

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 389**

51 Int. Cl.:

**G06T 11/00** (2006.01)

**G06T 15/08** (2011.01)

**G06T 7/00** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2012 PCT/US2012/058076**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13049684**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12778853 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2761592**

54 Título: **Proyecciones de superficies estereotácticas de profundidad variable**

30 Prioridad:

**30.09.2011 US 201161541141 P**

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

**22.03.2018**

73 Titular/es:

**GE HEALTHCARE UK LIMITED (100.0%)  
Amersham Place**

**Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB**

72 Inventor/es:

**LILJA, JOHAN, AXEL;  
THURFJELL, NILS, LENNART y  
LUNDQVIST, ROGER**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 660 389 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

Proyecciones de superficies estereotácticas de profundidad variable

### Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo del análisis de imágenes de tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía de emisión de fotón único (SPECT). De manera más específica, la presente invención se refiere a una implementación de proyecciones de superficies estereotácticas de profundidad variable para minimizar la extracción de absorción de la materia blanca.

### Antecedentes de la invención

10 La proyección de superficie estereotáctica tridimensional (3D SSP) es un método comprobado para extraer la actividad cortical y cartografiarla sobre la superficie del cerebro. La fluorodesoxiglucosa (FDG) es un compuesto para la formación de imágenes mediante PET, marcado con el isótopo radiactivo [18F]. Para la formación de imágenes del cerebro, se usa FDG para formar imágenes de la tasa metabólica cerebral del consumo de glucosa. Se ha demostrado que 3D SSP es un método eficaz, p.ej., para detectar patrones de imágenes asociados a la enfermedad de Alzheimer mediante el uso de FDG en la formación de imágenes del cerebro mediante PET (PET FDG). También se ha usado 3D SSP para otros marcadores de PET y SPECT, por ejemplo en estudios de perfusión cerebral con SPECT mediante el uso de Ceretec. El método de 3D SSP define un gran número de puntos de superficie en un modelo de cerebro en un espacio estándar. Cada punto de superficie se asocia a un vector normal. Con referencia a la Figura 1, cuando se analiza un barrido de PET o SPECT de un paciente, el barrido primero se normaliza espacialmente en el espacio estándar. Después, para cada punto de la superficie cortical, los datos se muestrean a lo largo de la dirección opuesta del vector normal hacia el interior del cerebro hasta una cierta profundidad, como se muestra en las Figuras 2A y 2B. El valor del vóxel máximo a lo largo del rayo hacia el interior del cerebro se cartografía después de vuelta al punto de superficie. El método de 3D SSP original se prolonga en una profundidad fija hacia el interior del cerebro desde cada vóxel de superficie (Minoshima et al., A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med. julio de 1995;36(7): 1238-48; Matsuda H: Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT, J Nucl Med, vol. 48, nº 8, agosto de 2007, 1289-1300).

[18F]Flutemetamol es otro compuesto de formación de imágenes mediante PET que se une a las placas de amiloide en el cerebro, y por lo tanto muestra el depósito de amiloide en la materia gris. Tanto FDG como Flutemetamol muestran cambios en las regiones corticales relacionadas con la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, aunque FDG en PET exhibe la absorción más alta en la materia gris, [18F]Flutemetamol puede exhibir una absorción elevada tanto en la materia gris como en la blanca. En la formación de imágenes con [18F]Flutemetamol de amiloide, habrá una absorción significativa en la materia gris si hay amiloide, y será muy pequeña o inexistente si no hay amiloide. Sin embargo, [18F]Flutemetamol también experimenta una absorción inespecífica significativa en la materia blanca en los barridos tanto positivos como negativos para amiloide. Esto significa que, cuando se usa SSP en imágenes sin amiloide o con poco amiloide, es decir, un barrido negativo, existe el riesgo de que el método estándar capte regiones de materia blanca de intensidad elevada.

Los métodos de 3D SSP de la técnica anterior se han prolongado en la misma profundidad hacia el interior del cerebro desde cada vóxel de superficie. Mediante el uso de tal profundidad única para el análisis, el método se puede prolongar de manera inadvertida hacia la materia blanca, que exhibirá una absorción elevada de un agente de formación de imágenes como [18F]Flutemetamol. Debido a que SSP es un método atractivo para la formación de imágenes con ambos compuestos, existe por lo tanto la necesidad en la técnica de un método y sistema que pueda usar 3D SSP para que los agentes de formación de imágenes de amiloide observen la absorción en la materia gris, pero a la vez se minimice el riesgo de mezclar la señal procedente de la materia blanca, ya que ambos tejidos pueden exhibir una absorción elevada.

### 45 Sumario de la invención

En vista de las necesidades de la técnica anterior, la presente invención proporciona un método de proyección de superficie estereotáctica tridimensional (3D SSP) de una imagen de PET/SPECT de un cerebro generada mediante el uso de un agente de formación de imágenes de amiloide como se define en la reivindicación 1 adjunta.

La imagen de PET/SPECT normalizada espacialmente se puede comparar después con una base de datos normal, y después se puede presentar y/o visualizar la comparación de diferentes maneras.

La presente invención también proporciona un medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador como se define en la reivindicación 16 adjunta y un sistema como se define en la reivindicación 17 adjunta.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa una vía de procesamiento de imágenes de la presente invención.

La Figura 2A representa los principios de 3D SSP de la técnica anterior, en la que la profundidad de cada vector tiene la misma longitud fija.

La Figura 2B representa una imagen de la región de cerebro completo que muestra los vectores normales a través de la superficie (en el hemisferio izquierdo)

- 5 La Figura 3 representa una profundidad de proyección de superficie variable según una realización ejemplar de la presente invención.

La Figura 4 representa diferentes maneras de visualizar los resultados del análisis de 3D SSP.

La Figura 5 representa un sujeto negativo para amiloide con los resultados de 3D-SSP mediante el uso de a) profundidad fija y b) profundidad variable.

- 10 La Figura 6 representa un sujeto positivo para amiloide con los resultados de 3D-SSP mediante el uso de a) profundidad fija y b) profundidad variable.

La Figura 7 representa un sistema de PET de la presente invención.

### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

- 15 La presente invención se dirige al análisis de imágenes de PET y SPECT. Por claridad, se usará el término "PET/SPECT" para indicar que se está hablando de PET o SPECT, y que cualquier ejemplo o interpretación que pretenda hacer referencia particular a PET o SPECT se mantendrá respectivamente para todas las interpretaciones adicionales, aunque se puede continuar usando el término PET/SPECT.

- 20 La presente invención proporciona un método de SSP, que incluye equipos y programas informáticos que se pueden usar para implementar el método para visualizar las propiedades calculadas a partir de la materia gris mediante el uso de un agente de formación de imágenes de amiloide, tal como [18F]Flutemetamol, para distinguir mejor entre los barridos positivos para amiloide y negativos para amiloide. Además, la presente invención proporciona un programa informático para implementar el método de la presente invención. Además, la presente invención proporciona un sistema para implementar el método de la presente invención. Un usuario puede comparar entonces los valores de SSP de un sujeto respecto de una base de datos normal. Además, la presente invención no requiere una imagen de MR, aunque se puede usar una. Además, se desea que la presente invención minimice o elimine la posibilidad que se extraiga y se cartografíe en la superficie la absorción de la materia blanca.

Un método de la presente invención incluye las etapas siguientes; (a) normalización espacial de un barrido de PET/SPECT de un paciente y, opcionalmente, un barrido de MR, (b) cálculos de SSP, (c) comparaciones con una base de datos normal, y (c) presentación de los datos en 3D.

- 30 De manera deseable, se registra cada vóxel en la superficie de un cerebro en un espacio estándar, y se calcula la intensidad máxima u otras propiedades a lo largo de una línea a través de cada vóxel de superficie y perpendicular a la superficie. La línea, que comienza en la superficie, se desplaza en la dirección inversa del vector normal a la superficie, es decir, hacia el interior del cerebro. La distancia hacia el interior del cerebro desde cada vóxel se limita a una profundidad máxima predefinida que se calcula individualmente para cada vóxel de superficie. Se extrae un perfil de intensidad a través del muestreo de los datos en puntos equidistantes a lo largo de la línea en la dirección inversa del vector normal a la superficie entre la superficie y la profundidad máxima. Después se cartografía una propiedad calculada a partir de este perfil de intensidad, tal como la intensidad máxima, sobre un modelo de superficie del cerebro o se usa para cálculos adicionales. Otras propiedades que contempla calcular la presente invención a partir del perfil de intensidad incluyen el gradiente máximo o la profundidad máxima a un umbral de intensidad predefinido.

### Hallazgo de Vóxeles de Superficie y Vectores Normales a la Superficie

- 45 Los vóxeles localizados en la superficie externa y media del cerebro se predeterminan mediante el uso de una máscara de cerebro en un espacio estándar. La máscara de cerebro se divide en los hemisferios izquierdo y derecho, lo que proporciona tres regiones en total; cerebro completo, hemisferio izquierdo y hemisferio derecho. Se determinan y se almacenan las coordenadas de todos los vóxeles de superficie de las tres regiones.

- 50 Las tres regiones que corresponden al cerebro completo, hemisferio izquierdo y hemisferio derecho se suavizan después aplicando un filtro gaussiano 3D. Los vectores, normales a la superficie de las regiones, como se hizo para 3D SSP y se muestra en la Figura 2, se pueden calcular después para todas las coordenadas de los vóxeles de superficie mediante el uso de las intensidades de los vóxeles de las regiones suavizadas según la Ecuación 1, en la que  $S_{ijk}$  es la intensidad de vóxel en la localización de la matriz de imagen  $x=i$ ,  $y=j$  y  $z=k$  y el vector normal a la superficie en la misma posición se define como  $n_{ijk} = (dx_{ijk}, dy_{ijk}, dz_{ijk})$ .

$$dx_{ijk} = S_{i+1,j,k} - S_{i-1,j,k}$$

$$dy_{ijk} = S_{i,j+1,k} - S_{i,j-1,k}$$

$$dz_{ijk} = S_{i,j,k+1} - S_{i,j,k-1}$$

Ecuación 1 *Vectores normales a la superficie*

Cálculo de un perfil de intensidad

5 Teniendo las coordenadas de superficie y la normal a la superficie para cada vóxel de superficie, los datos se muestrean mediante el uso del vecino más próximo o mediante el uso de interpolación trilineal con el uso de una longitud de etapa predefinida, a lo largo de la dirección inversa del vector normal a la superficie, partiendo de la superficie y desplazándose hacia el interior a una profundidad predefinida. Para cada vóxel de superficie, se calcula el perfil de intensidad (es decir, una matriz de valores de intensidad). A partir de este perfil de intensidad, se calculan diversas características, tales como la intensidad máxima. Las características calculadas se usan para la visualización, o se almacenan para los cálculos adicionales.

Profundidad variable

15 El vector de profundidad máx. predefinida normal a la superficie se calcula, de manera deseable, individualmente para cada vóxel de superficie. El fundamento de esto es que el grosor de la corteza varía en el cerebro, y porque es importante tomar tantas muestras como sea posible de la corteza, pero sin entrar en la materia blanca, en la que habrá una absorción elevada de [18F]Flutemetamol independientemente de si hay o no amiloide en ella. La profundidad variable se puede calcular de diferentes maneras; en el método siguiente, la profundidad variable se calcula mediante el uso de la imagen media de la proporción de valores de absorción estándar (SUVR) de PET calculada como una media de los controles sanos negativos para amiloide. Se obtiene una imagen de SUVR dividiendo cada vóxel del barrido con el valor de una región de referencia. Para [18F]Flutemetamol y para otros marcadores de formación de imágenes de amiloide, normalmente se usa la corteza cerebelosa como región de referencia, pero también se pueden usar otras regiones tales como la protuberancia.

20 De manera deseable, se elige un umbral mediante inspección visual, de tal manera que el umbral corresponda al límite de la materia gris y blanca mediante el uso de máscaras probabilísticas de materia gris y blanca como guía. Se ha descubierto que un valor umbral del 45% del valor de intensidad máx. de la imagen media de SUVR es un valor útil para distinguir entre la materia gris y la blanca, aunque se contempla usar otros valores en la presente invención.

25 Después, de manera deseable para cada vóxel de superficie, partiendo de la superficie y prolongándose hacia el interior del cerebro, se muestrearon datos a lo largo de cada vector normal. La presente invención contempla que los datos se puedan muestrear a lo largo de una longitud de etapa fija a lo largo de cada vector, tal como a intervalos de 0,1 mm. La presente invención emplea de manera deseable tanto una profundidad máxima, o distancia a la superficie, como una profundidad mínima, o distancia a la superficie, para cada vector. La distancia máxima a la superficie,  $d_{max}$ , se puede ajustar a 12 mm, aunque la presente invención contempla que se puedan usar otros valores. La distancia mínima a la superficie,  $d_{min}$ , se puede ajustar a 6 mm, aunque la presente invención contempla que se puedan usar otros valores. La profundidad máx. de SSP individual para cada vóxel de superficie se determinó mediante el uso de los siguientes criterios:

- 35 1) partiendo de la superficie, muestreo continuo a lo largo de una línea en la dirección inversa de un vector normal a la superficie hasta que se muestrea un valor, mayor que el umbral, o hasta que se alcanza  $d_{max}$ ;
- 40 a) si se halla un valor mayor que el umbral, uso de la profundidad donde se halló este valor como la profundidad máx. de SSP para el vóxel de superficie actual;
- b) si no se halla un valor mayor que el umbral, uso de  $d_{max}$  como la profundidad máx. de SSP para el vóxel de superficie actual;
- c) si se halla un valor mayor que el umbral y su profundidad es menor que la profundidad mínima, ajuste de la profundidad máx. de SSP para este vóxel de superficie a la profundidad mínima  $d_{min}$ .

45 El uso de una profundidad mínima para SSP permite la compensación de la atrofia o de posibles errores en la normalización espacial de la corteza. Esto significa, cuando se calcula el valor de SSP de intensidad máx., que el muestreo comenzará en la superficie y alcanzará una profundidad, en este ejemplo, de entre 6 y 12 mm en el cerebro.

50 En la Figura 3 se ilustra la profundidad variable para SSP. El contorno blanco, externo, visualiza la máscara del cerebro, y los contornos internos 10 y 20 visualizan la profundidad máxima para las proyecciones de superficie. Obsérvese la zona donde los contornos internos se dividen en dos partes diferentes. La parte interna 10 muestra una profundidad fija de 12 mm, mientras la parte externa 20 muestra la profundidad variable que oscila entre una profundidad mínima de 6 mm y una profundidad máxima de 12 mm. La imagen de PET visualizada es una imagen media de SUVR de controles sanos negativos para amiloide.

Además, se debería indicar que la etapa resumida anteriormente se realiza solamente una vez, y la profundidad máx. de SSP individual se almacena en la lista.

Además, se contempla que se pueda usar un factor de corrección para ajustar la profundidad máx. dependiendo de la edad del sujeto. Por ejemplo, se sabe que con la edad, el grosor de la corteza se hace más delgado durante el envejecimiento normal, por lo que se podría reducir la profundidad máxima de forma que también se haga más delgada con la edad. A modo de ilustración pero no de limitación, se contempla que la profundidad máxima se pueda multiplicar por un factor de corrección de la edad para reajustar la profundidad máxima en función de la edad.

#### Base de Datos Normal

Para crear la base de datos normal para SSP, se puede usar la imagen media de SUVR registrada a partir del material normal. Para cada sujeto de la base de datos normal, se calcula una de varias características a partir del perfil de intensidad, tal como la intensidad máx. ( $SSP_{Imax}$ ) a lo largo del rayo en la dirección inversa del vector normal a la superficie para cada vóxel de superficie y desplazándose hacia la profundidad individual precalculada. Teniendo los valores de  $SSP_{Imax}$  para cada vóxel de superficie para todas las imágenes sanas, se calcula la media y la desviación estándar para cada vóxel,  $Maxref_{media}$  y  $Maxref_{std}$ , respectivamente. Después se almacenan como la base de datos normal para SSP.

#### Análisis de Pacientes

De manera deseable, se usa la imagen de SUVR de la imagen de PET/SPECT del paciente para el análisis de SSP y la visualización. Para cada vóxel de superficie, partiendo de la superficie, siguiendo una línea en la dirección inversa del vector normal a la superficie, se muestrean los valores a una longitud de etapa a la profundidad máx. precalculada individual. La longitud de etapa es de manera deseable una distancia fija para todos los vectores, tal como 0,1 mm o 0,5 mm. Se calcula el valor máximo a lo largo de la línea,  $MaxPat$ . La proyección del valor de  $MaxPat$  directamente sobre la superficie 3D proporciona la vista de SSP SUVR. El  $MaxPat$  para cada vóxel de superficie se compara después con la base de datos normal que tiene la media,  $Maxref_{media}$ , y la desviación estándar,  $Maxref_{std}$ , para el vóxel correspondiente. Se calcula el índice Z para cada vóxel según la Ecuación 2.

$$Z = \frac{MaxPat - Maxref_{media}}{Maxref_{std}}$$

Ecuación 2 Fórmula de cálculo del índice Z de SSP

El índice Z representa el número de desviaciones estándar de la media de un paciente individual comparado con el grupo. Los índices Z se proyectan después sobre la superficie 3D, lo que proporciona la vista del índice Z de SSP. Aunque lo anterior ilustra los cálculos del índice Z para la intensidad máxima, la presente invención también contempla que otras características calculadas a partir del perfil de intensidad, tal como el gradiente o la profundidad máxima para un umbral de intensidad predefinida, se puedan almacenar en la base de datos normal y usarlas en el análisis de pacientes.

#### Visualización 3D

Mediante el uso de las máscaras suavizadas del cerebro completo, hemisferio izquierdo y hemisferio derecho, se puede crear una malla 3D triangular para cada una de las máscaras, p.ej. mediante el uso del algoritmo de cubos marchantes. Las superficies de la malla 3D se almacenan y se usan para la visualización de SSP 3D.

#### Visualización de MR

Si se dispone de la MR del paciente, se transforma en el espacio estándar junto con la imagen de PET/SPECT del paciente. Al tener la MR del paciente en el espacio estándar, sus intensidades se pueden proyectar sobre la superficie 3D. Debido a que la superficie 3D se crea de tal manera que está en la superficie del cerebro en el espacio de plantilla, no se muestra mucha información anatómica del cerebro si los valores de intensidad de MR se toman de vóxeles que corresponden a puntos de la malla de superficie 3D. Para recibir más detalles anatómicos, las intensidades de MR de una cierta profundidad se proyectan hacia la superficie.

Para cada punto de la malla de superficie 3D definida en el espacio estándar, se calcula la coordenada que está localizada a una distancia predeterminada de la superficie, en la dirección inversa del vector normal a la superficie. Para esta coordenada, se calcula un valor de intensidad de MR mediante el uso de interpolación trilineal y se cartografía en el punto correspondiente de la malla 3D.

La inspección visual de un gran grupo de imágenes de MR ha demostrado que una profundidad de 6 mm es adecuada para la profundidad predeterminada para las proyecciones de intensidad de MR, ya que proporciona información anatómica detallada de las imágenes de MR, y es lo suficientemente profunda para compensar los posibles errores de registro y la atrofia. Si no se proporciona la MR del paciente, se puede usar la plantilla ponderada T1 para la visualización de MR.

#### Visualización de PET - MR

La presente invención también se puede emplear en una vista fusionada de 3D SSP en la que se puede combinar la

información de PET y MR, que oscila desde solamente MR hasta solamente PET, como se muestra en la Figura 4a y Figura 4b. Además, se puede ajustar un umbral para la SSP de tal manera que los valores de SSP por debajo del umbral exhibirán solamente valores de MR, como se muestra en la Figura 4c y Figura 4d. La Figura 4 muestra resultados de intensidad máxima de 3D SSP de una imagen de [18F]Flutemetamol positiva para amiloide. La Figura 4a muestra los valores de PET con la opacidad ajustada a un 50%, que revela información de MR específica del paciente. La Figura 4b muestra solamente valores de PET. La Figura 4c muestra valores de PET con un umbral ajustado de forma que la información de MR es visible en áreas en las que los valores de PET están por debajo del umbral. La Figura 4d muestra valores de PET con la opacidad y el umbral ajustados. La presente invención contempla que se pueda crear el mismo tipo de visualizaciones para otras propiedades del perfil de intensidad y para los índices Z.

A partir del perfil de intensidad, se pueden calcular características tales como la intensidad máxima, pero también se pueden calcular otras propiedades, tales como el gradiente máximo, la distancia a cierto umbral, etc. Estas otras características o propiedades pueden complementar a la intensidad máxima, y pueden ayudar a llevar a cabo una mejor separación entre los pacientes sanos y los enfermos.

Con respecto a la Figura 7, se contempla que el método de la presente invención se lleve a cabo mediante el sistema 200 de PET de la presente invención. El sistema 200 incluye un escáner 210 para llevar a cabo barridos de PET o SPECT, un ordenador 220 para recibir las imágenes del barrido, p.ej., la imagen del paciente, y una base de datos 230 para proporcionar una base de datos que incluye imágenes, tal como la base de datos normal, usada en un método de la presente invención. El ordenador 220 incluye en general una pantalla 222, un dispositivo de entrada 224 tal como un teclado 224a y un ratón 224b, y un procesador 226. El procesador 226 incluye en general un programa informático para llevar a cabo el método de la presente invención mediante el uso de la base de datos 230 y la imagen del paciente del escáner 210. Además, se contempla que el procesador 226 incluya un medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador con un programa ejecutable para llevar a cabo un método de SSP de la presente invención mediante el uso de la imagen del escáner 210. El medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador incluye un código de programa legible por ordenador que incluye instrucciones para llevar a cabo el método de SSP de la presente invención, y de manera deseable para visualizar una imagen que muestra los resultados del mismo. Se contempla que las conexiones entre el escáner 210, el ordenador 220, y la base de datos 230 sean mediante cualquier medio conocido en la técnica, tal como una conexión por cable, conexión inalámbrica, o cualquier combinación de las mismas.

La presente invención, por tanto, proporciona además un sistema 200 de tomografía de emisión de positrones (PET) para implementar el método de SSP de la presente invención. El sistema de PET incluye un dispositivo de almacenamiento 230, un detector 210 para detectar las emisiones de positrones de un cerebro de un sujeto, en el que el detector 210 genera señales que representan las emisiones de positrones, o la imagen, que se almacenan en el dispositivo de almacenamiento 230. El sistema de PET 200 incluye además un procesador de imagen 226 que está programado para a) generar un conjunto de datos de imágenes de PET que comprende vóxeles de superficie basados en las señales almacenadas en el dispositivo de almacenamiento 230; en el que los vóxeles de superficie representan una superficie del cerebro del sujeto, b) almacenar el conjunto de datos de imágenes de PET en el dispositivo de almacenamiento 230, c) normalizar espacialmente el conjunto de datos de imágenes de PET, en el que los vóxeles de superficie se registran en un espacio estándar para un cerebro; y d) calcular un conjunto de datos de proyección de superficie estereotáctica (SSP) para los vóxeles de superficie calculando una intensidad máxima a lo largo de una línea que se prolonga desde los vóxeles de superficie y perpendicular a la superficie del cerebro hacia el interior del tejido cerebral, de forma que cada línea se prolonga hasta una profundidad máxima predefinida, en el que el procesador de imagen 226 calcula la profundidad máxima predefinida individualmente para cada vóxel de superficie de forma que al menos ciertas emisiones de positrones de la materia blanca del cerebro se eliminan del conjunto de datos de SSP. El sistema de PET 200 incluye además de manera deseable un dispositivo de visualización 222 para visualizar una imagen del cerebro basada en el conjunto de datos de SSP.

La presente invención proporciona además un método implementado por ordenador para calcular una proyección de superficie estereotáctica (SSP) de una imagen de PET/SPECT. El método incluye las etapas de

(a) recibir un conjunto de datos de imágenes de PET/SPECT de un cerebro de un sujeto que se ha generado con un detector de PET/SPECT;

(b) almacenar el conjunto de datos de imágenes de PET/SPECT en una memoria;

(c) normalizar espacialmente el conjunto de datos de imágenes de PET/SPECT con un procesador de imágenes, en el que el procesador de imágenes está programado para registrar cada vóxel en la superficie del cerebro en un espacio estándar para un cerebro, y

(d) calcular, con el procesador de imagen, un conjunto de datos de SSP para los vóxeles de superficie del conjunto de datos de imagen de PET/SPECT normalizado espacialmente, en el que la etapa de cálculo comprende calcular una intensidad máxima a lo largo de una línea que se prolonga desde cada vóxel de superficie y perpendicular a la superficie hacia el interior del tejido cerebral, de forma que cada línea se prolonga hasta una profundidad máxima predefinida que se calcula individualmente mediante el procesador de

imagen para cada vóxel de superficie, de forma que se eliminan al menos ciertas emisiones de positrones de la materia blanca del cerebro del conjunto de datos de SSP.

La presente invención proporciona además un medio de almacenamiento no transitorio que comprende un código de programa legible por ordenador que incluye instrucciones para generar una imagen de proyección de superficie estereotáctica (SSP), en el que la ejecución del código de programa legible por ordenador provoca que un procesador lleve a cabo las etapas de:

(a) recibir un conjunto de datos de imágenes de PET/SPECT de un cerebro de un sujeto que se ha generado con un detector de PET/SPECT;

(b) almacenar el conjunto de datos de imágenes de PET/SPECT en una memoria;

(c) normalizar espacialmente el conjunto de datos de imágenes de PET/SPECT con el procesador, en el que el procesador está programado para registrar cada vóxel en la superficie del cerebro en un espacio estándar para un cerebro, y

(d) calcular, con el procesador, un conjunto de datos de SSP para los vóxeles de superficie del conjunto de datos de imagen de PET/SPECT normalizado espacialmente, en el que la etapa de cálculo comprende calcular una intensidad máxima a lo largo de una línea que se prolonga desde cada vóxel de superficie y perpendicular a la superficie hacia el interior del tejido cerebral, de forma que cada línea se prolonga hasta una profundidad máxima predefinida que se calcula individualmente mediante el procesador para cada vóxel de superficie, de forma que se eliminan al menos ciertas emisiones de positrones de la materia blanca del cerebro del conjunto de datos de SSP.

## Resultados

Las siguientes son imágenes representativas que muestran la implementación de SSP mediante el uso de una profundidad máx. fija en comparación con una profundidad máx. variable, ambas de tejido sano, Figura 5, y de la enfermedad de Alzheimer, Figura 6.

La Figura 5 representa un sujeto negativo para amiloide. La Columna "a" muestra SSP mediante el uso de una profundidad máx. fija de 12 mm. La imagen superior de la Columna "a" es una vista superior que muestra SSP solamente, la imagen media es una vista superior que muestra SSP fusionada con una MR del paciente, mientras la imagen inferior es una vista lateral izquierda que muestra SSP solamente. La Columna "b" muestra SSP mediante el uso de una profundidad variable con una profundidad máx. de 12 mm. La imagen superior de la Columna "b" es una vista superior que muestra SSP solamente, la imagen media es una vista superior que muestra SSP fusionada con una MR del paciente, mientras la imagen inferior es una vista lateral izquierda que muestra SSP solamente. La columna "c" muestra datos de PET y MR con un corte transaxial (imagen superior), frontal (imagen media) y sagital (imagen inferior) de la PET y MR fusionadas. La Figura 5 se preparó en un principio como una imagen en color, de forma que se pierde cierto detalle en una copia en blanco y negro de la misma. Las imágenes de PET y MR no muestran absorción en las regiones corticales según los datos. Las cartografías de SSP de la Columna a muestran más áreas de absorción elevada debido a la absorción en la materia blanca, que se detecta mediante el uso de la sonda de profundidad fija. La imagen media muestra mucha menos actividad debido a la absorción de la materia blanca, ya que el análisis de profundidad variable tiene una mayor capacidad de evitar la lectura de la materia blanca. Las imágenes de la Columna c muestran que este sujeto tiene una absorción elevada solamente en las áreas de materia blanca.

La Figura 6 representa un sujeto positivo para amiloide. La Columna "a" muestra SSP mediante el uso de una profundidad máx. fija de 12 mm. La imagen superior de la Columna "a" es una vista superior que muestra SSP solamente, la imagen media es una vista superior que muestra SSP fusionada con una MR del paciente, mientras la imagen inferior es una vista lateral izquierda que muestra SSP solamente. La Columna "b" muestra SSP mediante el uso de una profundidad variable con una profundidad máx. de 12 mm. La imagen superior de la Columna "b" es una vista superior que muestra SSP solamente, la imagen media es una vista superior que muestra SSP fusionada con una MR del paciente, mientras la imagen inferior es una vista lateral izquierda que muestra SSP solamente. La columna "c" muestra datos combinados de PET y MR con un corte transaxial (imagen superior), frontal (imagen media) y sagital (imagen inferior) de la PET y MR fusionadas.

La Figura 6 se preparó en un principio como una imagen en color, de forma que se pierde cierto detalle en una copia en blanco y negro de la misma. La imagen de PET y MR de la Columna c muestra áreas de absorción elevada en las regiones corticales según los datos. La cartografía de SSP de profundidad fija de la Columna a muestra áreas de absorción elevada debido a la absorción en la materia gris de la corteza, que se detecta mediante el uso de la sonda de profundidad fija. La imagen de la Columna b muestra una actividad similar mediante el uso de una sonda de profundidad variable, por lo que se valida la aproximación de la presente invención.

Al comparar las imágenes de las Figuras 5 y 6, las Figuras 5a y 6a muestran SSP mediante el uso de una profundidad máx. fija de 12 mm. Las Figuras 5b y 6b muestran la SSP mediante el uso de una profundidad variable, en la que la profundidad máxima se ajusta a 12 mm. Las Figuras 5c y 6c muestran vistas ortogonales de la imagen

de SUVR del paciente superpuestas sobre su imagen de MR.

5 En la Figura 5a, que muestra un barrido de tejido sano con una profundidad máx. fija de 12 mm, algunos de los valores de SUVR elevados se correlacionan con las circunvoluciones, lo que indica que se capta materia blanca, mientras la correlación es mucho menor en la Figura 5b, que muestra el mismo barrido con una profundidad máx. variable.

Según la Figura 5c, existe una absorción significativamente menor en la materia de gris que en la materia blanca. Esto y solamente unos pocos puntos activos en la Figura 5b muestran que se extrae solamente una pequeña cantidad de absorción en la materia blanca mediante el uso de SSP de profundidad variable en comparación con la SSP de profundidad fija, que tiene más y mayores puntos activos.

10 En la Figura 6c, la imagen de SUVR del paciente está fusionada sobre la imagen de MR del paciente. En la Figura 6c, se puede observar que existen áreas corticales con una absorción significativa en la materia gris, lo cual se refleja también en las Figuras 6a y 6b.

15 La presente invención también proporciona un medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador con un programa ejecutable para llevar a cabo el método de la presente invención. El método de la presente invención se puede proporcionar en forma de un código de programa informático para cargarlo, o estar cargado, en un sistema para tomar y/o analizar imágenes de PET o SPECT.

20 Aunque se ha mostrado y descrito la realización particular de la presente invención, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden hacer cambios y modificaciones sin apartarse de las enseñanzas de la invención. Por ejemplo, cuando la presente invención se ha demostrado mediante el uso de datos de imágenes de PET, se contempla que la presente invención sea igualmente aplicable al análisis de imágenes de SPECT. La materia expuesta en la descripción anterior y en los dibujos adjuntos se ofrece a modo de ilustración solamente, y no como una limitación. El alcance real de la invención pretende definirse en las siguientes reivindicaciones, cuando se observan en su perspectiva adecuada basada en la técnica anterior.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método de proyección de superficie estereotáctica tridimensional, 3D SSP, de una imagen de PET/SPECT de un cerebro generada mediante el uso de un agente de formación de imágenes de amiloide, y dicho método comprende las etapas de:

5 (a) normalizar espacialmente la imagen de PET/SPECT, en el que cada vóxel en la superficie del cerebro se registra en un espacio estándar, y

(b) calcular la SSP para cada vóxel de superficie de la imagen de PET/SPECT normalizada espacialmente, en el que dicha etapa de cálculo comprende además calcular la intensidad máxima a lo largo de una línea que se prolonga desde cada vóxel de superficie y perpendicular a la superficie hacia el interior del tejido, de forma que cada línea se prolonga hasta una profundidad máxima predefinida, caracterizada porque dicha profundidad máxima predefinida se calcula individualmente para cada vóxel de superficie;

10

en el que el método comprende además las etapas de:

elegir un umbral de intensidad en una imagen media de proporción de valores de absorción estándar, SUVR, negativos para amiloide calculada como una media de controles sanos negativos para amiloide, de tal manera que el umbral corresponde al límite de la materia gris y blanca, tal como se determina mediante el uso de máscaras probabilísticas de materia gris y blanca como guía; y

15

asignar una profundidad máxima para cada línea desde su vóxel de superficie correspondiente, y la etapa de asignación comprende además:

determinar un límite de profundidad máxima y un límite de profundidad mínima para cada línea;

20 muestrear a lo largo de cada línea hasta muestrear un valor mayor que el umbral o hasta alcanzar el límite de profundidad máxima, en el que:

a) si se halla un valor mayor que el umbral, la profundidad a la que se halló este valor se asigna como la profundidad máxima para la línea desde el vóxel de superficie correspondiente;

b) si no se halla un valor mayor que el umbral, se asigna el límite de profundidad máxima como la profundidad máxima para la línea desde el vóxel de superficie correspondiente, y

25

c) si se halla un valor mayor que el umbral y su profundidad es menor que el límite de profundidad mínimo, se asigna el límite de profundidad mínimo como la profundidad máxima para la línea desde el vóxel de superficie correspondiente.

2. El método de la reivindicación 1, que comprende además las etapas de:

30 (c) comparar la imagen de PET/SPECT normalizada espacialmente con una base de datos normal, y (d) presentar los datos en 3D.

3. El método de la reivindicación 1, en el que dicha etapa de normalización espacial comprende además normalizar espacialmente la imagen de PET/SPECT con un barrido de MR.

4. El método de la reivindicación 1, en el que dicha profundidad máxima predefinida para cada punto de superficie se ajusta para la edad por medio de la multiplicación por un factor de corrección de edad.

35

5. El método de la reivindicación 1, en el que los vóxeles localizados en la superficie externa y media del cerebro se predeterminan mediante el uso de una máscara de cerebro en un espacio estándar, en el que la máscara de cerebro se divide en los hemisferios izquierdo y derecho para definir una región de cerebro completo, una región de hemisferio izquierdo, y una región de hemisferio derecho, y en el que se determinan y se almacenan las coordenadas de todos los vóxeles de superficie de las tres regiones.

40

6. El método de la reivindicación 5, que comprende además la etapa de alisar las tres regiones correspondientes al cerebro completo, el hemisferio izquierdo y el hemisferio derecho aplicando un filtro gaussiano 3D en el que se calculan los vectores normales a la superficie para todas las coordenadas de los vóxeles de superficie mediante el uso de las intensidades de vóxeles de las regiones suavizadas según la Ecuación 1:

45 
$$dx_{ijk} = S_{i+1,j,k} - S_{i-1,j,k}$$

$$dy_{ijk} = S_{i,j+1,k} - S_{i,j-1,k}$$

$$dz_{ijk} = S_{i,j,k+1} - S_{i,j,k-1}$$

7. El método de la reivindicación 6, en el que los datos se muestrean mediante el uso del vecino más próximo o interpolación trilineal con el uso de una longitud de etapa predefinida, a lo largo de una línea en la dirección inversa

del vector normal a la superficie, partiendo en la superficie y desplazándose hacia una profundidad predefinida, y se calcula y se almacena un perfil de intensidad definido como una matriz de valores de intensidad a lo largo de la línea.

5 8. El método de la reivindicación 7, en el que para cada vóxel de superficie, se calcula la intensidad máxima a partir del perfil de intensidad.

9. El método de la reivindicación 7, en el que para cada vóxel de superficie, se calcula el gradiente máximo a partir del perfil de intensidad.

10. El método de la reivindicación 1, en el que se elige un umbral mediante inspección visual.

10 11. El método de la reivindicación 7, en el que los datos se muestrean a lo largo de una longitud de etapa fija a lo largo de cada vector.

12. El método de la reivindicación 2, en el que la etapa de comparación con una base de datos normal comprende además la etapa de:

muestrear valores a lo largo de una línea que se prolonga normalmente desde cada vóxel de superficie de una imagen de muestra de tejido sano hacia el interior del tejido hasta una profundidad máxima precalculada;

15 15. calcular un valor característico, *MaxPat*, para cada línea en la etapa de muestreo, en el que dicho valor característico calculado es al menos uno de un valor máximo, un gradiente, y el valor de profundidad máxima a un umbral de intensidad predefinido;

20 16. comparar el valor característico de la etapa de cálculo para cada vóxel de superficie con el del vóxel de superficie correspondiente de la base de datos normal que tiene un valor medio, *Maxref<sub>medio</sub>*, y una desviación estándar, *Maxref<sub>std</sub>*, de la misma característica; y

calcular un índice Z para cada vóxel según la Ecuación 2:

$$Z = \frac{MaxPat - Maxref_{medio}}{Maxref_{std}}$$

25 13. El método de la reivindicación 2, en el que la etapa de presentación comprende además la etapa de proyección de una característica calculada a partir del perfil de intensidad para cada vóxel de superficie sobre la superficie 3D, lo que proporciona una vista de SSP.

14. El método de la reivindicación 3, en el que se usa 3D SSP para extraer información de MR, y la información de MR se usa para ajustar las intensidades en las superficies 3D que corresponden a la región de cerebro completo, al hemisferio izquierdo y al hemisferio derecho para cartografiar los detalles anatómicos específicos del paciente a partir de la MR del paciente sobre las superficies 3D.

30 15. El método de la reivindicación 14, en el que se ajusta un nivel de opacidad y un umbral en los valores de SSP de PET/SPECT para generar una visualización combinada de información de 3D SSP MR y PET/SPECT.

16. Un medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador con un programa ejecutable para llevar a cabo el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

17. Un sistema (200) de tomografía de emisión, PET/SPECT, que comprende:

35 un dispositivo de almacenamiento (230);

un detector (210) para detectar las emisiones de positrones de un cerebro de un sujeto, en el que el detector genera señales que representan las emisiones de positrones que se almacenan en el dispositivo de almacenamiento (230);

un procesador de imágenes (226) que se programa para:

40 generar un conjunto de datos de imágenes de PET/SPECT que comprende vóxeles de superficie basados en las señales almacenadas en el dispositivo de almacenamiento (230), en el que los vóxeles de superficie representan una superficie del cerebro del sujeto;

almacenar el conjunto de datos de imágenes de PET/SPECT en el dispositivo de almacenamiento (230);

45 normalizar espacialmente el conjunto de datos de imágenes de PET/SPECT, en el que los vóxeles de superficie se registran en un espacio estándar para un cerebro; y

calcular un conjunto de datos de proyección de superficie estereotáctica, SSP, para los vóxeles de

superficie calculando una intensidad máxima a lo largo de una línea que se prolonga desde los vóxeles de superficie y perpendicular a la superficie del cerebro hacia el interior del tejido cerebral, de forma que cada línea se prolonga hasta una profundidad máxima predefinida, caracterizado porque el procesador de imágenes (226) calcula la profundidad máxima predefinida individualmente para cada vóxel de superficie;

5 en el que el procesador de imágenes se programa además para elegir un umbral de intensidad de una imagen media de proporción de valores de absorción estándar negativos para amiloide, SUVR, calculada como una media de controles sanos negativos para amiloide, de tal manera que el umbral corresponde al límite de la materia gris y blanca, tal como se determina mediante el uso de máscaras probabilísticas de materia gris y blanca como guía; y

10 asignar una profundidad máxima para cada línea desde su vóxel de superficie correspondiente:

determinando un límite de profundidad máxima y un límite de profundidad mínima para cada línea;

muestreando a lo largo de cada línea hasta muestrear un valor mayor que el umbral o hasta alcanzar el límite de profundidad máxima, en el que:

15 a) si se halla un valor mayor que el umbral, la profundidad a la que se halló este valor se asigna como la profundidad máxima para la línea desde el vóxel de superficie correspondiente;

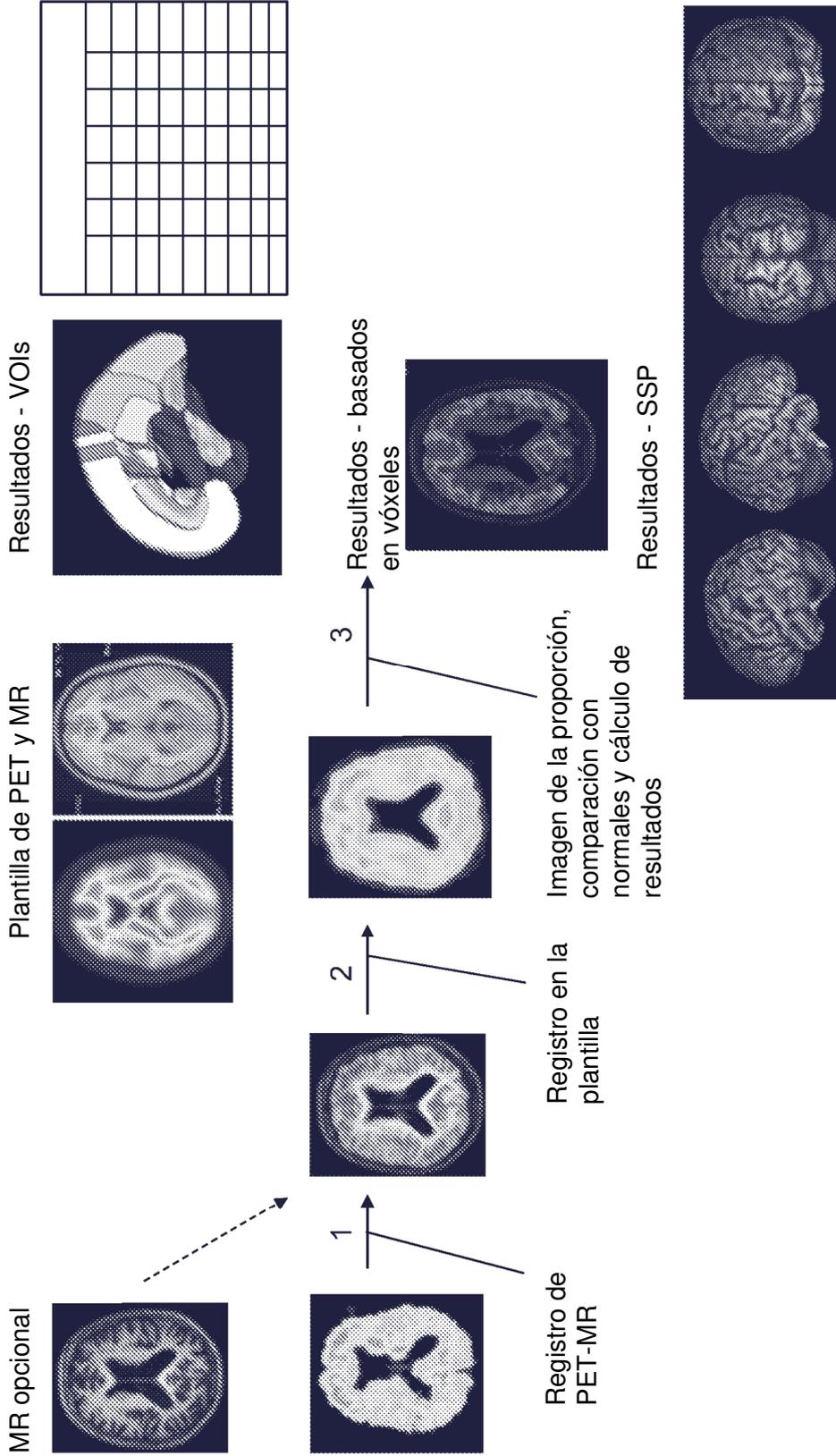
b) si no se halla un valor mayor que el umbral, se asigna el límite de profundidad máxima como la profundidad máxima para la línea desde el vóxel de superficie correspondiente, y

20 c) si se halla un valor mayor que el umbral y su profundidad es menor que el límite de profundidad mínimo, se asigna el límite de profundidad mínimo como la profundidad máxima para la línea desde el vóxel de superficie correspondiente.

18. El sistema (300) de la reivindicación 17, que comprende además una visualización (222) para visualizar una imagen del cerebro basada en el conjunto de datos de SSP.

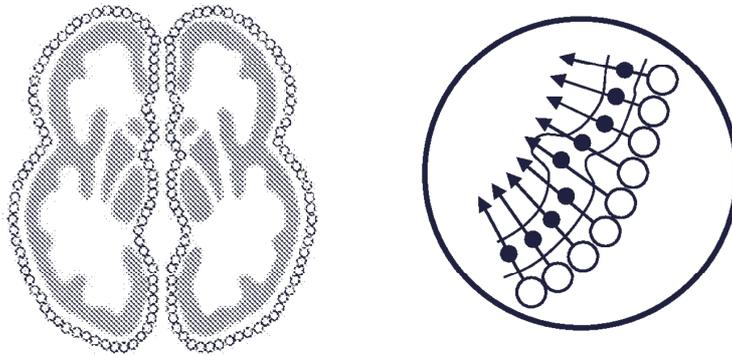
# FIG. 1

Vía de Procesamiento de Imágenes



## FIG. 2A

### TÉCNICA ANTERIOR



La figura ilustra el método de 3D SSP original. Se definen los puntos de superficie cortical y los vectores normales. Cuando se analiza un barrido de un paciente, se muestrean los datos a lo largo de la línea en la dirección opuesta al vector normal, y la intensidad máxima a lo largo de esa línea se extrae y se proyecta sobre el punto de superficie.

## FIG. 2B

### TÉCNICA ANTERIOR

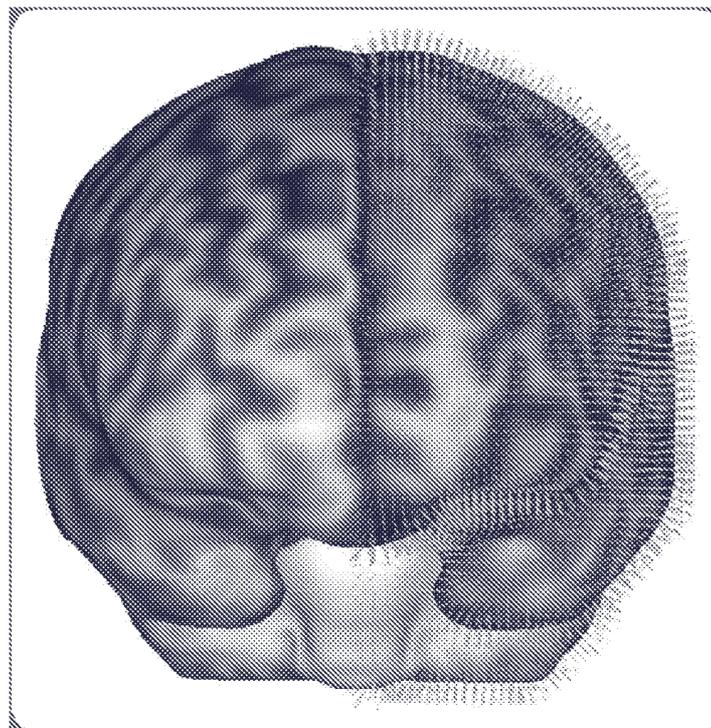
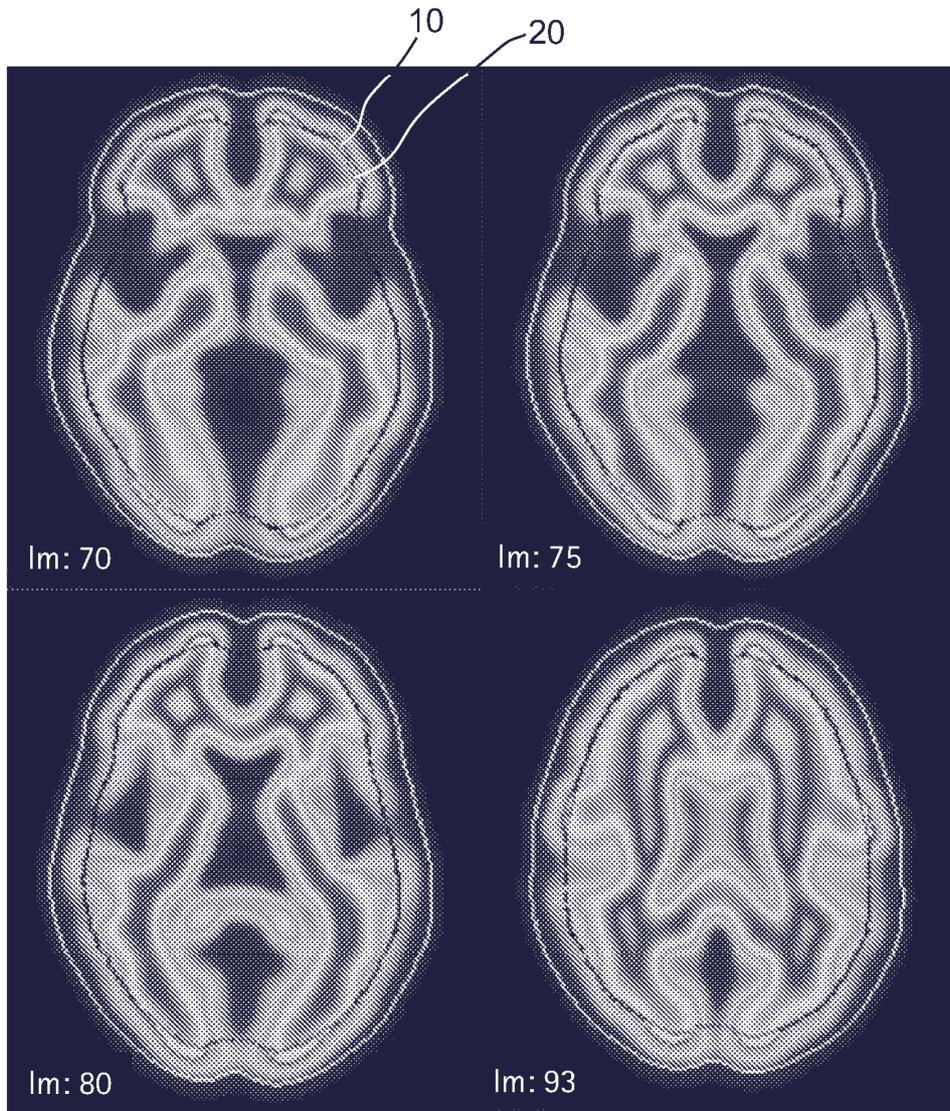


FIG. 3



La figura muestra cortes a diferentes niveles a través de un barrido medio negativo para amiloide. El contorno exterior muestra la superficie del cerebro y los contornos interiores muestran a) profundidad fija a 12 mm y b) profundidad variable calculada según la presente invención.

FIG. 4A

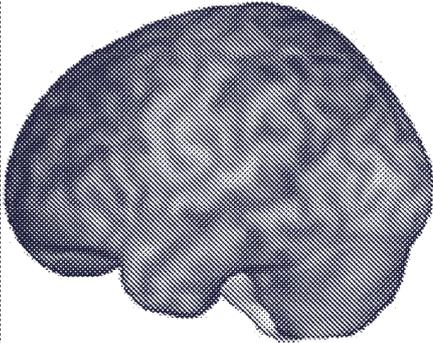


FIG. 4B

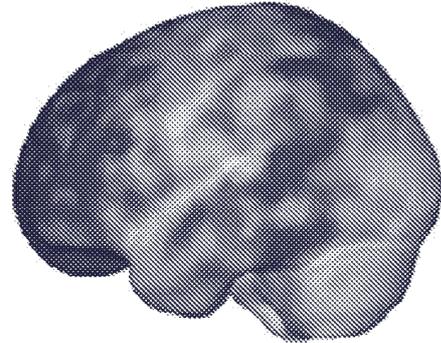


FIG. 4C

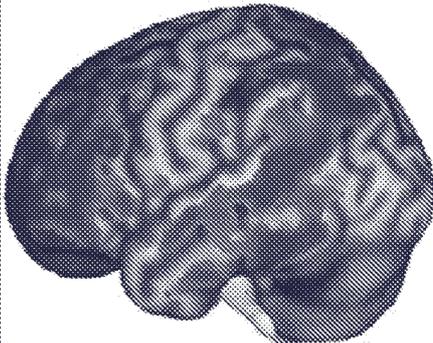
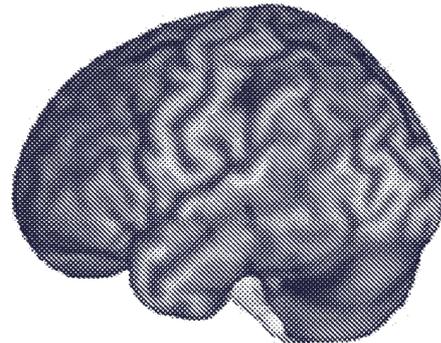
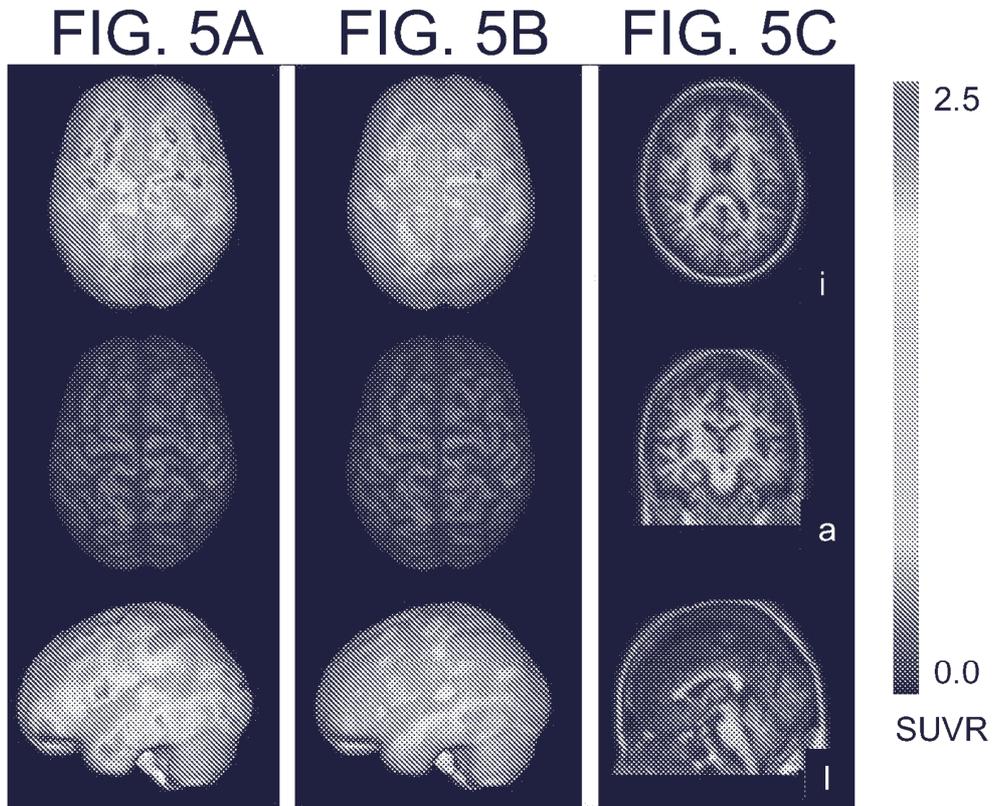


FIG. 4D

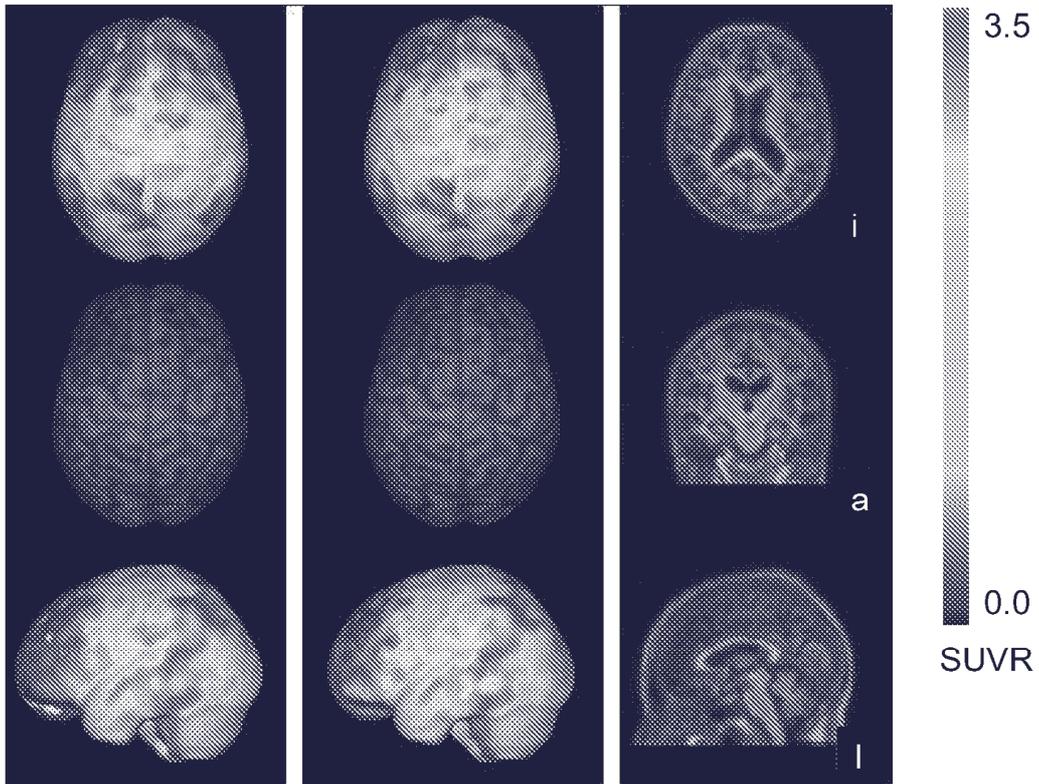


La figura muestra los resultados de intensidad máxima de 3D SSP de una imagen de [18F] Flutemetamol: a) valores de PET con la opacidad ajustada al 50% que revelan información de MR específica del paciente; b) valores de PET solamente; c) valores de PET con un umbral ajustado de forma que la información de MR es visible en áreas en las que los valores de PET están por debajo del umbral; d) valores de PET con ajuste de la opacidad y del umbral. Se puede crear el mismo tipo de visualizaciones para otras propiedades del perfil de intensidad y para los índices Z.



La figura muestra un sujeto negativo para amiloide A) SSP mediante el uso de una profundidad máx. fija de 12 mm. Superior: vista superior que muestra SSP solamente. Medio: vista superior que muestra SSP fusionada con MR del paciente. Inferior: vista lateral izquierda que muestra SSP solamente. B) SSP mediante el uso de una profundidad variable con una profundidad máx. de 12 mm. Superior: vista superior que muestra SSP solamente. Medio: vista superior que muestra SSP fusionada con MR del paciente. Inferior: vista lateral izquierda que muestra SSP solamente. C) datos de PET y MR con un corte transaxial (superior), frontal (medio) y sagital (inferior) de PET y MR fusionadas.

FIG. 6A      FIG. 6B      FIG. 6C



La figura muestra un sujeto positivo para amiloide A) SSP mediante el uso de una profundidad máx. fija de 12 mm. Superior: vista superior que muestra SSP solamente. Medio: vista superior que muestra SSP fusionada con MR del paciente. Inferior: vista lateral izquierda que muestra SSP solamente. B) SSP mediante el uso de una profundidad variable con una profundidad máx. de 12 mm. Superior: vista superior que muestra SSP solamente. Medio: vista superior que muestra SSP fusionada con MR del paciente. Inferior: vista lateral izquierda que muestra SSP solamente. C) datos de PET y MR con un corte transaxial (superior), frontal (medio) y sagital (inferior) de PET y MR fusionadas.

FIG. 7

