



**Figure 1 /** Différentes étapes de réalisation et de traitement d'un examen par tomographie par émission de positons (TEP).

Dans un premier temps (A), des atomes radioactifs émetteurs de positons ( $^{11}\text{C}$  ou  $^{18}\text{F}$ ) sont produits par un cyclotron, puis incorporés dans des molécules chimiques ou biochimiques d'intérêt, la molécule ainsi marquée (radioligand) étant ensuite purifiée et mise en solution injectable dans une seringue. Dans un second temps, le radioligand émetteur de positons produit est administré par voie veineuse et se distribue dans le corps du sujet. Des images TEP sont ainsi générées au cours du temps par la machine, montrant les concentrations radioactives (codées en fausses couleurs, du rouge le plus radioactif vers le bleu le moins radioactif) mesurées en chaque point de l'image (pixel). Ces images TEP seront ensuite combinées avec l'imagerie anatomique du cerveau (IRM T<sub>2</sub>) du même sujet.

Les dernières étapes (B) portent sur l'analyse des données d'imagerie avec : 1) la définition des régions d'intérêt sur les images TEP en s'aidant de l'imagerie anatomique IRM-T<sub>2</sub> du même sujet, 2) l'extraction des courbes cinétiques d'évolution de la radioactivité au sein de ces différentes régions d'intérêt, 3) la transformation des images TEP en images paramétriques après modélisation compartimentale. À ce stade, chaque pixel de l'image ne représente plus la concentration radioactive mais la valeur d'un paramètre d'intérêt comme par exemple ici la concentration en récepteurs D<sub>2</sub>, 4) l'étape suivante porte sur l'analyse statistique des images paramétriques afin de comparer des groupes expérimentaux d'animaux entre eux.

Crédits photo : N Van Camp (MIRGen).

corporelle de n'importe quelle molécule, pour peu que celle-ci soit radiomarquable. Parmi les émetteurs de positons les plus utilisés, on retrouve le carbone 11 ( $^{11}\text{C}$ ) et le fluor 18 ( $^{18}\text{F}$ ) dont les analogues stables entrent dans la composition de nombreuses molécules organiques, ce qui autorise alors un marquage isotopique (un émetteur de positon remplaçant son analogue stable dans la molécule). Une autre propriété particulière de ces radio-isotopes est leur courte demie-vie radioactive (20,4 et 110 min pour le  $^{11}\text{C}$  et le  $^{18}\text{F}$ , respectivement), qui permettent de limiter l'irradiation du sujet.

## APPORT DE L'IMAGERIE MULTIMODALE EN RELATION AVEC LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES ET LEUR TRAITEMENT

Dans le contexte des maladies neurodégénératives, la contribution de l'imagerie cérébrale se positionne résolument dans une démarche de recherche translationnelle visant à proposer, caractériser et mesurer chez l'animal puis chez l'homme l'efficacité

thérapeutique éventuelle de nouveaux traitements, en suivant une série d'étapes successives. Ces étapes comprennent :

- une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires de dégénérescence ;
- l'identification et la validation de biomarqueurs pour ces pathologies ;
- le développement et l'évaluation *in vitro* puis *in vivo* de nouvelles thérapies dans des modèles animaux ;
- et enfin la « translation » de ces concepts vers des applications cliniques innovantes.

Bien qu'en apparence très linéaire, le processus tel que décrit ci-dessus s'avère en réalité long et onéreux à mettre en œuvre. Les principaux obstacles identifiés et auxquels les différentes équipes se sont attaqués sont :

- l'absence de modèles animaux pertinents pour les maladies de Parkinson, de Huntington et d'Alzheimer ;
- le manque de grandes infrastructures de recherche translationnelle permettant la mise en œuvre de protocoles expérimentaux complexes faisant appel à des milieux de confinement microbiologique de classe 2 ou 3 chez le petit et le gros animal ;
- la mise en œuvre de nouveaux équipements et procédés d'imagerie atraumatiques utilisables au stade préclinique et clinique ;
- et, enfin, l'interaction effective et bidirectionnelle entre équipes précliniques et cliniques au sein de structures pérennes.

## ● Maladie de Parkinson

### Marqueurs de la neurotransmission dopaminergique

L'apport de l'imagerie cérébrale pour l'étude et le traitement de la MP remonte au début des années 1980 avec, en particulier, la mise au point de la synthèse de la fluoro-L-DOPA marquée au <sup>18</sup>F. Ce radiotracer permettant de mesurer *in situ* l'activité d'une des enzymes clés de la biosynthèse de la dopamine (AADC pour *aromatic L-amino acid decarboxylase*) a été le premier d'une longue série de radiomarqueurs conduisant à appréhender le fonctionnement du système de neurotransmission

dopaminergique (DAergique) impliqué dans la maladie. Ainsi, la déplétion dopaminergique, caractéristique de la MP peut être observée et quantifiée par TEP en utilisant ce traceur. En outre la baisse d'activité du système DAergique peut être détectée en phase présymptomatique, faisant de cette approche une méthode de choix pour des études de neuroprotection. L'utilisation de ce traceur qui permet d'appréhender le fonctionnement des terminaisons présynaptiques DAergiques a été suivie par la recherche d'autres marqueurs du système de neurotransmission en vue de mesurer différentes composantes de la synapse DAergique (Tableau II). Ainsi de nombreux marqueurs présynaptiques (marqueurs du transporteur membranaire et du transporteur vésiculaire de la dopamine) ont été développés, permettant de visualiser les atteintes anatomiques mais aussi fonctionnelles des fibres DAergiques striatales à des stades précoces de la MP. D'autres traceurs visant le versant post-synaptique de la synapse ont également été testés afin de visualiser et de quantifier des atteintes de différentes sous-classes de récepteurs DAergiques. De nombreux ligands des récepteurs D1, D2, D3, D4 sont en effet disponibles, permettant d'appréhender à la fois le fonctionnement du système DAergique nigrostriatal et les projections extrastriatales du système mésolimbique. L'arsenal est complété par des radiotraceurs spécifiques des principales enzymes de dégradation de la dopamine présentes dans la fente synaptique tels que des marqueurs de la mono-oxydase A (MAO-A) et de la mono-oxydase B (MAO-B).

À la stricte condition que leurs propriétés d'interaction *in vivo* avec leurs cibles protéiques aient été préalablement vérifiées, ces radiotraceurs permettent, par exemple, de caractériser (voire de quantifier) l'état fonctionnel du système DAergique chez un sujet vivant normal ou pathologique. La sensibilité de cette méthode est telle, qu'elle peut amener à détecter des déficits biochimiques significatifs chez des sujets non symptomatiques, ne présentant pas encore de signes moteurs ou cognitifs. C'est notamment le cas du marqueur <sup>18</sup>F-fluoro-L-DOPA. La fixation de ce traceur, substrat de

**Tableau II / Principaux radiotraceurs TEP utilisés dans la maladie de Parkinson.**

Traceur	Localisation	Cible moléculaire	Abréviation cible	Interprétation
<sup>18</sup> F-L-DOPA	Présynaptique	Amino-acide-décarboxylase	AADC	Biosynthèse de la dopamine
<sup>18</sup> F-CFT / <sup>18</sup> F-cocaine	Présynaptique	Transporteur de la dopamine (DA)	DAT	Système présynaptique membranaire de recapture de la DA
<sup>18</sup> F-(+)DTBZ	Présynaptique	Transporteur vésiculaire de la DA	VMAT2	Système de recapture de la DA au sein des vésicules synaptiques
<sup>11</sup> C-nomifensine / <sup>11</sup> C-befloxatone	Fente synaptique	Mono-amine oxydase de type A	MAO-A	Enzyme de dégradation extracellulaire de la DA
<sup>11</sup> C(L)-deprenyl	Fente synaptique	Mono-amine oxydase de type B	MAO-B	Enzyme de dégradation extracellulaire de la DA, marqueur astrocytaire
<sup>11</sup> C-SCH 23390 / <sup>11</sup> C-NNC 756 / <sup>11</sup> C-NNC 112	Post-synaptique	Récepteur DAergique de type 1	D1-R	Récepteurs post-synaptiques DAergiques (striatal & extrastriatal)
<sup>18</sup> F-fallypride	Pré- et post-synaptique	Récepteur DAergique de type 2	D2-R	Récepteurs DAergiques pré- (autorécepteurs) et post-synaptiques
<sup>11</sup> C-PHNO	Post-synaptique	Récepteur DAergique de type 3	D3-R	Récepteurs post-synaptiques DAergiques

l'AADC, se faisant proportionnellement à la quantité et/ou à l'activité catalytique de l'enzyme, celle-ci fournit des informations sur la densité locale en fibres DAergiques et/ou sur leur niveau d'activité intrinsèque. Comparée au niveau de fixation chez un animal normal, la liaison spécifique de ce traceur chez le singe traité par le MPTP (une neurotoxine ciblant préférentiellement les neurones DAergiques) est donc fortement diminuée, au prorata du niveau de dégénérescence des neurones DAergiques.

### Marqueurs de la neuro-inflammation

Si jusqu'à présent la recherche clinique s'est appliquée à rechercher des traitements capables de diminuer la sévérité des signes cliniques chez les patients (traitements symptomatiques), la recherche actuelle vise à identifier des molécules ou des stratégies en mesure de ralentir (*disease-modifiers*), voire de bloquer (neuroprotecteurs), l'évolution de la

maladie, ou encore de renforcer/exacerber les mécanismes de récupération/compensation naturels des neurones atteints par la neuro-dégénérescence. Dans ce nouveau contexte, une difficulté majeure est de pouvoir détecter (et si possible quantifier de manière absolue) un déficit fonctionnel dans la phase prodromale (précédant l'apparition des symptômes) de la maladie. Détecter la pathologie à ce stade très précoce, c'est-à-dire encore associée à des pertes neuronales relativement limitées, ouvrirait de fait une fenêtre thérapeutique jamais égalée. Parmi les marqueurs précoces possibles (outre les marqueurs de la neurotransmission DAergique), la recherche actuelle s'intéresse aux marqueurs de la neuro-inflammation, un phénomène d'activation des cellules gliales intimement associé à la souffrance neuronale et qui, dans la plupart des pathologies neurodégénératives, précède la disparition *per se* des neurones.

Depuis une quinzaine d'années, des marqueurs de la neuro-inflammation appartenant à plusieurs familles chimiques différentes ont été synthétisés et testés au CEA-SHFJ et CEA-MIRcen\* dans différents modèles animaux. Récemment, un de ces radiotraceurs, le  $^{18}\text{F}$ -DPA714, a été sélectionné pour des applications cliniques. Chez des patients atteints de MP, une fixation augmentée est observée dans la substance noire *pars compacta* à un stade « Parkinson *de novo* » correspondant à l'apparition des premiers symptômes moteurs.

## ● Maladie de Huntington

### Mesure de l'atrophie du noyau caudé

L'emploi de l'imagerie dans la MH débute dans les années 1980 avec l'utilisation du scanner à rayons X, rapidement remplacé par l'IRM T1 et l'IRM T2 pour mesurer l'atrophie du noyau caudé, une des composantes anatomiques du striatum. Ces premières tentatives ont permis de confirmer, du vivant du malade, qu'une atrophie sévère du striatum se produisait, y compris à des stades relativement précoces de la maladie. Des études plus récentes montrent que la mesure par IRM de l'atrophie du noyau caudé est l'une des mesures à notre disposition afin de différencier des sujets sains et des patients MH présymptomatiques. Cette méthode permet également de suivre la progression de la neurodégénérescence. L'utilisation d'un index combinant la mesure de l'atrophie du noyau caudé et de certaines aires corticales est actuellement préconisée dans des études cliniques recherchant un effet neuroprotecteur.

### Autres marqueurs de l'atteinte dégénérative

- Des marqueurs ont été utilisés pour détecter et suivre le décours de la maladie comme, par exemple, le  $^{18}\text{F}$ -fluoro-déoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Les premières études TEP utilisant ce marqueur du métabolisme glucidique datent des années 1980-85 et montraient

déjà l'intérêt de cette approche d'imagerie pour identifier la distribution régionale des atteintes métaboliques précoces chez les patients MH, identifiant un hypométabolisme au niveau du striatum (noyau caudé, putamen) permettant de différencier des patients MH asymptomatiques d'une population de sujets normaux appariés en âge. Par la suite, le même traceur a été utilisé pour suivre le décours de la maladie et étudier la corrélation existant entre la diminution du métabolisme régional du glucose et la sévérité des symptômes observés. Ceci a notamment permis d'observer que la diminution du métabolisme du glucose dans le striatum et dans différentes aires corticales est corrélée à la sévérité des symptômes cliniques (la chorée pour le striatum et la démence pour le cortex cérébral fronto-pariétal et le cortex temporo-occipital).

- D'autres marqueurs, plus spécifiques des types cellulaires impliqués dans l'atteinte dégénérative du striatum, ont été également utilisés tels que des marqueurs des récepteurs DAergiques D1 et D2. Ces récepteurs sont principalement localisés sur le soma et les dendrites des neurones épineux de taille moyenne du striatum, ceux qui dégèrent le plus tôt dans cette structure. Néanmoins, les récepteurs D2 sont aussi en partie localisés sur les fibres présynaptiques DAergiques striatales, ce qui doit être pris en compte dans l'interprétation des données observées. Parmi les radiotraceurs les plus utilisés, on retrouve le  $^{11}\text{C}$ -raclopride, un antagoniste des récepteurs D2/D3 et le  $^{11}\text{C}$ -SCH23390, un marqueur des récepteurs D1. De manière intéressante, il existe une corrélation entre la diminution de la fixation spécifique D1 et D2 et la durée de la maladie.
- Afin de disposer d'un marqueur précoce des lésions intervenant dans la MH, des marqueurs spécifiques des neurones GABAergiques de taille moyenne du striatum (premières cellules affectées par la

\* Service hospitalier Frédéric-Joliot d'Orsay et *Molecular Imaging Research Center* de Fontenay-aux-roses, deux centres d'imagerie du commissariat à l'énergie atomique (CEA).

maladie) ont été recherchés. C'est ainsi que récemment, des marqueurs de l'enzyme phosphodiesterase 10 (PDE10A), une enzyme fortement enrichie dans cette population cellulaire, ont été développés et testés pour leur capacité à distinguer des sujets normaux et des porteurs sains de la mutation HD. Deux radiotraceurs, le  $^{11}\text{C}$ -IMA107 et le  $^{18}\text{F}$ -MNI659, ont en effet montré qu'ils pouvaient être des marqueurs très sensibles et font actuellement l'objet d'actives validations cliniques.

### Marqueurs de la neuro-inflammation

Enfin, à l'instar des traceurs de la neuro-inflammation utilisés pour la MP, les marqueurs de la microglie activée tels que le  $^{11}\text{C}$ -DPA714 ou le  $^{11}\text{C}$ -PK11195 sont actuellement testés pour documenter la réponse inflammatoire chez les patients MH.

## ● Maladie d'Alzheimer

L'utilisation de l'imagerie dans la MA débute également dans les années 1980 avec l'emploi de l'IRM T1 et de l'IRM T2 pour la détection de lésions de la substance blanche en relation avec les signes de démence notés chez les patients. Le caractère peu spécifique des lésions observées et le développement de l'imagerie  $^{18}\text{F}$ -FDG TEP a permis d'étudier à différents stades de la maladie la distribution régionale de l'hypométabolisme du glucose. Ces études TEP ont mis en évidence pour la première fois que la distribution intracérébrale de l'hypométabolisme du glucose se superposait aux atteintes pathologiques et neurochimiques caractéristiques de la MA. Ces premières études menées avec les outils d'imagerie du moment ne permettaient pas d'appréhender de manière spécifique, ni le processus dégénératif, ni même le système de neurotransmission impliqué.

Les années 1990 voient les premières mesures de l'atrophie de l'hippocampe par imagerie IRM et la visualisation des pertes de substance grise corticale, plus particulièrement dans le cortex temporal. L'utilisation de l'imagerie TEP a amené alors à mettre en

évidence une baisse du métabolisme glucidique restreinte à certaines aires corticales dont le cortex frontal, le cortex sensorimoteur, le cortex temporal et le cortex pariétal. En parallèle, le développement de nouveaux radiotraceurs spécifiques des récepteurs cholinergiques (Tableau III) nicotiniques (comme la  $^{11}\text{C}$ -nicotine) ou muscariniques (comme le  $^{11}\text{C}$ -NMBP) a révélé une diminution de fixation spécifique chez les patients MA et a confirmé ainsi, *in vivo*, l'atteinte de la neurotransmission cholinergique dans cette pathologie. L'utilisation d'un marqueur du transport vésiculaire de l'acétylcholine, le  $^{123}\text{I}$ -iodobenzovesamicol (IBVM), a par la suite permis de confirmer l'existence de diminutions de fixation spécifique de l'ordre de 30 % dans l'ensemble du cortex cérébral et de l'hippocampe chez les patients avec un âge de début de maladie inférieur à 65 ans, la baisse de fixation spécifique étant restreinte au cortex temporal et à l'hippocampe chez les patients avec un début de maladie supérieur à 65 ans. Ces observations *princeps* des années 1990 confirmaient les observations réalisées *post-mortem* chez les patients, suggérant que l'atteinte fonctionnelle dans cette pathologie débute dans le complexe hippocampe-cortex entorhinal avant de se propager à l'ensemble du cortex cérébral. De même, l'utilisation de marqueurs sérotoninergiques tels que la  $^{18}\text{F}$ -setoperone démontre la perte de récepteurs sérotoninergiques au niveau cortical chez les patients MA.

Les premières études portant sur les marqueurs d'agrégats protéiques et la découverte de radiotraceurs capables d'interagir avec des structures amyloïdes ( $^{18}\text{F}$ -FDDNP,  $^{11}\text{C}$ -PIB) remontent aux années 2000. Aujourd'hui, ce domaine est l'objet des recherches les plus actives avec, en particulier, l'objectif d'identifier des marqueurs sélectifs pour les différentes structures amyloïdes rencontrées dans la MA (plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires) mais aussi dans les autres protéinopathies (corps de Lewy, corps de Pick, etc.). On dénombre actuellement plus d'une vingtaine de radiotraceurs en essai clinique,

potentiels traceurs spécifiques de l'amyloïde bêta A4 et des agrégats de tau (Tableau III). En parallèle, de nombreuses avancées méthodologiques dans le domaine de l'IRM morphométrique ont conduit à développer des méthodes quantitatives d'analyse

du complexe hippocampal et d'autres aires corticales. Ces méthodes permettraient, si un traitement neuroprotecteur devenait disponible, de disposer d'un index mesurable capable d'en suivre le degré d'efficacité sur l'évolution de la maladie.

**Tableau III / Principaux radiotraceurs TEP utilisés dans la maladie d'Alzheimer.**

Traceur	localisation	Cible moléculaire	Abréviation cible	Interprétation
<sup>18</sup> F-FDG	Synaptique, corps cellulaire	Hexokinase	Hexo	Métabolisme glucidique
<sup>11</sup> C-NMBP	Cortical et striatal	Récepteurs cholinergiques muscariniques	Mu-R	
<sup>11</sup> C-nicotine	Cortical et striatal	Récepteurs cholinergiques nicotiques	Ni-R	
<sup>18</sup> F-setopérone	Post-synaptique	Récepteur sérotoninergique type 2	5HT2-R	Marquage cortical et striatal
<sup>11</sup> C-PIB	Plaques amyloïdes	Peptide bêta A4	Bêta-A4	Charge amyloïde
<sup>11</sup> C-FDDNP	Plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires	Peptide bêta A4, agrégats tau	Bêta-A4, Tau NFT	Charge amyloïde, dégénérescence neurobrillante
<sup>18</sup> F-AV-1451	Dégénérescences neurofibrillaires	Tau agrégé	NFT-Tau	
<sup>18</sup> F-THK523	Dégénérescences neurofibrillaires	Tau agrégé	NFT-Tau	
<sup>18</sup> F-MK-6240	Dégénérescences neurofibrillaires	Tau agrégé	NFT-Tau	
<sup>18</sup> F-RO-948	Dégénérescences neurofibrillaires	Tau agrégé	NFT-Tau	
<sup>18</sup> F-PI2620	Dégénérescences neurofibrillaires	Tau agrégé	NFT-Tau	

### Autres applications cliniques

Outre l'utilisation de l'imagerie dans les maladies neurodégénératives décrites précédemment, l'imagerie cérébrale (IRM, IRMf, TEP) a été très largement utilisée pour étudier le fonctionnement normal et pathologique du cerveau. Parmi les applications visant à étudier le fonctionnement cérébral normal, citons les études d'activation cérébrale par IRM BOLD qui offre la possibilité d'identifier les régions cérébrales impliquées dans des tâches motrices ou cognitives simples et les approches IRM de *resting state* qui visent au contraire à comprendre comment s'organise l'activité cérébrale « de base », c'est-à-dire au repos, en l'absence de toute tâche spécifique.

Les centres d'intérêt de l'imagerie cérébrale portent aussi sur l'étude des différents états de conscience (en relation avec les différents niveaux de vigilance : veille, sommeil, anesthésie, coma, état végétatif) et, plus généralement, sur la compréhension et l'identification des mécanismes cérébraux de la conscience. L'ensemble de ces études conduit à des applications cliniques nombreuses, en particulier pour identifier et caractériser les atteintes fonctionnelles associées à diverses situations accidentelles comme des traumatismes crâniens, des hémorragies cérébrales focales ou encore dans certaines maladies pour lesquels des troubles de la communication

sont présents (autisme, schizophrénie). Les autres applications de l'imagerie cérébrale portent sur la détection des pathologies vasculaires, l'épilepsie, l'oncologie, les maladies infectieuses. D'une manière générale, l'utilisation de l'imagerie répond principalement à trois attentes des cliniciens : un premier besoin de caractérisation, de

localisation et, si possible, de quantification de l'atteinte lésionnelle chez le patient ; un second besoin « clinique » permettant possiblement d'affiner un diagnostic et/ou de proposer un pronostic ; enfin, une troisième attente correspond à celle de disposer d'un outil objectif (si possible quantitatif) d'évaluation des traitements.

## POUR ALLER PLUS LOIN

En dehors des applications médicales illustrées ci-dessus, l'imagerie cérébrale est également un outil essentiel à une meilleure compréhension de l'organisation anatomique et fonctionnelle du cerveau normal. Le cerveau étant « par construction » un organe très protégé par une enveloppe osseuse et placé derrière une barrière hémato-encéphalique imperméable à la plupart des molécules circulant en périphérie, son étude en est rendue particulièrement complexe du vivant du sujet. Les techniques d'imagerie décrites précédemment offrent la capacité d'appréhender *in vivo* l'organisation anatomique fine mais aussi le fonctionnement normal du cerveau, en réponse à des stimuli contrôlés. Par exemple, l'IRM de diffusion, qui repose sur les principes de base de l'IRM, peut mettre en évidence le déplacement des molécules d'eau présentes au contact des fibres nerveuses. L'analyse de ces déplacements qui se font principalement dans le sens des fibres nerveuses permet ainsi de reconstituer le réseau de fibres nerveuses

à l'intérieur du cerveau avec une plus grande facilité que les méthodes *post-mortem* jusque-là utilisées. De même, de très importantes évolutions technologiques ont conduit à développer des aimants à très hauts champs (7T et plus) autorisant une très haute résolution spatiale (de l'ordre de 0,1 mm). Ces méthodes permettent aujourd'hui d'appréhender *in vivo* l'organisation anatomique fine de sous-structures cérébrales, comme le complexe hippocampal, impliquées dans le processus de mémorisation normal ou pathologique (comme dans la MA). En parallèle de ces développements d'imagerie anatomique, l'imagerie fonctionnelle par TEP est également à la croisée des chemins avec des développements de radiotraceurs innovants capables de renseigner sur le fonctionnement normal et pathologique des synapses neuronales. L'imagerie cérébrale, hier objet de recherche et de développement technologique, est aujourd'hui devenu un outil incontournable de recherche clinique au service des malades.

## BIBLIOGRAPHIE

Matsuda H, Shigemoto Y, Sato N. Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET. *Jpn J Radiol* 2019 ; 37 : 735-74.

Filippi M, Spinelli EG, Cividini C, Agosta F. Resting state dynamic functional connectivity in neurodegenerative conditions: A review of magnetic resonance imaging findings. *Front Neurosci* 2019 ; 13 : 657.

Sala A, Perani D. Brain molecular connectivity in neurodegenerative diseases: Recent advances and new

perspectives using positron emission tomography. *Front Neurosci* 2019 ; 13 : 617.

Perani D, Iaccarino L, Lammertsma AA, et al. ; IMBI Project. A new perspective for advanced positron emission tomography-based molecular imaging in neurodegenerative proteinopathies. *Alzheimers Dement* 2019 ; 15 : 1081-103.

Wang YT, Edison P. Tau imaging in neurodegenerative diseases using positron emission tomography. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019 ; 19 : 45.