



Università Campus Bio-Medico di Roma

Corso di dottorato di ricerca in Scienza della Plasticità d'Organo e
Rigenerazione tissutale per il Recupero funzionale
XXIV ciclo anno 2009

**IDENTIFICAZIONE DI FENOMENI DI RIPARAZIONE
TISSUTALE E DI POTENZIALE RECUPERO
FUNZIONALE NELLE PATOLOGIE DELL' APPARATO
DENTARIO E DEL CAVO ORALE IN RISONANZA
MAGNETICA AD ALTO CAMPO**

Chiara Gaudino

Coordinatore
Prof. Raffaele Antonelli Incalzi

Tutore
Prof. Bruno Beomonte Zobel

Prof. Dr. med. Stefan Rohde

29 Maggio 2012

INDICE GENERALE

I) Imaging in Risonanza Magnetica ad alto campo dell'apparato dentario

- Introduzione	pag. 3
- Studi sperimentali preliminari su modello animale	pag. 10
• Materiali e metodi	pag. 10
• Risultati	pag. 14
- Imaging in volontari sani ed inizio di uno studio clinico	pag. 20
• Materiali e metodi	pag. 20
• Risultati preliminari	pag. 23
- Discussione	pag. 28

II) Studi di perfusione in Risonanza Magnetica ad alto campo in pazienti con storia di neoplasia del cavo orale

- Introduzione	pag. 33
- Materiali e metodi	pag. 37
- Risultati preliminari	pag. 40
- Discussione	pag. 46

Bibliografia	pag. 49
---------------------	---------

I) Imaging in Risonanza Magnetica ad alto campo dell'apparato dentario

Introduzione:

Nella pratica clinica l'imaging delle patologie dell'apparato dentario viene in genere eseguito per mezzo della radiologia tradizionale (tecnica ortopantomografica o radiografica endorale) (RX) (1-3), della multi-detector CT (MDCT) (1, 4-6) o della cone-beam CT (CBCT) (1, 7-10). Le immagini di radiologia tradizionale, in quanto bidimensionali, sono limitate dalla sovrapposizione di strutture ossee complesse (**Fig. 1**); la MDCT e la CBCT permettono una visualizzazione tridimensionale della regione maxillo-faciale e risultano eccellenti nello studio delle strutture ossee (**Fig. 2 e 3**), ma sono fortemente limitate nella valutazione dei tessuti molli e delle strutture di sostegno dell'apparato dentario, quali il cemento, lo spazio parodontale e la gengiva (11). Le tecniche di tomografia computerizzata (TC) non permettono dunque una diagnosi precoce di patologie infiammatorie o neoplastiche di tali tessuti; così per esempio l'identificazione certa di processi infiammatori dello spazio parodontale è possibile in TC solo nelle fasi avanzate attraverso il riassorbimento del tessuto osseo periradicolare.

La Risonanza Magnetica (RM) potrebbe rappresentare, grazie alla sua eccellente visualizzazione dei tessuti molli e all'elevata sensibilità nell'identificazione dell'edema, un utile mezzo di completamento diagnostico in pazienti affetti da alterazioni di tali tessuti. Alcuni lavori scientifici hanno messo in evidenza la possibile applicazione della RM in patologie dell'apparato dentario (12-15). Il potenziale ruolo della RM non consiste solo in una diagnosi più precoce, ma anche nella possibilità di rilevare molto più precocemente fenomeni di riparazione tissutale in seguito a terapia o essere utile nel guidare l'iter terapeutico, permettendo di selezionare quei pazienti con una maggiore probabilità di recupero funzionale o di rigenerazione tissutale in risposta alle diverse terapie.



Figura 1: La radiografia ortopanoramica, in quanto immagine bidimensionale, risulta limitata dalla sovrapposizione delle diverse strutture ossee.

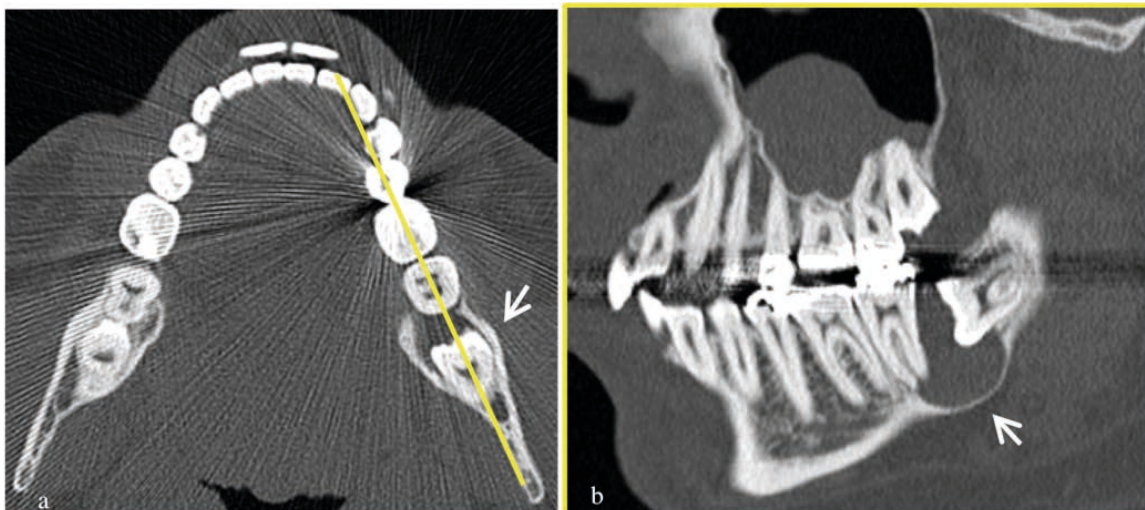


Figura 2: Immagine MDCT assiale (a) e ricostruzione sagittale lungo l'asse dell'emimandibola sinistra (b) in paziente con voluminosa cisti follicolare (freccia) attorno alla corona del dente 38 non eretto ed orientato orizzontalmente. Eccellente visualizzazione in TC delle strutture ossee.

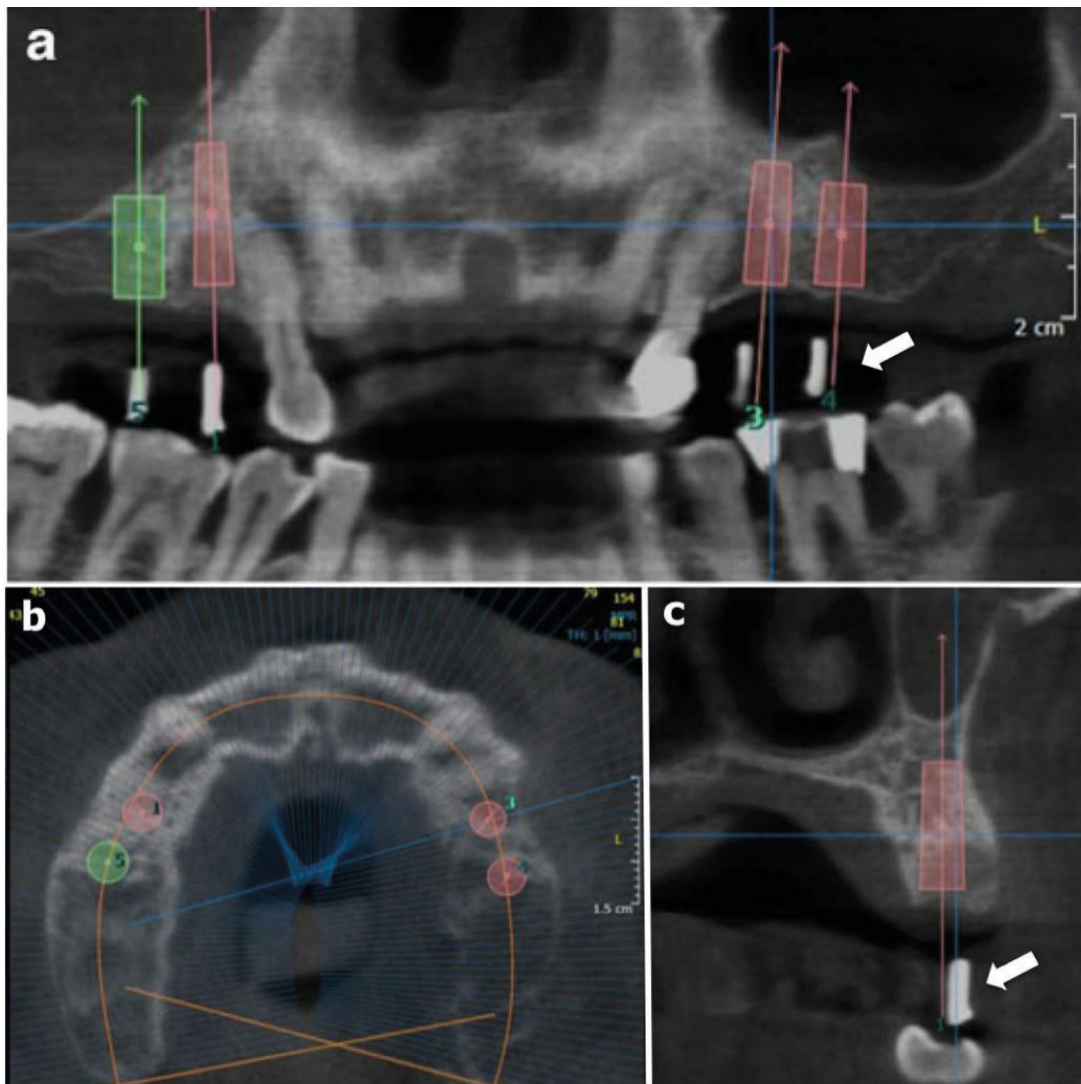


Figura 3: Immagini CBCT acquisite per la pianificazione pre-implantologica: l'acquisizione è stata eseguita in presenza di protesi con reperi radiopachi (freccette) per individuare la posizione esatta dei futuri impianti dentari: (a) ricostruzione panoramica ottenuta tracciando la linea arancione sulle immagini assiali (b); (c) Ricostruzioni coronali lungo la porzione sinistra dell'osso mascellare. (Vandenberghe B et al. Eur Radiol 2010; 20:2637-2655).

La RM risulterebbe particolarmente interessante nei:

- Pazienti con lesioni paro-endodontali
- Pazienti con lesioni ossee litiche periapicali
- Pazienti con storia di recente trauma dentario o di trapianto dentario autologo

- Pazienti con lesioni paro-endodontali:

La patologia parodontale è un processo morboso cronico, ad andamento ciclico che determina progressivamente la distruzione dei tessuti parodontali, quali la gengiva, il legamento alveolo-dentale situato nello spazio parodontale, il cemento e l'osso alveolare. Dopo la carie costituisce per frequenza la seconda patologia del cavo orale e riconosce una patogenesi multifattoriale (fattori genetici, malattie dismetaboliche come il diabete, malattie disendocrine come l'iperparatiroidismo, scarsa igiene orale, tabagismo, malocclusioni). E' tra le più diffuse infiammazioni croniche dell'uomo e la causa principale di perdita di elementi dentari. Forme severe di parodontopatia si presentano negli Stati Uniti con una prevalenza del 16%-32% negli adulti tra i 40 e i 50 anni e con una prevalenza del 31%-39% negli adulti di età superiore ai 65 anni (16, 17), trattandosi dunque di una causa importante di morbidità. La patologia parodontale, causata primariamente dalla placca dentaria e dal tartaro, inizia con una flogosi gengivale, che cronicizzandosi può estendersi allo spazio parodontale con distruzione del legamento parodontale e dell'osso alveolare, cui fa seguito la formazione delle cosiddette "tasche radicolari" (**Fig. 4**). Le tasche radicolari sono patognomoniche della malattia parodontale e consistono nell'approfondimento patologico del solco gengivo-dentario. Un problema diagnostico e terapeutico importante si presenta nei pazienti con lesioni paro-endodontali, in cui l'infiammazione è estesa sia nello spazio parodontale che all'interno delle radici dentarie nella camera pulpare, in comunicazione attraverso il forame apicale. Clinicamente non è possibile distinguere se il processo abbia avuto inizio da un'infezione della camera pulpare o dello spazio parodontale, aspetto importante essendo il trattamento diverso a seconda della sede iniziale del focus. Nella pratica clinica si procede con una terapia endocanalare empirica valutandone l'efficacia sulla base della rigenerazione dell'osso alveolare, identificabile in RX in genere a 5-6 mesi dal trattamento, secondo l'età del paziente. Si preferisce iniziare con la terapia endodontica, perché il *courettage* parodontale, nell'eliminare il materiale infiammatorio dalle tasche radicolari, andrebbe anche a distruggere molti elementi cellulari con

potenziale di rigenerazione (fibroblasti); al *courettage* si procede poi in quei pazienti “non responder” alla terapia endocanalare, essendo evidentemente il focus parodontale.

Essendo la RM molto sensibile nell'identificazione di fenomeni edematosi/infiammatori dei tessuti molli (iperintensità di segnale in T2 e potenziamento dopo la somministrazione di mezzo di contrasto paramagnetico ev.), potrebbe evidenziare più precocemente fenomeni riparativi a livello parodontale in seguito alla terapia endocanalare. Si riuscirebbe così da un lato ad identificare prima i pazienti “non responder”, che potrebbero essere sottoposti più precocemente e, quindi, con maggior probabilità di successo al trattamento parodontale, dall'altro i pazienti “responder”, in cui il *courettage* va assolutamente evitato. Ovviamente ottimale sarebbe se la RM riuscisse a distinguere fin dall'inizio tra un focus dentario e uno parodontale.

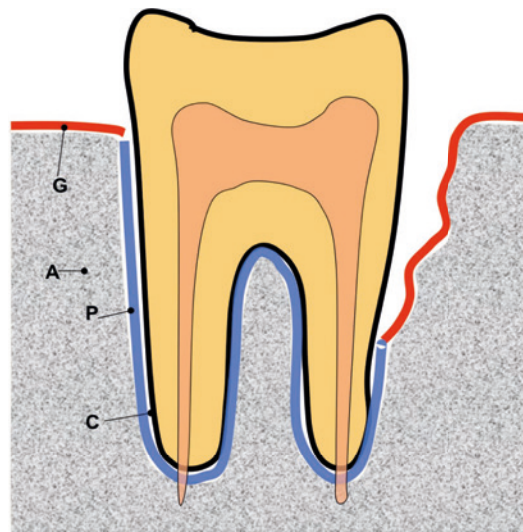


Figura 4: Rappresentazione schematica di un elemento dentario con a sinistra l'anatomia normale dei tessuti di sostegno (C: cemento; P: spazio parodontale in cui è contenuto il legamento alveolo-dentale; A: osso alveolare; G: gengiva) e nella parte destra una rappresentazione schematica di una parodontopatia severa con diffuso riassorbimento dell'osso alveolare e formazione di una tasca radicolare.

- Pazienti con lesioni ossee litiche periapicali:

I granulomi e le cisti periapicali non sono distinguibili nelle tecniche radiografiche o di TC, presentandosi in genere entrambe come lesioni litiche dell'osso alveolare, ben circoscritte, in prossimità dell'apice radicolare (**Fig. 5**). La diagnosi differenziale è importante, essendo il trattamento diverso. I granulomi sono lesioni floride causate da diffusione di un'infezione della camera pulpare all'osso periapicale; la terapia è dunque endodontica. Le cisti periapicali rappresentano l'evoluzione dei granulomi, qualora l'infiammazione persista a lungo. La lesione granulomatosa va infatti incontro ad una degenerazione cistica con formazione al suo interno di una raccolta fluida circondata da un epitelio stratificato e da fibre connettivali dense. Nel caso di una lesione cistica il trattamento consiste nella resezione della radice. Anche nel caso delle lesioni periapicali si procede clinicamente *ex adiuvantibus*, osservando la risposta alla terapia endocanalare.

La RM potrebbe permettere la diagnosi differenziale o far propendere maggiormente verso una di queste due tipologie di lesioni periapicali sulla base dell'intensità di segnale in T1 e in T2 e del comportamento delle lesioni dopo la somministrazione di mezzo di contrasto ev. Si potrebbero quindi selezionare quei pazienti con una maggiore probabilità di *restitutio ad integrum* dell'osso alveolare secondaria a terapia endocanalare.

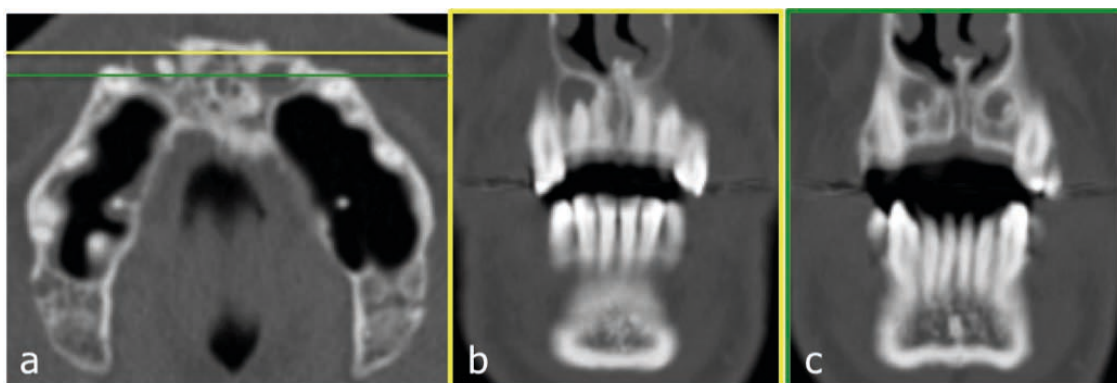


Figura 5: Immagini MDCT assiali (a) e ricostruzioni coronali (b; c) in paziente con lesioni litiche periapicali a livello degli elementi dentari 12 e 22. In TC non è possibile distinguere se si tratti di lesioni cistiche o di granulomi.

- Pazienti con storia di recente trauma dentario o di trapianto dentario autologo:

Nella pratica clinica è difficile stimare il potenziale di recupero funzionale di un elemento dentario traumatizzato o trapiantato, dipendendo dalla vascolarizzazione o rivascolarizzazione della polpa dentaria. Il test di sensibilità al caldo e al freddo che in genere viene utilizzato per valutare la vitalità degli elementi dentari, non è attendibile dopo un trauma o un trapianto dentario. In genere si preferisce dunque in questi pazienti un atteggiamento osservazionale, rischiando però, in caso di mancata perfusione, l'anchilosi o il riassorbimento della radice e quindi l'infezione. Andando a valutare, in base al potenziamento dopo la somministrazione di mezzo di contrasto ev., l'irrorazione della polpa dentaria nelle radici del dente traumatizzato o trapiantato, la RM potrebbe permettere la selezione di quei pazienti con una maggiore probabilità di recupero funzionale, in cui il rischio di un atteggiamento osservazionale sarebbe giustificato.

Lo scopo del nostro studio è dunque quello di valutare l'applicabilità della RM nell'imaging dei denti, di confrontarne le immagini con metodiche di MDCT e di CBCT e di valutarne gli effettivi vantaggi nell'imaging dentario.

Studi sperimentali preliminari su modello animale:

Inizialmente sono stati svolti studi sperimentali preliminari su preparati di mandibola suina sia per l'ottimizzazione di sequenze dedicate sia per valutare l'effettiva capacità della RM di visualizzare le diverse strutture anatomiche dell'apparato dentario [1] e per confrontare la qualità delle immagini con acquisizioni MDCT e CBCT [2].

MATERIALI E METODI:

- Preparazione delle mandibole suine:

Per gli studi sperimentali sono state utilizzate quattro emi-mandibole suine fresche, ricoperte dalla gengiva e dai tessuti molli adiacenti. Sono stati scelti preparati suini per le dimensioni degli elementi dentari simili a quelle dei denti umani. A fine di rendere più oggettivo il confronto dell'accuratezza e della qualità d'immagine tra RM, MDCT e CBCT, sono stati apportati con trapano dentale (Pilot Bit 8924-M, Straumann, Basel, Switzerland) nella porzione anteriore dei preparati sei difetti ossei circolari, di diverso diametro e profondità (**Fig. 6**). Le dimensioni esatte dei difetti ossei sono state misurate per mezzo di una sonda (accuratezza di 0,1 mm) e sono risultate le seguenti: (diametro x profondità) 0,22 x 0,6 cm; 0,22 x 0,8 cm; 0,22 x 1,0 cm; 0,28 x 0,5 cm; 0,28 x 0,8 cm e 0,28 x 1,0 cm. I difetti ossei sono stati riempiti con una sostanza gelatinosa di clorexidina di gluconato al 1% per renderli meglio visibili in RM. Al fine di ricreare i rapporti anatomici fisiologici, la gengiva è stata dunque riadagiata sull'osso alveolare e suturata con un filo in poliestere (3.0 Ethibond Excel, Ethicon GmbH, Nordstedt, Germany).

Gli esami di RM, MDCT e CBCT sono stati eseguiti entro 10 ore dalla preparazione delle emimandibole suine.

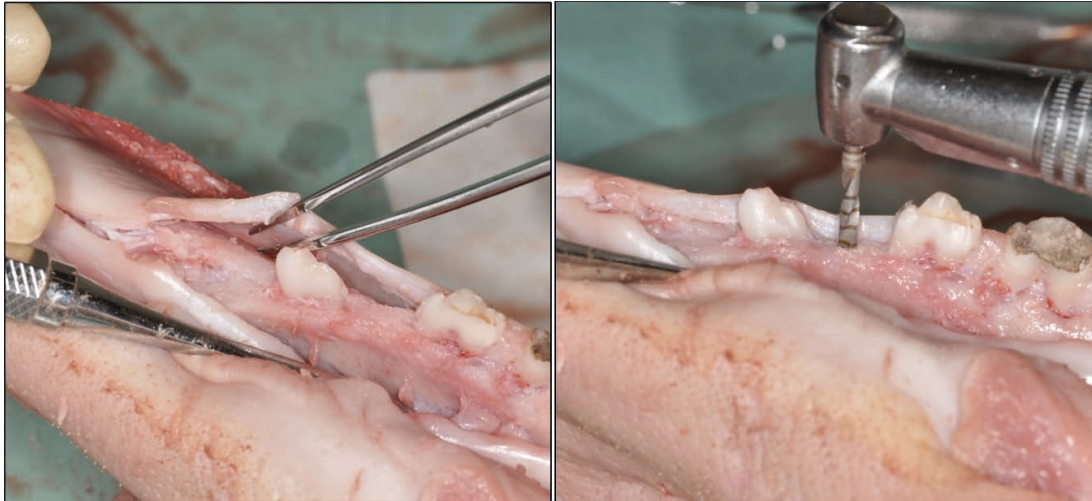


Figura 6: Preparazione delle mandibole suine e creazione dei difetti ossei: dopo incisione longitudinale la gengiva è stata prudentemente scollata con esposizione dell'osso alveolare. Nella porzione edentula anteriore di ogni mandibola sono stati creati uno o due difetti ossei. Per ottenere un migliore contrasto in RM i difetti ossei sono stati riempiti con un gel di clorexidina. Infine la gengiva è stata riadagiata sui difetti ossei in modo tale da reinstaurare una situazione anatomica fisiologica. (Gaudino C et al. Eur Radiol (2011) 21;2575-2583)

- Imaging di Risonanza Magnetica ad alto campo:

L'imaging RM è stato eseguito con un macchinario ad alto campo (3 Tesla) (Tim Trio, Siemens, Erlangen, Germany) utilizzando una bobina di superficie a 8 canali (Multifunction coil-CPC, NORAS, Höchberg, Germany). La bobina, costituita da due elementi a 4 canali ciascuno, permette, posizionando i due elementi uno di fronte l'altro, un imaging parallelo ad elevata risoluzione. Ai due lati di ogni emi-mandibola, posizionata orizzontalmente sul lettino RM, sono stati fissati i due elementi della bobina, posti frontalmente uno rispetto all'altro (**Fig. 7**). Un'elevata risoluzione spaziale è stata raggiunta utilizzando una sequenza 3D-T2-TSE (TR/TE 750/123; slice thickness 0,6 mm; distance factor 50%; field of view [FOV] 120 mm; matrix 512 x 256; voxel dimensions 0,2 x 0,2 x 0,6 mm) e una sequenza T1-SE (TR/TE 680/13; slice thickness 2 mm; distance factor 0%; FOV 105 mm; matrix 576 x 230; voxel dimensions 0,2 x 0,2 x 2 mm). Entrambe le sequenze sono state acquisite secondo un piano assiale, perpendicolare alle radici dentarie.

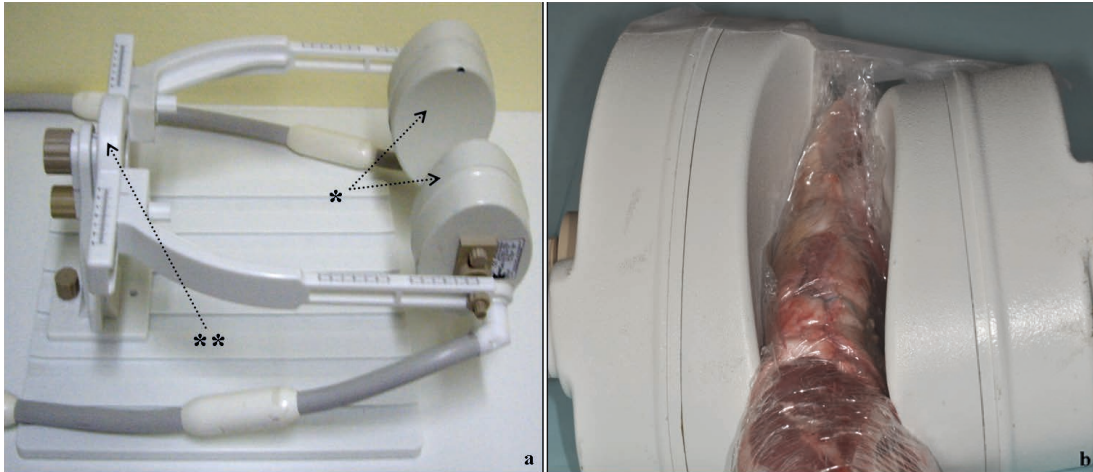


Figura 7: Posizionamento dell'emi-mandibola e della bobina di superficie a 8-canali: (a) la bobina consiste di due elementi a 4 canali ciascuno (*) e da una struttura di sostegno flessibile (**). (b) I due elementi a 4 canali sono stati fissati ai due lati a diretto contatto del preparato, orientati parallelamente all'asse maggiore dell'emi-mandibola e frontalmente uno rispetto all'altro, in modo tale da rendere possibile un imaging parallelo ad alta risoluzione. (Gaudino C et al. Eur Radiol (2011) 21;2575-2583)

- Acquisizione d'imaging di Multi-Detector CT:

L'imaging TC è stato eseguito con un macchinario multi-detettore (Somatom Sensation® 16, Siemens, Erlangen, Germany) con tecnica spirale ad alta risoluzione (mA 80; kV 120; slice thickness 0,75 mm; reconstruction increment 0,5 mm; FOV 160 mm; matrix 512 x 512, voxel dimension 0,5 x 0,5 x 0,75 mm; window level setting H70h). Ogni emi-mandibola è stata posizionata verticalmente sul lettino TC per permettere un'acquisizione assiale, perpendicolare rispetto alle radici dentarie.

- Acquisizione d'imaging di Cone-Beam CT:

Le immagini di CBCT sono state acquisite con un tomografo computerizzato a fascio conico (NewTom 3G®, Quantitative Radiology, Verona, Italy) con tecnica volumetrica (mA 1-6, kV 110, slice thickness 0,4 mm, FOV 9", voxel dimensions 0,29 x 0,29 x 0,4 mm).

- Analisi delle immagini:

Le immagini di RM, di MDCT e di CBCT sono state esportate in formato DICOM su una stazione di *post-processing* (Leonardo, Siemens, Erlangen, Germany) e analizzate su un display a schermo piatto di 19", a cristalli liquidi (matrix 1280 x 1024, DSC 1907-D, Conrac GmbHWeikersheim, Germany) utilizzando un software di ricostruzione multiplanare (MPR) (3D, Siemens, Erlangen, Germany).

Per analizzare la qualità d'imaging due neuroradiologi, con più di 6 anni di esperienza di radiologia dentaria, hanno valutato in cieco le immagini RM, MDCT e CBCT nei tre piani ortogonali (assiale, sagittale e coronale) secondo i seguenti criteri:

Analisi semi-quantitativa:

Entrambi gli osservatori sono stati invitati ad identificare, a livello di tutte e quattro le radici dell'ultimo dente molare, nove strutture anatomiche, suddivise in "dentarie" (n=5) e dell' "apparato paradontale" (n=4), per un insieme di 16 radici dentarie per osservatore. La visibilità di ognuna delle strutture anatomiche è stata quantizzata utilizzando una scala semi-quantitativa a cinque punti (1=eccellente, 2=buona, 3=mediocre, 4=appena visibile, 5=non visibile) (11).

Le strutture anatomiche da identificare erano le seguenti:

- "Dentarie": radice dentaria, camera pulpare, dentina, giunzione cemento-smalto, forame apicale
- "Apparato paradontale": spazio paradontale, lamina dura, osso corticale e trabecolare.

Analisi quantitativa:

Entrambi i neuroradiologi sono stati invitati a misurare, in cieco, [1] il diametro assiale e [2] la profondità dei difetti ossei (n=6) su ogni acquisizione RM, MDCT e CBCT, utilizzando il tool di misurazione della stazione di *post-processing*.

- Analisi statistica dei dati:

I dati sono stati raccolti utilizzando il software Excel (Microsoft Office 2003). Le differenze statistiche tra variabili continue sono state valutate con il test “t di student”, mentre quelle dei dati categoriali (p.es. gli scores di visibilità) con il test “chi-quadrato” dopo aver dicotomizzato i dati di visibilità in due gruppi (“buona visibilità”-punteggio 1-2 e “visibilità non sufficiente”-punteggio 3-5). L'accordo tra i due valutatori è stato stimato utilizzando il coefficiente Kappa pesato. Le differenze sono state considerate statisticamente significative con un valore di alpha del 5% ($p < 0,05$).

RISULTATI:

- Analisi semi-quantitativa:

Nell'insieme la qualità delle immagini dei preparati di mandibola è risultata eccellente con tutte e tre le tecniche d'imaging (**Fig. 8 e 9**). L'accordo tra i due valutatori è risultato buono per la RM (weighted kappa $0,74 \pm 0,04$ [95% CI 0,67-0,81]) e moderato per la MDCT (weighted kappa $0,56 \pm 0,05$ [95% CI 0,46-0,65]) e la CBCT (weighted kappa $0,60 \pm 0,04$ [95% CI 0,52-0,68]).

Nelle **Fig. 10 e 11** sono illustrati gli score di visibilità delle diverse strutture anatomiche in RM, MDCT e CBCT.

Per quanto riguarda le strutture “dentarie” la migliore visibilità è stata riscontrata per le radici dentarie, la camera pulpare e la dentina, senza una differenza considerevole tra RM e MDCT (score medio tra 1,3 e $1,8 \pm 0,6$; $X^2 \leq 0,27^*$; $p \geq 0,61$ *con la correzione di Yates). La visibilità di tali strutture è risultata leggermente più bassa sulle immagini di CBCT (score medio tra 1,8 e $2,4 \pm 0,72$; $X^2 = 21,3$; $p < 0,001$ per la camera pulpare). La visibilità del forame apicale è moderata sia in RM, che in MDCT e in CBCT ($2,0 \pm 0,7$ versus $2,2 \pm 0,7$ versus $2,0 \pm 0,6$; $X^2 = 0,33$; $p = 0,6$). La giunzione cemento-smalto è risultata l'unica struttura con una migliore visualizzazione in CBCT e MDCT rispetto alla RM ($2,3-2,9 \pm 1,2$ versus $4,9 \pm 0,2$; $X^2 = 21,3-25$; $p < 0,001$).

Tutte le strutture dell' “apparato paradontale”, quali lo spazio paradontale, l'osso corticale e trabecolare, sono significativamente meglio visualizzabili sulle immagini RM rispetto a quelle MDCT o CBCT. Gli scores medi di visibilità

sono per la RM $1,4-2,2 \pm 0,6$, mentre per la MDCT e la CBCT $2,7-4,2 \pm 0,8$ ($X^2=23,6-64$; $p<0,001$). In RM è visualizzata con elevata accuratezza la lamina dura, una sottile struttura che separa lo spazio parodontale dall'osso alveolare ($1,5 \pm 0,7$); tale struttura non è visibile in MDCT e solo discontinuamente in CBCT (score medio $4,9-5,0 \pm 0,3$; $X^2=49,8$; $p<0,001$).

- Analisi quantitativa:

Le misurazioni dei difetti ossei sono state molto precise con tutte e tre le tecniche d'imaging (**Fig. 12**).

L'accuratezza delle misurazioni, espressa come deviazione assoluta e relativa rispetto alle reali dimensioni, va da 0 a 0,25 cm (media $0,05 \text{ cm} \pm 0,06$) per la RM, da 0 a 0,22 cm (media $0,05 \text{ cm} \pm 0,05$) per la MDCT e da 0 a 0,26 cm (media $0,06 \text{ cm} \pm 0,06$) per la CBCT ($p=n.s$), corrispondendo rispettivamente a una deviazione relativa da 0 a 25% (media $8,2\% \pm 6,7$) per la RM, da 0 a 22,5% (media $8,4\% \pm 5,2$) per la MDCT e da 0 a 32,5% (media $10,7\% \pm 6,8$) per la CBCT.

I dati dettagliati riguardo alle misurazioni assolute e alle deviazioni relative rispetto alle reali dimensioni di profondità e di diametro assiale dei difetti ossei sono riportate nella **tabella 1** e nella **Fig. 13**.

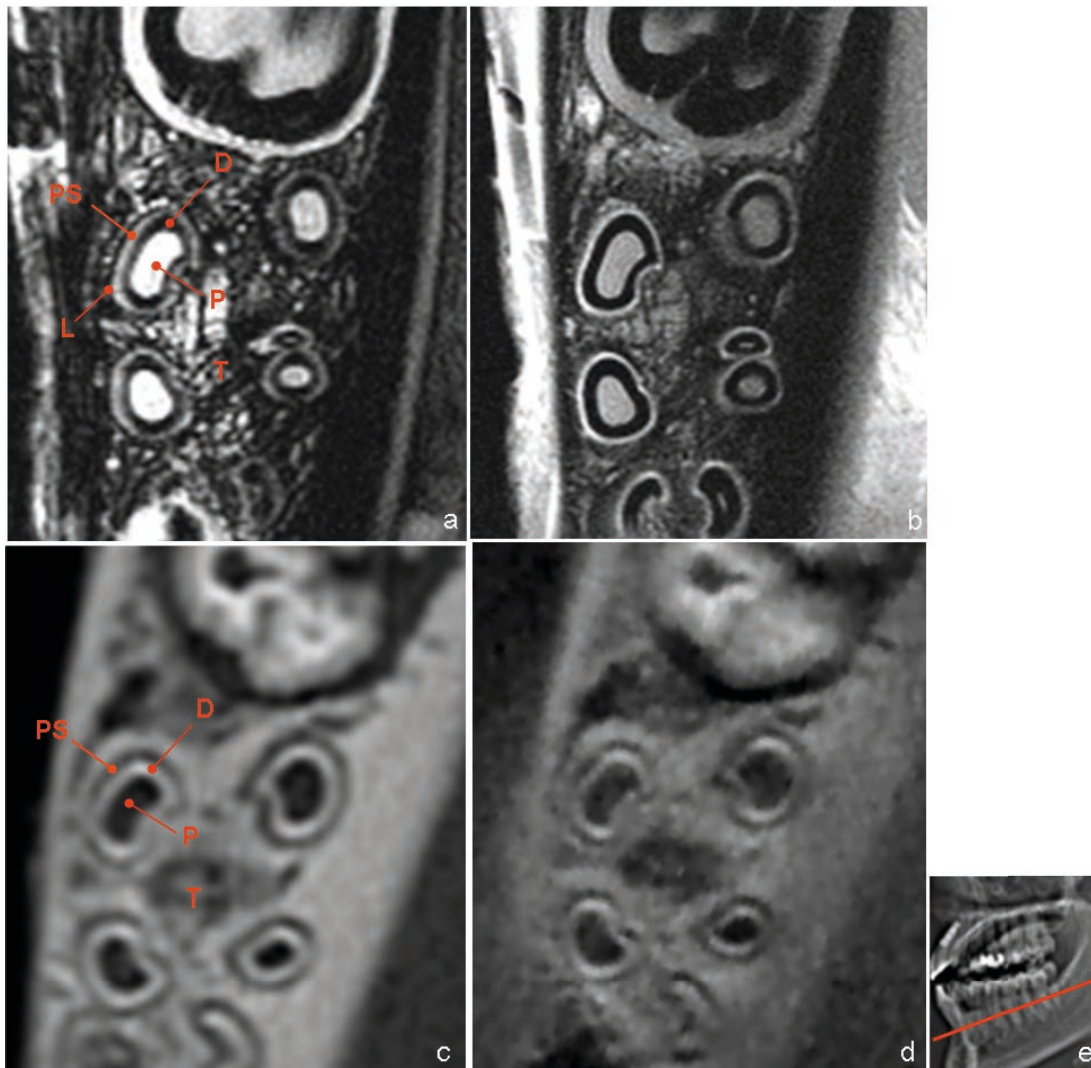


Figura 8: Le diverse strutture anatomiche delle radici dentarie e dell'apparato paradontale su immagini RM assiali T2 (a) e T1 pesate (b), di MDCT (c) e di CBCT (d). Il piano è assiale, perpendicolare alle radici dentarie, come schematicamente mostrato su di un localizer in (e). P:camera pulpare, D:dentina, PS: spazio paradontale, L: lamina dura, T: osso trabecolare. Si noti come la lamina dura non sia visibile sulle immagini MDCT e CBCT. (Gaudino C et al. Eur Radiol (2011) 21;2575-2583)

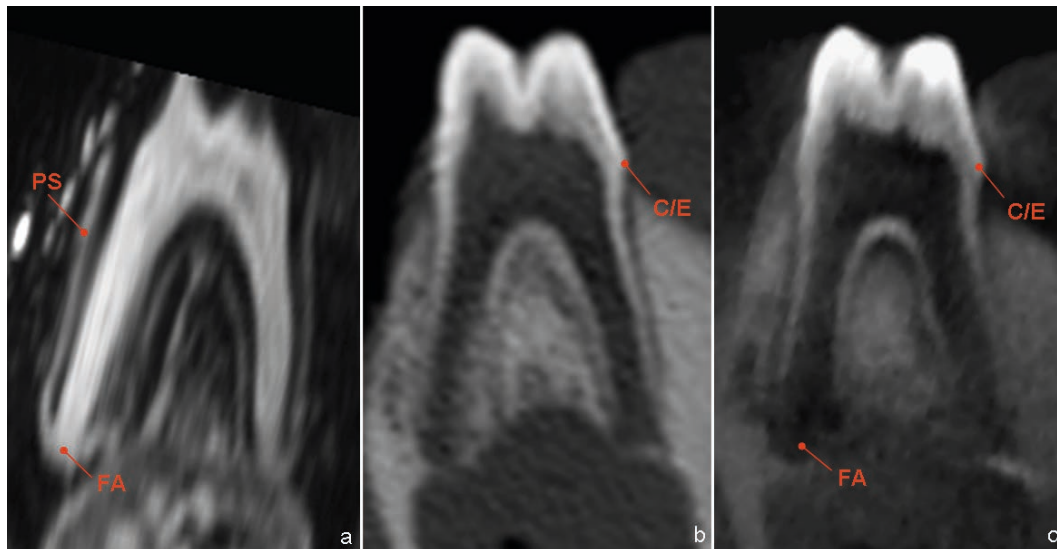


Figura 9: Ricostruzioni coronali d'immagini RM T2 pesate (a), MDCT (b) e CBCT (c). PS: spazio parodontale, FA: forame apicale, C/E: giunzione cemento-smalto (Gaudino C et al. Eur Radiol (2011) 21;2575-2583)

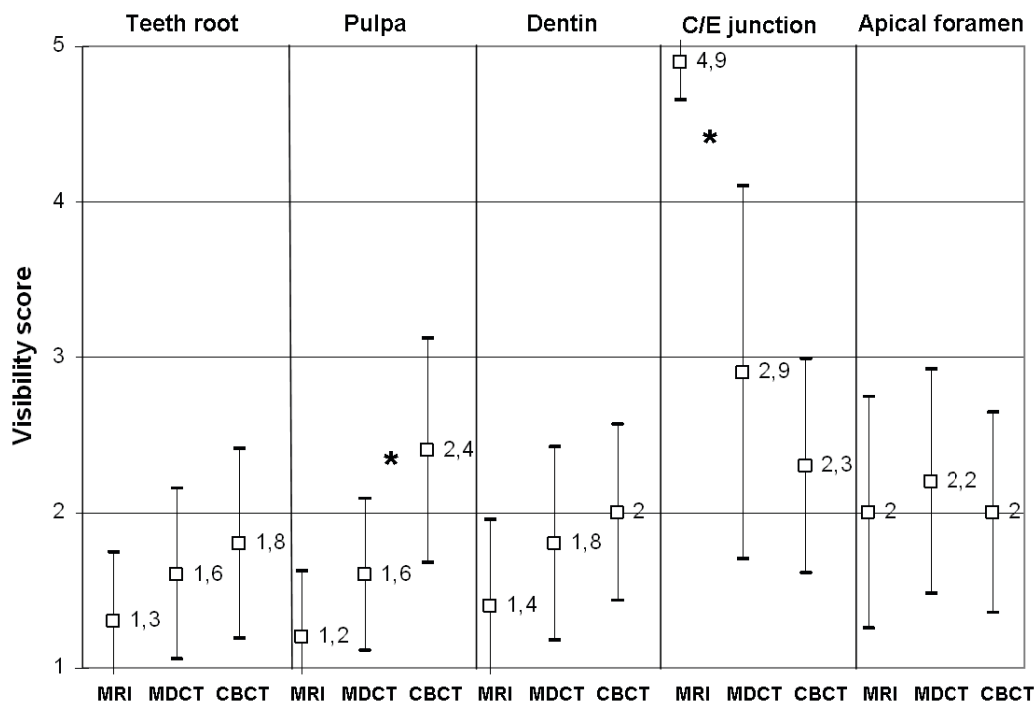


Figura 10: Score di visibilità (\pm deviazione standard) per le diverse strutture anatomiche “dentarie” in RM, MDCT e CBCT. (1=visibilità eccellente- 5=non visibile) * $p < 0,001$. La giunzione cemento-smalto (C/E junction) è l'unica struttura meglio visibile nelle immagini CBCT e MDCT che non in RM ($p < 0,001$). (Gaudino C et al. Eur Radiol (2011) 21;2575-2583)

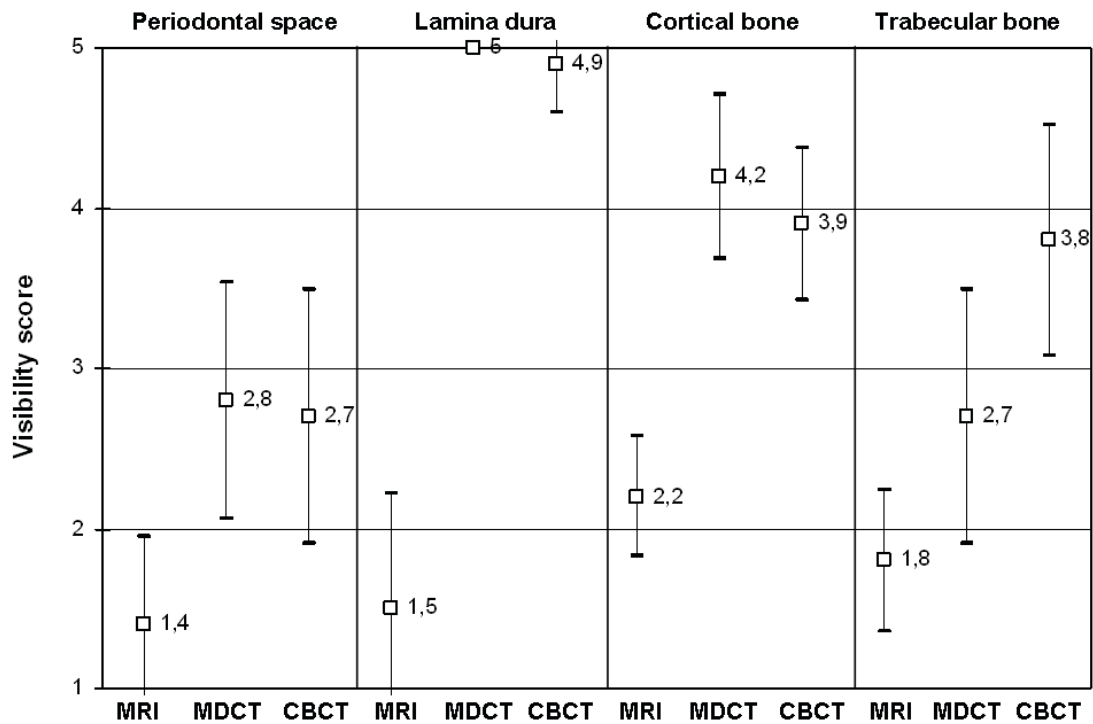


Figura 11: Score di visibilità (± deviazione standard) per le diverse strutture anatomiche dell' "apparato paradontale" in RM, MDCT e CBCT. (1=visibilità eccellente- 5=non visibile). Tutte le strutture sono meglio visualizzate in RM che non in MDCT e CBCT ($p < 0,001$). (Gaudino C et al. Eur Radiol (2011) 21;2575-2583)

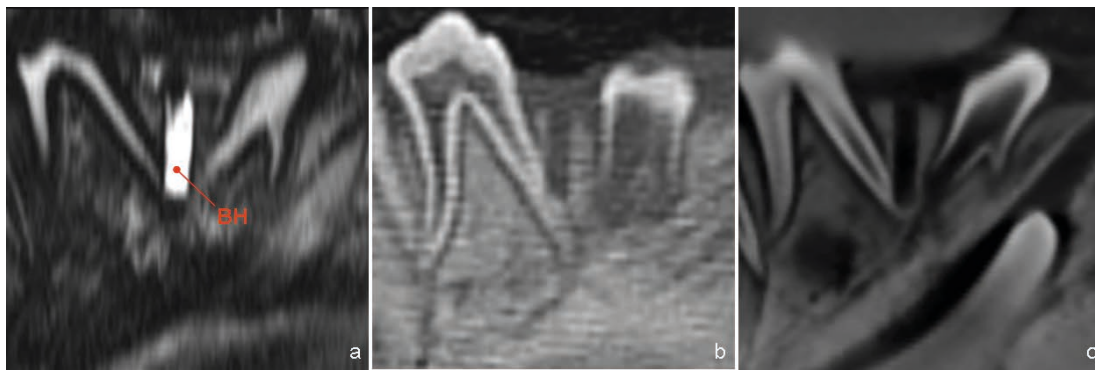


Figura 12: Ricostruzioni sagittali delle immagini RM T2 pesate (a), MDCT (b) e CBCT (c) passanti per un difetto osseo (BH) ottenuto con trapano dentario. (Gaudino C et al. Eur Radiol (2011) 21;2575-2583)

	DEPTH				WIDTH	
Real dimension (cm)	0.5	0.6	0.8	1.0	0.22	0.28
MRI (cm)	0.57 ± 0.06 (0.53-0.61)	0.57 ± 0.05 (0.52-0.62)	0.84 ± 0.06 (0.74-0.9)	0.91 ± 0.12 (0.75-1.03)	0.23 ± 0.01 (0.21-0.24)	0.31 ± 0.02 (0.28-0.34)
MDCT (cm)	0.48 ± 0.03 (0.45-0.51)	0.54 ± 0.03 (0.51-0.57)	0.71 ± 0.05 (0.62-0.78)	0.88 ± 0.06 (0.78-0.95)	0.22 ± 0.02 (0.19-0.24)	0.27 ± 0.02 (0.24-0.30)
CBCT (cm)	0.50 ± 0.06 (0.42-0.55)	0.54 ± 0.01 (0.53-0.55)	0.71 ± 0.12 (0.54-0.95)	0.89 ± 0.05 (0.82-0.97)	0.22 ± 0.03 (0.17-0.27)	0.29 ± 0.03 (0.23-0.33)

Tabella 1. Valori assoluti delle misurazioni dei difetti ossei in RM, MDCT e CBCT e dimensioni reali corrispondenti; valori medi +/- deviazione standard e intervallo dei valori. (Gaudino C et al. Eur Radiol (2011) 21;2575-2583)

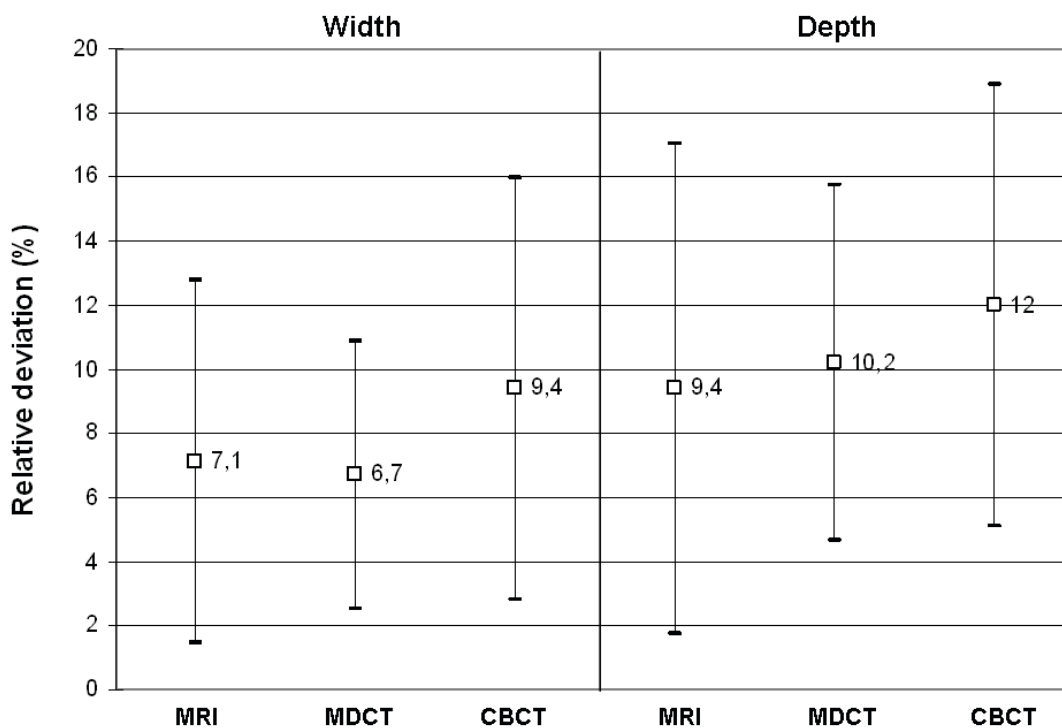


Figura 13: Errore relativo delle misurazioni in RM, MDCT e CBCT indicato come percentuale rispetto alle dimensioni reali del difetto osseo (\pm deviazione standard) (Gaudino C et al. Eur Radiol (2011) 21;2575-2583)

Imaging in volontari sani ed inizio di uno studio clinico:

Si è quindi tentato di trasferire sull'uomo il protocollo RM sviluppato sulle mandibole suine. Per valutare l'effettiva applicabilità del protocollo e della bobina di superficie degli studi sperimentali nell'imaging dentario sull'uomo, si sono svolte alcune prove su volontari sani. Riscontrata una scarsa applicabilità sull'uomo della bobina di superficie, per la rigidità, la forma (cfr. **Fig. 7**) e la maggiore distanza dei due elementi, si è passati all'utilizzo simultaneo delle bobine standard dell'encefalo e del collo. Una volta messo a punto un nuovo protocollo RM su volontari sani, si è passati, con l'approvazione del comitato etico locale, al reclutamento di pazienti in uno studio clinico, prospettico, monocentrico, non randomizzato, non ancora concluso.

MATERIALI E METODI:

- Soggetti:

Il protocollo è stato ottimizzato su due volontari sani (1 uomo e 1 donna, di età di 28 e 30 anni).

Nello studio clinico, prospettico, monocentrico, non randomizzato sono stati fin'ora reclutati 11 pazienti (7 uomini, 4 donne, età media 46 anni, range da 25 a 64 anni) secondo i seguenti criteri di inclusione:

- Età \geq 18 anni
- Pazienti di sesso maschile o femminile con una delle seguenti patologie:
 - Parodontopatia
 - Lesioni paro-endodontali
 - Parodontite apicale cronica con lesioni ossee litiche periapicali – granulomi dd. cisti
 - Lesioni mandibolari osteolitiche/cistiche, occupanti spazio, di natura da determinare, con rapporto di contiguità con una o più radici dentarie
 - Recente trauma dentario
 - Sottoposti a trapianto dentario autologo
 - Necrosi della pulpa dentaria in cui è stata tentata la rivascolarizzazione

○ Sottoposti a pulpotomia

Il reclutamento è avvenuto con la raccolta del consenso informato alla partecipazione allo studio e all'utilizzo dei dati personali.

I criteri di esclusione erano i seguenti:

- Controindicazioni assolute all'esecuzione di un esame RM: p.es. pacemaker cardiaco, elementi metallici in localizzazioni pericolose (come per esempio l'occhio), elettrodi cocleari, claustrofobia, ecc.
- Controindicazioni alla somministrazione ev. di mdc. paramagnetico: p.es. anamnesi positiva per patologie renali acute o croniche, associate ad una riduzione delle funzionalità renale, anamnesi positiva per reazioni allergiche al mdc paramagnetico, ecc.
- Gravidanza o allattamento

- Imaging di Risonanza Magnetica ad alto campo:

L'imaging RM sui volontari sani e sui pazienti reclutati nello studio è stato eseguito con un macchinario ad alto campo (3 Tesla) (Tim Trio, Siemens, Erlangen, Germany) utilizzando simultaneamente la bobina standard dell'encefalo a 12 canali e quella standard del collo a 4 canali (Head Matrix Coil and Neck Matrix Coil, Siemens, Erlangen, Germany). Il protocollo sviluppato consiste di cinque sequenze. Inizia con due sequenze panoramiche, una T1 pesata SE assiale (TR/TE 680/6,4; slice thickness 2 mm; distance factor 0%; FOV 210 mm; matrix 192 x 320; voxel 0,9 x 0,7 x 2 mm; durata di circa 4 min) e una T2 pesata TSE con saturazione del segnale del grasso, acquisita su un piano coronale (TR/TE 4580/87; slice thickness 2 mm; distance factor 0%; FOV 150 mm; matrix 240 x 320; voxel 0,6 x 0,5 x 2 mm; durata di circa 5 min). Seguono quindi due sequenze ad elevata risoluzione spaziale, acquisite su un piano assiale, coronale o sagittale a seconda dell'elemento dentario interessato e della patologia in esame: T2 pesata SPACE STIR (TR/TE 3800/192; slice thickness 0,7 mm; FOV 206 mm; matrix 218 x 256; voxel 0,8 x 0,8 x 0,7 mm; durata di circa 7 min) e T1 pesata SE FS (fat saturation o con saturazione del segnale del grasso) prima e dopo la somministrazione di mezzo di contrasto (mdc) paramagnetico ev. (TR/TE 700/8; slice thickness 1,8 mm; distance factor

0%; FOV 210mm; matrix 218 x 320; voxel 0,8 x 0,7 x 1,8 mm; durata di circa 3 min prima della somministrazione del mdc e di circa 7 min dopo la somministrazione per l'aggiunta di una media nell'acquisizione). Il mdc paramagnetico (Gadovist®, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) è stato somministrato ad una dose di 0,08 mmol/kg di peso corporeo. Dalle immagini T1 pesate pre e post mdc sono state calcolate alla stessa *console* di acquisizione del macchinario RM delle immagini di sottrazione. La durata complessiva dell'esame RM è di circa 25 minuti.

Il disegno dello studio prevede che pazienti affetti da parodontopatia o da lesioni paro-endodontali vengano sottoposti ad esame RM prima dell'inizio del trattamento e a 3 e 6 mesi dalla fine di questo. Negli altri pazienti invece lo studio prevede l'esecuzione di un solo esame RM, alla diagnosi della patologia, prima del trattamento.

- Analisi delle immagini:

Le immagini RM sono state esportate in formato DICOM su una stazione PACS di refertazione (RA 1000 Workstation Centricity x PACS, GE Healthcare, Chalfont St. Giles, United Kingdom) e verranno analizzate, una volta raggiunto un numero sufficiente di pazienti, su due display a colori, a schermo piatto, a cristalli liquidi, di 21,3", contigui (Radiforce RX211, Eizo Nanao Corporation, Hakusan, Ishikawa, Japan).

L'analisi delle immagini verrà eseguita in cieco da un neuroradiologo con più di 3 anni di esperienza in radiologia odontostomatologica, utilizzando i *tools* del software di visualizzazione delle immagini. Dei reperti in esame verranno valutate le dimensioni e per mezzo del posizionamento di tre ROIs (*region of interest* - 0,1-0,3 mm²) l'intensità di segnale in T2 e in T1 prima e dopo la somministrazione di mdc.

- Analisi statistica dei dati:

Le dimensioni (interessanti soprattutto per le patologie dello spazio parodontale) e i dati d'intensità di segnale in T2 e in T1 prima e dopo la somministrazione di mdc. verranno raccolti utilizzando il software Excel

(Microsoft Office 2003). Una volta raggiunto per ogni patologia un numero sufficiente di pazienti, i dati verranno analizzati per mezzo di tecniche di statistica descrittiva e, a seconda della patologia, confrontati con reperti di radiologia convenzionale (parodontopatia e lesioni paro-endodontali), con l'evoluzione clinica (trauma dentario, trapianto dentario autologo, tentativo di rivascolarizzazione dopo necrosi della pulpa) o con l'esame istologico (lesioni litiche periapicali, lesioni osteolitiche mandibolari estese). Verrà quindi calcolato il test "t di student", considerando statisticamente significativo un valore di alpha del 5% ($p < 0,05$). Inoltre si calcoleranno i valori di sensibilità, specificità e i valori predittivi positivi e negativi.

RISULTATI PRELIMINARI:

Tutti i pazienti finora studiati hanno tollerato bene sia l'esame RM e che la somministrazione del mdc. ev. e hanno dimostrato una buona *compliance* durante l'esecuzione dell'esame.

I pazienti finora reclutati presentavano una parodontopatia di uno o più elementi dentari (n=3), lesioni litiche periapicali (n=2), estese lesioni osteolitiche mandibolari o mascellari in rapporto di contiguità con una o più radici dentarie (n=3), alterazioni della porzione della gengiva più strettamente aderente al cemento dentario (*attached gingiva*) (n=1), una storia di recente trauma dentario (n=1) e di pulpotomia (n=1). Il paziente con alterazioni dell'*attached gingiva* è stato escluso dallo studio per la presenza di forti artefatti metallici dovuti ad apparecchio dentario ortodontico fisso.

Pur non riuscendo a raggiungere con le bobine standard dell'encefalo e del collo la qualità delle immagini dei preparati animali degli studi sperimentali, si sono ottenute con la sequenza T2 pesata SPACE STIR e la sequenza T1 pesata SE FS prima e dopo la somministrazione del mdc. acquisizioni con un'ottima risoluzione spaziale e di contrasto (**Fig. 14 e 15**). In tutti i pazienti finora studiati è stato possibile rilevare la patologia in esame (**Fig. 16, 17, 18, 19**). La presenza di materiale metallico endo-orale, in esito a precedenti trattamenti endodontici, ha limitato solo esiguamente la qualità delle immagini (**Fig. 17 e 20**).

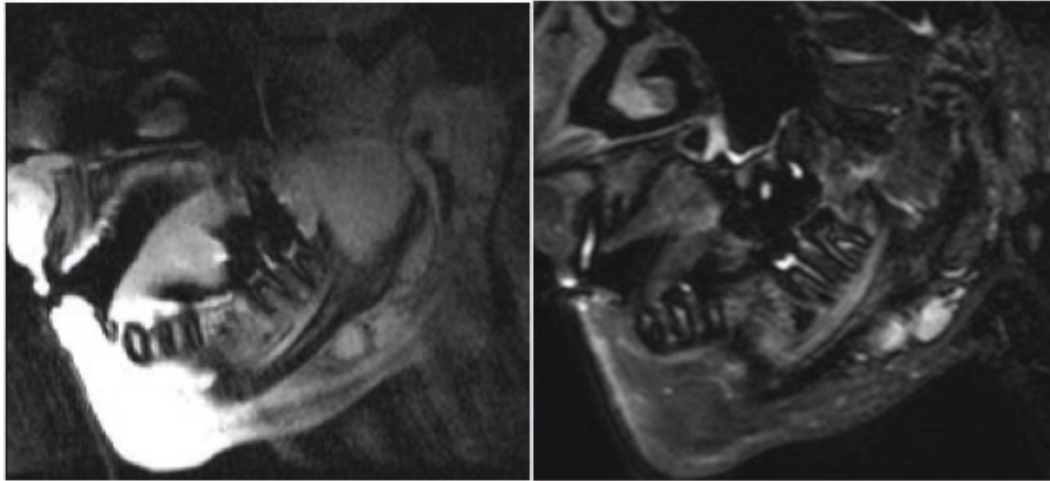


Figura 14: Immagini sagittali lungo l'asse dell'emimandibola sinistra T1 SE FS (a) e T2 SPACE STIR (b) di un volontario sano.

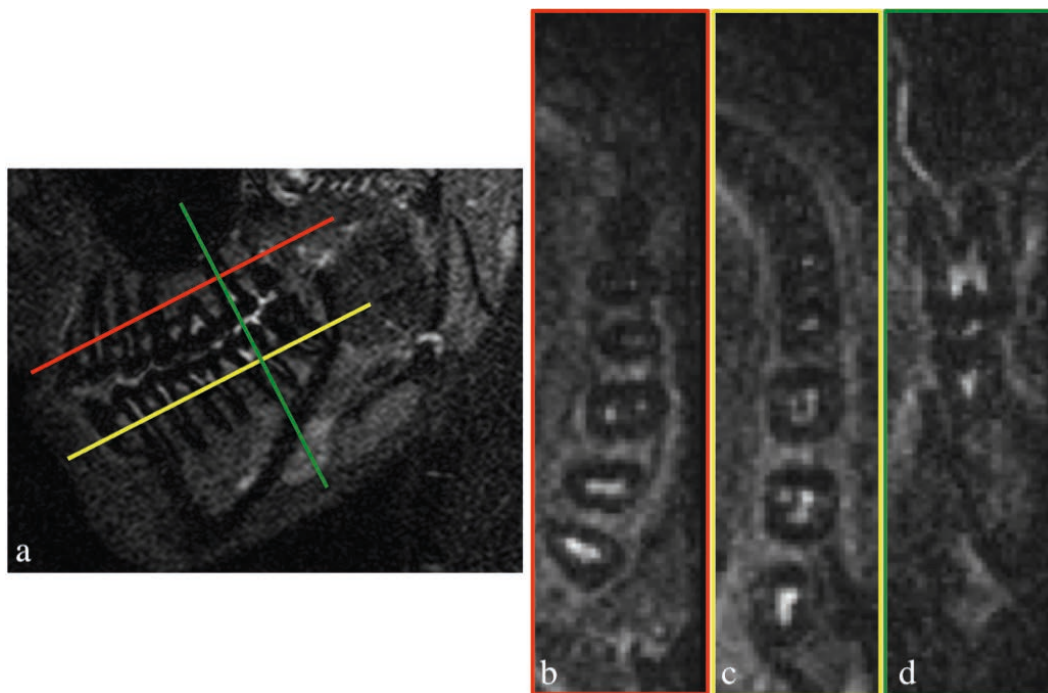


Figura 15: La sequenza T2 SPACE STIR è una sequenza 3D e permette di ottenere ricostruzioni sui diversi piani. L'acquisizione è avvenuta sul piano sagittale (a) e le ricostruzioni sul piano assiale (b: emiarcata superiore) (c: emiarcata inferiore) e coronale (d).

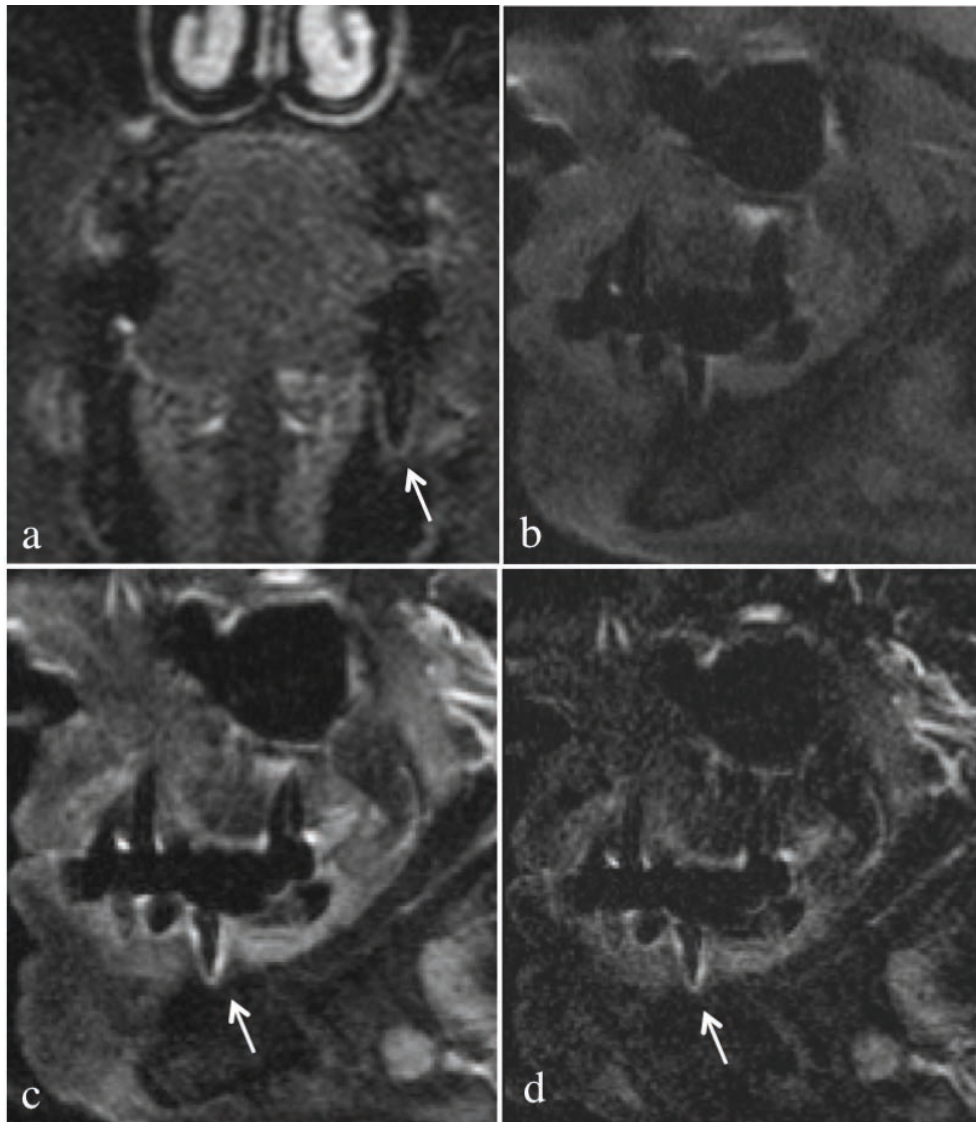


Figura 16: Paziente con parodontopatia dell'elemento dentario 35. (a) Immagine T2 SPACE STIR coronale; immagini T1 SE FS prima (b) e dopo (c) la somministrazione del mdc ev., acquisite lungo l'asse dell'emimandibola sinistra. (d) Immagine di sottrazione delle immagini T1 senza e con mdc. Si noti l'ampliamento e l'iperintensità di segnale in T2 dello spazio parodontale attorno alla radice dell'elemento dentario 35 (a; freccia) e la sua presa di contrasto indice di processo flogistico in atto (c, d; freccia).

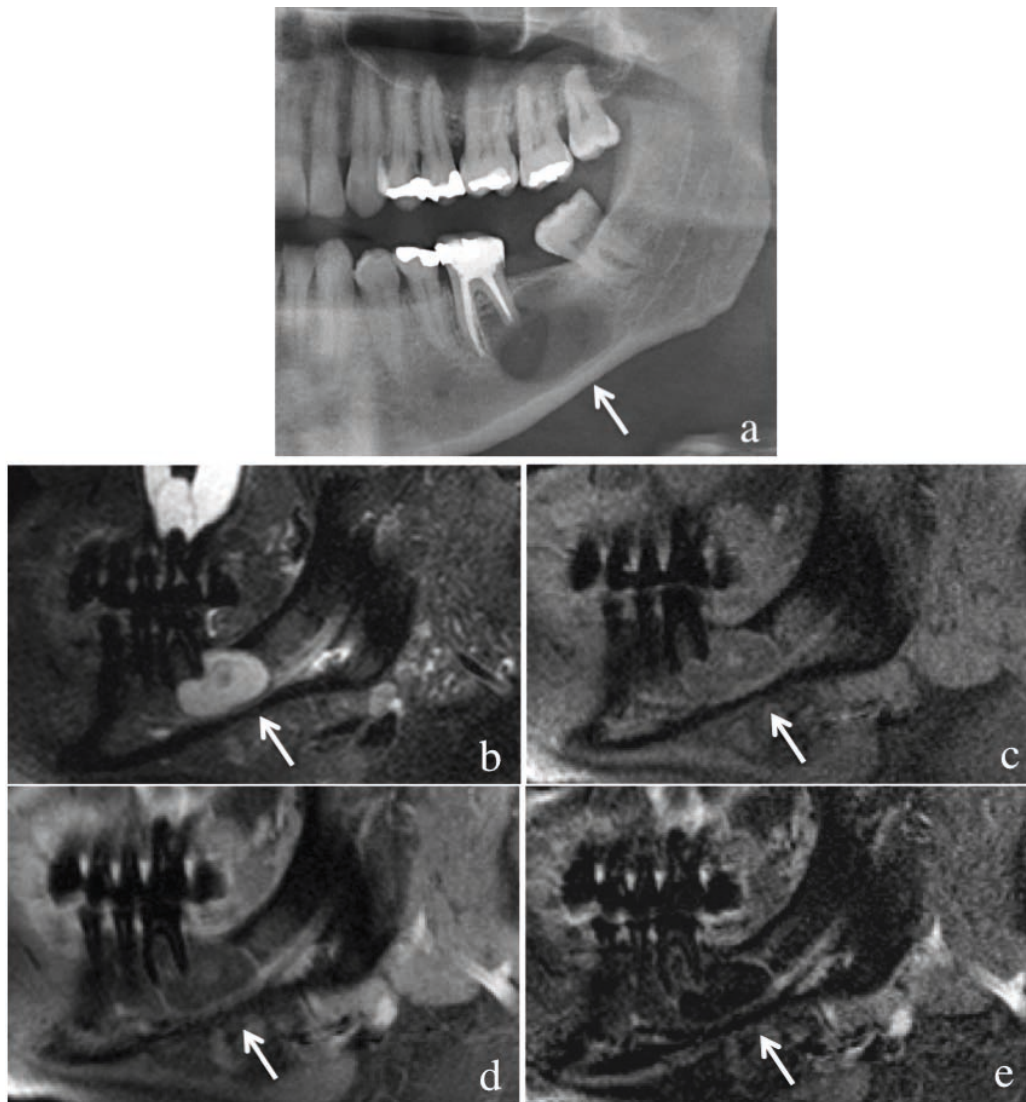


Figura 17: Paziente con estesa lesione osteolitica in corrispondenza delle radici dentarie degli elementi 36 e 38. (a) Immagine ortopantomica su cui si può notare come la lesione abbia determinato un riassorbimento della radice distale del dente 36, che mostra gli esiti di terapia endodontica. Immagini RM orientate lungo l'asse dell'emimandibola sinistra: (b) T2 SPACE STIR, T1 SE FS prima (c) e dopo la somministrazione di mdc. ev. (d); (e) immagine di sottrazione. La lesione risulta iperintensa in T2 e mostra un minimo *enhancement* di parete dopo mdc. NB gli esiti di precedenti trattamenti endodontici a livello dell'elemento dentario 36 e degli elementi dentari dell'emiarcata superiore non riducono sensibilmente la qualità delle immagini.

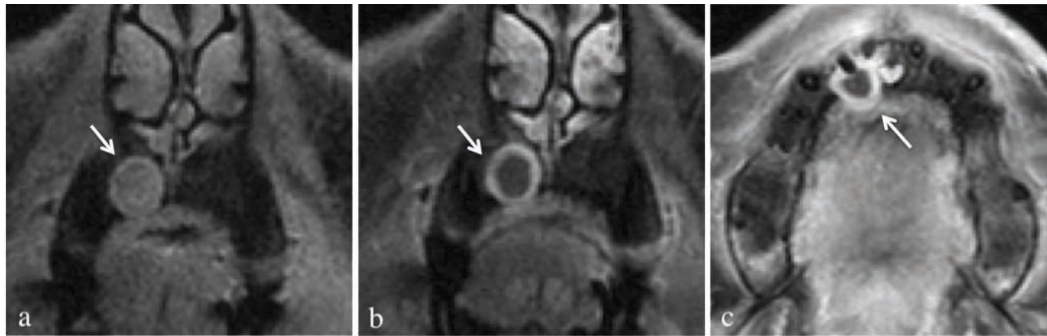


Figura 18: Paziente con lesione litica periapicale dell'elemento dentario 12. Immagini T1 SE FS coronale prima della somministrazione di mdc. ev. coronale e assiale dopo la somministrazione del mdc. ev. (b, c) La lesione risulta lievemente iperintensa in T1 prima della somministrazione di mdc (a) e mostra un *enhancement* di parete dopo mdc.

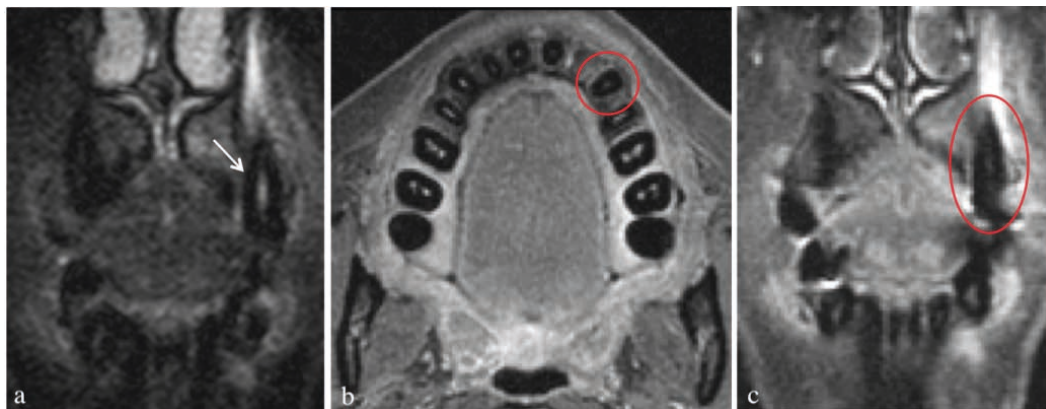


Figura 19: Paziente con recente trauma dentario dell'elemento 23. Immagini T2 SPACE STIR coronale (a), T1 SE FS dopo la somministrazione di mdc. ev. assiale (b) e coronale (c). La polpa dentaria del dente 23 risulta, rispetto agli altri elementi dentari, più iperintensa in T2 (a, freccia) e mostra un minore *enhancement* dopo mdc. (b, c, cerchiatura).

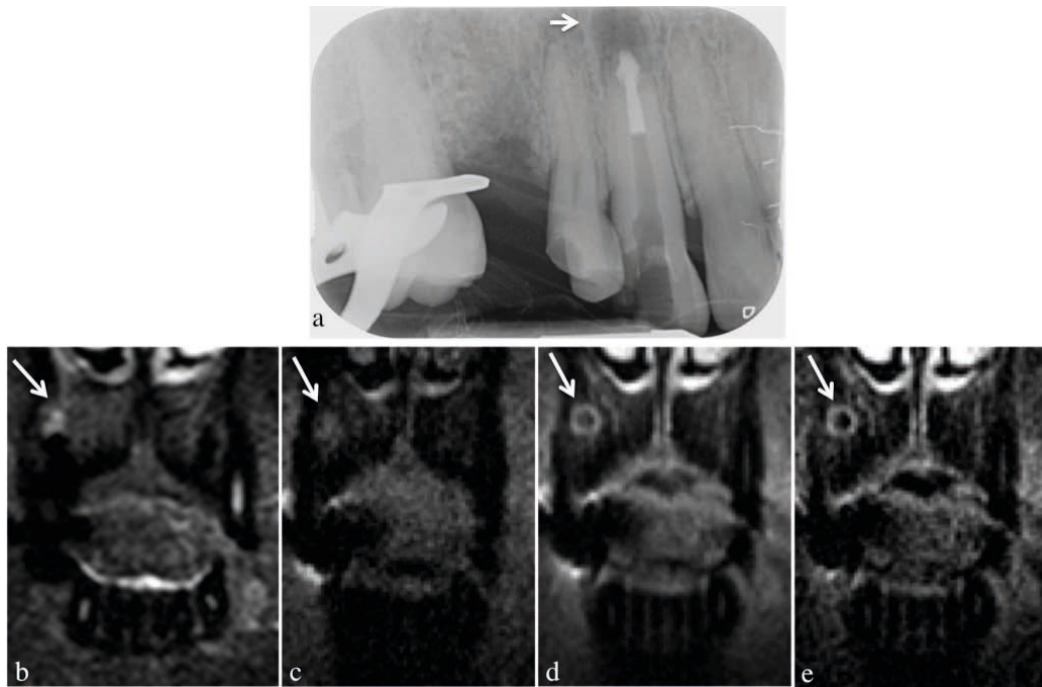


Figura 20: Paziente con lesione litica periapicale. (a) L'esame RX intraorale mostra un'area rotondeggiante di radiotrasparenza (freccia) a livello della radice dell'elemento dentario 13, che presenta materiale radioopaco in esito a pregresso trattamento endodontico. (b) Nell'immagine T2 SPACE STIR coronale la lesione presenta una parete ipointensa e un centro iperintenso (freccia); (c) in T1SE FS, acquisita sul piano coronale, il centro della lesione appare lievemente iperintenso e dopo la somministrazione di mdc. si ha un netto enhancement di parete (d: immagine T1 SE FS dopo mdc; e: immagine di sottrazione) (freccie). NB: il materiale endocanale non inficia la qualità delle immagini RM.

Discussione

La patologia infiammatoria paradontale rappresenta, per frequenza, la seconda patologia del cavo orale seguendo immediatamente alle carie dentarie; è un'importante causa di disabilità e la causa principale di perdita di elementi dentari. Negli Stati Uniti vengono eseguiti ogni anno 100 milioni di esami RX ortopantomici, con una dose di 4-30 μSv per acquisizione (18; 19). Il ricorso, per lo studio delle patologie dell'apparato dentario, agli esami di CBCT e di MDCT è sicuramente più esiguo, ma comunque molto diffuso. Un'acquisizione

CBCT a livello dento-alveolare, a piccolo volume, si associa ad un'esposizione in termini di radiazioni di 34-652 μSv , dose da 5 a 20 volte minore rispetto a quella necessaria per un esame MDCT per lo studio dell'apparato dentario (19).

Con lo studio sperimentale preliminare su modello animale e successivamente con l'inizio dello studio clinico, prospettico, monocentrico, non randomizzato su pazienti con patologie dentarie selezionate, si è voluto valutare il possibile utilizzo della RM ad alto campo nell'imaging dentario e confrontarne le acquisizioni con immagini di MDCT e CBCT.

Il risultato principale dello studio sperimentale su mandibole suine è stato la netta superiorità della RM rispetto alla MDCT e alla CBCT nella visualizzazione dello spazio parodontale e dell'adiacente sottile lamina dura. Tutte e tre le tecniche d'imaging hanno mostrato un'analoga capacità nel visualizzare strutture dentarie quali le radici dentarie, la camera pulpare, la dentina e il forame apicale. Sorprendentemente anche l'osso corticale e quello trabecolare sono stati meglio visualizzati in RM che non in MDCT e in CBCT. Questi risultati sono in parte in disaccordo con dati pubblicati in studi precedenti, che dimostrano una buona visualizzazione dello spazio parodontale e della lamina dura con la CBCT (11, 20, 21). D'altro canto, vari studi di confronto tra la MDCT e la CBCT hanno dimostrato una considerevole variabilità nella qualità delle immagini e nella capacità di differenziare le diverse strutture anatomiche della regione maxillo-faciale in CBCT (11, 20-26). Lo studio sperimentale ha dimostrato, inoltre, un'elevata accuratezza nella misurazione dei difetti ossei con tutte e tre le tecniche d'imaging, in accordo con la letteratura per i dati riguardanti la MDCT e la CBCT (27). I valori di deviazione media delle misurazioni sono risultati leggermente maggiori per la profondità dei difetti ossei rispetto al diametro; tale aspetto può essere ricondotto all'irregolarità della cresta alveolare dei preparati mandibolari.

I risultati dello studio sperimentale suggeriscono dunque l'utilità della RM come tecnica d'imaging complementare nelle patologie dei tessuti di supporto dell'apparato dentario. Nel *setting* sperimentale con un'adatta bobina di superficie è risultata possibile un'eccellente visualizzazione delle più fini strutture anatomiche dentarie.

Un limite del nostro studio sperimentale è il carattere soggettivo e semi-quantitativo dell'analisi delle immagini. Tuttavia va tenuto presente da un lato la volontà di riprodurre nello studio un *setting* clinico e dall'altro l'elevato accordo tra i due valutatori e la concordanza tra RM, MDCT e CBCT nell'analisi quantitativa.

Nelle acquisizioni MDCT è stato scelto il protocollo standard consigliato dal produttore del macchinario TC per l'imaging dentario, che presenta uno spessore di strato di 0,75 mm. Pur essendo tecnicamente possibile acquisire a spessori di strato più sottili, abbiamo preferito attenerci al protocollo standard, simile ai protocolli utilizzati in studi di confronto tra MDCT e CBCT. Un'acquisizione a strati più sottili sarebbe tra l'altro associata in un *setting* clinico ad una maggiore dose di radiazione per il paziente.

Lo studio traslazionale prospettico, monocentrico, non randomizzato su pazienti con particolari patologie dell'apparato dentario, ancora in corso, ha finora mostrato la capacità della RM ad alto campo di mettere in evidenza le diverse patologie in esame. Pur con l'utilizzo delle sole bobine standard dell'encefalo e del collo, si sono ottenute immagini con un'ottima risoluzione spaziale e di contrasto. La "Dental-RM" sembra essere tecnicamente possibile e promettente ausilio nel caratterizzare meglio patologie dei tessuti molli dell'apparato dentario, mettendo magari in evidenza processi infiammatori o neoplastici ad uno stadio più precoce rispetto alla radiologia tradizionale, la MDCT e la CBCT. La somministrazione del mdc. ev., inoltre, fornisce importanti informazioni aggiuntive riguardo l'irrorazione delle lesioni o di strutture anatomiche come la polpa dentaria, aspetto importante per esempio nel trauma o nel trapianto dentario autologo. La "Dental-RM" risulta promettente anche nel rilevare più precocemente fenomeni di riparazione tissutale in seguito a terapia o essere utile nel guidare l'iter terapeutico, permettendo di selezionare quei pazienti con una maggiore probabilità di recupero funzionale o di rigenerazione tissutale in risposta alle diverse terapie. Questi risultati sono in accordo con gli esigui studi clinici finora pubblicati sull'immagini dentario RM; tali studi hanno dimostrato l'utilità della RM nello *staging* della parodontopatia (14), nella differenziazione di cisti e granulomi in pazienti con lesioni litiche

periapicali (12, 13) o nel quantificare la perfusioni della polpa dentaria dopo trapianto dentario autologo (12-14). In tutti questi studi clinici gli esami RM sono stati eseguiti su macchinari a 1,5T, rimanendo ancora da valutare le potenzialità aggiuntive di una “Dental RM” a campi magnetici superiori.

La RM presenta inoltre il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti, rendendo l'imaging dentario in RM particolarmente interessante per l'età pediatrica e per una riduzione dell'esposizione dei pazienti alle radiazioni.

Una possibile critica riguardo all'utilizzo della RM nell'imaging dentario sono gli artefatti dovuti al contenuto aereo orale o alla presenza di metalli in esito a pregressi trattamenti dentari (28). Per quanto riguarda il contenuto aereo, va tenuto presente che in un *setting* clinico a bocca chiusa l'aria presente nella cavità orale è minima e non inficia significativamente l'imaging delle diverse strutture dentarie. Riguardo agli artefatti metallici precedenti studi hanno dimostrato che l'amalgama, l'oro e le composizioni utilizzate nelle terapie endocanalari causano solo minimi artefatti metallici in RM (29, 30). Nella maggior parte dei casi determinano solo una locale perdita di segnale senza interferire con l'imaging delle strutture dentarie vicine (**Fig. 17 e 20**), a differenza dei forti artefatti da indurimento del fascio che tali materiali causano in MDCT (**Fig. 21**) Il materiale utilizzato per gli apparecchi ortodontici e per gli impianti dentari causa invece artefatti considerevoli in RM come in MDCT; tali artefatti risultano maggiori a campi magnetici superiori.

In conclusione gli studi sperimentali su modello animale e i dati finora raccolti nello studio clinico prospettico, hanno reso evidente la fattibilità tecnica e la potenzialità dell'imaging dentario RM. E' sicuramente necessario il reclutamento di un maggior numero di pazienti nello studio clinico per valutare l'effettiva utilità della RM nelle diverse patologie dentarie. Inoltre molto interessante e di sicuro vantaggio per la qualità delle immagini e per la risoluzione spaziale sull'uomo risulterebbe lo sviluppo di una bobina di superficie dedicata, ad elevata risoluzione. Al riguardo si stanno eseguendo alcune preliminari misurazioni e acquisizioni su un modello di bobina dedicata realizzata dalla ditta NORAS (Höchberg, Germany) (**Fig. 22**).

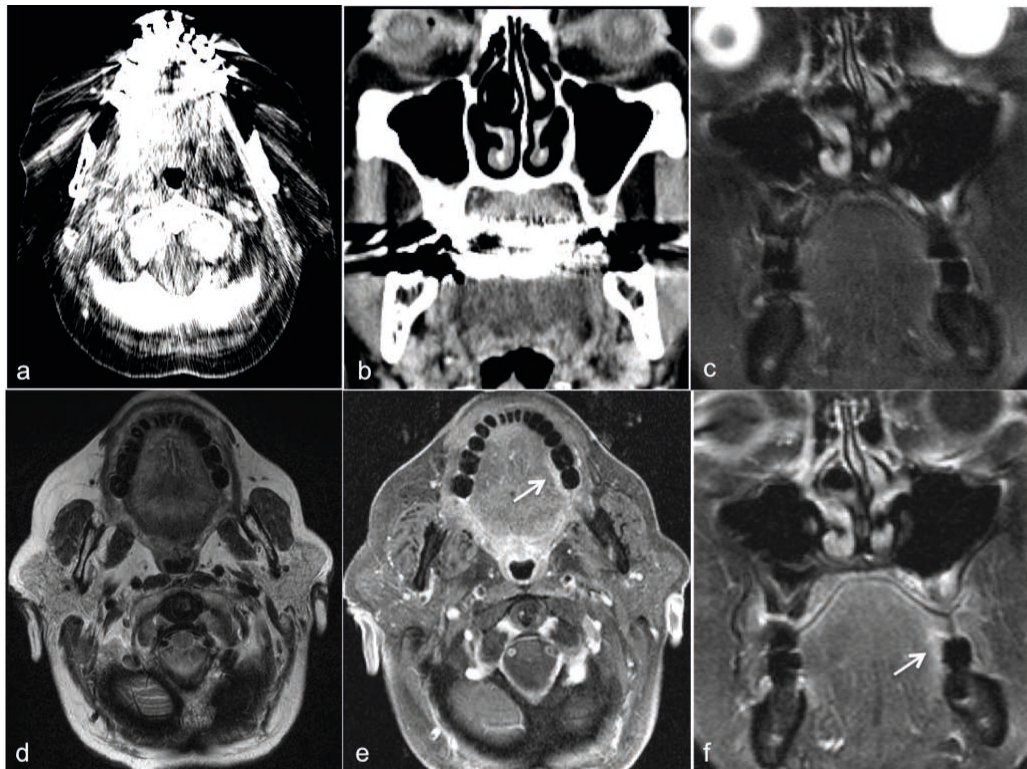


Figura 21: Immagini di paziente sottoposto ad imaging MDCT e RM della regione testa-collo: Immagine MDCT assiale (a) e ricostruzione coronale (b); immagini RM T2 TSE FS coronale (c), T2 TSE assiale (d), T1 TSE FS dopo mdc assiale (e) e coronale (f). Si noti come il materiale metallico dentario causi forti artefatti in CT, mentre non dia problemi in RM. La piccola neoplasia del margine sinistro della lingua risulta visibile solo in RM dopo mdc (freccie).



Figura 22: Bobina dedicata all'imaging dei denti in sperimentazione (NORAS, Hochberg, Germany)

II) Studi di perfusione in Risonanza Magnetica ad alto campo in pazienti con storia di neoplasia del cavo orale

Introduzione:

Le patologie neoplastiche del cavo orale, del faringe e della laringe rappresentano attualmente negli Stati Uniti circa il 4% dei tumori di nuova diagnosi negli uomini e il 2% nelle donne (31). Più del 90% dei tumori del cavo orale sono carcinomi squamocellulari, che insorgono sulle mucose di rivestimento infiltrando poi le strutture adiacenti. Con il miglioramento dei trattamenti radioterapici e chemioterapici, si è osservato negli ultimi decenni un ricorso sempre maggiore a tecniche chirurgiche meno distruttive (32, 33) ed un notevole miglioramento dell'aspettativa di vita e della sopravvivenza media associate a queste patologie. Le neoplasie della regione testa-collo presentano un elevato rischio di recidiva locale, mentre la metastatizzazione ematogena a distanza è più rara; inoltre si associano frequentemente tumori sincroni del tratto aereo-digestivo superiore. Al momento della diagnosi spesso si presentano con metastasi linfonodali (34). Nel follow-up in TC e in RM di questi pazienti un problema diagnostico molto rilevante è distinguere tra fenomeni riparativi/cicatrizziali, infiammatori e recidive locali e definire con esattezza i margini tumorali (**Fig. 23**); l'enhancement dopo la somministrazione del mdc ev., infatti, è aspecifico e simile sia nel caso di lesioni tumorali che di fenomeni infiammatori e cicatrizziali. Si tratta nella maggior parte dei casi di pazienti sottoposti a multipli interventi chirurgici e a trattamenti radioterapici loco-regionali ad alte dosi, in cui il sovvertimento della naturale organizzazione anatomica e gli spiccati fenomeni infiammatori e riparativi loco-regionali rendono spesso necessari prelievi bioptici multipli per escludere la presenza di tessuto neoplastico.

La neoangiogenesi è un fenomeno complesso alla base della crescita di tumori maligni, in cui per l'azione di sostanze rilasciate dalle cellule tumorali stesse, si ha una crescita intratumorale e peritumorale abnorme di nuovi vasi

sanguigni (35). Tali vasi presentano un diametro maggiore rispetto alle strutture vascolari fisiologiche, frequenti interruzioni nella parete e una ridotta capacità di contrazione (36, 37) con conseguente effetto sulle caratteristiche d'irrorazione del tessuto tumorale. Questi aspetti sono stati studiati con tecniche TC e RM di tipo funzionale (38-51). Si può dunque presupporre che il tessuto tumorale primario o le recidive loco-regionali presentino per fenomeni di neoangiogenesi intra- e peritumorale un'irrorazione diversa dal tessuto infiammatorio e fibroso/cicatrizziale. Va però in ogni caso tenuto presente che la vascolarizzazione delle lesioni è sicuramente influenzata anche dalle diverse terapie, quali per esempio la somministrazione sistemica di farmaci inibenti la neoangiogenesi o di altri chemioterapici.

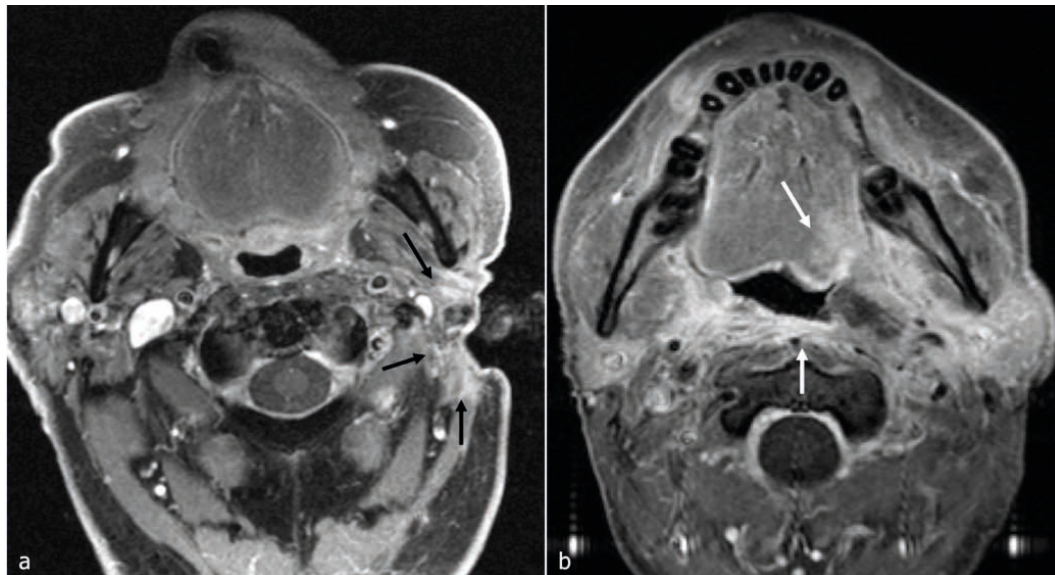


Figura 23: Immagini RM T1 TSE FS assiali dopo la somministrazione di mdc ev: (a) Paziente con storia di carcinoma squamocellulare periauricolare sinistro trattato con resezione chirurgica e radioterapia adiuvante; nel follow-up area di enhancement a livello dei margini di resezione (frecche nere): non è possibile definire con certezza se si tratti di una recidiva tumorale o di fenomeni riparativi/cicatrizziali. (b) Paziente con esteso tumore necrotico dell'orofaringe a sinistra: è difficile definire con certezza i margini tumorali a livello della base della lingua e dei tessuti prevetebrali (frecche bianche), non distinguibili dai fenomeni infiammatori peritumorali.

L'irrorazione dei tessuti può essere valutata in modo non invasivo tramite tecniche di perfusione in TC e in RM. In entrambe si procede all'acquisizione d'immagini TC o RM prima e durante la somministrazione di mdc ev., potendo calcolare dati relativi al flusso e al volume sanguigno, al tempo di transito intravascolare medio del mdc, al tempo che intercorre tra l'arrivo del mdc e il raggiungimento del valore massimo di densità/intensità e dati relativi alla permeabilità delle diverse strutture. Con entrambe le modalità si ottiene per ogni parametro una mappa colorimetrica (**Fig. 24 e 25**). L'imaging di perfusione viene ormai routinariamente utilizzato nell'iter diagnostico della patologia vascolare cerebrale ischemica acuta, dove è indispensabile nel guidare le decisioni terapeutiche.

Per quanto riguarda la regione testa-collo sono stati finora pubblicati vari studi d'imaging TC di perfusione; questi hanno dimostrato l'utilità dell'imaging di perfusione nel differenziare lesioni benigne da quelle maligne, nel mettere in evidenza la risposta del tessuto tumorale alla chemio- e alle radioterapia, nel differenziare linfonodi sede di malattia da quelli sani e infine come fattore prognostico di risposta alla terapia (38, 39, 41, 52-61). Gli studi sull'imaging RM di perfusione della regione testa-collo, finora pubblicati, sono invece ancora molto esigui. L'imaging di perfusione RM di questa regione si è dimostrato altrettanto sensibile e attendibile rispetto a quello TC (62, 63) e sembra essere anch'esso utile nel differenziare lesioni benigne da quelle maligne, nello studio delle ghiandole salivari e delle alterazioni parotidiche dopo radioterapia (43, 64-67). Sia negli studi TC che in quelli RM i dati di perfusione sono stati analizzati con tecniche matematiche, sulla base di un modello di cinetica di distribuzione del mdc a 2 compartimenti. Per mezzo di tali complessi calcoli matematici si ottengono i dati relativi al flusso e al volume sanguigno, al tempo di transito intravascolare medio del mdc e alla permeabilità delle diverse strutture anatomiche.

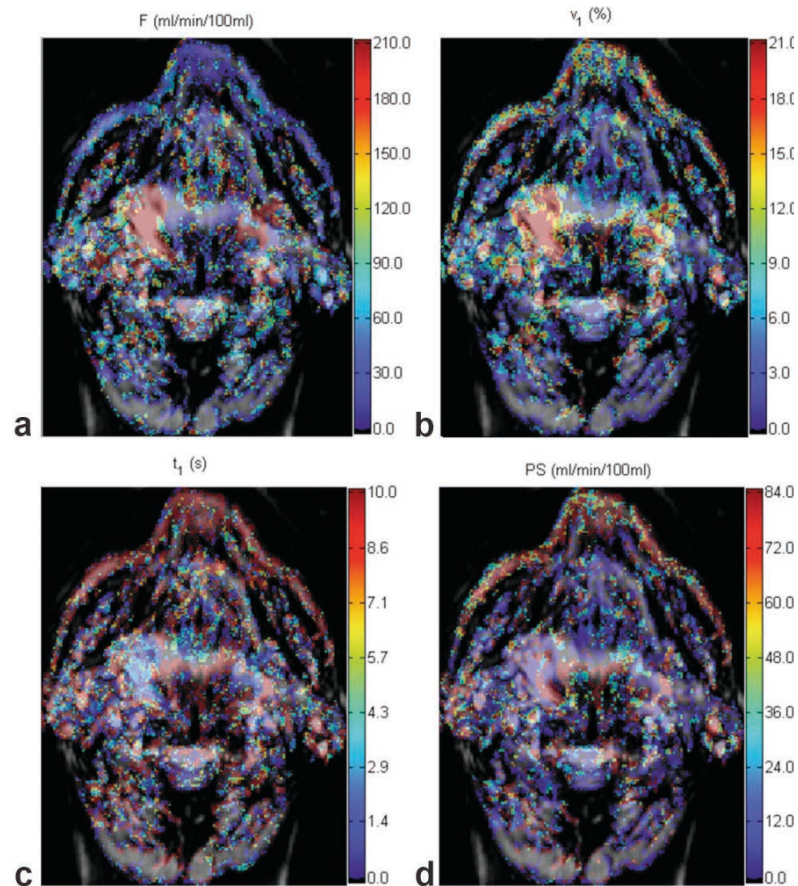


Figura 24: Immagini RM di perfusione (T2 pesate) in paziente con esteso tumore dell'orofaringe a destra: mappe colorimetriche indicanti il flusso (a) e il volume (b) sanguigno, il tempo medio di transito del mdc (c) e la permeabilità (d). (Bisdas S. et al J Magn Reson Imaging 2008 May; 27(5):963-9)

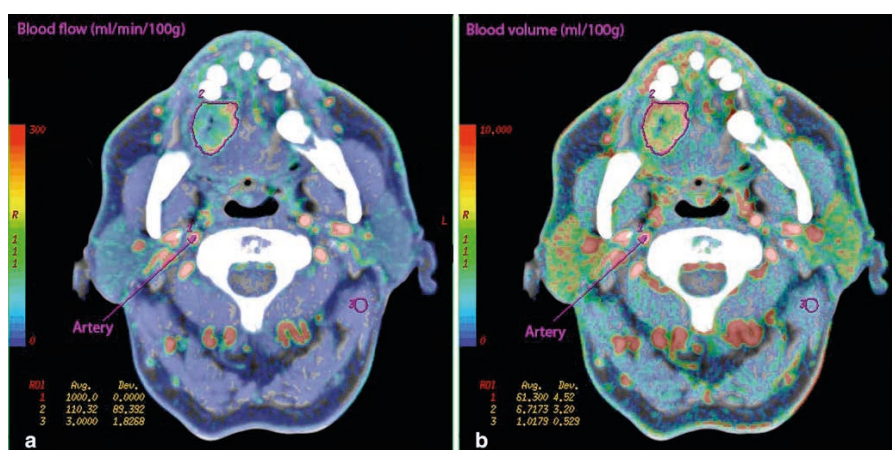


Figura 25: Immagini TC di perfusione in paziente con tumore della lingua a destra: mappe colorimetriche indicanti il flusso (a) e il volume (b) sanguigno. (Bisdas S. et al Eur Radiol 2008;18: 2241–2250)

Tecniche di RM di perfusione vengono ormai utilizzate routinariamente nella caratterizzazione di lesioni sospette della mammella (68-71). In questi casi i dati di perfusione vengono analizzati nella pratica clinica sulla base di semplici curve d'intensità di segnale sul tempo - $I(t)$. A tutt'oggi tale semplice analisi dei dati di perfusione non è mai stata applicata agli studi di perfusione della regione testa-collo.

Con il nostro studio vogliamo valutare se il semplice calcolo di curve di perfusione su reperti dubbi in pazienti con tumori dell'orofaringe, del cavo orale e del pavimento buccale possa essere di ausilio nella diagnosi differenziale tra fenomeni riparativi e recidiva tumorale e nella definizione dei margini della neoplasia.

Materiali e Metodi

Inizialmente è stato eseguito uno studio pilota per valutare la possibilità di misurare in RM la perfusione dei tessuti a livello dell'orofaringe, del cavo orale e del pavimento buccale e per mettere a punto la sequenza RM di perfusione. Con l'approvazione del protocollo di ricerca da parte del comitato etico locale, si è dato inizio ad uno studio prospettico, monocentrico, non randomizzato, ancora in corso, in cui vengono reclutati pazienti con storia attuale o pregressa di neoplasia dell'orofaringe, del cavo orale o del pavimento buccale.

- Soggetti:

Nello studio clinico, prospettico, monocentrico, non randomizzato, ancora in corso, sono stati reclutati finora 29 pazienti (18 uomini, 11 donne; età media di 63 ± 14 anni, intervallo di età: 36-93 anni) secondo i seguenti criteri di inclusione:

- Età ≥ 18 anni
- Pazienti di sesso maschile o femminile con storia attuale o pregressa di carcinoma squamocellulare del cavo orale, del pavimento buccale e

dell'orofaringe sottoposti ad esame RM di accertamento diagnostico o di follow-up

I criteri di esclusione invece erano i seguenti:

- Controindicazioni assolute all'esecuzione di un esame RM: p.es. pacemaker cardiaco, elementi metallici in localizzazioni pericolose (come per esempio l'occhio), elettrodi cocleari, claustrofobia, ecc.
- Controindicazioni alla somministrazione ev. di mdc. paramagnetico: p.es. anamnesi positiva per patologie renali acute o croniche associate ad una riduzione delle funzionalità renale, anamnesi positiva per reazioni allergiche al mdc paramagnetico, ecc.
- Gravidanza o allattamento

- Imaging di Risonanza Magnetica ad alto campo:

L'imaging RM è stato eseguito con un macchinario ad alto campo (3 Tesla) (Tim Trio, Siemens, Erlangen, Germany) utilizzando simultaneamente la bobina standard dell'encefalo a 12 canali e quella standard del collo a 4 canali (Head Matrix Coil and Neck Matrix Coil, Siemens, Erlangen, Germany). I pazienti sono stati sottoposti nella stessa seduta ad esame RM standard della regione testa-collo e all'imaging dinamico di perfusione. Il protocollo routinariamente utilizzato nella nostra struttura per l'imaging testa-collo consiste di sequenze T2 pesate TSE acquisite su un piano coronale (STIR) e assiale e di sequenze T1 pesate TSE prima e dopo la somministrazione del mdc ev (FS) acquisite su un piano coronale e assiale. Il mdc. (Gadovist®, Bayer Schering Pahrma, Berlin, Germany) è stato somministrato ad una dose di 0,08 mmoli/kg di peso corporeo. L'imaging dinamico di perfusione è stato eseguito utilizzando una sequenza T1 pesata VIBE (Volumetric Interpolated Breath-hold Examination) (TR/TE 4,66/1,53; slice thickness 3 mm; flip angle 20%; distance factor 20%; field of view 220 mm; matrix 256 x 256, voxel size 0,9 x 0,9 x 3 mm), che consiste di 38 acquisizioni di 7,8 sec ciascuna, ognuna con 16 strati. La somministrazione del mdc è avvenuta, dopo le prima quattro acquisizioni, per mezzo di una pompa ad infusione (Ohio M™, Ulrich Medical, Ulm, Germany) ad un flusso di 3,5 ml/sec attraverso un ago cannula 20G posizionato a livello dell'arto superiore;

all'iniezione del mdc è stata fatta seguire l'infusione allo stesso flusso di 20 ml di soluzione fisiologica (NaCl 0,9%).

- Post-processing dei dati di perfusione e analisi delle immagini:

Le immagini RM di perfusione sono state esportate in formato DICOM su una stazione di *post-processing* (Leonardo, Siemens, Erlangen, Germany) e analizzate su un display a schermo piatto di 19", a cristalli liquidi (matrix 1280 x 1024, DSC 1907-D, Conrac GmbH Weikersheim, Germany). L'aumento dell'intensità di segnale T1, dovuto alla somministrazione del mdc., è stato valutato utilizzando il software Mean Curve (Siemens, Erlangen, Germany) per mezzo del posizionamento di ROIs (region of interest); il software fornisce per ogni ROI una curva d'intensità di segnale sul tempo - $I_{(t)}$. In ogni lesione sospetta sono state posizionate 4 ROIs del diametro di 2-4 mm, in cieco per quanto riguarda la natura maligna o benigna della lesione. Il posizionamento delle ROIs è avvenuto in consenso di due radiologi con più di 3 anni di esperienza nell'imaging della regione testa-collo. Sono state posizionate alcune ROIs anche in tessuti sani, quali la ghiandola parotide, la muscolatura della lingua e quella paravertebrale. Le singole curve $I_{(t)}$ sono state normalizzate assegnando all'intensità di segnale di base il valore di 1.

Utilizzando dei campioni a concentrazione di mdc note è stata precedentemente valutata la linearità della relazione tra intensità di segnale e concentrazione del mdc (**Fig. 26**).

- Analisi statistica:

I dati numerici sono stati raccolti e analizzati sulla base di tecniche di statistica descrittiva con il software Excel (Microsoft Office 2003). I pazienti reclutati sono stati suddivisi in due gruppi sulla base della presenza, a livello del reperto dubbio, di patologia tumorale maligna o di tessuto fibroso cicatriziale in seguito al trattamento. Per i due gruppi sono state calcolate curve $I_{(t)}$ medie; inoltre sono stati confrontati tra i due gruppi il valore di intensità di segnale massimo medio (Peak max), il valore medio di *time to peak* (TTP - definito come il tempo intercorrente tra l'arrivo del mdc nel tessuto e il raggiungimento

del Peak max), il rapporto medio Peak max/ TTP e la morfologia delle curve. La significatività statistica è stata valutata utilizzando il test “t di student”, considerando statisticamente significativo un valore di alpha del 5% ($p < 0,05$).

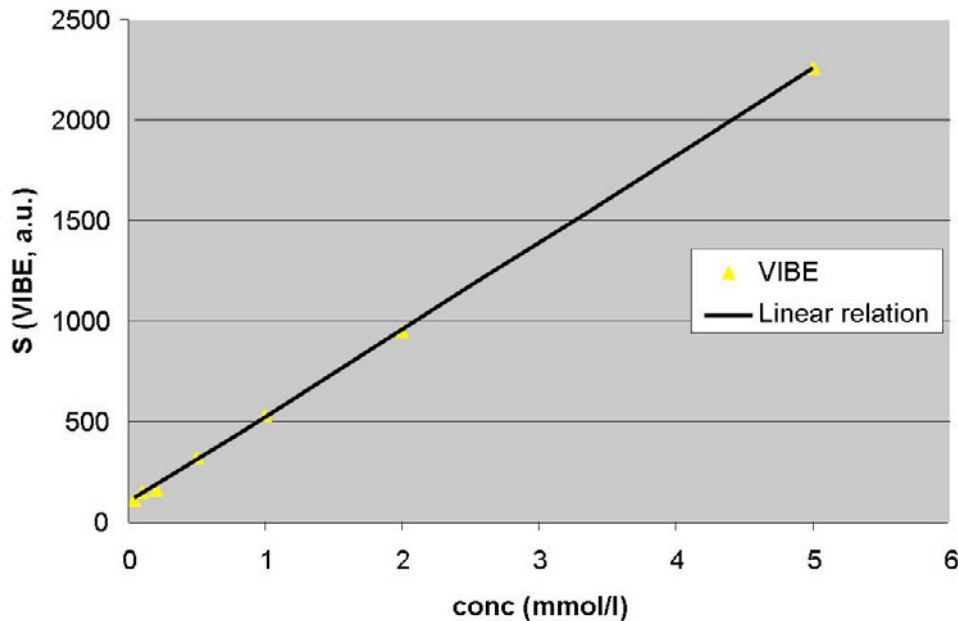


Figura 26: Relazione lineare tra intensità di segnale (S) e concentrazione di mdc (conc) misurata con la sequenza T1 pesata VIBE

Risultati preliminari

Tutti i pazienti finora studiati hanno tollerato bene sia l'esame RM e che la somministrazione ev. ad alto flusso del mdc. e hanno dimostrato una buona *compliance* durante l'esecuzione dell'esame. In 14 pazienti, dei 29 finora reclutati, è stata fatta diagnosi istologica di tessuto tumorale primario (n=9) o di recidiva tumorale (n=5); nei restanti 15 pazienti sono stati diagnosticati fenomeni riparativi-cicatriziali istologicamente (n=4) o sulla base di criteri radiologici (n=11), definiti come stabilità del reperto in RM per più di 6 mesi.

Per quanto riguarda i tessuti sani analizzati, quali la ghiandola parotide, la muscolatura della lingua e quella paravertebrale, ogni tessuto ha mostrato curve di $I_{(t)}$ di morfologia caratteristica (**Fig. 27**). La muscolatura paravertebrale

presenta un wash-in più rapido rispetto alla muscolatura della lingua; in entrambe le curve segue una lunga fase di plateau. Il tessuto ghiandolare parotideo, invece, presenta caratteristicamente un rapido wash-in seguito da un lento wash-out, senza una vera e propria fase di plateau.

I carcinomi squamocellulari primari e recidivi mostrano una curva di $I(t)$ media di morfologia diversa rispetto al tessuto fibroso cicatriziale; il tessuto tumorale presenta un wash-in più rapido, un TTP più breve e raggiunge valori di intensità di segnale più elevati (**Fig. 28**). Confrontando i valori medi di Peak max e TTP si sono ottenute per entrambi differenze statisticamente altamente significative (Peak max tumore= $1,94 \pm 0,83$ versus Peak max cicatrice= $0,79 \pm 0,55$; $p < 0,001$ - TTP tumore= $21,73 \pm 18,4$ sec versus TTP cicatrice= $94,12 \pm 74,73$ sec; $p = 0,0015$) (**Fig. 29 e 30**). Anche l'analisi del rapporto medio Peak max/TTP, quale misura della rapidità del wash-in, ha mostrato differenze statisticamente altamente significative (Peak max/TTP tumore= $0,14 \pm 0,11$ versus Peak max/TTP cicatrice= $0,02 \pm 0,02$; $p < 0,001$) (**Fig. 31**).

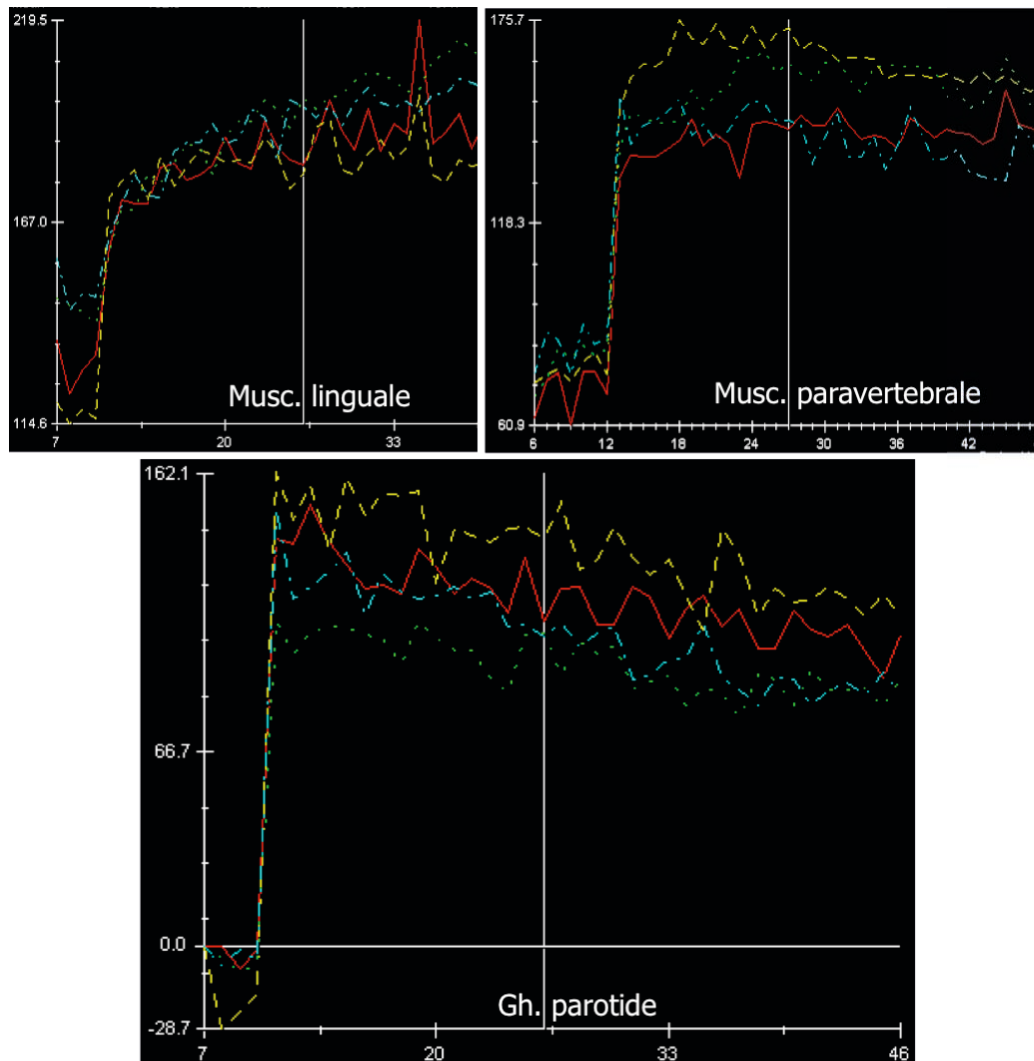


Figura 27: Curve $I(t)$ di alcuni tessuti sani: ogni curva corrisponde ad una ROI posizionata nel tessuto in esame. I tessuti sani analizzati mostrano curve $I(t)$ di morfologia diversa: la muscolatura paravertebrale presenta un wash-in più rapido rispetto alla muscolatura della lingua; in entrambe le curve segue una fase di plateau. Il tessuto ghiandolare parotideo, invece, presenta un rapido wash-in seguito da un lento wash-out, senza una vera e propria fase di plateau.

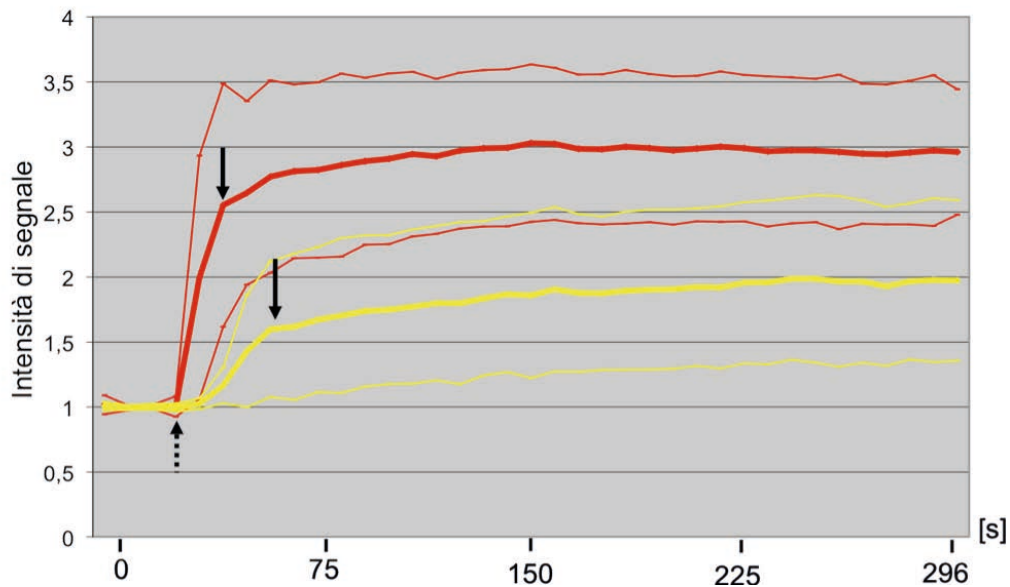


Figura 28: Curve $I(t)$ medie del tessuto tumorale (in rosso) e del tessuto fibroso-cicatriziale (in giallo) (\pm deviazione standard - indicata dalle curve più sottili): il tessuto tumorale presenta un wash-in più rapido, un Peak max più elevato (freccie continue) e un TTP più breve (tempo che intercorre tra l'arrivo del mdc al tessuto - freccia tratteggiata - e Peak max).

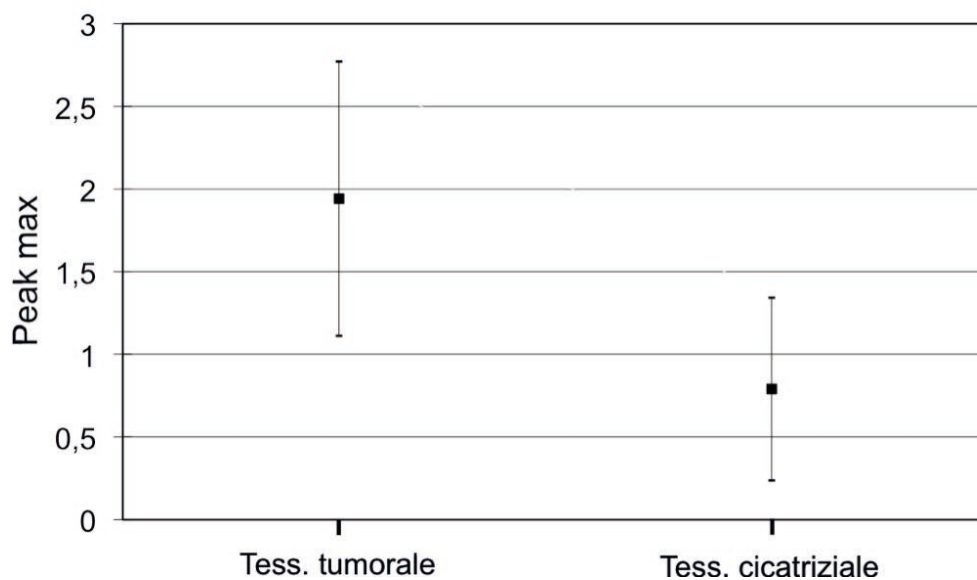


Figura 29: Valori medi di Peak max per il tessuto tumorale e per quello cicatriziale (\pm deviazione standard): il tessuto tumorale mostra un valore di Peak max medio superiore ($p < 0,001$).

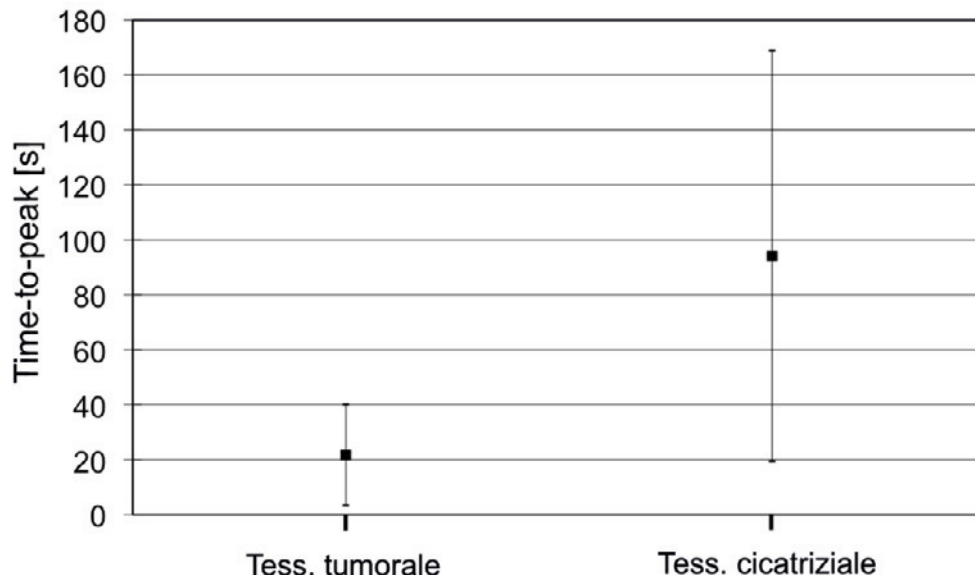


Figura 30: Valori medi di TTP per il tessuto tumorale e per quello cicatriziale (\pm deviazione standard): il tessuto tumorale mostra un valore di TTP medio inferiore ($p=0,0015$).

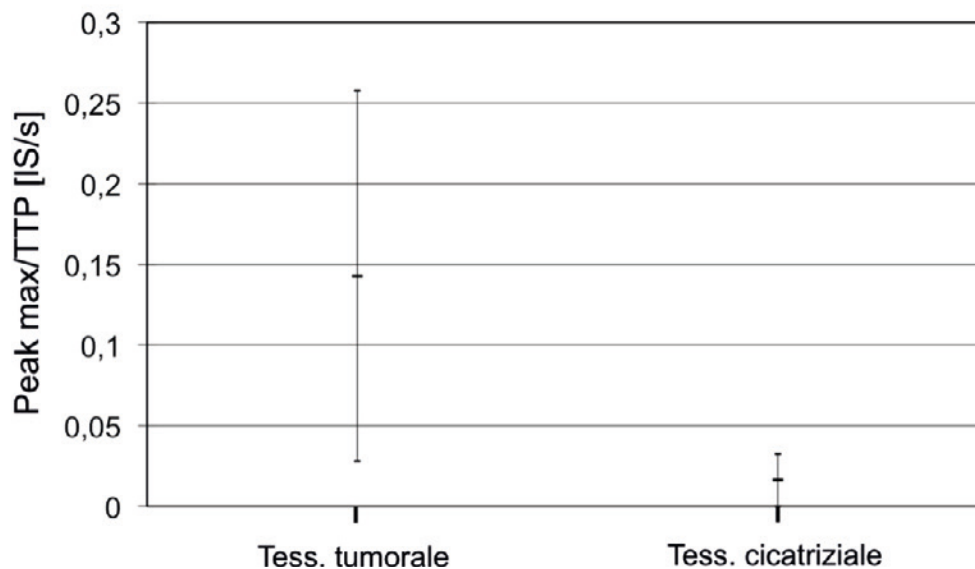


Figura 31: Valori medi del rapporto Peak max/TTP per il tessuto tumorale e per quello cicatriziale (\pm deviazione standard): il tessuto tumorale mostra un valore di Peak max/TTP medio superiore ($p<0,001$).

Anche nei singoli pazienti le curve $I_{(t)}$ sembrano utili nel distinguere una recidiva tumorale dal tessuto cicatriziale e nel definire i margini tumorali (**Fig. 32 e 33**).

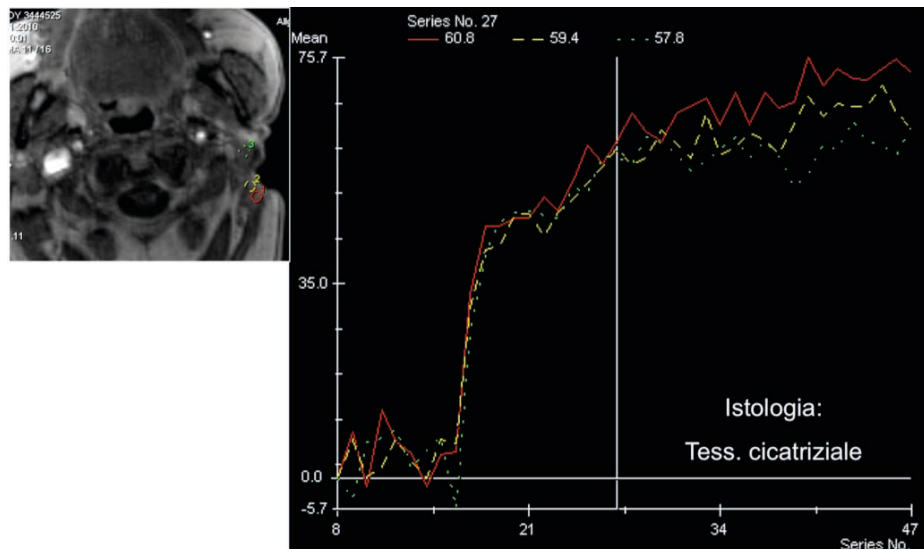


Figura 32: Stesso paziente della Fig. 23(a), con storia di carcinoma squamoso periauricolare sinistro. Posizionando tre ROIs nell'area sospetta ai margini di resezione si sono ottenute curve $I(t)$ con lento wash-in e valori di Pmax non molto elevati; l'istologia ha confermato trattarsi di tessuto cicatriziale.

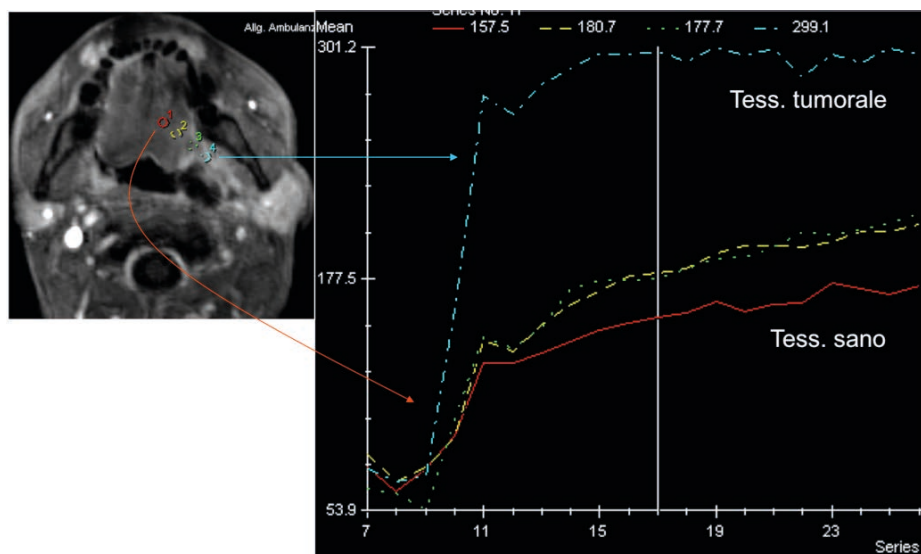


Figura 33: Stesso paziente della Fig. 23(b), con esteso tumore dell'orofaringe sinistro. Sono state posizionate 4 ROIs a livello della base della lingua per cercare di definire i margini tumorali. La ROI celeste, è stata posizionata all'interno della neoplasia, quella rossa nel tessuto sano. La ROI gialla e quella verde, posizionate a livello dell'area di enhancement di passaggio, mostrano curve ad andamento intermedio, più simile al tessuto sano: potrebbe trattarsi di infiammazione peritumorale.

Discussione

La misurazione in RM ad alto campo di aspetti di perfusione tissutale a livello dell'orofaringe, del cavo orale e del pavimento buccale è tecnicamente possibile. I dati di perfusione sembrano essere consistenti e ripetibili, sensibili a mostrare differenze nella perfusione di tessuti sani diversi, probabilmente in correlazione con la diversa funzione fisiologica di questi (la muscolatura scheletrica paravertebrale con funzione antigravitazionale versus la muscolatura della lingua atta a compiere movimenti fini versus il tessuto ghiandolare esocrino).

La maggior parte degli studi finora pubblicati sull'imaging di perfusione della regione testa-collo sono valutazioni TC (38, 39, 41, 52-61). L'imaging di perfusione in TC e in RM presentano, per le diverse caratteristiche tecniche di acquisizione delle immagini, vantaggi e svantaggi diversi. La TC risulta in generale più facilmente reperibile e sicuramente meno costosa rispetto alla RM; i macchinari TC multistrato di ultima generazione presentano inoltre tempi di acquisizione molto brevi, con una risoluzione temporale molto elevata (<0,5s) e conseguenti minori artefatti da movimento. La RM, d'altro canto, ha l'importante vantaggio di non esporre il paziente a radiazioni ionizzanti; tale aspetto risulta ancora più rilevante se si considera trattarsi in questo caso di pazienti che necessitano di controlli di follow-up ripetuti nel tempo. Pur trattandosi di acquisizioni più lunghe, tutti i pazienti finora reclutati nel nostro studio hanno tollerato bene l'esame RM, mostrando una buona *compliance*. Inoltre va tenuto presente che la maggior parte del materiale in esiti a precedenti trattamenti dentari causa artefatti notevolmente minori in RM che non in TC (cfr. **Fig. 21**) (29, 30). Gli impianti dentari e le placche metalliche in titanio utilizzate per la ricostruzione di strutture ossee a livello maxillofaciale causano invece forti alterazioni dell'omogeneità del campo magnetico e conseguenti artefatti, così come forti artefatti da indurimento del fascio in TC.

I dati preliminari, da noi finora raccolti nel presente studio, sono in accordo con i risultati già pubblicati in letteratura e confermano l'utilità dell'imaging di perfusione alla diagnosi e nel follow-up di pazienti con tumori delle regione testa-collo (38, 39, 41, 43, 52-61, 64-67). La semplice analisi delle curve $I_{(t)}$

nella RM di perfusione in pazienti con carcinomi squamocellulari dell'orofaringe, del cavo orale e del pavimento buccale sembra essere di aiuto nel differenziare il tessuto tumorale dal tessuto fibroso-cicatrizziale in esito ai trattamenti chirurgici e radio-chemioterapici e nel definire con maggiore certezza i margini della neoplasia. Il tessuto tumorale primario o recidivo presenta infatti una curva $I_{(t)}$ ad andamento diverso rispetto alle alterazioni postterapeutiche, con un rapido wash-in e il raggiungimento di valori di intensità di segnale più elevati. Il confronto dei valori di TTP, Peak max e del rapporto Peak max/TTP ha mostrato differenze statisticamente altamente significative tra il gruppo dei pazienti con diagnosi di tessuto tumorale rispetto a quello dei pazienti con tessuto fibroso/cicatrizziale. Per tutti e tre questi parametri va però tenuto presente che, in considerazione della deviazione standard, esistono dei *range* di valori di sovrapposizione tra i due gruppi (**Fig. 29, 30, 31**). Non è quindi, fino ad ora, possibile indicare dei valori assoluti di limite tra il tessuto tumorale e il tessuto cicatrizziale; ciò che sembra invece più utile e attendibile è il considerare nell'insieme l'andamento e la morfologia delle curve $I_{(t)}$ stesse. La deviazione standard risulta molto ampia per il TTP nei pazienti con diagnosi di tessuto fibroso/cicatrizziale; questo è probabilmente dovuto alla morfologia stessa delle curve $I_{(t)}$ in questi pazienti, con una conseguente maggiore difficoltà nel definire il momento esatto di raggiungimento del Peak max. Negli studi sulla RM di perfusione della regione testa-collo finora pubblicati (43, 64-67) l'analisi dei dati è stata eseguita con tecniche matematiche, sulla base di un modello di cinetica di distribuzione del mdc a 2 compartimenti. Tale analisi richiede un post-processing alquanto lungo e complesso, mentre il calcolo di curve $I_{(t)}$ risulta più veloce, eseguibile direttamente alla *console* di acquisizione dell'esame RM e facilmente applicabile, come avviene per l'imaging della mammella, nella pratica clinica quotidiana.

Nella maggior parte degli studi finora pubblicati sulla RM di perfusione della regione testa-collo sono state utilizzate sequenze dinamiche T2 pesate (62-65); queste misurano l'irrorazione dei tessuti in base all'effetto di suscettibilità magnetica causato dal passaggio del mdc con conseguente caduta del segnale T2. Nel nostro studio abbiamo preferito, invece, utilizzare una sequenza

dinamica T1 pesata, con aumento del segnale T1 al passaggio del mdc. La misurazione della perfusione tissutale con le sequenze T2 pesate è infatti pulita e attendibile solo nel caso di una mancata diffusione del mdc nello spazio extravascolare, come avviene a livello cerebrale nel caso di una barriera emato-encefalica intatta. Se si ha un libero passaggio del mdc nello spazio interstiziale, come avviene per un'interruzione della barriera emato-encefalica o a livello di tutti gli altri distretti corporei compresa la regione testa-collo, alla caduta del segnale T2 si sovrappone un aumento del segnale T1 con possibili errori nel calcolo dell'irrorazione tissutale (72-75).

In conclusione i dati preliminari finora raccolti nel nostro studio mostrano l'utilità della RM di perfusione alla diagnosi e nel follow-up di pazienti con carcinomi squamocellulari dell'orofaringe, del cavo orale e del pavimento buccale. La RM di perfusione sembra essere di particolare aiuto nel differenziare il tessuto tumorale dal tessuto fibroso-cicatrizziale in esito ai multipli trattamenti e nel definire con maggiore certezza i margini della neoplasia, aspetti di notevole importanza nella pianificazione dell'iter terapeutico. L'analisi dei dati di perfusione per mezzo del calcolo di curve $I_{(t)}$ risulta semplice e facilmente applicabile nella pratica clinica quotidiana. I dati ottenuti vanno sicuramente confermati aumentando il numero dei pazienti studiati e valutando l'effettiva ripetibilità delle misurazioni nel follow-up. Una più estesa coorte di pazienti permetterà inoltre di verificare la possibilità o meno di indicare dei valori limite di Peak max, TTP e Peak max/TTP indicativi di tessuto tumorale e di stratificare il gruppo dei pazienti con tessuto fibroso/cicatrizziale a seconda del trattamento eseguito e del tempo intercorso dalla terapia. Questo ultimo aspetto risulta particolarmente importante se si considera che la maggior parte dei problemi di diagnosi differenziale si hanno nei primi esami di follow-up dopo il trattamento, in cui prevale istologicamente un tessuto di granulazione.

Bibliografia

1. Vandenberghe B, Jacobs R, Bosmans H. (2010) Modern dental imaging: a review of the current technology and clinical applications in dental practice. *Eur Radiol*; 20(11):2637-2655
2. Wenzel A. (1998) Digital radiography and caries diagnosis. *Dentomaxillofac Radiol*; 27:3-11
3. Tal H, Moses O. (1991) A comparison of panoramic radiography with computed tomography in the planning of implant surgery. *Dentomaxillofac Radiol*; 20:40-42
4. Gahleitner A, Watzek G, Imhof H. (2003) Dental CT: imaging technique, anatomy, and pathologic conditions of the jaws. *Eur Radiol*; 13:366-376
5. Fuchs T, Kachelriess M, Kalender WA. (2000) Technical advances in multi-slice spiral CT. *Rev Eur J Radiol*; 36:69-73
6. Abrahams JJ. (2001) Dental CT Imaging: A Look at the Jaw. *Radiology*; 219:334-345
7. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. (2006) Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc*; 72:75-80
8. Madrigal C, Ortega R, Meniz C, López-Quiles J. (2008) Study of available bone for interforaminal implant treatment using cone-beam computed tomography. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*; 13:E307-312
9. Patel S, Dawood A, Ford TP, Whaites E. (2007) The potential applications of cone beam computed tomography in the management of endodontic problems. *Int Endod J*; 40:818-830
10. Mozzo P, Procacci C, Tacconi A, Tinazzi Martini P, Bergamo Andreis IA. (1998) A new volumetric CT machine for dental imaging based on the cone-beam technique: preliminary results *Eur Radiol* 8:1558-1564
11. Liang X, Jacobs R, Hassan B, Li L, Pauwels R, Corpas L, Souza PC, Martens W, Shahbazian M, Alonso A, Lambrechts I. (2009) A comparative evaluation of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) and Multi-Slice CT (MSCT) Part I. On subjective image quality. *Eur J Radiol*; 75(2):270-274

12. Gahleitner A, Nasel C, Schick S, Bernhart T, Mailath G, Dorffner S, Watzek G, Imhof H, Trattnig S. (1998) Dental magnetic resonance tomography (dental- MRT) as a method for imaging of the maxillo-mandibular bone. *Fortschr. Röntgenstr.*; 169,4:424-428
13. Gahleitner A, Solar P, Nasel C, Homolka P, Youssefzadeh S, Ertl L, Schick S. (1999) Die Magnetresonanztomographie in der Dentalradiologie (Dental-MRT). *Radiologe*; 39:1044-1050
14. Schara R, Serša I, Skalerič U. (2009) T1 relaxation time and magnetic resonance imaging of inflamed gingival tissue. *Dentomaxillofacial Radiology*; 38:216-223
15. Ploder O, Partik B, Rand T, Fock N, Voracek M, Undt G, Baumann A. (2001) Reperfusion of autotransplanted teeth-comparison of clinical measurements by means of dental magnetic resonance imaging. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 92:335-340
16. Taylor GW, Borgnakke WS. (2007) Self-reported periodontal disease: validation in an epidemiological survey. *J Periodontol*; 78:1407-1420
17. Genco RJ, Falkner KL, Grossi S, Dunford R, Trevisan M. (2007) Validity of self-reported measures for surveillance of periodontal disease in two western New York population-based studies. *J Periodontol*; 78: 1439-1454
18. U.S. Food and Drug Administration (2010) Initiative to Reduce Unnecessary Radiation Exposure from Medical Imaging [FDA Web site]. <http://www.fda.gov/RadiationEmittingProducts/RadiationSafety/RadiationDoseReduction/UCM199904.htm>. Accessed 09 Feb 2010
19. Raccomandazioni per l'impiego corretto delle apparecchiature TC volumetriche "Cone beam" (10A06042). G.U. Serie Generale n.124 del 29 maggio 2010
20. Loubele M, Guerrero ME, Jacobs R, Suetens P, van Steenberghe D. (2007) A comparison of jaw dimensional and quality assessments of bone characteristics with cone-beam CT, spiral tomography and multi-slice spiral CT. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 22(3):446-454

21. Hashimoto K, Kawashima S, Araki M, Iwai K, Sawada K, Akiyama Y. (2006) Comparison of image performance between cone-beam computed tomography for dental use and four-row multidetector helical CT. *Journal of Oral Science*; 48(1),27-34
22. Yu L, Vrieze TJ, Bruesewitz MR, Kofler JM, DeLone DR, Pallanch JF, Lindell EP, McCollough CH. (2010) Dose and Image Quality Evaluation of a Dedicated Cone-Beam CT System for High-Contrast Neurologic Applications. *Am J Roentgenol*; 194(2):W193-201
23. Liang X, Lambrechts I, Sun Y, Denis K, Hassan B, Li L, Pauwels R, Jacobs R. (2009) A comparative evaluation of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) and Multi-Slice CT (MSCT) Part II. On 3Dmodel accuracy. *Eur J Radiol*; 75(2):265-269
24. Soumalainen A, Kiljunen T, Käser Y, Peltola J, Kortensniemi M. (2009) Dosymetry and image quality of four dental cone beam computed tomography scanners compared with multislice computed tomography scanners. *Dentomaxillofacial Radiology*; 38:367-378
25. Soumalainen A, Vehmas T, Kortensniemi M, Robinson S, Peltola J. (2008) Accuracy of linear measurements using dental cone beam and conventional multislice computed tomography. *Dentomaxillofacial Radiology*; 37:10-17
26. Hashimoto K, Kawashima S, Kameoka S, Akiyama Y, Honjaya T, Ejima K, Sawada K. (2007) Comparison of image validity between cone beam computed tomography for dental use and multidetector row helical computed tomography. *Dentomaxillofacial Radiology*; 36:465-471
27. Al-Ekrish AA, Ekram M. (2011) A comparative study of the accuracy and reliability of mutidedetector computed tomography and cone beam computed tomography in the assessment of dental implant site dimensions. *Dentomaxillofacial Radiology*; 40:67-75
28. Taylor TD. (1991) Fixed implant rehabilitation for the edentulous maxilla. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 6:329-337

29. Lissac M, Metrop D, Brugirard J, Coudert JL, Pimmel P, Briguet A, Revel D, Amiel M. (1991) Dental materials and magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*; 26:40-45
30. Vikhoff B, Ribbelin S, Köhler B, Ekholm S, Borrmann H. (1995) Artefacts caused by dental filling materials in MR imaging. *Acta Radiol*; 36:323-325
31. Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2012) Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*; 62(1):10-29
32. Crozler E, Sumer BD (2010) Head and neck cancer. *Med Clin North Am*; 94(5):1031-1046
33. Dragovic AF, Caudell JJ, Spencer SA, Carroll WR, Nabell LA, Bonner JA (2012) Locoregional failure and the risk of distant metastasis after modern radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* – doi 10.1002/hed.22977 [Epub ahead of print]
34. Rao VU, Shenoy AM, Karthikeyan B (2010) Role of angiogenetic markers to predict neck node metastasis in head and neck cancers. *J Cancer Res Ther*; 6(2):142-147
35. Folkman J (1971) Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*; 285:1182-1186
36. Dvorak HF, Nagy JA, Dvorak JT, Dvorak AM (1988) Identification and characterization of the blood vessels of solid tumors that are leaky to circulating macromolecules. *Am J Pathol*; 133(1):95-109
37. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM (1995) Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol*; 146(5):1029-1039
38. Gandhi D, Hoeffner EG, Carlos RC, Case I, Mukherji SK (2003) Computed tomography perfusion of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestiv tract. Initial results. *J Comput Assist Tomogr*; 27:687-693
39. Rumboldt Z, Al-Okaili R, Deveikis JP. (2005) Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study. *Am J Neuroradiol*; 26:1178-1185
40. Kambadakone AR, Sahani DV. (2009) Body perfusion CT: technique clinical applications and advances. *Radiol Clin North Am*; 47:161-178

41. Faggioni L, Neri E, Bartolozzi. (2010) CT perfusion of head and neck tumors: how we do it. *Am J Roentgenol*; 194:62-69
42. Petralia G, Bonello L, Viotti S, Preda L, d'Andrea G, Bellomi M. (2010) CT perfusion in oncology: how to do it. *Cancer Imaging*; 10:8-19
43. Michaely H, Herrmann K, Dietrich O, Reiser M, Schoenberg S. (2007) Quantitative and qualitative characterization of vascularisation and hemodynamic in head and neck tumors with a 3D magnetic resonance time-resolved echo-shared angiographic technique (TREAT) – initial results. *Eur Radiol*; 17:1101-1110
44. Kuszyk B, Corl F, Franano N et al. (2001) Tumor transport physiology: implications for imaging and imaging-guided therapy. *Am J Roentgenol*; 177:747-753
45. Fabiani Kiessling F, Jugold M, Woenne E, Brix G. (2007) Non-invasive assessment of vessel morphology and function in tumors by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*; 17:2136-2148
46. Provenzale J. (2007) Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods *Am J Roentgenol*; 188:11-23
47. Miller J, Pien H, Sahani D, Sorensen A, Thrall J. (2005) Imaging of angiogenesis and potential for drug development. *J Natl Cancer Inst*; 97:172-186
48. Jackson A. (2004) Analysis of dynamic contrast enhanced MRI. *Br J Radiol*; 77:S154-166
49. Rijpkema M, Kaanders J, Joosten F, van der Kogel A, Heerschap A. (2001) Methods of quantitative mapping of dynamic MRI contrast agent uptake in human tumors. *J Magn Reson Imaging*; 14:457-463
50. Padhani R. (2003) MRI for assessing antivasular cancer treatments. *Br J Radiol*; 76:S60-80
51. Choyke P, Dwyer A, Knopp M. (2003) Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*; 17:509-520

52. Trojanowska A, Trojanowski P, Bisdas S, Staskiewicz G, Drop A, Klatka J, Bobek-Billewicz B. (2012) Squamous cell cancer of hypopharynx and larynx – Evaluation of metastatic nodal disease based on computed tomography perfusion studies. *Eur J Radiol*; 81:1034-1039
53. Tawfik AM, Nour-Eldin N-EA, Naguib, NN, Razek AA, Denewer AT, Bisdas S, Vogl TJ (2011) CT perfusion measurements of head and neck carcinoma from single section with largest tumor dimensions or average of multiple sections: Agreement between the two methods and effect on intra- and inter-observer agreement. *Eur J Radiol* doi:10.1016/j.ejrad.2011.11.012
54. Bisdas S, Rumboldt Z, Surlan-Popovic K, Baghi M, Koh TS, Vogl TJ, Mack MG. (2010) Perfusion CT in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: long-term predictive value of baseline perfusion CT measurements. *Am J Neuroradiol*; 31:576-581
55. Bisdas S, Nguyen SA, Anand SK, Glavina G, Day T, Rumboldt Z. (2009) Outcome prediction after surgery and chemoradiation of squamous cell carcinoma in the oral cavity, oropharynx and hypopharynx: use of baseline perfusion CT microcirculatory parameters vs. tumor volume. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*; 73(5):1313-1318
56. Surlan-Popovic K, Bisdas S, Rumboldt Z, Koh TS, Strojjan P. (2010) Changes in perfusion CT of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated during the course of concomitant chemoradiotherapy. *Am J Neuroradiol*; 31:570-575
57. Bisdas S, Rumboldt Z, Wagenblast J, Baghi M, Koh TS, Hambek M, Vogl TJ, Mack MG. (2009) Response and progression-free survival in oropharynx squamous cell carcinoma assessed by pretreatment perfusion CT: comparison with tumor volume measurements. *Am J Neuroradiol*; 30:793-799
58. Bisdas S, Surlan-Popovic K, Didanovic V, Vogl TJ. (2008) Functional CT of squamous cell carcinoma in the head and neck: repeatability of tumor and muscle quantitative measurements, inter- and intra-observer agreement. *Eur Radiol*; 18:2241-2250

59. Bisdas S, Baghi M, Wagenblast J, Knecht R, Thng CH, Koh TS, Vogl TJ (2007) Differentiation of benign and malignant parotid tumors using deconvolution-based perfusion CT imaging: Feasibility of the method and initial results. *Eur J Radiol*; 64:258-265
60. Bisdas S, Baghi M, Smolarz A, Pihno NC, Lehnert T, Knecht R, Mack MG, Vogl TJ, Tuerkay S, Koh TS (2007) Quantitative measurements of perfusion and permeability of oropharyngeal and oral cavity cancer, recurrent disease and associated lymph nodes using first-pass contrast-enhanced computed tomography studies. *Invest Radiol*; 42(3):172-179
61. Tawfik AM, Razek AAA, Elsorogy LG, Soliman NY, Kerl JM, Mack MG, Vogl TJ. (2011) Perfusion CT of head and neck cancer: effect of arterial input selection. *Am J Radiol*; 196:1374-1380
62. Bisdas S, Medov LM, Konstantinou GN, Wagenblast J, Thng CH, Vogl TJ, Koh TS. (2008) A comparison of tumour perfusion assessed by deconvolution-based analysis of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Eur Radiol*; 18:843-850
63. Bisdas S, Baghi M, Wagenblast J, Bisdas T, Thng CH, Mack MG, Koh TS, Ernemann U. (2009) Tracer kinetics analysis of dynamic contrast-enhanced CT and MR data in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: comparison of the results. *Clin Physiol Funct Imaging*; 29:339-346
64. Razek AAKA, Elsorogy LG, Soliman NY, Nada N. (2011) Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging in distinguishing malignant from benign head and neck tumors: A pilot study. *Eur J Radiol*; 77(1):73-79
65. Bisdas S, Baghi M, Wagenblast J, Vogl TJ, Thng CH, Koh TS. (2008) Gadolinium-enhanced echo-planar T2-weighted MRI of tumors in the extracranial head and neck: feasibility study and preliminary results using a distributed-parameter tracer kinetic analysis. *J Magn Reson Imaging*; 27:963-969

66. Juan C-J, Chen C-Y, Jen Y-M, Liu H-S, Hsueh C-J, Wang C-Y, Chou Y-C, Chai Y-T, Huang G-S, Chung H-W (2009) Perfusion characteristics of late radiation injury of parotid glands: quantitative evaluation with dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*; 19:94-102
67. Yabuuchi H, Fukuya T, Tajima K, Hachitanda Y, Tomita K, Koga M (2003) Salivary Gland Tumors: diagnostic value of Gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology*; 226:345-354
68. Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S et al. (1999) Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*; 211:101-110
69. Orel SG, Schnall MD. (2001) MR imaging of the breast for detection, diagnosis and staging of breast cancer. *Radiology*; 220:13-30
70. Iaconi C (2010) Diffusion and perfusion of the breast. *Eur J Radiol*; 76(3):386-390
71. Koo HR, Cho N, Song IC, Kim H, Chang JM, Yi A, Yun BL, Moon WK. (2012) Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers. *J Magn Reson Imaging* doi 10.1002/jmri.23635
72. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM (2006) Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *Am J Neuroradiol*; 27:859-867
73. Heiland S, Benner T, Debus J, et al. (1999) Simultaneous assessment of cerebral hemodynamics and contrast agent uptake in lesions with disrupted blood-brain-barrier. *Magn Reson Imaging*; 17:21-27
74. Heiland S, Hartmann M, Sartor K. (2000) [Is perfusion MRI feasible in lesions with disrupted blood-barrier? Pitfalls and possible solutions] [Article in German] *Rofo*; 172(10):812-816
75. Heiland S, Wick W, Bendszus M. (2010) Perfusion magnetic resonance imaging for parametric response maps in tumors: is it really that easy? *J Clin Oncol*; 28(29):e591