panoramica generale sull'applicazione dei radiofarmaci PET oggi disponibili per l'imaging in vivo delle placche di β amiloide. L'obiettivo quindi, è quello di illustrare le caratteristiche chimiche e di sintesi di tali e fornire una descrizione tecnica dei protocolli di acquisizione, mantenendo sempre il paziente al centro di ogni passaggio.

MATERIALI E METODI

I radiofarmaci per l'imaging PET della β amiloide si dividono in due grandi classi: i composti planari etero aromatici e gli analoghi degli alcheni. Tra i primi si annoverano il ^{11}C PiB e il ^{18}F Flutemetamol, mentre tra i secondi i più utilizzati sono i seguenti: ^{18}F Florbetaben; ^{18}F AV-45, Florpiramina, ^{18}F Florbetapir. Un protocollo idoneo e standardizzato a seconda del radiofarmaco utilizzato unitamente ad accortezze tecniche e a una buona comunicazione con l'assistito, contribuiscono alla buona qualità della prestazione offerta, sia in termini di efficacia che di sicurezza delle cure.

Nei confronti dell'utente è importante avere un atteggiamento professionale volto all'ascolto attivo, formulare frasi brevi, precise, composte da parole semplici e chiare, parlare lentamente e dare tempo per rispondere e risolvere eventuali dubbi. Il paziente affetto da demenza necessita di un ambiente rilassato e non giudicante.

Le attuali PET/TC in commercio sono dotate di strumenti quali il controllo automatico dell'esposizione a radiazioni ionizzanti e algoritmi iterativi, utili a ridurre e ottimizzare l'esposizione; inoltre i parametri di scansione possono variare in funzione del tipo di scanner. Nella pratica clinica è di uso comune utilizzare 120 KV e 60-100 mA, per ottenere una buona mappa di correzione dell'attenuazione e localizzazione morfologica. La scansione PET viene ricostruita su una matrice 256×256 utilizzando un algoritmo iterativo con filtro passa-basso gaussiano. Entrambi i dati PET e TC sono costruiti con un FOV di 25-30 cm.

CONCLUSIONI

I radiofarmaci oggi disponibili devono essere conosciuti per le rispettive specifiche dal TSRM, al fine di garantirne la corretta acquisizione e rispetto delle tempistiche. Una adeguata implementazione delle competenze tecniche e delle soft skills comunicative crea un contesto

adeguato al delicato equilibrio dei pazienti affetti da AD, ponendo la persona e le sue specifiche necessità al centro dell'attività sanitaria.

Parole chiave: Alzheimer; placche di β Amiloide; 11C PiB; 18F Flutemetamol; [18F] Florbetaben; [18F] AV-45, [18F] Florbetapir; soft skills; approccio capacitante.

INTRODUZIONE

La malattia di Alzheimer è il tipo più comune di demenza, si presenta in soggetti di età pari o superiore a 65 anni (1), con un decadimento cognitivo sostanziale, tale da interferire nella vita quotidiana andando ad abbassare la qualità di vita dei soggetti interessati. Tale patologia neurodegenerativa inficia funzioni come memoria, comprensione, linguaggio, attenzione, ragionamento e giudizio. Considerata una tipica patologia senile, il cui esordio giovanile è insolito e si osserva in una piccola percentuale di soggetti, uno dei primi sintomi è la perdita selettiva della memoria a breve termine, a cui progressivamente si aggiunge un ingravescente decadimento cognitivo.

Vi sono due principali segni patologici a livello cellulare che contribuiscono alla patogenesi dell'AD: la presenza di placche amiloidi extracellulari composte da amiloide- β ($A\beta$) e grovigli neurofibrillari intracellulari composti da tau iperfosforilata. Nonostante le ricerche approfondite sull' $A\beta$ negli ultimi due decenni, le terapie mirate all' $A\beta$ non sono state molto fruttuose nel trattamento dell'AD poiché la loro efficacia osservata su modelli animali non è sovrapponibile a quella osservata negli studi clinici sull'uomo. Alla luce di quanto esposto, le terapie tau-dirette hanno ricevuto un'enorme attenzione come potenziali trattamenti per l'AD (2).

Le tauopatie sono strettamente correlate alla demenza, l'immunoterapia si è dimostrata efficace nel ridurre la patologia tau e nel migliorare i deficit cognitivi nei modelli animali (3).

Lo sviluppo di radiofarmaci PET adatti all'identificazione e alla quantificazione in vivo delle placche di β Amiloide (4) è stato al centro di intensi sforzi di ricerca negli ultimi anni rappresentando un utile mezzo per il loro rilevamento non invasivo nei soggetti affetti da malattia di Alzheimer, inoltre possono essere utilizzati come strumento diagnostico precoce in soggetti senza segni patologici di malattia.

L'ambito di ricerca della radiofarmacologica PET sta tendendo verso soluzioni innovative non soltanto in ambito diagnostico, ma anche in ambito terapeutico, al fine di modificare o ridurre la quantità ed estensione delle placche neuritiche.

Lo scopo di questo articolo è quello di fornire una panoramica generale dell'applicazione dei radiofarmaci PET attualmente fruibili per l'imaging in vivo delle placche di β amiloide. L'obiettivo è perciò illustrare le caratteristiche chimiche e di sintesi dei principali radiofarmaci nell'imaging in vivo dell'amiloide, fornire infine una descrizione tecnica dei protocolli di acquisizione, mantenendo sempre il paziente al centro di ogni passaggio.

RADIOFARMACI PET PER L'IMAGING IN VIVO DELLE PLACCHE DI β AMILOIDE

Caratteristiche generali dei radiofarmaci PET per l'imaging delle placche di β amiloide

Con il termine radiofarmaco si definisce un preparato radioattivo con caratteristiche chimico-fisico-biologiche particolari che rispettano tutte le normative della Farmacopea ufficiale per la somministrazione nell'uomo (5). Il suo impiego diagnostico o terapeutico deve quindi essere preventivamente autorizzato dalle Autorità Sanitarie, per ogni indicazione e modalità di somministrazione, come qualunque altro farmaco.

Un radiofarmaco è costituito da un radionuclide, o da una molecola legata ad un radionuclide, scelto opportunamente in modo che si concentri nell'organo oggetto di studio o che si comporti come tracciante di una particolare funzione biologica. La distribuzione nell'organismo di ogni radiofarmaco dipende dalla costituzione chimico-fisica dello stesso, dalla capacità di attraversare barriere biologiche e di essere trasportato dai carrier e dalle condizioni metaboliche del paziente.

I radiofarmaci PET con più ampie applicazioni cliniche sono quelli che riguardano la diagnostica in ambito oncologico, cardiologico e neurologico.

Le caratteristiche generali di un agente di imaging destinato ad applicazioni neurologiche in vivo sono le seguenti (4):

- (a) capacità del composto di attraversare rapidamente la barriera emato-encefalica (BEE) in quantità idonee;
- (b) il legame selettivo e ad alta affinità con il target di interesse;
- (c) la clearance rapida da regioni cerebrali non target.

In generale, un composto adatto all'imaging neurologico deve avere un peso molecolare inferiore a 600, deve essere neutro (4) e deve possedere una lipofilità tra 1.0 e 3.5 log P in modo da attraversare la BEE per diffusione passiva (6). Il target dovrebbe avere un alto assorbimento cerebrale iniziale (> 4% della dose/g a 2 min dall'iniezione nei topi), mentre il tessuto cerebrale normale dovrebbe avere un rapido wash out (<1% della dose/g 30 min dopo l'iniezione nei topi) (7-8). Il radiofarmaco ideale non deve essere metabolizzato nel cervello ma dovrebbe essere resistente al metabolismo periferico nel plasma. I metaboliti del radiofarmaco devono essere sufficientemente polari per impedire il loro accumulo nell'encefalo (4).

È stato proposto un modello generico basato sull'interazione di una struttura aromatica planare con gruppi funzionali di carica negativa, i quali interagiscono con specifici residui amminoacidici presenti nella conformazione β degli aggregati amiloidi fibrillari (9). Lo sviluppo di agenti di imaging PET per l'identificazione delle placche di β A in AD si basa principalmente su modifiche strutturali dei coloranti, come il rosso Congo e la tioflavina-T, utilizzati per la colorazione istopatologica post-mortem delle placche di β A e delle NFTs nelle sezioni di tessuto cerebrale, come conferma della diagnosi di AD. Le modifiche strutturali consistono principalmente nella eliminazione delle specie cariche, le quali rappresentano un limite all'attraversamento della BEE

e in modificazioni che permettono l'incremento della clearance dal tessuto cerebrale normale e l'aumento dell'affinità di legame al target, in particolare alle placche fibrillari di β A.

I radiofarmaci per l'imaging PET della β amiloide comprendono due grandi classi (4):

- 1) composti planari etero aromatici (benzotiazoli, analoghi del benzossazolo e benzofurani);
- 2) gli analoghi degli alcheni.

Analoghi etero aromatici

^{11}C PiB

La tioflavina-T è stata utilizzata come agente di imaging per le placche di β A. Il [^{11}C] PiB è un analogo della tioflavina-T, in grado di attraversare la BEE e mantenere o migliorare la capacità della tioflavina-T nell'identificazione delle placche di β A. Il [^{11}C] PiB è tra i radio farmaci PET più ampiamente utilizzati per la delineazione delle placche di β A nel cervello. È utilizzato in studi di neuroimaging per la diagnosi precoce di AD e, come marcatore di imaging non invasivo, in studi sperimentali per valutare l'efficacia di due potenziali terapie per AD.

L'approccio radiochimico iniziale utilizza come precursore il metossimetil etere (MOM) derivato dell'anilina (6-MOMOBTA-0). Attraverso l'uso di una base forte (KOH) in dimetilsolfossido con il [^{11}C] CH₃I a temperatura elevata si ottiene la molecola intermedia desiderata. Il gruppo di protezione MOM viene rimosso in soluzione acida (MeOH / HCl) a 125 ° C per 5 minuti (Fig.1).

Il [^{11}C] PiB, così ottenuto, viene purificato in fase inversa semi-preparativa con HPLC per dare il prodotto finale con rese medie del 12,1%. Applicando tale metodo di sintesi, la purezza radiochimica e la purezza chimica sono > 95% e l'attività specifica media è di circa 85 GBq/mmol (Figura 2).

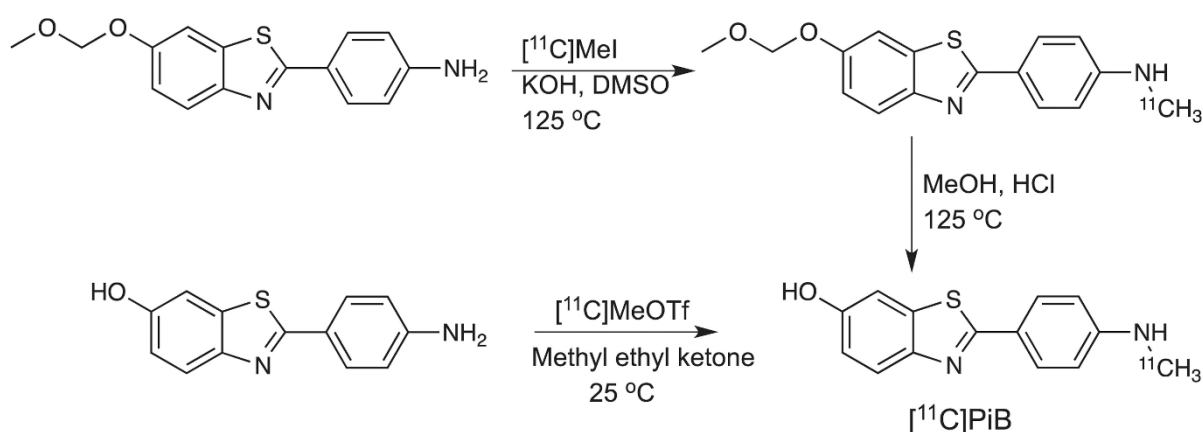


Fig.1- Radiosintesi del [^{11}C]PiB (N. Scott Mason, Chester A. Mathis, and William E. Klunk. Positron emission tomography radioligands for in vivo imaging of A β plaques 2013)

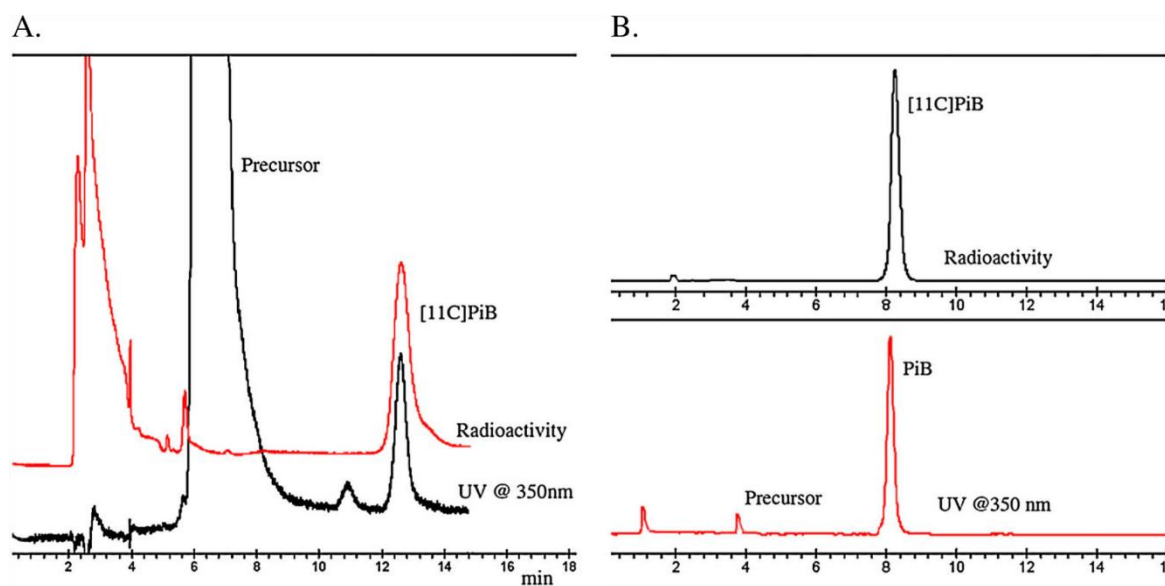


Fig.2 – A. Schema dell’HPLC semi-preparativa per la radio sintesi di $[^{11}\text{C}]$ PiB. B. Schema corrispondente relativo al controllo di qualità analitico HPLC (N. Scott Mason, Chester A. Mathis, and William E. Klunk. *Positron emission tomography radioligands for in vivo imaging of A β plaques* 2013)

L'utilizzo del sintone più reattivo, $[^{11}\text{C}]$ triflato metile, in condizioni neutre con il precursore fenolico libero, 2- (4-amminofenil) benzo [d] tiazol-6-olo, ha fornito un approccio di radiosintesi diretta in un unico step per la produzione di $[^{11}\text{C}]$ PiB.

Questo approccio è stato utilizzato presso l'Università di Pittsburgh negli ultimi anni per oltre 1000 produzioni di $[^{11}\text{C}]$ PiB, ha dimostrato di essere affidabile e fornisce $[^{11}\text{C}]$ PiB conforme ai requisiti della Farmacopea degli Stati Uniti. Attraverso questo processo di radiosintesi si ottengono rendimenti medi del 19-28,5% per un tempo di sintesi totale di 40-45min (compreso il controllo di qualità). La purezza chimica e radiochimica devono essere superiori al 95% con attività specifica di 120 ± 45 GBq/mmol (3.23 ± 1.31 Ci/mmol). Recentemente, è stato realizzato un processo di produzione completamente automatizzato per il $[^{11}\text{C}]$ PiB (10), il quale produce $[^{11}\text{C}]$ PiB con un rendimento del 1,6%(4).

Essendo radiomarcato con carbonio, il ^{11}C PiB decade rapidamente (20 min), rendendolo inadatto all'uso di routine nella maggior parte dei centri. Per questo motivo sono stati introdotti sul mercato nuovi traccianti marcati con fluoro che garantiscono tempi di utilizzo entro poche ore dalla produzione (11).

^{18}F Flutemetamol

L'utilizzo di ^{11}C PiB per l'imaging delle placche di βA in vivo ha portato a intensi sforzi nel campo della ricerca con l'obiettivo di sviluppare un analogo marcato con F-18. È stata studiata un'ampia varietà di analoghi strutturali in vitro, in modelli preclinici ed in seguito sugli esseri umani. Uno di questi composti, il 2- (3- $[^{18}\text{F}]$ fluoro-4-(metilammino) fenil) benzo [d] tiazolo-

6-olo ($[^{18}\text{F}]$ 3'F-PIB o $[^{18}\text{F}]$ GE067 oppure $[^{18}\text{F}]$ Flutemetamol) ha superato la sperimentazione clinica ed è attualmente in commercio.

La radiosintesi di $[^{18}\text{F}]$ Flutemetamol avviene attraverso la reazione nucleofila. Il precursore (N-metil-N- [4- (6- etil-2-metossi benzo [d] tiazolil) -2-nitrofenil] formammide) reagisce con il Kryptofix K222/bicarbonato di potassio/ $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}$ in DMSO a temperature elevate (Figura 3).

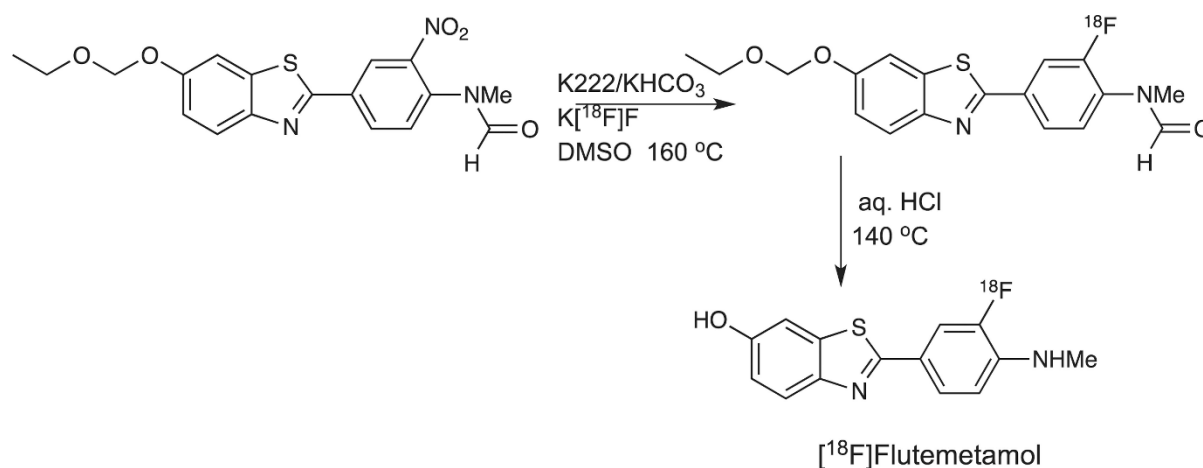


Fig. 3 – Radiosintesi del $[^{18}\text{F}]$ Flutemetamol (N. Scott Mason, Chester A. Mathis, and William E. Klunk. Positron emission tomography radioligands for in vivo imaging of A β plaques 2013)

Successivamente avviene l'idrolisi acida seguita da purificazione HPLC in fase inversa del $[^{18}\text{F}]$ Flutemetamol. Si ottengono rese medie del 15% con attività specifica superiore a 74 GBq/mmol (> 2.0 Ci / mmol)(12).

Grazie all'utilizzo di un sintetizzatore automatico si ottiene $[^{18}\text{F}]$ Flutemetamol con una resa radiochimica del 15-25%(4).

La distribuzione del radiofarmaco avviene in flacone monodose. La dose media di riferimento è 185 MBq la quale può essere variata in funzione della strumentazione ed, in casi selezionati, del peso del paziente (13).

La via di somministrazione è quella endovenosa a bolo lento (circa 20 sec), mediante l'utilizzo di una cannula; successivamente si fa seguire la somministrazione di un flush di soluzione fisiologica.

Il farmaco è in soluzione alcolica e aderisce facilmente alle pareti di plastica del circuito esterno di iniezione (13) per cui è consigliabile preparare la dose subito prima della somministrazione.

Le immagini vengono acquisite dopo 90 minuti (13) (dati di riferimento: 20 minuti per dose standard di 185 MBq)(13).

Analoghi degli alcheni

Tra gli analoghi degli alcheni, i più utilizzati sono i seguenti due composti radiomarcati:

- [18F] Florbetaben;
- [18F] AV-45, Florpiramina, [18F] Florbetapir.

Questi sono alcheni diarilici (stilbeni e stirilpiridine) caratterizzati da un nucleo strutturale aromatico rigido e coniugato(4).

¹⁸F Florbetaben

Il ¹⁸F Florbetaben è un derivato dello stilbene, un diariletene(14), ovvero un idrocarburo composto da un etene sostituito con un gruppo fenilico su entrambi gli atomi di carbonio del doppio legame(12).

Un altro derivato dello stilbene è il ¹⁸F Florbetapir. La differenza principale con il ¹⁸F Florbetaben è la modificazione del nucleo dello stilbene presente nel ¹⁸F Florbetaben con una molecola di stirilpiridina. Questa modifica strutturale riduce la lipofilia della molecola e porta a cinetiche cerebrali più veloci rispetto al ¹⁸F Florbetaben(15).

Ne consegue che l'acquisizione delle immagini PET può essere eseguita da 30 a 50 minuti dall'iniezione (13).

Come tutti i composti radiomarcati utilizzati nella routine clinica, anche per il ¹⁸F Florbetaben è di estrema importanza stabilire un'affidabile sintesi automatizzata per l'uso clinico: questa consiste in una reazione in due fasi, costituite dallo spostamento nucleofilo del gruppo dell'acido metansolfonico nel precursore, acido metansolfonico 2- {2- [2- (4- {2- [4- (terzbutossicarbonil-metil-ammino) fenil] -vinil] -fenossi} -etossi] -etossi} -etilester (Boc-Stilbene-PEG-MS), con il ¹⁸F fluoruro, seguita da idrolisi acida. La sintesi totale richiede 90 minuti. La purezza radiochimica del prodotto finale è > 99%(16). Il ¹⁸F Florbetaben può essere, inoltre, prodotto attraverso una sintesi automatizzata in una singola fase, nella quale si utilizza l'acido metansolfonico 2- [2- (2- {4- [2- (4-metil-amino-fenil) -vinil] -fenossi} -etossi) -etossi] etil estere come precursore. Questo processo è caratterizzato da un tempo di sintesi di 50 min e da una purezza radiochimica inferiore (~ 95%) (8) (figura 4).

Il radiofarmaco viene distribuito in flacone monodose. La dose media di riferimento è 300 MBq (Max 360 Min. 260), la quale può essere variata in funzione della strumentazione e, in casi selezionati, del peso del paziente. Si somministra per via endovenosa, a bolo lento (circa 20 sec.) utilizzando una cannula. Subito dopo la somministrazione del radiofarmaco occorre iniettare un flush di soluzione fisiologica

Il farmaco è in soluzione alcoolica e aderisce facilmente alle pareti di plastica del circuito esterno di iniezione per cui è consigliabile preparare la dose subito prima della somministrazione (14).

Le immagini vengono acquisite dopo 90 minuti dall'iniezione del radiofarmaco (dati di riferimento: 20 minuti per una dose standard di 300 MBq) (13).

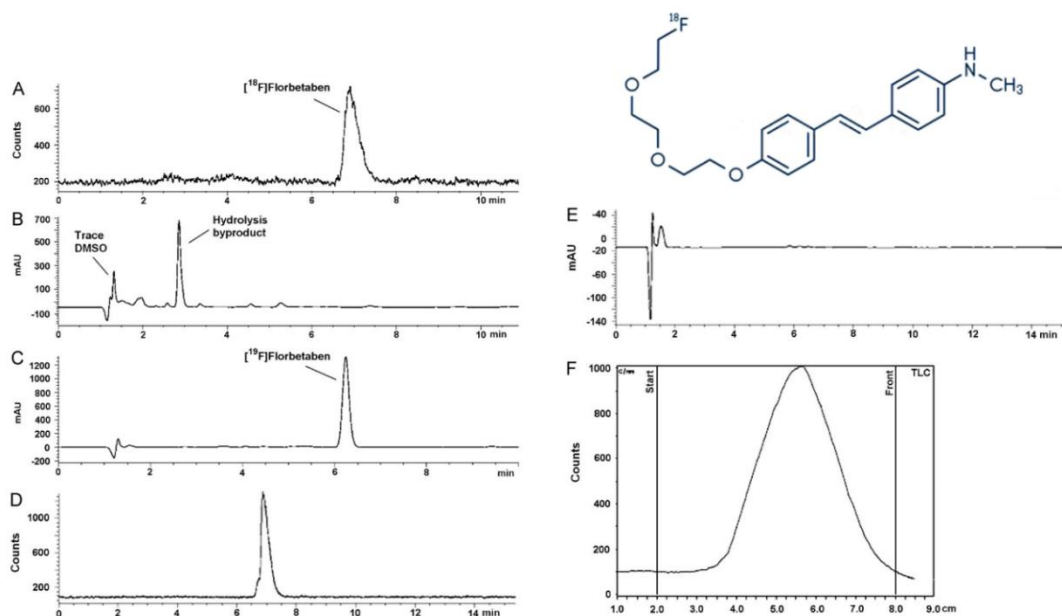


Fig - 4 in alto formula chimica del [^{18}F] Florbetaben, in basso a sinistra cromatogrammi analitici HPLC di [^{18}F] Florbetaben (Stilbene-PEG-OM come precursore) purificati con cartucce Sep-Pak. (A) Il cromatogramma radioattivo per [^{18}F] Florbetaben. (B) Il cromatogramma UV. (C) Il cromatogramma UV per [^{18}F] Florbetaben. In basso a destra cromatogrammi analitici HPLC e radio-TLC di [^{18}F] Florbetaben (Stilbene-PEG-OM come precursore) purificati con HPLC semi-preparativo. (D) Il radioattivo cromatogramma per l'iniezione di [^{18}F] Florbetaben. (E) Il cromatogramma UV per l'iniezione di [^{18}F] Florbetaben. (F) The radio-TLC per l'iniezione di [^{18}F] Florbetaben (Automated synthesis of [^{18}F]Florbetaben as Alzheimer's disease imaging agent based on a synthesis module system Hongliang Wang, Xinyan Guo, Shende Jiang, Ganghua-Tang 2013).

^{18}F Florbetapir

La modifica del nucleo presente nel [^{18}F] Florbetaben con un residuo di stirilpiridina fornisce il nucleo molecolare del [^{18}F] Florbetapir(17). Questa modifica strutturale riduce la lipofilità della molecola e porta a cinetiche cerebrali più veloci rispetto al [^{18}F] Florbetaben.

Il processo di radiosintesi riportato da Choi, et al. è molto simile al processo di sintesi utilizzato per il [^{18}F] Florbetaben: la differenza principale consiste nell'uso del precursore tosilossi N-BOC protetto.

La radiosintesi si divide in due fasi: reazione di spostamento nucleofila con Kryptofix K222 e carbonato di potassio in DMSO a temperature elevate, seguita da idrolisi mediata da cloruro di idrogeno acquoso (Figura 5).

Successivamente alla reazione di sintesi, si esegue la purificazione semi-preparativa in fase inversa con HPLC. Il [^{18}F] Florbetapir ottenuto dalla reazione ha una resa radiochimica del 10-30%.

La purezza radiochimica del prodotto finale è $> 99\%$ e l'attività specifica misurata è di 37-185 GBq / mmol (1-5 Ci / mmol).

Recentemente nelle GMP è stato introdotto un processo di radiosintesi per il [^{18}F] Florbetapir, basato su una fluorurazione polivalente automatizzata, utilizzando i moduli di sintesi (F121R).

Tale processo ha fornito rendimenti radiochimici di $25,4 \pm 7,7\%$ in un tempo sintesi complessivo di circa 104 min. La purezza radiochimica del prodotto radiomarcato è pari al $95,3 \pm 2,2\%$ e l'attività specifica è di $470 \pm 135\text{GBq}/\mu\text{mol}$.

Utilizzando questo metodo GMP nella formulazione del prodotto finale di [^{18}F] Florbetapir vi è la presenza di un precursore dell'acetonitrile come impurezza chimica.

L'indicazione di etichettatura afferma che il [^{18}F] Florbetapir è un agente diagnostico radioattivo per l'imaging PET del cervello, in grado di stimare la densità delle placche neuritiche di β -amiloide nei pazienti adulti che sono in corso di valutazione per l'AD o per altre cause di declino cognitivo (18).

Il radio farmaco viene distribuito in flacone multi dose. Le immagini vengono acquisite dopo 30-50 minuti dall'iniezione del radiofarmaco (dati di riferimento: 10 minuti per una dose standard di 370 MBq) (13).

La tabella 1 illustra i principali radio farmaci per l'imaging dell'amiloide e le loro caratteristiche (13).

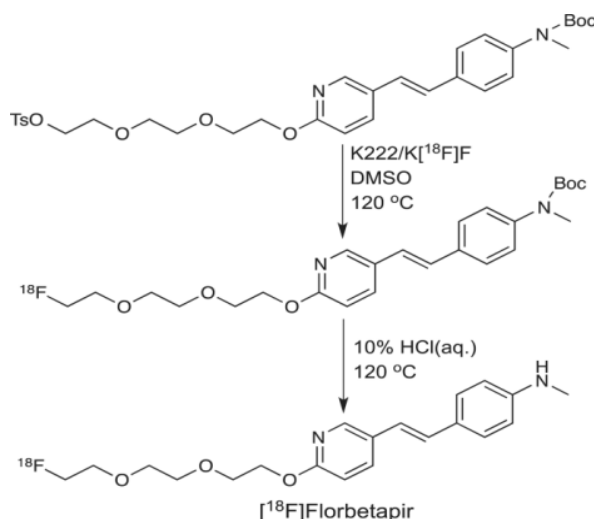


Fig. 5- Radiosintesi del [^{18}F] Florbetapir (N. Scott Mason, Chester A. Mathis, and William E. Klunk. Positron emission tomography radioligands for in vivo imaging of A β plaques 2013)

Dati di acquisizione	Analoghi eteroaromatici		Analoghi degli alcheni	
TC				
120 Kv 60-100 mA T. scan. 10s				
PET				
FOV 30 cm Matrice: 256x256 (pixel 1-2 mm) Metodo iterativo OSEM (80 iteraz. o subset) Filtro: gaussiano FWHM 1-2 mm	¹⁸ F Flutemetamol Acq. immagini: A 90 min da iniezione Ra- diofarmaco Tempo acquisizione: 20 minuti per Dose stan- dard di 185 MBq.	¹¹ CPIB Analogo Della tioflavina-T	¹⁸ F Florbetaben derivato dello stilbene Acq. immagini: A 90 min da iniezione Ra- diofarmaco Tempo acquisizione: 20 minuti per Dose stan- dard di 300 MBq	¹⁸ F Florbetapir residuo di stiril piridina nel nucleo di [¹⁸ F] Florbetaben Acq. immagini: 30-50 min da iniezione Ra- diofarmaco Tempo acquisizione: 10 minuti per Dose stan- dard di 370 MBq

Tabella 1: principali radio farmaci per l'imaging dell'amiloide e le loro caratteristiche.

Metodi di comunicazione efficace con il paziente

La sinergia dell'imaging ibrido permette di ottenere, con la PET delle immagini funzionali, mentre il contributo morfologico è derivato dalle immagini CT. La fusione delle due componenti permette, non soltanto di sfruttare gli aspetti migliori di entrambe le metodiche, ma anche di ottenere una correzione dell'attenuazione in modo rapido e con il più basso rumore possibile. Altro aspetto importante che offre questa tecnica ibrida è l'accuratezza, fornita dalla parte di CT, nella localizzazione di determinate captazioni patologiche rilevate dall'altra componente (19).

L'insieme di accortezze tecniche e cliniche, unitamente al consenso informato e ad un'adeguata comunicazione con l'assistito, contribuiscono alla buona qualità della prestazione offerta, sia in termini di efficacia che di sicurezza delle cure (20).

Considerando che al paziente non è richiesto digiuno o ulteriori procedure nel caso di diabetici, nessuna sospensione di piani terapeutici di tipo farmacologico, (nemmeno modalità particolari d'iniezione, come la bassa illuminazione nel caso di indagini con traccianti fluorati) (13), queste costituiscono nel loro insieme la bontà della preparazione del paziente.

Una buona idratazione durante la fase preliminare dell'indagine è necessaria, al fine di mantenere un buon standard di qualità iconografica, concetto che verrà spiegato al paziente in fase di anamnesi. Questa accortezza permetterà di raggiungere un buon rapporto segnale - rumore (21), abbassando l'attività appartenente al fondo. È importante l'assunzione di liquidi anche a fini radioprotezionistici: infatti il radiofarmaco, quindi la dose somministrata, viene smaltita elettivamente per via urinaria.

Trascorso il tempo utile, variabile a seconda della farmacocinetica del tracciante utilizzato, il paziente viene accolto dal tecnico sanitario di radiologia medica all'interno dei locali PET -TC.

In letteratura è stato evidenziato come la comunicazione giochi un ruolo fondamentale nel paziente affetto da AD (22). È importante avere un atteggiamento professionale volto all'ascolto attivo, formulare frasi brevi, precise, composte da parole semplici e chiare, parlare lentamente e dare tempo per rispondere. Il paziente affetto da sindrome demente necessita di un ambiente rilassato e non giudicante (22).

Questo approccio specifico è coerente con l'atteggiamento capacitante (23): evitare di contraddire anche solo per correggere, evitare l'utilizzo dell'avverbio "non", rispettare la lentezza espressiva, il silenzio ed infine le pause, permette di favorire la compliance comunicativa tra professionista sanitario e assistito.

Il tecnico può facilitare l'interazione con l'assistito servendosi di un breve elenco o istruzioni scritte come promemoria (se già la lettura non è stata compromessa), questo può aiutare a mantenere uno stato di calma e di controllo del contesto da parte del paziente (23).

Anche se per un lasso di tempo limitato, durante la prestazione diagnostica si crea, grazie a quanto detto, un rapporto di fiducia con il paziente che diventa così predisposto a una maggiore collaborazione, facilitando l'efficacia ed efficienza del processo tecnico - diagnostico. Le soft skills sono competenze fondamentali al pari di quelle tecniche (24), soprattutto nell'interazione con pazienti compromessi dal punto di vista neurologico. Anche elementi come il ritmo, o della cadenza data dalla distribuzione degli accenti nella conversazione e l'enfasi che consiste nel mettere in rilievo una parola o parte di una parola per darle più importanza, sono in grado di contribuire a una migliore presa in carico del paziente capacitante (25).

Per arrivare ad ottenere un rilassamento fisico e mentale dell'assistito, la musica può essere efficacemente utilizzata come strumento non farmacologico (26), Gallego et al hanno descritto un miglioramento dell'orientamento, della depressione e dell'ansia, in casi lievi e moderati di AD; questo chiarisce ulteriormente quanto l'ambiente se ben strutturato possa influenzare il grado di collaborazione del paziente.

Specifiche del processo tecnico di acquisizione

Ogni tipo di oggetto di metallo rimovibile dovrà essere allontanato per evitare la presenza di artefatti indesiderati che potrebbero comportare difetti inerenti la mappa di correzione dell'attenuazione, ma anche nella dose somministrata al paziente (27). Sarà compito del personale

sanitario verificare la rimozione di protesi acustica, dentaria, orecchini o qualsivoglia oggetto non idoneo.

Le attuali PET/TC in commercio sono dotate di strumenti quali il controllo automatico dell'esposizione (AEC) e algoritmi iterativi, utili a ridurre e ottimizzare l'esposizione radiante (28), garantendo talvolta un notevole abbassamento della dose al paziente.

Sopra il lettino del tomografo verranno collocati all'altezza della pelvi del paziente delle traverse in carta assorbente, al fine di assorbire l'urina che il paziente potrebbe non essere in grado di trattenere durante l'indagine.

Pur invitando il paziente a recarsi ai servizi igienici prima dell'esame, è buona norma tenere conto che le sindromi dementi nelle fasi avanzate inducono una progressiva perdita di autocontrollo, e che se tale evento si verificasse sul lettino del tomografo PET-TC potrebbe comportare importanti problematiche di contaminazione (29).

Attraverso una relazione comunicativa idonea, il paziente dovrebbe recepire tutte le istruzioni relative al posizionamento utile all'indagine, supino con il cranio accolto dal supporto specifico.

Il TSRM determina se la strategia comunicativa può essere preferita a sistemi di contenzione tradizionali quali fasce, al fine di non alterare lo stato emotivo e psicologico del paziente, favorendone la collaborazione.

Favorire una posizione il più possibile funzionale al tempo d'indagine è utile ad incrementare la collaborazione e l'immobilità del paziente. Se necessario, è raccomandabile utilizzare un supporto per gli arti inferiori in modo da favorire il comfort del paziente e utilizzare una fascia per favorire la posizione lungo il corpo degli arti superiori.

Eventualmente, in rari casi selezionati, anche sistemi di contenimento possono contribuire al mantenimento della posizione imposta.

Una volta confermata visivamente la correttezza del posizionamento tramite i centratori laser, inizieremo la fase d'impostazione della scout relativa alla selezione del volume d'acquisizione.

È da preferire una scout sia con vista antero-posteriore che latero-laterale, al fine di migliorare l'accuratezza del posizionamento del volume da acquisire.

Il TSRM avrà cura di posizionare il paziente comprendendo in un unico campo di vista l'intera struttura cranica, la quale verrà inclinata in modo tale che il piano canto-meatale sia perpendicolare all'asse del tunnel del tomografo (asse z). Gli spessori in dotazione al tomografo possono supportare il mantenimento della posizione imposta evitando rotazioni e riducendo quindi possibili artefatti da movimento (30).

Il corretto posizionamento del cranio gioca inoltre un ruolo fondamentale al fine di diminuire il numero di interpolazioni in fase di ricostruzione ed analisi multiplanare (31).

Se per l'esecuzione dell'indagine è necessario sedare il paziente, è bene che ciò avvenga nella fase post-iniettiva e poco prima della procedura di acquisizione sul lettino PET (13).

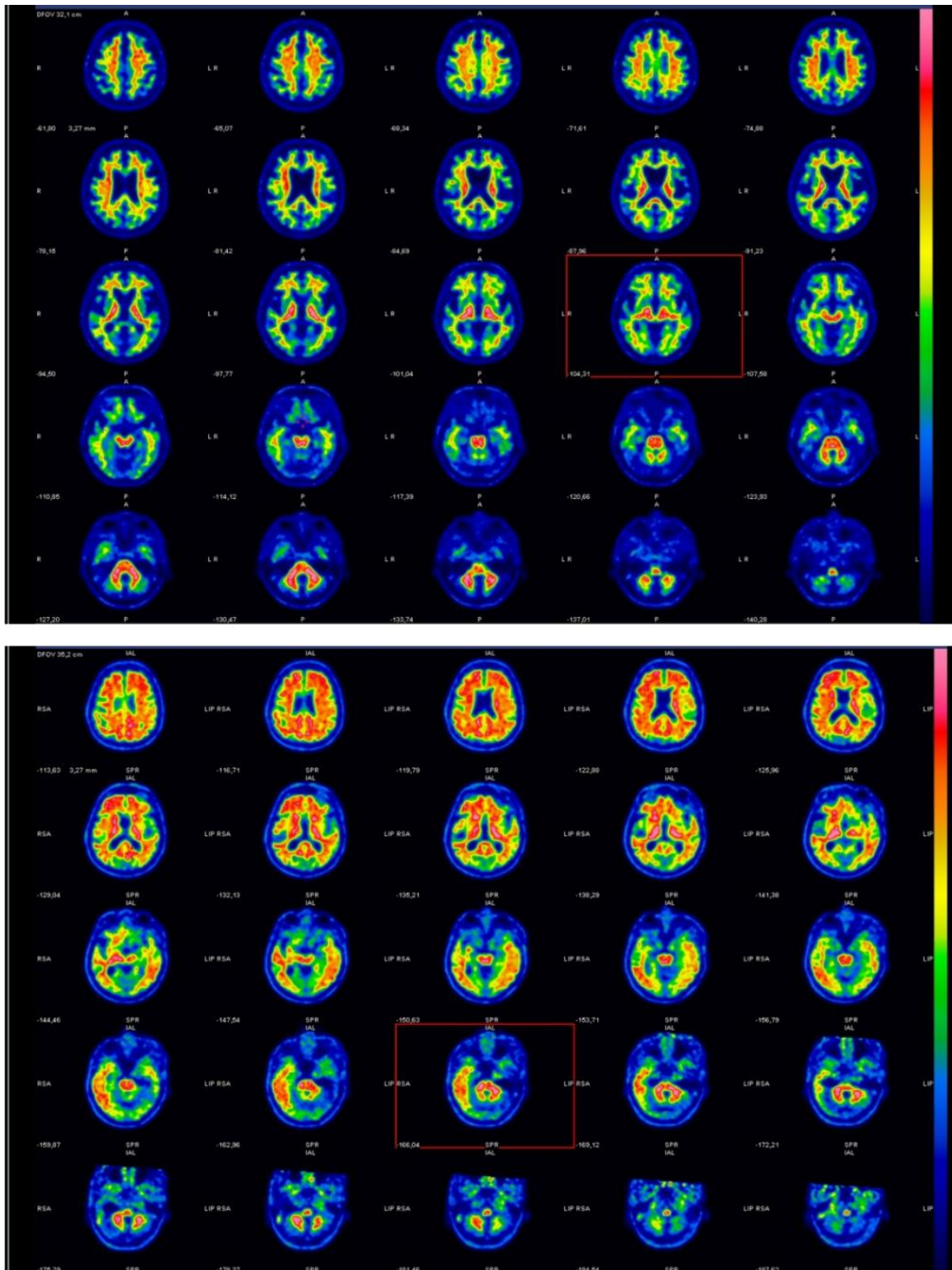


Fig. 6 - Acquisizione PET con un radiofarmaco per l'imaging dell'amiloide: l'immagine soprastante rappresenta un caso negativo, quella sottostante un caso positivo (Nuclear Medicine and Molecular Imaging Dpt ASST Spedali Civili di Brescia)

Dopo l'iniezione del radiofarmaco si procede con l'acquisizione della PET a partire dalle fasi seguenti:

- si posiziona il paziente nel gantry utilizzando un baschetto di contenimento.
- si utilizza la linea canto-meatale per standardizzare la posizione della testa.
- si informa il paziente della necessità di evitare di muovere la testa.

Per sistemi ibridi PET/TC, la TC viene usata per la correzione per l'attenuazione.

I parametri di scansione possono variare in funzione del tipo di scanner: nella pratica clinica è di uso comune utilizzare 120 Kv(11) e 60-100 mA, per ottenere una buona mappa di correzione dell'attenuazione e localizzazione morfologica.

Generalmente per la TC si utilizzano 140 kV, 60-100 mA (13).

Le Linee Guida AIMN pubblicate nel 2017 suggeriscono l'utilizzo di 140Kv, ma nella pratica clinica è di uso comune utilizzare 120 Kv (11), in modo da limitare la dose al paziente e ottenere una buona mappa di correzione dell'attenuazione.

Il tempo di scansione è di circa 10 sec.

La PET si acquisisce al termine della TC con modalità 3D, è sufficiente un solo segmento o lettino (dimensione assiale di 15 cm) per includere nel campo visivo il cranio del paziente dal vertice alla base.

L'acquisizione può essere statica o dinamica: nella prima modalità si acquisisce un frame di 15 minuti, nella seconda modalità si acquisiscono 3 frame di 5 minuti ciascuno.

La modalità dinamica è utile per individuare gli artefatti da movimento (11). La scansione PET viene ricostruita su una matrice 128×128 o 256×256 utilizzando un algoritmo iterativo con filtro passa-basso gaussiano. Entrambi i dati PET e TC sono costruiti con un FOV di 25-30 cm (11).

Conclusioni

I radiofarmaci oggi disponibili devono essere conosciuti per le rispettive specifiche dal TSRM, al fine di garantirne un corretto utilizzo.

Inoltre, un'adeguata implementazione delle competenze tecniche e delle *soft skills* comunicative deve creare un contesto idoneo al delicato equilibrio dei pazienti affetti da AD, ponendo la persona e le sue necessità al centro dell'attività sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Anil K., Jaskirat S., Amandeep G., Jack W. T. Alzheimer Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
- [2] Ashford JW, Salehi A, Furst A, Bayley P, Frisoni GB, Jack CR, Jr., et al. *Imaging the Alzheimer brain*. J Alzheimers Dis 3: 1-27. (2011)
- [3] Fong P. C., Khuen Y. N., RhunY.K. ,Soi M. C. Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease. Cellular and molecular neurobiology. 2018 Jul; 38(5):965-980
- [4] N. Scott Mason, Chester A. Mathis, and William E. Klunk. Positron emission tomography radioligands for *in vivo* imaging of A β plaques . (2013)
- [5] Fondamenti di medicina nucleare. Tecniche e applicazioni. D. Volterrani, P. A. Erba, G. Mariani. (2010)
- [6] Braak H, Braak E. *Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories*. NeurobiolAging 18(4): 351-7.(1997)
- [7] Riassunto delle raccomandazioni del Gruppo di Lavoro Intersocietario Italiano per l'Utilizzo dell'Imaging di Amiloide nella Pratica Clinica. A cura del GdS di Neurologia dell'AIMN. *Libera traduzione di Ambra Buschiazzo e Silvia Morbelli dall'originale Guerra UP, Nobili FM, Padovani A, Perani D, Pupi A, Sorbi S, Trabucchi M. Recommendations from the Italian Interdisciplinary Working Group (AIMN, AIP, SINDEM) for the utilization of amyloid imaging in clinical practice. Neurol Sci. 2015 Jan 24. [Epub ahead of print]; PMID:25616445
- [8] Wang H, Guo X, Jiang S, Tang G. *Automated synthesis of [¹⁸F] Florbetaben as Alzheimer's disease imaging agent based on a synthesis module system*. ApplRadiatIsot 71(1): 41-6. (2013)
- [9] Hiltunen M, van Groen T, Jolkkonen J. *Functional roles of amyloid-beta protein precursor and amyloid-beta peptides: evidence from experimental studies*. J Alzheimers Dis 18(2): 401-12. (2009)
- [10] Buccino P., Savio E., Williams P. Fully -automated radiosynthesis of the amyloid tracer [¹¹C] PiB via direct [¹¹C]CO₂ fixation-reduction. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry volume 4, Article number: 14 (2019)
- [11] Brain PET Scan: study protocol of dementia De Rosa Salvatore, Beneduce Carmela, Cuocolo Alberto, Gallo Giada. (2020)
- [12] Lide D. CRC Handbook of Chemistry and Physics. 76th edition ed. USA: CRC Press, Inc. (1995)
- [13] https://www.aimn.it/documenti/lineeguida/16_RP_AIMN_neuro.pdf consultato il 18/03/2022
- [14] Patt M, Schildan A, Barthel H, Becker G, Schultze-Mosgau MH, Rohde B, et al. *Metabolite analysis of [¹⁸F]Florbetaben (BAY 94-9172) in human subjects: a substudy within a proof of mechanism clinical trial*. J Radioanal-NuclChem 284: 557-62. (2010)
- [15] Mason NS, Mathis CA, Klunk WE. *Positron emission tomography radioligands for in vivo imaging of Abeta plaques*. Journal of labelled compounds & radiopharmaceuticals 56(3-4): 89-95. (2013)
- [16] Zhang W, Oya S, Kung MP, Hou C, Maier DL, Kung HF. *F-18 Polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting Abeta aggregates in the brain*. Nucl Med Biol 32(8): 799-809. (2005)
- [17] <http://www.piramal.com/imaging/pdf/Final-U-Approval-pr.pdf>. (2014) consultato il 18/03/2022

- [18] Radiotracers for Amyloid Imaging in Neurodegenerative Disease: State-of-the-Art and Novel Concepts Angelina Cistaro, Pierpaolo Alongi, Federico Caobelli and Laura Cassalia *Current Medicinal Chemistry*, 2018, 25, 3131-3140
- [19] N. Belcari, A. Del Guerra, Il tomografo PET e PET/TC. In: Volterrani D, Erba P. A., Mariani G. a cura di. *Fondamenti di medicina nucleare*, Springer; 2010. p. 274-275
- [20] <https://www.nurse24.it/specializzazioni/management-universita-area-forense/migliorare-qualita-comunicazione-sanita.html> consultato il 18/03/2022
- [21] Ceriani L., Suriano S., Ruberto T., Giovanella L. Could Different Hydration Protocols Affect the Quality of 18F-FDG PET/CT Images. *Journal of Nuclear Medicine Technology*. June 2011, 39 (2) 77-82
- [22] *Pragmatica della comunicazione umana. Studio dei modelli interattivi, delle patologie e dei paradossi*. Paul Watzlawick (Autore), J. H. Beavin (Autore), D. D. Jackson (Autore), M. Ferretti (Traduttore). Casa Editrice Astrolabio 1978
- [23] Vigorelli P. *Alzheimer, Come favorire la comunicazione nella vita quotidiana*. Milano: Edizioni Franco Angeli; 2015
- [24] Flin R., O'Connor P., Crichton M., *Safety at the Sharp End - A guide to Non-Technical Skills*. Burlington (USA): Ashgate Publishing Company; 2008
- [25] Vigorelli P. (2007): Dalla Riabilitazione alla Capacitazione: un cambiamento di obiettivo e di metodo nella cura dell'anziano con deficit cognitivi. *Geriatrics*, 4, 31-37.)
- [26] Garcia-Casares N., Moreno-Leiva M.R., Garcia-Arnes A. J. Music therapy as a non-pharmacological treatment in Alzheimer's disease. A systematic review. *Rev Neurol*. 2017 Dec 16;65(12):529-538.
- [27] Sureshbabu W., Mawlawi O. PET/CT imaging artifacts. *J Nucl Med Technol*. 2005 Sep;33(3):156-61
- [28] Gould S.M., Mackewn J., Chicklore S, Cook J.R.G., Mallia A., Pike L. Optimisation of CT protocols in PET-CT across different scanner models using different automatic exposure control methods and iterative reconstruction algorithms. *EJNMMI Phys*. 2021 Jul 31;8(1):58.
- [29] A Burger I., A Scheiner D., W Crook D, Treyer V., F Hany T., K von Schulthess G. FDG uptake in vaginal tamponis caused by urinary contamination and related to tampon position. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Jan;38(1):90-6.)
- [30] Camoni L, Pestean C, Testanera G, Costa PF. *Basics for nuclear medicine image reconstruction, Reference Module in Biomedical Sciences*, Elsevier, 2022, ISBN 9780128012383
- [31] Cooke, C.D., Faber, T.L., Galt, J.R., 2011. *Fundamentals of image processing in nuclear medicine*. In: Khalil, M.M. (Ed.), *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 217-257.