



Fig. 28b. - Dispositivo per la regolazione del guadagno (d). s = sorgente luminosa emettente 1000 flash al secondo; p = circuito di paragone; m = microprocessore; f = fototubo.

Rumori casuali. - Le metodiche mediconucleari sono particolarmente sensibili ai rumori casuali, a causa delle incertezze statistiche dovute al basso numero dei quanti gamma: la densità di eventi registrati infatti non è eccessivamente elevata dal punto di vista statistico, in quanto spesso minore di 1.000 - 10.000 conti al cm². Ciò provoca una deviazione standard dei dati di ingresso dell'ordine del 2-5%.

Il rumore che appare nelle sezioni tomografiche è ulteriormente importante a causa delle manipolazioni dei dati nelle varie operazioni di filtraggio e di ricostruzione.

Vi sono poi i problemi causati dalla interazione dei raggi gamma con la materia circostante:

- a) attenuazione della radiazione, proporzionale allo spessore di materia interposta tra sorgente e rivelatore;
- b) effetto Compton, che causa l'insorgenza di una radiazione secondaria di tipo diffuso, con conseguente spargimento dei quanti della sorgente.

CARATTERIZZAZIONE TESSUTALE CON PET

Note introduttive

Caratterizzazione tessutale in medicina nucleare

I traccianti impiegati durante un'indagine radioisotopica di routine (scintigrafia) si sostituiscono in maniera non invasiva ai normali metaboliti corporei e possono essere seguiti nel tempo e nello spazio, in modo da caratterizzare il tessuto in esame, con informazioni di natura sia morfologica che funzionale. Per poter esplorare il metabolismo tessutale in maniera ottimale occorrerebbe valutare inoltre l'ammontare di radioattività per unità di volume nell'oggetto captante [147]. Gli ostacoli che limitano tali misure quantitative sono numerosi:

a) la camera a scintillazione comprime la rappresentazione di un oggetto tridimensionale in un'immagine bidimensionale, per cui vengono sovrapposte alle attività della regione di interesse le attività dei tessuti sovrastanti;

b) il campo di vista e la risoluzione della gamma camera, determinati dal collimatore meccanico adottato, variano con la profondità;

c) l'attenuazione delle radiazioni gamma (specialmente alle basse energie) da parte dei tessuti interposti, unitamente all'effetto Compton, introducono una notevole dispersione.

Ecco perché, rispetto alla scintigrafia planare, le immagini SPECT permettono di evidenziare qualitativamente la distribuzione della radioattività molto meglio in rapporto alla profondità, con un potere di risoluzione teoricamente più elevato. Tuttavia, per poter estrarre dati quantitativi, permangono i problemi dovuti all'attenuazione delle radiazioni ed alla diffusione Compton; tali limitazioni fisiche sembrano essere irrisolvibili malgrado l'impiego di quei fattori correttivi, più o meno empirici, che sono stati proposti da vari autori [148, 149].

Per quanto riguarda la PET, al contrario, è relativamente semplice poter eseguire misure locali precise di attività specifica: grazie alla rivelazione in coincidenza ed alla collimazione elettronica, è possibile correggere l'influenza dell'attenuazione dei raggi gamma e della diffusione Compton. Per questi motivi la PET rappresenta la metodica di elezione nella caratterizzazione tessutale in medicina nucleare [150-152].

Attenuazione delle radiazioni gamma

Il numero dei quanti di una radiazione elettromagnetica che non hanno subito interazioni con la materia diminuisce esponenzialmente con lo spessore del materiale assorbente:

$$n = n_0 \cdot e^{-\mu x} \quad (46)$$

con n_0 , numero iniziale di quanti; n , numero di quanti che non hanno subito interazioni; e , coefficiente di attenuazione totale del materiale.

L'attenuazione delle radiazioni nell'interazione con la materia, se è alla base del fenomeno radiologico, è invece da correggere nell'ECT, allo scopo di risalire all'attività specifica tessutale reale.

Nella PET, l'intensità della radiazione proveniente dall'oggetto e captata dal sistema di rivelazione è data da:

$$I = \epsilon (e^{-\mu x'} \cdot e^{-\mu x''}) = \epsilon \cdot e^{-\mu(x' + x'')} \quad (47)$$

con I , intensità della radiazione captata; ϵ , fattore di efficienza della strumentazione; x' e x'' , distanza tra la sorgente e le superfici dell'oggetto. Per due vedute coniate, la somma $x' + x''$ rappresenta dunque lo spessore dell'oggetto per una data proiezione ed il conteggio di coincidenza resta costante indipendentemente dalla posizione della sorgente di radiazioni nell'oggetto.

L'equazione (47) nella SPECT è invece modificata:

$$I = \epsilon (e^{-\mu x'} + e^{-\mu x''}) \quad (47')$$

Per tale motivo, l'attenuazione delle radiazioni è correggibile unicamente nella metodica PET (ove peraltro tale fenomeno è meno importante a causa dell'elevata energia della radiazione utilizzata), mediante semplici misure di calibrazione con campioni ad attività standard, con un'accuratezza di misura del 4% [147, 153-155].

Applicazioni cliniche

Introduzione

I traccianti positronici impiegati nella PET sono ideali dal punto di vista biologico, in quanto non alterano le proprietà biochimiche del composto tracciato, al contrario di quanto avviene generalmente in medicina nucleare ove i radioisotopi costituiscono elementi in massima parte estranei al corpo umano e la loro capta-

zione presenta meccanismi non sempre vicini a quelli fisiologici. Mediante la tecnica PET è dunque possibile analizzare un sistema biologico senza per questo alterarne le proprietà, grazie ai particolari elementi usati (Tab. 5) [156]. Dal punto di vista chimico infatti tali composti sono interessati in tutte le vie metaboliche e si possono incorporare in qualsiasi substrato; la loro breve emivita permette inoltre studi ripetuti, molto utili nel determinare l'evoluzione di una patologia o gli effetti della terapia [157, 158].

Per di più, la rivelazione dell'emissione simultanea di due quanti di annichilazione migliora notevolmente le prestazioni della strumentazione, la quale possiede un'efficienza dieci volte maggiore rispetto a quella dei tradizionali metodi mediconucleari, una risoluzione spaziale ottimale ed indipendente dalla profondità di campo, e non risente degli artefatti da attenuazione o diffusione dei raggi gamma. Risulta allora possibile, mediante PET,

Tabella 5. - Principali radionuclidi positronici

Isotopo	Emivita	Decad. (%) β^+	Radiofarmaco	Studi funzionali
A. Prodotti da un ciclotrone				
¹¹ C	20'24"	100	{ alcool C O ac. palmitico, lattico, piruvico; 2-D-glucosio metil-D-glucosio amminoacidi neurofarmaci	flusso ematico volume ematico metabolismo del glucosio trasporto del glucosio metabolismo e sintesi proteica recettori nervosi
¹³ N	9'59"	100	{ NH ₃ , N ₂ amminoacidi	flusso ematico metabolismo e sintesi proteica
¹⁵ O	2'02"	100	{ H ₂ O, CO ₂ C O O ₂	flusso ematico volume ematico metabolismo dell'ossigeno
¹⁸ F	1h50'	100	{ CH ₃ F, etanolo fluoro-2-DG fluorouridina neurofarmaci	flusso ematico metabolismo del glucosio metabolismo di amminoacidi recettori nervosi
Inoltre:				
³⁸ K (7'43"), ⁵² Fe (9h), ⁶² Zn (9h), ⁸¹ Rb (4h36')				
B. Prodotti da un generatore				
⁶⁸ Ga	1h8'	88	{ EDTA, emazie, microsfere tetrabromoftaleina	flusso ematico funzionalità epatica
⁷⁵ Br	1h41'	100	bromo	flusso ematico
⁷⁷ Kr	1h11'	80	kripton	flusso ematico
⁸² Rb	1'15"	96	rubidio	flusso ematico

segue precise misure quantitative della concentrazione totale di un radionuclide, e valutare con esattezza i parametri di flusso, volume, o metabolismo, allo scopo di caratterizzare fisicamente il tessuto in esame [159, 160].

Oncologia

Principi generali. - In oncologia, così come del resto avviene negli altri campi di applicazione, la PET non può considerarsi alla stregua di una comune indagine diagnostica: essa cioè non compete con le altre metodologie per quanto riguarda la localizzazione anatomica delle lesioni, ma completa l'esame apportando utili informazioni circa le alterazioni fisiopatologiche regionali, caratterizzando quindi, in maniera non invasiva, il tessuto neoplastico [161-163].

Patologia. - Sin dal 1930, Wargoro notò un significativo aumento locale del tasso di metaboliti del glucosio nel tessuto di tumori a rapido accrescimento rispetto agli analoghi tessuti sani. La PET sfrutta tale proprietà impiegando il fluoro-2-deossi-D-glucosio marcato con il ^{18}F ($[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$) sia come agente di contrasto nell'*imaging*, che nella tipizzazione istologica (alcuni autori hanno cioè correlato il tasso di attività metabolica con il grado di malignità del tessuto), nello *staging* e nel seguire l'andamento della risposta alla terapia [164-168]. Allo stesso scopo è stato proposto il 2-deossi-D-glucosio marcato con ^{11}C ($[^{11}\text{C}]\text{-DG}$) [169, 170].

La glicolisi anaerobica che sovente si riscontra a livello delle masse neoplastiche è associata ad un ridotto consumo di ossigeno, valutabile mediante $[^{15}\text{O}]\text{-O}_2$, e ad un abbassamento del pH tessutale locale [171-173].

La sintesi proteica può fornire valide informazioni circa il tasso di accrescimento tumorale: essa viene studiata mediante amminoacidi marcati come $[^{11}\text{C}]$ -metionina, $[^{11}\text{C}]$ -acido carbossilico [170, 174-178]. Sullo stesso piano, un altro approccio diagnostico è basato sull'inusitata e specifica richiesta da parte delle cellule cancerose di alcuni amminoacidi (il melanoma ad esempio è studiato mediante $[^{11}\text{C}]\text{-DOPA}$, precursore della melanina); d'altra parte, si può mettere in risalto la perdita della capacità cellulare di sintetizzare alcuni particolari amminoacidi [162].

La proliferazione cellulare è valutata in base alla captazione di nucleosidi o nucleotidi, precursori degli acidi nucleici: citiamo ad esempio la fluorouridina, la 2-deossifluorouridina e la 2-deossi-5-fluorodeossiuridina marcate con ^{18}F [179, 180], e la $[^{11}\text{C}]\text{-timidina}$ [181].

Mediante $[^{11}\text{C}]\text{-CO}$, $[^{15}\text{O}]\text{-CO}$ e $[^{15}\text{O}]\text{-O}_2$ è possibile valutare nel tessuto tumorale il flusso ed il volume ematici: tali dati quantitativi sono di estremo interesse per l'oncologo, che deve valutare l'apporto ematico alla neoplasia e le sue eventuali variazioni in corso di terapia radiante e chemioterapia o dopo terapia chirurgica [161].

La PET consente di effettuare un'esatta stima dei livelli tessutali dei farmaci antiblastici: a tale scopo sono stati impiegati infatti chemioterapici (bleomicina), cito-

statici (fluorouracile), estrogeni (nei tumori mammari) o altro (glutammato), marcati [182].

Non solo dunque l'uso di farmaci emittenti positroni consente la caratterizzazione di un tessuto tumorale con una precisa diagnosi istologica, fornendo anche elementi di giudizio circa l'andamento della terapia, ma la PET presenta anche l'affascinante proprietà di rivelare il disturbo già a livello biochimico, prima che anatomico, e ciò potrà offrire nuove prospettive nell'ambito della diagnostica molto precoce e della medicina preventiva [163].

Sistema nervoso centrale

Principi generali. - Il sistema nervoso centrale, per la relativa facilità di analisi (a causa della sua posizione anatomica e della sua simmetria spaziale) e per gli eccellenti risultati finora riportati in letteratura, rappresenta l'organo di elezione per studi PET [183, 184].

In condizioni normali, la barriera ematoencefalica permette il passaggio dal torrente circolatorio allo spazio interstiziale, delle sole sostanze diffusibili, come i gas, le amine ed il glucosio. Questi elementi marcati consentono lo studio del metabolismo e del flusso ematico tessutale locali. Impiegando invece sostanze non diffusibili vengono evidenziate eventuali alterazioni della barriera stessa [185-187].

Lo studio dei recettori nervosi, peculiare della metodica PET e di fondamentale importanza sia per il neurofisiologo che per lo psichiatra, si avvale dell'impiego di farmaci psicotropi marcati [188, 189].

Studi emodinamici. - a) *Misure del flusso ematico cerebrale* (*cerebral blood flow, CBF*): nella valutazione, secondo il principio di Fick, del CBF medio per 100 g di tessuto, vengono impiegati traccianti come $[^{15}\text{O}]\text{-H}_2\text{O}$, $[^{15}\text{O}]\text{-CO}_2$, $[^{13}\text{N}]\text{-NH}_3$, $[^{11}\text{C}]\text{-alcoli}$, $[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{F}$, $[^{18}\text{F}]\text{-etanolo}$, ^{77}Kr [190]:

$$\text{CBF} = 100 \cdot k \cdot \text{Cv}(\infty) / \int (\text{Ca} - \text{Cv}) dt \quad (48)$$

con $\text{Cv}(\infty)$, concentrazione venosa all'equilibrio; Ca e Cv , concentrazioni arteriosa e venosa a tempo t ; k , coefficiente di ripartizione all'equilibrio (dato dal rapporto tra le attività del tessuto in esame e del sangue).

In condizioni normali è possibile distinguere il CBF della sostanza bianca encefalica (20 ml/100 g/min) dal CBF della sostanza grigia (80 ml/100 g/min).

La frazione di consumo metabolico cerebrale di ossigeno (*cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO*) è invece data da:

$$\text{CMRO} = \text{CBF} \cdot ([\text{O}_2]_a - [\text{O}_2]_v) \quad (49)$$

nel normale, $\text{CMRO} = 3,5 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ [191, 192].

b) *Frazione di estrazione di ossigeno* (*oxygen extraction rate, OER*): l'ossigeno estratto per massa di tessuto è dato da [193, 194]:

$$\text{OER} = [\text{O}_2]_v / [\text{O}_2]_a \quad (50)$$

c) *Misure del volume ematico cerebrale (cerebral blood volume, CBV)*: in questo caso può essere impiegata l'anidride carbonica marcata con ^{11}C o con ^{15}O [195].

Studi metabolici. - a) *Glicolisi*: il glucosio, metabolita energetico di elezione per l'encefalo, penetra nelle cellule cerebrali con meccanismo attivo e viene convertito in glucosio-6-fosfato. Anche il 2-deossi-D-glucosio viene fosforilato con analogo meccanismo enzimatico, ma il 2-deossi-D-glucosio-6-fosfato si accumula nelle cellule, non potendo essere convertito nei successivi intermedi metabolici del *pathway* di Embden-Meyerhoff. L'apporto fisiologico di glucosio per volume di tessuto al minuto (CMRGlu) è di 5,5 mg/100 g/min. Nella metodica PET viene impiegato il glucosio o i suoi metaboliti marcati con ^{11}C , oppure il $[^{11}\text{C}]\text{-DG}$, o infine il $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ [196-199].

b) *Sintesi proteica*: l'indice di accrescimento tessutale è valutato mediante vari aminoacidi o nucleosidi marcati con ^{11}C o con ^{13}N . In particolare, poi, con triptofano (precursore della serotonina), tirosina (precursore dell'adrenalina) e colina (precursore dell'acetylcolina) è possibile analizzare il comportamento della sintesi proteica nei neuroni adrenergici e colinergici [200, 201].

c) *Receptori nervosi*: tale studio è realizzabile mediante i neurofarmaci marcati con ^{11}C (spiroperidolo, flunitrazepam), con ^{18}F (spiroperidolo, aloperidolo, L-DOPA), o con ^{76}Br (bromoperidolo) [188, 202-204].

d) *Altri studi metabolici*: con la PET possono anche essere seguite cinetiche enzimatiche e metabolismi vitaminiici od elettrolitici [189].

Fisiologia del sistema nervoso. - Una mappa metabolica eseguita con FDG marcato, permette nel soggetto normale di rivelare i mutamenti fisiologici che avvengono nell'encefalo a livello regionale in risposta a stimolazioni esterne di vario genere, sensitive e motorie [192, 205-207]. In tali "mappe di attivazione" è stato ad esempio dimostrato un aumento del metabolismo del glucosio nell'area corticale visiva correlabile alla complessità dello stimolo visivo [208, 209]. Analoghi risultati si sono ottenuti per stimoli di natura uditiva o motoria [209]. È stata riportata una maggiore attività metabolica relativa all'emisfero dominante [192].

La mappa metabolica encefalica subisce tipiche alterazioni fisiologiche durante il sonno, ove il metabolismo si riduce, tranne che nei periodi di sogno [210].

Tali risultati indicano come la PET sia la metodologia di elezione per lo studio e la comprensione di alcuni aspetti della fisiologia del SNC [183, 184].

Patologia ischemica. - La PET è capace di rivelare le alterazioni patologiche della perfusione che precedono le lesioni ischemiche, non solo sul piano anatomico, ma soprattutto sul piano biochimico, cioè metabolico [211]. Nel cosiddetto stadio della perfusione critica si può evidenziare infatti un CBF diminuito, con un aumento del CBV e massimo OER; tale riduzione del flus-

so ematico è ad esempio presente nelle aree circostanti lesioni ischemiche diagnosticate con TC, ad indicare un danno substrutturale non ancora evidenziatosi a livello anatomo-patologico [212, 213].

L'evoluzione clinica dell'infarto presenta una caratteristica sequenza dei parametri PET: la prima fase di ischemia acuta (90') con ipossia, acidosi e conseguente vasodilatazione, è evidenziata da un basso CBF, un OER massimo ed un aumento del CBV in misura maggiore rispetto al caso dell'ischemia cronica. Dieci giorni dopo, la necrosi tessutale implica valori nulli di CMRO e OER, mentre il CBV permane alto assieme però al CBF (indice di elevata attività macrofagica). Tali valori si stabilizzano a partire da sei mesi dopo la lesione, quando cioè si è formato il tessuto cicatrizziale [214].

Da segnalare inoltre che mentre piccole lesioni ischemiche possono avere ripercussioni sull'encefalo *in toto* dando luogo ad una generale riduzione dell'attività metabolica, nei casi di insufficienza respiratoria si trovano alti valori di CBF con conseguente acidosi metabolica [211].

La vitalità del tessuto cerebrale potrà essere in tal modo valutata correlando i dati metabolici a quelli flusimetrici, in maniera da ottenere valide informazioni circa l'opportunità di interventi come l'endoarteriectomia o il by-pass extracranico, ai fini di prevenire la necrosi tessutale irreversibile, nei casi di ischemia cerebrale [215].

Patologia neoplastica. - Oltre alla citata glicolisi anaerobica, tipica delle masse neoplastiche, è stata osservata, per quanto riguarda più specificatamente le neoplasie encefaliche, una ridotta estrazione del $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ nell'area edematoso peritumorale e nelle zone corticali adiacenti o neurologicamente connesse [167, 168].

Talvolta è possibile rilevare una asimmetria metabolica tra i due emisferi cerebellari, con significativa riduzione del metabolismo glucidico nell'emisfero controlaterale alla neoplasia cerebrale; per tale soppressione metabolica, correlata tra l'altro ad una disfunzione motoria monilaterale, è stata ipotizzata una interruzione nel circuito cortico-talamo-ponto-olivo-cerebellare da parte di tumore e/o edema [216, 217].

Nel caratterizzare i tumori encefalici, sono stati anche utilizzati, con ottimi risultati, $[^{13}\text{N}]\text{-nitrosurea}$, chemioterapici marcati e ^{82}Rb [218, 219].

Patologia neuropsichiatrica. - Mediante le mappe di attivazione è possibile analizzare le sottili mutazioni dell'attività mentale alle stimolazioni esterne (tattile, visiva, auditiva, cognitiva, mnemonica) che subentrano in varie condizioni patologiche. Occorre tuttavia prestare la massima attenzione nel valutare i risultati ottenuti e nello stabilire in base a questi un concetto di "normalità", a causa di una variabilità fisiologica delle mappe, la quale potrebbe anche essere dovuta al grado di attenzione che il paziente presta durante l'esame e che è molto difficile da valutare [220], senza dimenticare poi che con la vecchiaia si osserva una riduzione del CBF e

un corrispondente aumento dell'OER [221]. Si è tuttavia potuta dimostrare una specifica riduzione del metabolismo regionale del glucosio nella demenza (a livello delle regioni temporo-parietali, accanto ad un pari decremento di CBF e CMRO) [222-225], nell'afasia (a livello delle competenti regioni corticali e delle strutture talamiche) [226], nella corea di Huntington (nei nuclei della base) [227] e nel morbo di Alzheimer [225, 228].

Per quanto riguarda l'epilessia, le aree di ridotta attività metabolica osservate nei periodi intercritici si correlano bene con i focolai epilettogeni rilevati all'EEG e sono spesso evidenziabili prima dell'inizio clinico della malattia. Durante gli attacchi invece, CBF e CMRGlu sono notevolmente superiori alla norma [229-231].

Le mappe di attivazione caratteristiche per particolari entità psichiatriche (manie, ansie, schizofrenia o autismo) potrebbero aiutare nella formulazione della diagnosi [223, 232-234].

Lo studio della neurotrasmissione centrale evidenzia infine una patologica diminuzione dei recettori dopamnergici nel morbo di Huntington, mentre nella schizofrenia essi sono aumentati. Nel morbo di Parkinson, sono stati osservati neuroni neuroleptici alterati, soprattutto a livello dei gangli della base [235, 236].

Cardiologia

Principi generali. - La valutazione atraumatica dell'integrità funzionale miocardica, con lo scopo di identificare le zone normalmente irrorate, ischemiche o necrotiche, è un traguardo molto ambito per qualsiasi tipo di metodologia diagnostica, e ben raggiungibile utilizzando radionuclidi emittenti positroni [237-239].

Valutazione dell'irrorazione miocardica. - Nell'uomo l'irrorazione del miocardio si verifica tramite una fitta rete di circa 4.000 capillari per mm² di sezione trasversa. In condizioni fisiologiche, il flusso può verificarsi attraverso le anastomosi precapillari interarteriolari o essere influenzato dagli sfinteri precapillari estesamente distribuiti. In condizioni patologiche, l'eterogenicità del flusso può accentuarsi a causa dei fattori vasoattivi, come i metaboliti anaerobi, i peptidi vasodilatatori, le prostaglandine e le catecolamine, che operano in risposta all'ipossia locale. Di qui le difficoltà, spesso insormontabili, incontrate dalle tecniche che non possono incentrarsi su regioni di interesse anatomiche nello studio quantitativo del flusso coronarico, così eterogeneo nel normale come nel patologico [240].

Mediante PET, la perfusione miocardica regionale è stata studiata soprattutto con [¹⁵O]-H₂O, più che con i gas lipofili (⁷⁷Kr), e l'estrazione di ossigeno da parte del tessuto, con emoglobina marcata con ¹⁵O [241].

La valutazione qualitativa dell'irrorazione miocardica regionale è realizzabile mediante cationi altamente estraibili, analoghi del potassio, generalmente ⁸²Rb [242-245]. La loro captazione da parte del miocardio è funzione del letto capillare, della permeabilità di membrana, della velocità di flusso e del trasporto cationico

nel sarcolemma. Tale captazione risulta essere notevolmente diminuita, a livello locale, nelle zone ischemiche sia per l'ipoxia che per i difetti nella pompa sodio-potassio della membrana della miocellula ischemica [246].

La brevissima emivita (1'15") del ⁸²Rb permette di eseguire studi ripetuti sul miocardio ischemico; le alterazioni nella captazione distrettuale del tracciante, oltre a rivelarsi nei test da sforzo comunemente impiegati (cicloergometro, sforzo isometrico, *cold pressure test*) compaiono anche durante il fumo di una sigaretta od uno stimolo mentale (come calcoli matematici), sia nei coronaropatici che in soggetti cosiddetti a rischio. Tali risultati suggeriscono che gli episodi di ischemia asintomatici, ma prolungati nel tempo ("ischemia silente"), siano più frequenti di quanto si creda, insorgano sotto stimoli diversi e non siano documentabili con i comuni mezzi diagnostici (ECG) [238].

E' inoltre intuibile come l'impiego del ⁸²Rb possa fornire valide informazioni negli interventi terapeutici atti a modificare il flusso coronarico regionale [242, 245, 247, 248].

Nonostante la suddetta soddisfacente localizzazione qualitativa delle zone ischemiche, gli analoghi del potassio non sono ideali qualora si voglia ricorrere ad una valutazione quantitativa dell'irrorazione distrettuale. Essi infatti sono soggetti a ricircolo e la loro diffusione in acqua non è costante, così come la loro estrazione, la quale è funzione dell'integrità della miocellula nella zona ischemica, fattore questo estremamente variabile. E' inoltre possibile sottovalutare il grado di iperemia reattiva a causa dei fenomeni di saturazione dei meccanismi di trasporto di membrana [244].

Per questi motivi, una valutazione quantitativa dell'irrorazione tessutale è affidata a metodiche PET che utilizzano [¹³N]-NH₃, la cui estrazione da parte del miocardio è elevata (90%), la cui scomparsa dal torrente circolatorio è molto rapida (solo il 15% della dose iniettata resta in circolo dopo 1 min), e la cui escrezione cellulare è lenta (emivita biologica di circa 30 min) [249, 250].

Conseguenze metaboliche dell'ischemia. - In condizioni normali, il cuore ricava l'energia per il suo metabolismo preferenzialmente dalla beta ossidazione degli acidi grassi liberi (in inglese *free fatty acids*, FFA). La captazione dei FFA da parte della miocellula è però funzione di numerosi fattori quali la richiesta energetica del miocardio e la disponibilità di essi (rapporto albumina-FFA, concentrazione plasmatica dei FFA, dipendente dalla dieta e dalla attività fisica). E' dunque possibile che in alcune situazioni fisiologiche il cuore ricorra maggiormente al metabolismo aerobico del glucosio o dell'acido lattico. Nelle zone ischemiche invece predomina il metabolismo anaerobico del glucosio, con produzione di acido lattico e conseguente abbassamento del pH tessutale, mentre diminuisce la beta ossidazione dei FFA e aumenta la loro trasformazione in trigliceridi. Pertanto, il consumo di ossigeno da parte del

miocardio è valutato in base al metabolismo tessutale del [¹¹C]-acido palmitico: ne viene cioè misurata, mediante PET, la velocità di captazione plasmatica e la *clearance* (vale a dire la scomparsa dell'attività regionale per escrezione nel torrente circolatorio dei prodotti finali di ossidazione della sostanza tracciata) [251-253]. La captazione di glucosio esogeno è invece studiata con il [¹⁸F]-FDG [254, 255].

L'acido palmitico marcato viene estratto dal miocardio per il 65% e la sua attività si riduce a livello locale in maniera biesponenziale, *wash-out* rapido (ossidazione) e lento (verosimilmente esterificazione). In un segmento ischemico si riduce l'ossidazione dell'acido palmitico (la cui *clearance* è funzione della concentrazione tessutale di ossigeno) mentre aumenta la captazione di FDG e la produzione di acido lattico [238, 253].

La valutazione dell'attività del ciclo anaerobico tessutale con acido piruvico ed acido lattico marcati fornisce informazioni cliniche importanti circa l'entità della glicolisi residua, indice di tessuto ischemico ma ancora vitale, permettendo così di esprimere giudizi diagnostici circa la capacità funzionale di ripresa del tratto ischemico, una volta cessato il danno occlusivo. Nei casi di ischemia severa e prolungata, infatti, la produzione locale di acido lattico scema parallelamente alla riduzione del flusso ematico [256].

Mediante PET, infine, è possibile diagnosticare l'infarto molto precocemente (entro le sei ore) e misurare con precisione la sua posizione, distribuzione ed estensione, nonché valutare nel tempo l'efficacia della terapia [256-260].

Miocardiopatie. - L'uso di substrati fisiologici marcati permette il rilevamento atraumatico di quelle anomalie regionali che sono alla base di alcune miocardiopatie [261]. I disturbi del metabolismo energetico sono valutabili in base alla *clearance* dell'acido palmitico dopo stimolo con glucosio, mentre il tasso di sintesi proteica si misura con aminoacidi marcati [262]; sono inoltre evidenziabili i deficit locali di perfusione ematica e le carenze enzimatiche organo-specifiche [263].

Il fatto che, mediante PET, sia possibile diagnosticare il danno tessutale a livello biochimico ha permesso di individuare nella malattia ereditaria nota come distrofia muscolare di Duchenne, una tipica alterazione localizzata nel ventricolo sinistro in sede posterolaterale, la quale precede la manifestazione clinica del morbo [264].

Anatomia cardiaca. - E' da segnalare infine che la visualizzazione di sezioni trasverse delle cavità cardiache è realizzabile mediante emoglobina marcata con CO₂ radioattivo [265].

Altri campi di applicazione

Pneumologia. - Mediante la metodica PET si può studiare la ventilazione e la perfusione polmonare regio-

Tabella 6. - Alcuni valori di dose assorbita (in mrad/mCi di dose somministrata) per il ¹¹CO somministrato e.v.

Organo	Dose (mrad/mCi)
encefalo	4,5
ovaie	27
vescica	14
cuore	33
intestino	62-86
reni	28
tiroide	19
scheletro	19
testicoli	8,5

nale e l'ipertensione venosa cronica del piccolo circolo [266, 267]. E' inoltre possibile stimare localmente la quantità di acqua extravascolare (seguendo così l'evoluzione di un edema) tramite la differenza tra le attività misurate dell'acqua totale (marcata con ¹⁵O e ad infusione continua) e del pool ematico polmonare (marcato mediante una singola inspirazione di [¹¹C]-CO) [268, 269]. Le neoplasie polmonari sono state studiate con metionina e con glucosio marcati [169, 178].

Gastroenterologia. - I disordini pancreatici, non sempre ben valutabili in maniera non invasiva con le altre tecniche diagnostiche, sono studiabili mediante PET con [¹¹C]-triptofano [174, 270, 271], mentre con la [⁶⁸Ga]-tetrabromoftaleina è possibile misurare quantitativamente la funzionalità epatica regionale [177].

Cenni di dosimetria PET

Usando le formule standard MIRD [272] sono stati valutati i valori di dose assorbita per organo per i principali radionuclidi ad emissione positronica. Questi sono superiori a quelli di indagini mediconucleari equivalenti che utilizzano l'emissione di fotone singolo, ma le loro entità rimangono comunque estremamente basse (Tab. 6) [273].

Ringraziamenti:

Questa rassegna è stata realizzata con il parziale finanziamento dei Progetti Finalizzati CNR "Tecnologie Biomediche e Sanitarie" (Contratti n. 85.01516.57, 86.01474.57, 87.00820.57) e "Oncologia" (Contratti n. 86.00702.44 e 87.01571.44). Si desidera altresì ringraziare gli Istituti partecipanti all'EEC Concerted Research Project "Identification and Characterization of Biological Tissues by NMR" (COMAC-BME II.1.3), per lo scambio continuo e stimolante di idee, riflessioni e obiettivi scientifici.

Ricevuto il 21 febbraio 1989.

Accettato il 7 marzo 1989.

BIBLIOGRAFIA

1. BROWNELL, G.L., BUDINGER, T.F., LAUTERBUR, P.C. & McGEER, P.L. 1982. Positron tomography and nuclear magnetic resonance imaging. *Science* **215**: 619-626.
2. BLOCH, F. 1946. Nuclear introduction. *Physiol. Rev.* **70**: 460-485.
3. ABRAGAM, A. 1961. *The Principles of nuclear magnetism*. Clarendon Press, Oxford.
4. SLICHTER, C.P. 1963. *Principles of magnetic resonance*. Harper, New York.
5. POPLE, J.A., SCHNEIDER, W.G. & BERNSTEIN, H.J. 1959. *High resolution nuclear magnetic resonance*. McGraw Hill Book Company, New York.
6. FARRAR, C.T. & BECKER, E.D. 1971. *Pulse and fourier transform NMR. Introduction to theory and methods*. Academic Press, New York and London.
7. EMSLEY, J.W., FEENLEY, J. & SUTCLIFFE, L.H. 1965. *High resolution NMR spectroscopy*. Pergamon Press, Oxford.
8. CARRINGTON, A. & McLACHLAN, A.D. 1967. *Introduction to magnetic resonance with application to chemistry and chemical physics*. Harper & Row, New York, and John Weatherhill, Tokio.
9. BOVEY, F.A. 1969. *Nuclear magnetic resonance spectroscopy*. Academic Press, New York.
10. JACKMANN, L.M. & STERNHELL, S. 1969. *Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry*. Oxford University Press, London.
11. LYNDON-BELL, R.M. & HARRIS, R.K. 1969. *Nuclear magnetic resonance spectroscopy*. Thomas Nelson and Sons, London.
12. DWEK, R.A. 1973. *Nuclear magnetic resonance (NMR) in biochemistry. Applications to enzymes systems*. Oxford Clarendon Press, London.
13. JAMES, T.L. 1973. *Nuclear magnetic resonance in biochemistry. Principles and applications*. Academic Press, New York.
14. KNOWLES, P.F., MARSH, D. & RATTLE, H.W.E. 1976. *Magnetic resonance spectroscopy*. John Wiley & Sons, London.
15. MARTIN, M.L., DELPEUCH, J.J. & MARTIN, G.J. 1980. *Practical NMR spectroscopy*. Heyden & Son Ltd., London.
16. MOON, R.B. & RICHARDS, J.H. 1973. Determination of intracellular pH by ^{31}P magnetic resonance. *J. Biol. Chem.* **248**: 7276-7278.
17. GADIAN, D.G., ROSS, B., BORE, P., RADDA, G.K., HOCKADAY, J. & TAYLOR, D. 1981. Examination of a myopathy by phosphorus nuclear magnetic resonance. *Lancet* **2**: 774-775.
18. RADDA, G.K., BORE, P., GADIAN, D.G., ROSS, B., STYLES, P. & TAYLOR, D. 1982. ^{31}P NMR examination of two patients with NADH-CoQ reductase deficiency. *Nature* **295**: 608-609.
19. LAUTERBUR, P.C. 1973. Images formation by induced local interaction examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* **242**: 190-194.
20. MORE, W.S., HOLLAND, G.N. & KREEL, L. 1980. The NMR CAT scanner - a new look at the brain. *J. Comp. Assist. Tomog.* **4**:1-13.
21. KAUFMAN, L., CROOKS, L.E. & MARGULIS, A.R. 1981. *Nuclear magnetic resonance imaging in medicine*. Igaku Shoin, New York.
22. ORDIDGE, R.J. & MANSFIELD, P. 1981. Rapid biomedical imaging by NMR. *Br. J. Radiol.* **54**: 850-854.
23. HAWKES, R.C., HOLLAND, G.N. & MOORE, W.S. 1981. Nuclear magnetic resonance tomography of the normal abdomen. *Radiology* **142**: 677-679.
24. MANSFIELD, P. & MORRIS, P.G. 1982. *NMR imaging in bio-medicine*. Academic Press, London.
25. ORDIDGE, R.J., MANSFIELD, P., DOYLE, M. & COUPLAND, R.E. 1982. Real time moving images by NMR. *Radiology* **142**: 244.
26. De LUCA, F., De SIMONE, B.C. & MARAVIGLIA, B. 1982. Tomografia NMR. *Le Scienze* **166**: 36-42.
27. YOUNG, I.R., BAILES, D.R., BURL, M. & COLLINS, A.G. 1982. Initial clinical evaluation of a whole body nuclear magnetic resonance tomograph. *J. Comput. Assist. Tomog.* **6**:1-12.
28. ALFIDI, R.J., HAAGA, J.R. & EIYOUSEF, S.J. 1982. Preliminary experimental results in human and animal with a superconducting, whole-body nuclear magnetic resonance scanner. *Radiology* **143**: 175-182.

29. PARTAIN, C.L., JAMES, A.E., ROLLO, F.D. & PRICE, R.R. 1983. *Nuclear magnetic resonance imaging*. W.B. Saunders & Co., Philadelphia.
30. STEINER R.E. 1983. The Hammersmith clinical experiments with nuclear magnetic resonance. *Clin. Radiol.* 34: 13-24.
31. LAI, C.M. 1981. True three dimensional image reconstruction by NMR zeugmatography. *Phys. Med. Biol.* 26: 851-856.
32. HINSHAW, W.S. 1976. Image formation by nuclear magnetic resonance: the sensitive point method. *J. Appl. Phys.* 47: 3709-3715.
33. HINSHAW, W.S., ANDREW, E.R., BOTTOOMEY, G.N., MOORE, W.S. & WORTHINGTON, B.S. 1978. Display of cross-sectional anatomy by nuclear magnetic resonance imaging. *Br. J. Radiol.* 51: 273-280.
34. MANSFIELD, P., MANDSLEY, A.A. & BAINES, T. 1976. Fast scan proton density imaging by NMR. *J. Phys.* 9: 271-287.
35. MANSFIELD, P. & PICKETT, LL. 1978. Biological and medical imaging by NMR. *J. Magn. Reson.* 29: 355-361.
36. DAMADIAN, R., MINKOFF, L., GOLDSMITH, N., STANFORD, M. & KOUTCHER, J. 1971. Field focusing nuclear magnetic resonance (FONAR) visualisation of a tumor in a live animal. *Science* 141: 1430-1442.
37. KUMAR, A., WELTI, J. & ERNST, R.R. 1975. NMR Fourier zeugmatography. *J. Magn. Reson.* 18: 69-74.
38. EDELSTEIN, W.A., HUTCHINSON, J.M.S., JOHNSON, G. & REDPATH, T. 1980. Spin warp NMR imaging and application to human whole-body imaging. *Phys. Med. Biol.* 25: 751-756.
39. MATHUR-De VRE, R. 1979. The NMR studies of water in biological systems. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 35: 103-134.
40. MATHUR-De VRE, R. 1984. Biomedical implications of the relaxation behaviour of water related to NMR imaging. *Br. J. Radiol.* 57: 955-976.
41. BEALL, P.T., SHARAD, R.A. & SITAPATI, R.K. 1984. *NMR data handbook for biomedical applications*. Pergamon Press, New York.
42. BOTTONLEY, P.A., FOSTER, T.H., ARGERSINGER, R.E. & PFEIFER, L.M. 1984. A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision and age. *Med. Phys.* 11: 425-448.
43. PODO, F. & ORR, J.S. (Eds). 1983. Proceedings of the EEC Workshop "Identification and characterization of biological tissues by NMR". *Ann. Ist. Super. Sanità* 19: 1-214.
44. BOTTONLEY, P.A., HARDY, C.J., ARGERSINGER, R.E. & ALLEN-MOORE, G. 1987. A review of ¹H nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: are T₁ and T₂ diagnostic? *Med. Phys.* 14: 1-37.
45. PODO, F. 1988. Tissue characterization by MRI: a multidisciplinary and multi-centre challenge today. Special editorial. *Magn. Reson. Imaging* 6: 173-174.
46. EEC CONCERTED RESEARCH PROJECT. 1988. Identification and characterization of biological tissues by NMR. Concerted research project of the European Economic Community. II. A protocol for *in vitro* proton relaxation studies. *Magn. Reson. Imaging* 6: 179-184.
47. MATHUR - De VRE, R., BINET, J., BOVEE, W.M.M.J. & FOSTER, A.M. 1988. Identification and characterization of biological tissues by NMR. Concerted research project of the European Economic Community. III. Multi-centre trial with an *in vitro* NMR proton. *Magn. Reson. Imaging* 6: 185-194.
48. EEC CONCERTED RESEARCH PROJECT. 1988. Identification and characterization of biological tissues by NMR. Concerted research project of the European Economic Community. IV. Protocols and test objects for the assessment of MRI equipment. *Magn. Reson. Imaging* 6: 195-199.
49. LERSKI, R.A., McROBBIE, D.W., STRAUGHAN, K., WALKER, P.M., de CERTAINES, J.D. & BERNARD, A.M. 1988. Identification and characterization of biological tissues by NMR. Concerted research project of the European Economic Community. V. Multi-centre trial with protocols and prototype test objects for the assessment of MRI equipment. *Magn. Reson. Imaging* 6: 201-214.
50. WALKER, P., LERSKI, R.A., MATHUR-De VRE, R., BINET, J. & YANE, F. 1988. Identification and characterization of biological tissues by NMR. Concerted research project of the European Economic Community. VI. Preparation of agarose gels as reference substances for NMR relaxation time measurement. *Magn. Reson. Imaging* 6: 215-222.
51. PURCELL, E.M. 1946. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys. Rev.* 69: 37-43.
52. HAHN, E.L. 1950. Spin echoes. *Phys. Rev.* 80: 580-594.
53. MARGULIS, A.R., HIGGINS, C.B., KAUFMANN, L. & CROOKS, L. 1983. *Clinical magnetic resonance imaging*. Radiology and Education Foundation, San Francisco.
54. DAMADIAN, R. 1971. Tumor detection by NMR. *Science* 171: 1151-1153.

55. MALLARD, J. 1980. *In vivo* NMR imaging in medicine: the Aberdeen approach both physical and biological. *Philos. Trans. R. Soc. London B* 289: 519-533.
56. CARR, H.J. & PURCELL, E.M. 1954. Effect of diffusion on free precession in NMR experiments. *Phys. Rev.* 94: 630-638.
57. INCH, W.R. 1974. Water content and proton spin relaxation times for malignant and non malignant tissues from mice and humans. *J. Natl. Cancer Inst.* 52: 355-356.
58. KUNT, LD. & ZIPP, A. 1977. Water in biological systems. *N. Engl. J. Med.* 297: 262-266.
59. BEALL, P.T. 1976. NMR patterns of intracellular water as a function of HeLa cell cycle. *Science* 192: 204-210.
60. BOVEE, W.M.M.J. 1978. NMR detection of human breast tumors. *J. Natl. Cancer Inst.* 61: 53-55.
61. PODO, F. 1985. The European concerted research project on identification and characterization of biological tissues by nuclear magnetic resonance. *J. Med. Eng. Technol.* 9: 117-122.
62. PODO, F., ORR, J.S., SCHMIDT, K.H. & BOVEE, W.M.M.J. 1988. Identification and characterization of biological tissues by NMR. Concerted research project of the European Economic Community. I. Introduction, objectives and activities. *Magn. Reson. Imaging* 6: 175-178.
63. ORTENDALL, D.A., HYLTON, N., KAUFMANN, L., WATTS, J.C., CROOKS, L.E., MILLS, C.M. & STARK, D.D. 1984. Analytical tools for magnetic resonance imaging. *Radiology* 153: 479-488.
64. SZENT-GYORGYI, A. 1975. *Bioenergetics*. Academic Press, New York.
65. BERLINER, L.J. & REUBEN, J. 1978. *Biological magnetic resonance*. Plenum Press, New York.
66. SHULMAN, R.G. 1979. *Biological applications of magnetic resonance*. Academic Press, New York.
67. COHEN, J.S. 1980. *Magnetic resonance in Biology*. J. Wiley & Sons, New York.
68. GADIAN, D.G. 1982. *Nuclear magnetic resonance and its applications to living systems*. Oxford University Press, Oxford.
69. CHANCE, B., ELEFF, S. & LEIGH, J.S. Jr. 1980. Non invasive, non destructive approach to cell bioenergetics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77: 7430-7436.
70. GORDON, R.E., HANLEY, P.E. & SHAW, D. 1982. Topical magnetic resonance. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 15: 1-12.
71. PODO, F. 1987. Risonanza magnetica nucleare. *Enciclopedia Medica Italiana*, USES Edizioni Scientifiche Firenze. XIII: 1526-1547.
72. ACKERMANN, J.J. 1980. Mapping metabolites in whole animals by ^{31}P NMR using surface coils. *Nature* 283: 167-170.
73. RADDA, G.K. 1986. The use of NMR spectroscopy for the understanding of disease. *Science* 233: 640-645.
74. CHANCE, B. & WHEATLEY, R. 1985. Magnetic resonance spectroscopy emerges as a quantitative diagnostic tool and an aid to therapeutic procedures. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 1: 607-613.
75. CADY, E.B., GRIFFITHS, R.D. & EDWARDS, K.H.T. 1985. The clinical use of nuclear magnetic resonance spectroscopy for studying human muscle metabolism. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* 1: 631-645.
76. ORDIDGE, R.J., CONNELLY, A. & LOHAM, J.A.B. 1986. Image selected *in vivo* spectroscopy. *J. Magn. Reson.* 66: 283-294.
77. BOTTOMLEY, P.A., FOSTER, J.B. & DARROW, R.D. 1984. Depth- resolved surface-coil spectroscopy (DRESS) for *in vivo* ^1H , ^{31}P and ^{13}C NMR. *J. Magn. Reson.* 59: 338-342.
78. AUE, W.P., MULLER, S., CROSS, T.A. & SEELIG, J. 1984. Volume-selective excitation. A novel approach to topical NMR. *J. Magn. Reson.* 56: 350-354.
79. LUTTEN, P.P., MARIEN, H.J., SIJTSMA, B. & den HOLLANDER, J.A. 1986. Solvent-suppressed spatially resolved spectroscopy. An approach to high-resolution NMR on a whole-body NMR system. *J. Magn. Reson.* 67: 148-155.
80. GORDON, R.E. 1980. Localization of metabolites in animals using ^{31}P topical magnetic resonance. *Nature* 287: 367-371.
81. GILLIES, R.J., OGINO, T., SHULMAN, R.G. & WARD, D.C. 1982. ^{31}P nuclear magnetic resonance evidence for the regulation of intracellular pH by Ehrlich ascites tumor cells. *J. Cell. Biol.* 95: 24-28.
82. CHANCE, B., DELIVOIRA-PAPADOPOULOS, M., REYNOLDS, O.E.R. & SMITH, D.S. 1988. New techniques for evaluating metabolic brain injury in newborn infants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (in press).
83. MELNER, M.H., SAWYER, S.T., EVANOCHKO, W.T., NG, T.C., GLICKSON, J.D. & PUETT, D. 1983. ^{31}P NMR analysis of epidermal growth factor action in A-431 human epidermoid carcinoma cells and SV-40 virus transformed mouse fibroblasts. *Biochemistry* 22: 2039-2042.

84. McCORMACK, S.A., BEARDEN, D., DENNISON, D.K., EGAN, T., MISRA, L. & HAZLEWOOD, C.F. 1984. Methodological aspects of analysing human breast cancer cell lines by NMR spectroscopy. *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR* 16: 359-379.
85. CARPINELLI, G., PODO, F., DI VITO, M., PROIETTI, E., GESEANI, S. & BELARDELLI, F. 1984. Modulations of glycerophosphorylcholine and phosphorylcholine in Friend erytroleukemia cells upon *in vitro* induced erythroid differentiation: a ³¹P-NMR study. *FEBS Lett.* 176: 88-92.
86. SOKOLOVA, I.S., SHKARIN, P.I., DUBINSKI, V.Z., SAMOILENKO, A.A., & SIBELDINA, L.A. 1983. Changes in DNA synthesis and the pool of phosphorus-containing metabolites in tumor and normal cells in the process of melanoma B16 growth. Use of the high-resolution ³¹P-NMR method in *in vivo* experiments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USSR* 271: 223-226.
87. EVANOCHKO, W.T., NG, T.C., LILLY, M.B., LAXSON, A.J., CORBETT, T.H., DURANT, J.R. & GLICKSON, J.D. 1983. *In vivo* NMR study of metabolism of murine mammary 16/C adenocarcinoma and its response to chemotherapy, X radiation and hyperthermia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 334-338.
88. IRVING, M.G., SIMPSON, S.J., FIELD, J. & DODDREL, D.M. 1985. Use of high-resolution ³¹P-labeled topical magnetic resonance spectroscopy to monitor *in vivo* tumor metabolism in rats. *Cancer Res.* 45: 481-486.
89. SOSTMAN, H., ARMITAGE, I.M. & FISCHER, J.J. 1984. NMR in cancer: high resolution spectroscopy. *Magn. Reson. Imaging* 2: 265-278.
90. EVANOCHKO, W.T., NG, T.C. & GLICKSON, J.D. 1984. Application of *in vivo* spectroscopy to cancer. *Magn. Reson. Med.* 1: 508-534.
91. NARUSE, S., HORIKAWA, Y., TANAKA, C., HIGUCHI, T., UEDA, S., HIRAKAWA, K., NISHIKAWA, H. & WATARI, H. 1985. Observations of energy metabolism in neuroectodermal tumors using *in vivo* ³¹P NMR. *Magn. Reson. Imaging* 3: 117-123.
92. SCHIFFER, L.M., BRAUNSCHWEIGER, P.G., GLICKSON, J.D., EVANOCHKO, W.T. & NG, T.C. 1985. Preliminary observations on the correlation of proliferative phenomena with *in vivo* ³¹P NMR spectroscopy after tumor chemotherapy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 459: 270-277.
93. NARUSE, S., HIRAKAWA, K., HORIKAWA, Y., TANAKA, C., HIGUCHI, T., UEDA, S., NISHIKAWA, H. & WATARI, H. 1985. Measurements of *in vivo* ³¹P NMR spectra in neuroectodermal tumors for the evaluation of the effects of chemotherapy. *Cancer Res.* 45: 2429-2433.
94. MARIS, J.M., AUDREY, B.S., EVANS, A.E., McLAUGHLIN, A.C., D'ANGIO, G.J., BOLINGER, L., MANOS, H. & CHANCE, B. 1985. ³¹P-nuclear magnetic resonance spectroscopic investigation of human neuroblastoma *in situ*. *N. Engl. J. Med.* 312: 1500-1505.
95. NIDECKER, A.C., MULLER, S., AUE, W.P., SEELIG, J., FRIDRICH, R., REMAGEN, W., HARTWEG, H. & BENZ, U.F. 1985. Extremity bone tumors: evaluation by P-31 MR spectroscopy. *Radiology* 157: 167.
96. PROIETTI, E., CARPINELLI, G., DI VITO, M., BELARDELLI, F., GRESSER, I. & PODO, F. 1986. ³¹P Nuclear Magnetic Resonance analysis of interferon-induced alterations of phospholipid metabolites in interferon-sensitive and interferon-resistant Friend leukemia cell tumors in mice. *Cancer Res.* 46: 2849-2857.
97. OBERHAENSLI, R.D., BORE, P.J., RAMPLING, R.P., HILTON-JONES, D., HANDS, L.J. & RADDA G.K. 1986. Biochemical investigation of human tumors *in vivo* with phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 2: 8-11.
98. GRIFFITHS, J.R., BHUJWALLA, Z., COOMBES, R.C., MAXWELL, R.J., MIDWOOD, C.J., MORGAN, R., NIAS, A.H.W., PERRY, P., PRIOR, M., PRYSOR-JONES, R.A., RODRIGUES, L.M., STUBBS, M. & TOZER, G. 1987. Monitoring cancer therapy by NMR spectroscopy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 508: 183-199.
99. PODO, F., CARPINELLI, G., DI VITO, M., GIANNINI, M., PROIETTI, E., FIERS, W., GRESSER, I. & BELARDELLI, F. 1987. Nuclear magnetic resonance analysis of tumor necrosis factor-induced alterations of phospholipid metabolites and pH in Friend leukemia cell tumors and fibrosarcomas in mice. *Cancer Res.* 47: 6481-6489.
100. SEMMLER, W., GADEMANN, G., BACHERT-BAMMANN, P., ZABEL, H.-J., LORENZ, W.J. & VAN KAICK, G. 1988. Monitoring human tumor response to therapy by means of P-31 MR spectroscopy. *Radiology* 166: 433-439.
101. De CERTAINES, J.D. & PODO, F. (Eds). 1988. *Contrast agents for MRI tissue characterization: basic principles and research methodology*. Commission of the European Communities Medicine Report EUR 1986 EN, Bruxelles.
102. BRASCH, R.C. 1983. Work in progress: method of contrast enhancement for NMR imaging and potential applications. *Radiology* 147: 781-788.
103. VAL, M., RUNGE, G.A., CLANTON, C.M., LUKEHART, C.L., PARTAIN, A.E. & JAMES, J.R. 1983. Paramagnetic agents for contrast-enhanced NMR imaging: a review. *Radiology* 147: 1209-1215.
104. BRASCH, R.C., WEINMAN, H.J. & WESBEY, G.E. 1984. Contrast-enhanced NMR imaging: animal studies using Gadolinium-DTPA complex. *Am. J. Roentgenol.* 142: 625-630.

105. WEINMANN, H.J., BRASCH, R.C., PRESS, W.R. & WESBEY, G.E. 1984. Characteristics of Gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *Am. J. Roentgenol.* **142**: 619-624.
106. CARR, D.H., BROWN, J., BYDDER, G.M., STEINER, R.E., WEINMANN, H.J., SPECK, U., HALL, A.S. & YOUNG, I.R. 1984. Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MRI: initial clinical experience in 20 patients. *Am. J. Roentgenol.* **143**: 215-224.
107. DESGREZ, A. 1982. *Medicina nucleare*. Masson, Paris.
108. ANGER, H.O. 1950. Tomographic gamma-ray scanner with simultaneous readout of several planes. In: *Fundamental problems of scanning*. Thomas, Springfield, Illinois.
109. ELL, P.J., DEACON, J., JARRITT, P.H., BROWN, N.J.G. & WILLIAMS, E.S. 1978. Emission computed tomography. A new diagnostic imaging technique. *Lancet* **16**: 608-610.
110. BUDINGER, T.F. & GULLBERG, G.T. 1977. *Reconstruction tomography in diagnostic radiology and nuclear medicine*. University Park Press, London.
111. BATES, R.H.T. & PETERS, T.M. 1971. Towards improvements in tomography. *N. Z. J. Sci.* **14**: 883-888.
112. KUHL, D.E. & EDWARDS, R.Q. 1963. Image separation radioisotope scanning. *Radiology* **4**: 653-664.
113. HOUNSFIELD, G. 1973. Computerized transverse axial scanning (tomography). *Br. J. Radiol.* **46**: 1016-1022.
114. BROOKS, R.A. & DiCHIRO, G. 1976. Principles of computer assisted tomography (CAT) in radiographic and radioisotopic imaging. *Phys. Med. Biol.* **21**: 689-783.
115. PHELPS, M.E. 1977. Emission computed tomography. *Semin. Nucl. Med.* **7**: 377-383.
116. BUDINGER, T.F., GULLBERG, G.T. & HUESMAN, R.H. 1979. Emission computed tomography. *Top. Appl. Phys.* **32**: 147-246.
117. BUDINGER, T.F., De RENZO, S.E. & GULLBERG, G.T. 1977. Emission Computed Axial Tomography with single photon and positron annihilation photon emitters. *J. Comp. Assist. Tomogr.* **1**: 131-145.
118. DEL GUERRA, A. 1986. *The physics of emission computed tomography: SPECT and PET*. Proc. World Sci. Congr., Singapore.
119. GUSTAFSON, D.E., BERGGREN, M.I., SINGH, M. & DEWANJEE, M.K. 1978. Computed transaxial imaging using single gamma emitters. *Radiology* **129**: 187-190.
120. JASZCZAK, R.J., CHANG, L.T., STEIN, L.A. & MOORFE, F.E. 1979. Whole body single-photon emission computed tomography using dual, large field-of-view scintillation cameras. *Phys. Med. Biol.* **6**: 1123-1127.
121. LEDERER, M.C., HOLLANDER, J.M. & PERLMAN, I. 1967. *Table of isotopes*. John Wiley & Sons, Inc, New York.
122. TER-POGOSSIAN, M.M., PHELPS, M.E., HOFFMAN, E.J. & MULLANI, N.A. 1975. A positron emission transaxial tomograph for nuclear imaging. *Radiology* **114**: 89-98.
123. TER-POGOSSIAN, M.M., RAICHLE, M.E. & SOBEL, B.E. 1980. Positron emission tomography. *Sci. Am.* **243**: 171-181.
124. AMALDI, U. 1971. *Fisica delle radiazioni. Ad uso di radiologi, radiobiologi e protezionisti*. Boringhieri, Torino.
125. BRINCKMANN, G.A. 1980. Isotope production with bremsstrahlung beams in comparison with protons beams. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **31**: 85-90.
126. HOFFMANN, E.J. & PHELPS, M.E. 1976. An analysis of some of the physical aspects of positron emission transaxial tomograph. *Comput. Biol. Med.* **6**: 345-360.
127. PHELPS, M.E., HOFFMANN, E.J. & MULLANI, N.A. 1976. Design considerations for a positron emission transaxial tomograph (PETT III). *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **23**: 516-520.
128. PHELPS, M.E., HOFFMANN, E.J. & MULLANI, N.A. 1975. Application of annihilation coincidence detection by transaxial reconstruction tomography. *J. Nucl. Med.* **16**: 210-223.
129. BURNHAM, C.A. & BROWNELL, G.L. 1973. A multicrystal positron camera. *IEEE Med. Sci.* **8**: 201-205.
130. KARP, J.S. & MUEHLLEHNER, G. 1985. Performance of a positron-sensitive scintillation detector. *Phys. Med. Biol.* **30**: 643-655.
131. CHESTER, D.A. 1971. Three-dimensional activity distribution from multiple positron scintigraphs. *J. Nucl. Med.* **12**: 347-348.
132. CHO, Z.H., CHANG, J.K. & ERIKSSON, L. 1976. Circular ring transverse axial positron camera for 3-dimensional reconstruction of radionuclides distribution. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **23**: 616-620.
133. CORMACK, A.M. 1963. Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications. *J. Appl. Phys.* **9**: 2722-2725.

134. BRACEWELL, R.N. 1956. Strip integration in radio astronomy. *Aust. J. Phys.* **9**: 198-210.
135. DeROSIER, D.J. & KLUG, A. 1968. Reconstruction of three-dimensional structures from electron micrographs. *Nature* **217**: 130-132.
136. DYSON, N.A. 1960. The annihilation coincidence method of localizing positron emission tomography. *Phys. Med. Biol.* **4**: 337-390.
137. KAY, D.B., KEYES, J.W.J. & SIMON, W. 1974. Radionuclide tomographic image reconstruction using fourier transform techniques. *J. Nucl. Med.* **11**: 981-990.
138. HERMAN, G.T. 1979. *Image reconstruction from projections*. Springer Verlag, Berlin.
139. GORDON, R. & HERMAN, G.T. 1974. Three-dimensional reconstruction from projections: a review of algorithms. *Int. Rev. Cytol.* **38**: 111-115.
140. EDHOLM, P. 1975. Image construction in transversal computer tomography. *Acta Radiol. (Suppl.)* **346**: 21-45.
141. GOITEIN, M. 1972. Three-dimensional density reconstruction from a series of two-dimensional projections. *Nucl. Instrum. Methods* **101**: 509-513.
142. BUDINGER, T.F. & GULLBERG, G.T. 1974. Three-dimensional reconstruction in nuclear medicine emission imaging. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **21**: 2-10.
143. SHOSA, D. & KAUFMAN, L. 1981. Methods for evaluation of diagnostic imaging instrumentation. *Phys. Med. Biol.* **26**: 101-112.
144. GRAHAM, L.S., McDONALD, N.S. & ROBINSON, G.D. 1973. Effects of positron energy on spatial resolution. *J. Nucl. Med.* **14**: 401-402.
145. YAMAMOTO, M., FICKE, D.C. & TER-POGOSSIAN, M.M. 1982. Experimental assessment of the gain achieved by the utilization of time-of-flight information in a positron emission tomograph. *IEEE Trans. Med. Imag.* **1**: 187-190.
146. MULLANI, N.A., WONG, W.H. & HARTS, R. 1983 Preliminary results with TOF PET. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **29**: 529-533.
147. LARSSON, S.A. 1980. Gamma camera emission tomography. *Acta Radiol. (Suppl.)* **363**: 1-76.
148. FREEDMAN, G.S. 1970. Gamma camera tomography. *J. Nucl. Med.* **11**: 602-609.
149. CHANG, L.T. 1979. Attenuation correction and incomplete projection in single photon emission computerized tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **26**: 2728-2731.
150. HUANG, S.C., HOFFMAN, E.J. & PHELPS, M.E. 1979. Quantitation in positron emission computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomog.* **3**: 804-814.
151. TER-POGOSSIAN, M.M. 1981. Special characteristics and potentials for dynamic function studies with PET. *Semin. Nucl. Med.* **11**: 13-23.
152. BUDINGER, T.F., DERENZO, S.E., GREENBERG, W.L., GULLBERG, G.T. & HUESMAN, R.H. 1978. Quantitative potential of dynamic emission computed tomography. *J. Nucl. Med.* **17**: 552-556.
153. HUANG, S.C., CARSON, R.E. & PHELPS, M.E. 1981. A boundary method for attenuation correction in positron computed tomography. *J. Nucl. Med.* **22**: 627-637.
154. BERGSTROEM, M., LITTON, J. & ERIKSSON, L. 1982. Determination of contour from projections for attenuation correction in cranial positron emission tomography. *J. Comp. Assist. Tomog.* **6**: 365-372.
155. NICKLES, R.J. & MEYER, H.O. Design of a three-dimensional positron camera for nuclear medicine. *Phys. Med. Biol.* **23**: 686-695.
156. WOLF, A.P. 1981. Special characteristics and potentials for radiopharmaceuticals for positron emission tomography. *Semin. Nucl. Med.* **11**: 13-23.
157. BRILL, A.B. & ERICKSON, J.J. 1976. Factors affecting the collection and analysis of radiotracer images. *Semin. Nucl. Med.* **3**: 285-292.
158. KEYES, W.I. 1976. A practical approach to transverse-section gamma ray imaging. *Br. J. Radiol.* **49**: 62-69.
159. JONES, T. 1980. Positron emission tomography and measurements of regional tissue function in man. *Br. Med. Bull.* **36**: 231-236.
160. KORNBLITH, P.C., CUMMINS, C.J., SMITH, B.H., BROOKS, R.A., PATRONAS, N.J. & Di CHIRO, G. 1984. Correlation of experimental and clinical studies of metabolism by PET scanning. *Prog. Exp. Tumor Res.* **27**: 170-178.
161. HENDE, W.R. 1983. The impact of future technology on oncologic diagnosis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **9**: 1851-1865.
162. BEANEY, R.P. 1984. Positron emission tomography in the study of human tumors. *Semin. Nucl. Med.* **14**: 324-341.

163. BROWNELL, G.L., KAIRENTO, A.L., SWARTZ, M. & ELMALEH, D. 1985. Positron emission tomography in oncology: the Massachusetts general hospital experience. *Semin. Nucl. Med.* **15**: 201-209.
164. GALLAGHER, B.M., FOWLER, J. & GUTTERSON, N. 1978. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [¹⁸F]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J. Nucl. Med.* **19**: 1154-1158.
165. YONEKURA, Y., BENNA, R.S. & BRIL, A. 1982. Increased accumulation of 2-deoxy-2 [¹⁸F]-fluoro-D-glucose in liver metastases from colon carcinoma. *J. Nucl. Med.* **23**: 1133-1137.
166. KEARFOTT, K.J., ELMALEH, D.R., GOODMAN, M., CORREIRA, J.A., ALPERT, N.M., ACKERMAN, R.H., BROWNELL, G.L. & STRAUSS, W.H. 1984. Comparison of 2- and 3-[¹⁸F]-fluoro- deoxy-2 D-glucose for studies of tissue metabolism. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* **11**: 15-22.
167. Di CHIRO, G., De La PAZ, R. & BROOKS, R. 1981. Glucose utilization of cerebral gliomas measured by [¹⁸F]- fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology* **32**: 1323-1326.
168. Di CHIRO, G., BROOKS, R.A., PATRONAS, N.J., BAIRAMIAN, D., KORNBLITH, P.L., SMITH, B.H., MANSI, L. & BAKER, J. 1984. Issues in the *in vivo* measurement of glucose metabolism of human central nervous system tumors. *Ann. Neurol.* **S15**: 138-146.
169. SUZUKI, T. & TIO, M. 1982. The clinical application of ¹¹C-glucose for diagnosis of lung cancer. In: *3. Proceeding of the World Congress of Nuclear Medicine and Biology. Paris* **2**: 2080-2082.
170. BERGSTROEM, M., COLLINS, P. & EHRIN, E. 1983. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [⁶⁸Ga]-EDTA, [¹¹C]-glucose and [¹¹C]-methionine. *J. Comp. Assist. Tomog.* **7**: 1062-1068.
171. MACBETH, R.A.L. & BEKESI, J.G. 1962. Oxygen consumption and anaerobic glycolysis of human malignant and normal tissue. *Cancer Res.* **22**: 244-248.
172. LAMMERTSMA, A.A., ITOH, M. & MCKENZIE, C.G. 1981. Quantitative tomographic measurement of regional blood flow and oxygen utilization in patients with brain tumors using oxygen 15 and positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1**: 5567-5569.
173. ROTTENBERG, D.A., GINOS, J.Z., KEARFOTT, K.J., JUNCK, L., DHAVAN, V. & JARDEN, J.O. 1985. *In vivo* measurement of brain tumor pH using [¹¹C]-DMO and positron emission tomography. *Ann. Neurol.* **17**: 70-79.
174. SYROTA, A., COMAR, D., CERF, M., PLUMMER, D., MAZIERE, M. & KELLERSHOHN, C. 1979. [¹¹C] methionine pancreatic scanning with positron emission computed tomography. *J. Nucl. Med.* **20**: 778-781.
175. KUBOTA, K., ITO, M. & FUKUDA, H. 1983. Cancer diagnosis with positron computed tomography and carbon 11 labeled L-methionine. *Lancet* **2**: 1192-1193.
176. KUBOTA, K., YAMADA, K., FUKUDA, H., ENDO, S., ITO, M., ABE, Y., YAMAGUCHI, T., FUJIWARA, T., SATO, T. & ITO, K. 1984. Tumor detection with carbon-11-labeled amino acids. *Eur. J. Nucl. Med.* **9**: 136-140.
177. MYERS, W.G., BIGLER, R.E., BENUA, R.S., GRAHAM, M.C. & LAUGHLIN, J.S. 1983. PET tomographic imaging of the human heart, pancreas, and liver with nitrogen-13 derived from [¹³N]-L-glutamate. *Eur. J. Nucl. Med.* **8**: 381-384.
178. KUBOTA, K., MATSUZAWA T., ITO, M., ITO, K., FUJIWARA, T., ABE, Y., YOSHIOKA, S., FUKUDA, H., HATAZAWA, J., IWATA, R., WATANUKI, S. & IDO, T. 1985. Lung tumor imaging by positron emission tomography using C-11 L-methionine. *J. Nucl. Med.* **26**: 37-42.
179. SHINE, C.Y., WOLF, A.P. & FRIEDKIN, M. 1982. Synthesis of 5'-deoxy-5-[¹⁸F] fluorouridine as a probe for measuring tissue proliferation *in vivo*. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **19**: 1395-1397.
180. ABE, Y., FUKUDA, H., ISHIWATA, K., YOSHIOKA, S., YAMADA, K., ENDO, S., KUBOTA, K., SATO, T., MATSUZAWA, T., TAKAHASHI, T. & IDO, T. 1983. Studies on ¹⁸F-labelled pyrimidines. Tumor uptakes of [¹⁸F]-5-fluoro-uracil, [¹⁸F]-5-fluorouridine, and [¹⁸F]-5-fluorodeoxyuridine in animals. *Eur. J. Nucl. Med.* **8**: 258-261.
181. SHIELDS, A.F., LARSON, S.M., GRUNBAUM, Z. & GRAHAM, M.M. 1984. Short-term thymidine uptake in normal and neoplastic tissues: studies for PET. *J. Nucl. Med.* **25**: 759-764.
182. KETZENELLENBOGEN, J.A., McELVANY, K. & SENDEROFF, S. 1982. 16 alfa-[⁷⁷Br] bromo-11 beta-methoxyestradiol-17 beta: A gamma emitting oestrogen imaging agent with high uptake and retention by target organs. *J. Nucl. Med.* **23**: 411-414.
183. BOHM, C., ERIKSSON, L., BERGSTROEM, M., LITTON, J., SUNDMAN, R. & SINGH, M. 1978. A computer assisted ringdetector positron camera system for reconstruction tomography of the brain. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **25**: 624-630.
184. HEISS, W.B. & PHELPS, M.E. 1983. *Positron emission tomography of the brain*. Springer Verlag, Berlin.
185. YEN, C.K. & BUDINGER, T.F. 1981. Evaluation of blood-barrier permeability changes in rhesus monkey and man using ⁸²Rb and positron emission tomography. *J. Comp. Ass. Tomog.* **5**: 792-799.

186. BROOKS, D.J., BEANEY, R.P., LAMMERTSMA, A.A., LENDERS, K.L., HORLOCK, P.L., KENSETT, M.J., MARSHALL, J., THOMAS, D.J. & JONES, T. 1984. Quantitative measurement of blood-barrier permeability using rubidium 82 and positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **4**: 535-545.
187. HAWKINS, R.A., PHELPS, M.E., HUANG, S.C., WAPENSKI, J.A., GRIMM, P.D., PARKER, R.G., JUILLARD, G. & GREENBERG, P. 1984. A kinetic evaluation of blood-brain barrier permeability in human brain tumors with [Ga]-EDTA and positron computed tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **4**: 507-515.
188. TEWSON, T.J. 1983. Radiopharmaceuticals for receptor imaging. *J. Nucl. Med.* **24**: 442-443.
189. BUCHSMAN, M.S. 1982. Brain imaging. *Biol. Psychiatry* **17**: 1057-1058.
190. KETY, S.S. & SCHMIDT, C.F. 1948. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J. Clin. Invest.* **27**: 476-483.
191. YAMAMOTO, Y.L., THOMPSON, C.J. & MEYER, E. 1977. Dynamic positron emission tomography for study of cerebral hemodynamics in a cross section of the head using Positron emitting ^{68}Ga -EDTA and ^{77}Kr . *J. Comp. Assist. Tomog.* **1**: 43-56.
192. FINKELSTEIN, S., ALPES, N.A. & ACKERMAN, R. 1980. Positron imaging of the normal brain: regional patterns of cerebral blood flow and metabolism. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* **105**: 8-32.
193. LAMMERTSMA, A., WISE, R.J. & HEATHER, N. 1983. Correction for the presence of the intravascular oxygen 15 in the steady-state techniques for measuring regional extraction ratio in the brain. Results in normal subjects, brain tumors, and stroke patients. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **3**: 425-430.
194. SYROTA, A., CASTAING, M., ROUGEMONT, D., BERRIDGE, M., BARON, J.C., BOUSSER, M.G. & POCIDALLO, J.J. 1983. Tissue acid-base balance and oxygen metabolism in human cerebral infarction studied with positron emission tomography. *Ann. Neurol.* **14**: 419-428.
195. FRACKOWIAK, R.S.J., LENZI, G.L., JONES, T. & HEATHER, D.J. 1980. Quantitative measurement of cerebral regional positron emission tomography. Theory, procedure and normal values. *J. Comp. Assist. Tomog.* **6**: 727-736.
196. IDO, T., WAN, C.N., CASELLA, V., FOWLER, J.S., WOLF, A.P., REIVICH, M. & KUHL, D.E. 1978. Labeled 2-deoxy-D- glucose analogs. ^{18}F -labeled 2-deoxy-2-fluoro-D- glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and ^{11}C -2-deoxy-2- fluoro-D-glucose. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **14**: 175-183.
197. SOKOLOFF, L., REIVICH, M., KENNEDY, C., DES ROSIERS, M.H., PATLOCK, C.S., PETTIGREW, K.D., KAKURADA, D. & SHINOHARA, M. 1977. The $[^{11}\text{C}]$ -deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *J. Neurochem.* **28**: 997-1016.
198. REIVICH, M., KUHL, D.E., WOLF, A.P., GREENBERG, J., PHELPS, M., IDO, T., CASELLA, V., FOWLER, J., HOFFMAN, E., ALAVI, A., SONS, P. & SOKOLOFF, L. 1979. The $[^{18}\text{F}]$ -fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man. *Circ. Res.* **44**: 127-137.
199. REIVICH, M. & ALAVI, A. 1983. Positron emission tomography of local cerebral glucose metabolism in human in physiological and patophysiological conditions. *Adv. Metab. Disord.* **10**: 135-136.
200. PHELPS, M.E., HOFFMAN, E.J. & RAYBAUD, C. 1977. Factors which affect cerebral uptake and retention of $[^{13}\text{N}]$ -NH₃. *Stroke* **8**: 694-702.
201. BUSTANY, P., SARGENT, T., SUADUBRAY, J.M., HENRY, J.F. & CUMAR, D. 1981. Regional human brain uptake and protein incorporation of $[^{11}\text{C}]$ -L-methionine studied *in vivo* with PET. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1**: S17.
202. ZANZONICO, P.B., BIGLER, R.E. & SCHMALL, B. 1983. Neuroleptic binding sites: specific labeling in mice with $[^{18}\text{F}]$ -haloperidol, a potential tracer for positron emission tomography. *J. Nucl. Med.* **24**: 408-416.
203. TEWSON, T.J., WELCH, M.J. & RAICHLE, M.E. 1980. Preliminary studies with $[^{18}\text{F}]$ -haloperidol: a radioligand for *in vivo* studies of dopamine receptors. *Brain Res.* **192**: 291-298.
204. LEYSEN, J.E., GOMMERN, W. & LANDRON, P.M. 1978. Spiperone: a ligand of choice for neuroleptics receptors. *Biochem. Pharmacol.* **27**: 307-316.
205. PHELPS, M.E., MAZZIOTTA, J. & HUANG, S.C. 1982. Study of cerebral function with positron computed tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2**: 113-117.
206. GREENBERG, J.H., REIVICH, M. & ALAVI, A. 1981. Metabolic mapping of functional activity in human subjects with the $[^{18}\text{F}]$ - fluorodeoxyglucose technique. *Science* **212**: 678-680.
207. SOKOLOFF, L. 1982. Localization of functional activity in the central nervous system by measurement of glucose utilization with radioactive deoxyglucose. *J. Cereb. Blood Flow Met.* **1**: 7-36.
208. PHELPS, M.E., MAZZIOTTA, J., KUHL, D.E., NUWER, M., PACKUSOOD, J., METTER, J. & ENGEL, J. 1981. Tomographic mapping of human cerebral metabolism: visual stimulation and deprivation. *Neurology* **31**: 517-523.

- MAZZIOTTA, J.C., PHELPS, M.E. & CARSON, R.E. 1984. Tomographic mapping of human cerebral metabolism: subcortical responses to auditory and visual stimulation. *Neurology* **34**: 825-828.
- HEISS, W.D., PAWLICK, G., HERHOLZ, K., WAGNER, R. & WIENHARD, K. 1985. Regional cerebral glucose metabolism in man during wakefulness, sleep and dreaming. *Brain Res.* **327**: 362-366.
- PAWLICK, G., WIENHARD, K., HERHOLZ, K., WAGNER, R. & HEISS, W.D. 1984. Positron emission tomography study of regional glucose metabolism in cerebral ischemia: topographic and kinetic aspects. *Prog. Brain Res.* **62**: 253-262.
- KUHL, D.E., PHELPS, M.E., KOWELL, A.P., METTER, E.J., SELIN, C. & WINTER, J. 1980. Effects of stroke on local cerebral metabolism and perfusion; mapping by emission computed tomography of [¹⁸F]-FDG and [¹³N]-NH₃. *Ann. Neurol.* **8**: 47-60.
- ACKERMANN, R.H., CORREIRA, J.A. & ALPERT, N.M. 1981. Positron imaging in ischemia stroke disease using compounds labeled with oxygen 15. *Arch. Neurol.* **38**: 537-539.
- WISE, R.J., RHODES, C.D., GIBBS, J.M., HATAZAWA, J., PALMER, T., FRACKOWIAK, R.S. & JONES, T. 1983. Disturbance of oxidative metabolism of glucose in recent human cerebral infarcts. *Ann. Neurol.* **14**: 627-637.
- BARON, J.C., REY, A. & GREILLARD, A. 1981. Non invasive tomographic imaging of cerebral blood flow and oxygen extraction fraction in superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis. *Excerpta Med.* **3**: 58-63.
- PATRONAS, N.J., Di CHIRO, G., SMITH, B.H., De La PAZ, R., BROOKS, R.A., MILAM, H.L., KORNBLITH, P.L., BAIRAMIAN, D. & MANSI, L. 1984. Depressed cerebral glucose metabolism in supratentorial tumors. *Brain Res.* **291**: 93-101.
- KUSHNER, M., ALAVI, A., REIVICH, M., DANN, R., BURKE, A. & ROBINSON, G. 1984. Contralateral cerebellar hypometabolism following cerebral insult: A positron emission tomographic study. *Ann. Neurol.* **15**: 423-434.
- DIKSIK, M., SAKO, K., FEINDEL, W., KATO, A., YAMAMOTO, Y.L., FARROKHAZAD, S. & THOMPSON, C. 1984. Pharmacokinetics of positron-labeled 1,3-bis (2-chlorethyl) nitrosourea in human brain tumor using positron emission tomography. *Cancer Res.* **44**: 3120-3124.
- YEN, C., YANO, Y. & BUDINGER, T. 1982. Brain tumor evaluation using rubidium 82 and positron emission tomography. *J. Nucl. Med.* **23**: 532-536.
- REIVICH, M., ALAVI, A., WOLF, A., GREENBERG, J.H., FOWLER, J., CHRISTMAN, D., McGREGOR, R., JONES, S.C., LONDON, J., SHIUE, C. & YONEKURA, Y. 1982. Use of 2-deoxy-D-[¹¹C]-glucose for the determination of local cerebral glucose metabolism in human: variation within and between subjects. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2**: 307-319.
- KUHL, D.E., METTER, E.J., RIEGE, W.H. & PHELPS, M.E. 1982. Effect of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the F18-deoxyglucose method. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1**: S453.
- ALAVI, A., FERRIS, S., WOLF, A., REIVICH, M., FARKAS, T., DANN, R., CHRISTMAN, D. & FOWLER, J. 1980. Determination of cerebral metabolism in senile dementia using F18-deoxyglucose and positron emission tomography. *J. Nucl. Med.* **21**: 21-27.
- FRACKOWIAK, R.S.J., POZZILLI, C., LEGG, N.J., du BOULAY, G.H., MARSHAL, J., LENZI, G.L. & JONES, T. 1981. A prospective study of regional cerebral blood flow and oxygen utilization in dementia using positron emission tomography and oxygen 15. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1**(1): S453.
- ALAVI, A., FERRIS, S., WOLF, A., CHRISTMAN, D., FOWLER, J., McGREGOR, R., FARKAS, T., GREENBERG, J., DANN, R. & REIVICH, M. 1982. Determination of cerebral metabolism in dementia using F18-deoxyglucose and positron emission tomography. *Exp. Brain Res.* **S5**: 185-195.
- BENSON, D.F., KUHL, D.E. & HAWKINS, R.A. 1983. The fluorodeoxyglucose ¹⁸F scan in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Arch. Neurol.* **40**: 711-714.
- METTER, E.J., RIEGE, W.H., HANSON, W.R., CAMRAS, L.R., PHELPS, M.E. & KUHL, D.E. 1984. Correlation of glucose metabolism and structural damage to language function in aphasia. *Brain Lang.* **21**: 187-207.
- KUHL, D.E., MARKHAM, C.H., PHELPS, M.E., WINTER, J. & METTER, J. 1981. Local cerebral glucose metabolism in Huntington's disease determined by emission computed tomography of [¹⁸F] fluorodeoxyglucose. *J. Nucl. Med.* **22**: 15-27.
- JACOBSON, H.G. 1984. The diagnosis of Alzheimer-type dementia. *J. Am. Med. Assoc.* **252**: 2750-2752.
- ENGEL, J., KUHL, D.E. & PHELPS, M.E. 1982. Interictal local cerebral metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann. Neurol.* **12**: 510-512.
- KUHL, D.E., ENGEL, J., PHELPS, M.E. & SELIN, C. 1980. Epileptic patterns of local metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of [¹⁸F]-FDG and [¹³N]-NH₃. *Ann. Neurol.* **8**: 348-360.
- GALLHOFER, B., TRIMBLE, M.R., FRACKOWIAK, R., GIBBS, J. & JONES, T. 1985. A study of cerebral blood flow and metabolism in epileptic psychosis using positron emission tomography and oxygen. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **48**: 201-206.
- FARKAS, T., WOLF, A.P., JAEGER, J., BRODIE, J.D., CHRISTMAN, D.R. & FOWLER, J.S. 1984. Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia. A positron emission transaxial tomographic study. *Arch. Gen. Psychiatry* **41**: 293-300.

233. WIDEN, L., BLOMQVIST, G., GREITZ, T., LITTON, J.E., BERGSTROEM, M., EHRIN, E., ERICSON, K., ERIKSSON, L., INGVAR, D.H., JOHANSSON, L., NILSSON, J.L., STONE-ELANDER, S., SEDVALL, G., WIESEL, F. & WIIK, G. 1983. PET studies of glucose metabolism in patients with schizophrenia. *Am. J. Roentgenol.* **4**: 550-552.
234. RUMSEY, J.M., DUARA, D., GRADY, C., RAPOPORT, J.L., MARGOLIN, R.A., RAPOPORT, S.I. & CUTLER, N.R. 1985. Brain metabolism in autism. *Arch. Gen. Psychiatry* **42**: 448-455.
235. MARTIN, W.R., BECKMAN, J.H., CALNE, D.B., ADAM, M.J., HARROP, R., ROGERS, J.G., RUTH, T.J., SAYRE, C.I. & PATE, B.D. 1984. Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease. *Can. J. Neurol. Sci.* **S11**: 169-173.
236. LEENDERS, K.L., WOLFSON, L. & JONES, T. 1984. Cerebral blood flow and oxygen metabolism measurement with positron emission tomography in Parkinson's disease. *Monogr. Neural Sci.* **11**: 180-186.
237. SCHELBERT, H.R., PHELPS, M.E. & SHINE, K.I. 1983. Imaging metabolism and biochemistry: a new look at the heart. *Am. Heart J.* **105**: 522-526.
238. SELWIN, A.P. 1984. Angina, ischemia and myocardial infarction: the potential of positron tomography. *Hammersmith Card. Workshop Series* **1**: 281-283.
239. GOLDSTEIN, R.A. 1982. Myocardial metabolic imaging: A new diagnostic era. *J. Nucl. Med.* **23**: 490-495.
240. BARALDI, G. 1956. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic heart. *Circ. Res.* **4**: 223-229.
241. PARKER, J.A. 1976. Assessment of regional myocardial blood flow and fraction oxygen extraction using ^{15}O -water and ^{15}O -hemoglobin. *Circulation* **53**: 110-114.
242. MARTIN, N.D. 1974. Rubidium 81: A new myocardial scanning agent. *Radiology* **111**: 651-656.
243. YANO, Y. & ANGER, H.O. 1968. Visualization of heart and kidneys in animals with ultrashort-lived ^{82}Rb and the positron scintillation camera. *J. Nucl. Med.* **8**: 412-415.
244. ZIEGLER, W.H. 1971. Kinetics of rubidium uptake in the working dog heart. *Circ. Res.* **29**: 208-222.
245. BELLER, G.A. 1972. Sequence of myocardial imaging with rubidium 82 and ultrashort lived radionuclides. *Circulation* **51**: 110.
246. SELWIN, A.P., ALLAN, R. & ABBATE, A. 1982. Relation between regional myocardial uptake of rubidium 82 and perfusion: absolute reduction of cations uptake in ischemia. *Am. J. Cardiol.* **50**: 111-115.
247. BERMAN, D.S. 1975. Non invasive detection of regional myocardial ischemia using rubidium-81 and the scintillation camera. *Circulation* **52**: 619-656.
248. BELLER, G.A. 1976. Detection of nitroglycerin-induced changes in regional myocardial perfusion during acute ischemia by serial imaging with ^{82}Rb . *Circulation* **53**: 216.
249. HARPER, P.V. 1972. Clinical feasibility of myocardial imaging with $[^{13}\text{N}]\text{-NH}_3$. *J. Nucl. Med.* **13**: 274-277.
250. SCHELBERT, H.R., PHELPS, M.E., HOFFMAN, E.J., HUANG, S.C., SELIN, C. & KUHL, D. 1979. Regional myocardial perfusion assessed by ^{13}N ammonia and positron emission computerized axial tomography. *Am. J. Cardiol.* **43**: 209-215.
251. LERCH, R.A., BERGMANN, S.R. & AMBOS, H.D. 1982. Effect of flow independent reduction of metabolism on regional clearance of C-11 palmitate. *Circulation* **65**: 731-738.
252. SCHELBERT, H.R., HENZE, E., SHON, H.R., KEEN, R., HANSEN, H., SELIN, C., HUANG, S.C., BARRIO, J.R. & PHELPS, M.E. 1983. C-11 Palmitate for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography. *Am. Heart J.* **103**: 492-504.
253. ZIELINSKI, F. & ROBINSON G.J. 1984. Synthesis of high purity ^{11}C labeled palmitic acid for measurement of regional myocardial perfusion and metabolism. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* **11**: 121-128.
254. RATIB, O., PHELPS, M.E. & HUANG, S.C. 1982. Positron tomography with deoxyglucose for estimating local myocardial glucose metabolism. *J. Nucl. Med.* **23**: 577-586.
255. MARSHALL, R.C., TILLISCH, J.H. & PHELPS, M.E. 1983. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, ^{18}F -labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* **67**: 766-778.
256. GELTMAN, E.M., BIELLO, D. & WELCH, M.J. 1982. Characterization of nontransmural myocardial infarction by positron emission tomography. *Circulation* **65**: 747-755.
257. BELLER, G.A. 1976. Radionuclide techniques in the assessment of myocardial ischemia and infarction. *Circulation* **53**: 123-125.
258. BERGMAN, S., LERCH, R. & FOX, K.A. 1982. Temporal dependence of beneficial effects of coronary thrombolysis characterized by positron tomography. *Am. J. Med.* **73**: 573-576.

9. POWER, W.J., GRUBB, R.L.J., BAKER, R.P., MINTUM, M.A. & RAICHLE, M.E. 1985. Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due to vasospasm. Determination by positron emission tomography. *J. Neurosurg.* **62**: 539-546.
10. SOBEL, B.E., GELTMAN, E.M., TIEFENBRUNN A.J., JAFFE, A.F., SPADARO, J.J., TER-POGOSSIAN, M.M., COLLEN, D. & LUDBROOK, P.A. 1984. Improvement of regional myocardial metabolism after coronary thrombolysis induced with tissue-type plasminogen activator or streptokinase. *Circulation* **69**: 983-990.
11. GELTMAN, E. & SMITH, J.L. 1983. Altered regional myocardial metabolism in congestive cardiomyopathy detected by positron tomography. *Am. J. Med.* **74**: 773-780.
12. HENZE, E., SCHELBERT, H.R. & BARRIO, J. 1982. Evaluation of myocardial metabolism with N-13 and C-11 labeled aminoacids and positron computed tomography. *J. Nucl. Med.* **22**: 671-679.
13. HENZE, E., GROSSMAN, R.G. & NAJAFI, A. 1982. Measurement of C-11 palmitate kinetics after metabolic intervention in normals and patients with cardiomyopathy using positron emission computed tomography. *Am. J. Cardiol.* **49**: 1023-1027.
14. PERLOFF, J.K., HENZE, E. & SCHELBERT, H.R. 1984. Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging. *Circulation* **69**: 33-42.
15. BUDINGER, T.F., GULLBERG, G.T., MOTER, B.R., CAHOON, J.L. & HUESMAN, R.H. 1976. Transverse section imaging of the myocardium. *J. Nucl. Med.* **17**: 552-555.
16. WEST, J.B. & DOLLERY, C.T. 1960. Distribution of blood flow and ventilation-perfusion ratio in the lung, measured with radioactive CO₂. *J. Appl. Physiol.* **15**: 405-410.
17. VAALBURG,W., STEENHOEK, A., PAANS; A.M.J., PESET, R., REIFFERS, S. & WOLDRING, M.G. 1981. Production of 13N-labeled molecular nitrogen for pulmonary function studies. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **18**: 303-8.
18. AHLUWALI, B.D., BROWNELL, G.L. & HALES, C.A. 1981. An index of pulmonary edema measured with emission computed tomography. *J. Comp. Ass. Tomog.* **5**: 690-694.
19. STAUB, N.C. 1983. The measurement of lung water content. *J. Microwave Power* **18**: 259-263.
20. BUONOCURE, E. & HUEBNER, K.F. 1979. Positron emission computed tomography of the pancreas: a preliminary study. *Radiology* **133**: 195-201.
21. SYROTA, A., DUQUESNOY, N., PARAF, A. & KELLERSHOHM, C. 1982. The role of positron emission tomography in the detection of pancreatic disease. *Radiology* **143**: 249-253.
22. SNYDER, W.S., FORD, M.R. & WARNER, G.G. 1975. "S" absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. *Nucl. Med. MIRD Pamp.* **11**.
23. KEARFOTT, K.J. 1982. Absorbed dose estimates for positron emission tomography (PET): [¹⁵O]-CO, [¹¹C]-CO and [¹⁵O]-CO₂. *J. Nucl. Med.* **23**: 1031-1034.