

University of Groningen

## Quantitative Brain PET Analysis Methods in Dementia Studies

Peretti, Débora

DOI:  
[10.33612/diss.145251614](https://doi.org/10.33612/diss.145251614)

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Peretti, D. (2020). *Quantitative Brain PET Analysis Methods in Dementia Studies*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.145251614>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

---

---

## CHAPTER 8

---

Nederlandse Samenvatting



Positron Emissie Tomografie (PET) is een moleculaire beeldvormende techniek waarmee (patho)fysiologische processen in vivo te gevisualiseerd en gekwantificeerd kunnen worden. Dit laatste is een belangrijke eigenschap die vaak over het hoofd wordt gezien in de klinische routine en in onderzoek, waarbij meestal visuele inspectie of semi-kwantitatieve benaderingen worden toegepast. Toch kan de farmacokinetische analyse van dynamische PET-studies kwantitatieve parametrische beelden opleveren, die meer precieze informatie bieden over specifieke tracerbinding dan wat kan worden verkregen door visuele beoordeling of semi-kwantitatieve benaderingen. Bovendien kunnen deze methoden meer specifiek de onderliggende (patho)fysiologische processen karakteriseren en bijkomende kwantitatieve parameters opleveren die bij specifieke aandoeningen en/of ziekten kunnen worden beïnvloed.

Met name op het gebied van de ziekte van Alzheimer (AD) blijven de kwantitatieve aspecten van de PET-beeldvorming van amyloïde nog grotendeels onverkend. Als meest voorkomende vorm van dementie wordt AD gekenmerkt door de afzetting van amyloïde- $\beta$  ( $A\beta$  plaques in grijze stof, alsook door een verminderd hersenmetabolisme in temporo-pariëtale en frontale kwabben. Beide aspecten van deze ziekte kunnen worden gevisualiseerd door middel van PET-beeldvorming met behulp van respectievelijk [ $^{11}\text{C}$ ]-gelabelde Pittsburgh Compound B (PIB) en [ $^{18}\text{F}$ ]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) radiotracers. Over het algemeen worden de beelden van deze tracers gebruikt voor visuele inspectie, aangezien het klinisch gebruik van PET bedoeld is om de onderliggende pathologie te bepalen in het kader van de differentiële diagnose van neurodegeneratieve aandoeningen. Aangezien het echter steeds vaker gebruikt wordt in onderzoek, in ziekteveranderende studies en in vroege stadia van de ziekte in de kliniek, wordt de kwantitatieve informatie relevanter en zijn er een aantal mogelijkheden voor het gebruik van de beschikbare kwantitatieve methoden.

Hoewel kwantitatieve modellen zoals het versimpelde referentieweefsel model 2 (SRTM2) al eerder zijn gevalideerd voor de analyse van PIB-scans, blijft een nauwkeurige parameterschatting een uitdaging. **Hoofdstuk 2** richtte zich specifiek op de schatting van de klaringssnelheid van het referentieweefsel ( $k'_2$ ) bij gebruik van SRTM2 in dynamische PIB PET-scans. Een suboptimale bepaling van deze parameter kan leiden tot een onnauwkeurige schatting van de bindingspotentiala ( $BP_{ND}$ ), wat vaak de belangrijkste parameter is die in deze studies van belang is. Hoewel veel studies dit model al op de gegevens hebben toegepast, bestaat er echter geen consensus over hoe  $k'_2$  het best kan worden ingeschat. Daartoe werd een cohort van dertig proefpersonen verdeeld in PIB+ en PIB- groepen op basis van de aanwezigheid van een hoog PIB-sigitaal in respectievelijk corticale gebieden of witte stof. Er werden dertien interessegebieden (VOI's) gedefinieerd voor de selectie van voxels om  $k'_2$  te schatten: het hele brein, vijf combinaties van grijze en witte stof, drie anatomische gebieden gebaseerd op gebieden van bekende AD-gebonden hypometabolisme, één gebaseerd op de belangrijkste verschillen tussen groepen, en drie met verschillende minimum drempels voor  $BP_{ND}$ . Een eerste SRTM-schatting van  $k'_2$  wordt gedaan voor alle hersenvoxels en vervolgens wordt de mediaanwaarde van elk van deze VOI's genomen voor een definitieve  $BP_{ND}$ -schatting met behulp van SRTM2. Deze definitieve  $BP_{ND}$ -schattingen werden vergeleken met  $BP_{ND}$ -schattingen van het oorspronkelijke SRTM-model, aangezien dit laatste model eerder is gevalideerd ten opzichte van het standaardreferentiemodel voor PIB, namelijk het 2-compartimentmodel met plasma-input. Door het ontbreken van statistische verschillen in de schatting van  $k'_2$  tussen groepen proefpersonen en hogere  $BP_{ND}$ -correlaties tussen SRTM- en SRTM2-schattingen, bleek een drempelwaarde van 0,1 de beste methode om  $k'_2$  te schatten. Deze methode is echter niet bruikbaar bij het uitvoeren van farmacokinetische modellering op basis van een VOI-benadering, aangezien er geen informatie op voxelniveau wordt verkregen om een dergelijke drempelwaarde toe te passen. In dit geval bleek

het gebruik van het witte-stofgebied voor de schatting van de parameter  $k'_2$  dan ook het beste alternatief voor deze modelleringsmethode. De bevindingen van dit hoofdstuk zijn vervolgens gebruikt voor de rest van het proefschrift, waarbij de  $BP_{ND}$ -drempelbenadering is gebruikt bij de voxel-gebaseerde farmacokinetische modellering (SRTM2) van dynamische PIB PET scans.

Naast  $BP_{ND}$  is SRTM2 een geschikt model omdat het ook een parametrisch beeld geeft van de relatieve tracerinstroom ( $R_1$ ), die kan dienen als een proxy voor de regionale cerebrale bloedstroom (rCBF). Daarnaast is het gesuggereerd dat bij dynamische PET-scans ook de vroege frames de rCBF reflecteren. Interessant genoeg is aangetoond dat rCBF nauw samenhangt met het hersenmetabolisme, een proces dat ook betrokken is bij AD en dat meestal wordt bepaald met behulp van FDG-scans. Hoewel PIB- en FDG-scans aanvullende informatie bieden voor de diagnose van de proefpersonen, zijn dual-tracer studies duurder en verhogen ze het ongemak voor de patiënt, de scantijd en de blootstelling aan straling. Als rCBF- en FDG-metingen vergelijkbaar zijn, kan rCBF daarom mogelijk worden gebruikt als alternatief voor FDG-klinische en onderzoeksstudies.

Met het oog op deze opportuniteit werd in **Hoofdstuk 3** de relatie tussen rCBF en het metabolisme verder onderzocht door (semi-)kwantitatieve rCBF- en semi-kwantitatieve FDG-PET-metingen met elkaar te vergelijken. Twee benaderingen werden gebruikt om rCBF-beelden te genereren: de  $R_1$  parameter verkregen uit SRTM2 en de SUVR van het tijdgewogen gemiddelde uit de initiële (vroege) frames van de dynamische PIB PET-scan (ePIB). Voor deze studie werden vijf verschillende tijdsintervallen overwogen: 20 s tot 40 s, 20 s tot 60 s, 20 s tot 100 s, 20 s tot 130 s, en 1 min tot 8 min. Terwijl de eerste twee tijdsintervallen te veel ruis bevatten en bijna geen verband hielden met metabolisme-maatregelen, vertoonden ePIB(20-130s) en ePIB(1-8min) de grootste gelijkheid met FDG SUVR-beelden. Desalniettemin lieten de kwantitatieve  $R_1$  parametrische beelden over het algemeen een betere cor-

relatie met FDG SUVR zien en verdienen daarom de voorkeur boven semi-kwantitatieve ePIB voor de (differentiële) diagnose van neurodegeneratieve aandoeningen als alternatief voor een FDG PET-scan.

De volgende hoofdstukken waren gericht op een meer geautomatiseerde aanpak van de classificatie van scans in de klinische praktijk. Over het algemeen worden PET-scans alleen visueel beoordeeld in een klinische setting, waarbij de (differentiële) diagnose wordt ondersteund door het visueel detecteren van patronen van opname van radio-tracers. Dit type analyse is echter afhankelijk van de expertise van de beoordelaar en leidt soms tot een lage overeenkomst tussen verschillende beoordelaars. Daarom zouden geautomatiseerde discriminatie-instrumenten de identificatie van specifieke ziekten kunnen ondersteunen. In deze context en gezien de correlaties tussen rCBF en FDG die in Hoofdstuk 3 zijn gevonden, is in **Hoofdstuk 4** bepaald of PMOD's Alzheimer's discrimination tool (PALZ) (semi-)kwantitatieve rCBF-beelden kon classificeren. De PALZ-tool is ontwikkeld om artsen te voorzien van een geautomatiseerde score voor FDG-scans van patiënten, door ze te vergelijken met een dataset van gezonde controlepersonen (HC). Het analyseert specifieke hersengebieden waarvan bekend is dat het metabolisme is aangetast in AD, en het geeft de geteste persoon een unieke score die, wanneer deze boven de drempel van 1 ligt, aangeeft dat de scan wordt beschouwd als een 'abnormaal' FDG-patroon, wat betekent dat het patroon ervan meer lijkt op dat van een typische AD-patiënt dan op dat van een HC-patiënt. Hoewel dit instrument oorspronkelijk is ontwikkeld voor FDG-beelden, werd verondersteld dat rCBF-beelden in deze analyse even goed zouden presteren. Daarom werd een cohort van tweeënvijftig proefpersonen in deze studie opgenomen, waaronder proefpersonen met een diagnose van AD of licht cognitieve stoornis (MCI), en HC-proefpersonen. Bij alle proefpersonen werden FDG SUVR,  $R_1$ , ePIB(20-130s) en ePIB(1-8min) beelden gegenereerd. Er werd een goede correlatie gevonden tussen rCBF- en FDG-scores. Er moest echter een

nieuwe drempelwaarde voor de AD-classificatie worden geschat voor elke rCBF-methode met behulp van een zogenoemde receiver operating characteristics (ROC) curve. Met deze nieuwe drempelwaarde was de AD-discriminatieprestatie van rCBF-beelden met behulp van de PALZ-tool vergelijkbaar met die van FDG. Zoals te zien was in hoofdstuk 3, presteerden de  $R_1$ -beelden beter dan de ePIB-benaderingen door betere correlaties van de scores met FDG en een hogere gevoeligheid voor AD-patiënten identificatie op basis van de PALZ-score.

Terwijl PALZ's workflow zich specifiek richt op het AD metabole patroon, kunnen alternatieve methoden zoals het geschaalde subprofielmodel met behulp van hoofdcomponentenanalyse (SSM/PCA) ziektespecifieke patronen (DP's) genereren voor elke aandoening en radiotracer. Vanaf de ontwikkeling tot aan het huidige gebruik richt deze techniek zich vooral op semi-kwantitatieve FDG PET-scans. Er zouden echter meer ziektespecifieke DPs kunnen worden gegenereerd door middel van kwantitatieve beelden. Daarom is in **Hoofdstuk 5** de haalbaarheid van SSM/PCA onderzocht om DP's te genereren uit kwantitatieve parametrische beelden, met als voorbeeld amyloïde PET-scans. Hiertoe werden kwantitatieve ( $R_1$  en  $BP_{ND}$ ) en semi-kwantitatieve (FDG en PIB(40-60min) SUVR) beelden van vijftien AD-patiënten en vijftien HC-proefpersonen gebruikt om DPs te genereren. De verkregen patronen waren in lijn met de onderscheidende kenmerken van AD, waarbij zowel  $R_1$  als FDG DPs een vermindering van, respectievelijk, de cerebrale bloedstroom en metabolisme lieten zien in frontale, temporale en pariëtale kwabben, en zowel  $BP_{ND}$  als PIB DPs presenteerden een algemene toename van  $A\beta$  plaques in grijze stof. Vervolgens werden negenenveertig proefpersonen met verschillende diagnoses (AD, MCI, frontotemporale dementie, dementie met Lewy body, en HC) gebruikt om te bepalen of deze patronen geschikt waren om AD pathofysiologische veranderingen te identificeren. Het innerlijke product tussen het beeld van de proefpersoon en DP resulteert in



een score die weergeeft hoezeer hun beelden lijken op het AD-patroon. Op basis van deze scores werd vastgesteld dat de combinatie van kwantitatieve parametrische beelden afgeleid van een enkele dynamische PIB PET-scan voldoende was om het AD-patroon goed te karakteriseren en mogelijke patiënten te identificeren. Daarom biedt deze aanpak verdere ondersteuning voor het gebruik van een dynamisch amyloïde PET-beeld als alternatief voor het uitvoeren van twee onafhankelijke statische PET-scans, een met FDG en een andere met PIB als radiotracer.

Ten slotte zijn met de aangepaste versie van de SSM/PCA-workflow uit Hoofdstuk 5, in **Hoofdstuk 6**, de resultaten van de (semi-)kwantitatieve rCBF-benaderingen grondig vergeleken met FDG SUVR voor de identificatie van de AD, zoals in de Hoofdstukken 3 en 4 is gebeurd. Een van de voordelen van SSM/PCA is dat de rCBF-beelden kunnen worden vergeleken met rCBF-specifieke DP's, terwijl PALZ ze vergeleek met een database van HC FDG-beelden. Vijftien AD-patiënten en zestien HC-proefpersonen werden gebruikt om FDG SUVR,  $R_1$ , ePIB(20-130s) en ePIB(1-8min) DPs te genereren. De eerste drie DP's resulteerden in een vergelijkbaar patroon, gelijk aan wat werd gevonden in Hoofdstuk 5 voor metabolisme en rCBF, terwijl ePIB(1-8min) een patroon vertoonde dat leek op het  $A\beta$ -patroon dat ook in Hoofdstuk 5 werd gevonden. Hoewel dit tijdsinterval eerder door de literatuur werd aanbevolen als het beste tijdsinterval, bleek dit interval te lang te zijn en mogelijk al beïnvloed te worden door specifieke binding aan  $A\beta$  depositie. Net als in de voorgaande hoofdstukken resulteerden kwantitatieve  $R_1$ -beelden in een betere correlatie met FDG SUVR-scores en een groter verschil tussen AD- en HC-scores, en het dus beter doen dan semi-kwantitatieve rCBF-benaderingen voor de discriminatie van AD-patiënten.

Het gebruik van kwantitatieve PET-beelden zou de diagnostische prestaties van PET-studies voor dementiepatiënten kunnen verbeteren, niet alleen in een wetenschappelijke setting, maar ook in de klinische praktijk.

Echter, zoals aangetoond in Hoofdstuk 2, heeft de selectie van modelinstellingen voor de farmacokinetische modellering van dynamische PET-scans invloed op de uiteindelijke kwantitatieve parametrische beelden en moet er dus voorzichtig mee worden omgesprongen. Verder blijkt uit de Hoofdstukken 3, 4 en 6 dat rCBF-beelden een goed alternatief zijn voor FDG SUVR-beelden, zowel voor het kijken naar regionale waarden als voor geautomatiseerde beoordeling van scans. Hoofdstuk 5 toonde aan dat data-analysetechnieken kunnen worden aangepast voor het gebruik van kwantitatieve parametrische beelden in plaats van semi-kwantitatieve benaderingen. Samenvattend, kwantitatieve parametrische beelden afgeleid van farmacokinetische modellering van dynamische PET-scans bieden aanvullende informatie, wat meestal meer vereist dan een statische PET-scan. In het kader van AD kan bijvoorbeeld het gebruik van twee statische scans, één voor de evaluatie van het hersenmetabolisme (FDG) en één voor de evaluatie van de afzetting (zoals PIB), in de onderzoeks- of klinische routine vervangen worden door één dynamische PET-scan met behulp van een  $A\beta$ -radiotracer, waardoor de blootstelling aan straling wordt verminderd en het comfort van de patiënt wordt verbeterd (d.w.z. er is slechts één bezoek aan het PET-beeldcentrum nodig).

