



# Nörolojik Görüntülemelerde Pozitron Emisyon Tomografisi/Manyetik Rezonans Görüntüleme Uygulamaları

## Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging Applications in Neurologic Imaging

Ümit Özgür Akdemir, Neşe İlgin Karabacak, Lütfiye Özlem Atay

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Birleşik pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans görüntüleme (PET/MRG) sistemleri ile beyinde nörolojik hastalıkların neden olduğu yapısal ve işlevsel değişiklikler eş zamanlı olarak incelenebilir. Başta epilepsi, nörodegeneratif hastalıklar ve beyin tümörleri olmak üzere birçok nörolojik hastalıkta birleşik PET/MRG uygulamaları ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Multiparametrik görüntüleme bulgularının eş zamanlı olarak incelenebilmesi ve anatomik eşleşmenin tam olarak gerçekleşmesine bağlı olarak görsel ve sayısal değerlendirmelerin doğruluğunun artması birleşik PET/MRG sisteminin nörolojik uygulamada önemli üstünlükleridir. Bu nedenlerle birleşik PET/MRG uygulamalarının nöropsikiyatrik hastalıkların araştırılmasında ve klinik tanıda standart yöntem olarak tercih edilmesi beklenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fluorodeoksiglukoz F-18, pozitron emisyon tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, nörodegeneratif hastalıklar, epilepsi, beyin neoplazileri

### Abstract

Hybrid positron emission tomography/magnetic resonance imaging (PET/MRI) systems allow simultaneous assessment of disease-related structural and functional changes that occur in neurological disorders. Diagnostic use of hybrid PET/MRI systems produced successful results in many neurological indications including epilepsy, neurodegenerative disorders, and brain tumors. Temporal and perfect spatial pairing of multiparametric imaging findings provides better visual and quantitative evaluations with higher diagnostic accuracy making hybrid PET/MRI advantageous in neurological imaging. In this respect, hybrid PET/MRI is expected to become the preferred imaging modality in exploration of pathogenesis of neuropsychiatric disorders and clinical diagnostic evaluation of patients.

**Keywords:** Fluorodeoxyglucose F-18, positron emission tomography, magnetic resonance imaging, neurodegenerative diseases, epilepsy, brain neoplasms

### Giriş

Nükleer tıpta tanısal görüntüleme alanına yeni katılan birleşik pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans görüntüleme (PET/MRG) cihazlarının ilk klinik uygulama alanı beyin görüntülemesi olmuştur (1,2). İnsanda PET/MRG sistemi ile ilk beyin PET

görüntülemesinin yapıldığı 2007 yılından günümüze, PET/MRG sistemlerinde elde edilen deneyimler, nörolojik uygulamaların bu cihazların kullanılmasında en öncelikli alan olduğunu düşündürmektedir (3). Birleşik PET/bilgisayarlı tomografi (BT) cihazları ile karşılaştırıldığında PET/MRG sayesinde beyin anatomik yapıları daha yüksek çözünürlük ve yumuşak doku kontrastı ile daha

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ümit Özgür Akdemir, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Tel.:** +90 532 684 36 31 **E-posta:** uoakdemir@gazi.edu.tr

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

ayrıntılı olarak incelenebilmektedir. Özellikle beyin F-18 fluorodeoksiglukoz (FDG) PET görüntülemenin rutin olarak kullanıldığı epilepsi ve demans hastalarında, metabolik anormalliklerin beyinde yapısal bulgular ile birlikte değerlendirilebilmesi PET/MRG sistemini tanısal görüntüleme tercih edilen yöntem kılmaktadır.

Klinik araştırmalarda, çeşitli PET radyofarmasötikleri ve MRG yöntemleri ile beyinde farklı işlevsel ve biyokimyasal süreçlerin eş zamanlı olarak değerlendirilebilmesine olanak sağladığından, PET/MRG cihazları hastalıkların patofizyolojilerinin araştırılması ve bu bulguların klinik uygulamaya aktarılması bakımından kullanışlıdır (3). Örnek olarak, PET/MRG ile beyinde bölgesel glukoz metabolizmasındaki azalma ile hacim kaybı arasındaki ilişki; bir nöroreseptör sisteminde radyofarmasötüğün reseptöre bağlanması ile kan akımı ilişkisi değerlendirilebilir (4). Ayrı PET ve MRG sistemlerinde farklı zamanlarda kaydedilen görüntüler çeşitli yazılımlar kullanılarak da üst üste getirilebilir. Ancak bu uygulamanın bilişsel ve duygusal durumların, hastalıkların (migren, vasküler bozukluklar gibi) ve terapötik girişimlerin beyin işlevlerini etkilemesinden ve olası korejistrasyon hatalarından kaynaklanan sınırlılıkları bulunur (5,6). Birleşik PET/MRG cihazlarında farklı beyin görüntülerinin eş zamanlı olarak kaydedilebilmesi ile bu sınırlılıklar ortadan kalkmıştır.

Bu yazıda kendi kliniğimizde yaptığımız beyin FDG PET/MRG çalışmalarından örnekler eşliğinde, nöroloji kliniğinde geniş yer tutan ve FDG PET görüntülemenin en sık başvuru alan endikasyonları olan epilepsi ve nörodejeneratif hastalıklarda PET/MRG uygulamalarından ve sonuçlarından bahsedilmektedir.

### **Beyin PET/MRG Yöntemi**

Beyin PET/MRG uygulamasında görüntüleme protokolünü PET radyofarmasötüğü, bu radyofarmasötik için görüntülemenin zamansal penceresi ve çalışmanın amacı belirler. PET/BT sistemlerinde yapılan ardışık düşük doz BT ve PET görüntülemelerinden farklı olarak birleşik PET/MRG sistemlerinde PET görüntülemesi ve MRG eş zamanlı olarak yapılabilir. Dolayısıyla, rutin bir beyin FDG PET çalışmasında radyofarmasötik enjeksiyonundan sonra genellikle birinci saatte hastanın PET görüntülemesi başladığında eş zamanlı olarak alınması hedeflenen MRG sekansları da kaydedilir (7). Mevcut ticari birleşik PET/MRG cihazlarının kamera görüş alanları beyin çalışmalarının tek bir statik görüntüleme ile tek yatak konumunda yapılmasına uygundur. Sonuç olarak, MRG için belirlenen sekansların

toplam süresi PET için belirlenen görüntüleme süresini aşmıyorsa PET/MRG nedeniyle görüntüleme süresinde bir artış söz konusu değildir. Rutin klinik beyin FDG PET için genellikle 15-20 dakika süren bir PET görüntülemesi yeterli sayım istatistiğine ulaşmasını sağlar (7). Bu süre rutin klinik incelemelerde beyin FDG PET görüntülerinin işlenmesi ve korelatif değerlendirme için gereken MRG sekanslarını kaydetmek için yeterlidir.

Beyin PET/MRG sırasında alınacak olan MRG sekansları klinik endikasyona göre değişebilmekle birlikte nöroloji uygulamalarında rutin olarak alınması gereken bazı görüntüler vardır. Bunların başında PET verisine atenüasyon düzeltmesi yapılması için mutlaka alınması gereken T1 Dixon sekansı gelir. Atenüasyon düzeltmesi için genellikle kaydedilen T1 Dixon sekansı görüntülerinden atlas-a-dayalı bir modelleme ile hesaplanan atenüasyon haritası kullanılır (8). Ayrıca nörolojik PET/MRG uygulamalarında korelatif değerlendirmeler için nörolojik MRG çalışmalarında genel olarak alınan T1 ve T2 ağırlıklı sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma (FLAIR) veya hızlı spin eko sekansları kaydedilir. Bu görüntülemeler düzlemsel (aksiyal, sagittal veya koronal) olabileceği gibi volumetrik olarak da yapılabilir. Bunun dışında klinik endikasyona veya araştırılan konuya göre opsiyonel olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme, kontrastlı görüntüleme gibi başka MRG çalışmaları da yapılabilir. Ancak toplam süresinin genellikle 20 dakikayı geçmeyecek biçimde belirlenmesine dikkat edilmelidir (4,5,9).

Beyin PET görüntülemesi için birleşik PET/MRG sistemlerinin PET/BT sistemlerine göre çeşitli avantajları vardır. Öncelikle PET/MRG tek bir inceleme seansında multiparametrik görüntüleme yapma olanağı sunar (3,4,5). Ayrıca MRG sayesinde PET görüntülerine kısmi-hacim ve hareket düzeltmeleri yapılarak ve standart ilgi alanları çizilerek sayısal analiz iyileştirilebilir (10,11,12,13,14,15). PET/BT görüntüleme düşük doz BT'ye bağlı ek radyasyon dozu ortadan kalktığından hastalar %12 daha az radyasyona maruz kalır (16). Diğer taraftan birleşik PET/MRG sistemleri ile PET verisine atenüasyon düzeltmesinin nasıl yapılacağı henüz netlik kazanmamıştır. Günümüzde MRG ile beyinde kalvaryumun neden olduğu atenüasyonunu hesaplanması için özel MRG sekanslarından ve atlas-a-dayanan matematiksel modellemenin kullanıldığı karmaşık hesaplamalardan yararlanır (17,18). Bu yöntemler kullanılarak elde edilen PET görüntüleri ile PET/BT sistemlerinde elde edilen PET görüntüleri arasında atenüasyon düzeltmesinden kaynaklanan sayısal farklar gözlenmekle birlikte (19,20,21), klinik

uygulamalar için birleşik PET/MRG sistemlerindeki atenüasyon düzeltmesi işlemi yeterli kabul edilmektedir (3,22).

### Klinikte Beyin PET/MRG

Beyinde birleşik PET/MRG sistemleri kullanılarak yapılmış olan klinik araştırmalar ağırlıklı olarak beyin PET görüntülemenin kullanıldığı epilepsi, nörodejeneratif hastalıklar ve primer beyin tümörleri ile ilişkilidir (4,9, 16,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34). Bunun dışında sağlıklı bireylerde fizyolojik süreçlerin aydınlatılmasına yönelik deneysel araştırmalarda da bu sistemlerden yararlanılmıştır (35,36). Bu araştırmalar beyin görüntülemesinde birleşik PET/MRG sistemlerinin nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojik süreçlerinin aydınlatılmasına ve tanıya katkısını ortaya koymaktadır.

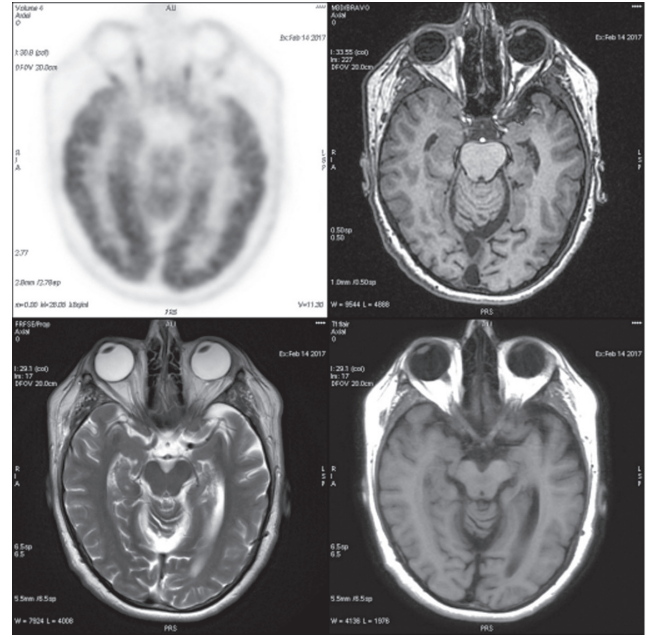
### Epilepsi

Standart bir tanısal görüntüleme yöntemi olarak parsiyel başlangıçlı epilepsilerde morfolojik lezyonları (en sık olarak çocuk yaş grubunda fokal kortikal displazi ve erişkin yaş grubunda mezial temporal skleroz) belirlemek için beyin MRG'den yararlanır. Beyin FDG PET incelemesi ise epilepside interiktal dönemde epileptojenik odağın belirlenmesi amacıyla yapılır. Kortikal gri cevherde gösterilen hipometabolik bölgenin epileptojenik odağı içerdiği kabul edilir (7). Birleşik PET/MRG sayesinde morfolojik lezyonlar işlevsel değişiklikler ile eşleştirilebilir (Şekil 1) (34). Bu özellik cerrahi aday olan parsiyel başlangıçlı, medikal tedaviye dirençli epilepsi hastalarında epileptojenik odağın daha yüksek bir tanısal doğruluk ile gösterilmesini sağlar (16,30,34,37,38). Özellikle küçük boyutlu veya tip 1 kortikal displazi gibi MRG bulgularının hafif dereceli olduğu ve MRG incelemesi normal olarak değerlendirilen hastalarda lezyonların belirlenmesi bakımından birleşik PET/MRG sistemleri yararlı olabilir (16,39,40). Nitekim beyin FDG PET ve MRG bulgularının korejistrasyonu ile yapılan değerlendirmelerde, tek başına okunduğunda normal olarak değerlendirilen MRG incelemelerinin %43'ünde kuşkulu lezyonlar okunduğu bildirilmiştir (39). Benzer biçimde MRG bulguları PET görüntülerinin okunmasına katkı yapabilir. Birleşik PET/MRG ile elde edilen farklı bulguların, karşılıklı olarak görüntülerin okunmasına katkı yapıyor olması bu yöntemin epilepside tercih edilen görüntüleme yöntemi olmasına neden olacaktır. Bununla birlikte epileptojenik odağın lokalizasyonunda yüksek temporal çözünürlüğü ile epileptik kortikal aktiviteyi doğrudan göstermesi

nedeniyle klinisyenler tarafından en çok kabul gören bulgular elektroensefalografi (EEG) verilerinden elde edilmektedir. Tanısal görüntülemenin gelişiminde son bir basamak olarak, MRG uyumlu EEG kayıt sistemleri kullanılarak birleşik PET/MRG sistemlerinde yapılan multiparametrik beyin incelemeleri yer alacaktır (24,32).

### Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıkların tanısında birleşik PET/MRG sistemleri çeşitli üstünlüklere sahiptir. Beyin FDG PET ve amiloid PET incelemeleri nörodejeneratif hastalıkların erken tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Bu incelemeleri tamamlayan morfolojik, işlevsel bilgiler birleşik PET/MRG sistemlerinde MRG ile elde edilebilir. Alzheimer hastalığında MRG ile gösterilen hipokampal atrofi, PET görüntülemesinde FDG ile tipik metabolik tutulum paterni veya patolojik protein (beta-amiloid, tau) birikimleri klinik tanıda yardımcı



**Şekil 1.** Temporal lob epilepsisinde beyin fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/maniyetik rezonans görüntüleme (PET/MRG) bulguları (Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/MR Birimi Arşivi'nden alınmıştır). Cerrahi tedavisi planlanan 34 yaşında kadın hastaya ait temporal lob uzun aksına göre oluşturulmuş beyin FDG PET görüntüsünde (sol üst) sol temporal lob mezial kesiminde hipokampusta kortikal hipometabolizma bulgusu izlenmektedir. Aynı bölgenin T1 (sağ üst), T2 (sol alt) ve sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma (FLAIR) (sağ alt) MRG sekanslarına ait görüntülerde mezial hipokampal skleroz ile uyumlu olarak hacim kaybı ve FLAIR sekansında patolojik sinyal artışı izlenmektedir

bulgular olarak kabul edilmektedir (Şekil 2) (41). Bu bulgular sayesinde Alzheimer hastalığına henüz klinik bulguların ortaya çıkmadığı erken dönemlerde tanı koymak artık olanaklıdır. Birleşik PET/MRG'nin sağladığı önemli bir katkı MRG ile elde edilen bulguların bilişsel bozukluğa neden olan serebrovasküler hastalık, beyin tümörü ve ensefalit gibi nörodejeneratif olmayan nedenlerin ayırıcı tanısının yapılabilmesidir (4,9,16). Dolayısıyla nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısı için beyin FDG PET/MRG çalışmasından elde edilen multiparametrik verilerden yararlanılabilir. Beyin glukoz metabolizmasının, işlevsel ağ yapısının ve gri-cevher hacminin incelendiği böylesi bir çalışma ile PET/MRG bulguları sayesinde çeşitli nörodejeneratif hastalıkların sınıflandırılmasının yüksek doğruluk değerleri (%78-

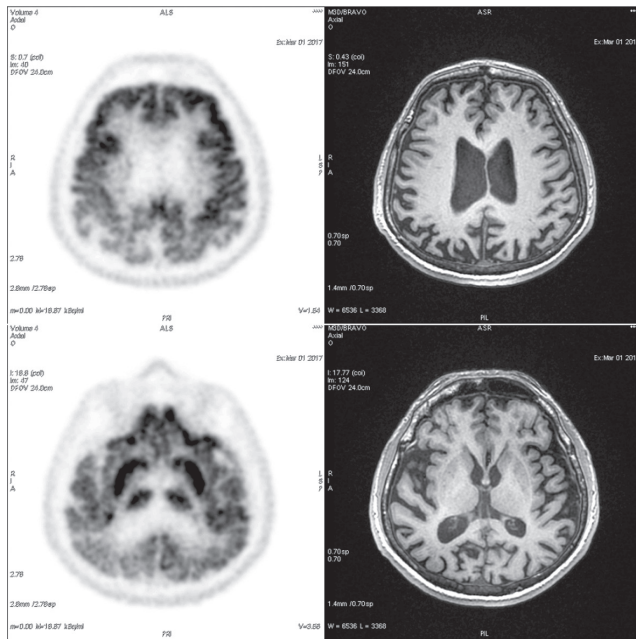
%98) ile yapılabildiği gösterilmiştir (32). Tanıya yönelik kullanımının yanında birleşik PET/MRG nörodejeneratif hastalıklarda patofizyolojik süreçleri araştırmak için de kullanılmaktadır. Böyle bir çalışmada Alzheimer hastalığında hipokampal diskonneksiyon hipotezi (42) ile uyumlu olarak, hipokampus ile prekuneus arasında işlevsel bağlantının azalmış olmasına hipokampal metabolizma artışının eşlik ettiği gösterilmiştir (31). Bir başka çalışmada ise Parkinson hastalığında presinaptik dopaminerjik sistemdeki nöron kaybının beyinde gri cevherdeki hacimsel değişiklikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23).

### Primer Beyin Tümörleri

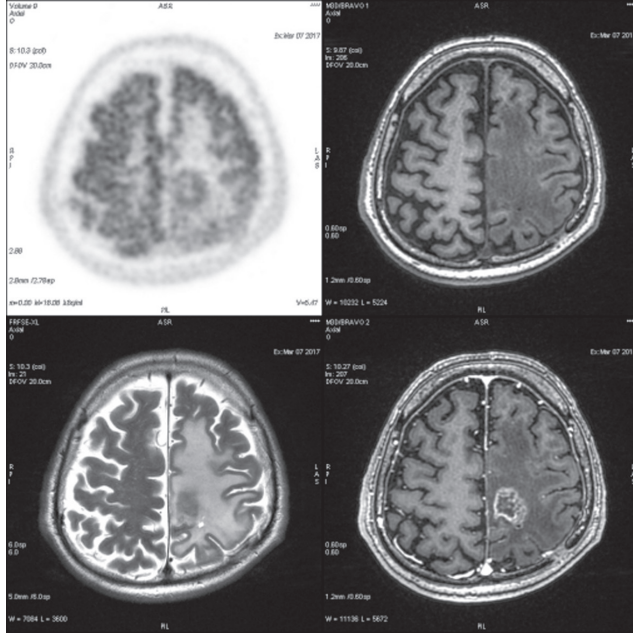
Primer beyin tümörlerinin tanısal görüntülemesinde standart yöntem olarak T1-ağırlıklı kontrastlı ve FLAIR MRG sekanslarından yararlanılır. Bunun yanında işlevsel MRG, difüzyon tensör görüntüleme/traktografi, perfüzyon görüntüleme, MR spektroskopisi gibi opsiyonel MRG sekansları ile tümörün hücresel özellikleri ve beyinde neden olduğu hemodinamik değişiklikler ayrıntılı olarak değerlendirilebilir (25,26,27,29,43,44,45,46). PET görüntülemenin sağladığı tümör metabolizmasına ilişkin bilgiler ise tümör ayırıcı tanısına, derecelendirmeye ve biyopsi yerinin belirlenmesine, radyasyon nekrozu ile tekrarlayan tümör ayırımına ve tedavi etkinliğinin belirlenmesine katkı yapar (Şekil 3) (26,28,33,45,47,48). Özellikle amino asit ve lipid metabolizmasına yönelik radyofarmasötikler ile yapılan PET/MRG incelemesinin lezyon sınırlarının belirlenmesi bakımından daha üstün bir yöntem olduğu öngörülmektedir (26,49).

### Diğer Uygulamalar

Beyinde nöronal işlevler için gereken enerji glukoz metabolizmasından sağlanır. Bu nedenle beyin FDG PET incelemesinde gri cevher tutulumunun nöronal aktiviteyi yansıttığı kabul edilir (7). Bunun somut kanıtı PET/MRG sistemi ile yapılan araştırmalardan elde edilmiştir (35,36). Bu çalışmalarda sağlıklı gönüllülerde duyuşsal uyarılara yanıt olarak beyin FDG PET incelemesinde saptanan bölgesel metabolik aktivitenin istirahat koşullarında MRG ile gösterilen işlevsel bağlantılarla örtüştüğü, dolayısıyla işlevsel MRG'de kaydedilen sinyal değişikliklerinin bölgesel beyin aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir. Birleşik PET/MRG sistemleri, nöronal işlevsel modülasyon sağlayan transkraniyal manyetik stimülasyon veya derin beyin uyarımı gibi girişimler sonrasında ortaya çıkan işlevsel değişikliklerin incelenmesinde kullanılabilir (27). Bu sistemler



**Şekil 2.** Alzheimer hastalığında beyin fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans görüntüleme (PET/MRG) çalışmasına ait PET ve MR görüntüleri (Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/MR Birimi Arşivi'nden alınmıştır). Unutkanlık yakınması olan 50 yaşında erkek hastaya erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı ön tanısı ile beyin FDG PET/MRG çalışması yapıldı. İki farklı düzeyden seçilen aksiyal beyin FDG PET görüntülerinde sağda daha belirgin olmak üzere bilateral parietal ve temporal kortikal bölgelerde hipometabolizma bulgusu izlenmektedir. PET ile eşleşen T1 ağırlıklı aksiyal MRG'de yaygın kortikal atrofi ve ventriküler sistemde atrofik değişikliklere bağlı genişleme izlenmektedir. MRG, pozitif PET bulguları ile eşleşebilecek başka patolojik bulguların (geçirilmiş serebrovasküler olay, tümör gibi) dışlanmasını sağlayarak nörodejeneratif hastalık ayırıcı tanısına ayrıca katkıda bulunmaktadır



**Şekil 3.** Primer beyin tümöründe (glioblastoma multiforme) beyin fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi/manyetik rezonans görüntüleme (PET/MRG) bulguları (Gazi Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/MR Birimi Arşivi'nden alınmıştır). Cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi sonrasında radyasyon nekrozu/tekrarlayan hastalık ayırıcı tanısı için incelenmesi yapılan 67 yaşındaki hastaya ait aksiyal beyin FDG PET görüntüsünde (sol üst) sol parietal lobda parasagittal bölgede tümöre ait hipermetabolizma ve tümör çevresinde sol parietal kortekste yaygın hipometabolizma bulguları izlenmektedir. T1 ağırlıklı MRG'de (sağ üst) tümör beyin parakiminden net olarak ayırt edilememekte, ancak intra venöz kontrast uygulaması sonrasında alınan ek T1 ağırlıklı MRG'de (sağ alt) tümöre ait belirgin kontrastlanma izlenmektedir. T2 ağırlıklı MRG'de (sağ alt) ise tümör çevresinde beyin parakiminde yaygın ödem varlığı dikkati çekmektedir

sayesinde çeşitli ilaçların ve girişimlerin beyinde nöroileti sistemlerinde neden olduğu değişiklikler, nöral ağlarda meydana gelen aktivasyon değişiklikleri ile eş zamanlı olarak değerlendirilebilir (3). MRG ile elde edilen ayrıntılı morfolojik bilgiler, özellikle beyinde nöroileti sistemlerine yönelik radyofarmasötikler ile yapılan PET çalışmalarında PET görüntülerinin sayısal analizine katkı yapabilir (50). Örnek olarak, MRG sayesinde intraserebral arterlerin doğru olarak belirlenmesi, PET verisinin kinetik analizi için gereken arteriyel girdi bilgisinin hesaplanmasını kolaylaştırmaktadır (3,12).

## Sonuç

Birleşik PET/MRG sistemleri ile beyin PET ve MRG incelemeleri eş zamanlı olarak yapılabilmekte, bu sayede

beyin işlevlerine ait farklı özellikler yapısal bulgular ile ilişkilendirilerek değerlendirilebilmektedir. Beyin PET ve MRG görüntülemenin klinikteki öncelikle uygulama alanları epilepsi, nörodejeneratif hastalıklar ve beyin tümörlerinde elde edilen deneyim bu yöntemin gelecekte tanılabilir beyin görüntülemenin öncelikli aracı olacağını işaret etmektedir. Birleşik PET/MRG sistemlerinin, sağladığı multiparametrik görüntüleme verisi ile tanılabilir görüntülemeyi iyileştirmenin dışında, nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojilerinin araştırılmasına da önemli katkı yapması beklenmektedir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Schlemmer HP, Pichler BJ, Schmand M, Burbar Z, Michel C, Ladebeck R, Jattke K, Townsend D, Nahmias C, Jacob PK, Heiss WD, Claussen CD. Simultaneous MR/PET imaging of the human brain: feasibility study. *Radiology* 2008;248:1028-1035.
- Shah NJ, Oros-Peusquens AM, Arrubla J, Zhang K, Warbrick T, Mauler J, Vahedipour K, Romanzetti S, Felder J, Celik A, Rota-Kops E, Iida H, Langen KJ, Herzog H, Neuner I. Advances in multimodal neuroimaging: hybrid MR-PET and MR-PET-EEG at 3 T and 9.4 T. *J Magn Reson* 2013;229:101-115.
- Bailey DL, Pichler BJ, Guckel B, Barthel H, Beer AJ, Botnar R, Gillies R, Goh V, Gotthardt M, Hicks RJ, Lanzenberger R, Ia Fougere C, Lentschig M, Nekolla SG, Niederdräenck T, Nikolaou K, Nuyts J1, Olego D, Riklund KA, Signore A, Schafers M, Sossi V, Suminski M, Veit-Haibach P, Umutlu L, Wissmeyer M, Beyer T. Combined PET/MRI: from Status Quo to Status Go. Summary Report of the Fifth International Workshop on PET/MR Imaging; February 15-19, 2016; Tübingen, Germany. *Mol Imaging Biol* 2016;18:637-650.
- Drzezga A, Barthel H, Minoshima S, Sabri O. Potential Clinical Applications of PET/MR Imaging in Neurodegenerative Diseases. *J Nucl Med* 2014;55(Supplement 2):47S-55S.
- Tahmasian M, Eggers C, Riedl V, Sorg C, Drzezga A. Editorial: Utilization of Hybrid PET/MR in Neuroimaging. *Basic Clin Neurosci* 2015;6:143-145.
- Zaidi H, Mawlawi O, Orton CG. Point/counterpoint. Simultaneous PET/MR will replace PET/CT as the molecular multimodality imaging platform of choice. *Med Phys* 2007;34:1525-1528.
- Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booi J, Nobili F, Nägren K, Darcourt J, Kapucu OL, Tatsch K, Bartenstein P, Van Laere K; European Association of Nuclear Medicine Neuroimaging Committee. EANM procedure guidelines for

- PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:2103-2110.
8. Sekine T, Burgos N, Warnock G, Huellner M, Buck A, Ter Voert EE, Cardoso MJ, Hutton BF, Ourselin S, Veit-Haibach P, Delso G. Multi-Atlas-Based Attenuation Correction for Brain 18F-FDG PET Imaging Using a Time-of-Flight PET/MR Scanner: Comparison with Clinical Single-Atlas- and CT-Based Attenuation Correction. *J Nucl Med* 2016;57:1258-1264.
  9. Barthel H, Schroeter ML, Hoffmann KT, Sabri O. PET/MR in dementia and other neurodegenerative diseases. *Semin Nucl Med* 2015;45:224-233.
  10. Catana C, Benner T, van der Kouwe A, Byars L, Hamm M, Chonde DB, Michel CJ, El Fakhri G, Schmand M, Sorensen AG. MRI-assisted PET motion correction for neurologic studies in an integrated MR-PET scanner. *J Nucl Med* 2011;52:154-161.
  11. Drzezga A, Souvatzoglou M, Eiber M, Beer AJ, Fürst S, Martinez-Möller A, Nekolla SG, Ziegler S, Ganter C, Rummeny EJ, Schwaiger M. 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.
  12. Su Y, Vlassenko AG, Couture LE, Benzinger TL, Snyder AZ, Derdeyn CP, Raichle ME. Quantitative hemodynamic PET imaging using image-derived arterial input function and a PET/MR hybrid scanner. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:1435-1446.
  13. Ullisch MG, Scheins JJ, Weirich C, Rota Kops E, Celik A, Tellmann L, Stöcker T, Herzog H, Shah NJ. MR-based PET motion correction procedure for simultaneous MR-PET neuroimaging of human brain. *PLoS One* 2012;7:e48149.
  14. Wehrl HF, Hossain M, Lankes K, Liu CC, Bezrukov I, Martirosian P, Schick F, Reischl G, Pichler BJ. Simultaneous PET-MRI reveals brain function in activated and resting state on metabolic, hemodynamic and multiple temporal scales. *Nat Med* 2013;19:1184-1189.
  15. Wehrl HF, Sauter AW, Divine MR, Pichler BJ. Combined PET/MR: a technology becomes mature. *J Nucl Med* 2015;56:165-168.
  16. Garibotto V, Heinzer S, Vulliemoz S, Guignard R, Wissmeyer M, Seeck M, Lovblad KO, Zaidi H, Ratib O, Vargas MI. Clinical applications of hybrid PET/MRI in neuroimaging. *Clin Nucl Med* 2013;38:e13-18.
  17. Izquierdo-Garcia D, Hansen AE, Forster S, Benoit D, Schachoff S, Fürst S, Chen KT. An SPM8-based approach for attenuation correction combining segmentation and nonrigid template formation: application to simultaneous PET/MR brain imaging. *J Nucl Med* 2014;55:1825-1830.
  18. Sekine T, Buck A, Delso G, Ter Voert EE, Huellner M, Veit-Haibach P, Warnock G. Evaluation of Atlas-Based Attenuation Correction for Integrated PET/MR in Human Brain: Application of a Head Atlas and Comparison to True CT-Based Attenuation Correction. *J Nucl Med* 2016;57:215-220.
  19. Hitz S, Habekost C, Fürst S, Delso G, Förster S, Ziegler S, Nekolla SG, Souvatzoglou M, Beer AJ, Grimmer T, Eiber M, Schwaiger M, Drzezga A. Systematic Comparison of the Performance of Integrated Whole-Body PET/MR Imaging to Conventional PET/CT for (1)(8)F-FDG Brain Imaging in Patients Examined for Suspected Dementia. *J Nucl Med* 2014;55:923-931.
  20. Sekine T, Ter Voert EE, Warnock G, Buck A, Huellner M, Veit-Haibach P, Delso G. Clinical evaluation of ZTE attenuation correction for brain FDG-PET/MR imaging-comparison with atlas attenuation correction. *J Nucl Med* 2016;57:1927-1932.
  21. Andersen FL, Ladefoged CN, Beyer T, Keller SH, Hansen AE, Højgaard L, Kjær A, Law I, Holm S. Combined PET/MR imaging in neurology: MR-based attenuation correction implies a strong spatial bias when ignoring bone. *NeuroImage* 2014;84:206-216.
  22. Werner P, Rullmann M, Bresch A, Tiepolt S, Jochimsen T, Lobsien D, Schroeter ML, Sabri O, Barthel H. Impact of attenuation correction on clinical [(18)F]FDG brain PET in combined PET/MRI. *EJNMMI Res* 2016;6:47.
  23. Choi H, Cheon GJ, Kim HJ, Choi SH, Kim YI, Kang KW, Chung JK, Kim EE, Lee DS. Gray matter correlates of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease: A hybrid PET/MR study using (18) F-FP-CIT. *Hum Brain Mapp* 2016;37:1710-1721.
  24. Grouiller F, Delattre BM, Pittau F, Heinzer S, Lazeyras F, Spinelli L, Iannotti GR, Seeck M, Ratib O, Vargas MI, Garibotto V, Vulliemoz S. All-in-one interictal presurgical imaging in patients with epilepsy: single-session EEG/PET/(f)MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1133-1143.
  25. Henriksen OM, Larsen VA, Muhic A, Hansen AE, Larsson HB, Poulsen HS, Law I. Simultaneous evaluation of brain tumour metabolism, structure and blood volume using [(18)F]-fluoroethyltyrosine (FET) PET/MRI: feasibility, agreement and initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:103-112.
  26. Jena A, Taneja S, Gambhir A, Mishra AK, D'souza MM, Verma SM, Hazari PP, Negi P, Jhadav GK, Sogani SK. Glioma Recurrence Versus Radiation Necrosis: Single-Session Multiparametric Approach Using Simultaneous O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine PET/MRI. *Clin Nucl Med* 2016;41:e228-236.
  27. Neuner I, Kaffanke JB, Langen KJ, Kops ER, Tellmann L, Stoffels G, Weirich C, Filss C, Scheins J, Herzog H, Shah NJ. Multimodal imaging utilising integrated MR-PET for human brain tumour assessment. *Eur Radiol* 2012;22:2568-2580.
  28. Preuss M, Werner P, Barthel H, Nestler U, Christiansen H, Hirsch FW, Fritzsche D, Hoffmann KT, Bernhard MK, Sabri O. Integrated PET/MRI for planning navigated biopsies in pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst* 2014;30:1399-1403.
  29. Sacconi B, Raad RA, Lee J, Fine H, Kondziolka D, Golfinos JG, Babb JS, Jain R. Concurrent functional and metabolic assessment of brain tumors using hybrid PET/MR imaging. *J Neurooncol* 2016;127:287-293.
  30. Shin HW, Jewells V, Sheikh A, Zhang J, Zhu H, An H, Gao W, Shen D, Hadar E, Lin W. Initial experience in hybrid PET-MRI for evaluation of refractory focal onset epilepsy. *Seizure* 2015;31:1-4.

31. Tahmasian M, Pasquini L, Scherr M, Meng C, Förster S, Mulej Bratec S, Shi K, Yakushev I, Schwaiger M, Grimmer T, Diehl-Schmid J, Riedl V, Sorg C, Drzezga A. The lower hippocampus global connectivity, the higher its local metabolism in Alzheimer disease. *Neurology* 2015;84:1956-1963.
32. Tahmasian M, Shao J, Meng C, Grimmer T, Diehl-Schmid J, Yousefi BH, Förster S, Riedl V, Drzezga A, Sorg C. Based on the Network Degeneration Hypothesis: Separating Individual Patients with Different Neurodegenerative Syndromes in a Preliminary Hybrid PET/MR Study. *J Nucl Med* 2016;57:410-415.
33. 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;42:512-526.
34. Boscolo Galazzo I, Mattoli MV, Pizzini FB, De Vita E, Barnes A, Duncan JS, Jager HR, Golay X, Bomanji JB, Koeppe M, Groves AM, Fraioli F. Cerebral metabolism and perfusion in MR-negative individuals with refractory focal epilepsy assessed by simultaneous acquisition of (18)F-FDG PET and arterial spin labeling. *Neuroimage Clin* 2016;11:648-657.
35. Passow S, Specht K, Adamsen TC, Biermann M, Brekke N, Craven AR, Erslund L, Grüner R, Kleven-Madsen N, Kvernenes OH, Schwarzlmüller T, Olesen RA, Hugdahl K. Default-mode network functional connectivity is closely related to metabolic activity. *Hum Brain Mapp* 2015;36:2027-2038.
36. Riedl V, Bienkowska K, Strobel C, Tahmasian M, Grimmer T, Förster S, Friston KJ, Sorg C, Drzezga A. Local activity determines functional connectivity in the resting human brain: a simultaneous FDG-PET/fMRI study. *J Neurosci* 2014;34:6260-6266.
37. Catana C, Drzezga A, Heiss WD, Rosen BR. PET/MRI for neurologic applications. *J Nucl Med* 2012;53:1916-1925.
38. Lee KK, Salamon N. [18F] fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography and MR imaging coregistration for presurgical evaluation of medically refractory epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1811-1816.
39. Rubi S, Setoain X, Donaire A, Bargallo N, Sanmartí F, Carreno M, Rumia J, Calvo A, Aparicio J, Campistol J, Pons F. Validation of FDG-PET/MRI coregistration in nonlesional refractory childhood epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2216-2224.
40. Salamon N, Kung J, Shaw SJ, Koo J, Koh S, Wu JY, Lerner JT, Sankar R, Shields WD, Engel J Jr, Fried I, Miyata H, Yong WH, Vinters HV, Mathern GW. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology* 2008;71:1594-1601.
41. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
42. Brier MR, Thomas JB, Ances BM. Network dysfunction in Alzheimer's disease: refining the disconnection hypothesis. *Brain Connect* 2014;4:299-311.
43. Jeong JW, Juhasz C, Mittal S, Bosnyak E, Kamson DO, Barger GR, Robinette NL, Kupsky WJ, Chugani DC. Multi-modal imaging of tumor cellularity and Tryptophan metabolism in human Gliomas. *Cancer Imaging* 2015;15:10.
44. Morana G, Piccardo A, Puntoni M, Nozza P, Cama A, Raso A, Mascelli S, Massollo M, Milanaccio C, Garre ML, Rossi A. Diagnostic and prognostic value of 18F-DOPA PET and 1H-MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study. *Neuro Oncol* 2015;17:1637-1647.
45. Filss CP, Galldiks N, Stoffels G, Sabel M, Wittsack HJ, Turowski B, Antoch G, Zhang K, Fink GR, Coenen HH, Shah NJ, Herzog H, Langen KJ. Comparison of 18F-FET PET and perfusion-weighted MR imaging: a PET/MR imaging hybrid study in patients with brain tumors. *J Nucl Med* 2014;55:540-545.
46. Stanescu L, Ishak GE, Khanna PC, Biyyam DR, Shaw DW, Parisi MT. FDG PET of the brain in pediatric patients: imaging spectrum with MR imaging correlation. *Radiographics* 2013;33:1279-1303.
47. Burhan AM, Marlatt NM, Palaniyappan L, Anazodo UC, Prato FS. Role of Hybrid Brain Imaging in Neuropsychiatric Disorders. *Diagnostics (Basel)* 2015;5:577-614.
48. Bisdas S, La Fougere C, Ernemann U. Hybrid MR-PET in Neuroimaging. *Clin Neuroradiol* 2015;25 Suppl 2:275-281.
49. Verburg N, Pouwels PJ, Boellaard R, Barkhof F, Hoekstra OS, Reijneveld JC, Vandertop WP, Wesseling P, de Witt Hamer PC. Accurate Delineation of Glioma Infiltration by Advanced PET/MR Neuro-Imaging (FRONTIER Study): A Diagnostic Study Protocol. *Neurosurgery* 2016;79:535-540.
50. Aiello M, Cavaliere C, Salvatore M. Hybrid PET/MR Imaging and Brain Connectivity. *Front Neurosci* 2016;10:64.