

Estudo da Semiquantificação de Imagens PET Cerebrais de $[^{11}\text{C}]-(R)\text{-PK11195}$ na Esclerose Múltipla

Semiquantification Study of $[^{11}\text{C}]-(R)\text{-PK11195}$ PET Brain Images in Multiple Sclerosis

Lucas D. L. Narciso¹, Phelipi N. Schuck¹, Caroline M. Dartora¹, Cristina S. Matushita², Jefferson Becker², Ana M. Marques da Silva¹

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

²Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (InsCer)/PUCRS, Porto Alegre, Brasil

Resumo

Imagens PET cerebral adquiridas com $[^{11}\text{C}]-(R)\text{-PK11195}$ são utilizadas em estudos da ativação microglial, como na esclerose múltipla (EM). O objetivo deste estudo é investigar o comportamento da captação nas regiões justacortical e periventricular de $[^{11}\text{C}]-(R)\text{-PK11195}$ em imagens PET reformatadas em diferentes intervalos temporais, através da aplicação de três métodos, buscando o método e intervalo temporal que melhor diferenciam pacientes com EM dos indivíduos saudáveis. Métodos semiquantitativos de SUV (*Standard Uptake Value*) e de normalização da captação para região de referência foram aplicados a imagens PET, de diferentes intervalos temporais, adquiridas de 10 pacientes com EM e 5 indivíduos saudáveis. Identificou-se diferença estatisticamente significativa entre grupos nas regiões justacortical e periventricular dos valores de SUV ($p = 0,01$, 40 a 60 min) e com aplicação de método de normalização para concentração de atividade média na substância branca ($p < 0,01$, 10 a 60 min).

Palavras-chave: $[^{11}\text{C}]-(R)\text{-PK11195}$; PET; esclerose múltipla; semiquantificação; SUV.

Abstract

PET brain images with $[^{11}\text{C}]-(R)\text{-PK11195}$ are being widely used to visualize microglial activation in vivo in neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis (MS). The aim of this study is to investigate the uptake behavior in justacortical and periventricular regions of $[^{11}\text{C}]-(R)\text{-PK11195}$ PET brain images reformatted in different time intervals by applying three methods, seeking method and time interval that significantly differentiate MS patients from healthy controls. Semi-quantitative SUV and uptake relative to a reference region methods were applied to PET images from different time intervals acquired from 10 patients with MS and 5 healthy controls. The results show significant SUV values difference ($p = 0.01$, 40 to 60 min) in justacortical and periventricular regions between groups and using the normalization method in which the uptake is relative to the mean concentration activity in the white matter ($p < 0.01$, 10 to 60 min).

Keywords: $[^{11}\text{C}]-(R)\text{-PK11195}$; PET; multiple sclerosis; semi-quantification; SUV.

1. Introdução

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

A esclerose múltipla ou MS (do inglês, *Multiple Sclerosis*) é uma doença neurodegenerativa de importante impacto social por afetar adultos jovens, embora seja de baixa prevalência. Atualmente, os critérios do diagnóstico dessa doença são baseados na revisão de 2010 dos critérios de McDonald³, dentre os quais está a presença de uma ou mais lesões em duas das quatro regiões consideradas características: justacortical, periventricular, infratentorial e medula espinhal.

Ativação microglial ocorre de forma significativa após danos neuronais importantes, como os resultados de processos degenerativos⁴. Quando

marcado com ^{11}C o componente PK11195 (1-(2-clorofenil) - N -metil-N-(1-metilpropil)-3-isoquinolina carboxamida) é escolha importante para o imageamento da ativação microglial *in vivo* com PET, apresentando um indicador de doença inflamatória cerebral ativa com ampla aplicabilidade⁴.

Estudos de quantificação das imagens PET adquiridas com $[^{11}\text{C}]-(R)\text{-PK11195}$ utilizaram, em sua maioria, a normalização da captação a uma região de referência (como o cerebelo) ou aplicando o modelo simplificado de tecido de referência⁵, obtendo valores de potencial de ligação razoavelmente acurados, mesmo sem ter amostragem de sangue arterial⁶⁻⁹.

Análises mais simples foram propostas com métodos de semiquantificação baseados na normalização da concentração de atividade em uma região de interesse ou ROI (do inglês, *region of interest*) para uma região de referência. Dentre esses métodos, o proposto por Debruyne e

colaboradores (2002) considera como referência a média da concentração de atividade do cérebro inteiro no último quadro temporal da aquisição dinâmica¹⁰. Tal escolha resultou em dados acurados em voluntários normais^{10,11}. Outro método similar, proposto por Hammoud e colaboradores (2005), considera como referência a média da concentração de atividade na matéria branca¹², resultando em aumento de ligação específica de [¹¹C]-(R)-PK11195 em imagens de pacientes portadores do vírus HIV¹².

Os métodos semiquantitativos de [¹¹C]-(R)-PK11195 são aplicados em imagens PET reformatadas a partir de um intervalo temporal da aquisição, usualmente feita em modo lista. Entretanto, não existe consenso na literatura sobre qual intervalo temporal deve ser utilizado na aplicação desses métodos. Diversos intervalos temporais já foram apresentados, tais como:

- 5 a 20 min, por ser o período que apresenta a maior atividade acumulada do radiotraçador e melhor qualidade da imagem, excluindo a fase de perfusão¹³;
- 5 a 30 min, por ser o intervalo no qual o pseudo-equilíbrio é alcançado em áreas de suposta alta densidade de ativação microglial¹⁴;
- 40 a 60 min, por ser o período no qual as curvas de atividade ao longo do tempo, para pacientes e controles, apresentam declínio similar no período de estado estável (40 min após a injeção do radiotraçador)^{10,15};
- Outros estudos utilizam ainda intervalos temporais de 0 a 60 min¹⁶, 10 a 60 min¹² e 30 a 60 min⁹.

As interpretações dos resultados dos métodos semiquantitativos têm sido limitadas à relação entre áreas de captação aumentada de [¹¹C]-(R)-PK11195 com patologias conhecidas e sua distribuição¹⁷.

O objetivo deste estudo é investigar o comportamento da captação nas regiões justacortical e periventricular de [¹¹C]-(R)-PK11195 em imagens PET reformatadas em diferentes intervalos temporais, através da aplicação de três métodos, buscando o método e intervalo temporal que melhor diferenciam estatisticamente os pacientes com MS dos indivíduos saudáveis.

2. Materiais e Métodos

Foram adquiridas imagens de PET utilizando [¹¹C]-(R)-PK11195 e MR de indivíduos voluntários do projeto "Avaliação da ativação microglial pelo PET/CT e associação com o aparecimento de lesões na Ressonância Magnética em pacientes com Esclerose Múltipla remitente-recorrente submetidos a tratamento com fingolimode", CAAE 23949813.7.0000.5336, aprovado em 06 de junho de 2015 sob parecer 1.094.228.

Para esse estudo piloto, os voluntários foram divididos em dois grupos: cinco do grupo controle [(24 ± 2) anos, mínimo de 20 anos e máximo de 28

anos, e (74 ± 10) kg] e dez diagnosticados com MS do tipo remitente-recorrente [(28 ± 3) anos, mínimo de 18 anos e máximo de 35 anos, e (67 ± 15) kg].

Ambas as aquisições (PET e MRI) aconteceram no mesmo dia. A atividade de [¹¹C]-(R)-PK11195 administrada aos voluntários para aquisição das imagens PET foi de (560 ± 100) MBq [(15 ± 3) mCi, mínimo de 390 MBq e máximo de 740 MBq]. O radiotraçador foi produzido pelo laboratório do Centro de Produção de Radiofármacos do Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul da PUCRS.

As aquisições foram realizadas em modo lista em um equipamento de PET/CT da marca *GE Healthcare*, modelo *Discovery 600*, com cristais detectores tipo óxido de germânio bismuto (BGO). As imagens PET foram reconstruídas com 300 mm de campo de visão, utilizando o algoritmo iterativo *VUE Point HD*, frequência de corte do filtro de suavização de 4,0 mm, 32 subconjuntos e duas iterações. A matriz da imagem possui 192x192 pixels, 16-bits por pixel (resolução de 0,640 pixels/mm), tamanho de pixel de 1,56x1,56 mm e 47 cortes axiais de 3,27 mm de espessura cada. A atenuação foi corrigida utilizando a imagem de tomografia computadorizada adquirida anteriormente ao início da aquisição da imagem PET. Demais correções necessárias para quantificação (normalização, decaimento, espalhamento e detecções aleatórias) também foram aplicadas.

As imagens por MR foram adquiridas em um equipamento de ressonância magnética *GE Healthcare Signa HDxt* de 3,0 T. Foram adquiridas imagens por MR estruturais de alta resolução ponderadas em T1 utilizando sequência BRAVO™ (volume do cérebro, do inglês, *brain volume*), da *GE Healthcare*, com tempo de repetição de 2400 ms; tempo de eco de 16 ms; campo de visão de 220 mm; com *voxels* isotrópicos de 1 mm. As imagens ponderadas em T1 apresentam matriz de 512x512x196 pixels (240,03x240,03x196,00 mm), 16-bits por pixel, resolução de 2,133 pixels/mm, tamanho de *voxel* de 0,47x0,47x1,00 mm, e intervalo de quadros de 6,12 ms.

2.1. Reformatação das Imagens PET

Imagens PET foram adquiridas em modo lista e reformatadas a partir da média de alguns dos intervalos temporais descritos na literatura, conforme apresentado anteriormente:

- (A) 0 a 60 min¹⁶ (toda aquisição);
- (B) 5 a 20 min¹³ (15 min, após perfusão);
- (C) 5 a 30 min¹⁴ (25 min, após perfusão);
- (D) 10 a 60 min¹² (últimos 50 min);
- (E) 30 a 60 min⁹ (últimos 30 min); e
- (F) 40 a 60 min^{10,15} (últimos 20 minutos).

Para extração dos dados das regiões justacortical e periventricular foram utilizadas as máscaras das regiões de substância cinzenta ou GM (do inglês, *gray matter*) e substância branca ou WM (do inglês, *white matter*) previamente segmentadas a partir da imagem de MR original. A

figura a seguir mostra um exemplo de máscara utilizada na extração dos dados.



Figura 1. Exemplo de máscara utilizada na extração de dados das imagens de PET, onde as regiões justacortical e periventricular (em branco) são as de interesse.

2.2. Pré-processamento

As imagens de PET e por MR foram corrigidas utilizando o programa SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>). As imagens por MR foram segmentadas em GM, WM e fluido cerebrospinal com o SPM8. Todas as imagens por MR foram corrigidas para não homogeneidade do campo magnético do equipamento¹⁸ com FSL¹⁹.

2.3. Análises Semiquantitativas

Os métodos de normalização para concentração de atividade da ROI (regiões justacortical e periventricular) foram aplicados e seus resultados comparados, sendo eles:

- Debruyne *et al.* (2002): normalização para concentração de atividade no cérebro todo no último quadro temporal da imagem dinâmica¹⁰.
- Hammoud *et al.* (2005): normalização para concentração de atividade na WM¹²

Valores de captação padronizada ou SUV (do inglês, *Standardized Uptake Value*) foram obtidos para todas as imagens PET e os resultados comparados.

A extração dos dados foi realizada utilizando o programa ImageJ (<http://imagej.nih.gov/ij/>).

2.4. Análises Estatísticas

Diferenças entre os grupos (pacientes com MS e controles) foram avaliadas com a aplicação de teste *t* de Student. A normalidade dos dados foi testada com o teste Shapiro-Wilk utilizando o programa SPSS versão 17.0.0 (SPSS, Heverlee, Bélgica). Valores estão expressos em termos de média \pm um desvio padrão.

O coeficiente de correlação de postos de Spearman foi utilizado na verificação de correlação de EDSS (Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke), tempo de doença, número de surtos e idade com os valores resultantes da aplicação dos métodos descritos nesse estudo.

Após análises estatísticas, verificou-se a possível existência de valores atípicos utilizando diagramas de blocos.

3. Resultados

As tabelas a seguir apresentam os valores obtidos de SUV (Tabela 1) e de concentração de atividade normalizada obtidos a partir da aplicação dos métodos de normalização Debruyne *et al.* (2002) (Tabela 2) e Hammoud *et al.* (2005) (Tabela 3).

Os valores de SUV nas regiões justacortical e periventricular (Tabela 1) indicam que o intervalo temporal que melhor diferencia pacientes com MS do grupo controle é o (F), intervalo dos últimos 20 minutos da aquisição ($p = 0,09$). A média do SUV nesse caso foi de $(0,37 \pm 0,11)$ g/mL para o grupo de pacientes com MS e de $(0,29 \pm 0,07)$ g/mL para o grupo controle (aproximadamente 30% menor).

Tabela 1. Valores SUV médios e desvio padrão para os pacientes com MS (P) e grupo controle (C). As últimas linhas da tabela apresentam os valores *t* e *p* dos testes estatísticos.

| Intervalo Temporal | SUV (g/mL) | | | | | |
|--------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | (A) 0 a 60 min | (B) 5 a 20 min | (C) 5 a 30 min | (D) 10 a 60 min | (E) 30 a 60 min | (F) 40 a 60 min |
| Sujeito | Toda aquisição | 15 min, após perfusão | 25 min, após perfusão | Últimos 50 min | Últimos 30 min | Últimos 20 min |
| Média P | $0,62 \pm 0,19$ | $0,63 \pm 0,18$ | $0,59 \pm 0,17$ | $0,48 \pm 0,14$ | $0,39 \pm 0,12$ | $0,37 \pm 0,11$ |
| Média C | $0,49 \pm 0,14$ | $0,49 \pm 0,17$ | $0,45 \pm 0,15$ | $0,37 \pm 0,11$ | $0,30 \pm 0,08$ | $0,29 \pm 0,07$ |
| Razão P/C | $1,29 \pm 0,54$ | $1,30 \pm 0,59$ | $1,30 \pm 0,58$ | $1,31 \pm 0,55$ | $1,30 \pm 0,51$ | $1,30 \pm 0,49$ |
| Valor <i>t</i> | 1,584 | 1,490 | 1,542 | 1,689 | 1,799 | 1,848 |
| Valor <i>p</i> | 0,15 | 0,18 | 0,16 | 0,13 | 0,10 | 0,09 |

Tabela 2. Valores de concentração de atividade normalizada pelo método Debruyne *et al.* (2002), para os pacientes com MS (P) e grupo controle (C). As últimas linhas da tabela apresentam os valores *t* e *p* dos testes estatísticos.

| Intervalo Temporal | Debruyne <i>et al.</i> (2002) (sem unidade) | | | | | |
|--------------------|---|-----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | (A) 0 a 60 min | (B) 5 a 20 min | (C) 5 a 30 min | (D) 10 a 60 min | (E) 30 a 60 min | (F) 40 a 60 min |
| Sujeito | Toda aquisição | 15 min, após perfusão | 25 min, após perfusão | Últimos 50 min | Últimos 30 min | Últimos 20 min |
| Média P | $1,72 \pm 0,21$ | $1,74 \pm 0,10$ | $1,61 \pm 0,08$ | $1,31 \pm 0,04$ | $1,08 \pm 0,02$ | $1,02 \pm 0,02$ |
| Média C | $1,68 \pm 0,19$ | $1,67 \pm 0,29$ | $1,55 \pm 0,24$ | $1,26 \pm 0,14$ | $1,05 \pm 0,06$ | $1,00 \pm 0,03$ |
| Razão P/C | $1,02 \pm 0,17$ | $1,04 \pm 0,19$ | $1,04 \pm 0,17$ | $1,04 \pm 0,12$ | $1,03 \pm 0,06$ | $1,02 \pm 0,04$ |
| Valor <i>t</i> | 0,368 | 0,521 | 0,582 | 0,814 | 1,127 | 1,344 |
| Valor <i>p</i> | > 0,20 | > 0,20 | > 0,20 | > 0,20 | > 0,20 | > 0,20 |

Tabela 3. Valores de concentração de atividade normalizada pelo método Hammoud *et al.* (2005), para os pacientes com MS (P) e grupo controle (C). As últimas linhas da tabela apresentam os valores *t* e *p* dos testes estatísticos.

| Intervalo Temporal | Hammoud <i>et al.</i> (2005) (sem unidade) | | | | | |
|--------------------|--|-----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | (A) 0 a 60 min | (B) 5 a 20 min | (C) 5 a 30 min | (D) 10 a 60 min | (E) 30 a 60 min | (F) 40 a 60 min |
| Sujeito | Toda aquisição | 15 min, após perfusão | 25 min, após perfusão | Últimos 50 min | Últimos 30 min | Últimos 20 min |
| Média P | 1,11 ± 0,03 | 1,09 ± 0,04 | 1,07 ± 0,03 | 1,03 ± 0,02 | 0,99 ± 0,02 | 0,98 ± 0,02 |
| Média C | 1,15 ± 0,02 | 1,13 ± 0,02 | 1,12 ± 0,02 | 1,07 ± 0,02 | 1,03 ± 0,02 | 1,02 ± 0,03 |
| Razão P/C | 0,97 ± 0,03 | 0,96 ± 0,03 | 0,96 ± 0,03 | 0,96 ± 0,03 | 0,96 ± 0,03 | 0,96 ± 0,03 |
| Valor <i>t</i> | -2,757 | -3,114 | -3,421 | -3,807 | -3,351 | -3,005 |
| Valor <i>p</i> | 0,02 | < 0,01 | < 0,01 | < 0,01 | 0,02 | 0,03 |

O método de normalização Debruyne *et al.* (2002) (Tabela 2) nas regiões justacortical e periventricular não resultou em diferenciação estatisticamente significativa entre pacientes e controles, em nenhum dos intervalos temporais ($p > 0,20$).

O método de normalização Hammoud *et al.* (2005) (Tabela 3) nas regiões justacortical e periventricular resulta em diferença estatisticamente significativa entre pacientes com MS e o grupo controle para todos os intervalos temporais. Dos intervalos temporais analisados, os intervalos de (B) a (D) foram os que resultaram em maior significância estatística ($p < 0,01$). O intervalo (D), os últimos 50 minutos da aquisição, foi o que obteve diferenciação mais significativa ($t = -3,807$; $p < 0,01$).

As médias de concentração de atividade normalizada pelo método Hammoud *et al.* (2005) nas regiões justacortical e periventricular da imagem PET (D) foram de $(1,03 \pm 0,02)$ para o grupo de pacientes com MS e $(1,07 \pm 0,02)$ para o grupo controle (aproximadamente 4% maior).

Após a avaliação inicial com todos os resultados, verificou-se a presença de valores atípicos utilizando diagramas de blocos. A tabela a seguir (Tabela 4) apresenta os valores alterados com a retirada dos valores atípicos.

Tabela 4. Valores do teste *t* e valores *p*, resultados das análises dos métodos SUV e Hammoud *et al.* (2005), com a retirada dos valores atípicos aplicação de diagrama de blocos.

| SUV (g/mL) | | |
|------------------------------|----------------|----------------|
| Intervalo Temporal | Valor <i>t</i> | Valor <i>p</i> |
| (D) 10 a 60 min | 3,014 | 0,01 |
| (E) 30 a 60 min | 3,032 | 0,01 |
| (F) 40 a 60 min | 2,975 | 0,01 |
| Hammoud <i>et al.</i> (2005) | | |
| (B) 5 a 20 min | -2,800 | 0,02 |
| (C) 5 a 30 min | -3,096 | 0,01 |
| (D) 10 a 60 min | -3,608 | < 0,01 |

Com a retirada dos valores atípicos, os resultados de SUV nas regiões justacortical e periventricular das imagens PET passam a indicar diferença estatisticamente significativa ($p = 0,01$). A média para pacientes com MS passa a ser de $(0,37 \pm 0,11)$ e $(0,26 \pm 0,03)$ para o grupo controle, valores para o intervalo temporal (F). Não houve diferença importante nos resultados do método

Hammoud *et al.* (2005) após retirada dos valores atípicos.

Correlação estatisticamente significativa foi encontrada entre idade e os valores de concentração de atividade normalizada pelo método Hammoud *et al.* (2005) para a imagem PET (A) ($p = 0,05$). Não foi encontrada nenhuma outra correlação estatisticamente significativa.

4. Discussão

Os resultados das análises dos valores de SUV indicam que as imagens mais próximas ao período de estado estável (após 40 min da injeção do radiotraçador) apresentam maior diferenciação estatisticamente significativa ($p = 0,09$), embora o nível de significância desejado ($p = 0,05$) não tenha sido alcançado nessa etapa do estudo. Após a retirada dos valores atípicos, entretanto, o nível de significância passou a ser de $p = 0,01$.

Observa-se semelhança dos valores de SUV obtidos com valores obtidos no estudo de Kumar e colaboradores (2012)¹³. O mesmo estudo também reporta correlação entre idade e valores de SUV¹³ identificada no presente estudo ($p = 0,05$).

Para as ROIs desse estudo, justacortical e periventricular, os resultados da aplicação da metodologia Debruyne *et al.* (2002) não foram satisfatórios e a comparação entre os grupos não atingiu significância estatística ($p > 0,20$) para nenhum dos intervalos temporais, mesmo quando os valores atípicos foram retirados.

Por fim, os resultados da aplicação do método Hammoud *et al.* (2005) indicam que existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as regiões justacortical e periventricular das imagens PET de [¹¹C]-(R)-PK11195 para todos os intervalos temporais analisados. Dentre esses, os resultados extraídos da imagem obtida pela média entre 10 e 60 min da aquisição foram os que apresentaram maior diferenciação entre os grupos ($t = -3,807$; $p < 0,01$). Isso indica que o método Hammoud *et al.* (2005) apresenta melhores resultados quando a imagem contém tanto contagens do início quanto do final da aquisição.

5. Conclusões

Conclui-se que o método semiquantitativo proposto por Hammoud e colaboradores (2005) nas regiões justacortical e periventricular permite a

diferenciação estatisticamente significativa entre pacientes com esclerose múltipla e grupo controle. A maior diferença entre os grupos ocorre com a aplicação desse método na imagem PET obtida a partir da média entre 10 e 60 minutos da aquisição em modo lista.

Os valores de SUV das imagens PET entre os pacientes com MS e grupo controle também permite a diferenciação, particularmente quando obtida a partir da média dos últimos 20 minutos da aquisição.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro. Esse estudo acadêmico possui suporte financeiro da Novartis. Os autores não recebem qualquer reembolso ou benefícios financeiros e declaram que não têm interesses competitivos. Novartis não possuiu papel no projeto, métodos, gestão de dados ou análise ou na decisão de publicar.

Referências

1. Banati RB, Newcombe J, Gunn RN, 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.* 2000;123:2321-2337.
2. Chauveau F, Boutin H, Van Camp N, Dolle F, Tavitian B. Nuclear imaging of neuroinflammation: a comprehensive review of [11C]PK11195 challengers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(12):2304-2319.
3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
4. Banati RB. Visualising microglial activation in vivo. *Glia.* 2002;40(2):206-217.
5. Lammertsma AA, Hume SP. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage.* 1996;4(3 Pt 1):153-158.
6. Kropholler M a, Boellaard R, Schuitemaker A, et al. Development of a tracer kinetic plasma input model for (R)-[11C]PK11195 brain studies. *J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25(7):842-851.
7. Kropholler MA, Boellaard R, Schuitemaker A, Folkersma H, van Berckel BNM, Lammertsma AA. Evaluation of reference tissue models for the analysis of [11C](R)-PK11195 studies. *J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:1431-1441.
8. Schuitemaker A, van Berckel BNM, Kropholler M a, et al. Evaluation of methods for generating parametric (R)-[11C]PK11195 binding images. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(9):1603-1615.
9. Schuitemaker A, van Berckel BNM, Kropholler M a., et al. SPM analysis of parametric (R)-[11C]PK11195 binding images: Plasma input versus reference tissue parametric methods. *Neuroimage.* 2007;35:1473-1479.
10. Debruyne JC, Van Laere KJ, Versijpt J, et al. Semiquantification of the peripheral-type benzodiazepine ligand [11C]PK11195 in normal human brain and application in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Belg.* 2002;102(3):127-135.
11. Debruyne JC, Versijpt J, Van Laere KJ, et al. Pet visualization of microglia in multiple sclerosis patients using [11C]PK11195. *Eur J Neurol.* 2003;10(3):257-264.
12. Hammoud D a, Endres CJ, Chander AR, et al. Imaging glial cell activation with [11C]-R-PK11195 in patients with AIDS. *J Neurovirol.* 2005;11:346-355.
13. Kumar A, Muzik O, Shandal V, Chugani D, Chakraborty P, Chugani HT. Evaluation of age-related changes in translocator protein (TSPO) in human brain using (11)C-[R]-PK11195 PET. *J Neuroinflammation.* 2012;9:232.

14. Anderson AN, Pavese N, Edison P, et al. A systematic comparison of kinetic modelling methods generating parametric maps for [(11)C]-(R)-PK11195. *Neuroimage.* 2007;36(1):28-37.
15. Versijpt J, Debruyne JC, Laere KJ Van, et al. Microglial imaging with positron emission tomography and atrophy measurements with magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: a correlative study. *Mult Scler.* 2005;11(2):127-134.
16. Politis M, Giannetti P, Su P, et al. Increased PK11195 PET binding in the cortex of patients with MS correlates with disability. *Neurology.* 2012;79(6):523-530.
17. Cagnin A, Gerhard A, Banati RB. In vivo imaging of neuroinflammation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002;12:581-586.
18. Juntu J, Sijbers J, Dyck D Van, Gielen J. Bias field correction for mri images. *Comput Recognit Syst.* 2005;30:543-551. doi:10.1007/3-540-32390-2_64.
19. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage.* 2012;62:782-790.

Contato:

Lucas Diovani Lopes Narciso
Av. Ipiranga, 6681, Pr. 96A sala 220, Partenon,
Porto Alegre, RS. CEP 90619-900.
E-mail: lucas.narciso@acad.pucrs.br