

LA SPET COME MARKER STRUMENTALE NEL DISTURBO BIPOLARE E NELLA SCHIZOFRENIA (DATI PRELIMINARI)

Bilone A.F., Norsa A., Robotti C.A. (I° SPDC Ospedale Civile Maggiore - Verona), Giorgetti P.G. (Servizio Medicina Nucleare Ospedale Civile Maggiore - Verona)

INTRODUZIONE

I nuovi strumenti di imaging funzionale offrono allo psichiatra un'ampia gamma di possibilità di tecniche diagnostiche per l'esplorazione della struttura del cervello e delle sue funzioni.

La Single Photon Emission Tomography (SPET) Perfusionale Cerebrale è una metodica medico-nucleare che si basa sulla ricostruzione computerizzata dei tagli assiali, coronali, sagittali e in 3D, partendo dalla registrazione planare a 360°, con γ -camera a una o più testate di rilevazione, dei singoli fotoni emessi da un radiotracciante esogeno somministrato in vena al paziente.

I radiofarmaci utilizzati (^{99m}Tc HMPAO e ^{99m}Tc bicipitato), grazie alle proprietà lipofile, attraversano la barriera emato-encefalica integra, vengono estratti dal compartimento vascolare nel cervello in misura direttamente proporzionale al flusso ematico cerebrale vascolare e non riattraversano rapidamente la barriera cosicché, la loro distribuzione intracerebrale rimane costante per un tempo così lungo da consentirne la visualizzazione tomoscintigrafica.

Questa tecnica permette quindi lo studio in vivo della distribuzione cerebrale del flusso ematico le cui alterazioni sono associate alle alterazioni dell'attività neuronale e proporzionali al consumo di ossigeno e glucosio in una data area cerebrale.

In questo studio verrà riportata review di ricerche in letteratura, condotte con la metodica SPET e i Disturbi Bipolari e Schizofrenici, che mettono in evidenza le aree interessate e la flussimetria metabolica modificata rispetto ad un campione di soggetti normali.

Successivamente, saranno riportati i risultati preliminari dei casi da noi studiati.

REVIEW SPET E DISTURBI BIPOLARI

AUTORI	N° CASI	PATOLOGIA	RADIOTRACCIANTE	AREA
SHIMIZU, KODAMA	1	Bipolare a cicli rapidi	Tc 99 HMPAO	Ipofrontalità
BONNE, KRAUSZ	12	Depressi	Tc 99 HMPAO	Riduzione di captazione del radiotracciante nelle regioni: Temporale superiore SX Parietale DX Occipitale (bilaterale)
ITO, KAWASHIMA	11	Depressi	Tc 99 HMPAO	Riduzione di captazione del radiotracciante nelle regioni: Prefrontale Sistema limbico
O' CONNELL, VAN HEERTUM	11	Depressi	n-isopropylidooamphetamine	Riduzione di captazione del radiotracciante nelle regioni: Frontali Gangli della base Aumento di

				captazione del radiotracciante nei lobi temporali
GYULAI, ALAVI	12	Bipolari	I- 123	Ipofrontalità nei depressi bipolari Ipotemporalità SX maggiore di quella DX nei bipolari Ipotemporalità DX maggiore di quella SX nella mania
MIGLIORELLI, STARKSTEIN	5	Maniacali	Tc 99 HMPAO	Ipotemporalità DX maggiore di quella SX
MC GILCHRIST	1	Bipolari	Tc 99 HMPAO	Ipofrontalità bilaterale
ERBERT	6	Depressi	Tc 99 HMPAO	Ipofrontalità
GOODWIN	14	Bipolari	99 mTc- exametazime	Lo studio è stato fatto associando il litio alla ridistribuzione del flusso ematico cerebrale. Risultati: Incrementi nelle regioni infero-posteriori e decrementi nel lobo limbico
YAZICI, KAPUCU	20	Depressi	Tc 99 HMPAO	Riduzione di captazione del radiotracciante nelle regioni: Prefrontale SX Temporali (bilateralmente)
AUSTIN, ROSS	40	Depressi	99 mTc- exametazime	Riduzione di captazione del radiotracciante nelle regioni: Frontali inferiori Temporali Parietali

DEVOUS	44	Depressi e Bipolari	Xenon 133	Depressi unipolari: Ipotemporalità Dx e dim. flusso nell' area parietale. Bipolari in fase depressiva: flusso aumentato nelle aree parietali e temporali.
O' CONNELL	22	Depressione Maggiore	N-isopropylidooamphetamine	Riduzione globale del Flusso.
DELVENNE	38	Depressione Maggiore Bipolari	Xenon 133	Bipolari e depressi: asimmetria Dx/ Sx, emisfero Dx diminuito.
SACKEIM	41	Depressione Maggiore	Xenon 133	Diminuzione di flusso nelle aree frontali, centrali temporali superiori e parietali.

RELAZIONE TRA LE AREE RISULTATE DEFICITARIE ED I SINTOMI NEI DISTURBI BIPOLARI

LOBO FRONTALE - TEMPORALE

Le regioni prefrontali in entrambi gli emisferi sono state anche particolarmente osservate nelle anomalie topografiche di pazienti depressi. Le cortecce associative prefrontali e temporoparietali formano una rete parallela e distribuita che favorisce le funzioni di risveglio, attentive e motivazionali, sia pure le funzioni cognitive integrative e rappresentative. (Goldman- Rakic 1987; Mountcastle 1978; Posner, Wolker 1984). A questo proposito Ito, Kawashima (1996) osservano che la riduzione del flusso ematico cerebrale nelle aree prefrontali e del sistema limbico, in accordo con le caratteristiche depressive, può essere messa in relazione con la diminuzione dell'attenzione e della diminuzione delle risposte cognitive ed emozionali.

SISTEMA LIMBICO

Una delle idee predominanti riguardanti la psicofisiologia dei disturbi bipolari afferma che una anomalia limbica/ paralimbica e dei lobi temporali possa incrementare il disturbo.

In particolar modo, si è ipotizzato che si potrebbe sviluppare un centro epilettogeno nel sistema limbico/ paralimbico a causa di una sensibilizzazione funzionale (Post 1986; Ketter 1994).

REVIEW SPET E SCHIZOFRENIA

AUTORE	N° CASI	PATOLOGIA	AGENTE MARCATORE	RISULTATI
Paulman, Devous, Gregory, Herman	40	Schizofrenici 21 paranoidea 17 indifferenziata 2 disorganizzata	Xenon 133	Vi è una riduzione del rCBF in associazione al WTCS e al Luria Nebraska Battery. V'è un aumento del rCBF con la presenza di sintomi schizofrenici positivi. Lo stato non è correlato con l'rCBF. Da questi risultati l'ipofrontalità ha una grande importanza per le implicazioni delle funzioni cognitive.
Andreasen, Rezzi, Alliger, Swyze	36	Schizofrenia	Xenon 133	Un forte decremento dell'attività della corteccia mesiale frontale è caratteristica in pazienti con forti punteggi per

				sintomi negativi.
Kurachi, Kobayahi Matsubara	16	Schizofrenia (8 con allucinazioni uditive 8 senza)	Xenon 133	È stata notata una certa ipofrontalità.
Berman, Barbara, Illowsky, Daniel	24	Schizofrenici cronici	Xenon 133	Non è stata notata nessuna ipofrontalità.
Mathew, Willson, Tant, Robinson	108	Schizofrenici	Xenon 133	È stata osservata una relativa ipofrontalità.
Ariel, Golden, Berg	29	Schizofrenia 8 paranoidea 3 schizofreniforme 18 indifferenziata	Xenon 133	È stata notata una relativa ipofrontalità nell'emisfero SX.
Andreasen, Rezzi, Alliger, Swyze	36	Schizofrenici cronici	Xenon 133	Relativo decremento del flusso prefrontale durante la condizione di riposo. Con il test della seriazione dei numeri non si è avuto un decremento del flusso nella regione prefrontale, ma si è avuto un decremento relativo durante il WCS.
Weinberger, Berman, Zec	20	Schizofrenici cronici	Xenon 133	I risultati confermano quelli di Weinberger
Berman, Zec, Weinberger	24	Schizofrenici cronici	Xenon 133	Come i precedenti
Mathew, Psych, Weinman, Barr	16	Sch. cronici: 19 Sch. subcronici: 2 Paranoidi: 6 Non paranoidi:	Xenon 133	Si è riscontrata parecchia diminuzione del flusso cerebrale in entrambi gli emisferi ed in molte

		12		regioni. Non è stata notata ipofrontalità
Busatto, Costa, Jell, Pillowsky	10	Schizofrenici	^{99m} Tc HMPAO	È stata notata una certa ipofrontalità.
Lewis, Ford, Syed, Reveley	25	Schizofrenici	^{99m} Tc HMPAO	I pazienti mostrano una diminuzione di rCBF nella corteccia frontale sinistra ed un incremento nella corteccia posteriore sinistra. Talamo e caudato incrementati a causa dei farmaci. Sono state notate correlazioni inversamente proporzionali ai sintomi negativi e il rCBF mediale frontale, in particolar modo Sx.
Erbas, Medred	20	Schizofrenici (con sintomatologia positiva)	^{99m} Tc HMPAO	Ipcaptazione frontale del radiotracciante
Bajc, Hadved	28	Schizofrenici (20 in fase acuta 8 cronici)	^{99m} Tc HMPAO	I pazienti con sintomi negativi e quelli cronici mostrano una ipoperfusione molteplice in diverse aree nei tagli tra i 4 e i 6 cm. Al di sopra della linea "orbitomediale". I risultati mostrano che i sintomi negativi non sono affetti da un intero cervello omogeneo, mentre i pazienti con sintomi positivi hanno una situazione piuttosto normale

				ed omogenea. Particolari ipocaptazioni appaiono nelle aree temporali ed i gangli della base.
Ebert	2	Schizofrenici	^{99m}Tc HMPAO	Ipoperfusione dei lobi temporali inferiori sinistri in pazienti catatonici.
Ebmeier, Blackwood, Murrey	20	Schizofrenici (non trattati farmacologicamente)	^{99m}Tc HMPAO	Ipofrontalità nella corteccia prefrontale superiore Sx.
Syed, Egger, Toone	25	Schizofrenici	^{99m}Tc HMPAO	Risultano ipoattivate le aree frontale superiore, temporale posteriore di sinistra.
Rubin, Hols	24	Schizofrenici	^{99m}Tc HMPAO	I pazienti hanno dimostrato di avere un rCBF più basso nella regione frontale sia a riposo che in attivazione ed un flusso più alto nello striato Sx. sembra esserci correlazione tra schizofrenia e frontostriatalità deficitaria.
Musalek, Podreka	28	Schizofrenici (con sintomatologia positiva)	^{99m}Tc HMPAO	I risultati confermano le ipotesi di Jackson che i fenomeni allucinatori concorrono ad una relativa iperattività delle regioni basali ed una diminuita influenza inibitrice dei centri corticali superiori e delle strutture del cervello più profonde. Inoltre

				v'è un innalzamento significativo dell'attività delle regioni ipocampali (includono ipocampo, paraipocampo e amigdala) solo in pazienti con allucinazioni uditive ed una significativa riduzione di rCBF nelle regioni temporali inferiori in pazienti con allucinazioni tattili.
Catafau, Parellada	10	Schizofrenici (in fase acuta)	^{99m} Tc HMPAO	I risultati confermano una ipofrontalità, in particolar modo riferita al lobo Sx
Cohen, Lake, Graham, King	10	Schizofrenici	123- IMP	Non sono state osservati dati significativi.
Geaney, Ellis, Soper, Shepstone	8	Schizofrenici	123- IBMZ	In questo studio erano stati osservati in modo particolare i gangli della base, e tutti i soggetti presi in esame hanno riportato una ridotta captazione in queste aree.
Pillowsky, Costa, Ell, Verhoef	20	Schizofrenici	123- IBMZ	Nella schizofrenia vi sono modificazioni nella distribuzione e nella densità dei recettori D2 del corpo striato, che presumibilmente corrisponde ad un più ampio danno che coinvolge il circuito prefrontale-striato- limbico.

RELAZIONE TRA LE AREE RISULTATE DEFICITARIE ED I SINTOMI NELLA SCHIZOFRENIA

LOBO FRONTALE

Dalla letteratura appare significativa la relazione tra l'ipofrontalità (cioè la riduzione del flusso ematico cerebrale) ed i disturbi affettivi, e cognitivi.

Anche se i dati non sono sempre concordi, sembra esserci una prevalenza di studi che affermano che l'ipofrontalità Sx sia maggiormente collegata a disturbi cognitivi.

Nel caso in cui l'area frontale Sx fosse danneggiata il paziente tenderebbe a commettere degli errori "perseverativi" cioè metterebbe in atto sempre la stessa strategia di risposta quando svolge questo test, indipendentemente dallo stimolo fornito dall'esaminatore.

Mentre una diminuzione dell'rCBF Dx sarebbe da attribuire maggiormente a disordini affettivi, o sarebbe da relazionarsi alla Schizofrenia con una sintomatologia prevalentemente con sintomi negativi.

AREA TEMPORALE

Altro dato che sembra essere frequente, anche se in misura minore del precedente, è il modificato flusso cerebrale nell'area temporale Sx, in particolar modo nel senso di ipercaptazione, questo dato in letteratura è stato messo in relazione con eventuali disturbi di tipo allucinatorio (sintomatologia positiva).

GANGLI DELLA BASE

Diversi autori hanno evidenziato un aumento di captazione di radiotracciante nei gangli della base, prevalentemente a sinistra (Lewis et al. 1992, O'Connell et al. 1989, Abdel Dayem et al. 1990, Kawasaki et al. 1992), di pazienti con diagnosi di schizofrenia cronica. Questo reperto sembra un effetto della terapia neurolettica in corso e si associa a una maggiore severità della sintomatologia positiva. (Paulman et al. 1988).

SCOPO DELLA RICERCA

Scopo della ricerca era la valutazione dell'esistenza di analogie/ differenze di esami SPET con pazienti bipolari misti in fase depressiva o maniacale ed il confronto con risultati già ottenuti in letteratura di pazienti con Depressione Maggiore o Mania, la valutazione di stato in pazienti in condizione di disturbo bipolare in fase maniacale o depressiva, le aree indagate erano:

- il cervello in toto.
- La corteccia prefrontale
- Le aree temporali

Inoltre erano evidenziate a livello visivo e semi- quantitativo eventuali asimmetrie Dx/ Sx.

Lo studio dei pazienti affetti da Disturbi Schizofrenici era volto ad indagare le aree maggiormente coinvolte da iperattivazione o ipoattivazione con particolare attenzione alle aree:

- frontali
- parieto- temporali
- nuclei della base

MATERIALE E METODO

Lo studio è stato condotto dalla Prima Divisione Psichiatrica dell'Ospedale Civile Maggiore di Verona. Sono state valutate 43 persone (di cui 23 affetti da Disturbo Bipolare e 20 con Disturbi Schizofrenici) di entrambi i sessi, di età compresa tra i 35 e i 56 anni. Ogni paziente è stato sottoposto ad accurato esame psicodiagnostico per la valutazione del quadro psicopatologico.

A tal fine con ogni paziente è stata condotta una anamnesi volta ad inquadrare la patologia del paziente in rapporto alla sua vita familiare e sociale.

La diagnosi è stata posta in accordo ai criteri del DSM- IV per il Disturbo Bipolare e per i Disturbi Schizofrenici, per la casistica, in tal caso ci si riferisce ad un articolo precedentemente pubblicato (Bilone A.F., Norsa A., Miguidi M., Nicotra M.C., Robotti C.A. Giorgetti P.G. 1998). La presenza di comorbidità sull'Asse I è stata considerata criterio di esclusione dal punto di vista psichiatrico.

Dopo l'accertamento diagnostico, i pazienti sono stati sottoposti a valutazione mediante metodica SPET.

Gli esami sono stati condotti presso il Servizio di Medicina Nucleare dell'Ospedale Civile di Verona. E' stata utilizzata γ -camera a doppia testata rotante (l'apparecchio usato è NEWELSCINT MODELLO HELIX a due testate contrapposte di 55 fototubi l'una e dotata di collimatori ULTRA HIGHT RESOLUTION per una migliore definizione).

Tutti i pazienti sono stati esaminati in condizione di base (non è quindi stato somministrato nessun test che attivasse le aree cerebrali)

Come radiotracciante è stato utilizzato il tecnezium exametilpropileamineoxime (99m Tc HMPAO, 99 m Tc- ECD).

Il radiotracciante è stato iniettato in vena attraverso agocanula.. Durante l'influsione il paziente è tenuto a riposo, in posizione supina, isolato da stimoli acustici e luminosi.

La registrazione con tecnica step and shots ad orbita circolare con 60 step di 25" l'uno ogni 3 gradi è iniziata dopo l'endovenosa di 925 Mbq di 99m TC HMPAO.

Dopo il prefiltraggio delle immagini, retrospezione filtrata e correzione per l'attenzione, sono stati ricostruiti i tagli assiali, coronali, sagittali, e la rappresentazione tridimensionale.

I risultati sono stati valutati tramite:

1) Valutazione visiva,

2) Programma di semiquantificazione che partendo dai tagli assiali orientati secondo l'asse fronto-occipitale crea aree di interesse (ROI) semi-automatiche sulle regioni corticali e sui nuclei basali rapportando l'attività di ogniuna con le ROI cerebellari di riferimento.

CRITERI DI ESCLUSIONE

Per evitare complicazioni mediche, sono stati esclusi dalla ricerca i pazienti che avessero le seguenti caratteristiche: donne incinte o che allattavano, grave rischio suicidario, gravi malattie cardiovascolari, disturbi mentali organici o epilessia, grave insufficienza renale o epatica, importanti alterazioni nei parametri ematochimici di base, glaucoma, ritenzione urinaria cronica, assunzione contemporanea di β -bloccanti, gravi malattie internistiche, anamnesi positiva per gravi reazioni allergiche o importanti effetti collaterali in precedenti trattamenti farmacologici.

PAZIENTI BIPOLARI STUDIATI CON SPET- I° SERVIZIO DI PSICHIATRIA OSPEDALE CIVILE MAGGIORE B.GO TRENTO VERONA

n°	Pz	Anni di malattia	Diagnosi	Farmaco utilizzato recentemente	Radiotraccianti	Risultati SPET
1	B.E.	20	Bipolare (fase depressiva)	IMAO BDZ	99 Tc m ECD	Lievi diminuzioni di captazione di radiotracciante nelle aree: frontali anteriori parieto- temporalità posteriore (bilaterale)
2	M. F.	30	Bipolare I (fase maniacale)	Aloperidolo Clotiapina Carbamazepina Anticolinergici Ipnoinducenti	99 Tc m ECD	Diminuzioni di captazione di radiotracciante nelle aree: parieto- temporalità posteriore frontalità inferiore DX
3	B.L.	12	Bipolare	Acido	99 Tc m	Lievi diminuzioni di captazione di radiotracciante nelle

	.		(fase depressiva)	Valproico BDZ	ECD	aree: temporalità posteriori parietali posteriori (bilateralmente) nuclei della base SX
4	B. M.	5	Bipolare (fase depressiva)	Paroxetina BDZ	99 Tc m ECD	Diminuzioni di captazione di radiotracciante nelle aree: frontali (frontale media SX, fronto temporale DX) parietali
5	P.G. .	25	Bipolare (fase maniacale)	Fluvoxamina	99 Tc m ECD	Diminuzioni di captazione di radiotracciante nelle aree: frontali anteriori (bilateralmente)
6	M. R.	20	Bipolare (fase maniacale)	Bromazepam Flunitrazepam	99 Tc m ECD	Captazione del radiotracciante diffusamente e simmetricamente ridotta. Nessun deficit focale della perfusione della sostanza grigia.
7	A. G.	2	Bipolare (fase maniacale)	Aloperidolo Biperidene	99 Tc m ECD	Il grado globale di irrorazione appare ben conservato. Simmetrica la fissazione del radiofarmaco tra gli emisferi cerebellari
8	R. MS .	8	Bipolare (fase Maniacale)	Sodio Valproato Diazepam Clotiapina Biperidene	99 Tc m ECD	Conservato il grado generale di irrorazione Simmetrica la distribuzione del radiofarmaco tra gli emisferi cerebellari.
9	Z.V .	37	Bipolare in fase Depressiva	Diazepam Triazolam Reboxetina	99 Tc m ECD	Modica, diffusa riduzione del grado di perfusione del radiocomposto a livello delle regioni frontali bilateralmente, ai

						limiti della significatività. Regolari per ampiezza le immagini dei ventricoli cerebrali e delle scissure.
10	F.A. .	9	Bipolare in fase Maniacale	Clotiapina Biperidene Lorazepam	99 Tc m ECD	Molto disomogenea e diffusamente ridotta l' intensità di perfusione del radiocomposto in ambito corticale cerebrale, con aree di più accentuata ipocaptazione in corrispondenza della regione frontale medio- anteriore di sinistra e posteriore di destra e, bilateralmente, delle regioni parietali posteriori. Discretamente più ampie che di normale immagini negative dei ventricoli cerebrali.
11	S. D.	18	Bipolare in fase Depressiva	Clotiapina Temazepam	99 Tc m ECD	L' indagine documenta riduzione del grado di perfusione generale della sostanza grigia cerebrale con disomogenea distribuzione. La corticale risulta assotigliata e i solchi, le scissure e le cisterne basali sono ampi. Si apprezzano aree di maggior riduzione perfusione a livello fronto-parietale dx e parieto-temporale sx conservata la captazione ai nuclei della base e al

						cervelletto.
12	T.N	30	Bipolare (fase maniacale)	Clotiapina Biperidene Lorazepam	99 Tc m ECD	Non vi sono alterazioni settoriali della distribuzione della perfusione in ambito corticale. Il grado globale di irrorazione appare ben conservato. Non vi sono deficit focali. Non vi sono significative asimmetrie della captazione del radiotracciante tra gli emisferi cerebellari.
13	B.I .	25	Bipolare (fase maniacale)	Fluvoxamina	99 Tc m ECD	Non si osservano deficit settoriali di perfusione della sostanza grigia.
14	G. A	3	Bipolare (fase maniacale)	Clotiapina Promazina Diazepam Triazolam	99 Tc m ECD	Non si osservano deficit settoriali di perfusione della sostanza grigia.
15	C.F .	8	Bipolare (fase maniacale)	Sodio Valproato Diazepam Clotiapina Biperidene	99 Tc m ECD	Si rileva una lieve tendenza ad una riduzione dell'intensità di perfusione in corrispondenza delle regioni frontali, con note di più accentuata ipoattività in sede fronto-basale anteriore di sinistra. Ben contrastati i nuclei della base. Non significative asimmetrie della distribuzione del radiofarmaco tra gli emisferi cerebellari.
16	V.B	12	Bipolare (fase	Clotiapina Biperidene	99 Tc m ECD	L'indagine tomoscintigrafica documenta modica riduzione globale della perfusione della sostanza grigia cerebrale, con fine

			maniaca le)	Lorazepam		disomogeneità della distribuzione. Appaiono aumentati gli spazi ventricolari, i solchi e le scissure. Non si evidenziano sicuri deficit focali, ma la regione temporale di sinistra appare lievemente ipocontrastata rispetto alla controlaterale e le regioni parietali posteriori sono leggermente assotigliate.
17	D. V. A.	31	Bipolare (fase maniaca le)	Lorazepam Tioridazina Clotiapina Triazolam	99 Tc m ECD	La perfusione cerebrale risulta disomogenea. In particolare, a carico dell'emisfero dx sono presenti due aree di netta ipoperfusione situate a livello della regione posteriore del lobo frontale e del temporale inferiore, con perfusione del parietale diffusamente disomogenea e leggermente ridotta. A carico dell'emisfero sx è presente ampia area di perfusione disomogenea e discretamente ridotta che interessa la regione posteriore del lobo frontale, gran parte del lobo parietale e gran parte del temporale.
				Citalopram Orfenadrina		La perfusione

18	F.E .	14	Bipolare In fase depressi va	Lorazepam	99 Tc m ECD	cerebrale risulta senza significativi deficit focali e non si apprezzano asimmetrie di captazione. Nella norma gli spazi ventricolari e la captazione cerebellare.
19	MM	4	Bipolare In fase maniacal e	Clotiapina Biperidene	99 Tc m ECD	L'analisi tomoscintigrafica non mostra sicuri deficit perfusionali settoriali in ambito corticale. Conservato il grado globale di irrorazione. Nei limiti l'immagine centrale negativa riferibile ai ventricoli.
20	L.E .	6	Bipolare (fase depressi va)	Bromazepam Mirtazapina Temazepam Clotiapina Disulfiram	99 Tc m ECD	Perfusione cerebrale conservata senza difetti perfusivi di tipo focale. Modiche disomogeneità distributive di scarsa significatività. Nuclei della base e cervelletto ben contrastati.
21	C.L .	13	Bipolare (fase maniacal e)	Clorpromazin a Biperidene Clotiapina Clordemetildi azepam	99 Tc m ECD	L'indagine tomoscintigrafica della perfusione cerebrale non mostra deficit focali di captazione in ambito corticale. Il grado globale di irrorazione appare conservato. Ben contrastati i nuclei della base. Simmetrica la captazione del radiotracciante tra gli

PAZIENTI SCHIZOFRENICI STUDIATI CON SPET- I° SERVIZIO DI PSICHIATRIA
 OSPEDALE CIVILE MAGGIORE B.GO TRENTO VERONA

N°	PZ	Anni di malattia	Patologia	Terapia	Radiotracciante	Risultati SPET
1	GR	23	Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Ipoattività più accentuata nella regione temporale di Sx, e parieto-occipitale Sx. modica ipoperfusione nel cervelletto di Sx.
2	PF	17	Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Deficit di perfusione in regione frontale mediale Dx, con irregolarità di distribuzione nelle altre regioni soprattutto temporo- parietale Sx senza deficit. Lieve ipoattività cerebrale Sx.
3	CM	6	Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Ipoiperfusione regioni medio-anteriori ed in particolar modo frontale Sx e ipoperfusione nelle strutture della base e cervelletto Dx e Sx e lieve iperperfusione a livello delle scissure e dei solchi.
4	TC	7	Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Lieve iperperfusione nelle regioni frontali e temporali Dx e Sx.
5	BM	Esordio	Schizofrenia	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Ipofrontalità e ipotemporalità

			paranoide			entrambe Sx. modica alterazione nel carrefour P.T.O.
6	BA		Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc- HMPAO	Non ha deficit focali. Ipoperfusione nel lobo temporale Sx, accentuazione dei solchi della convessità, lieve disomogeneità in regione frontale anteriore alta verso la linea mediana di Sx. lieve ipocontrasto del nucleo della base Sx.
7	MA		Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc- HMPAO	Sufficiente l'intensità globale di fissazione del radiocomposto in ambito cerebrale, con note di diffusa, modica ipoattività in corrispondenza delle regioni temporo- parietali di Sx.
8	BA		Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc- HMPAO	L'indagine scintigrafica documenta modica riduzione generalizzata del grado di perfusione della sostanza grigia cerebrale in corrispondenza delle regioni medio- anteriori, più marcatamente in regione temporale Sx. la distribuzione risulta finemente disomogenea specie in regione frontale anteriore Sx e temporo-

						parietale Sx, dove assume carattere quasi focale.
9	ZR		Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc- HMPAO	Lieve grado di riduzione dell'intensità di fissazione del radiocomposto sulle regioni corticali anteriori e fronto-temporale di Sx.
10	PS		Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc- HMPAO	L'indagine scintigrafica evidenzia solo qualche lieve disomogeneità di distribuzione all'emisfero di Sx prevalentemente in regione temporale e parieto-occipitale. Non risulta brillante il contrasto con i nuclei della base.
11	UR		Schizofrenia cronica	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc- HMPAO	L'indagine non evidenzia significative alterazioni di perfusione.
12	GS			Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc- HMPAO	Diffusa modica riduzione globale, in particolare a livello delle regioni occipitali e frontali, specie a Dx e, con disomogeneità di quelle temporali.
13	BM		Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc- HMPAO	Riduzione del grado generale di perfusione della sostanza grigia con irregolarità di distribuzione diffusa. Particolarmente ridotta la perfusione in

						corrispondenza delle regioni frontali e parietali paramediane. Ampliamento della scissione e dei solchi.
14	RC		Schizofrenia cronica	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Buono stato di perfusione della sostanza grigia cerebrale con distribuzione sufficientemente omogenea, senza alterazioni focali.
15	TA		Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Ridotta intensità di fissazione del radiotracciante a carattere globale, a livello delle regioni frontali e parieto-occipitale.
16	FM		Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Apparentemente buona l'intensità di fissazione dell'indicatore, con distribuzione lievemente asimmetrica per modico minor grado di concentrazione nei distretti anteriori rispetto a quelli posteriori
17	MP		Schizofrenia paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Si osserva modesta riduzione della captazione del radiofarmaco in corrispondenza della corteccia cerebrale delle regioni frontale media e parietale Sx.
18	CR		Schizofrenia Paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Lieve riduzione della captazione del radiofarmaco in

						corrispondenza delle regioni fronto-temporo-parietali, fatto più evidente a Sx, senza però che si apprezzino marcati deficit circostanti della sostanza grigia.
19	GS		Schizofrenia Paranoide	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Finemente disomogenea la distribuzione del radiotracciante su tutto l'ambito corticale, con più evidenza nell'emisfero di DX. la corteccia captante appare di spessore ridotto, i ventricoli appaiono più ampi.
20	MG		Schizofrenia cronica	Aloperidolo BDZ	^{99m} Tc-HMPAO	Si osservano aree di ipoperfusione del radiocomposto in corrispondenza dei piani basali della regione frontale e temporale di destra e, in maniera più sfumata del frontale anteriore medio di Sx. Bilateralmente un po' più ridotta l'intensità di fissazione anche a livello delle regioni parietali posteriori, specie a Dx.

CONCLUSIONI

I nostri dati confermano quelli della letteratura mondiale; per i Disturbi Bipolari, gli episodi depressivi sarebbero da mettersi in relazione con una certa ipofrontalità, che è stata riscontrata nella maggior parte dei pazienti esaminati

(83%), meno precisi sono i dati che riguardano i pazienti bipolari in fase maniacale; in questi casi sono state notate sia delle asimmetrie Dx/Sx come anche riportato in letteratura, sia dei deficit focali nelle aree frontali, temporali e nei gangli della base, ma i dati non sono abbastanza consistenti per poter ricavare delle affermazioni significative. Pur nell'esiguità dei dati, la presenza della variazione del flusso nell'area temporale dei pazienti bipolari in fase maniacale è spesso associata ad una diminuzione della capacità di interagire in modo positivo con la realtà (76%), ed in alcuni casi con la complicazione delle allucinazioni (33%).

La relativa non concordanza dei dati riferiti alle aree cerebrali dei pazienti in fase maniacale, o la loro relativa mancanza di evidenti segni di deficit perfusionali, potrebbe essere attribuita alla terapia farmacologica in atto nel momento in cui l'esame SPET è stato fatto.

Per ciò che riguarda i dati ricavati dalla somministrazione della SPET con i pazienti schizofrenici, in accordo con la letteratura mondiale, dai casi da noi esaminati risulta una certa ipofrontalità (79%), che può come nel caso dei pazienti bipolari essere collegata ai disordini affettivi che compaiono molto spesso negli schizofrenici ed è correlata con la prevalenza di sintomi negativi (92%). Altri dati che sono molto frequenti nei soggetti di questa casistica sono i deficit presenti nelle aree temporali Sx (63%). In letteratura questi deficit sono stati messi in relazione con eventuali disturbi di tipo allucinatorio, ma a differenza dei dati descritti in letteratura come ipercaptzioni, quelli della casistica da noi analizzata risultano con una certa ipocaptazione.

Nonostante questo, i dati che riguardano lo studio della SPET e la schizofrenia sono abbastanza contraddittori, sembra essere stata notata una certa ipofrontalità nella maggior parte delle ricerche, compresa la nostra, ma per quello che riguarda le altre aree non vi sono ancora dati certi.

Per ciò che riguarda il confronto tra le due patologie attraverso la metodica SPET, sembra esserci una certa concordanza tra la presenza dell'ipofrontalità e la depressione nel Disturbo Bipolare in fase depressiva, ed i Disturbi Schizofrenici con prevalenza di sintomi negativi.

Nel caso della comparsa di una modificazione della flussimetria metabolica nelle aree temporali, questo dato è associato a volte alla presenza di allucinazioni nelle due patologie.

Bibliografia

1. Mathew R. J., Meyer J.S., Francis D. J. et al. (1980): Cerebral blood flow in depression. *Am J Psychiatry*, 137: 1449.
2. Gur R. E., Skolnick B.E., Gur R. C. et al. (1984): Brain function in psychiatric disorder, II: regional cerebral blood flow in medical unipolar depressives. *Arch. Gen. Psychiatry*, 42: 329- 334.
3. Devous M. D., Rush A. J., Schlessner M. A. et al. (1985): Tomographic determination of regional cerebral blood flow in psychiatric disorders. *Journal of Nuclear Medicine*, 25: 57-66.
4. O'Connell R. A., Van Heertum R. L., Billik S. B. et al. (1989): Single Photon Emission Tomography (SPECT) with (123 I) IMP the differential diagnosis of psychiatric disorders. *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 1(2):145-153.
5. Sackeim H.A., Prohovnik I., Moeller J.R. et al. (1990): Regional Cerebral Blood Flow in mood disorders, I: comparison of depressives and normal controls at rest. *Arch. Gen Psychiatry*, 47: 60-70.
6. Risberg J. (1980): Regional cerebral blood flow measurements by 133-Xenon inhalation: methodology and applications in neuropsychology and psychiatry. *Brain and Language*, 9: 934-944.
7. Gustafson L., Risberg J., Silverskiold P., (1981): Regional cerebral blood flow in organic dementia and affective disorders. In: Perris C., Kemali D., Vacca L. (eds): *Electroneurophysiology and psychopathology. Advances in biological psychiatry* (vol. 6). Basel: Karger, 109.

8. Silverskiold P., Gustafson L. (1989): Regional cerebral blood flow in depression and mania. *Arch. Gen. Psychiatry*, 46:253.
9. Delvenne V., Delecluse F., Hubain P. et al. (1990): Regional cerebral blood flow in patients with affective disorders. *Brit. J. Psychiatry*, 157: 359- 364.
10. Rush A.J., Schlessler M.A., Stokely E.M. et al. (1982): Cerebral blood flow in depression and mania. *Psychopharmacol. Bull.* 18: 6- 10.
11. Bolwing T.G.(1993): Regional cerebral blood flow in affective disorder. *Acta Psychiatrica Scand. Suppl.*, 371: 48- 53.
12. Kanaya T., Yonekawa M. (1990): Regional cerebral blood flow in depression. *Jpn. Psychiatry Neurol.* 44(3): 571.
13. Upadhyaya A.K., Abou- Saleh M.T., Wilson K. Et al. (1990): A study of depression in old age using Single Photon Emission Tomography. *Brit. J. Psychiatry*, 157: 781.
14. Austin M.P., Ross M., Murray C., et al. (1992): Single Photon Emission Tomography with ⁹⁹Tc- Exametazime in major depression and the endogenous/ neurotic division. International Symposium "Neuroimaging in Psychiatry". London, 3-4 February.
15. Yazici K.M., Kapuku O., Erbas B. et al. (1992): Assessment of changes in regional cerebral blood flow in patients with major depression using ^{99m}Tc- HMPAO single photon emission tomography method. *Eur J. Nucl. Med.*, 19: 1038- 43.
16. Shimizu E., Kodama K., Sakamoto T., Komatsu N. et al. (1997): Recovery from neuroendocrinological abnormalities and frontal

hypoperfusion after remission in a case with rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci.* Aug., 51 (4): 207- 12

17. Bonne O., Krausz Y., Gorfine M., Karger H., Gelfin Y., et al. (1996): Cerebral hypoperfusion in medication resistant, depressed patients assessed by Tc 99m HMPAO SPECT. *J Affect Disord Dec.*, 16; 41(3): 163- 71.
18. O'Connell R.A., Van Heertum R.L., Luck., Yudd A.P. et al. (1995): Single Photon Emission Computed Tomography of the brain in acute mania and schizophrenia. *J Neuroimaging Apr.*, 5(2): 101- 4.
19. Gyulai L., Alavi A., Broich K., Reilley J., Ball W.B., Whybrow P.C. (1997): I- 123 iodoamphetamine (IMP) single- photon computed emission tomography in rapid cycling bipolar disorder: a clinical study. *Biol Psychiatry Jan.*, 15 (2): 152- 61.
20. Migliorelli R., Starkstein S.E., Teson A., De Queiros G., Vazquez S. et al. (1993): SPECT findings in patients with primary mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 5(4): 379- 83.
21. Ebert D., Feistel H., Barochka A., Kaschka W., Mokrusch T. (1993): A test- retest study of cerebral blood flow during somatosensory stimulation in depressed patients with schizophrenia and major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 242 (4): 250- 4.
22. Baxter R.L. et al. (1989): Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 46: 243- 253.
23. Schlegel S., Aldenhoff J.B., Eissner et al. (1989): Regional cerebral blood flow in depression: associations with psychopathology. *J. Affective Disord.*, 17: 211- 219.

24. Goldman- Rakic P. S., (1987): Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational knowledge. In: Plum F., Mountcastle V., Eds, Handbook of physiology, Sec 1: The Nervous System, Vol 5: Higher Cortical Function. Bethesda, M.D.: American Physiology Society;: 373- 417.
25. Mesulam M- M, Van Hoesen G. W., Pandya D. N. (1978): limbic and sensory connections of the inferior parietal lobule (area P.G) in the Rhesus monkey: a study with a new method for horseradish peroxidase histochemistry. Brain Res. 1977; 136: 393- 414.
26. Seltzer B., Pandya D.N. Afferent cortical connections and architectonics of the superior temporal sulcus and surrounding cortex in the rhesus monkey. Brain Res.; 149- 24.
27. Mountcastle V. (1978): brain system for directed attention J R Soc Med.; 71: 14- 27.
28. Posner M.I., Walker J. A., Friedrich F. J., Rafal D.R. (1984): Effects of parietal injury on covert orienting of visual attention. J Neurosci.; 4: 1863- 1874.
29. Trojanowsky J.Q., Jacobson S. (1976): Areal and laminar distribution of some pulvinar cortical efferents in rhesus monkey. J Comp Neurol.; 169: 371- 392.
30. Tucker D.M. (1988): neuropsychological mechanisms of affective self-regulation. In: Kinsbourne M, ed. Cerebral Hemisphere Function in Depression. Washington, D.C: American Psychiatric Press;: 99- 132.

31. Taylor M.A., Greenspan B., Abrams R. (1979): lateralized neuropsychological dysfunction in affective disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry.*; 136: 1031- 1034.
32. Kinsbourne M., Bemporad B. (1984): Lateralization of emotion: a model and the evidence. In Fox N., Davidson R., eds. *The Psychobiology of Affective Development*. Hillsdale N.J.: Lawrence Erlbaum Associates Inc Publishers.
33. Ketter A.T., George M.S., Ring H.A., et al. (1994): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23: 56- 62.
34. Post R.M., Rubinow D. R., Bellanger J. C.(1986): Conditioning and sensitization in longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 149: 191- 201.
35. Flor- Henry P. (1969): Psychosis and temporal lobe epilepsy. A controlled investigation. *Epilepsia* 10: 363- 395.
36. Robinson R.G., Bostan et al. (1988): Comparison of mania and depression after brain injury. *Am J Psychiatry* 145: 172- 175.
37. Sarkstein S.E., Federoff ., et al. (1991): Manic- depressive and pure manic states after brain lesions. *Biol Psychiatry* 29: 149- 158.
38. Okuma T., Innanga K., Otsuki S., et al. (1979): Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: A double- blind controlled study. *Psychopharmacology* 66: 211- 217.
39. Post (1990): Non- lithium treatment for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 51: 9- 16.

40. Bellenger J.C., Post R.M. (1980): Carbamazepine in manic- depressive illness: A new treatment. *Am J Psychiatry* 137: 782- 790.
41. Calabrese J.R., Delucchi G.A. (1990): Spectrum of efficacy of Valproate in 55 patients with rapid- cycling disorder. *Am J Psychiatry* 147: 431- 434.
42. Mc Elroy S.I., Keck P.E., Herrison G.P., Hudson J.I (1988): Valproate in the treatment of rapid- cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 8: 275- 279.
43. Bowen C.L., Brugger A.N., Swann A.C., et al. (1994): Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 271: 918- 924.
44. Sackeim H.A., Steif B.L. (1988): The neuropsychology of depression and mania. In: Georgotas A., Cancro R., eds. *Depression and Mania*. New York, N.Y: Elsevier Science Publishing Co Inc: 265- 289.
45. Gruzelier J., Seymour K., Wilson L., et al. (1987): neuropsychological evidence of hippocampal and frontal impairments in schizophrenia, and mania and depression. In: Takashi R., Flor-
46. Henry P., Gruzlier J., Niwa S., eds. *Cerebral Dynamics, Laterality and Psychopathology*. New York, N.Y: Elsevier Science Publishing Co Inc: 273- 286
47. Ito H., Kawashima R., Awata S., Ono S., Sato K., et al. (1996): Hipoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technicque. *J Nucl Med*. Mar; 37 (3): 410- 4
48. Paulman R.G., Devous M.D., Gregory R.R., Herman J.H., Jennings C. (1990): Hipofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: dinaminc

single- photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biol. Psychiatry*; 27: 377- 399

49. Andreasen N.C., Rezzi K., Alliger R., Swayze V.W., Flaum M. (1992): Hypofrontality in neuroleptic- naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*; 49: 943-958
50. Kurachi M., Kobayashy K., Matsubara R., Hiramatsu H. (1985) Regional cerebral blood flow in schizophreni disorders. *Eur. Neurol*; 24: 176- 181
51. Berman K.F., Illowsky B.P, Weinberger D.R. Physiolocical disfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen Psychiatry*; 45: 616- 622
52. Mathew R.J., Wilson W.H.et al. Abnormal resting regional cerebral blood flow patterns and their correlates in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychyatry*; 45: 542- 549
53. Abdel- Dayeh H.M., El- Hiln S., Sehweil A. (1990). Cerebral perfusion changes in schizophrenic patients using Tc- ^{99m} hexamethylpropilene amineoxime (HMPAO). *Clin Nuc. Med.*; 15: 469- 477
54. Weinberger D.R., Berman K.F., Zec R.F. (1986). Phisiologic disfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Arch. Gen Psychiatry*; 43: 114-124
55. Berman K.F., Zec R.F., Weinberger D.R. (1986). Phisilogic disfunction of dorsolateral refronal cortex in schizophrenia: II chapter. *Arch. Gen. Psychiatry*; 43: 126-135

56. Weinberger D.R., Berman K.F., Illowsky B.P. (1988). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: III chapter. Arch. Gen. Psychiatry; 45: 609-615
57. Mathew R.J. et Al. (1982). Regional cerebral blood flow in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry; 39: 1121- 1124
58. Busatto G.F., Costa D.C, Ell P.J. et Al. (1994). Regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia during verbal memory activation a ^{99m} Tc HMPAO single photon emission tomography (SPET) study . Psychological Medicine; 24: 463- 472
59. Lewis S.W., Ford R.A., et Al. (1992). A controlled study of ^{99m} Tc HMPAO single photon emission imaging in chronic schizophrenia. Psychological Medicine; 22: 27- 35
60. Erbas B., et Al. (1990). Tc- ^{99m} HMPAO/ SPET determination of cerebral blood flow changes in schizophrenics. Clin Nucl. Med.; 15: 904- 907
61. Bajc M., Medred V., et Al. (1989). Cerebral perfusion inhomogeneous in schizophrenia demonstrated with single photon emission computed tomography and Tc ^{99m} hexamethylpropyleneamineoxim. Acta Psychiatr. Scand.; 80: 427- 433
62. Ebmeier K.P., et Al. (1993). Single- Photon emission computed tomography with ^{99m} Tc Exametazime in unmedicated schizophrenic patients. Biol. Psychiatry; 33: 487- 495
63. Syed G.M.S., Barrett J.J. et Al. (1992). What does rCBF- SPET offer in schizophrenia? Nucl. Med. Communications; 13: 879- 884

64. Rubin P., et Al. (1991). Attended- modulation of prefrontal and subcortical brain activity in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. Arch. Gen. Psychiatry; 48: 987- 995
65. Musalek M., et Al (1989). Regional brain function in hallucinations: a study of regional cerebral blood flow with ^{99m}Tc HMPAO SPET in patients with auditory hallucinations, tactile hallucinations, and normal controls. Comprehensive Psychiatry; 30 (1°): 99- 108
66. Catafau A.M., et Al. (1994). Prefrontal and temporal blood flow in schizophrenia: resting and activation technetium- ^{99m}Tc HMPAO SPET patterns in young neuroleptic- naive patients with acute disease. J. Nucl. Med.; 35: 935- 941
67. Cohen M.B., et Al. (1989). Quantitative Iodine 123 IMP imaging of brain perfusion in schizophrenia. J. Nucl. Med; 30: 1616- 1620
68. Pillowsky I.S., et Al. (1994). D2 dopamine receptor binding in basal ganglia of antipsychotic- free patients. An 123 I- IBZM single emission tomography study. British Journal of psychiatry; 340: 199- 202
69. Cote M. et Al. Tc 99m- HMPAO in psychiatric disorders.(2000)
<http://www.nmc.dote.hu/NucMed/CNS06.htm>
70. Godfrey D., et Al. (2001). Brain imaging in Mood Disorders.
<http://www.acnp.org/g4/gn401000100/ch098.html>
71. Stoll A.L., et Al. (2000). Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? Biol. Psychiatry; 48: 505- 517

72. Brain Place.com. (2001). Images of bipolar disorder and schizophrenia.
<http://www.brainplace.com/bp/atlas/ch8.asp>

73. Bilone A.F, Norsa A., Miguidi M., Nicotra M.C., Robotti C.A., Giorgetti P.G. (1998).

Neuroimaging e schizofrenia: i dati ottenuti in soggetti free- drug costituiscono una prospettiva

per valutare efficacia e specificità degli antipsicotici?; Volume degli Abstract- XI Congresso

della Società Italiana di Neuropsicofarmacologia: 181

