

Geração de Imagens PET Estáticas com [¹¹C]-(R)-PK11195: Definição do Intervalo Temporal

Generation of Static PET images with [¹¹C]-(R)-PK11195: Defining Time Interval

Phelipi Nunes Schuck¹, Caroline Machado Dartora¹, Ana Maria Marques da Silva¹

¹PUCRS, Núcleo de Pesquisa em Imagens Médicas, Porto Alegre, Brasil

Resumo

O radiotraçador [¹¹C]-(R)-PK11195 mostra afinidade com a microglia em imagens PET *in vivo* e vem sendo utilizado como indicador de doença inflamatória cerebral, como na esclerose múltipla (EM). Atualmente, não há consenso sobre o intervalo temporal adequado para gerar imagens PET estáticas com [¹¹C]-(R)-PK11195. O objetivo deste trabalho é determinar o intervalo temporal mais adequado para a geração de imagens PET cerebrais estáticas adquiridas com [¹¹C]-(R)-PK11195 para a quantificação. Para este estudo foram utilizadas imagens de 10 pacientes com EM remitente-recorrente e 5 indivíduos saudáveis. Foram geradas imagens estáticas a partir de aquisições dinâmicas em modo lista nos seguintes intervalos: 0-60min, 5-20min, 5-30min, 10-60min, 30-60min e 40-60min. Para quantificação das imagens foi utilizado o método da razão entre a média do SUV (*Standard Uptake Value*) nas regiões juxtacortical e periventricular e na substância branca, denominado $SUVR^{WM}$. Os resultados mostram grande variação do $SUVR^{WM}$ nos intervalos que incluem o período de perfusão do radiotraçador. Existe uma maior estabilidade do $SUVR^{WM}$ nos últimos intervalos avaliados (30-60min e 40-60min), tanto para o grupo controle, como para os pacientes com EM. Conclui-se que o melhor intervalo para aquisição da imagem PET estática para quantificação é de 40 a 60 minutos após a administração, o que significa uma imagem adquirida 40 min após a injeção do radiotraçador [¹¹C]-(R)-PK11195, por um período de 20 min.

Palavras-chave: [¹¹C]-(R)-PK11195; esclerose múltipla; PET; intervalo temporal; quantificação.

Abstract

[¹¹C]-(R)-PK11195 radiotracer shows microglia affinity in PET images and can be used as neuroinflammatory disease indicator, such as in Multiple Sclerosis (MS). There is no consensus about appropriate time interval to generate static PET images with [¹¹C]-(R)-PK11195. The aim of this study is to define the most appropriate time interval to generate static brain PET images with [¹¹C]-(R)-PK11195 for quantification. For this study, images from 10 remittent-recurrent MS patients and 5 healthy controls were used. Static images were generated from list-mode dynamic acquisition in the following time intervals: 0-60min, 5-20min, 5-30min, 10-60min, 30-60min e 40-60min. The ratio between SUV mean of juxtacortical and periventricular regions and normal appearing white matter, denominated $SUVR^{WM}$, was used for image quantification. Results shown high variation in time intervals that include radiotracer perfusion. $SUVR^{WM}$ higher stability was observed in two time intervals (30-60min and 40-60min), for both control and MS patients groups. In conclusion, the best acquisition time interval to generate static PET images for quantification is from 40 to 60 minutes after administration, meaning an image acquired 40 minutes after [¹¹C]-(R)-PK11195 injection, during 20 min.

Keywords: [¹¹C]-(R)-PK11195; multiple sclerosis; PET; time interval; quantification.

1. Introdução

As imagens de tomografia por emissão de pósitrons ou PET (*Positron Emission Tomography*) e as imagens por ressonância magnética ou MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) têm sido amplamente utilizadas no imageamento cerebral de doenças neurodegenerativas^{1,2}.

Dentre as doenças neurodegenerativas, a Esclerose Múltipla (EM) possui grande impacto social por afetar adultos jovens, embora seja de baixa prevalência³.

A EM é uma doença autoimune, de caráter degenerativo, cuja neuroinflamação progride de um estado de inflamação ativa para a desmielinização e morte axonal¹. A ativação microglial é um indicador de doença inflamatória cerebral, estando presente na EM.

A inflamação ativa na EM é observada em MRI como uma lesão com hipersinal na imagem ponderada em T2. Em MRI ponderada em T1, a lesão de EM aparece como hipossinal, sendo somente visível quando o processo inflamatório termina com a morte do neurônio⁵.

Os critérios para o diagnóstico da EM incluem a presença de uma ou mais lesões em duas das quatro regiões consideradas características da doença: justacortical, periventricular, infratentorial e medula espinhal⁴.

Uma escolha importante para o imageamento da ativação microglial *in vivo* com imagens PET, utiliza o componente PK11195 (1-(2-clorofenil)-N-metil-N-(1-metilpropil)-3-isoquinolina carboxamida) marcado com ¹¹C. Este radiofármaco é um indicador de doença inflamatória cerebral ativa com ampla aplicabilidade⁶. Assim, com a imagem PET, é possível quantificar a captação do [¹¹C]-(R)-PK11195, relacionando-a com a ativação microglial.

Na clínica, imagens de PET costumam ser analisadas qualitativamente, mediante a comparação visual entre a captação nos tecidos que possuem alguma patologia e nos tecidos saudáveis.

Uma forma de análise semiquantitativa utiliza o SUV (*Standardized Uptake Value*), definido como a razão entre a concentração de atividade no tecido (kBq/mL) e a atividade injetada por unidade de massa do paciente (kBq/g), corrigida para o decaimento radioativo. Entretanto, o SUV é afetado por diversos fatores, tais como a distribuição do radiotraçador, as características antropométricas do paciente, o intervalo de tempo entre a administração do radiofármaco e a aquisição, o método de reconstrução e o tamanho da região de interesse para medição do SUV⁷.

Uma alternativa para a semiquantificação é o SUVR (*Standardized Uptake Value Ratio*), dado pela razão entre o SUV de um tecido de interesse e um tecido de referência. O SUVR é adimensional, sendo calculado através da razão entre a concentração de atividade de uma região de interesse e um tecido de referência, em um intervalo temporal pré-fixado.

Os métodos semiquantitativos de imagens PET com [¹¹C]-(R)-PK11195 são aplicados em imagens reformatadas a partir de um intervalo temporal definido a partir de uma aquisição dinâmica, usualmente adquirida em modo lista (*list-mode*). Diversos intervalos temporais já foram avaliados para a semiquantificação com o SUV em imagens PET com [¹¹C]-(R)-PK11195, tais como: 5 a 30 min, por ser o intervalo no qual o pseudo-equilíbrio é alcançado em áreas de alta ativação microglial⁸; 40 a 60 min, por ser o período no qual as curvas de atividade ao longo do tempo apresentam declínio similar ao estado estável (40 min após a injeção do radiotraçador)^{9,10}. Outros estudos utilizaram intervalos temporais distintos, tais como: 0 a 60 min¹¹, 10 a 60 min¹² e 30 a 60 min¹³.

Entretanto, ainda não há um consenso sobre o intervalo temporal ideal para gerar imagens PET estáticas com [¹¹C]-(R)-PK11195 para a semiquantificação na EM utilizando o SUV ou SUVR.

O objetivo deste trabalho é determinar o intervalo temporal mais adequado para a geração

de imagens PET cerebrais estáticas adquiridas com [¹¹C]-(R)-PK11195 para a quantificação das imagens para o diagnóstico da esclerose múltipla.

2. Materiais e Métodos

2.1. Dados do estudo

As imagens PET/CT cerebrais com [¹¹C]-(R)-PK11195 e imagens por RM cerebrais foram adquiridas de voluntários do projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE 23949813.7.0000.5336, aprovado em 06/06/2015, sob parecer 1.094.228).

Os voluntários estão divididos em dois grupos: sendo 5 (cinco) sujeitos saudáveis no grupo controle [24 ± 2 anos] e 10 (dez) pacientes com EM remitente-recorrente [28 ± 3 anos].

2.2. Aquisição das imagens

Ambas as aquisições das imagens (PET/CT e MRI) aconteceram no mesmo dia. A atividade administrada foi de (560 ± 100) MBq de [¹¹C]-(R)-PK11195 para aquisição PET/CT. O radiotraçador foi produzido pelo laboratório do Centro de Produção de Radiofármacos do Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, na PUCRS.

As imagens PET/CT foram adquiridas no modo lista, em um equipamento GE Discovery 600 (*General Electric Healthcare*), com cristais detectores tipo óxido de germânio bismuto (BGO), ao longo de 60 min, desde o momento da administração em *bolus* do [¹¹C]-(R)-PK11195.

As imagens PET/CT foram reconstruídas com 300 mm de campo de visão, utilizando o algoritmo iterativo de reconstrução VUE Point HD, frequência de corte do filtro de suavização de 4,0 mm, 32 subconjuntos e duas iterações. A matriz da imagem possui 192 x 192 pixels, 16-bits por pixel (resolução de 0,640 pixels/mm), tamanho de pixel de 1,56 x 1,56 mm² e 47 cortes axiais de 3,27 mm de espessura cada. A atenuação foi corrigida utilizando a tomografia computadorizada por raios X adquirida anteriormente ao início da aquisição da imagem PET. Demais correções necessárias para quantificação (normalização, decaimento, espalhamento e coincidências aleatórias) também foram aplicadas.

As imagens por MR foram adquiridas em um equipamento de ressonância magnética GE Healthcare Signa HDxt de 3,0 T (*General Electric Healthcare*). Foram adquiridas imagens estruturais de alta resolução ponderadas em T1, utilizando sequência BRAVO™, com TR de 2400 ms; TE de 16 ms; campo de visão de 220 mm; voxels isotrópicos de 1 mm. As imagens ponderadas em T1 apresentam matriz de 512 x 512 x 196 pixels (240,03 x 240,03 x 196,00 mm³), 16-bits por pixel, resolução de 2,133 pixels/mm, tamanho de voxel de 0,47 x 0,47 x 1,00 mm³, e intervalo entre quadros de 6,12 ms.

2.3. Reformatação das imagens PET/CT

Imagens PET estáticas foram geradas a partir da média de alguns dos intervalos temporais descritos na literatura, conforme apresentado anteriormente, utilizando a aquisição dinâmica em modo lista:

- (A) 0 a 60 min¹¹ (toda aquisição);
- (B) 5 a 20 min³ (15 min, após perfusão);
- (C) 5 a 30 min⁸ (25 min, após perfusão);
- (D) 10 a 60 min¹² (últimos 50 min);
- (E) 30 a 60 min¹³ (últimos 30 min); e
- (F) 40 a 60 min^{9,10} (últimos 20 minutos).

2.4. Quantificação das imagens

Para quantificação das imagens foi utilizado o método semiquantitativo $SUVR^{WM}$, definido como a razão entre a concentração de atividade nas regiões justacortical e periventricular (JPV) e a concentração de atividade na substância branca aparentemente saudável ou WM (*White Matter*).

Para extração dos dados das regiões justacortical e periventricular foram utilizadas as máscaras segmentadas a partir das sobreposições das regiões de substância cinzenta e substância branca, utilizando as imagens por MR, com o aplicativo *Statistical Parametric Mapping*, do MATLAB, conforme descrito em trabalho anterior¹⁴.

2.5. Análise estatística

Para determinar o melhor intervalo temporal foi analisada a variabilidade estatística dos dados através do desvio padrão da média do $SUVR^{WM}$ nas regiões JPV, para cada um dos seis intervalos temporais apresentados na seção 2.3. O intervalo temporal ideal para a quantificação de imagens estáticas de PET deve possuir menor desvio padrão para ambos os grupos estudados (controles e pacientes com EM). Para comparar as variabilidades, foi calculado o coeficiente de variação (COV), definido pela razão entre o desvio padrão e a média, multiplicado por 100%.

Para avaliar se os intervalos temporais apresentam diferença estatisticamente significativa entre os $SUVR^{WM}$ dos pacientes com EM e grupo controle, foi utilizado o teste t de Student ($p = 0,05$).

3. Resultados

A Figura 1 apresenta as médias de SUV nas regiões JPV e respectivo desvio padrão para os pacientes com EM e grupo controle, ao longo de toda a aquisição dinâmica. Os gráficos de SUV ao longo do tempo são denominados curvas de atividade-tempo ou TACs (*Time Activity Curves*).

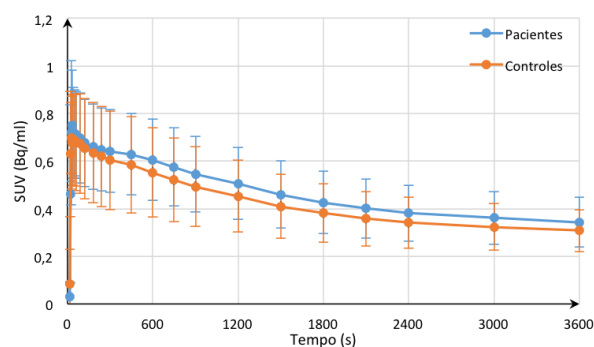


Figura 1. TACs do SUV médios das regiões JPV para os grupos de pacientes com EM e grupo controle.

As TACs das médias de SUV da WM aparentemente normal dos pacientes com EM e grupo controle são apresentadas na Figura 2.

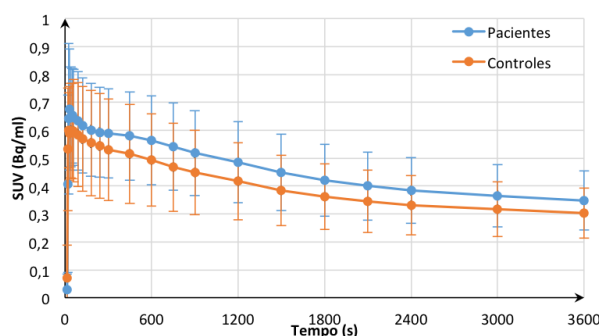


Figura 2. TACs das médias de SUV da WM para os grupos de pacientes com EM e grupo controle.

A partir dos SUVs, foram calculados, para os pacientes com EM e grupo controle, os $SUVR^{WM}$ para as regiões JPV, nos intervalos temporais estudados. Os resultados das médias e respectivos desvios padrão, os valores de COV e a significância do teste t de Student, para cada intervalo temporal investigado, são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Média e desvio padrão do $SUVR^{WM}$, COV e nível de significância do teste t de Student, em cada intervalo temporal, para os grupos controle e pacientes com EM.

Intervalo	$SUVR^{WM}$		COV	Valor p	
	Pacientes	Controles		Pacientes	Controles
0 - 60min	1,06 ± 0,06	1,11 ± 0,05	5,7%	4,5%	0,02
5 - 20min	1,07 ± 0,04	1,11 ± 0,02	3,7%	1,8%	< 0,01
5 - 30min	1,06 ± 0,04	1,10 ± 0,03	3,8%	2,7%	< 0,01
10 - 60min	1,02 ± 0,04	1,06 ± 0,04	3,9%	3,7%	< 0,01
30 - 60min	1,00 ± 0,03	1,03 ± 0,02	3,0%	1,9%	0,02
40 - 60min	0,99 ± 0,02	1,02 ± 0,02	2,0%	2,0%	0,03

A Figura 2 apresenta o gráfico do desvio padrão da média do $SUVR^{WM}$ em cada intervalo temporal investigado, para os dados do grupo controle e dos pacientes com EM.

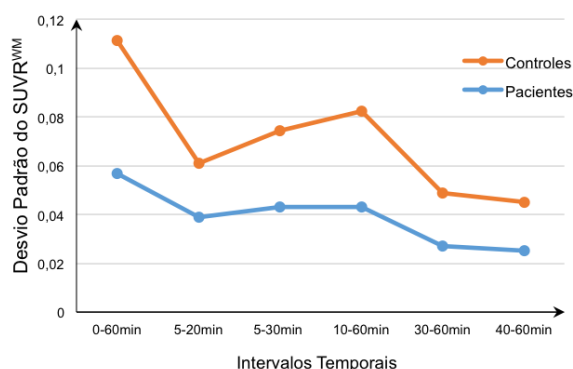


Figura 3. Desvio padrão da média para o $SUVR^{WM}$ dos dados do grupo controle e dos pacientes com EM em cada intervalo temporal investigado.

4. Discussão

Observa-se, através das TACs (Figuras 1 e 2), que a captação do radiofármaco [^{11}C]-(*R*)-PK11195 é sistematicamente maior para os pacientes com EM em relação ao grupo controle, tanto para as regiões justacortical e periventricular, como para a substância branca aparentemente normal. Esta maior captação do [^{11}C]-(*R*)-PK11195 pelos pacientes com EM é consistente com a hipótese de ativação microglial devido à neuroinflamação.

Os SUVs nas regiões de interesse (regiões JPV e WM) avaliadas neste trabalho apresentam concordância com resultados anteriores obtidos por Kumar e colaboradores (2012)³, que utilizam o intervalo temporal de 5 a 20 min.

O teste t de Student mostra que os $SUVR^{WM}$ nas regiões JPV são estatisticamente diferentes para os pacientes com EM e grupo controle, em todos os intervalos temporais investigados ($p < 0,05$).

Não foram encontradas pesquisas que avaliam o uso do $SUVR^{WM}$ nas regiões JPV utilizando imagens PET com [^{11}C]-(*R*)-PK11195 para o diagnóstico de esclerose múltipla.

Os desvios padrão das médias de $SUVR^{WM}$ (Figura 3) mostram maior variação nos intervalos que incluem o período de perfusão do radiotraçador (primeiros 10 min após a administração), particularmente para os pacientes com EM. Assim, a inclusão do período de perfusão no intervalo temporal não é adequado para a produção da imagem PET estática.

A maior estabilidade de $SUVR^{WM}$ ocorre nos dois últimos intervalos avaliados (30-60min e 40-60min), evidenciado pelos menores valores de desvio padrão da média na Figura 3 e menores COV (Tabela 1), tanto para o grupo controle, como para os dados provenientes dos pacientes com EM.

5. Conclusões

Conclui-se que o melhor intervalo para aquisição da imagem PET estática para quantificação do radiotraçador [^{11}C]-(*R*)-PK11195 é de 40 a 60 minutos após a administração, o que significa uma imagem de 20 min, adquirida 40 min após a injeção. Este intervalo produz imagens cujo $SUVR^{WM}$ nas regiões justacortical e periventricular

possuem a menor variabilidade, para a população estudada, permitindo a diferenciação entre pacientes com esclerose múltipla e controles saudáveis.

Maiores estudos são necessários para avaliar este resultado com maior número de pacientes, assim como correlacionar os $SUVR^{WM}$ com a progressão da esclerose múltipla.

Referências

- Banati, R. B. *et al.* The peripheral benzodiazepine binding site in the brain in multiple sclerosis: quantitative in vivo imaging of microglia as a measure of disease activity. *Brain a J. Neurol.* 123, 2321–37 (2000).
- Chauveau, F., Boutin, H., Van Camp, N., Dollé, F. & Tavitian, B. Nuclear imaging of neuroinflammation: A comprehensive review of [^{11}C]PK11195 challengers. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 35, 2304–2319 (2008).
- Kumar, A. *et al.* Evaluation of age-related changes in translocator protein (TSPO) in human brain using ^{11}C -[*R*]-PK11195 PET. *J Neuroinflammation* 9, 232 (2012).
- Polman, C. H. *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 69, 292–302 (2011).
- Giannetti, P. *et al.* Microglia activation in multiple sclerosis black holes predicts outcome in progressive patients: An in vivo [^{11}C](*R*)-PK11195-PET pilot study. *Neurobiol. Dis.* 65, 203–210 (2014).
- Lammertsma, A. A. & Hume, S. P. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 4, 153–8 (1996).
- Boellaard, R. Standards for PET Image Acquisition and Quantitative Data Analysis. *J. Nucl. Med.* 50, 11S–20S (2009).
- Anderson, A. N. *et al.* A systematic comparison of kinetic modelling methods generating parametric maps for [^{11}C]-(*R*)-PK11195. *Neuroimage* 36, 28–37 (2007).
- Debruyne, J. Semiquantification of the peripheral-type benzodiazepine ligand [^{11}C]PK11195 in normal human brain and application in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol. Belg.* 102, 127–135 (2002).
- Versijpt, J. *et al.* Microglial imaging with positron emission tomography and atrophy measurements with magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: a correlative study. *Mult. Scler.* 11, 127–134 (2005).
- Politis, M. *et al.* Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS correlates with disability. *Neurology* 79, 523–30 (2012).
- Hammoud, D. a *et al.* Imaging glial cell activation with [^{11}C]-*R*-PK11195 in patients with AIDS. *J. Neurovirol.* 11, 346–355 (2005).
- Schuitmaker, A. *et al.* SPM analysis of parametric (*R*)-[^{11}C]PK11195 binding images: Plasma input versus reference tissue

- parametric methods. *Neuroimage* 35, 1473–1479 (2007).
14. Narciso, L. D. L. *et al.* Semiquantification Study of [¹¹C]-(R)-PK11195 PET Brain Images in Multiple Sclerosis. *Rev. Bras. Física Médica* 10, (2016).

Contato:

Phelipi Nunes Schuck

Av. Ipiranga, 6681 – Partenon, Porto Alegre, RS.

E-mail: phelipi.schuck@acad.pucrs.br