

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 614**

51 Int. Cl.:

G06T 7/40 (2006.01)

G06T 7/00 (2006.01)

G01T 1/29 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2008 E 08701945 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2126609**

54 Título: **Herramientas para ayudar en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas**

30 Prioridad:

30.01.2007 US 887163 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.07.2013

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)
AMERSHAM PLACE LITTLE CHALFONT
BUCKINGHAMSHIRE HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

**LILJA, JOHAN, AXEL y
THURFJELL, NILS, LENNART**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 414 614 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Herramientas para ayudar en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas

Campo

5 La presente invención se refiere a herramientas para ayudar en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. En particular, la presente invención se refiere a aparatos y procedimientos para la aplicación de técnicas de análisis por imagen a datos de imágenes del cerebro para ayudar en el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer (EA).

Antecedentes

10 Varias enfermedades neurodegenerativas, tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer son conocidas por ser difíciles de diagnosticar definitivamente *in vivo*. Por ejemplo, a pesar de que es posible identificar sujetos que pueden tener una predisposición genética para el desarrollo de la EA [1,2], a menudo sólo es posible proporcionar un diagnóstico provisional en base a los datos derivados de los estudios de laboratorio, clínicos y imágenes neurológicas de etapa tardía cuando diversos síntomas característicos se hacen evidentes para el médico experto.

15 Varias técnicas se han utilizado para ayudar en la preparación de un diagnóstico provisional de ese tipo para la EA. Estas técnicas incluyen diversas pruebas de detección físicas, tales como, por ejemplo, la prueba óptica ideada por Newman [3] en la que se utiliza una técnica óptica para determinar si el ojo de un paciente ha sufrido la pérdida de células ganglionares consistente con el avance de la EA.

20 Estos diagnósticos provisionales son útiles. Sin embargo, recientemente, cada vez hay más evidencias de que el proceso patológico de la EA puede comenzar décadas antes, incluso de la posibilidad de hacer un diagnóstico provisional de ese tipo, en la denominada etapa preclínica de la enfermedad. Esta etapa preclínica puede dividirse en dos fases principales, a saber: una "fase latente" inicial en la que no hay síntomas observables presente y una "fase prodrómica" posterior en la que están presentes síntomas leves insuficientes para el diagnóstico clínico provisional.

25 Varios intentos también se han realizado, por lo tanto, para tratar de proporcionar un diagnóstico en una etapa anterior intentando identificar varios signos del proceso patológico durante las dos fases preclínicas. Hasta la fecha, dos técnicas principales han sido utilizadas para identificar variaciones anormales que podrían estar asociadas con la patología en una etapa precoz de la EA, a saber: a) formación de imágenes por resonancia magnética (MRI) y formación de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) del cerebro [4,7], y b) evaluación de los cambios metabólicos en el cerebro mediante la monitorización de la absorción de material radiactivo ¹⁸F-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) mediante el uso de un escáner de tomografía de emisión de positrones (PET) [2,5,6].

30 Aunque tales técnicas ayudan en el diagnóstico de la EA, existe una limitación en todos los procedimientos mencionados en la medición de los efectos secundarios de la enfermedad, y existe la necesidad de proporcionar una forma mejorada de evaluar con rapidez y precisión a los pacientes para la detección del proceso patológico de EA, en las tres fases preclínica, diagnóstico provisional y diagnóstico de la enfermedad. Esto es particularmente importante en la etapa preclínica, donde es aconsejable la identificación temprana del proceso y el tratamiento de la enfermedad para prevenir o retrasar el avance de la enfermedad. Por otra parte, también existe una necesidad de una manera mejor para evaluar el progreso de la EA, incluyendo cualquier respuesta al tratamiento, en aquellos pacientes en cualquiera de las tres fases de la enfermedad.

35 El documento US2006074290 A1 divulga un procedimiento para la adquisición de conjuntos de datos de imágenes y no imágenes a partir de objetos similares. Una vinculación se encuentra usando una técnica de mínimos cuadrados parciales (PLS) entre los conjuntos de datos de imágenes y no imágenes. La vinculación se reduce entonces a una expresión de una evaluación numérica única. La evaluación numérica única se utiliza como una evaluación cuantificada objetiva de las diferencias y de las similitudes entre los objetos. Los datos de cada conjunto de datos pueden ser aspectos del rendimiento, características físicas, o mediciones de la apariencia.

45 Sumario de la invención

Diversos aspectos y realizaciones de la presente invención se han desarrollado para proporcionar herramientas para ayudar en el diagnóstico y en la monitorización de enfermedades neurodegenerativas (tales como, por ejemplo, EA) con las desventajas antes mencionadas de las técnicas convencionales en mente.

50 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema para la evaluación clínica de la enfermedad neurodegenerativa presente en un sujeto. El sistema comprende un módulo de adquisición de imágenes que es operable para adquirir datos representativos de la imagen de un cerebro de un sujeto y un analizador de imágenes. El analizador de imágenes es operable para determinar un valor cuantitativo a partir de los datos de las imágenes, en las que el valor cuantitativo es indicativo del nivel de enfermedad neurodegenerativa presente en el cerebro del sujeto.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la evaluación clínica de la enfermedad neurodegenerativa presente en un sujeto. El procedimiento comprende la adquisición de datos de imágenes representativas de un cerebro de un sujeto y el análisis de los datos de las imágenes para determinar un valor cuantitativo a partir de los datos de las imágenes. El valor cuantitativo es indicativo del nivel de enfermedad neurodegenerativa presente en el cerebro del sujeto.

Diversas realizaciones de los sistemas y de los procedimientos de acuerdo con estos aspectos de la presente invención tienen la ventaja de que el valor cuantitativo representa un valor preciso (por ejemplo, un valor numérico) que puede ser utilizado por varios profesionales de la salud para ayudar en su diagnóstico. El valor cuantitativo por lo tanto se puede utilizar para medir si están presentes o no diversos indicadores para enfermedades neurodegenerativas particulares, así como para proporcionar una indicación de cualquier gravedad de la enfermedad. Además, debido a que tal valor es cuantitativo, también puede ser utilizado para ayudar a los profesionales sanitarios en el seguimiento de los cambios en la condición de un paciente durante varios periodos de tiempo, asegurando con ello que tales sistemas, procedimientos y productos de programas informáticos encuentran uso en ayudar a monitorizar el progreso de cualquier enfermedad (por ejemplo, deterioro/remisión), la eficacia de los tratamientos administrados, etc.

Breve descripción de los dibujos

Diversos aspectos y realizaciones de la presente invención se describirán ahora con referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales:

La figura 1 muestra un sistema para la evaluación clínica de una enfermedad neurodegenerativa presente en un sujeto de acuerdo con una realización de la presente invención;

La figura 2 muestra un procedimiento para ayudar a la evaluación clínica de la enfermedad neurodegenerativa presente en un sujeto de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención;

La figura 3 muestra un flujo de trabajo que comprende varios procedimientos de acuerdo con aspectos de la presente invención;

La figura 4 muestra la estandarización anatómica de datos de PET usando una sola plantilla de MRI del sujeto que ha sido suavizada con un filtro anisotrópico;

La figura 5 muestra la extracción de características de diagnóstico utilizando una relación de la materia gris/blanca según un aspecto de la presente invención;

La figura 6a muestra el uso de un perfil de intensidad como una característica de diagnóstico a partir de una imagen tomada de un sujeto con EA de acuerdo con un aspecto de la presente invención;

La figura 6b muestra el uso de un perfil de intensidad como una función de diagnóstico a partir de una imagen tomada de un sujeto de control normal (NC) de acuerdo con un aspecto de la presente invención;

La figura 7a muestra una representación gráfica de tres dimensiones (3D) de resultados para un volumen cerebral de interés (VOI) y mediciones de materia gris/blanca derivadas de acuerdo con un aspecto de la presente invención;

La figura 7b muestra una representación gráfica de los resultados de un análisis de perfil de intensidad derivado del cerebro de acuerdo con un aspecto de la presente invención;

La figura 7c muestra una representación gráfica de los resultados para un vóxel del cerebro basado en el análisis de características derivado de acuerdo con un aspecto de la presente invención;

La figura 8a muestra una representación gráfica en tres dimensiones de los resultados de un análisis de perfil de intensidad del cerebro derivado de acuerdo con un aspecto de la presente invención para un sujeto con EA; y

La figura 8b muestra una representación gráfica en tres dimensiones de los resultados para un análisis de perfil de intensidad del cerebro derivado de acuerdo con un aspecto de la presente invención para un sujeto normal sin EA.

Descripción detallada

La figura 1 muestra un sistema 100 para la evaluación clínica de una enfermedad neurodegenerativa presente en un sujeto de acuerdo con una realización de la presente invención. El sistema 100 incluye un aparato de procesamiento de datos 120 que está configurado para proporcionar varias interfaces 123.126, un módulo de adquisición de imágenes 122 y un analizador de imágenes 124. Las interfaces 123 126, el módulo de adquisición de imágenes 122 y el analizador de imágenes 124 se pueden acoplar lógicamente entre sí por medio de un bus de datos 125 bajo el control de una unidad central de procesamiento (no representada).

El aparato de procesamiento de datos 120 proporciona una primera interfaz de propósito general 126 para la interfaz del aparato de procesamiento de datos 120 con los componentes externos. En esta realización, los componentes

externos incluyen: un enlace de datos de entrada 127 acoplado a un dispositivo de entrada de usuario 128 (por ejemplo, un ratón/teclado/etc.), un enlace de datos de red 143 acoplado a Internet 142, y un enlace de datos de visualización 129 acoplado a una pantalla 130. Además, la interfaz de propósito general 126 también proporciona una interfaz gráfica de usuario (GUI) 123 a través de la cual un usuario del sistema 100 puede introducir datos, comandos, etc., y recibir información visual mediante la visualización de la pantalla 130.

La interfaz gráfica de usuario 123 puede ser operable para generar una representación en dos y/o tres dimensiones de al menos parte del cerebro del sujeto. Tales representaciones pueden incluir codificación de color de regiones de acuerdo a la absorción de una sustancia en el cerebro respecto a esas regiones. Esto proporciona una fácil visualización para los usuarios del sistema 100. Además, en diversas realizaciones, un usuario puede también girar las imágenes y/o cortar las imágenes en 3D mediante la manipulación de la interfaz gráfica de usuario 123 usando el dispositivo de entrada 128.

La interfaz gráfica de usuario 123 también puede ser operable para vincular los datos en forma de tabla con la representación tridimensional. Por ejemplo, un usuario podría hacer clic en los valores de datos de una tabla que se muestra y la región correspondiente en una imagen del cerebro se iluminan, o viceversa. Esto permite al usuario acceder rápidamente a valores cuantitativos a partir de una imagen visualizada.

En diversas realizaciones, el aparato de procesamiento de datos 120 puede proporcionarse mediante un ordenador de propósito general, tal como, por ejemplo, un ordenador personal (PC). Tal ordenador de propósito general puede utilizar módulos de software para proporcionar el módulo de adquisición de imágenes 122 y el analizador de imágenes 124 y, por lo tanto, puede implementarse mediante la mejora de la capacidad funcional de los equipos existentes usando actualizaciones de software. Por ejemplo, un producto de programa de ordenador 144, que comprende código informático, puede transmitirse desde un servidor remoto (no mostrado) a través de Internet 142 al aparato de procesamiento de datos 120 a través del enlace de datos de red 143.

El sistema 100 también comprende un escáner 140 de tomografía por emisión de positrones (PET) opcional acoplado al aparato de procesamiento de datos 120 mediante un enlace de datos 139, y un almacén de datos 132 opcional acoplado al aparato de procesamiento de datos 120 mediante un enlace de datos 131. El escáner de PET 140 y/o el almacén de datos 132 pueden estar configurados para proporcionar datos de imágenes al módulo de adquisición de imágenes 122. Por ejemplo, cuando no se proporciona ningún escáner de PET, los datos de las imágenes podrían ser proporcionados desde el almacén de datos 132, que puede contener datos de imágenes generados previamente almacenados en el mismo. Tales datos de imágenes generados previamente podrían ser generados de forma remota desde el sistema 100 (por ejemplo, en un hospital remoto, etc., donde las instalaciones de generación de datos de imágenes adecuadas están disponibles), y posteriormente son trasladados al almacén de datos 132, desde donde se pueden recuperar mediante el módulo de adquisición de imágenes 122. El módulo de adquisición de imágenes 122 es operable además para transferir los datos de imágenes generados por el escáner de PET 140 al almacén de datos 132 con fines de archivo.

El analizador de imágenes 124 es operable para determinar un valor cuantitativo a partir de los datos de las imágenes, en el que el valor cuantitativo es indicativo del nivel de enfermedad neurodegenerativa presente en el cerebro del sujeto. El valor cuantitativo puede ser un valor numérico que se determina sobre la base de la presencia de diversas variaciones anatómicas y/o químicas a partir de un conjunto de datos de imágenes normales. En un modo preferido de funcionamiento, el analizador de imágenes 124 usa los datos de las imágenes desde el escáner de PET 140 para determinar un valor cuantitativo a partir de los datos de las imágenes mediante la determinación de la concentración de placas amiloides en el cerebro del sujeto. La obtención de imágenes de la concentración de las placas amiloides en el cerebro humano es una técnica prometedora para la obtención de las medidas que se acoplan directamente con el proceso de la enfermedad en la EA y los procedimientos para la evaluación cuantitativa de los datos de formación de imágenes de amiloide son, por lo tanto, importantes.

La determinación del contenido de amiloide, por ejemplo, β -amiloide, es particularmente importante para el diagnóstico de la EA y para monitorizar el efecto de la terapia. Varios trazadores radiactivos para la formación de imágenes de contenido de amiloide usando PET o SPECT están en desarrollo, y un aspecto de la presente invención está relacionado con el análisis automatizado de dichos datos. Por otra parte, este aspecto de la presente técnica también puede reducir la complejidad de la adquisición de datos para permitir el uso de un protocolo simplificado, y por lo tanto reducir el tiempo necesario para obtener un valor cuantitativo indicativo del nivel de cualquier enfermedad neurodegenerativa, evitando tiempos de adquisición más largos requeridos para múltiples técnicas de formación de imágenes.

Aunque el sistema 100 opera preferiblemente usando al menos un modo que detecta la presencia de amiloide para el análisis de contenido de amiloide cerebral, debe entenderse que el sistema 100 no necesita necesariamente estar limitado a este modo de operación. Por ejemplo, varios modos de funcionamiento del sistema 100 podrían combinarse, uno o más de: formación de imágenes de PET del contenido de amiloide, formación de imágenes FDG del metabolismo cerebral, MRI, fMRI, etc. Tales modos, particularmente cuando se combinan, pueden ser usados para obtener la formación de imágenes más precisas y, por lo tanto, métricas de valor cuantitativo más precisas, por ejemplo, a expensas del tiempo de adquisición de los datos de las imágenes, tiempo de procesamiento de los datos de las imágenes, etc., de acuerdo con cualquier aplicación clínica particular deseada del sistema 100.

La figura 2 muestra una realización de un procedimiento 200 para ayudar a la evaluación clínica de la enfermedad neurodegenerativa presente en un sujeto. El procedimiento 200 se puede implementar usando varias realizaciones de aparatos hechos de acuerdo con la presente invención, tales como, por ejemplo, el sistema 100 ilustrado en la figura 1.

- 5 El procedimiento 200 comprende la adquisición de datos de imágenes del cerebro 220. Esta etapa puede a su vez comprender además simplemente la obtención de los datos de las imágenes, por ejemplo, desde un dispositivo de almacenamiento de datos, o puede comprender la realización de una exploración PET de al menos parte del cerebro del sujeto. En este último caso, una sustancia trazadora radiactiva puede administrarse a un paciente. Por ejemplo, la sustancia trazadora radiactiva puede comprender una entidad química que se une selectivamente a la proteína amiloide, tal como radiofármacos como la familia de trazadores de Compuesto B de Pittsburgh GE® como se describe en los documentos WO 02/16333 y WO2004/083195, o el trazador FDDNP y análogos como se describe en el documento WO 00/10614. En consecuencia, un valor cuantitativo puede determinarse a partir de la concentración de amiloide en el cerebro del sujeto que es útil para ayudar en el diagnóstico de la enfermedad neurodegenerativa.
- 10
- 15 El procedimiento 200 comprende las etapas de análisis de los datos de las imágenes 240 y la determinación del valor cuantitativo 260. La combinación de estas dos etapas 240, 260 puede comprender una variedad de técnicas, varios ejemplos de las cuales se describen en más detalle a continuación. Por ejemplo, el análisis de los datos de las imágenes 240 puede comprender uno o más de: definir regiones de referencia en una imagen definida por los datos de las imágenes, determinar el valor cuantitativo a partir de la captación de una sustancia como una proporción de una absorción en la materia gris del cerebro y una absorción en la materia blanca del cerebro, determinar el valor cuantitativo como una proporción de cambio en la magnitud de los datos de las imágenes a lo largo de una proyección predeterminada en el cerebro, etc.
- 20

En diversas realizaciones del procedimiento 200, se prevé hacer el máximo uso de la información de las imágenes disponibles para el análisis de PET de un sujeto. Por ejemplo, si una resonancia magnética está disponible, la estandarización anatómica puede ser realizada mediante la resonancia magnética. Si datos PET/CT están disponibles, se puede utilizar el componente de CT. Este esquema ayuda a asegurar que se consigue la máxima precisión, teniendo en cuenta la información disponible en el momento del análisis. Tal procedimiento se describe en más detalle a continuación.

25

La figura 3 muestra un flujo de trabajo 300 que comprende diversos procedimientos 320, 350, 380 de acuerdo con ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, uno o más de los procedimientos 320, 350, 380 se pueden implementar mediante el sistema 100 de la figura 1, o incluirse como parte del procedimiento 200 de la figura 2.

30

Un primer aspecto del flujo de trabajo 300 proporciona un procedimiento 320 para la obtención de una base de datos de imágenes normales (NID). El NID se utiliza para proporcionar un conjunto de datos de control que pueden utilizarse posteriormente para identificar indicadores de datos fisiológicos, químicos o anatómicos anormales que pueden indicar la presencia de la enfermedad neurodegenerativa. El NID puede obtenerse una vez, por ejemplo, en un centro médico central, y distribuirse, o podría proporcionarse localmente en uno o más sistemas basados en pruebas de sujetos normales.

35

En diversas realizaciones de la invención, el NID se puede actualizar constantemente mediante la exploración de los sujetos normales en una posición particular para mejorar la exactitud de los datos en el mismo. Tales datos NID también podrían compartirse a través de muchos sistemas previstos en diferentes lugares, con el fin de mejorar la precisión global mundial de los datos en el NID en todas las posiciones. Esto es particularmente útil cuando, por ejemplo, un hospital pequeño está provisto de un sistema de acuerdo con una realización de la invención, pero que por sí mismo puede no tener un número suficiente de sujetos/pacientes que lo usan para ser capaz de proporcionar un conjunto de datos NID estadísticamente útil derivado localmente.

40

45

Las exploraciones de un gran número de sujetos normales se pueden procesar y se incluyen en el NID en las etapas 322, 322'. Sólo dos exploraciones 322, 322' se muestran para mayor claridad, pero claramente N pueden corresponder a cualquier número entero positivo, con N siendo preferiblemente tan grande como sea prácticamente posible para obtener un NID optimizado.

50 En la etapa 324 se realiza el procesamiento de los datos de las imágenes obtenidos a partir de las exploraciones en las etapas 322, 322'. El tratamiento de los datos de las imágenes consiste en tres etapas: 1) estandarización anatómica, 2) normalización de la intensidad, y 3) extracción de características. Se describen varias formas de implementar estos tres procesos más abajo, por debajo de los respectivos encabezados.

Estandarización anatómica

55 El propósito de la estandarización anatómica (también referida a veces como normalización espacial) es transformar los datos de diferentes sujetos en un espacio anatómico estándar, tales como, por ejemplo, el espacio de Talairach y MNI (Instituto Neurológico de Montreal). La estandarización anatómica se consigue mediante la aplicación de una transformación espacial de un conjunto de imágenes (que pueden denominarse como la imagen flotante) para que

coincida con el segundo conjunto de imágenes (que puede denominarse como la imagen de referencia). La mayoría de los procedimientos proceden mediante el ajuste de forma iterativa de la transformación con el fin de maximizar alguna medida de similitud calculada entre la imagen flotante transformada y la imagen de referencia correspondiente. Encontrar una transformación adecuada generalmente implica el uso de un algoritmo de optimización. El tipo de transformación y el número de parámetros que se utilizan determinan la precisión de la estandarización anatómica. En la estandarización anatómica general utilizando imágenes anatómicas de alta resolución (por ejemplo, MRI) se puede realizar con mayor precisión que cuando se utilizan imágenes funcionales tales como PET y SPECT.

La estandarización anatómica permite una comparación directa de los datos de diferentes sujetos, ya que una estructura anatómica específica ocupa la misma posición en el espacio normalizado. La estandarización anatómica también, por ejemplo, permite la creación de la base de datos de imágenes normales y el uso de una plantilla de volumen de interés (VOI) para la cuantificación automatizada de la absorción en las diferentes regiones, por ejemplo, donde se administran varios trazadores a un sujeto.

La estandarización anatómica precisa es importante y, en general, el proceso es más preciso cuando se utilizan imágenes anatómicas en conjunción con los datos de formación de imágenes derivados de PET. Sin embargo, como las imágenes anatómicas no están siempre disponibles, es importante disponer de un procedimiento que pueda realizar una estandarización anatómica precisa usando directamente los datos de PET. Debido a esto, un procedimiento puede emplearse para seleccionar automáticamente un modo de análisis de las imágenes, dependiendo de la clase/clases de los datos de las imágenes, como se ha mencionado anteriormente. Tales técnicas de selección pueden incluir:

a) Cuando los datos de MRI de un sujeto están disponibles, la MRI de un sujeto es co-registrada con la exploración PET. La imagen de MRI se normaliza espacialmente mediante el empleo de un registro no rígido que maximiza la similitud entre la MRI del sujeto y una plantilla de MRI en el espacio normalizado. Esto se traduce en una transformación que asigna la MRI al espacio normalizado. La transformación obtenida en la etapa anterior se utiliza entonces para transformar la exploración PET en el espacio normalizado.

b) Cuando no se dispone de datos de MRI, pero unos datos de imágenes PET se han obtenido usando un escáner de PET y la tomografía computarizada (CT) (PET/CT), los datos de las imágenes de la exploración de CT y la exploración de PET normalmente ya estarán en el registro. Sin embargo, esta suposición se comprueba y, si los datos de las imágenes no están alineados, los datos de las imágenes de CT se co-registran en los datos de las imágenes PET. El componente de CT de los datos de las imágenes de PET/CT se normaliza espacialmente mediante el empleo de un registro no rígido que maximiza la similitud entre el CT de los sujetos y una plantilla en el espacio normalizado. Esto se traduce en una transformación que asigna los datos de CT al espacio normalizado. La transformación obtenida en la etapa anterior se utiliza entonces para transformar los datos de las imágenes de exploración de PET en el espacio normalizado.

c) Cuando solamente datos de imágenes de PET están disponibles, los datos de las imágenes de exploración se normalizan espacialmente mediante el empleo de un registro no rígido que maximiza la similitud entre los datos de PET y una plantilla en el espacio estandarizado. Para los datos de amiloide (por ejemplo, PIB) hay una diferencia característica en el patrón de las imágenes al comparar imágenes de un sujeto con Alzheimer con las de un control normal. Esto puede conducir a errores sistemáticos si se emplea un procedimiento estándar para la estandarización anatómica de datos de PET. Por otra parte, para los datos de amiloide, es especialmente importante tener un buen registro del área alrededor de la región de referencia (ver más abajo). Para superar estas dificultades, se emplea el siguiente procedimiento. Como una plantilla de referencia se utiliza un cerebro MRI de un único sujeto registrada en el espacio de MNI (véase la figura 4, por ejemplo). Para reducir el riesgo de obtener mínimos locales en la función de similitud, la plantilla de referencia se filtra con un filtro anisotrópico que hace la plantilla más lisa, mientras se conservan los límites del tejido.

Para el registro de una exploración de PET a la plantilla de referencia se utiliza una función de similitud sobre la base de información mutua normalizada. Por otra parte, el registro se realiza en dos etapas. En la primera etapa, la exploración de PET se registra globalmente para la plantilla de referencia utilizando una transformación polinomial con 18 parámetros. En la segunda etapa, se lleva a cabo un registro local en torno a la región de referencia. Un cuadro delimitador definido por una forma tridimensional interior y exterior (caja, esfera o irregular) se coloca alrededor de la región de referencia y se realiza un registro local de los datos dentro de la forma interior utilizando una transformación rígida. Los datos en el área comprendida entre la forma interior y exterior se interpolan con el fin de garantizar una transición sin problemas entre los datos dentro y fuera del cuadro de selección. Este procedimiento asegura un buen registro general del cerebro del sujeto con un aumento en la precisión de los datos en el entorno de la región de referencia (es decir, dentro del cuadro delimitador). La figura 4 muestra un cuadro delimitador 410 para una región de referencia en torno a la protuberancia anular, pero se entiende que otras regiones de referencia se pueden utilizar (por ejemplo, el cerebelo).

Cabe señalar que la plantilla que se utiliza en el procedimiento b) puede basarse en MRI o CT, mientras que la

plantilla en la etapa c) se basa en MRI. El procedimiento de registro usado puede ser un procedimiento basado en la maximización de una medida de similitud que incluye correlación, información mutua, información mutua normalizada y la transformación utilizada para normalizar espacialmente los datos, incluyendo, por ejemplo, transformación afín, de polinomio, de coseno discreta (DCT), etc.

5 Normalización de la intensidad (región de referencia)

Con el fin de permitir una comparación de los datos de las imágenes a través de varios sujetos, los datos pueden ser escalados por intensidad para tener en cuenta la actividad inyectada, el peso de los diferentes sujetos, etc. Una técnica que se puede emplear es escalar los datos de acuerdo con la absorción en una región que se supone que no está afectada por lo cualquier la enfermedad neurodegenerativa de interés que se está investigando.

10 En diversas realizaciones de la presente invención, se define una región de referencia en una imagen definida por los datos de las imágenes a partir de los que se determina el nivel de enfermedad neurodegenerativa presente en el sujeto. La región de referencia puede, por ejemplo, corresponder a una subárea del cerebro, tal como, por ejemplo: protuberancia anular, tálamo, cerebelo, etc. El uso de tal área de referencia relativamente pequeña aumenta la necesidad de tener una definición robusta de esta área.

15 Por ejemplo, para la formación de imágenes de amiloide (por ejemplo, utilizando C11-PIB) la región puede ser las áreas de materia gris del cerebelo. Típicamente, esta región se perfila de forma manual en la MRI co-registrada. Sin embargo, para un procedimiento automatizado, la región de referencia debe estar definida en el espacio estandarizado. Para realizar esta etapa robusta, también se puede aplicar una máscara de máxima probabilidad. En la descripción que sigue, se describen ejemplos en cuanto a: a) cómo se puede crear esta máscara, y b) cómo se puede utilizar la máscara.

20 a) Creación de una máscara de probabilidad en la región de referencia: la máscara de la materia gris de probabilidad máxima fue creada de acuerdo con la siguiente técnica: 1) para N sujetos, los datos de las imágenes se co-registraron entre la MRI y una exploración de PET, 2) un experto se utilizó para delinear la región de referencia del cerebelo en los datos de MRI co-registrados; 3) todos los datos fueron transformados al espacio estandarizado utilizando el procedimiento descrito en la sección anterior, y 4) se calculó un mapa de probabilidad que, para cada vóxel, mostró la probabilidad de que el vóxel estuviera presente en todas las regiones de referencia de los N sujetos. Por lo tanto, a un vóxel que era parte de la región de referencia en todos los sujetos se le dio un valor numérico de 1,0, a un vóxel que era parte de todos excepto uno se le dio un valor $(N-1)/N$, y así sucesivamente. El mismo enfoque se aplica también a otras regiones con el fin de crear máscaras de referencia de probabilidad para las regiones de referencia, tales como, por ejemplo, protuberancia anular y la materia blanca subcortical.

25 b) Uso de la región de máscara de probabilidad de referencia a los datos de normalización de la intensidad: la máscara se aplicó usando la siguiente técnica: 1) la máscara de probabilidad se aplicó a los datos de las imágenes de PET estandarizadas anatómicas; 2) se calculó el valor promedio de vóxel de todos los vóxeles definido por la máscara y los vóxeles tuvieron la contribución relativa de acuerdo con la probabilidad correspondiente en la máscara, y 3) toda la imagen se dividió con la media calculada. Se obtuvo así una imagen de relación, con la que la captación del trazador se escaló con relación a la región de referencia.

30 Se observa que el uso de esta máscara de probabilidad en combinación con una técnica de estandarización anatómica que tiene una alta precisión en el área alrededor de la región de referencia permite una extracción robusta de un valor de referencia y, por lo tanto, aumenta la precisión en las comparaciones entre exploraciones.

40 Extracción de características

El propósito de la extracción de características es extraer la información que es característica de una enfermedad neurodegenerativa particular, que se está investigando. Diferentes medidas (o características) son de cortesía, y se pueden utilizar para proporcionar información de diagnóstico, para proporcionar mediciones precisas para el seguimiento longitudinal, y también para mejorar la interpretación visual de los diversos datos de las imágenes.

45 Varias técnicas se pueden usar para identificar las características de interés, cuatro ejemplos de las cuales se describirán ahora con más detalle:

a) se pueden aplicar VOIs a los datos con el fin de determinar la región objetivo para las relaciones de la región de referencia. Una forma de hacer esto es mediante: 1) la aplicación de un atlas VOI a la imagen de relación (es decir, una exploración anatómicamente estandarizada y normalizada de intensidad), en el que el atlas VOI incluye definiciones de regiones anatómicas, tales como lóbulos del cerebro, áreas de Brodmann etc., y 2) calcular estadísticas dentro de los diferentes VOIs definidos por el atlas. El atlas VOI puede almacenarse en diferentes formatos, incluyendo un volumen o polígonos etiquetados. A continuación, debe existir una asignación entre el atlas y el espacio estandarizado. En su forma más simple, hay una asignación de uno a uno, de manera que cada vóxel en el volumen marcado corresponde a un vóxel en el espacio estandarizado. Cualquier estructura en el atlas VOI se puede utilizar entonces como un VOI que se puede aplicar a una imagen en el espacio estandarizado, y diferentes propiedades de los

vóxeles dentro del VOI pueden calcularse, como la media, la varianza y la desviación estándar de todos los valores de vóxel definidos por el VOI.

b) Se hace notar que los datos de amiloide PET presentan característicamente diferentes patrones dependiendo de si el sujeto tiene la enfermedad de Alzheimer o no. Una exploración PET amiloide de un paciente de EA muestra una alta señal en las áreas corticales, mientras que un sujeto sano muestra la señal alta en las regiones de materia blanca y de señal baja en las regiones corticales. Debido a esto, una característica basada en VOI que es particularmente útil para el análisis de los datos de amiloide es el uso de una relación de la materia gris-blanca. Esto puede obtenerse por: 1) la aplicación de un atlas VOI a la imagen con una relación (es decir, una exploración anatómica estandarizada y normalizada de intensidad), en el que el atlas VOI incluye definiciones de regiones anatómicas, tales como lóbulos del cerebro, áreas de Brodmann, etc., y donde además, el atlas define la materia gris y las áreas de materia blanca del cerebro; 2) para VOIs como lóbulos cerebrales, el cálculo de la absorción en la región de la materia gris, pero sólo teniendo en cuenta los vóxeles definidos por el VOI y la máscara de sustancia gris; 3) para los mismos VOIs, el cálculo de la absorción en la región de la materia blanca, pero sólo teniendo en cuenta los vóxeles definidos por el VOI y la máscara de la materia blanca, y 4) el cálculo de las relaciones gris-blanco para cada VOI.

En diversas realizaciones, un valor cuantitativo se determina como una relación de la absorción de una sustancia en la materia gris del cerebro y la absorción de sustancia en la materia blanca del cerebro. La sustancia puede, por ejemplo, ser cualquiera cuya relación cambia cuando la enfermedad neurodegenerativa está presente: por ejemplo, FDG para formación de imágenes por PET, trazadores de amiloide con formación de imágenes por PET, etc. Una ventaja de esta técnica es que significa que la normalización del área de referencia no es necesariamente necesaria.

Una forma de usar esta relación de materia gris/blanca se describe a continuación con más detalle en relación con la figura 5.

c) se pueden utilizar características de perfil de intensidad. Una forma de hacer esto es por: 1) definir una serie de puntos de superficie y rayos a lo largo de una normal de superficie en el espacio normalizado, y una etiqueta que define a cual VOI en el Atlas VOI (es decir, qué región anatómica) pertenece cada punto de la superficie; 2) utilizando la imagen de relación (es decir, la exploración anatómicamente estandarizada y de intensidad normalizada) calcular perfiles de intensidad para el VOI predefinido utilizando los rastros perpendiculares a la superficie del cerebro (véase, por ejemplo, las figuras 5a y 5b); 3) calcular una propiedad que describe la intensidad de distribución a lo largo de cada rayo (una de tales propiedades es el gradiente que describe la tasa de cambio en la intensidad a lo largo de cada rayo), y 4) promediar la propiedad calculada (por ejemplo, los valores de gradiente) para todos los rayos dentro de cada VOI en un número que se puede utilizar para definir un valor cuantitativo indicativo del nivel de enfermedad neurodegenerativa presente en el cerebro del sujeto.

En diversas realizaciones, el valor cuantitativo se determina como un índice de cambio en la magnitud de datos de imagen a lo largo de una proyección predeterminada en el cerebro. Esto permite determinar si la enfermedad neurodegenerativa está presente, y su cuantificación para estudios /pruebas/análisis posteriores en el sujeto.

Una forma de uso de tales características del perfil de intensidad se describe a continuación con más detalle en relación con las figuras 6a y 6b.

d) se pueden utilizar características basadas en Vóxel. Una forma de hacerlo es mediante el uso de la intensidad vóxel en todo el cerebro, o enmascarado por regiones anatómicas definidas por el atlas VOI, como características de diagnóstico y seguimiento.

e) para los datos de amiloide, es deseable combinar las características calculadas en un "índice de amiloide". Esto se puede hacer mediante el cálculo de un promedio ponderado de los valores VOI como computados por el análisis VOI y/o análisis de perfil de intensidad y dividiendo con el valor correspondiente en una o varias regiones de referencia.

Habiendo determinado los datos de imagen para el NID, de acuerdo con una o más de las técnicas mencionadas anteriormente, los datos de imagen normales se almacenan entonces en una base de datos 326, junto con diversa información estadística, tales como, por ejemplo, los promedios y las varianzas de características extraídas para grupos de sujetos de edad coincidente.

La figura 3 también muestra un segundo aspecto del flujo de trabajo 300. Este aspecto del flujo de trabajo 300 proporciona un procedimiento 350 para la evaluación clínica de la enfermedad neurodegenerativa presente en un sujeto, por medio de la determinación de un valor cuantitativo a partir de los datos de imagen que es indicativo del nivel de cualquier enfermedad neurodegenerativa presente en el cerebro del sujeto.

El procedimiento 350 incluye la realización de un análisis de un sujeto/paciente 352. La exploración puede ser una o más de una exploración de PET, exploración de MRI, exploración de CT, etc. En un modo preferido de operación, el análisis comprende una exploración de PET del contenido de amiloide del cerebro del paciente. Los datos de las

imágenes de la(s) exploración(es) se procesan en la etapa 354 para extraer la información clínicamente relevante. Por ejemplo, el proceso de la etapa 354 puede proporcionar un valor cuantitativo a partir de los datos de las imágenes. En la etapa 356, el resultado del proceso de la etapa 354 se compara con el de un sujeto normal para determinar si están presentes o no anomalías indicativas de enfermedad neurodegenerativa en el cerebro del sujeto. Los resultados de esta comparación se presentan en la etapa 358, y luego se genera un informe en la etapa 360.

En el ejemplo ilustrado, el proceso de la etapa 354 puede utilizar cualquiera de las técnicas mencionadas anteriormente en relación con el proceso de la etapa 324 que se utiliza para proporcionar el NID. Sin embargo, los expertos en la técnica reconocerán que los aspectos y realizaciones de la presente invención no necesitan ser tan limitados.

Varias maneras de comparar las características extraídas de la exploración 352 con el NID son posibles en la etapa 356. Una forma es mediante la comparación de las diversas características de diagnóstico. Por ejemplo: a) se pueden utilizar características VOI en las que el valor promedio dentro de diferentes VOI se compara con el rango normal tal como se define por el NID y se calculan desviaciones incluyendo puntuaciones Z; b) se puede utilizar la relación de la materia gris/blanca en la que se comparan los coeficientes de las diferentes VOI con el rango normal tal como se define por el NID y se calculan desviaciones incluyendo puntuaciones Z; c) se pueden utilizar características del perfil de intensidad en las que los valores correspondientes a las propiedades de intensidad a lo largo de cada rayo (intensidad máxima, gradiente máximo y otras características) se comparan con el rango normal tal como se define por el NID y se calculan desviaciones incluyendo las puntuaciones Z, y/o d) se pueden utilizar características basadas en vóxel en la que se comparan los datos de vóxel con los datos promedio y la desviación estándar en el NID, se calculan las imágenes de puntuación Z y un procedimiento de análisis de conglomerados se aplica a los datos y todos los grupos por debajo de un cierto tamaño son descartados.

Una vez que la exploración ha sido comparada con el NID en la etapa 356, el resultado puede ser presentado a continuación, en la etapa 358. Las figuras 7a-7c y 8a y 8b, a continuación, muestran varios ejemplos, tanto en dos y tres dimensiones, de cómo esto puede lograrse. Por supuesto, estos resultados podrían estar mejor presentados en color para mejorar aún más la presencia de cualquier desviación de la exploración de un sujeto normal.

En una forma de realización, donde se utilizan funciones VOI o relación de gris/blanca, los datos se presentan en tablas y gráficamente con una representación de la superficie de una imagen del cerebro en el espacio normalizado con las definiciones VOI descritas. El VOI y/o materia gris/blanca son un código de color de acuerdo a la significación. Para características del perfil de intensidad, los datos pueden ser presentados como proyecciones de la superficie con el valor a lo largo de cada rayo (intensidad máxima, gradiente máximo y otras características) (figuras 8a y 8b), y/o los datos de puntuación z de características del perfil de intensidad en comparación a los datos normales previstos en rodajas en 2D y en 3D de un cerebro en el espacio normalizado (figuras 7a-7c). Para las características basadas en vóxel, imágenes desviación y mapas z-puntuación también pueden ser visualizados superpuestos sobre los datos de resonancia magnética.

En esta realización, también se proporciona la generación de informes 360. Esto puede ser archivado para uso futuro y/o transmitirse a una ubicación remota (hospital, etc.) para su estudio por personal interesado. El informe podrá contener la siguiente información: a) la información del paciente, fecha, etc.; b) las imágenes que muestran la exploración inicial del paciente, c) imágenes procesadas que muestran los resultados; d) las tablas con las mediciones (por ejemplo, los resultados VOI), y una declaración indicando si los resultados de una investigación se encuentran dentro de un rango normal o no.

La figura 3 también muestra un tercer aspecto del flujo de trabajo 300. Este aspecto del flujo de trabajo 300 proporciona un procedimiento 380 para controlar el progreso de cualquier enfermedad neurodegenerativa presente en un sujeto.

El procedimiento 380 incluye la realización de un análisis de seguimiento de sujeto/paciente 384 habiendo realizado previamente una exploración de referencia del paciente 382. Las exploraciones pueden ser una o más de una exploración de PET, exploración de MRI, exploración de CT, etc. En un modo preferido de operación, el análisis comprende una exploración de PET del contenido de amiloide del cerebro del paciente.

De manera similar a la exploración de diagnóstico 350, los datos de imagen de la exploración(es) es/son procesados en la etapa 386 para extraer la información clínicamente relevante. Por ejemplo, el proceso de la etapa 386 puede proporcionar un valor cuantitativo a partir de los datos de imagen. En la etapa 388, el resultado del proceso de la etapa 386 se compara con los resultados de la exploración de referencia anterior 382 para cuantificar el progreso de la enfermedad neurodegenerativa presente en el cerebro del sujeto. Los resultados de esta comparación se presentan en la etapa 390, y a continuación, se genera un informe en la etapa 392. La forma en que los resultados se presentan 390 y el informe generado 392 pueden ser similares a las etapas 358 y 360 para el flujo de trabajo de diagnóstico, respectivamente, como se mencionó anteriormente.

En el ejemplo ilustrado, el proceso de la etapa 386 puede utilizar cualquiera de las técnicas mencionadas anteriormente en relación con el proceso de la etapa 324 utilizado para proporcionar el NID. Sin embargo, los

expertos en la técnica reconocerán que los aspectos y realizaciones de la presente invención no necesitan ser tan limitados.

5 En la etapa de comparación 388, se pueden utilizar funciones VOI en las que el valor promedio dentro de las diferentes VOI para la exploración de seguimiento se compara con los valores correspondientes en la exploración de referencia. A continuación, se pueden calcular las diferencias y compararse con el rango normal tal como se define por el NID. La relación de gris/blanca también se puede utilizar en la comparación de los coeficientes de la VOI diferente para la exploración de seguimiento de los valores correspondientes en la exploración de referencia. A continuación, se pueden calcular las diferencias y compararse con el rango normal tal como se define por el NID. Se pueden utilizar características perfil de intensidad cuando se compara el valor a lo largo de cada rayo (intensidad máxima, gradiente máximo y otras características) para la exploración de seguimiento con los valores correspondientes en la exploración de referencia. A continuación, se pueden calcular las diferencias y compararse con el rango normal tal como se define por el NID. También pueden ser utilizadas características basadas en Vóxel donde se calculan imágenes de diferencia y mapas estadísticos paramétricos que muestran aumentos y disminuciones.

10 La figura 4 muestra el registro de una exploración amiloide de PET. La imagen de referencia (fila inferior) es una exploración de MRI del sujeto definido en el espacio MNI. La exploración de MRI se ha difuminado con un filtro anisotrópico que suaviza los datos dentro de una clase de tejido, pero conserva las fronteras entre tejidos. Esta figura muestra los datos de PET antes (fila superior) y después (fila central) la normalización anatómica. La figura 4 también ilustra el uso de un cuadro delimitador 410 utilizado en un registro de dos etapas.

15 La figura 5 muestra la extracción de características de diagnóstico que utilizan una relación de la materia gris/blanca según un aspecto de la presente invención. En el espacio estándar que se utiliza (por ejemplo, el espacio MNI) una serie de regiones anatómicas definen los volúmenes de interés (VOI), así como una máscara de la materia blanca 530 y una máscara de la materia gris 540. El VOI específico que se muestra en la figura 5 se corresponde con el lóbulo frontal 520.

20 La cuantificación funciona como sigue: el VOI del lóbulo frontal 520 se combina con la máscara de materia blanca 530 utilizando un operador lógico AND para producir un VOI que cubre sólo la región de la materia blanca del lóbulo frontal 535. Este nuevo VOI se aplica a los datos de las imágenes 550 y se utiliza para extraer los valores en la materia blanca en el lóbulo frontal. Del mismo modo, el VOI del lóbulo frontal 520 se combina con la máscara de la materia gris 540 utilizando un operador lógico AND para producir un VOI que cubre sólo la región de la materia gris del lóbulo frontal 535. Este VOI se aplica a los datos de las imágenes 550 y se utiliza para extraer los valores en la materia gris en el lóbulo frontal. Estos dos valores se combinan a continuación para producir un índice de materia gris/blanca del lóbulo frontal, y el trazado rectangular 560 muestra cómo esta relación se puede separar entre sujetos con Alzheimer (EA) y controles normales (NC). Es evidente para los expertos en la materia que las regiones de materia gris y blanca no necesitan necesariamente ser calculadas de acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado, por ejemplo, los VOIs de materia gris y blanca podrían haberse dibujado igualmente bien de manera interactiva para producir un VOI de materia gris y blanca.

La figura 6a muestra el uso de un perfil de intensidad como una función de diagnóstico a partir de una imagen tomada de un sujeto con EA de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

25 La figura 6b muestra el uso de un perfil de intensidad como una función de diagnóstico a partir de una imagen tomada de un sujeto de control normal (NC) de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

30 Esta realización del procedimiento funciona de la siguiente manera: un cerebro estándar en el espacio estandarizado (por ejemplo, MNI) es utilizado y de todos los vóxeles enfrentados con el fondo son considerados como vóxeles de superficie. Para todos los vóxeles de superficie, la coordenada (x, y, z), junto con la normal de la superficie en ese punto se almacenan en una lista indicada como lista de puntos de superficie. Además, hay listas de etiquetas asociadas con la lista de puntos de la superficie, indicando a qué región anatómica pertenece un determinado punto de la superficie. Es decir, cada entrada en la lista de puntos de la superficie tiene una entrada correspondiente en la lista de etiquetas que indica a qué región anatómica del punto de la superficie pertenece. Tener varias listas permite que varios objetos (un punto de la superficie puede, por ejemplo, pertenecer a la circunvolución frontal izquierda y al lóbulo frontal izquierdo).

35 Cuando se analiza una imagen, primero debe normalizarse espacialmente, por lo que los puntos de superficie definidos por las coordenadas en la lista de puntos de superficie corresponden a puntos en la superficie del cerebro en la imagen que está siendo analizada. A continuación, la lista de puntos de superficie se escalona a través y para cada punto, se calcula un rayo 620, 640 a lo largo de la dirección negativa de la normal de la superficie. El rayo es atravesado empezando por el punto de la superficie (o incluso ligeramente fuera para hacer el procedimiento más robusto) y los valores a lo largo del rayo son registrados y almacenados en una matriz mientras se sigue el rayo en el cerebro. Los datos se sub-muestran y la distancia entre cada punto a lo largo del rayo, así como la distancia máxima en el cerebro, son parámetros que se pueden cambiar. Este procedimiento, para cada punto de la superficie, producirá un perfil de intensidad 625, 645 a lo largo del rayo almacenado en la matriz. El perfil de intensidad es entonces analizado y se extraen características de diagnóstico. En un ejemplo de la invención, la

pendiente máxima calculada como la diferencia entre dos puntos en una cierta distancia fija se utiliza como una función de diagnóstico. En un segundo ejemplo de la invención, se calcula la intensidad máxima a lo largo del rayo. En un tercer ejemplo de la invención, se calcula la relación entre los puntos en una cierta distancia a lo largo del rayo. Por supuesto, los expertos en la materia reconocerán que también se pueden calcular diversas otras propiedades del perfil de intensidad.

La figura 7a muestra una representación gráfica de tres dimensiones (3D) de los resultados para un volumen cerebral de interés (VOI) y las mediciones de la materia gris/blanca derivadas de acuerdo con un aspecto de la presente invención.

El cerebro representado en 3D es un código de color de acuerdo con los resultados de los análisis obtenidos con el modo de funcionamiento seleccionado. En un aspecto de la invención, las características del perfil de intensidad, tales como el gradiente máximo, se promedian sobre una cierta estructura del cerebro (por ejemplo, el lóbulo frontal) y la media calculada se compara a continuación con el NID a fin de producir una puntuación z. Las puntuaciones z obtenidas para las diferentes estructuras del cerebro pueden ser utilizadas entonces para el código de color del cerebro representado en 3D. Para esto, se utiliza una escala de color adecuada para resaltar las zonas de cambios significativos de la normalidad tal como se determina mediante el NID.

La figura 7b muestra una representación gráfica de los resultados de un análisis del perfil de intensidad derivado del cerebro de acuerdo con un aspecto de la presente invención. En este aspecto de la invención, las características del perfil de intensidad no se promedian a través de las regiones del cerebro. En cambio, cada punto de la superficie se compara con el NID para producir una puntuación z, y esta puntuación z se puede utilizar para el código de color de una plantilla MR genérica en el espacio normalizado. Un usuario puede establecer un valor de corte y sólo se mostrarán puntuaciones z por encima del límite. Por ejemplo, cuando el punto de corte predeterminado es 2,0, un valor debe ser de al menos dos desviaciones estándar de distancia respecto a la media para mostrarse. Para permitir al usuario inspeccionar también las áreas corticales interiores, el cerebro estándar se divide en dos hemisferios y los puntos de la superficie también se definen en las superficies interiores.

La figura 7c muestra una representación gráfica de los resultados para un análisis de características basadas en vóxel del cerebro derivado de acuerdo con un aspecto de la presente invención. Esta figura muestra los resultados a partir de un análisis basado en vóxel.

La figura 8a muestra una representación gráfica en 3D de los resultados de un análisis de perfil de intensidad derivado del cerebro de acuerdo con un aspecto de la presente invención para un sujeto con EA. Los perfiles de intensidad se calculan como se describió anteriormente, es decir, la lista de puntos de superficie está escalonada a través de y para cada punto, se calcula un rayo a lo largo de la dirección negativa de la normal de la superficie y el rayo es atravesado. Los datos a lo largo del rayo son sub-muestreados y se calcula un perfil de intensidad. En base al perfil de intensidad, diferentes características se pueden calcular, como el valor máximo y el gradiente máximo a lo largo del perfil. El valor en cada punto de la superficie se utiliza para el código de color del punto correspondiente en el cerebro en 3D representado usando una escala de color predefinida que puede cambiarse por parte del usuario. Esta figura muestra un cerebro con EA analizado con el procedimiento de gradiente máximo.

La figura 8b muestra una representación gráfica en 3D de los resultados para un análisis de perfil de intensidad derivado del cerebro de acuerdo con un aspecto de la presente invención para un sujeto normal sin EA. Los principios que llegan a esta representación son los mismos que los descritos anteriormente en relación con la figura 8a.

Diversas realizaciones de la invención pueden implementarse usando uno o más de: hardware, software y/o firmware. En una realización, el código de ordenador puede proporcionarse como un producto de software que es operable para actualizar un sistema convencional existente para proporcionar una nueva funcionalidad de acuerdo con diversos aspectos y/o realizaciones de la presente invención. El código informático también puede, o además, ofrecerse como un producto de programa informático que puede, por ejemplo, proporcionarse en un medio de soporte. Tal medio de soporte puede, por ejemplo, incluir, señales transmisibles en varios enlaces, por ejemplo, Internet, un enlace inalámbrico, un enlace de fibra óptica, un enlace de radio, un enlace electrónico, un enlace de datos dedicados/telefónico, LAN/WAN, etc., y se puede utilizar para actualizar un sistema existente, y/o el medio de soporte puede incluir código informático en un medio convencional de soporte, tal como un disco magnético, una cinta magnética, un disco óptico, un dispositivo semiconductor, etc.

Los expertos en la técnica reconocerán que se pueden usar diversas realizaciones para mejorar los sistemas existentes. También se darían cuenta de que ciertas realizaciones pueden implementarse utilizando un sistema distribuido, con diferentes funciones siendo realizadas por diferentes aparatos de procesamiento de datos. Por ejemplo, en diversas realizaciones, un módulo de adquisición de imágenes se puede incorporar en un escáner de PET y/o un aparato de procesamiento de datos podría ser una parte de un escáner de PET.

Aunque la presente invención ha sido descrita en conexión con diversas realizaciones, los expertos en la materia se darán cuenta que la invención no está limitada a tales realizaciones y que pueden preverse múltiples variaciones dentro del alcance de la invención, tal como se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

Referencias

1. US 2003/0233197, Carlos E. Padilla y Valeri I. Karlov
2. US 2005/0283054, Eric M. Reiman
3. US 2005/0094099, Richard W. Newman y Corinn C. Fahrenkrug
- 5 4. US 2005/0197560, Stephen M. Rao y Catherine L. Elsinger
5. US 2005/0215889, James C. Patterson II
6. US 2005/0273007, Ziad Burbar
7. WO 02/101407, Nicholas Fox y Ilya Charles
8. WO 2006/083378, Vladimir Kepe et al

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento (200) de tomografía por emisión de positrones ("PET") para ayudar a la evaluación clínica de una enfermedad neurodegenerativa presente en un sujeto, comprendiendo el procedimiento:

adquirir datos de imágenes de PET (220) representativas de un cerebro de un sujeto; y

5 analizar los datos de las imágenes (240) para determinar un valor cuantitativo (260) a partir de los datos de las imágenes, siendo el valor cuantitativo indicativo de un nivel de enfermedad neurodegenerativa presente en el cerebro del sujeto que se determina como la concentración de amiloide en el cerebro del sujeto;

10 en el que se realiza un proceso de estandarización anatómica para transformar los datos de las imágenes en un espacio anatómico estandarizado utilizando un procedimiento de dos etapas, comprendiendo el procedimiento de dos etapas:

realizar un registro global de datos de imágenes en una plantilla de referencia; y

15 refinar el registro mediante el uso de un registro rígido en un área delimitada por una forma tridimensional interior y exterior, en el que el registro final es una combinación de los registros global y rígido, y en el que los datos de las imágenes entre la forma tridimensional interior y exterior se interpolan para generar una transición suave entre un área localmente refinada y los datos registrados globales;

comprendiendo también el procedimiento de PET las etapas de

20 definir una serie de puntos de superficie y rayos a lo largo de la superficie del cerebro normal en el espacio anatómico estandarizado, y una etiqueta para definir a qué un volumen de interés ("VOI") en un atlas VOI pertenece cada punto de la superficie;

25 calcular un perfil de intensidad para cada uno de los VOIs definidos mediante la etapa de definición utilizando trazas perpendiculares a la superficie del cerebro a partir de una exploración que ha sido anatómicamente estandarizada y de intensidad normalizada, en el que la normalización de la intensidad escala los datos de acuerdo con la captación en una región que se supone que no está afectada por la enfermedad neurodegenerativa; calcular una propiedad que describe el perfil de intensidad a lo largo de cada rayo; y

promediar la propiedad calculada para todos los rayos dentro de cada VOI en un número que define el valor cuantitativo indicativa del nivel de enfermedad neurodegenerativa presente en el cerebro del sujeto.

30 2. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los datos de las imágenes representan una señal de una sustancia trazadora radiactiva que comprende una entidad química que se une selectivamente a la proteína amiloide, y dicha sustancia trazadora radiactiva se había administrado previamente a dicho sujeto.

35 3. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2, que comprende realizar la estandarización anatómica sobre los datos de PET de amiloide, en el que se obtiene una plantilla de referencia a partir de una exploración de MRI de un solo sujeto en el espacio estandarizado y en el que la información mutua o la información mutua normalizada se utiliza para la optimización.

4. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la plantilla de referencia de MRI de un solo sujeto es difuminada con un filtro anisotrópico para preservar los límites del tejido.

40 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de analizar los datos de las imágenes (240) comprende además el uso de una máscara de probabilidad para definir las regiones de referencia en una imagen definida por los datos de las imágenes.

6. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha máscara de probabilidad es una máscara de materia gris (540).

45 7. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicha etapa de uso comprende además la etapa de crear dicha máscara de probabilidad de materia gris, comprendiendo también dicha etapa de creación las etapas de:

co-registrar los datos de las imágenes entre una exploración de MRI y una exploración de PET para una serie de sujetos;

perfilear una región de referencia en los datos de MRI co-registrados, en el que dicho perfilado se realiza por parte de un experto;

50 transformar los datos de las imágenes al espacio estandarizado; y

calcular un mapa de probabilidad que, para cada vóxel, muestre la probabilidad de qué vóxel está presente en todas las regiones de referencia de los sujetos.

8. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha etapa de perfilado se aplica a al menos uno de entre cerebelo, la protuberancia anular, y la materia blanca subcortical.
- 5 9. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende además la etapa de usar la máscara de probabilidad de la región de referencia en los datos de normalización de la intensidad mediante
- aplicar la máscara de probabilidad a los datos de las imágenes de PET estandarizados anatómicos;
- calcular el valor medio del vóxel de todos los vóxeles definidos por la máscara, en el que los vóxeles dan la contribución relativa de acuerdo con la probabilidad correspondiente en la máscara; y
- 10 dividir toda la imagen con la media calculada a partir de la etapa de la cálculo.
10. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además la etapa de obtención de una imagen de relación, mediante la cual se escala una captación de trazador relativa a una región de referencia.
11. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el valor cuantitativo se determina como una proporción de la absorción de sustancia en la materia gris del cerebro y la absorción de sustancia en la materia
- 15 blanca del cerebro, en el que la sustancia cuya relación cambia cuando la enfermedad neurodegenerativa está presente.
12. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de analizar los datos de las imágenes (240) comprende además las etapas de:
- 20 aplicar un atlas VOI a la imagen de relación, en el que el atlas VOI incluye definiciones de regiones anatómicas, en el que dicho atlas VOI define, además, las áreas de materia gris y de materia blanca de las regiones anatómicas;
- calcular la absorción en la región de la materia gris en los vóxeles definidos por el VOI y la máscara de materia gris, y calcular, para los mismos VOIs, la absorción en la región de materia blanca en los vóxeles definidos por el VOI y la máscara de materia blanca; y
- 25 calcular los índices de gris-blanco para cada VOI.
13. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa de cálculo también comprende el muestreo de los datos de las imágenes a lo largo del rayo que va desde la superficie del cerebro al interior del cerebro;
- 30 analizar el perfil de intensidad y extraer una función de diagnóstico que comprende uno del gradiente máximo calculado como una diferencia entre dos puntos a lo largo del rayo en una cierta distancia fija y la relación entre los puntos a una cierta distancia a lo largo del rayo.
14. Procedimiento (200) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además la etapa de seleccionar automáticamente una estandarización anatómica y/o el modo de análisis de las imágenes dependiendo de la clase/clases de los datos de las imágenes.
- 35 15. Procedimiento (200) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además calcular un índice de amiloide como una media ponderada de los valores calculados dentro de un conjunto de regiones anatómicas dividido por el valor correspondiente en al menos una región de referencia, donde el valor en cada región se calcula utilizando análisis de VOI y/o análisis de perfil de intensidad.
- 40 16. Procedimiento (200) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además la generación de una representación tridimensional del cerebro del sujeto, en el que la representación tridimensional incluye la codificación con colores de regiones de acuerdo con la captación de una sustancia en el cerebro en la respectiva de esas regiones.
- 45 17. Procedimiento (200) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además la generación de un informe, incluyendo el informe uno o más de entre: una indicación de la presencia o ausencia de una enfermedad neurodegenerativa presente en el sujeto; el valor cuantitativo; una indicación cuantitativa de la presencia o ausencia de una enfermedad neurodegenerativa presente en el sujeto; información del paciente; la fecha; la hora; las imágenes de una exploración original del paciente; imágenes procesadas de los resultados del procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14; tablas con mediciones; resultados de VOI; un índice de amiloides; y una declaración de si los resultados se encuentran dentro de un rango de parámetros
- 50 normales o no.
18. Producto de programa de ordenador (144) que comprende un código de ordenador operable para configurar un

aparato de procesamiento de datos (120) para la aplicación de una o más de las etapas del procedimiento (200) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

19. Producto de programa de ordenador (144) de acuerdo con la reivindicación 18, proporcionado en un medio de soporte (142).

5 20. Producto de programa de ordenador (144) de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el medio de soporte (142) comprende uno o más de entre: un disco magnético, una cinta magnética, un disco óptico, una señal electrónica, una señal óptica, una señal de radio, y un dispositivo semiconductor.

21. Sistema (100) para la evaluación clínica de una enfermedad neurodegenerativa presente en un sujeto, comprendiendo el sistema:

10 un módulo (122) de adquisición de imágenes de PET operable para adquirir datos representativos de las imágenes de un cerebro de un sujeto; y

un analizador de imágenes (124), en el que el analizador de imágenes es operable para llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.

15 22. Sistema (100) de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el analizador de imágenes (124) es operable además para determinar el valor cuantitativo de los datos de las imágenes mediante la determinación de la concentración de las placas de amiloides en el cerebro del sujeto.

23. Sistema (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 y 22, en el que el analizador de imágenes (124) es operable además para definir una región de referencia en una imagen definida por los datos de las imágenes a partir de las que se determina el nivel de enfermedad neurodegenerativa presente en el sujeto.

20 24. Sistema (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en el que el analizador de imágenes (124) es operable además para determinar el valor cuantitativo como una proporción de la absorción de una sustancia en la materia gris del cerebro y la absorción de una sustancia en la materia blanca del cerebro.

25 25. Sistema (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en el que el analizador de imágenes (124) es operable además para determinar el valor cuantitativo como un índice de cambio en la intensidad de los datos de las imágenes a lo largo de una proyección predeterminada en el cerebro.

26. Sistema (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, en el que el analizador de imágenes (124) es además operable automáticamente para seleccionar un modo de estandarización anatómica y/o de análisis de las imágenes en función de la clase/clases de los datos de las imágenes.

30 27. Sistema (100) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 26, que comprende además una interfaz gráfica de usuario (GUI) (123) operable para generar una representación tridimensional del cerebro del sujeto, en el que la representación tridimensional incluye una codificación en color de las regiones de acuerdo a la absorción de una sustancia en el cerebro en la respectiva de dichas regiones.

28. Sistema (100) de acuerdo con la reivindicación 27, en el que la interfaz gráfica de usuario (123) es operable además para vincular los datos en forma de tabla con la representación tridimensional.

35

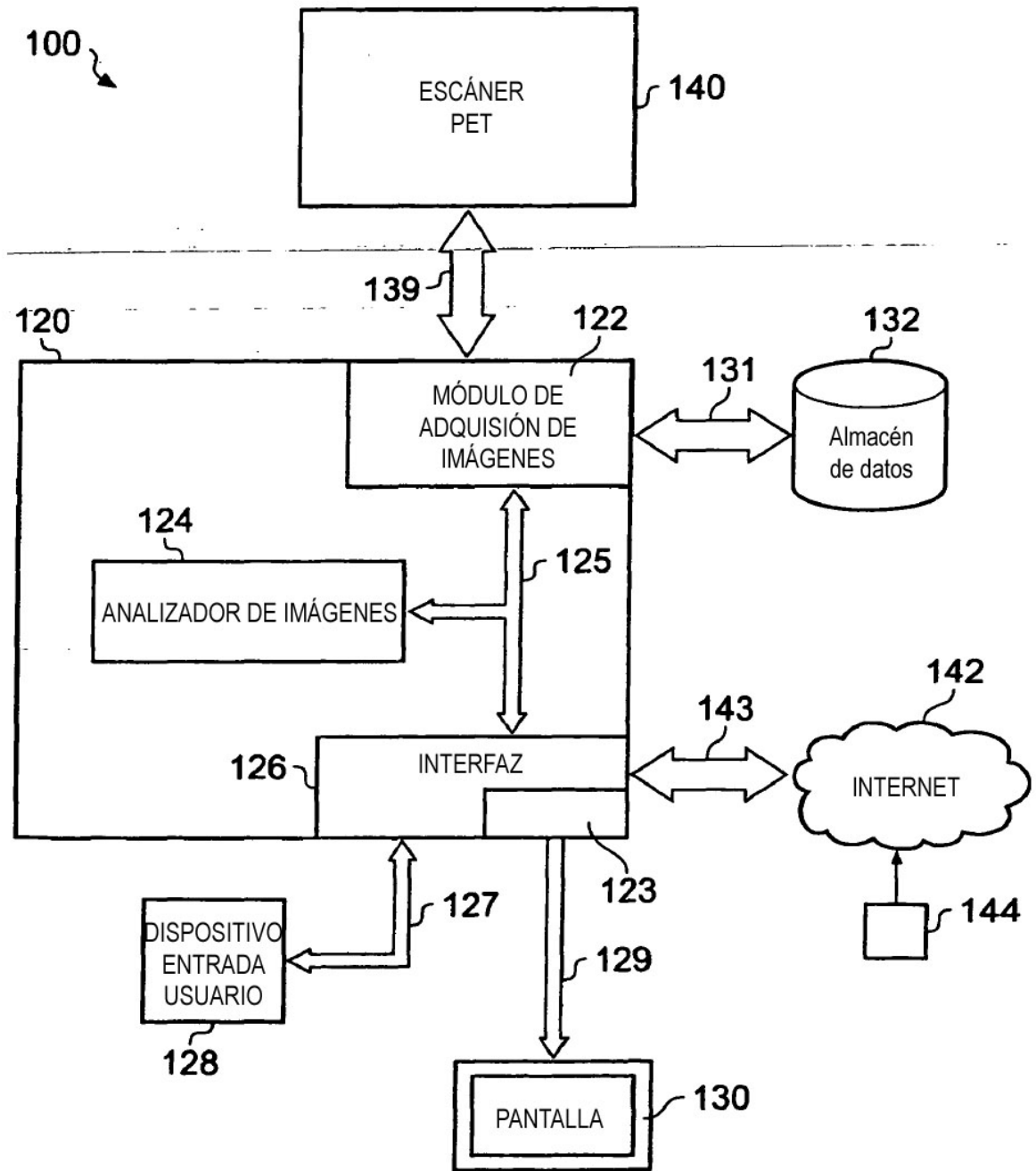


FIG. 1

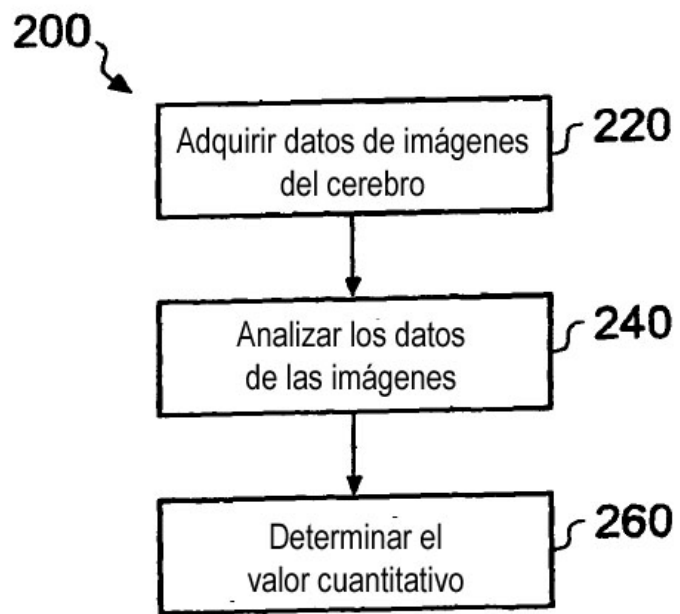


FIG. 2

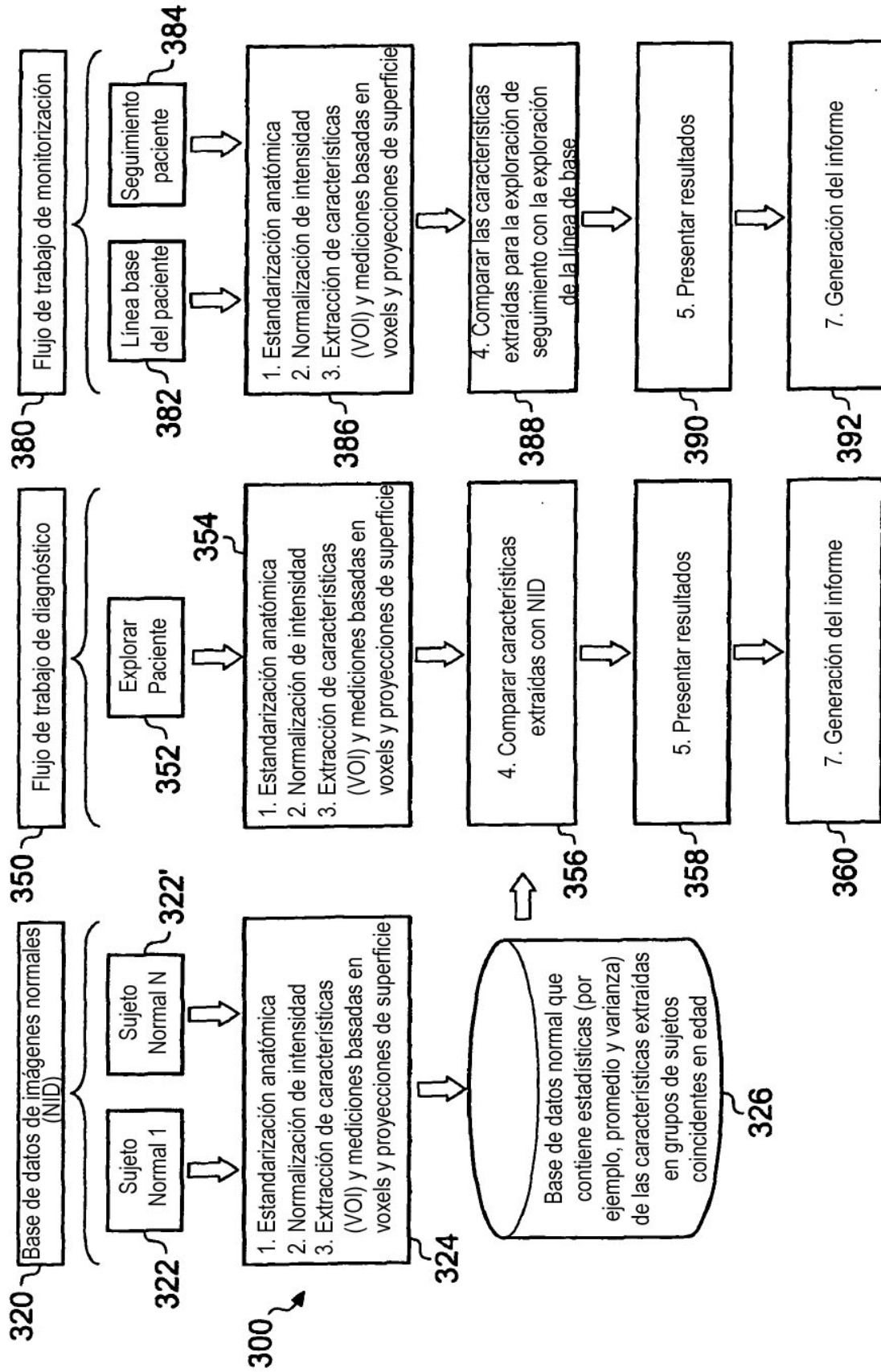
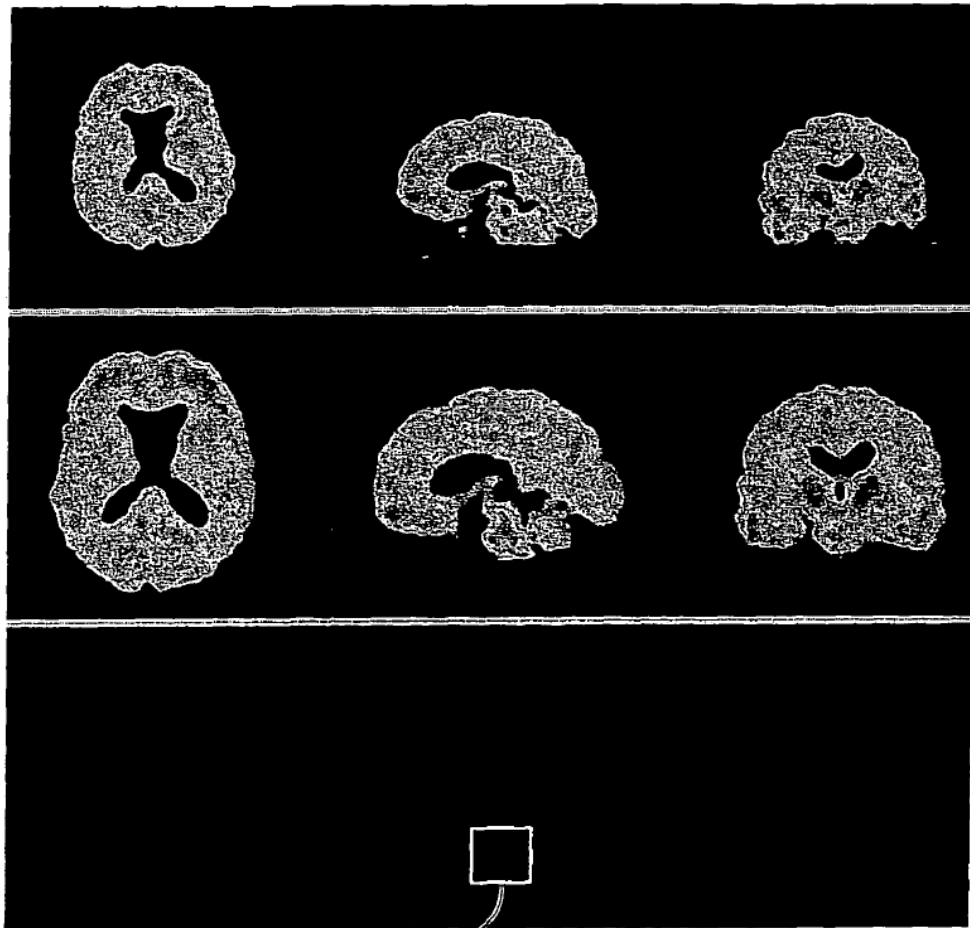


FIG. 3



410

FIG. 4

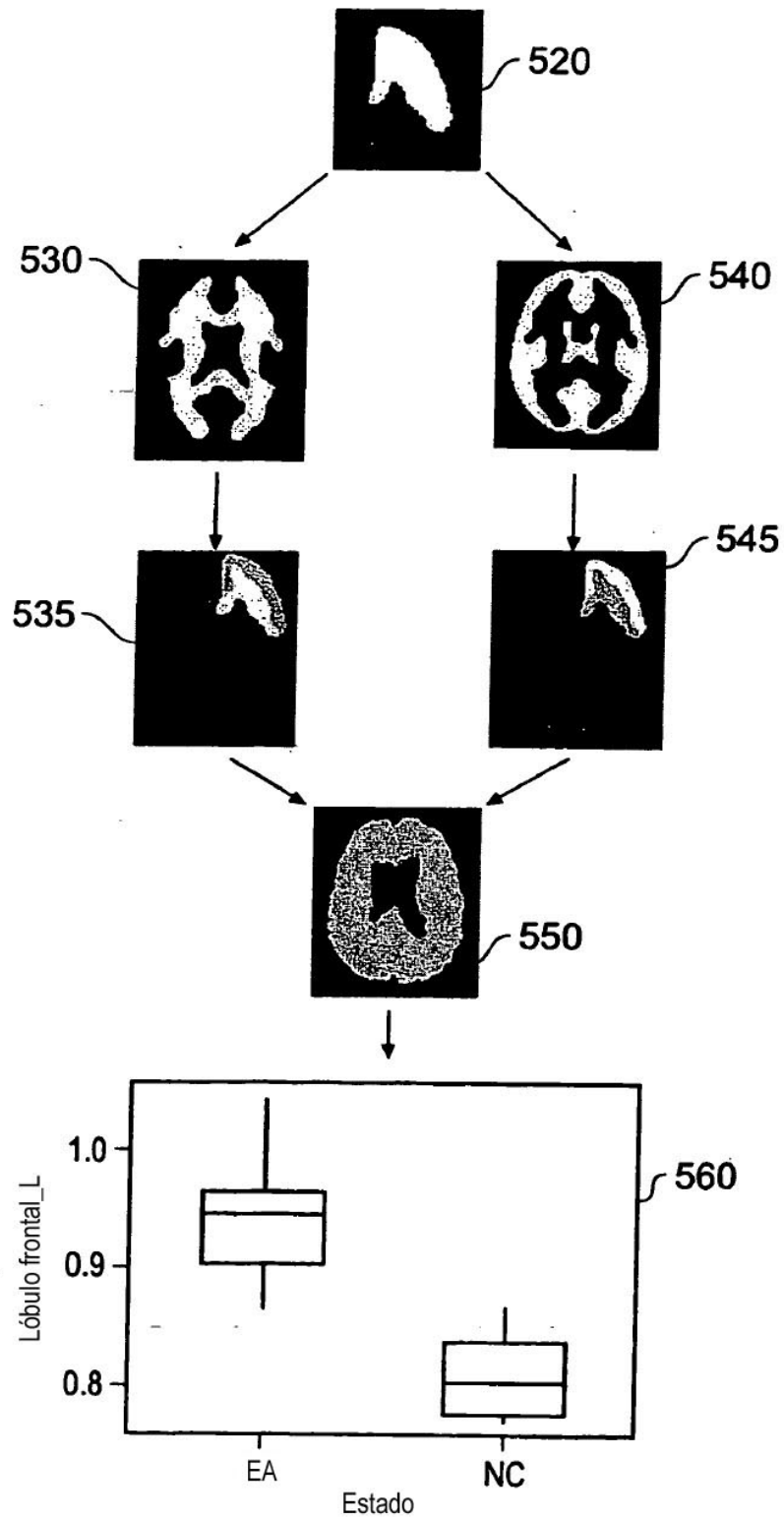


FIG. 5

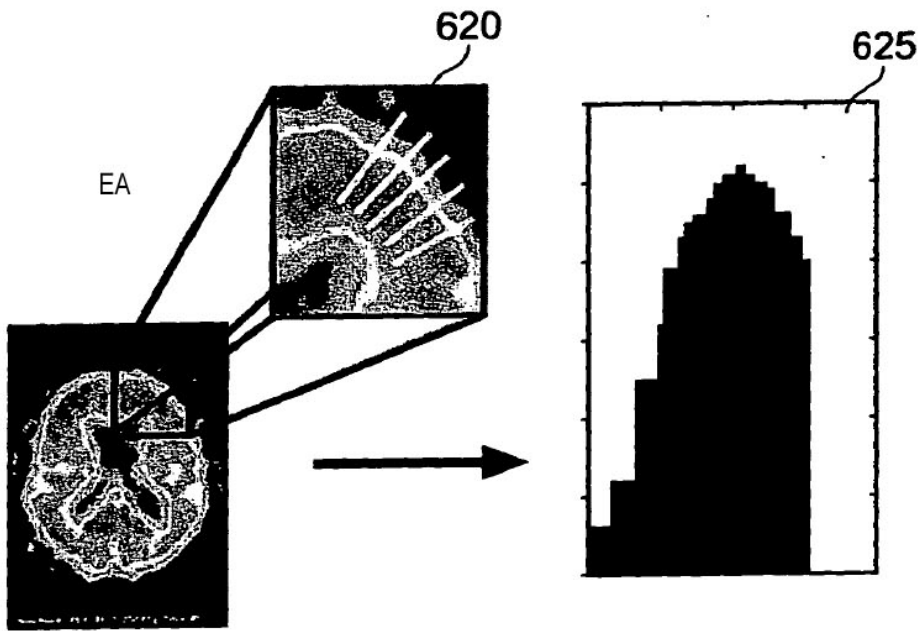


FIG. 6A

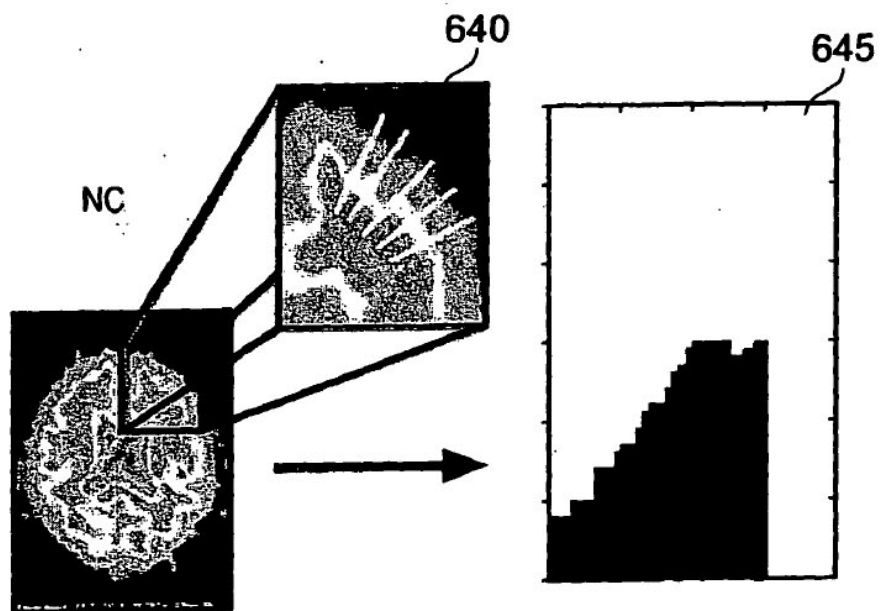


FIG. 6B



FIG. 7A



FIG. 7B



FIG. 7C

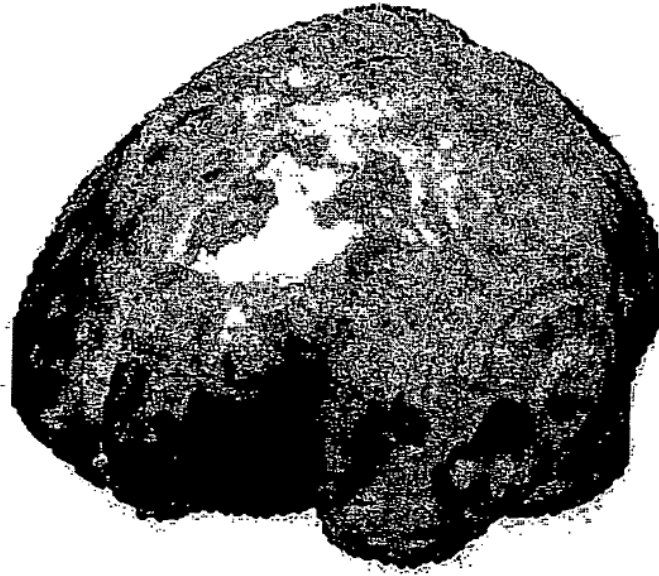


FIG. 8A

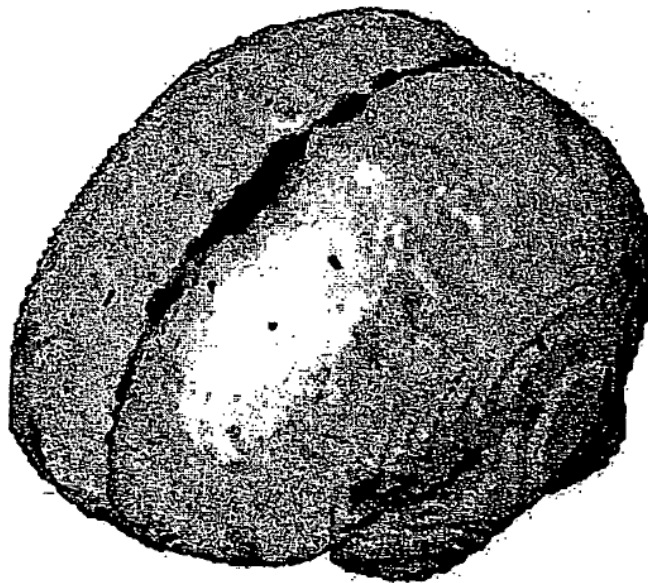


FIG. 8B