



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**APPLICAZIONI DELLA PET/RM IN AMBITO
NEURORADIOLOGICO: LA PRIMA ESPERIENZA
PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERO
UNIVERSITARIA DELLE MARCHE**

Relatore: Chiar.mo

GABRIELE POLONARA

Tesi di Laurea di:

FEDERICO PETRINI

A.A. 2021/2022

INDICE

1.	INTRODUZIONE.....	pag.3
1.1.	RM.....	pag.3
1.2.	PET	pag.8
1.2.1.	¹⁸ Fluorodesossiglucosio.....	pag.11
1.2.2.	¹⁸ FDOPA.....	pag.12
1.3.	PET/RM vs PET/TC.....	pag.14
1.4.	Vantaggi della PET/RM.....	pag.15
1.5.	Applicazioni della PET/RM.....	pag.19
1.5.1.	Patologie Neurodegenerative.....	pag.20
1.5.2.	Epilessia.....	pag.30
1.5.3.	Tumori del distretto Testa-Collo.....	pag.31
1.5.4.	Tumori Encefalici.....	pag.34
2.	MATERIALI E METODI.....	pag.40
2.1.	Preparazione del paziente.....	pag.40
2.2.	La PET/RM dell’Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.....	pag.42
3.	DISCUSSIONE E RISULTATI.....	pag.44
4.	CONCLUSIONI.....	pag.60
5.	RINGRAZIAMENTI.....	pag.61
6.	BIBLIOGRAFIA.....	pag.62

1. INTRODUZIONE

L'evoluzione tecnologica applicata alla diagnostica per immagini, alla neuroradiologia e alla medicina nucleare permette di creare nuove apparecchiature sempre più all'avanguardia per una migliore definizione anatomico-topografica e metabolico-tessutale. In questo caso, la fusione di due metodiche come la PET e la RM, già altamente performanti singolarmente, in una strumentazione ibrida PET/RM consente di ottenere immagini sempre più precise e accurate. Lo scopo di questa tesi è quello di raccogliere e analizzare i dati dei primi 42 pazienti che effettuano l'esame di PET/RM presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

1.1. RM

La risonanza magnetica è uno strumento di imaging che sfrutta il comportamento degli atomi di idrogeno, largamente diffusi nei tessuti biologici sottoforma di H_2O , immessi in un campo magnetico esterno (B_0) e sotto impulsi di radiofrequenza, che non hanno abbastanza energia per ionizzare la materia, per il fine di avere una rappresentazione imaging del corpo umano. Ogni atomo di idrogeno contiene un singolo protone dotato di carica elettrica positiva che ruota intorno al proprio asse generando un campo magnetico ($spin \neq 0$). In condizioni normali possiamo immaginare tutti i protoni ruotare in modo casuale in modo che per ogni protone ce ne sarà sempre un altro che ruota in direzione e verso opposto determinando un campo magnetico sommatorio finale di zero. Il campo magnetico esterno generato dallo strumento di risonanza magnetica è in grado di influenzare il campo magnetico di ogni singolo protone. Tutti i campi magnetici protonici, perciò, si orientano nella stessa direzione con verso parallelo o antiparallelo (condizione energeticamente sfavorevole) a B_0 . In condizioni normali, il numero di protoni paralleli è lievemente superiore rispetto al numero di protoni antiparalleli. La somma dei vettori con

verso parallelo al campo magnetico costituisce il vettore di magnetizzazione longitudinale. Nonostante ruotino già su sé stessi, iniziano a ruotare anche attorno alla direzione di B_0 con un movimento angolare a cono rovesciato detto precessione. La frequenza con cui i protoni ruotano attorno alla direzione di B_0 è detta frequenza di precessione di Larmor (ω_0) ed è proporzionale a:

- Costante giromagnetica (γ), un valore numerico noto caratteristico di ogni specie nucleare.
- Forza del campo magnetico esterno B_0 , anch'esso noto.

$$\omega_0 = \gamma \times B_0$$

Il loro movimento è asincrono, possiedono infatti, diverse fasi di movimento rotatorio. Una fase è la posizione di ogni momento magnetico lungo il percorso di precessione intorno a B_0 . Possiamo immaginare che per ogni protone in una determinata fase di precessione ce ne sarà un altro con precessione opposta e conseguente annullamento della componente trasversale rotatoria. È possibile perturbare il sistema di spin in equilibrio mediante impulsi di radiofrequenza generati da una bobina ad induzione elettromagnetica oscillante alla stessa frequenza di precessione dei protoni (frequenza di Larmor), condizione essenziale affinché si verifichi il trasferimento di energia attraverso il fenomeno della risonanza. Gli effetti sono:

- Diminuzione del vettore di magnetizzazione longitudinale per il passaggio di alcuni protoni da un livello energetico basso (paralleli a B_0) a un livello energetico alto (antiparalleli a B_0).
- Sincronizzazione dei moti di precessione: iniziano quindi a ruotare attorno alla direzione di B_0 non solo alla stessa frequenza, ma anche in maniera coordinata. Questa sincronizzazione, che si chiama coerenza di fase, comporta il generarsi di una nuova magnetizzazione trasversale.

Terminata l'erogazione della radiofrequenza il sistema di protoni man mano esce dalla perturbazione e ritorna alle condizioni di partenza. Questo fenomeno prende il nome di rilassamento e contempla fenomeni inversi a quelli visti prima:

- Alcuni protoni, cessando energia all'ambiente circostante, tornano paralleli a B_0 , quindi ad un livello energetico basso, con conseguente recupero della magnetizzazione longitudinale. Il tempo impiegato per tale recupero è definito T_1 , o più specificatamente il tempo necessario al vettore di magnetizzazione longitudinale per raggiungere un valore pari al 63% di quello iniziale. Il valore di T_1 per un dato substrato biologico dipende dall'intensità del campo magnetico esterno B_0 (in maniera direttamente proporzionale) e dal tipo di substrato biologico, a causa della differente efficienza presentata dai singoli costituenti molecolari dello stesso nel trasferimento di energia al microambiente. Accade così che le molecole di acqua, essendo più mobili, siano, da questo punto di vista, meno efficienti (= T_1 lungo) di quanto non sia, ad esempio, il tessuto adiposo, il quale presenta un T_1 breve.
- Si perde progressivamente la sincronizzazione della precessione dei protoni (dispersione di fase), con conseguente decadimento della magnetizzazione trasversale fino al suo azzeramento. Il tempo per tale desincronizzazione è definito T_2 , più specificatamente il tempo impiegato dal vettore di magnetizzazione trasversale per ridursi al 37% del valore iniziale. Il valore di T_2 , sempre minore o uguale a quello di T_1 , è poco influenzato dalle variazioni di B_0 , ma dipende invece dal tipo di molecola prevalente nel substrato biologico: molecole di grandi dimensioni avranno T_2 brevi, mentre l'acqua un T_2 lungo.

Nel momento in cui cessa l'impulso di radiofrequenza, quindi, il complesso dei protoni ritorna alle condizioni iniziali e nel fare questo emette un debole segnale, ovvero il segnale RM o FID, che decade con una costante di tempo pari a T_2 e che viene rilevato da una opportuna antenna o bobina ricevente.

Questo è il segnale dal quale vengono poi formate le immagini di RM.

L'intensità di questo segnale, ovvero la "luminosità" nell'immagine RM, dipende da:

- Parametri caratteristici dei tessuti (Figura 1):

1. Densità protonica (DP), ovvero il numero di protoni per unità di volume che mandano segnali di ritorno. All'aumentare della densità protonica aumenta l'intensità del segnale. L'aria e l'osso ad esempio non hanno protoni idrogeno.
2. Tempo di rilassamento T1.
3. Tempo di rilassamento T2.

Questi parametri normalmente assumono valori diversi per tessuti diversi e anche valori diversi per uno stesso tessuto che si trovi in uno stato fisiologico o patologico.

- Parametri operatore dipendenti (ovvero modificabili):

1. Tempo di ripetizione dell'impulso (TR), ovvero il tempo che intercorre tra un impulso di radiofrequenza e il successivo.
2. Tempo di eco (TE), ovvero il tempo che intercorre tra l'invio dell'impulso di radiofrequenza e il campionamento del segnale RMN ("eco") emesso quando i protoni tornano a riposo.

Mediante la combinazione del tempo di ripetizione dell'impulso (TR) e del tempo di eco (TE), i quali possono essere stabiliti dall'operatore come lunghi o brevi, possiamo ottenere immagini con diversi tipi di contrasto, ovvero pesate in T1, in T2 o in DP.

"Pesate" significa rappresentate con una scala di grigi in funzione del T1, del T2 o della DP, i quali sono i parametri caratteristici dei diversi tessuti.

Oltre alla pesatura in T1 e T2 esistono altre sequenze di risonanza magnetica ampiamente utilizzate nell'imaging neuroradiologico. Ne segue un breve elenco:

- FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery): sfrutta la soppressione dei liquidi grazie ad un tempo di inversione che annulla il loro segnale.
- Sequenze che valutano la diffusione delle molecole d'acqua come la DWI e DTI.
- Sequenze che valutano la perfusione come ASL (Arterial Spin Labelling): permette una marcatura magnetica del sangue arterioso prima che entri nella regione di interesse dell'imaging. Non è necessario infondere gadolinio come mezzo di contrasto.

- Risonanza magnetica funzionale (BOLD - Blood Oxygen Level Dependant): valuta modifiche nella saturazione di ossigeno dipendente dal magnetismo dell'emoglobina che a sua volta riflette l'attività del tessuto.

Caratteristiche fondamentali di questa metodica sono la possibilità di ottenere delle acquisizioni tridimensionali multiplanari e di fornire informazioni sia morfologiche sia funzionali delle strutture anatomiche in esame.

Nonostante le immagini si caratterizzino per l'elevato contrasto che si può ottenere sfruttando i diversi tempi di rilassamento degli atomi che compongono le strutture anatomiche, sono stati sviluppati alcuni mezzi di contrasto come il gadolinio, sostanza paramagnetica in grado di aumentare in alcune condizioni il contrasto tra tessuti sani e tessuti patologici, mediante riduzione dei tempi di rilassamento T1 e T2 dei tessuti che lo captano.

Tipo di tessuto biologico	T2	T1 (1,5 T)	DP(%)
Sostanza grigia	101	920	84
Sostanza bianca	76	780	71
Liquido cerebrospinale	1660	3270	97
Muscoli scheletrici	47	860	79
Cuore	57	860	80
Fegato	43	620	71
Reni	58	1220	81
Milza	62	1070	79
Grasso sottocutaneo	85	230	---

Figura 1: parametri caratteristici dei tessuti, cioè T2, T1, DP

1.2. PET

La tomografia a emissione di positroni è una tecnica della medicina nucleare che permette di studiare, mediante l'impiego di radiofarmaci specifici iniettati endovena, aspetti funzionali e processi biochimici-metabolici che si verificano a livello di organo, tessuto e perfino cellulare. Un radiofarmaco è costituito dalla combinazione di un radionuclide, responsabile del segnale rilevabile all'esterno tramite un sistema di detettori, con un composto che determina le proprietà biologiche della molecola cioè farmacocinetica e farmacodinamica. Il funzionamento della PET si basa sul processo di decadimento del radionuclide durante il quale si emettono positroni. I positroni si annichilano rapidamente con gli elettroni di un mezzo circostante da cui originano contemporaneamente due raggi γ di energia pari a 511 keV ⁽¹⁻²⁾ che si dipartono dal punto di annichilazione con un angolo di circa 180°, avendo stessa direzione ma verso opposto. I raggi γ vengono rivelati in coincidenza temporale da un sistema di detettori posti ad anello intorno al paziente. La rivelazione in coincidenza, che avviene all'interno di una finestra temporale tipicamente di 10 ns, definisce la linea di risposta (Line Of Response o LOR) e dunque la direzione lungo la quale è avvenuta l'annichilazione. Una volta registrate le LOR, un opportuno software di ricostruzione utilizza le informazioni acquisite a vari angoli e a determinate posizioni lungo l'asse per ottenere un'immagine della concentrazione del radioisotopo all'interno dell'organo in esame.

In generale, sono emettitori di positroni i nuclidi caratterizzati da un basso numero di neutroni, quindi con un eccesso di protoni, ad esempio isotopi del carbonio ¹¹C, dell'ossigeno ¹⁵O, dell'azoto ¹³N e del fluoro ¹⁸F.

Alcuni radiofarmaci e rispettivo utilizzo sono:

- Metabolismo glucidico:
[¹⁸F]Fluoro-2-desossiglucosio
- Flusso ematico:
[¹⁵O]H₂O
[¹⁵O]Butanolo
- Sistema dopaminergico:
 - Marcati con ¹¹C:
[¹¹C]Raclopride
[¹¹C]Metilspiperone
[¹¹C]PE21
[¹¹C]Cocaina e suoi analoghi
[¹¹C]NNC 112
 - Marcati con ¹⁸F:
[¹⁸F]Raclopride
[¹⁸F]Fallypride
[¹⁸F]Spiperone
[¹⁸F]DOPA
[¹⁸F]CFT-FP
- Recettori serotoninergici:
[¹¹C]MDAM
[¹¹C]Nor-β-CIT
[¹¹C]DWAY
[¹¹C]WAY
[¹¹C]CPC-222
[¹¹C]CNAD299
[¹⁸F]FCWAY
[¹⁸F]Fluoxetina/paroxetina

- Enzimi MAO:

[¹¹C]Doxepin

- Recettori benzodiazepinici:

[¹¹C]Flumazenil

[¹¹C]PK 11195

- Metabolismo proteico e trasporto amminoacidi:

– Marcati con ¹¹C:

[¹¹C]Metionina

[¹¹C]Tirosina

[¹¹C]Leucina

– Marcati con ¹⁸F:

[¹⁸F]Fluoroetiltirosina

[¹⁸F]Fluorofenilalanina

- Fosfolipidi di membrana:

[¹¹C]Colina e [¹⁸F]Colina.

Questi radiofarmaci presentano caratteristiche ottimali poiché l'incorporazione di atomi di Carbonio¹¹, Azoto¹³ e Ossigeno¹⁵ in sostituzione degli analoghi isotopi stabili rende tali radiofarmaci chimicamente indistinguibili e quindi biologicamente identici rispetto alla loro forma nativa.

L'intensità di captazione del radiofarmaco e quindi di aumentato o diminuito metabolismo può essere valutata con la sola analisi qualitativa visiva, ma ciò rende molto difficile la distinzione e l'interpretazione corretta di variazioni della captazione di lieve entità, oppure utilizzando un parametro semiquantitativo adimensionale come lo "Standardized Uptake Value" (SUV). Il SUV è espresso dalla seguente formula:

$$SUV = \frac{\text{Attività rilevata (Bq) / gr di tessuto}}{\text{Attività iniettata (Bq) / peso corporeo (gr)}}$$

Tale valore esprime il rapporto fra quantità di tracciante accumulata in una certa lesione e quantità di tracciante che sarebbe ipoteticamente presente in una regione di ugual volume se il tracciante fosse distribuito omogeneamente in tutto il corpo.

Tra i radiofarmaci più utilizzati in ambito neuroradiologico, sono trattati più in dettaglio il ^{18}F Fluorodesossiglucosio (^{18}F FDG) per lo studio del metabolismo glucidico e il ^{18}F DOPA per lo studio della sintesi della dopamina, che sono impiegati nel presente studio.

1.2.1. ^{18}F Fluorodesossiglucosio

L'encefalo è un organo metabolicamente molto attivo e richiede l'apporto continuo di ossigeno e del principale substrato energetico, il glucosio, il quale fornisce circa il 95% dell'energia necessaria per le sue funzioni. Il ^{18}F FDG è un analogo del glucosio nel quale un atomo di fluoro sostituisce il gruppo OH in posizione 2. Dopo internalizzazione nelle cellule tramite i trasportatori del glucosio (GLUT) viene fosforilato da un'esochinasi a formare ^{18}F FDG-6-PO₄. Questo composto non entra in nessuna delle successive tappe del metabolismo glucidico a causa dell'assenza del gruppo OH in posizione 2, inoltre la via di ritorno attraverso la glucosio-6-fosfatasi è molto lenta e la permeabilità della membrana cellulare per il ^{18}F FDG-6-PO₄ è molto bassa. Il risultato di tutti questi processi è l'intrappolamento del radiofarmaco nella sede di accumulo intracellulare.

L'accumulo maggiore del radiofarmaco avviene fisiologicamente in tessuti a intensa attività glicometabolica come la sostanza grigia del cervello. In condizioni patologiche si accumula sia nelle cellule neoplastiche sia nelle cellule dell'infiammazione per un'aumentata espressione del sistema GLUT.

Il ^{18}F FDG può essere utilizzato, quindi, sia come indicatore "negativo" (per visualizzare aree con ridotto metabolismo) sia come indicatore "positivo" (per visualizzare aree con aumentato consumo di glucosio).

Molteplici fattori possono influenzare l'accumulo del ^{18}FDG come la competizione da parte del glucosio endogeno (in caso di livelli glicemici elevati) e farmaci che modificano il metabolismo cellulare.

Il profilo farmacocinetico del ^{18}FDG nel compartimento vascolare è bi-esponenziale, con tempo di distribuzione di circa 1 minuto (fase esponenziale veloce) e costante di allontanamento di circa 12 minuti (fase esponenziale lenta). L'eliminazione del radiofarmaco avviene prevalentemente per via renale (circa il 20% dell'attività iniettata è escreto con le urine nelle 2 ore successive alla somministrazione).

La dose del radiofarmaco somministrato al paziente è in funzione dell'età, del peso e del tipo di apparecchiatura in uso.

Nello studio del metabolismo cerebrale con il ^{18}FDG , dopo somministrazione endovenosa in bolo, si ha un progressivo incremento della captazione del radiofarmaco che nei primi 10-15 minuti è espressione dei meccanismi di trasporto, mentre a 30-45 minuti riflette la reazione di fosforilazione, approssimando così il metabolismo regionale del glucosio (rCGMR) che può essere misurato in modo quantitativo mediante l'applicazione di modelli fisiologici che descrivono il diverso comportamento cinetico del ^{18}FDG rispetto a quello del glucosio. In condizioni basali i valori di rCGMR sono di 15 μmol di glucosio/min/100g per la sostanza bianca e di 40-60 μmol di glucosio/min/100g per la sostanza grigia.

1.2.2. $^{18}\text{FDOPA}$

Il sistema dopaminergico cerebrale riveste un ruolo fondamentale nella regolazione del movimento e dei processi cognitivi. La dopamina è sintetizzata nei neuroni dopaminergici della sostanza nera, dell'area tegmentale ventrale, e dell'area retrobulbare mesencefalica. In corrispondenza delle terminazioni nervose sinaptiche, la dopamina è immagazzinata in apposite vescicole per proteggerla dalla degradazione ossidativa che avviene a opera delle monoamminossidasi (MAO).

La dopamina non è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica, per cui la ^{18}F DOPA (un amminoacido precursore della dopamina) è stato il primo tracciante sviluppato per lo studio delle terminazioni dopaminergiche. La dopamina è sintetizzata a partire dalla tirosina, che è convertita a L-DOPA e successivamente a dopamina a opera della DOPA-decarbossilasi.

Il radiofarmaco $6\text{-}^{18}\text{F}$ -DOPA si accumula nelle terminazioni dopaminergiche dove è convertito a $6\text{-}^{18}\text{F}$ -dopamina. Tale composto è tuttavia soggetto all'azione di diversi enzimi. In particolare, la $6\text{-}^{18}\text{F}$ -dopamina è rapidamente metabolizzata a 3-O-metil- $6\text{-}^{18}\text{F}$ -DOPA per mezzo della catecol-O-metil-transferasi (COMT, enzima distribuito uniformemente a livello cerebrale) e questo processo metabolico complica la quantificazione delle immagini PET. Inoltre, la $6\text{-}^{18}\text{F}$ -dopamina può essere ossidata dalle MAO con conseguente produzione di L-3,4-diidrossi- $6\text{-}^{18}\text{F}$ -acido fluorofenilacetico (^{18}F DOPAC), a sua volta metilato dalle COMT a $6\text{-}^{18}\text{F}$ -acido fluoro-omovanilico. Per ovviare ai problemi legati alla complessità delle trasformazioni metaboliche sopra descritte sono stati sviluppati nuovi radiofarmaci come la ^{18}F -L-etil-tirosina e la ^{18}F -L-metil-tirosina.

La ^{18}F DOPA viene usata come tracciante PET per studiare i tumori encefalici, in particolar modo offre una perfetta discriminazione tra tumore, in cui si evidenzia aumentato accumulo, e tessuto sano, in cui viene registrato un fisiologico ridotto accumulo.

1.3. PET/RM vs PET/TC

La PET/TC attualmente è una tecnologia consolidata mentre la PET/RM è ancora in fase di crescita. Un primo prototipo di strumentazione ibrida PET/RM per uno studio encefalico è stato pensato nel 2007 ⁽³⁾, nel 2010 è stato costruito uno dei primi scanner PET/RM per l'imaging di tutto il corpo ⁽⁴⁾.

Con entrambe le apparecchiature si ottengono immagini funzionali (PET) associate all'imaging morfologico (TC o RM) ma con differenze applicative in rapporto a determinate esigenze. Ad esempio, un vantaggio della RM rispetto alla TC è il contrasto superiore dei tessuti molli, mentre la TC ha il vantaggio di essere molto più rapida. In particolare, nello studio dell'encefalo, la PET/RM è ottimale per l'alta qualità anatomica e risoluzione spaziale e per la valutazione metabolica, garantendo il riconoscimento del dettaglio anatomico e consentendo la suddivisione dell'encefalo nelle principali componenti tissutali. Un ulteriore vantaggio della PET/RM, rispetto alla PET/TC è la notevole riduzione dell'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Per le applicazioni della PET/TC corporea, la parte TC dell'esame rappresenta circa il 60-80% della dose di radiazioni mentre il restante proviene dal radiofarmaco PET. Nella RM non si utilizzano radiazioni ionizzanti, di conseguenza è particolarmente indicata per lo studio delle patologie dei bambini nonché studi su pazienti non oncologici sottoposti a numerose indagini diagnostiche (follow-up per patologie infiammatorie croniche). Tuttavia, la tecnologia PET/RM, per l'alta complessità di esecuzione, i costi elevati, l'alta formazione del personale e il mercato ancora limitato rispetto alla PET/TC, trova ancora difficoltà di espansione.

1.4. Vantaggi della PET/RM

La PET/RM è una nuova tecnologia che unisce risonanza magnetica e tomografia a emissione di positroni integrando le due modalità in un solo sistema hardware.

La metodica ibrida PET/RM consente di ottenere simultaneamente immagini PET e RM senza muovere il paziente dalla sua posizione nel lettino, con riduzione del numero di accessi in ospedale, dell'ansia e del tempo di esame, migliora quindi la compliance del paziente. Con questa complementarità di metodiche si vanno a correggere i rispettivi limiti delle singole modalità. La PET, infatti, è caratterizzata da una elevata sensibilità rispetto ad un'ampia fetta di processi biologici, che ne consente quindi lo studio della funzionalità cellulare, ma anche da una bassa risoluzione spaziale che ne limita la capacità informativa rispetto ad una specifica area anatomica. La risonanza magnetica consente lo studio della morfologia e la caratterizzazione anatomica, con miglior contrasto riservato alle parti molli ed è connotata da un'alta risoluzione spaziale, ma presenta una bassa sensibilità per i processi biologici e patologici. C'è quindi un effetto sinergico tra la PET, nell'identificare e quantificare processi fisiopatologici e la RM nel definire in modo complementare informazioni morfologiche e funzionali. Le immagini così ottenute sono ricostruite in modo da dare sia immagini PET e RM separate e sia immagini di fusione delle due metodiche in cui è possibile visualizzare esattamente il sito anatomico in cui si è andato a concentrare il radiofarmaco, si acquisiscono perciò immagini anatomiche-metaboliche. Tale risultato porta ad un significativo miglioramento dell'accuratezza diagnostica della metodica. Questa funzione, infatti, è estremamente utile nella diagnosi e monitoraggio di patologie neurodegenerative, tumori, epilessia in cui in un preciso sito anatomico è possibile vedere e quantificare un aumentato o diminuito accumulo di radiofarmaco.

Attraverso la RM scaturiscono alcuni miglioramenti di ordine tecnico. Il più rilevante riguarda l'interazione tra le due modalità, correggendo la traiettoria percorsa dal positrone emesso dal radionuclide PET prima di annichilirsi con un elettrone. Il positrone viene influenzato dalla presenza del campo magnetico esterno attraverso un effetto fisico

descritto dalla forza di Lorentz, la quale agisce sul positrone caricato positivamente mentre si muove attraverso il campo magnetico generato dall'apparecchiatura RM. Questa interazione del campo magnetico con il positrone riduce lo spazio di percorrenza di quest'ultimo migliorando la risoluzione spaziale.

L'applicazione di correzioni operate dalla RM inoltre permette di quantificare e qualificare più precisamente i parametri forniti dalla PET.

Sono descritti degli esempi di miglioramenti metodologici attraverso una acquisizione simultanea PET/RM ⁽⁵⁾.

CORREZIONE DI ARTEFATTI DI MOVIMENTO ATTRAVERSO SEQUENZE DI RM

I movimenti della testa del paziente sono difficili da evitare data la lunghezza del tempo di esame e possono portare ad artefatti PET. In una macchina ibrida PET/RM le informazioni di RM acquisite simultaneamente a informazioni PET sono utili per ottenere una stima del movimento avendo alta risoluzione temporale. Numerose tecniche sono state proposte per correggere questo artefatto ⁽⁶⁻⁷⁾ (con scarsi risultati). In uno scanner integrato si rivela particolarmente utile, però, acquisire ripetutamente specifiche sequenze di RM e co-registrare volumi singoli ottenuti ⁽⁵⁾. Ciò è reso possibile da una sequenza di immagini eco planari (EPI) ottenute tipicamente da 2 a 6 secondi. Sono presenti anche navigatori di impulsi incorporati che permettono una risoluzione temporale molto alta ogni 20ms ⁽⁸⁾. Il ruolo potenziale di correggere il vettore di movimento attraverso frames molto brevi può essere molto utile in uno studio iniziale PET dinamico per valutare la funzione di input arterioso (AIF) ⁽⁵⁾, cioè la concentrazione di tracciante nel plasma in un'arteria misurata nel tempo. Questo metodo insieme alla alta risoluzione spaziale permessa da uno scanner di RM potrebbero migliorare l'affidabilità e la riproducibilità di immagini PET soprattutto in studi che richiedono una precisa quantificazione anatomica del tracciante (studi neurorecettoriali) o studi che coinvolgono pazienti poco complianti.

CORREZIONE DELL'EFFETTO DI VOLUME PARZIALE

L'effetto di volume parziale indica che un accumulo apparente di radiofarmaco in piccole regioni può essere sottostimato oppure falsamente assegnato a strutture adiacenti ⁽⁹⁾. A causa della scarsa risoluzione spaziale offerta dalla strumentazione PET, in confronto allo spessore della sostanza grigia corticale di 2-3 mm, l'accumulo di tracciante in queste aree è influenzato dall'effetto di volume parziale (confermato virtualmente in tutti i studi neurologici svolti finora) ⁽⁵⁾. Numerosi algoritmi sono stati proposti per correggere questo artefatto ⁽¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁾, ma nessuno è stato chiaramente accettato perché sono presenti molteplici fattori che influenzano l'accuratezza della correzione come la segmentazione di strutture di interesse rilevabili da sequenze anatomiche di RM, la co-registrazione spaziale di volumi di PET e RM, l'ottimizzazione e miglioramento di sistemi scanner e presupposti individuati durante la correzione ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Il problema della co-registrazione spaziale è superato da un sistema ibrido integrato PET/RM in cui acquisizioni simultanee garantiscono una correlazione spaziale.

STIMA DELLA FUNZIONE DI INPUT ARTERIOSO DEL TRACCIANTE ATTRAVERSO LA RM

Una quantificazione accurata PET del tracciante richiede una stima della funzione di input arterioso (per esempio una curva tempo-accumulo plasmatico) relativo al compartimento in esame per andare poi a stimare parametri di interesse associati a processi funzionali fisiologici o patologici. Il gold standard per determinare la funzione di input arterioso è rappresentato dal cateterismo dell'arteria radiale, molto limitato nella pratica clinica. Alternativamente sono stati proposti metodi meno invasivi basati sull'imaging ⁽¹⁶⁾. Un approccio basato sull'imaging è quello di ricavare la funzione di input arterioso da una regione di interesse posizionata al di sopra dei vasi sanguigni dopo somministrazione del tracciante. Rilevare la regione di interesse con solo immagini PET vista la bassa risoluzione spaziale è molto arduo. In un approccio combinato ibrido le informazioni di RM possono essere usate per tale scopo. La co-registrazione di immagini di RM (per esempio sequenze angiografiche RM) permette di individuare accuratamente la posizione e il calibro dei vasi

di interesse. La RM inoltre garantisce altre informazioni riguardo la farmacocinetica del tracciante e cambiamenti locali del flusso sanguigno che potenzialmente possono ostacolare la stima della funzione di input arterioso.

PERFEZIONAMENTO DI MODALITA' DI IMAGING

Studio della perfusione cerebrale: la PET con il tracciante $^{15}\text{H}_2\text{O}$ è considerato il gold standard per valutare il flusso di sangue intracerebrale (CBF), ma tecniche di imaging di RM come l'Arterial Spin Labelling (ASL) ⁽¹⁷⁾ e uno studio dinamico pesato in suscettività magnetica (SWI) ⁽¹⁸⁾ definiscono lo stesso parametro. Sono evidenziate notevoli discrepanze nella stima del flusso sanguigno intracerebrale fisiologico tra le varie metodiche ⁽¹⁹⁾. L'utilizzo di una macchina ibrida con scansioni simultanee PET/RM permette di performare molteplici comparazioni e di cross-validare i parametri misurati.

Studio dell'attivazione neuronale: durante la fase di aumentata o diminuita attivazione neuronale molti parametri emodinamici e metabolici mutano. Questi cambiamenti, che in modo specifico riguardano il flusso sanguigno intracerebrale (CBF) e il volume di sangue intracerebrale (CBV) possono essere analizzati dalla PET e più recentemente dalla RM ⁽²⁰⁻²¹⁾. Una interessante osservazione desunta da immagini PET è che è presente un maggior aumento del CBF rispetto ad un aumento intracerebrale della frazione di estrazione ossigeno ⁽²²⁾, valutabile con il tracciante $^{15}\text{H}_2\text{O}$. Così come la diminuzione della concentrazione di deossiemoglobina nel sangue venoso, come risultato di un aumentato livello di ossigeno nel sangue venoso, è la base per uno studio imaging di RM funzionale che valuta l'intensità del segnale BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) ⁽²³⁾. La combinazione simultanea di PET/RM permette una validazione e un modello quantitativo dettagliato del rapporto tra CBV, CBF, frazione di estrazione di ossigeno e il segnale BOLD. Inoltre una rilevazione simultanea permette di differenziare più selettivamente una risposta locale dei tessuti (CBF PET) da una variazione del comparto vascolare (BOLD o CBF RM).

Analisi delle connessioni encefaliche: l'encefalo è un organo complesso da studiare soprattutto nell'associare l'anatomia con la funzione. Tecniche di RM come la diffusione e la RM funzionale (BOLD) ⁽²⁴⁾ permettono una identificazione più precisa delle connessioni funzionali di sostanza bianca tra regioni encefaliche. Potrebbe avere grande rilevanza clinica uno studio comparativo e combinato tra connessioni funzionale e markers PET. Studi dimostrano una correlazione tra ipometabolismo rilevato da PET con ¹⁸FDG e una distorsione di connessioni funzionali in pazienti a rischio di Alzheimer ⁽²⁵⁾.

1.5. Applicazioni della PET/RM

Questo nuovo strumento ibrido si presenta come uno dei più innovativi e recenti argomenti della disciplina neuroradiologica ed attualmente sono in corso studi per valutare le applicazioni cliniche più adeguate alla nuova metodica PET/RM.

Storicamente gli esami PET/RM erano di tipo sequenziale ovvero le immagini venivano raccolte in diverse sessioni di scansione da sistemi PET e RM indipendenti fra loro e successivamente sovrapposte per combinare le due diverse modalità; è dimostrato che un'acquisizione simultanea offre un migliore allineamento delle immagini ed una correlazione diretta. La combinazione delle modalità di imaging in un'unica sessione di scansione ha anche il vantaggio di aumentare il comfort del paziente nonché la valutazione di processi in rapido cambiamento.

Nel caso specifico, per lo studio dell'encefalo, l'unione di queste due tecniche offre la possibilità di ottenere una comprensione profonda delle malattie neurologiche tra cui:

- Patologie neurodegenerative
- Epilessia
- Encefaliti
- Tumori del distretto testa-collo
- Tumori encefalici

1.5.1. Patologie Neurodegenerative

Le patologie neurodegenerative sono caratterizzate da una progressiva perdita neuronale e comprendono le demenze, sindromi Parkinsoniane (morbo di Parkinson e Parkinsonismi atipici) e malattie dei prioni. Le demenze, a loro volta si classificano in primarie (morbo di Alzheimer, degenerazione lobare fronto-temporale e demenza a corpi di Lewy), secondarie ad altre cause come ictus, infarti multipli lacunari e miste. La biopsia è il gold standard per la diagnosi, ma è impraticabile nella normale routine; quindi la diagnosi è di esclusione attraverso clinica e neuroimaging ⁽²⁶⁾. La RM è spesso la modalità di imaging iniziale per valutare specifici patterns di atrofia delle molteplici patologie neurodegenerative e fare diagnosi differenziale. La ¹⁸FDG PET è un biomarker precoce altamente sensibile di disfunzione neuronale ⁽²⁷⁾ e identifica vari quadri di ipometabolismo. Limiti della PET sono la scarsa risoluzione spaziale e scarsi dettagli anatomici.

L'integrazione di PET e RM (grazie anche a tecniche innovative come la RM funzionale e la ASL) in un singolo ibrido scanner travalica questi limiti perché la RM fornisce un'alta risoluzione anatomica e un eccellente contrasto dei tessuti molli garantendo inoltre uno studio di perfusione e informazioni funzionali. Offre acquisizioni multiparametriche e riduce il tempo di esame del paziente. L'uso complementare delle due metodiche in una sola macchina ibrida PET/RM nelle patologie degenerative è vantaggioso rispetto ad una modalità sequenziale individuale di indagine ⁽²⁷⁾.

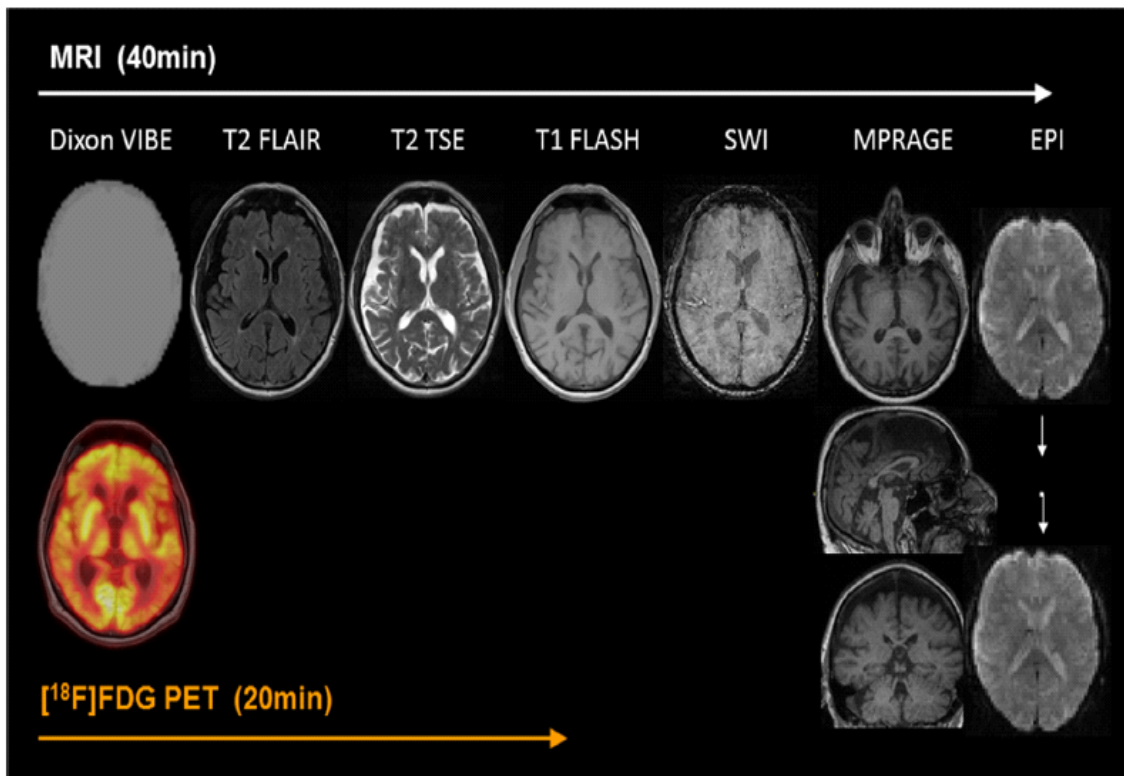


Figura 2 ⁽²⁸⁾: esempio di ricostruzione di immagini PET/RM in un paziente con demenza. Dopo 40 minuti la somministrazione del tracciante, sono acquisite sequenze di RM e PET simultaneamente. Da sinistra a destra: estrazione volumetrica Dixon VIBE acquisita per correzione dell'attenuazione PET; sequenza per attenuazione dei liquidi (T2 FLAIR); T2 turbo spin echo (T2 TSE); sequenza T1; susceptibility-weighted imaging (SWI); magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE); echo planar imaging (EPI); ¹⁸F]FDG PET.

Segue una descrizione dei patterns di atrofia e di ipometabolismo osservati con RM strutturale e con la PET con ¹⁸FDG.

Morbo di Alzheimer (AD)

RM strutturale: si evidenzia specialmente nell'Alzheimer avanzato perdita di volume e appiattamento dei solchi della sostanza grigia dell'ippocampo, amigdala (situata in sede dorso-mediale nel lobo temporale) e corteccia temporo-parietale. Altre regioni interessate sono la corteccia cingolata posteriore, il precuneo e lo splenio del corpo calloso ⁽²⁹⁾.

Uno studio osservazionale ⁽³⁰⁾ descrive un pattern progressivo di atrofia correlato alla severità della malattia: negli stadi precoci i pazienti mostrano un deficit della memoria rilevabile alla RM come aree di diminuito volume corrispondenti all'ippocampo, cingolo posteriore e corteccia orbito-frontale. Con la progressione della malattia c'è il coinvolgimento del linguaggio, orientamento e funzioni esecutive corrispondenti a regioni della corteccia temporale, parietale e frontale.

Riduzioni del volume ippocampale correlano con una progressione clinica della malattia; la letteratura riporta un 10-15% di diminuito volume ippocampale nello stadio iniziale di Mild Cognitive Impairment (MCI) rispetto a popolazione sana ⁽³¹⁾, una diminuzione del 15-30% nell'AD di grado lieve ⁽³²⁾ e una atrofia del 15-40% nella fase clinica conclamata ⁽³³⁾. Anche nell'amigdala è presente una correlazione tra il grado di atrofia e una progressione clinica, in particolar modo si riscontra una riduzione di volume di un 15-20% nell'AD moderato ⁽³⁴⁾. Nel morbo di Alzheimer inoltre la complementarità della PET/RM permette di predire con un'accuratezza dell'80% la progressione da MCI ad Alzheimer conclamato ⁽³⁵⁾. Differenti patterns di atrofia, inoltre, si descrivono tra late-onset e early-onset di AD: late-onset spesso mostra alla RM atrofia dei lobi mediali temporali mentre early-onset si presenta come severo e diffuso coinvolgimento della corteccia parietale e frontale con relativo risparmio dei lobi temporali ⁽³⁶⁾.

^{18}F FDG PET: i più precoci cambiamenti si registrano nel giro cingolato posteriore ⁽³⁷⁾. Il pattern classico mostra ipometabolismo glucidico che coinvolge il sistema limbico (giro paraippocampale e cingolato posteriore), precuneo, corteccia parietale posteriore e corteccia temporale ⁽³⁸⁻⁴³⁾. Confrontando i due emisferi si nota spesso un interessamento asimmetrico o unilaterale ⁽⁴⁴⁾. Nella forma avanzata si registra un'ipocaptazione del ^{18}F FDG nella corteccia associativa prefrontale e lobo frontale con risparmio del giro cingolato anteriore, i nuclei della base, il talamo e la corteccia sensitiva e motoria. Anche negli stadi iniziali di MCI la PET rileva un pattern di alterato metabolismo nella corteccia temporo-parietale. Questo segno è associato ad un'alta probabilità di progressione verso la forma di Alzheimer ⁽³⁴⁾.

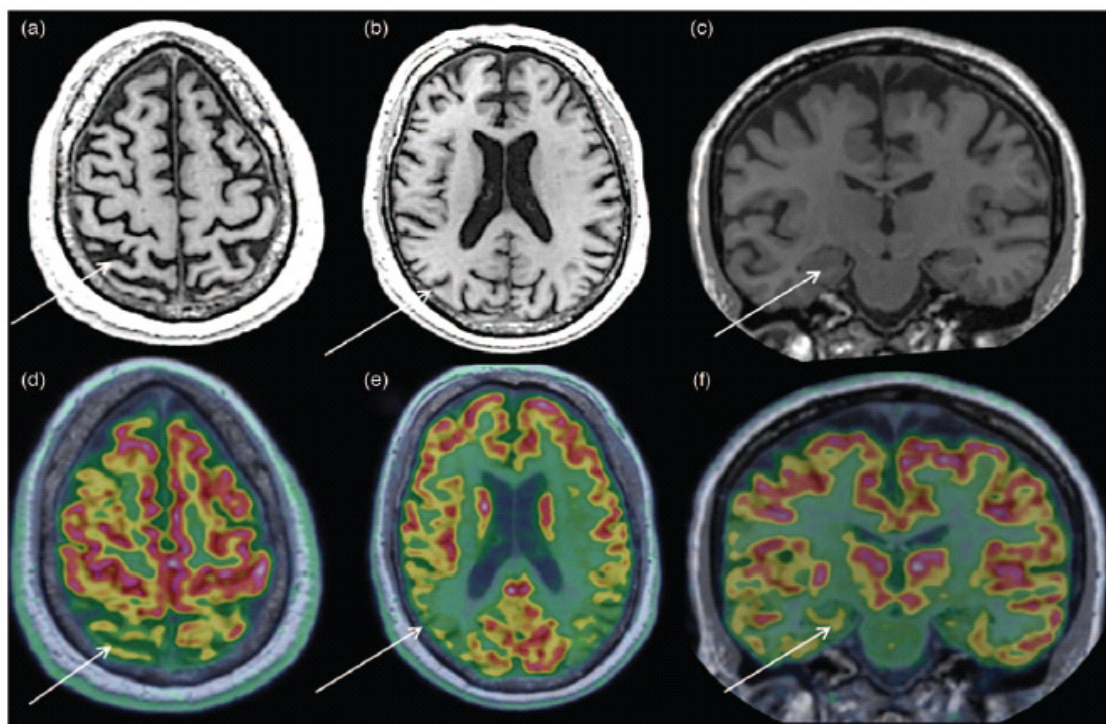


Figura 3 ⁽⁴⁵⁾: un pz di 66 anni affetto da progressiva perdita di memoria e disordini comportamentali da 2 anni. La PET/RM rileva atrofia parietale destra (a), associata ad ipometabolismo sempre in questa regione e nella regione temporo-parietale (d) senza evidenza di atrofia in questa area (b). Non si registrano atrofia e ipometabolismo ippocampale. Questi segni sono compatibili con morbo di Alzheimer in stadio iniziale.

Demenza a Corpi di Lewy (LBD)

RM strutturale: i pazienti presentano minor atrofia globale con relativo risparmio del lobo temporale mediale rispetto al morbo di Alzheimer ⁽⁴⁶⁾. La demenza a corpi di Lewy, inoltre, coinvolge il talamo, caudato, sostanza nera e lobi occipitali ⁽⁴⁷⁾.

¹⁸FDG PET: la LBD manifesta un pattern di ridotto metabolismo quindi diminuito accumulo di radiofarmaco nel precuneo, bilateralmente nella corteccia parietale, temporale posteriore e lobo frontale simile al morbo di Alzheimer ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. La LBD, inoltre, mostra un significativo ipometabolismo nei lobi occipitali ⁽⁵¹⁻⁵³⁾ (specificità 80%, sensibilità 90%) ⁽⁵⁴⁾. Il segno del “cingolato a isola”, che evidenzia un coinvolgimento del cuneo e precuneo con relativo risparmio del corpo cingolato posteriore è altamente specifico (100%) per LBD ⁽⁵⁵⁾. Un normale metabolismo dell’amigdala (“segno dell'amigdala”) supporta ancora di più la diagnosi differenziale tra LBD e AD ⁽⁵⁶⁾. Il ¹⁸FDG riesce quindi a distinguere la LBD dall’AD con un’accuratezza del 90% ⁽⁵⁷⁾.

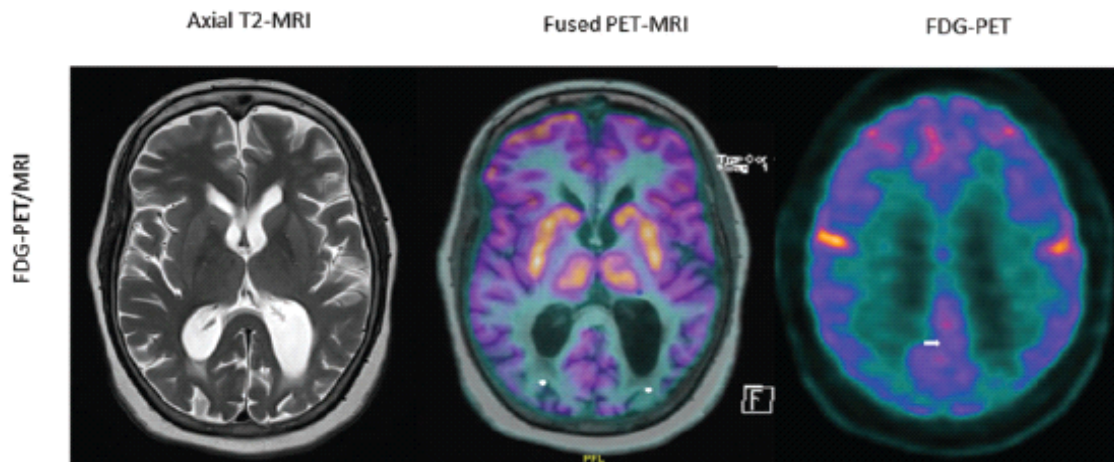


Figura 4 ⁽³⁵⁾: demenza a corpi di Lewy (LBD) - la prima sequenza assiale pesata in T2 mostra moderata perdita di volume diffusa, principalmente coinvolti i lobi occipitali. L'immagine fusa PET/RM mostra diffuso ipometabolismo corticale, più marcato nei lobi occipitali. La PET assiale mostra un relativo risparmio del giro cingolato posteriore (freccia bianca).

Degenerazione Lobare Fronto-Temporale (FTLD)

La FTLD comprende un gruppo eterogeneo di patologie neurodegenerative in cui sono coinvolti i lobi temporale e frontale. La FTLD include la demenza frontotemporale variante comportamentale (bvFTD) e l'afasia primaria progressiva (PPA). La PPA, a sua volta, include una forma semantica (svPPA), una forma non fluente (nfvPPA) e una variante logopenica (lvPPA).

RM strutturale: nella bvFTD è interessato precocemente il cingolato anteriore, il lobo frontale mediale, l'insula e il lobo temporale anteriore. Più tardivamente c'è un interessamento dell'intero lobo frontale, ippocampo, corpo calloso e lobo parietale. È riportato, inoltre, il coinvolgimento dello striato, talamo, ipotalamo e bulbo ⁽⁵⁸⁾.

¹⁸FDG PET: nella bvFTD l'ipometabolismo coinvolge principalmente la corteccia orbito-frontale, mediale prefrontale, temporale anteriore e il giro cingolato anteriore ⁽⁵⁹⁻⁶⁶⁾. Per differenziare la bvFTD da altre patologie neurodegenerative l'aggiunta della ¹⁸FDG PET eleva la sensibilità diagnostica da 70% a 96% anche se diminuisce la specificità da 93% a 73% ⁽⁶⁷⁾.

RM strutturale: nella svPPA è presente atrofia asimmetrica iniziale del lobo temporale anteriore e dell'ippocampo, successivamente progredisce verso il lobo temporale posterosuperiore, orbito-frontale e corteccia cingolata. Nella nfvPPA c'è interessamento precoce dell'opercolo frontale, insula, area di Broca, e talamo. Nella lvPPA, l'atrofia primariamente coinvolge in modo asimmetrico la regione perisilviana posteriore e secondariamente i lobi fronto-parietali ipsilaterali e controlaterali temporali ⁽⁶⁸⁻⁶⁹⁾.

¹⁸FDG PET: la ¹⁸FDG-PET mostra un'eccellente performance diagnostica (sensibilità 87.8%, specificità 89.9%) nel differenziare i pazienti con PPA dai controlli. In particolar modo, presenta rispettivamente una sensibilità e specificità del 65% e del 98.5% per nfvPPA, del 62.5% e del 96.2% per la svPPA, del 89.4% e 86% per lvPPA ⁽⁷⁰⁾. Nella svPPA, la PET rileva

ridotto accumulo del ^{18}F FDG nei lobi temporali, nella corteccia entorinale, nei poli temporali inferiori e nell'amigdala. Nella nvPPA c'è interessamento dei lobi temporali superiori e frontale inferiore. La lvPPA mostra principalmente un ipometabolismo asimmetrico del lobo frontale laterale, temporale posterolaterale, caudato, giro cingolato posteriore e precuneo (71).

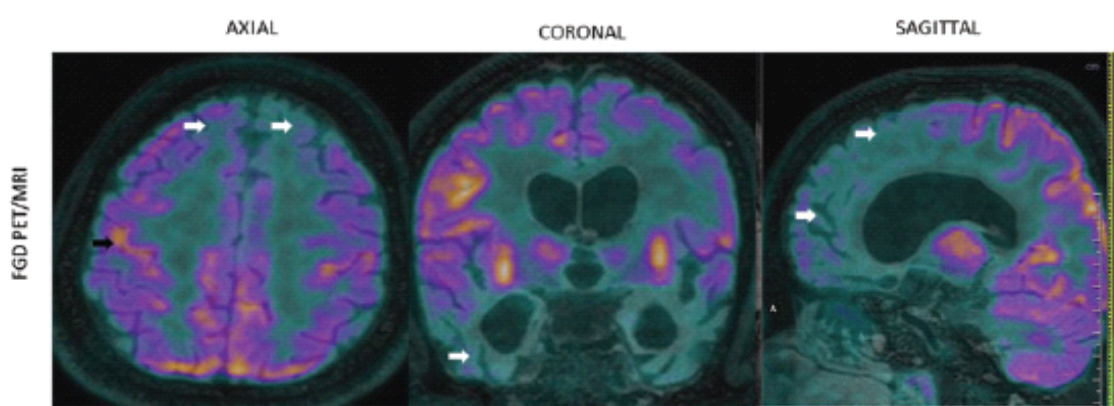


Figura 5 ⁽³⁵⁾: demenza frontotemporale variante comportamentale (bvFTD) – l'immagine simultanea ^{18}F FDG-PET/FLAIR T2 RM mostra moderata atrofia corticale diffusa, moderata atrofia dei lobi frontali bilaterali e marcata atrofia dei lobi temporali anteriori (freccie bianche). Un moderato/severo ipometabolismo è evidente nei lobi fronto-temporali bilaterali, mentre è lieve nei lobi parietali. Non è coinvolta la corteccia motoria (freccia nera).

Morbo di Parkinson (PD)

Negli stadi iniziali la RM è spesso normale permettendo dunque di fare diagnosi differenziale con Parkinsonismi atipici. La sostanza nera mostra perdita di volume e diminuito segnale in T2 con la progressione della malattia ⁽⁷²⁾. Una meta-analisi mostra solo atrofia focale della sostanza grigia corrispondente al giro occipitale medio ⁽⁷³⁾. Anche la ¹⁸F¹⁸FDG PET è un biomarker di imaging, che garantisce un'accurata differenziazione con i Parkinsonismi atipici ⁽⁷⁴⁾. Per esempio, nelle immagini PET si nota un metabolismo preservato dei nuclei della base, differenziandosi da una MSA e PSP ⁽⁷⁵⁾. Dalla metodica si evidenzia, inoltre, un ipometabolismo esteso nella corteccia parietale inferiore bilateralmente e nel nucleo caudato unilateralmente correlati a deficit cognitivi e motori ⁽⁷³⁾. L'ipometabolismo corticale posteriore nei pazienti con PD precede un declino cognitivo ed è considerato un marker prognostico ⁽⁷⁶⁾.

Atrofia Multipla Sistemica (MSA)

La MSA si sottoclassifica come parkinsoniana (MSA-P) e cerebellare (MSA-C).

RM strutturale: nella MSA-C si nota iperintensità in T2 in corrispondenza del ponte ("hot cross bun" sign) che rappresenta la perdita focale di neuroni pontini e di fibre trasverse pontocerebellari; nella MSA-P è presente in T2 iperintensità putaminale. Questi segni sono altamente specifici ma poco sensibili nel differenziare MSA da altri disordini. Altri segni includono l'atrofia del putamen, dei peduncoli cerebellari medi, ponte e cervelletto ⁽⁷⁷⁾.

¹⁸F¹⁸FDG PET: rileva un ipometabolismo simmetrico nel putamen bilateralmente o cervelletto rispettivamente in MSA-P e MSA-C ⁽⁷⁸⁾; un altro studio mostra ipometabolismo anche nel caudato, corteccia premotoria e corteccia visiva primaria ⁽⁷⁹⁾.

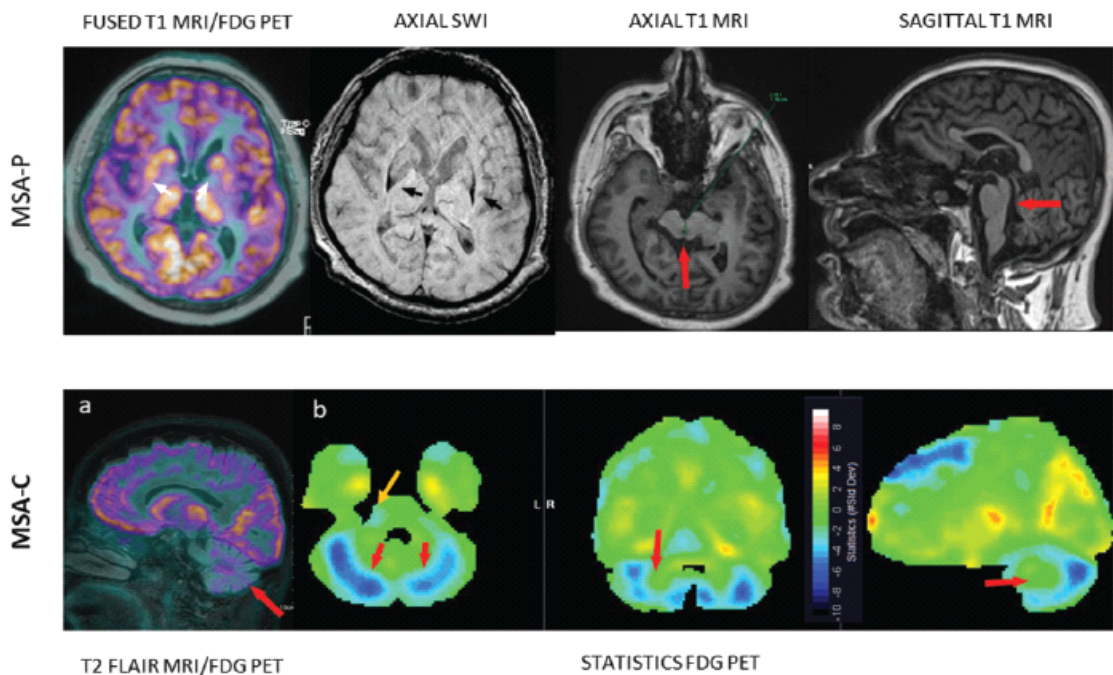


Figura 6 ⁽³⁵⁾: atrofia multipla sistemica (MSA) - nella MSA-P l'immagine T1/PET mostra ridotto volume con ipometabolismo nel putamen bilateralmente. La sequenza SWI mostra ipointensità simmetrica posterolaterale putaminale. T1 assiale e sagittale mostrano atrofia diffusa cerebrale, mesencefalica e del tronco encefalico con atrofia putaminale. Nella MSA-C, la RM T2 FLAIR/PET mostra ipometabolismo negli emisferi cerebellari bilaterali e peduncoli cerebellari medi.

Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP)

RM strutturale: mostra atrofia del mesencefalo, peduncoli cerebellari, caudato, putamen, talamo, ippocampo e bulbo ⁽⁸⁰⁾. Il segno più evidente è una ipointensità non specifica del putamen in T2, riscontrabile però in uno stadio avanzato ⁽⁸¹⁾.

¹⁸FDG PET: l'ipometabolismo tipicamente coinvolge la corteccia frontale posteriore, il mesencefalo e i nuclei della base fino all'interessamento della corteccia sensitiva e motoria nella fase più avanzata. L'ipometabolismo nella corteccia prefrontale, frontale e corteccia cingolata posteriore differenziano la PSP dalla MSA (sensibilità 82,4%, specificità 100%) ⁽⁷⁹⁾.

Un'area focale ipometabolica nel mesencefalo presenta una specificità del 100%, ma una sensibilità del 29% per la diagnosi di PSP ⁽⁸²⁾.

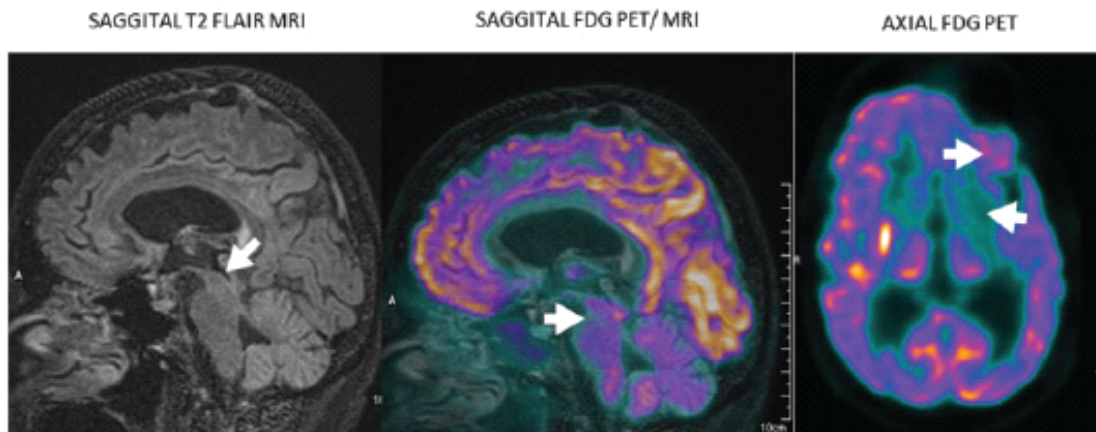


Figura 7 ⁽³⁵⁾: paralisi sopranucleare progressiva (PSP) - la PET assiale e l'immagine di fusione mostrano ridotto accumulo del tracciante nel lobo frontale sinistra e nei nuclei della base.

Degenerazione Cortico-Basale (CBD)

RM strutturale: i pazienti mostrano atrofia predominante frontale e parietale asimmetrica e atrofia del corpo calloso rispetto a PSP e MSA ⁽⁸³⁾. Una meta-analisi identifica anche atrofia della corteccia premotoria, area motoria supplementare e corteccia frontale, considerabili come biomarkers per la diagnosi di CBD ⁽⁸⁴⁾.

¹⁸FDG PET: dimostra ipometabolismo asimmetrico nella corteccia motoria, prefrontale, lobi parietali superiori, nello striato e nel talamo. L'ipometabolismo è spesso severo e diffuso, con coinvolgimento più marcato dei lobi parietali rispetto il mesencefalo ⁽⁸⁵⁾.

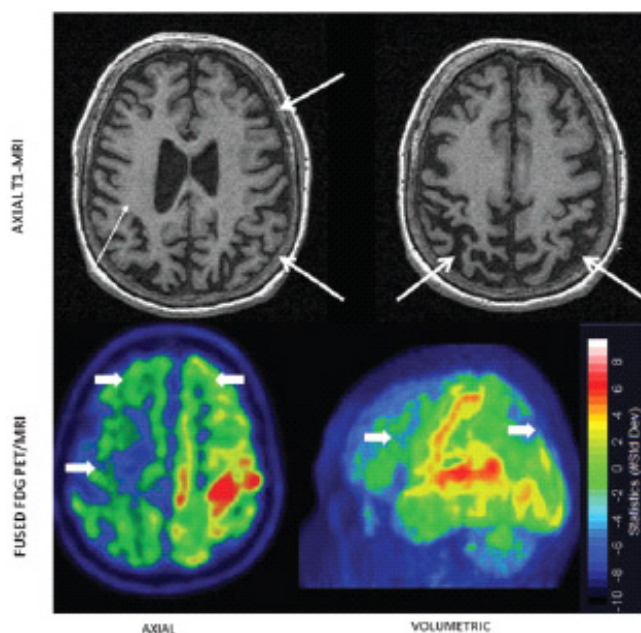


Figura 8 ⁽³⁵⁾: degenerazione cortico-basale (CBD) - la T1 assiale mostra atrofia corticale diffusa asimmetrica (destra > sinistra). L'atrofia è più pronunciata nei lobi parietali e si estende nella parte posteriore del lobo frontale superiore. La PET e l'immagine simultanea di PET/RM mostrano ipometabolismo asimmetrico bilaterale fronto-temporo-parietale (destra > sinistra).

1.5.2. Epilessia

La RM è la metodica di scelta per individuare cambiamenti funzionali e morfologici dell'encefalo nell'epilessia ⁽⁸³⁾; identifica accuratamente i foci epilettici associati per esempio a un tumore o a displasia corticale focale. Tuttavia, il 29% dei pazienti con epilessia parziale o generalizzata idiopatica presentano alla RM una normale anatomia ⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾. La ¹⁸FDG PET è più sensibile rispetto alla RM nell'identificare il focus epilettico rilevabile come un'area asimmetrica corticale ipometabolica ⁽⁸⁷⁻⁸⁸⁾, inoltre ha una valenza prognostica post chirurgica per le epilessie farmaco-intrattabili e definisce informazioni funzionali circa l'eziologia dell'attività epilettica ⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾. Altri traccianti PET si usano per visualizzare differenti aspetti di funzione encefalica come il ¹⁵H₂O ⁽⁹¹⁾, il ¹¹C-metiltryptofano ⁽⁹²⁾, ma il ¹⁸FDG rimane

il più comune radiofarmaco per evidenziare i foci epilettogeni nella pratica clinica ⁽⁹³⁾. La PET/RM ibrida trova la sua utilità nel facilitare la visione di aree con ridotto ipometabolismo associate ad anomalie morfologiche corticali; una precisa co-registrazione di immagini è molto importante per l'eventuale piano chirurgico. L'analisi simultanea di PET e RM aumenta la sensibilità nell'identificare il focus o foci epilettogeni rispetto all'analisi separata di PET e RM; contrariamente non si vede un aumento netto della specificità ⁽⁹⁴⁾. Nella displasia focale corticale ⁽⁹⁵⁾ e in altre forme di epilessia extratemporale ⁽⁹⁶⁾, l'analisi combinata e ibrida PET/RM permette una caratterizzazione di lesioni che non sarebbero rilevabili o considerate non specifiche quando analizzate dalla PET o RM da sole.

1.5.3. Tumori del distretto Testa-Collo

La RM testa-collo gioca un ruolo importante nella diagnosi e follow-up di questi tumori. La PET con ¹⁸FDG vede la sua utilità nella valutazione del sito primario del tumore, la stadiazione, la risposta al trattamento e ha valore prognostico. Uno studio retrospettivo ⁽⁹⁷⁾ definisce la stadiazione TNM attraverso l'utilizzo della PET/RM valutando nel parametro T la perdita di simmetria, contrasto tessutale anomalo, eterogeneità architetturale, infiltrazione ossea e altri parametri delle strutture circostanti associati a un aumento focale di contrasto; per quanto riguarda il parametro N si valuta il diametro minore del linfonodo > 10 mm, la necrosi centrale, il contrasto periferico ad anello, estensione extracapsulare o infiltrazione del tessuto adiposo circostante. La PET/RM come macchina ibrida, negli ultimi anni, è entrata nella pratica clinica per lo studio dei tumori del distretto testa-collo perché tra i suoi vantaggi ha quello di far esporre al paziente una ridotta dose di radiazioni, molto importante in ambito oncologico perché spesso il paziente ha tra i suoi step di cura la radioterapia. Un altro importante vantaggio è quello di garantire un eccellente contrasto dei tessuti molli migliorando la performance diagnostica, comparata con la sola RM o la PET/TC (accuratezza diagnostica di 0,926 vs 0,836 e 0,847; P<0.05, rispettivamente) ⁽⁹⁸⁾. Più

specificatamente, la RM rispetto alla TC ha più alta sensibilità nell'identificare il minimo dettaglio anatomico come la rottura di capsula e un'espansione extracapsulare del tumore, importante fattore prognostico nei tumori testa-collo ⁽⁹⁹⁾. Nei casi di infiltrazione della base cranica da parte del tumore o delle orbite con coinvolgimento intracranico e perineurale, inoltre, la RM permette una miglior visualizzazione spaziale rispetto alla TC ⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾. La modalità ibrida di imaging PET/RM permette dunque di rilevare in modo sinergico lesioni sospette con più elevata distribuzione del radiofarmaco definendone il dettaglio anatomico. Nonostante la PET abbia un alto valore predittivo negativo, soffre di un basso valore predittivo positivo dovuto dalle numerose strutture anatomiche che fisiologicamente captano ¹⁸FDG (le ghiandole parotidi, salivari minori, la sottomandibolare, la sottolinguale e il tessuto linfoide nasofaringeo captano ¹⁸FDG con alta avidità) ⁽¹⁰²⁻¹⁰³⁾. Per differenziare un tumore da una normale attività metabolica, nei casi di asimmetrica avidità di captazione del ¹⁸FDG, si valuta il SUV massimo tonsillare: con un SUV maggiore di 1,6 si sospetta un tumore con 62% di sensibilità e 100% specificità ⁽¹⁰⁴⁾. Inoltre il tessuto adiposo bruno dimostra un normale incremento di ¹⁸FDG data la sua alta attività metabolica ⁽¹⁰⁵⁾, da non confondere con una linfoadenopatia ⁽¹⁰⁶⁾. Per finire, in circa il 90% dei casi di una linfoadenopatia metastatica cervicale con un tumore primario di origine "sconosciuta", la regione orofaringea viene mascherata da un normale accumulo di ¹⁸FDG da parte del tessuto linfoide linguale o tonsillare palatino ⁽¹⁰⁷⁾. Per questi motivi è importante associare una RM che offre alto contrasto dei tessuti molli.

Più specificatamente, con una sequenza avanzata pesata in diffusione (DWI convenzionale) si riesce a discriminare tra tumori benigni e maligni. Le neoplasie maligne rispetto a lesioni benigne, tipicamente, presentano maggior cellularità con aumentato rapporto nucleo-citoplasma, di conseguenza c'è una minor capacità di diffusione delle molecole d'acqua e basso coefficiente di diffusione apparente ADC ⁽¹⁰⁸⁾ (alcune lesioni benigne come ascessi, tumore di Whartin, meningioma presentano, tuttavia, ridotto segnale di diffusione così come alcune neoplasie maligne tra cui il condroma e il condrosarcoma presentano aumentato segnale). L'imaging in diffusione è quindi una metodica complementare di RM

e migliora l'accuratezza diagnostica nei tumori testa collo ⁽¹⁰⁹⁾. La RM in spettroscopia è un'altra metodica complementare di diagnosi differenziale che valuta concentrazioni di metaboliti tissutali misurando uno spettro di RM a differenti frequenze. In particolar modo il carcinoma a cellule squamose della regione testa collo mostra un aumentato rapporto colina/creatinina rispetto a tessuti sani adiacenti (anche schwannomi e paragangliomi testa-collo mostrano questo reperto) ⁽¹¹⁰⁾.

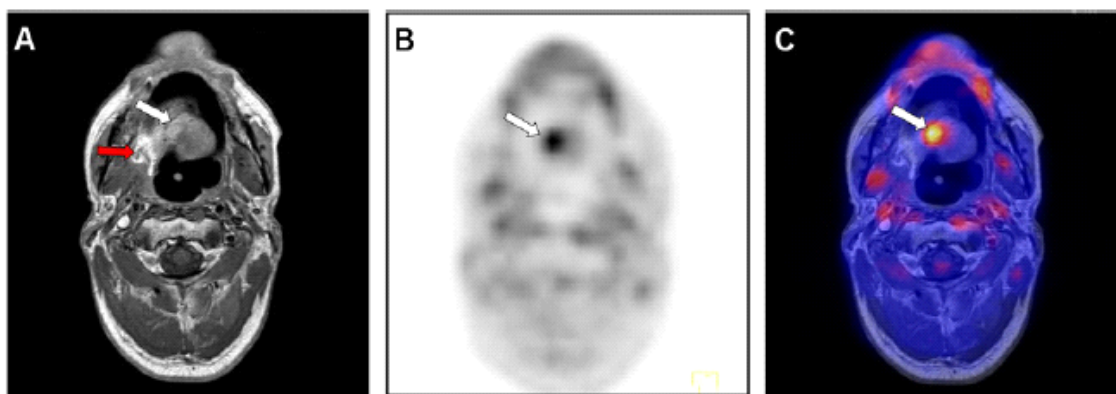


Figura 9 ⁽⁹⁷⁾: vantaggio di una immagine di fusione PET/RM - sospetta recidiva di un carcinoma squamoso testa-collo dopo resezione e radioterapia adiuvante. A- il tumore dalla sola RM è classificato come probabilmente maligno, data l'anomala presa di contrasto nell'area posteriore destra del pavimento della bocca (freccia rossa). La regione vicina alla linea mediana corrispondente ad un residuo linguale (freccia bianca) è interpretata come un esito di terapia dopo la chirurgia e la radioterapia. B- la sola PET mostra un accumulo moderato di tracciante nella linea mediana classificando questa lesione come "probabilmente benigna". C- l'immagine di fusione attribuisce una diagnosi corretta della recidiva attraverso un allineamento di informazioni morfologiche di RM e funzionali PET; la lesione neoplastica non si presenta nella regione dorso-laterale (dove è presente una cicatrice fibrosa), ma in corrispondenza della regione mediana del residuo linguale.

1.5.4. Tumori Encefalici

La RM con mezzo di contrasto al gadolinio è la metodica di prima scelta per la diagnosi di tumori encefalici ⁽¹¹¹⁻¹¹²⁾, mentre la PET è raccomandata per il follow-up e per la diagnosi differenziale tra progressione/recidiva e radionecrosi ⁽¹¹³⁾. In recenti studi con macchina ibrida PET/RM si cerca di caratterizzare i tessuti tumorali senza l'ausilio della biopsia utilizzando solo biomarkers anatomo-funzionali della PET/RM. In aggiunta al vantaggio di evitare una metodica invasiva, questo metodo ha il fine di caratterizzare l'intera lesione mentre nei casi della biopsia solo una piccola parte del tumore viene analizzata istologicamente ⁽¹¹⁴⁾.

La letteratura riporta che la RM da sola ha dei limiti nel differenziare tra gliomi di basso e alto grado (il 10 % di glioblastomi multiformi e 30 % di astrocitomi anaplastici non prendono contrasto, allo stesso modo gliomi di basso grado qualche volta prendono contrasto) ⁽¹¹⁵⁻¹¹⁶⁾, così come non riesce ad identificare il "cuore" del tumore, dove ci sono cellule a più alta attività proliferativa, area raccomandata per uno studio biotico.

La strumentazione ibrida PET/RM permette di superare questi limiti combinando la risoluzione anatomica e l'alto contrasto date dalla RM con informazioni metaboliche date dalla PET utilizzando differenti traccianti radiofarmaceutici tra cui il ¹⁸FDG, traccianti amminoacidici e traccianti con colina. La simultaneità e la fusione delle immagini PET/RM portano ad un aumento dell'accuratezza diagnostica ⁽¹¹⁷⁾.

Una applicazione del ¹⁸FDG è quella di stabilire il grado del tumore: gliomi di alto grado mostrano maggior captazione del tracciante rispetto gliomi di basso grado mentre i linfomi del sistema nervoso centrale, di norma, mostrano un più evidente accumulo di ¹⁸FDG rispetto ai precedenti ⁽¹¹⁸⁾.

Un altro importante uso del ¹⁸FDG è quello di identificare il "cuore" del tumore a più alta attività metabolica ⁽¹¹⁹⁾.

Aspetti negativi riguardano la precisa delineazione dei margini tumorali e la capacità di differenziare una recidiva o residuo da una infiammazione o necrosi post terapia ⁽¹²⁰⁾.

I traccianti amminoacidici come la ^{18}F -DOPA, ^{18}F -FET, ^{11}C -MET, invece, si usano come markers di aumentato accumulo e aumentata sintesi proteica del tumore. Generalmente l'accumulo di questi traccianti è basso nel cervello sano garantendo una miglior delineazione del tumore rispetto al ^{18}F FDG, inoltre si distribuiscono in modo lieve in aree di infiammazione; di contro hanno limitata applicazione nel distinguere un glioma di basso da uno di alto grado ⁽¹²¹⁾. Altri studi invece mostrano che ^{11}C -MET PET ⁽¹²²⁾ e ^{18}F -FET PET ⁽¹²³⁾ sono capaci di differenziare gliomi di alto e basso grado con alta sensibilità e specificità.

^{18}F -fluorocolina e ^{11}C -colina sono markers di turnover lipidico delle membrane cellulari e aumentano nei tumori maligni. Questi traccianti si accumulano molto meno nel normale tessuto encefalico rispetto ad altri traccianti, permettendo una miglior caratterizzazione tumorale, definire il grading, guidare la biopsia ⁽¹²⁴⁾ e per il follow-up. Di contro presentano molteplici svantaggi come la breve emivita del ^{11}C di circa 20 minuti e l'accumulo in aree infiammatorie, granulomi e demielinizzazioni.

In recenti studi, inoltre, le immagini PET sono comparate con parametri ottenuti dalla RM per individuare l'area ottimale per la biopsia, determinare i genotipi, il grading, l'estensione del tumore, la prognosi del paziente.

Matsui et al. ⁽¹²⁵⁾ predicono il genotipo del glioma (basandosi su markers molecolari come la mutazione di IDH, perdita di 1p/19q e il grado di metilazione di MGMT) con un'accuratezza del 68,7%.

Il grading del tumore è importante per il management terapeutico del paziente; sequenze avanzate di RM come quelle di perfusione e spettroscopia hanno il fine di predire il grading, ma l'accuratezza diagnostica rimane moderata ⁽¹²⁶⁾. ^{18}F -FET PET migliora in questo senso l'accuratezza ma la specificità è ancora bassa ⁽¹²⁷⁾. L'APT (Amide Proton Transfer) è una sequenza innovativa di RM molto sensibile per proteine endogene e concentrazione di peptidi nella lesione ⁽¹²⁸⁾. Questa sequenza è testata per la sua capacità di differenziare il grado del glioma ⁽¹²⁹⁾. Schon et al. ⁽¹²⁸⁾ dimostrano che aree attive istologicamente, rappresentanti la parte più aggressiva del tumore, si correlano a aumentata cellularità in APT e imaging con ^{18}F -FET PET. Questa considerazione è suggestiva del fatto che entrambe

le tecniche danno informazioni circa gli stessi processi biologici. La capacità della PET/RM nel differenziare una progressione tumorale da una radionecrosi post terapia si evidenzia in recenti studi. La combinazione di sequenze di perfusione (PWI) e ^{18}F -FET PET incrementa la possibilità di diagnosi differenziale ⁽¹³⁰⁾. La standardizzazione di protocolli multimodali PET/RM è essenziale per vedere una implementazione di utilizzo nella pratica clinica.

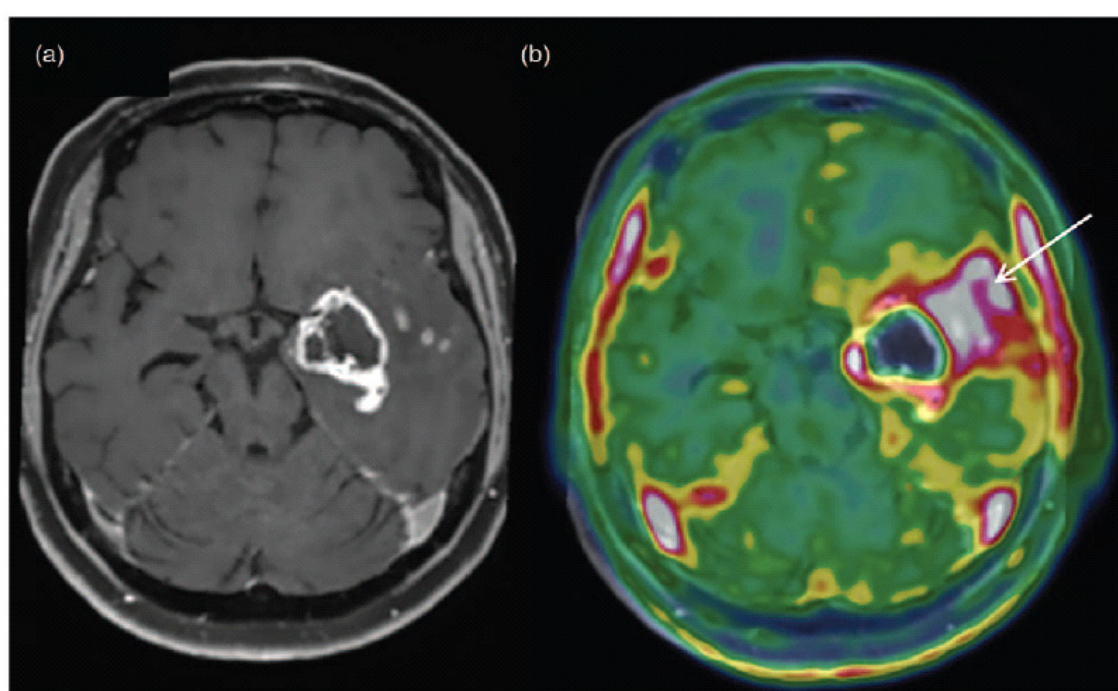


Figura 10 ⁽⁴⁵⁾: PET/RM di un pz in follow-up per un glioblastoma temporo-insulare trattato con chemioterapia. La sequenza pesata in T1 (a) mostra una lesione necrotica con una porzione sospetta posterolaterale. La fusione di immagini PET/RM (b) conferma una lesione progressiva con elevato accumulo del tracciante ^{18}F FET e una maggior estensione tumorale rispetto alla lesione evidenziata con la sola RM.

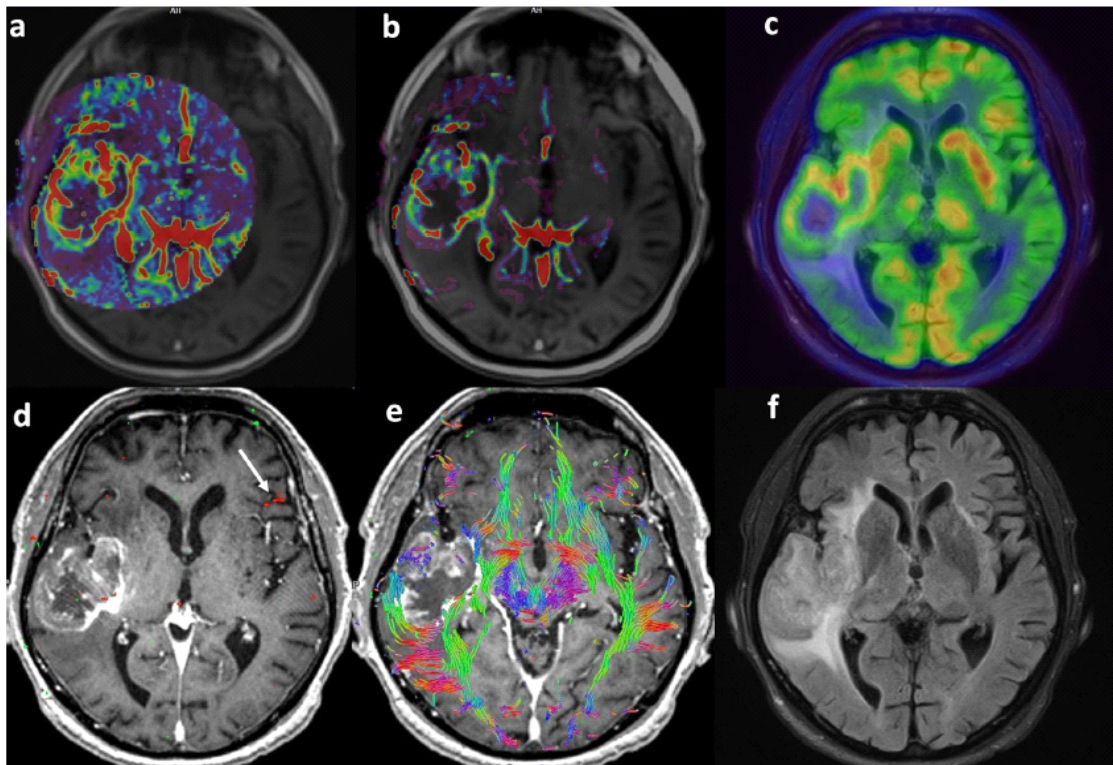


Figura 11 ⁽¹³¹⁾: ¹⁸F-FDG PET/RM di un glioblastoma nel lobo temporale destro, studio multiparametrico prechirurgico - il tumore presenta una necrosi centrale, ma il caso mostra una insufficiente delineazione del tessuto tumorale con ¹⁸F-FDG per un alto accumulo del tracciante nella sostanza grigia encefalica; (c) - immagine di fusione PET/RM; (d) - immagine funzionale BOLD che mostra l'area di Broca nella corteccia prefrontale nell'emisfero di sinistra; (e) - immagine DTI che mostra sostanza bianca compressa, ma non infiltrata tra il tumore e i nuclei della base; (f) - immagine FLAIR in T2.

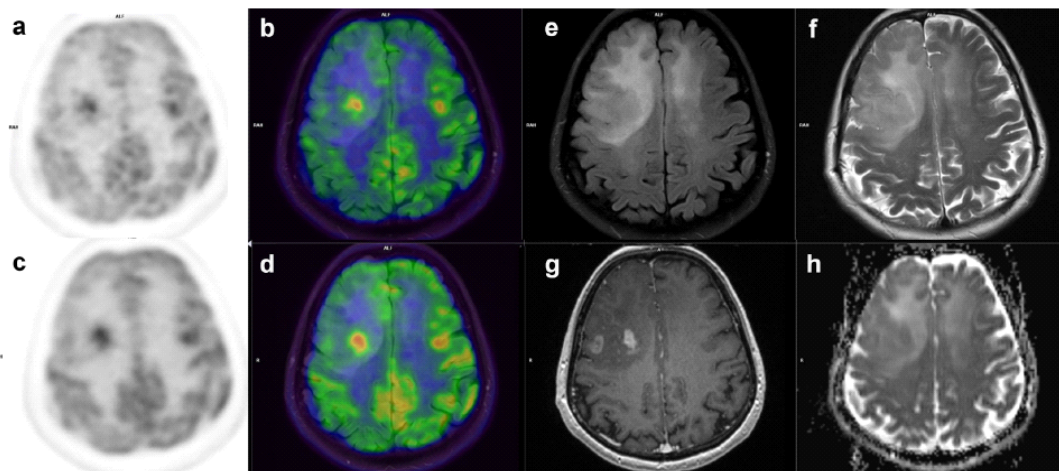


Figura 12 ⁽¹³¹⁾: ^{18}F FDG PET/RM di un astrocitoma anaplastico nel lobo frontale destro - si nota una eterogenea distribuzione del tracciante nell'area tumorale con più elevato accumulo del ^{18}F FDG nel "cuore" del tumore a più intensa attività metabolica; (a-c) sono immagini PET, (b-d) sono immagini di fusione ricostruite rispettivamente con tecnica di soppressione del movimento e tecnica convenzionale; (e) - immagine T2 FLAIR; (f) - immagine T2 turbo spin eco; (g) - MPRAGE T1; (h) - sequenza in DWI (è presente diminuita diffusione che dipende da un'aumentata densità cellulare).

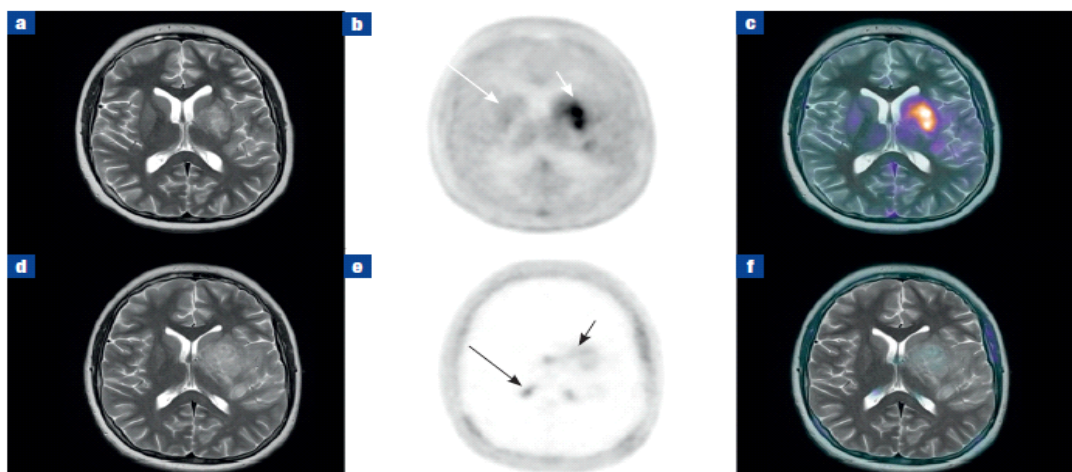


Figura 13 ⁽¹¹¹⁾: (a-c) ^{18}F DOPA PET e (d-f) ^{18}F -colina PET in un astrocitoma anaplastico - l'accumulo nella lesione è più evidente con la ^{18}F DOPA (punta di freccia bianca) rispetto la ^{18}F -colina (punta di freccia nera). Da notare il fisiologico accumulo della ^{18}F DOPA nei gangli della base (freccia bianca) e la ^{18}F -colina nel plesso coroideo (freccia nera).

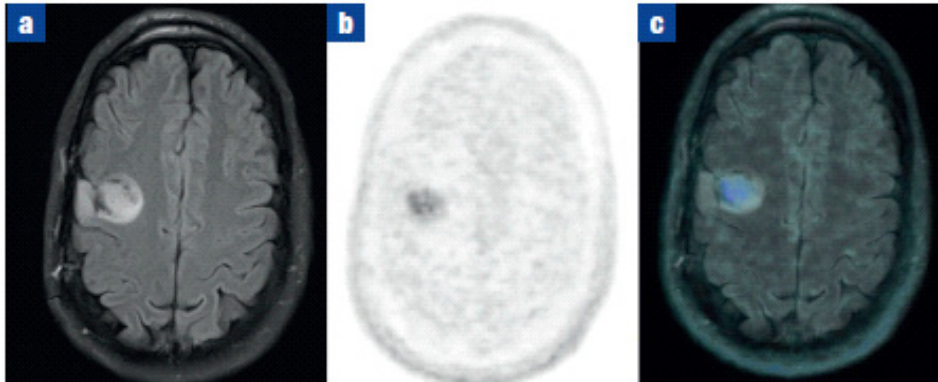


Figura 14 ⁽¹¹¹⁾: (a) RM FLAIR; (b) ¹⁸F-DOPA PET e (c) immagine fusa PET/RM in un pz con precedente glioma asportato nel lobo frontale destro che mostra accumulo focale di ¹⁸F-DOPA corrispondente ad una recidiva tumorale.

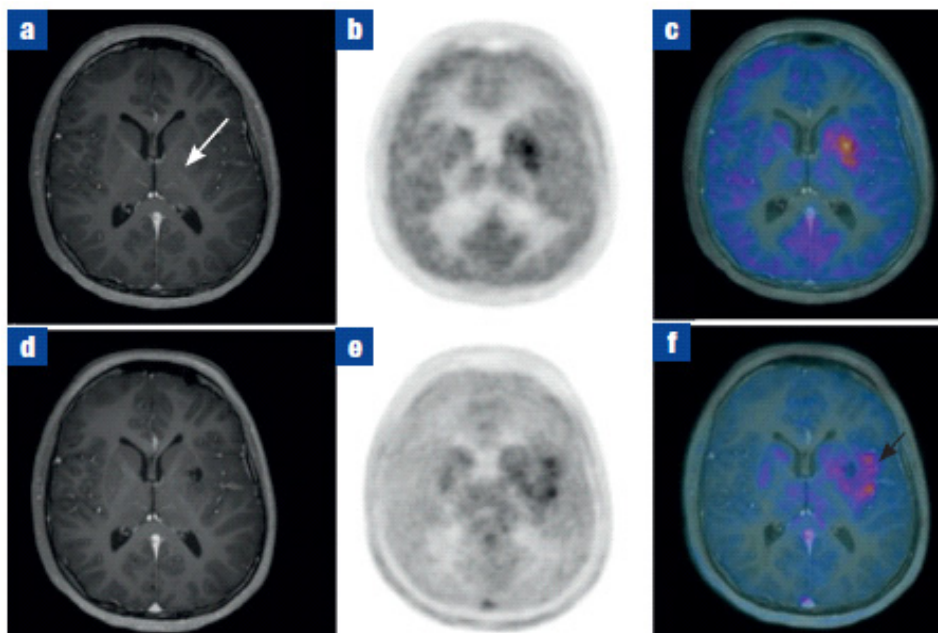


Figura 15 ⁽¹¹¹⁾: due studi con ¹⁸F-DOPA PET/RM di un pz con astrocitoma anaplastico trattato con chemio e radioterapia - (a-c) il primo studio mostra maggior "avidità" tumorale nei e intorno i nuclei della base di sinistra con minima presa di contrasto al gadolinio (freccia bianca); (d-f) il secondo studio è stato eseguito 6 mesi dopo e mostra estensione laterale all'insula di sinistra (freccia nera) che corrisponde ad una progressione tumorale, senza un significativo cambiamento alla RM.

SCOPO DELLA TESI

Scopo della presente tesi è quello di raccogliere i dati e valutare i risultati riguardanti la prima esperienza su un gruppo di 42 pazienti afferenti al servizio di PET/RM dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche. In questo lavoro verrà riportata un'analisi qualitativa e descrittiva di quelle che sono le caratteristiche dei pazienti inviati e dei risultati derivabili dai singoli esami PET/RM. L'obiettivo è quello di valutare i vantaggi ottenuti dalla metodica ibrida PET/RM e valutare la concordanza tra le due modalità nelle patologie neurodegenerative.

2. MATERIALI E METODI

Per lo studio sono presi in esame 42 pazienti rivoltisi alla SOD di Neuroradiologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche per l'esecuzione di un esame PET/RM. Le indicazioni cliniche riguardano: sospetto diagnostico (o accertata diagnosi) di una patologia neurodegenerativa primaria o secondaria, sospetto diagnostico di encefalite/epilessia, follow-up di un tumore encefalico, follow-up di un tumore del distretto testa-collo.

2.1. Preparazione del paziente

Ai fini di un corretto svolgimento dell'esame, ai pazienti viene raccomandato il digiuno da almeno 6 ore, durante le quali è consentito solo bere acqua non zuccherata: il digiuno è essenziale per permettere un'ottimale captazione del tessuto cerebrale in assenza di variazioni causate da livelli glicemici elevati. Per un corretto esame PET la glicemia non deve superare i 160 mg/dl. Per i pazienti diabetici esiste una preparazione specifica prima

dell'esecuzione dell'esame PET/RM. Oltre all'anamnesi patologica prossima e remota, al momento dell'accettazione vengono raccolte informazioni circa l'altezza e il peso del paziente. Viene inoltre chiesto se il paziente è portatore di pacemaker o protesi metalliche quali possibili fonti di artefatti o controindicazioni alla RM, e se il paziente ha mai manifestato reazioni allergiche, soprattutto nei confronti di mezzi di contrasto. A questo punto, dopo una spiegazione della procedura diagnostica, il paziente fornisce approvazione all'esecuzione dell'esame PET/RM apponendo la propria firma nell'apposito modulo per il consenso informato.

Si misura il livello glicemico. L'infermiera prepara l'accesso venoso con una ago-cannula. Viene somministrato il radiofarmaco per via endovenosa in bolo unico (per il ¹⁸FDG l'attività consigliata negli adulti è minore o uguale a 185 Mbq, mentre nei bambini viene calcolato un valore secondo il peso descritto nella Figura 16).

Si raccomanda al paziente di evitare lo stretto contatto con bambini o donne in stato di gravidanza nelle 24 ore successive l'iniezione. Si accompagna il paziente su un apposito lettino, in posizione rilassata, in ambiente tranquillo e con scarsa luce.

Trascorsi 30/40 minuti dall'iniezione il paziente viene invitato a svuotare la vescica per ridurre la concentrazione del radiofarmaco a livello del rene e delle vie escretrici.

Prima di accedere all'interno della sala magnete il paziente deve depositare negli appositi armadietti tutti gli oggetti ferromagnetici in proprio possesso. Inoltre, viene accompagnato nello spogliatoio e invitato a togliere sia le scarpe che tutti gli indumenti ad eccezione di quelli intimi. Il paziente è sollecitato a rimuovere eventuali piercing, apparecchi per l'udito, protesi dentarie mobili, occhiali o lenti a contatto. Vengono forniti tappi auricolari per ridurre il rumore percepito durante l'esame e per proteggere le orecchie dai forti rumori provocati dalla RM. Successivamente il paziente, dopo aver indossato un camice, viene fatto distendere sul lettino in decubito supino con accesso al gantry craniale.

¹⁸ F FDG-PET brain		B	140
Weight	Class	Weight	Class
kg	B	kg	B
3	1	32	7.29
4	1.14	34	7.72
6	1.71	36	8.00
8	2.14	38	8.43
10	2.71	40	8.86
12	3.14	42	9.14
14	3.57	44	9.57
16	4.00	46	10.00
18	4.43	48	10.29
20	4.86	50	10.71
22	5.29	52-54	11.29
24	5.71	56-58	12.00
26	6.14	60-62	12.71
28	6.43	64-66	13.43
30	6.86	68	14.00

Figura 16: tabella di calcolo della dose pediatrica: viene moltiplicato il valore in verde per il fattore di ponderazione del radiofarmaco in classe B relativo al peso corporeo del paziente.

2.2. La PET/RM dell’Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche

Nel 2021 l’Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche ha acquistato una apparecchiatura SIGNA PET/MR da 3 Tesla. Il 29 dicembre 2021 sono iniziati i lavori di installazione della stessa. Le prime indagini PET/RM sono eseguite in data 14 giugno 2022. Nella PET/RM del nostro istituto sono impiegati come rilevatori PET, array di fotomoltiplicatori al silicio con scintillatore a base di lutezio, un’innovativa tecnologia di nuova generazione compatibile con RM in grado di fornire un’eccellente risoluzione temporale, alto segnale e basso rumore. Per quanto riguarda le componenti di RM sono presenti: un magnete superconduttivo criogenizzato ad elio liquido, progettato per fornire

un'eccellente omogeneità del campo a 3 Tesla e bobine di compensazione (come la bobina collo e testa-collo), utilizzate per compensare le disomogeneità e imperfezioni nel campo magnetico.

Il sistema PET/MR si basa su diversi meccanismi per l'esecuzione delle correzioni dell'attenuazione e della dispersione per la ricostruzione di immagini PET. Per l'attenuazione le informazioni vengono ricavate dall'acquisizione di una serie di scansioni MRAC (MR Attenuation Correction), cioè immagini assiali volumetriche LAVA-Flex. LAVA-Flex è una tecnica 3D pesata in T1 dinamica che genera 4 contrasti in un'unica rapida acquisizione. La correzione dell'attenuazione basata su immagini RM del sistema PET/RM, a differenza di una correzione dell'attenuazione basata su TC non misura direttamente i coefficienti di attenuazione (densità elettronica) dei tessuti, invece, viene desunta dalle informazioni su densità protonica, anatomia e tempo di rilassamento. Nelle regioni con un segnale di RM ambiguo l'algoritmo di segmentazione di MRAC utilizza informazioni anatomiche per elaborare la mappa di attenuazione più probabile.

Le controindicazioni assolute della PET/RM sono:

- Pazienti in corso di gravidanza o allattamento.
- Pazienti portatori di dispositivi cardiaci non opportunamente testati e certificati.
- Pazienti portatori di protesi dotate di circuiti elettrici o parti metalliche non opportunamente testate e certificate, o posizionati in prossimità di strutture anatomiche vitali.

3. DISCUSSIONE E RISULTATI

Sono valutati 42 pazienti di cui 38 per patologia neurodegenerativa (23M, 15F) con età media $74,5 \pm 15,5$ anni, 2 pazienti (2F) per epilessia con età media di 6 ± 1 anno, 1 paziente per follow-up di un tumore del distretto testa-collo (carcinoma orofaringeo), 1 paziente per follow-up di un tumore encefalico (glioblastoma). In tutti i casi non si riscontrano problemi nella interpretazione dei dati. Nell'esecuzione dell'esame e nella fase di permanenza dei pazienti all'interno della macchina PET/RM, tuttavia, sono riscontrate criticità riguardanti la compliance e la collaborazione degli stessi dovute principalmente alla tipologia di pazienti: la maggioranza anziani, qualche volta claustrofobici, con disturbi cognitivi e comorbidità associate. Per alcuni risulta una ridotta tolleranza nei minuti d'esame, ma sufficienti ad acquisire scansioni PET e sequenze di RM che richiedono tempistiche più brevi, senza significative alterazioni nella qualità delle immagini. Nella Tabella 1 si riporta l'elenco dei pazienti sulla base delle diverse indicazioni cliniche. La principale indicazione risulta essere una patologia neurodegenerativa.

N° PAZIENTE	SESSO	ETA'	DATA ESAME	PATOLOGIA SOSPETTATA
1	M	61	14/06/2022	Neurodegenerativa AD
2	M	72	12/07/2022	Neurodegenerativa MCI
3	F	73	12/07/2022	Neurodegenerativa nvPPA
4	M	67	09/08/2022	Neurodegenerativa AD
5	M	85	09/08/2022	Neurodegenerativa MCI
6	M	79	20/09/2022	Neurodegenerativa CBD
7	F	79	27/09/2022	Neurodegenerativa MCI
8	F	65	27/09/2022	Neurodegenerativa AD
9	F	82	27/09/2022	Neurodegenerativa AD
10	M	73	04/10/2022	Neurodegenerativa MCI
11	M	59	04/10/2022	Neurodegenerativa Corea
12	F	76	11/10/2022	Neurodegenerativa Demenza Vascolare
13	M	85	18/10/2022	Neurodegenerativa bvFTD
14	F	69	25/10/2022	Neurodegenerativa AD
15	M	66	25/10/2022	Neurodegenerativa MCI
16	M	73	25/10/2022	Neurodegenerativa MSA-P
17	M	71	08/11/2022	Neurodegenerativa AD
18	F	70	08/11/2022	Neurodegenerativa MCI
19	M	67	22/11/2022	Neurodegenerativa bvFTD
20	F	74	06/12/2022	Neurodegenerativa bvFTD
21	F	70	06/12/2022	Neurodegenerativa bvFTD
22	M	68	13/12/2022	Neurodegenerativa bvFTD
23	M	75	13/12/2022	Neurodegenerativa CBD
24	F	76	13/12/2022	Neurodegenerativa LBD
25	F	77	20/12/2022	Neurodegenerativa Demenza Vascolare
26	F	79	20/12/2022	Neurodegenerativa LBD
27	M	83	27/12/2022	Neurodegenerativa LBD
28	M	73	27/12/2022	Neurodegenerativa bvFTD
29	F	63	27/12/2022	Neurodegenerativa bvFTD
30	F	83	10/01/2023	Neurodegenerativa svPPA
31	F	88	10/01/2023	Neurodegenerativa AD
32	M	78	17/01/2023	Neurodegenerativa LBD
33	M	81	17/01/2023	Neurodegenerativa AD
34	M	78	24/01/2023	Neurodegenerativa MSA-P
35	M	73	24/01/2023	Neurodegenerativa AD
36	M	78	31/01/2023	Neurodegenerativa MCI
37	M	79	31/01/2023	Neurodegenerativa LBD
38	M	84	07/02/2023	Neurodegenerativa CBD
39	F	5	29/09/2022	Epilessia/Encefalite
40	F	7	06/10/2022	Epilessia/Encefalite
41	M	67	23/09/2022	Tumore Encefalico
42	F	75	15/11/2022	Tumore Testa-Collo

Tabella 1: elenco dei pazienti considerati nel nostro studio divisi per sesso, età, data esame e patologia sospettata.

Pazienti con Patologie Neurodegenerative

Sono individuati 38 pazienti con sospetto di patologia neurodegenerativa di cui 7 con MCI, 9 con AD, 3 con CBD, 5 con LBD, 2 con MSA-P, 1 con svPPA, 1 con nvPPA, 7 con bvFTD, 1 con Corea, 2 con Demenza Vascolare. La distribuzione è visualizzabile nella figura 17. Per quanto riguarda la parte di RM, sono analizzate sequenze pesate in T1, T2, FLAIR, DTI e Resting State. Per quanto riguarda la parte PET sono analizzate immagini di fusione RM BRAVO T1 con PET QC o PET VPFX. Le immagini PET QC sono da preferire alle rispettive in VPFX poiché esaltano i valori di contrasto, riducono gli effetti da volume parziale e risultano essere meno suscettibili agli artefatti da movimento presenti talvolta nei pazienti con deficit cognitivo. Per la parte di RM, per ogni paziente è descritto il quadro di atrofia mediante un'analisi qualitativa (per alcuni con sospetto di patologia neurodegenerativa non è poi confermata la diagnosi), valutato il grado di atrofia attraverso uno score soggettivo da 0=assenza, 1=lieve, 2=moderata, 3=severa (valore attribuito solo all'area in cui è presente una atrofia più grave e marcata) e valutato il grado di leucoencefalopatia vascolare con il medesimo score visto sopra (in questo caso nella definizione del grado è valutato l'intero coinvolgimento encefalico) (Tabella 2). Per quanto riguarda la parte PET, è valutato il quadro di ipometabolismo mediante un'analisi qualitativa e semiquantitativa (compatibile o meno con il pattern caratteristico per la patologia che ha richiesto l'approfondimento attraverso la PET/RM), il grado di ipometabolismo attraverso uno score soggettivo da 0=assenza, 1=lieve, 2=moderato, 3=severo (valore attribuito solo all'area in cui è presente un ipometabolismo più marcato e grave rispetto alle zone sane), mentre non è possibile valutare il grado di leucoencefalopatia vascolare (Tabella 3). È valutata la concordanza tra i risultati PET e RM sulla base del grado di atrofia e di ipometabolismo, e di regioni interessate (concordanza del 92,1%). Si può notare che in 3 pazienti (paziente 5, 14, 32) non c'è concordanza (valutata come discrepanza ≥ 2 tra grado di atrofia e grado di ipometabolismo oppure come non corrispondenza d'immagini PET e RM tra aree interessate).

La non concordanza nei pazienti 14 e 32 si spiega dal fatto che l'analisi della RM è puramente qualitativa, mentre la PET si avvale anche di un parametro semiquantitativo (SUV). Dallo studio emergono i possibili vantaggi della metodica ibrida PET/RM. La RM, avendo alta risoluzione, riesce a distinguere bene l'area anatomica atrofica, tuttavia, pone dei dubbi riguardo il tipo di atrofia: fisiologica collegata all'invecchiamento, vista l'età avanzata di alcuni pazienti, o patologica connessa ad una patologia neurodegenerativa. Si nota, infatti, nei pazienti 2, 7, 10, 11, 12, 16, 21, 22 che i rispettivi valori di atrofia e ipometabolismo non corrispondono e variano tra di loro tra 0 e 1. Questo dubbio di RM si scioglie attraverso il contemporaneo impiego della PET con il ¹⁸FDG: in corrispondenza di atrofia patologica, vista con la RM, è presente un quadro evidente di ipometabolismo più o meno severo, se atrofia collegata all'invecchiamento la PET non mostra alterazioni significative. Altro concetto importante è che i processi metabolici sono antecedenti a cambiamenti morfologici, questo spiega perché in alcuni pazienti la RM è negativa, mentre la PET rileva un iniziale quadro ipometabolico (grado di ipometabolismo 1). Si è visto come la PET va in aiuto alla RM, ma anche la RM svolge il ruolo opposto garantendo prima di tutto un'ottima risoluzione spaziale. Nel paziente 2, per esempio, si vede una non concordanza tra PET e RM nella descrizione del pattern (assenza di ipometabolismo, atrofia moderata di grado 2): questa differenza si spiega anche alla luce di un ipometabolismo omogeneo generalizzato non rilevabile alla PET nel confrontare le varie aree. In questo caso, il quadro di atrofia moderata potrebbe essere utile per una diversa interpretazione delle immagini PET.

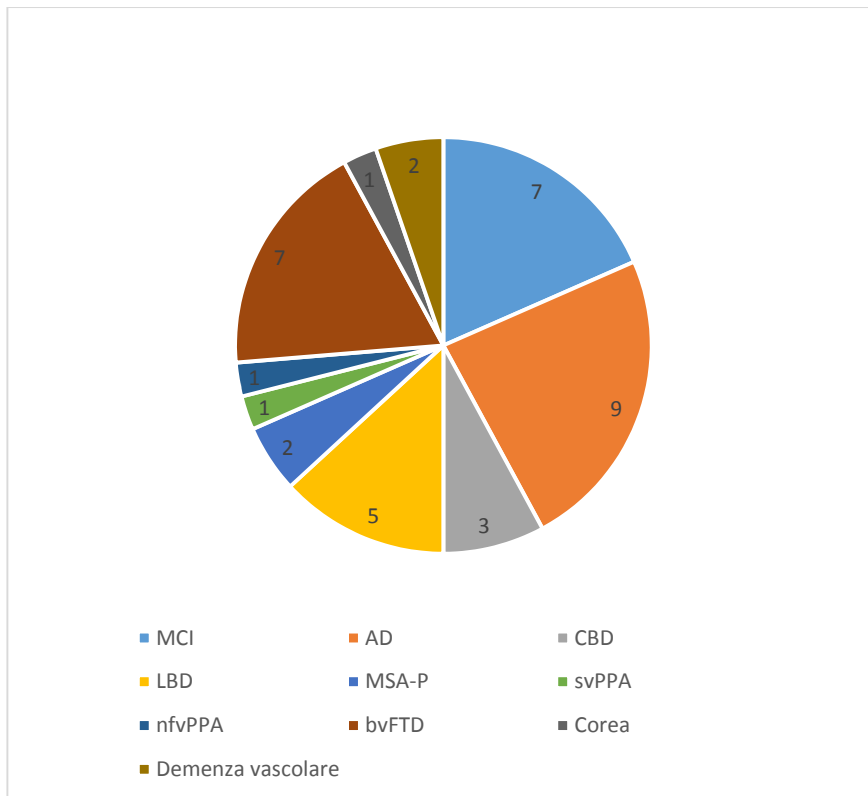


Figura 17: distribuzione dei pazienti con sospetta patologia neurodegenerativa.

N° PAZIENTE	Negativa	Diffusa	Frontale		Parietale		Temporale		Occipitale		Insulare		Ippocampale		Grado di atrofia	Leucoencefalopatia vascolare
			SN	DX	SN	DX	SN	DX	SN	DX	SN	DX	SN	DX		
1		X													2	0
2		X													1	3
3			X	X	X	X	X	X			X	X			2 temporoinulare sn	0
4			X	X	X	X	X	X	X						3 temporoparietale sn	1
5		X													2 temporoparietale sn	1
6			X		X		X	X							3 parietale sn	0
7	X														0	2
8					X		X				X	X			3 temporoinulare sn	1
9					X	X	X	X							2	1
10						X									1	0
11	X														0	0
12					X	X	X	X							1	3
13					X	X	X	X							1	0
14			X		X		X								1	1
15					X		X								2	0
16	X														0	0
17							X	X			X	X	X	X	3 temporoinulare sn	1
18			X	X											1	1
19	X														0	1
20							X				X				1	1
21											X				1	1
22	X														0	0
23					X	X					X	X	X	X	2 a dx	0
24				X	X	X	X	X							2 a dx	1
25	X														0	0
26	X														0	1
27		X													2	0
28					X				X		X	X			2	1
29			X	X	X	X	X	X			X	X			3 a sn	0
30													X	X	1	1
31					X	X					X		X		2 a sn	3
32											X	X	X	X	1	3
33		X													3	3
34					X	X	X	X	X	X	X	X			2 temporoparietale dx	2
35											X				1	1
36							X								1	0
37					X	X									1	0
38	X														0	0

Tabella 2: reperti riscontrati con la RM valutando sedi di atrofia, il grado di atrofia e il grado di leucoencefalopatia vascolare.

N° PAZIENTE	Negativo	Diffuso	Frontale		Parietale		Temporale		Occipitale		Insulare		Ippocampale		Grado di ipometabolismo
			SN	DX	SN	DX	SN	DX	SN	DX	SN	DX	SN	DX	
1					X	X	X								2
2	X														0
3					X	X	X	X							1
4					X	X	X		X	X					3 temporoparietale sn
5	X														0
6					X	X	X	X					X	X	3 parietale sn
7							X								1
8			X		X	X	X	X							3 parietale sn
9			X	X	X	X	X	X							3
10	X														0
11					X	X							X	X	1
12	X														0
13					X	X	X	X	X	X					1
14					X	X	X	X							3 temporoparietale sn
15					X	X	X	X							2
16		X													1
17			X		X	X	X	X	X	X					3
18			X	X											1
19	X														0
20							X				X				1
21	X														0
22							X	X							1
23				X	X	X	X	X							3 a dx
24			X	X	X	X	X	X							3 a dx
25	X														0
26	X														0
27		X													3
28			X	X			X	X							1
29			X	X	X	X	X	X							3 a sn
30				X	X	X	X	X							1
31					X		X	X							3 temporoparietale sn
32			X		X	X	X	X							3 temporoparietale sn
33		X													3 parietale
34					X	X	X	X	X	X					2 parietale dx
35							X	X					X	X	1
36							X								1
37			X	X	X	X	X	X							2 parietale
38	X														0

Tabella 3: reperti riscontrati con la PET valutando presenza e sedi delle aree con ridotto metabolismo ed il grado di ipometabolismo.

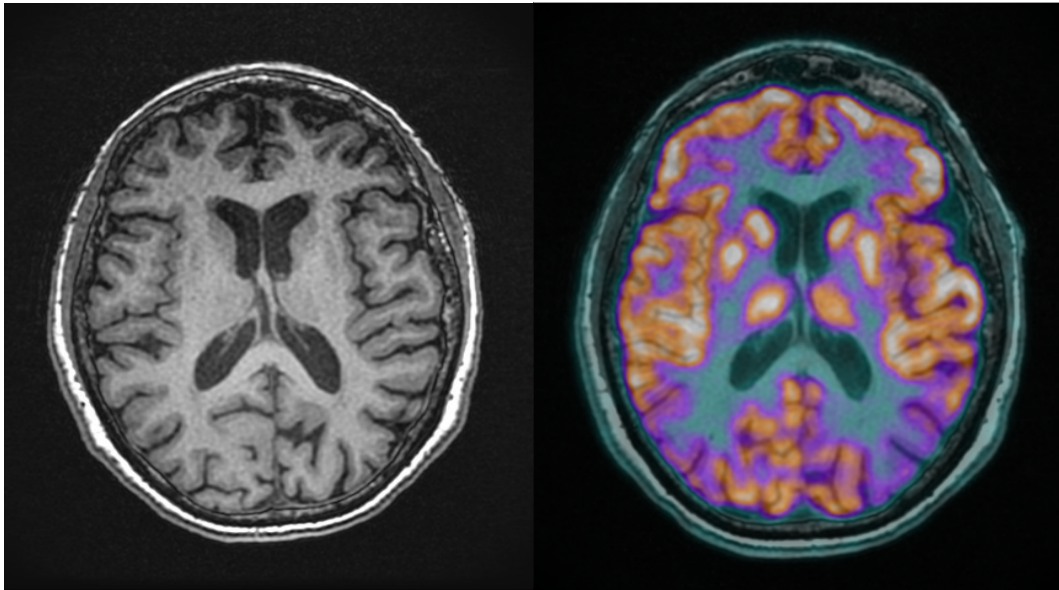


Figura 18: (Paziente 14) caso di discordanza tra PET che mostra grave ipometabolismo bilaterale più marcato a sinistra e RM che rileva lieve atrofia frontale, parietale e temporale sinistra.

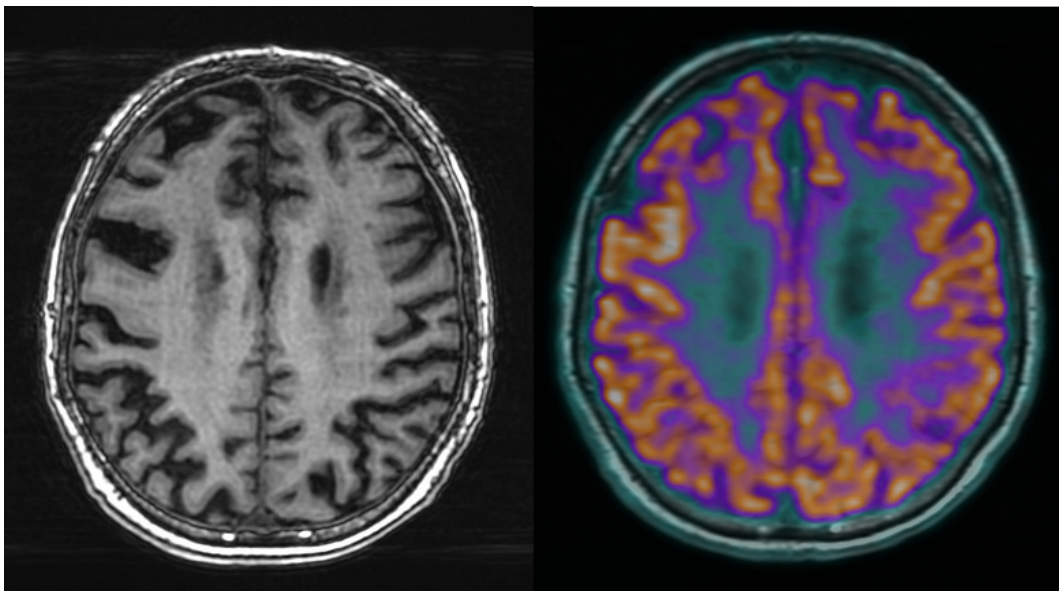


Figura 19: (Paziente 5) caso di discordanza tra RM in cui si evidenzia una atrofia moderata di grado 2 e PET che mostra assenza di ipometabolismo.

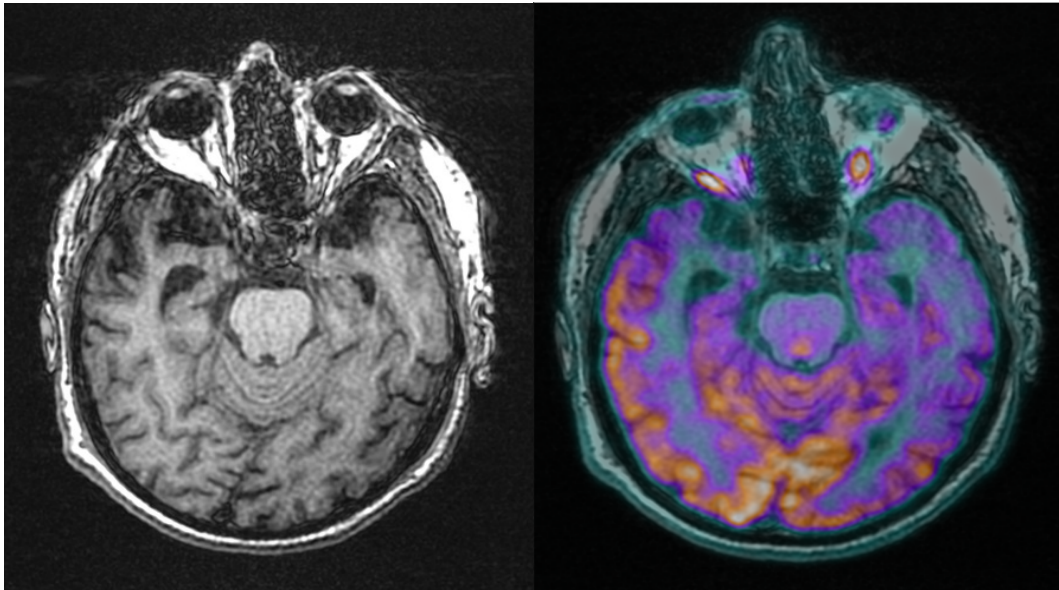


Figura 20: (Paziente 32) caso di discordanza tra RM in cui si nota atrofia lieve di grado 1 e PET che mostra un quadro evidente di ipometabolismo severo temporo-parietale bilaterale più marcato a sinistra.

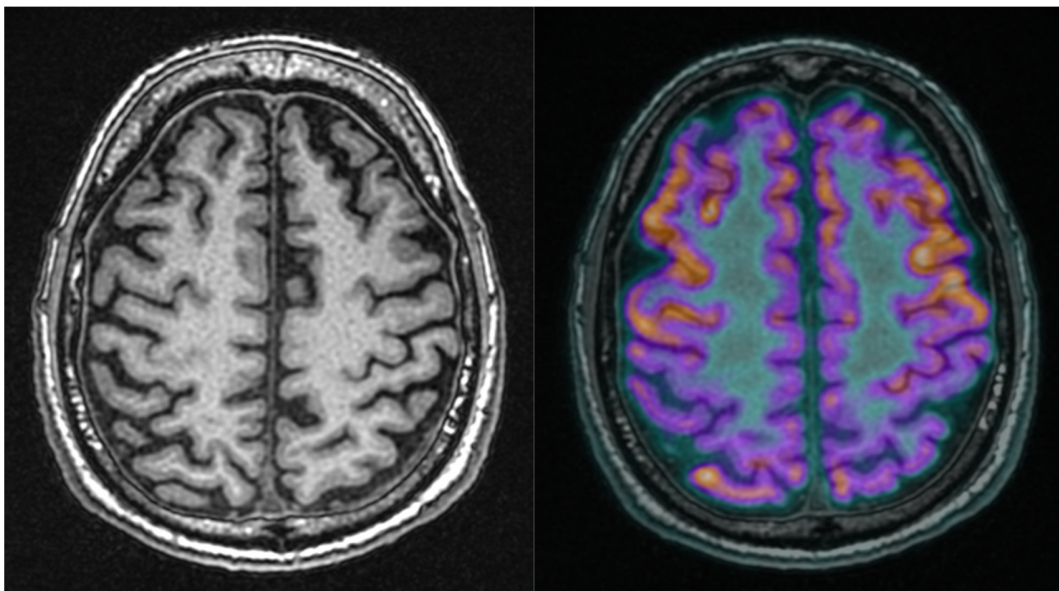


Figura 21: (Paziente 11) pattern normale alla RM con lieve ipometabolismo parietale bilaterale evidente nell'immagine di fusione PET/RM.

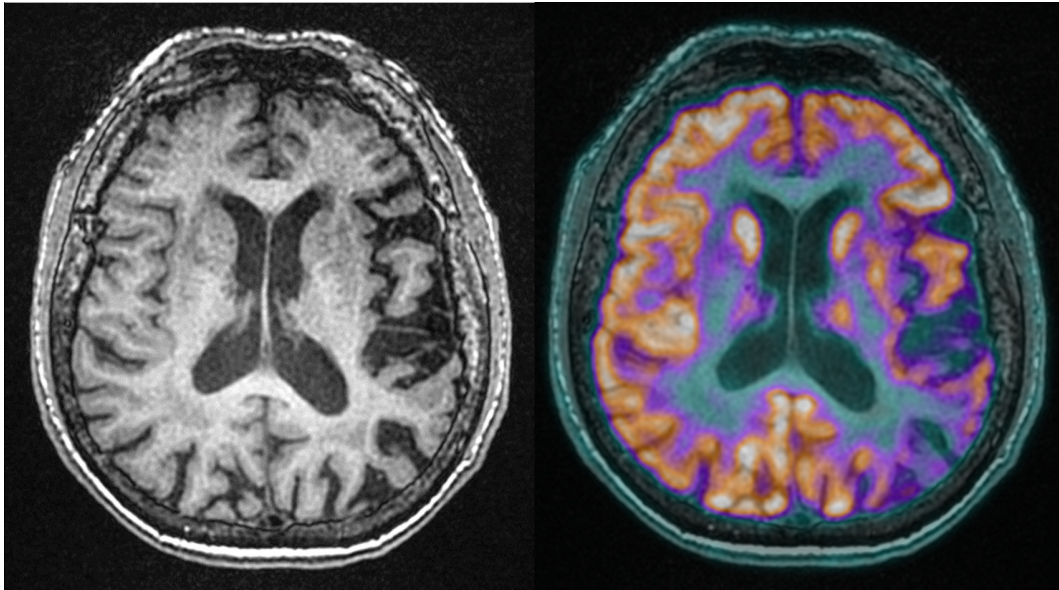


Figura 22: (Paziente 31) quadro evidente di atrofia parietale sinistra severa vista con un'immagine BRAVO T1 di RM e di severo ipometabolismo temporo-parietale sinistro visto con un'immagine di fusione.

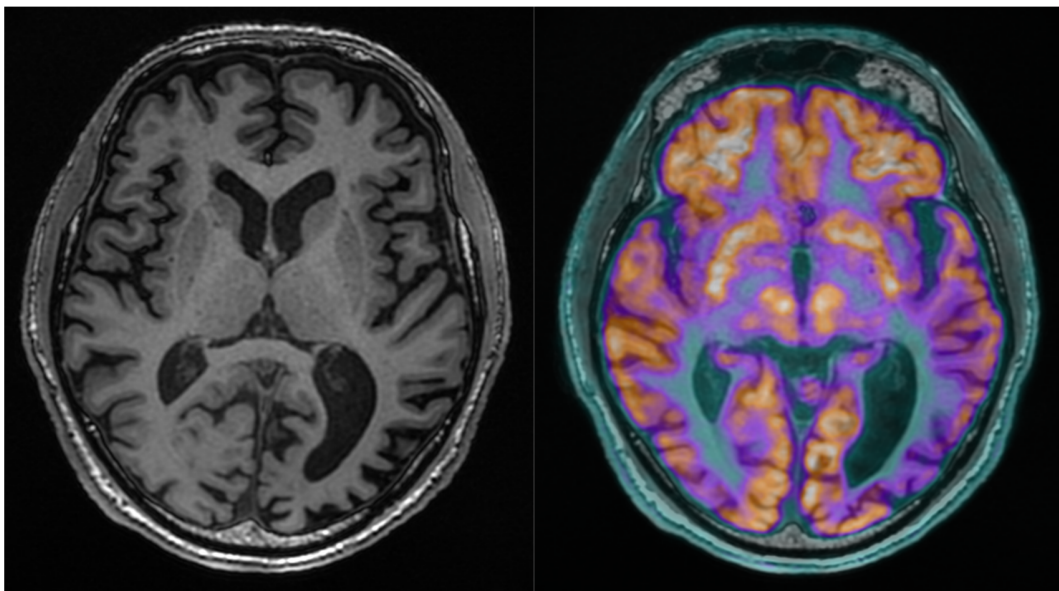


Figura 23: (Paziente 4) atrofia e ipometabolismo severi nel lobo parietale bilateralmente. La RM, inoltre, rileva atrofia moderata dei lobi frontali con assenza di ipometabolismo nei lobi frontali nell'immagine di fusione.

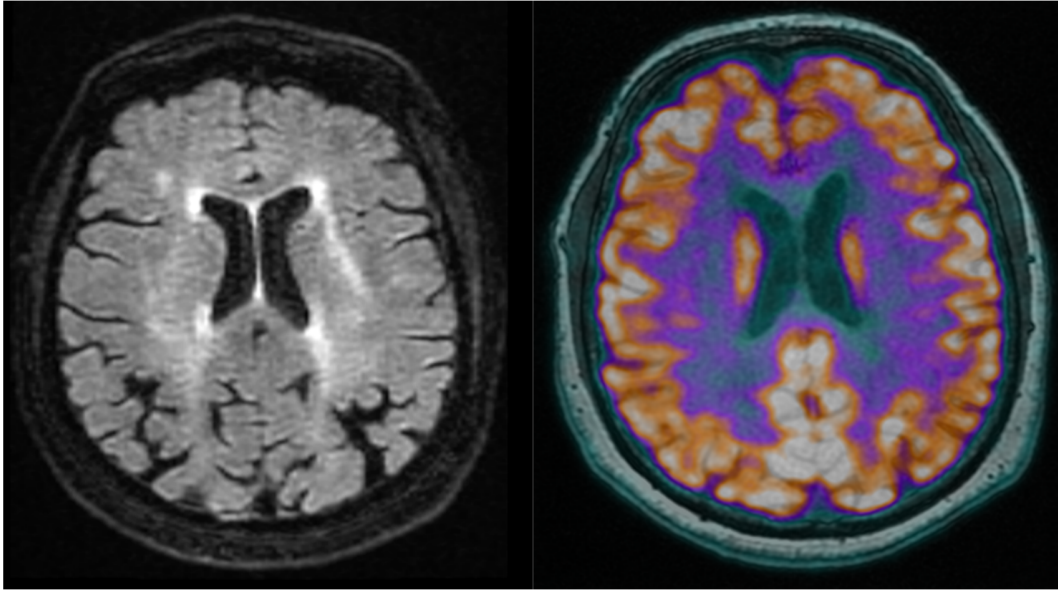


Figura 24: (Paziente 12) grado severo di leucoencefalopatia vascolare con perdita della sostanza bianca.

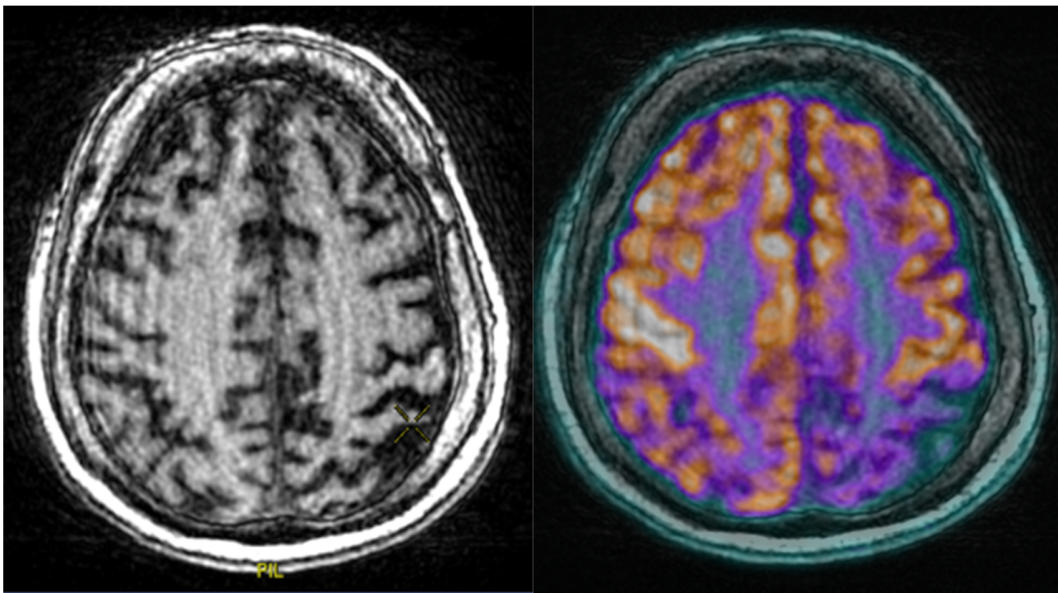


Figura 25: (Paziente 8) si nota ipometabolismo severo in regione temporo-parietale bilaterale più marcato a sinistra concordante con la RM che mostra severa atrofia temporale, insulare, parietale sinistra e insulare destra.

Pazienti con Epilessia

Due pazienti sono analizzati per un sospetto di epilessia secondaria a encefalite. La RM nella prima paziente risulta negativa, mentre la PET descrive un quadro di diffusa ipocaptazione di ^{18}F FDG frontale bilaterale, temporale destra e parietale destra, con aree di incrementato accumulo in sede temporale destra, putamen e caudato bilateralmente. Nella seconda paziente, invece, la RM individua aree di alterato segnale nella sostanza bianca sottocorticale frontale e parietale sinistra, mentre la PET descrive un ipometabolismo corticale temporale sinistro, frontale sinistro, parietale sinistro e del nucleo caudato sinistro.

Vantaggio della metodica ibrida PET/RM: la RM è la metodica di elezione per identificare alterazioni della morfologia corticale responsabili di epilessia, non presenti nel primo caso, poco specifiche nel secondo caso. La PET mette in evidenza le aree di sostanza grigia funzionalmente alterate. Le alterazioni metaboliche riscontrate hanno indirizzato la diagnosi verso quella di una encefalite da auto-anticorpi.

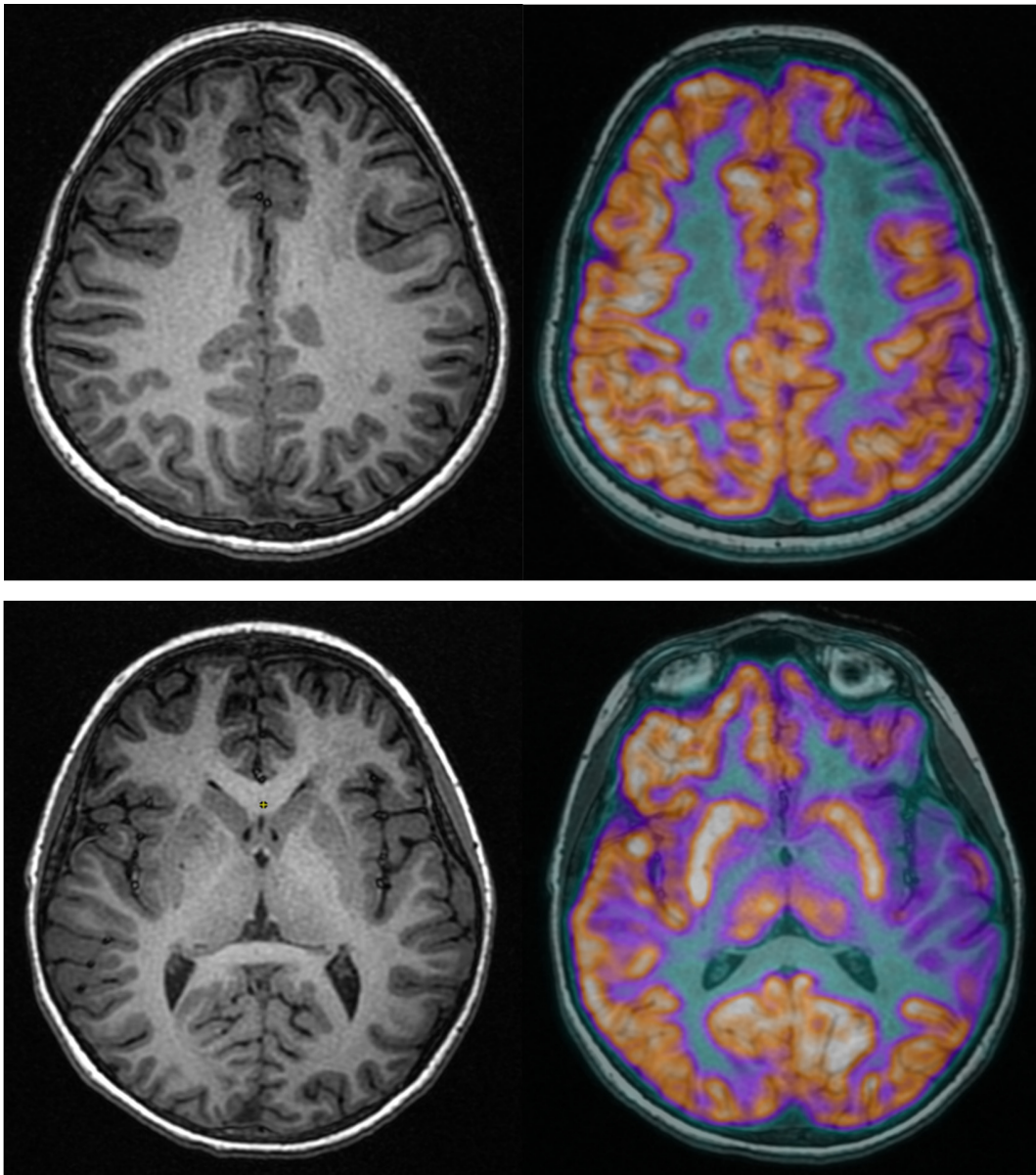


Figura 26: (Paziente 40) immagini di fusione PET/RM mostrano un grave ipometabolismo sinistro nel lobo temporale, parietale e frontale.

Paziente con Tumore del distretto Testa-Collo

Studiato un paziente in follow-up per carcinoma orofaringeo trattato con chirurgia, chemioterapia e radioterapia adiuvante. La RM evidenzia esiti fibrotici post intervento nella regione sottomandibolare sinistra e riduzione di volume del linfonodo laterocervicale giugulare inferiore destro precedentemente trattato con chemio e radioterapia. La PET rileva un'area, di verosimile pertinenza linfonodale, con modesta captazione del radiofarmaco metabolico (SUV = 2) in sede laterocervicale destra, sospetto per persistenza di malattia. È presente, inoltre, sfumato e diffuso incremento di captazione a carico dei tessuti molli della regione sottomandibolare sinistra, reperto compatibile con esiti del pregresso trattamento radioterapico. In questo caso il vantaggio notevole della complementarità PET/RM è dato dal fatto che la RM riesce a identificare con precisione il linfonodo, ma a suggerirne solo una riduzione del volume, la PET, invece, attraverso un'analisi qualitativa e semiquantitativa riesce a dimostrare che è ancora patologico. Entrambe le metodiche confermano l'esito fibrotico sottomandibolare sinistro.

Paziente con Tumore Encefalico

Studiato un solo paziente in follow-up per pregresso glioblastoma in sede occipitale sinistra dopo chirurgia e radio-chemioterapia adiuvante. La RM evidenzia un esito temporo-occipitale sinistro delle terapie in precedenza effettuate e nuova lesione espansiva temporo-frontale sinistra, sospetta per essere nuova lesione tumorale a distanza da quella trattata. Le corrispettive immagini PET, utilizzando come radiofarmaco il ^{18}F -DOPA, dimostrano un'area di grossolana distribuzione del radiofarmaco nel lobo temporale sinistro caratterizzato da estesa area di iperfissazione patologica con una piccola zona centrale di relativa ipocaptazione (necrosi tessutale). Non si vedono aree con iperfissazione del radiofarmaco in sede occipitale sinistra, sede della pregressa lesione asportata (Figura 27).

Vantaggio della metodica ibrida PET/RM: in questo caso, la RM riesce ad individuare con precisione le aree anatomiche e delineare la nuova lesione tumorale lontana dalla sede primaria, e a porre il sospetto di recidiva a distanza della lesione tumorale trattata. La PET, pur avendo una bassa risoluzione nei dettagli anatomici, conferma e rafforza il sospetto di una natura neoplastica della nuova lesione mostrando una ipercaptazione temporale anteriore sinistra. Contemporaneamente si definisce come esito fibrotico l'area non captante nel lobo occipitale sinistro.

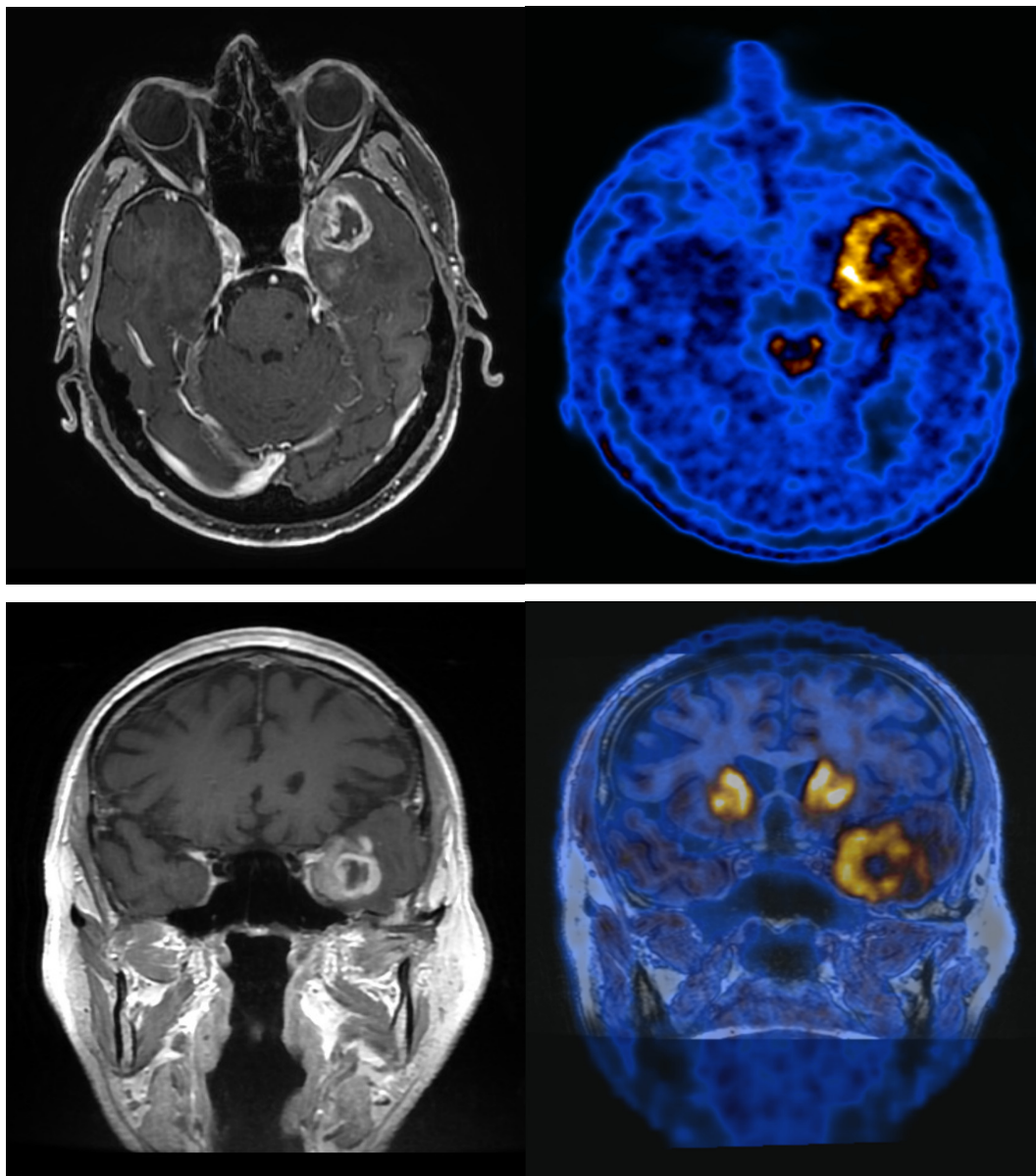


Figura 27: (Paziente 41) immagini di RM che mostrano una nuova lesione temporo-frontale sinistra; la PET conferma la nuova lesione ipercaptante la ¹⁸F-DOPA.

4. CONCLUSIONI

La PET/RM è una recente e sofisticata metodica capace di rilevare simultaneamente variazioni morfologiche, strutturali e funzionali. Trova applicazione in numerosi campi della neuroradiologia tra cui porre un sospetto e fare diagnosi differenziale di patologie neurodegenerative, follow-up di tumori del distretto testa-collo, follow-up di tumori encefalici, studio delle epilessie. Sta trovando strada anche per altre numerose patologie della neuroradiologia, magari attraverso l'utilizzo di differenti radiofarmaci. In questo studio sono analizzati, in modo qualitativo, i possibili vantaggi offerti dalla apparecchiatura ibrida PET/RM con ^{18}F FDG e ^{18}F DOPA, mettendo anche a confronto le due modalità. Di contro è la prima esperienza del nostro istituto, per cui è stato possibile raccogliere i dati solamente di 42 pazienti. Sono necessari altri studi su un campione più ampio per definire con più accuratezza l'impatto della PET/RM, magari estrapolando anche dati statistici.

5. RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il professor G. Polonara per la professionalità e disponibilità.

Un ringraziamento anche a tutti i medici della SOD di Neuroradiologia, al reparto di Medicina Nucleare, ai tecnici di radiologia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche.

Un ringraziamento anche alla mia famiglia che mi ha sostenuto nel lungo percorso.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Lewellen T K 2008 Recent developments in PET detector technology *Phys. Med. Biol.* 53 R287
2. Peng B H and Levin C S 2010 Recent development in PET instrumentation *Curr. Pharm. Biotechnol.* 11 555–71
3. Schlemmer H-PW, Pichler BJ, Schmand M, et al. Simultaneous MR/PET imaging of the human brain: feasibility study. *Radiology.* 2008;248:1028–1035.
4. Drzezga A, Souvatzoglou M, Eiber M, et al. First clinical experience with integrated whole-body PET/MR: comparison to PET/CT in patients with oncologic diagnoses. *J Nucl Med.* 2012;53:845–855.
5. Catana C, Drzezga A, Heiss WD, Rosen BR. PET/MRI for neurologic applications. *J Nucl Med.* 2012 Dec; 53(12):1916-25.
6. Picard Y, Thompson CJ. Motion correction of PET images using multiple acquisition frames. *IEEE Trans Med Imaging.* 1997;16:137–144.
7. Olesen OV, Paulsen RR, Højgaard L, Roed B, Larsen R. Motion tracking for medical imaging: a nonvisible structured light tracking approach. *IEEE Trans Med Imaging.* 2012;31:79–87.
8. Van der Kouwe AJ, Benner T, Dale AM. Real-time rigid body motion correction and shimming using cloverleaf navigators. *Magn Reson Med.* 2006;56:1019–1032.

9. Hoffman EJ, Huang SC, Phelps ME. Quantitation in positron emission computed tomography. 1. Effect of object size. *J Comput Assist Tomogr.* 1979;3:299–308.
10. Labbé C, Koeppe M, Ashburner J, et al. Absolute PET quantification with correction for partial volume effects within cerebral structures. In: Carson R, Daube-Witherspoon M, Herscovitch P, eds. *Quantitative Functional Brain Imaging with Positron Emission Tomography.* San Diego, CA: Academic Press; 1998:59–66.
11. Kirov AS, Piao JZ, Schmidtlein CR. Partial volume effect correction in PET using regularized iterative deconvolution with variance control based on local topology. *Phys Med Biol.* 2008;53:2577–2591.
12. Wang CH, Chen JC, Kao CM, Liu RS. Incorporation of correlated MR images in MAP reconstruction of PET images [abstract]. *J Nucl Med.* 2003;44 (suppl):278P.
13. Baete K, Nuyts J, Van Laere K, et al. Evaluation of anatomy based reconstruction for partial volume correction in brain FDG-PET. *Neuroimage.* 2004;23:305–317.
14. Strul D, Bendriem B. Robustness of anatomically guided pixel-by-pixel algorithms for partial volume effect correction in positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1999;19:547–559.
15. Rousset OG, Ma YL, Wong DF, Evans AC. Pixel- versus region-based partial volume correction in PET. In: Carson R, Daube-Witherspoon M, Herscovitch P, eds. *Quantitative Functional Brain Imaging with Positron Emission Tomography.* San Diego, CA: Academic Press; 1998:67–75.

16. Zanotti-Fregonara P, Chen K, Liow JS, Fujita M, Innis RB. Image-derived input function for brain PET studies: many challenges and few opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31:1986–1998.
17. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic-resonance-imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:212–216.
18. Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW, et al. Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic-susceptibility effects. *Magn Reson Med.* 1988;6:164–174.
19. Donahue MJ, Lu H, Jones C, Pekar J, van Zijl P. An account of the discrepancy between MRI and PET cerebral blood flow measures: a high-field MRI investigation. *NMR Biomed.* 2006;19:1043–1054.
20. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic MRI of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:5675–5679.
21. Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, et al. Functional mapping of the human visual-cortex by magnetic-resonance-imaging. *Science.* 1991;254:716–719.
22. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood-flow and oxidative-metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:1140–1144.
23. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic-resonance-imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87:9868–9872.

24. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*.1995;34:537–541.
25. Drzezga A, Becker JA, Van Dijk KRA, et al. Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain*. 2011;134:1635–1646.
26. Dugger BN and Dickson DW. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; 9: a028035.
27. Kaltoft NS, Marner L, Larsen VA, et al. Hybrid FDG PET/MRI vs. FDG PET and CT in patients with suspected dementia – a comparison of diagnostic yield and propagated influence on clinical diagnosis and patient management. *PLoS One* 2019; 14: e0216409.
28. Werner P, Barthel H, Drzezga A, Sabri O. Current status and future role of brain PET/MRI in clinical and research settings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Mar;42(3):512-26.
29. Vemuri P, Simon G, Kantarci K, et al. Antemortem differential diagnosis of dementia pathology using structural MRI: differential-STAND. *Neuroimage* 2011; 55: 522–531.
30. Frisoni GB, Prestia A, Rasser PE, et al (2009). In vivo mapping of incremental cortical atrophy from incipient to overt Alzheimer’s disease. *J. Neurol*. 256:916–24.
31. Shi F, Liu B, Zhou Y, et al (2009). Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease: Meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus* 19:1055-1064.

32. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, et al (2005). Medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities are associated with mild cognitive deficits in non-disabled elderly people: the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1497-1500.
33. Pantel J, Schröder J, Essig M, et al (1998). In vivo quantification of brain volumes in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. An MRI-based study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9:309-316.
34. Del Sole A, Malaspina S, Magenta Biasina A. Magnetic resonance imaging and positron emission tomography in the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Funct Neurol*. 2016 Oct/Dec;31(4):205-215.
35. Soni N, Ora M, Bathla G, Nagaraj C, Boles Ponto LL, Graham MM, Saini J, Menda Y. Multiparametric magnetic resonance imaging and positron emission tomography findings in neurodegenerative diseases: Current status and future directions. *Neuroradiol J*. 2021 Aug;34(4):263-288.
36. Seo SW, Im K, Lee JM, et al (2011). Effects of demographic factors on cortical thickness in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 32:200-209.
37. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42(1):85-94.
38. Choo IH, Lee DY, Youn JC, et al. Topographic patterns of brain functional impairment progression according to clinical severity staging in 116 Alzheimer disease patients: FDG-PET study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21(2):77-84.

39. Del Sole A, Clerici F, Chiti A, et al. Individual cerebral metabolic deficits in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: an FDG PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35 (7):1357–1366.
40. Hirono N, Hashimoto M, Ishii K, Kazui H, Mori E. One-year change in cerebral glucose metabolism in patients with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16(4):488–492.
41. Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 2007; 69(9):871–877.
42. Langbaum JB, Chen K, Lee W, et al. Categorical and correlational analyses of baseline fluorodeoxyglucose positron emission tomography images from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Neuroimage* 2009;45(4):1107–1116.
43. McMurtray AM, Licht E, Yeo T, Krisztal E, Saul RE, Mendez MF. Positron emission tomography facilitates diagnosis of early-onset Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2008;59(1-2):31–37.
44. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism. *Radiographics*. 2014 May-Jun;34(3):684-701.
45. Pyatigorskaya N, Habert MO, Rozenblum L. Contribution of PET-MRI in brain diseases in clinical practice. *Curr Opin Neurol*. 2020 Aug;33(4):430-438.
46. Mak E, Su L, Williams GB, et al. Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6: 18.

47. Watson R, Colloby SJ, Blamire AM, et al. Subcortical volume changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. A comparison with healthy aging. *Int Psychogeriatr* 2016; 28: 529–536.
48. Colloby S, O'Brien J. Functional imaging in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17(3):158–163.
49. Higuchi M, Tashiro M, Arai H, et al. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 2000;162(2):247–256.
50. Ishii K, Hosaka K, Mori T, Mori E. Comparison of FDG-PET and IMP-SPECT in patients with dementia with Lewy bodies. *Ann Nucl Med* 2004; 18(5):447–451.
51. Cordery RJ, Tyrrell PJ, Lantos PL, Rossor MN. Dementia with Lewy bodies studied with positron emission tomography. *Arch Neurol* 2001;58(3): 505–508.
52. Imamura T, Ishii K, Hirono N, et al. Occipital glucose metabolism in dementia with lewy bodies with and without Parkinsonism: a study using positron emission tomography. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12(3):194–197.
53. Perneczky R, Drzezga A, Boecker H, Förstl H, Kurz A, Häussermann P. Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with Lewy bodies and visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(6):531–538.
54. Minoshima S, Foster NL, Sima AAF, et al. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001; 50: 358–365.

55. Lim SM, Katsifis A, Villemagne VL, et al. The 18FFDG PET cingulate island sign and comparison to 123I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med* 2009; 50: 1638–1645.
56. Pillai JA, Wu G, Tousi B, et al. Amygdala sign, a FDGPET signature of dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 64: 300–303.
57. Caminiti SP, Sala A, Iaccarino L, et al. Brain glucose metabolism in Lewy body dementia: implications for diagnostic criteria. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11: 20.
58. M€oller C, Hafkemeijer A, Pijnenburg YAL, et al. Different patterns of cortical gray matter loss over time in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging* 2016; 38: 21–31.
59. Verfaillie SC, Adriaanse SM, Binnewijzend MA, et al. Cerebral perfusion and glucose metabolism in Alzheimer’s disease and frontotemporal dementia: two sides of the same coin? *Eur Radiol* 2015; 25: 3050–3059.
60. Diehl J, Grimmer T, Drzezga A, Riemenschneider M, Förstl H, Kurz A. Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia: a PET study. *Neurobiol Aging* 2004;25(8):1051–1056.
61. Diehl-Schmid J, Grimmer T, Drzezga A, et al. Decline of cerebral glucose metabolism in frontotemporal dementia: a longitudinal 18F-FDG-PET study. *Neurobiol Aging* 2007;28(1):42–50.
62. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *Brain* 2007;130(pt 10):2616–2635.

63. Grimmer T, Diehl J, Drzezga A, Förstl H, Kurz A. Region-specific decline of cerebral glucose metabolism in patients with frontotemporal dementia: a prospective 18F-FDG-PET study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18(1):32–36.
64. Ibach B, Poljansky S, Marienhagen J, Sommer M, Männer P, Hajak G. Contrasting metabolic impairment in frontotemporal degeneration and early onset Alzheimer’s disease. *Neuroimage* 2004;23(2): 739–743.
65. Jeong Y, Cho SS, Park JM, et al. 18F-FDG PET findings in frontotemporal dementia: an SPM analysis of 29 patients. *J Nucl Med* 2005;46(2):233–239.
66. Kanda T, Ishii K, Uemura T, et al. Comparison of grey matter and metabolic reductions in frontotemporal dementia using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(12):2227–2234.
67. Vijverberg EG, Wattjes MP, Dols A, et al. Diagnostic accuracy of MRI and additional [18F]FDG-PET for behavioral variant frontotemporal dementia in patients with late onset behavioral changes. *J Alzheimers Dis* 2016; 53: 1287–1297.
68. Sajjadi SA, Sheikh-Bahaei N, Cross J, et al. Can MRI visual assessment differentiate the variants of primary progressive aphasia? *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 954–960.
69. Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, et al. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. *Front Neurol* 2018; 9: 692.

70. Matias-Guiu JA, Cabrera-Martin MN, Perez-Castejon MJ, et al. Visual and statistical analysis of 18F-FDG PET in primary progressive aphasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 916–927.
71. Gordon E, Rohrer JD and Fox NC. Advances in neuroimaging in frontotemporal dementia. *J Neurochem* 2016; 138: 193–210.
72. Heim B, Krismer F, De Marzi R, et al. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2017; 124: 915–964.
73. Albrecht F, Ballarini T, Neumann J, et al. FDG-PET hypometabolism is more sensitive than MRI atrophy in Parkinson's disease: a whole-brain multimodal imaging meta-analysis. *Neuroimage Clin* 2019; 21: 101594.
74. Walker Z, Gandolfo F, Orini S, et al. Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1534–1545.
75. Broski SM, Hunt CH, Johnson GB, et al. Structural and functional imaging in parkinsonian syndromes. *Radiographics* 2014; 34: 1273–1292.
76. Meyer PT, Frings L, Ruckert G, et al. 18F-FDG PET in parkinsonism: differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment. *J Nucl Med* 2017; 58: 1888–1898.
77. Chelban V, Bocchetta M, Hassanein S, et al. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy. *J Neurol* 2019; 266: 1036–1045.

78. Zhao P, Zhang B and Gao S. 18F-FDG PET study on the idiopathic Parkinson's disease from several parkinsonian-plus syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: S60–62.
79. Teune LK, Renken RJ, Mudali D, et al. Validation of parkinsonian disease-related metabolic brain patterns. *Mov Disord* 2013; 28: 547–551.
80. Dałbrowska M, Schinwelski M, Sitek EJ, et al. The role of neuroimaging in the diagnosis of the atypical parkinsonian syndromes in clinical practice. *Neurol Neurochir Pol* 2015; 49: 421–431.
81. Koga S, Aoki N, Uitti RJ, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology* 2015; 85: 404–412.
82. Botha H, Whitwell JL, Madhavan A, et al. The pimple sign of progressive supranuclear palsy syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20: 180–185.
83. W. Gaillard, C. Chiron, J. Cross, A. Harvey, R. Kuzniecky, L. Hertz-Pannier, G. Vezina, Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy, *Epilepsia* 50 (2009) 2147–2153.
84. M.C. Frühwald, S. Rutkowski, Tumors of the central nervous system in children and adolescents, *Dtsch Arztebl. Int.* 108 (22) (2011) 390–397.
85. S.S. Spencer, The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy, *Epilepsia* 35 (s6) (1994) S72–S89.

86. F. Semah, M.C. Picot, C. Adam, D. Broglin, A. Arzimanoglou, B. Bazin, D. Cavalcanti, M. Baulac, Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 51 (5) (1998) 1256–1262.
87. B. Gok, G. Jallo, R. Hayeri, R. Wahl, N. Aygun, The evaluation of FDG-PET imaging for epileptogenic focus localization in patients with MRI positive and MRI negative temporal lobe epilepsy, *Neuroradiology* 55 (5) (2013) 541–550.
88. S. Rastogi, C. Lee, N. Salamon, Neuroimaging in pediatric epilepsy: a multimodality approach, *RadioGraphics* 28 (4) (2008) 1079–1095.
89. H.T. Chugani, W.D. Shields, D.A. Shewmon, D.M. Olson, M.E. Phelps, W. J. Peacock, Infantile spasms: I PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment, *Ann. Neurol.* 27 (4) (1990) 406–413.
90. H.T. Chugani, D.A. Shewmon, W.D. Shields, R. Sankar, Y. Comair, H.V. Vinters, W.J. Peacock, Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives, *Epilepsia* 34 (4) (1993) 764–771.
91. J.B. Andersen, U. Lindberg, O.V. Olesen, D. Benoit, C.N. Ladefoged, H.B. Larsson, L. Højgaard, G. Greisen, I. Law, Hybrid PET/MRI imaging in healthy unsedated newborn infants with quantitative rCBF measurements using (15)O-water PET, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 39 (5) (2019) 782–793.
92. M. Koepp, F. Woermann, Imaging structure and function in refractory focal epilepsy, *Lancet Neurol.* 4 (2005) 42–53.

93. S. Kim, N. Salamon, H.A. Jackson, S. Blüml, A. Panigrahy, PET imaging in pediatric neuroradiology: current and future applications, *Pediatr. Radiol.* 40 (1) (2010) 82–96.
94. Oldan JD, Shin HW, Khandani AH, et al. Subsequent experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure* 2018;61:128–134.
95. Desarnaud S, Mellerio C, Semah F, et al. 18F-FDG PET in drug-resistant epilepsy due to focal cortical dysplasia type 2: additional value of electroclinical data and coregistration with MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1449–1460.
96. Ding Y, Zhu Y, Jiang B, et al. 18F-FDG PET and high-resolution MRI coregistration for presurgical evaluation of patients with conventional MRI-negative refractory extra-temporal lobe epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45:1567–1572.
97. Loeffelbein DJ, Souvatzoglou M, Wankerl V, Dinges J, Ritschl LM, Mücke T, Pickhard A, Eiber M, Schwaiger M, Beer AJ. Diagnostic value of retrospective PET-MRI fusion in head-and-neck cancer. *BMC Cancer.* 2014 Nov 19;14:846.
98. Park J, Pak K, Yun TJ, et al. Diagnostic accuracy and confidence of [18F] FDG PET/MRI in comparison with PET or MRI alone in head and neck cancer. *Sci Rep* 2020;10(1):9490.
99. Su Z, Duan Z, Pan W, et al. Predicting extracapsular spread of head and neck cancers using different imaging techniques: a systematic review and metaanalysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45(4):413–21.
100. Xiao Y, Chen Y, Shi Y, et al. The value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/MRI in the diagnosis of head and neck carcinoma: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2015;36(4):312–8.

101. Schaarschmidt BM, Heusch P, Buchbender C, et al. Locoregional tumour evaluation of squamous cell carcinoma in the head and neck area: a comparison between MRI, PET/CT and integrated PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(1):92–102.
102. Purandare NC, Puranik AD, Shah S, et al. Post-treatment appearances, pitfalls, and patterns of failure in head and neck cancer on FDG PET/CT imaging. *Indian J Nucl Med* 2014;29(3):151–7.
103. Purohit BS, Ailianou A, Dulguerov N, et al. FDG-PET/CT pitfalls in oncological head and neck imaging. *Insights Imaging* 2014;5(5):585–602.
104. Pencharz D, Dunn J, Connor S, et al. Palatine tonsil SUVmax on FDG PET-CT as a discriminator between benign and malignant tonsils in patients with and without head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *Clin Radiol* 2019;74(2):165e117–23.
105. Steinberg JD, Vogel W, Vegt E. Factors influencing brown fat activation in FDG PET/CT: a retrospective analysis of 15,0001 cases. *Br J Radiol* 2017;90(1075):20170093.
106. Ogawa Y, Abe K, Sakoda A, et al. FDG-PET and CT findings of activated brown adipose tissue in a patient with paraganglioma. *Eur J Radiol Open* 2018;5:126–30.
107. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al. Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(22):2570–96.
108. Srinivasan A, Dvorak R, Perni K, et al. Differentiation of benign and malignant pathology in the head and neck using 3T apparent diffusion coefficient values: early experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(1):40–4.

109. Guzmán Pérez-Carrillo GJ, Ivanidze J. PET/CT and PET/MR Imaging of the Post-treatment Head and Neck: Traps and Tips. *Neuroimaging Clin N Am*. 2022 Feb;32(1):111-132.
110. King AD, Yeung DK, Ahuja AT, et al. Salivary gland tumors at in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 2005;237(2):563–9.
111. Almansory KO, Fraioli F. Combined PET/MRI in brain glioma imaging. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005 2019; 80:380–386.
112. Davis ME. Glioblastoma: overview of disease and treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2016; 20:S2–S8.
113. Law I, Albert NL, Arbizu J, et al. Joint EANM/EANO/RANO practice guidelines/ SNMMI procedure standards for imaging of gliomas using PET with radiolabelled amino acids and [18F]FDG: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46:540–557.
114. Haubold J, Demircioglu A, Gratz M, et al. Noninvasive tumor decoding and phenotyping of cerebral gliomas utilizing multiparametric 18F-FET PETMRI and MR fingerprinting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47:1435–1445.
115. Knopp EA, Cha S, Johnson G et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology*. 1999 Jun;211(3):791–798.
116. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):947949.

117. Almansory KO, Fraioli F. Combined PET/MRI in brain glioma imaging. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019 Jul 2;80(7):380-386.
118. Das K, Mittal BR, Vasistha RK, Singh P, Mathuriya SN. Role of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in differentiating enhancing brain tumors. *Indian J Nucl Med*. 2011 Oct;26(4):171–176.
119. Spence AM, Mankoff DA, Muzi M. 2007. The role of PET in the management of brain tumors. (accessed 1 March 2019).
120. Nihashi T, Dahabreh IJ, Terasawa T. Diagnostic accuracy of PET for recurrent glioma diagnosis: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 May;34(5):944–950, S1–S11.
121. Ciarmiello A, Mansi L. 2016. PET-CT and PET-MRI in Neurology: SWOT Analysis Applied to Hybrid Imaging. Springer Nature: Switzerland.
122. Kato T, Shinoda J, Nakayama N et al. Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine, [18F] fluorodeoxyglucose, and 11C-choline positron-emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Jun;29(6):1176–1182.
123. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S et al. Hot spots in dynamic (18)FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol*. 2011 Mar;13(3):307–316.
124. Hara T, Kondo T, Hara T, Kosaka N. Use of 18F-choline and 11C-choline as contrast agents in positron emission tomography imaging—guided stereotactic biopsy sampling of gliomas. *J Neurosurg*. 2003 Sep;99(3):474–479.

125. Matsui Y, Maruyama T, Nitta M, et al. Prediction of lower-grade glioma molecular subtypes using deep learning. *J Neurooncol* 2020; 146:321–327.
126. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:1989–1998.
127. Floeth FW, Pauleit D, Wittsack H-J, et al. Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [18F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 2005; 102:318–327.
128. Schön S, Cabello J, Liesche-Starnecker F, et al. Imaging glioma biology: spatial comparison of amino acid PET, amide proton transfer, and perfusion-weighted MRI in newly diagnosed gliomas. *Eur J NuclMed Mol Imaging* 2020;47:1468–1475.
129. Choi YS, Ahn SS, Lee S-K, et al. Amide proton transfer imaging to discriminate between low- and high-grade gliomas: added value to apparent diffusion coefficient and relative cerebral blood volume. *Eur Radiol* 2017;27:3181–3189.
130. Werner J-M, Stoffels G, Lichtenstein T, et al. Differentiation of treatment-related changes from tumour progression: a direct comparison between dynamic FET PET and ADC values obtained from DWI MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46:1889–1901.
131. Ferda J, Ferdová E, Hes O, Mraček J, Kreuzberg B, Baxa J. PET/MRI: Multiparametric imaging of brain tumors. *Eur J Radiol.* 2017 Sep;94:A14-A25.