

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 101**

51 Int. Cl.:

A61B 5/055 (2006.01)

G01R 33/28 (2006.01)

G06T 7/00 (2007.01)

G01R 33/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2007 PCT/GB2007/003203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2008 WO08023176**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2007 E 07789295 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2053967**

54 Título: **Método de obtención de imágenes de la función metabólica**

30 Prioridad:

25.08.2006 GB 0616810

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

18.09.2018

73 Titular/es:

**AURUM BIOSCIENCES LIMITED (100.0%)
20-23 Woodside Place
Glasgow G3 7QF, GB**

72 Inventor/es:

**BRENNAN, DAVID y
SANTOSH, CELESTINE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 682 101 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

Método de obtención de imágenes de la función metabólica

5 La presente invención se refiere a un método para obtener imágenes de la función metabólica en un organismo.

Antecedentes de la invención

10 La MRI (obtención de imágenes por resonancia magnética) es una técnica de obtención de imágenes basada en el fenómeno de la resonancia magnética nuclear. La obtención de imágenes por resonancia magnética funcional (fMRI) es una variación de la obtención de imágenes por resonancia magnética que puede usarse para el análisis y la evaluación de la función cerebral. La función cerebral consume una gran cantidad de energía y esto se proporciona casi exclusivamente por la oxidación de la glucosa. Por lo tanto, la función cerebral depende de la glucosa y el oxígeno, que se proporcionan por la sangre circulante. Estas características se han explotado para estudiar la función cerebral *en un*
15 *cuerpo vivo*.

La técnica de MRI funcional se basa en el principio fisiológico de que cuando las células nerviosas están activas, consumen el oxígeno transportado por la hemoglobina en los glóbulos rojos. En respuesta, se dilatan los pequeños vasos sanguíneos en el área y aumenta el flujo sanguíneo a las áreas de mayor actividad neuronal. Esto suministra una gran
20 cantidad de sangre oxigenada al área.

El oxígeno transportado por la sangre se une a la proteína hemoglobina. Las propiedades magnéticas de la hemoglobina, la hemoglobina oxigenada (oxihemoglobina) y la hemoglobina desoxigenada (desoxihemoglobina) se demostraron hace tiempo desde 1936¹. La señal de resonancia magnética (MR) de la sangre se modula por la relación de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina. Muchas décadas después se mostró esta propiedad *en cuerpos vivos* y se denominó contraste "Dependiente del nivel de oxígeno en sangre" (BOLD)². En fMRI BOLD los cambios en el nivel de oxígeno en la sangre se observan como cambios de señal desde la línea de base.

En el método BOLD se explota el hecho de que la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina son magnéticamente diferentes. La oxihemoglobina es diamagnética, mientras que la desoxihemoglobina es paramagnética. Como la desoxihemoglobina es paramagnética, altera la señal de la imagen de resonancia magnética ponderada T2*.

Por lo tanto, la desoxihemoglobina se denomina algunas veces como un agente que mejora el contraste endógeno, y sirve como la fuente de la señal para la fMRI. La técnica de fMRI se ha usado ampliamente durante más de una década para comprender la función cerebral mediante la activación de diferentes áreas del cerebro por estímulos apropiados mediante el uso de diferentes paradigmas.

Tras la actividad neuronal, aumenta el consumo de oxígeno. Esto resulta en una reducción correspondiente en la desoxihemoglobina ya que el aumento en el flujo sanguíneo lleva más oxihemoglobina hacia el área sin un aumento de magnitud similar en el consumo de oxígeno. Esto provoca un pequeño cambio en el campo magnético, y por lo tanto la señal de MRI, en la región activa. Como la desoxihemoglobina es paramagnética, y las moléculas de agua alrededor de los glóbulos rojos se afectan por las distorsiones del campo magnético local resultante, se observa una reducción del valor de la señal de la imagen de resonancia magnética T2* es

45 La MRI BOLD ha demostrado ser útil para obtener imágenes del músculo esquelético por Noseworthy MD y otros en "BOLD magnetic resonance imaging of skeletal muscle", Seminars in Musculoskeletal Radiology, Thieme Medical Publishers, Nueva York, Vol. 7, Núm. 4, 2003, páginas 307-315. A pesar de la existencia de tales métodos de obtención de imágenes valiosos, permanece la necesidad de técnicas mejoradas para permitir una mejor comprensión de la fisiología, particularmente para reconocer la disfunción metabólica antes de que sea demasiado tarde para aplicar una intervención o procedimiento adecuado. Un objetivo de la presente invención es proporcionar una técnica de obtención de imágenes destinada a ser útil en el estudio de tejido viable y la función o disfunción de órganos.

Sumario de la invención

55 La invención se define en las reivindicaciones 1 y 14 y para describirse más particularmente en lo sucesivo utiliza una técnica de obtención de imágenes por contraste del tipo "BOLD" pero adaptada aquí por el uso junto con una prueba de oxígeno para proporcionar imágenes para la evaluación de las respuestas metabólicas del tejido durante un período de tiempo. Este enfoque permite la discriminación del oxígeno, la desoxihemoglobina y la oxihemoglobina durante un período de tiempo de evaluación del metabolismo del tejido que no es posible mediante el uso de las técnicas publicadas hasta
60 ahora. De esta manera, el uso de oxígeno como se contempla en la presente descripción con la obtención de imágenes MRI BOLD puede utilizarse como un marcador biológico, que ofrece beneficios en el tratamiento de muchas enfermedades comunes.

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para obtener imágenes de la función metabólica en un área objetivo de un organismo mediante el uso de imágenes de resonancia magnética por contraste (MRI), el método que comprende las etapas de:

- i) generar los datos de las imágenes de la línea de base del área objetivo del organismo;
- ii) administrar oxígeno a dicho organismo;
- iii) generar los datos de las imágenes en respuesta a dicha administración de oxígeno;
- iv) procesar dichos datos de las imágenes para obtener los datos con relación a las cantidades relativas de desoxihemoglobina y oxígeno libre presentes en dicha área objetivo después de la administración del oxígeno, y correlacionar dichos datos con la función metabólica del área objetivo.

Los datos así obtenidos pueden proporcionar una medición semicuantitativa de la desoxihemoglobina que revela la información de la función metabólica. Aquí, a diferencia de la fMRI, tres componentes, oxígeno, desoxihemoglobina, y oxihemoglobina junto con el tiempo, proporcionan cuatro parámetros variables que pueden utilizarse en la evaluación por imágenes. Por lo tanto, el oxígeno se utiliza como un marcador biológico metabólico (para la presencia de desoxihemoglobina) en los tejidos objetivo. Por lo tanto, el método puede usarse para producir un mapa metabólico del área objetivo. El oxígeno administrado al organismo se une a la desoxihemoglobina en el plasma en el área objetivo y la convierte en oxihemoglobina, lo que da como resultado una señal de imagen positiva. Una vez que toda la desoxihemoglobina se satura, el oxígeno administrado restante permanece libre en el plasma, lo que da como resultado una señal de imagen negativa. En consecuencia, la presencia de oxígeno libre a bajas dosis de concentración indica una baja tasa metabólica. El cambio en la señal a lo largo del tiempo permite alcanzar el resultado. Puede ser posible, mediante la titulación del suministro de oxígeno, determinar la concentración de oxígeno requerida para convertir la señal positiva en señal negativa. Esto debería proporcionar información sobre la tasa de metabolismo oxidativo.

El área objetivo puede ser una región de tejido o un órgano.

El oxígeno puede administrarse una vez o como una pluralidad de dosis sucesivas, opcionalmente de concentración variable.

Opcionalmente, la cantidad de oxígeno puede administrarse en incrementos crecientes. En este caso, se proporciona un corto período de tiempo entre cada incremento. Alternativamente, la cantidad de oxígeno administrado puede aumentar linealmente. Una alternativa adicional puede ser la varianza de dosis no lineal.

La administración de oxígeno puede ser en etapas que incluyen una etapa de bajo nivel, al menos una etapa a un nivel elevado en comparación con la etapa de "bajo nivel", y opcionalmente una etapa final de bajo nivel o "fase de reposo".

El oxígeno puede administrarse por inhalación o por vía intravenosa o en combinación. Cuando se selecciona la vía intravenosa, puede usarse un portador de oxígeno. El portador de oxígeno puede ser un perfluorocarbono o cualquier otro portador de oxígeno fisiológicamente inerte.

Se conocen varias formas de obtención de imágenes de susceptibilidad. Los métodos de esta invención pueden usar cualquier técnica de susceptibilidad de este tipo disponible en MRI y adecuada para investigar los cambios a la señal resultantes de la(s) etapa(s) de la prueba de oxígeno, por ejemplo, puede llevarse a cabo un escaneo de imagen de resonancia magnética ponderada T2* (O₂ BOLD).

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método de obtención de imágenes por resonancia magnética de diagnóstico molecular que comprende las etapas de

- a) administrar oxígeno a un paciente mientras se lleva a cabo la obtención de imágenes por resonancia magnética;
- b) generar imágenes del área objetivo de interés del cuerpo del paciente antes, durante y después de la administración de oxígeno;
- c) procesar dichas imágenes para obtener los datos con relación a las cantidades relativas de desoxihemoglobina y oxígeno libre en dicha área objetivo después de la administración de oxígeno, dichos datos que son indicativos de la función metabólica de dicha área objetivo y son útiles en el diagnóstico de la enfermedad. El área objetivo puede ser un tejido o un órgano.

El oxígeno puede administrarse una vez o como una pluralidad de dosis sucesivas, opcionalmente de concentración variable. El oxígeno puede administrarse por inhalación o por vía intravenosa o en combinación. Cuando se selecciona la vía intravenosa, puede usarse un portador de oxígeno. El portador de oxígeno puede ser un perfluorocarbono o cualquier otro portador de oxígeno fisiológicamente inerte.

La evaluación de la señal supone que la línea de base surge desde la señal para la desoxihemoglobina que se produce una vez que el oxígeno se utiliza en el metabolismo. La desoxihemoglobina reduce la señal ya que es paramagnética, pero la oxihemoglobina no es paramagnética. Entonces, cuando el oxígeno se une a la desoxihemoglobina para formar la oxihemoglobina, dicha conversión se manifiesta a sí misma como un cambio de señal en el sentido de que la conversión a la oxihemoglobina es reconocible como un aumento en la señal.

Descripción de los dibujos

La presente invención se describirá ahora, a manera de ejemplo solamente, con referencia a los dibujos acompañantes, en los cuales:

La Figura 1 es un gráfico y una imagen de resonancia magnética $O_2T_2^*$ obtenida a partir de una rata normal que muestra la trayectoria temporal de la señal de tiempo y la imagen.

La Figura 2 es un gráfico que muestra una trayectoria temporal típica de una imagen de resonancia magnética $O_2T_2^*$ de un voluntario humano.

5 La Figura 3 contiene imágenes de resonancia magnética $O_2T_2^*$ que muestran señales de imágenes de resonancia magnética $O_2T_2^*$ positivas y negativas.

La Figura 4 contiene imágenes de resonancia magnética $O_2T_2^*$ que visualizan el núcleo rojo a tres tasas de oxígeno diferentes.

10 La Figura 5 es una imagen de resonancia magnética $O_2T_2^*$ de un modelo animal de derrame cerebral oclusivo (infarto de la MCA derecha de la rata).

La Figura 6 es una imagen de resonancia magnética $O_2T_2^*$ de un modelo animal de derrame cerebral oclusivo (infarto de la MCA derecha de la rata) superpuesto en el mapa ADC con umbral.

15 Modos para el funcionamiento de la invención

En una modalidad general del método, se administran cantidades variables de oxígeno a un organismo mientras se monitorea la susceptibilidad magnética, por ejemplo, se lleva a cabo el escaneo de imagen de resonancia magnética ponderada T_2^* ($O_2T_2^*$). El oxígeno puede administrarse por inhalación mediante el uso de una máscara facial o por vía intravenosa mediante el uso de un portador de oxígeno, o en combinación. Los tejidos que son metabólicamente activos utilizan oxígeno, lo que resulta en la formación de la desoxihemoglobina.

20 En el método de la presente invención, el oxígeno unido al plasma adicional (o unido al portador de oxígeno) se une a la desoxihemoglobina y la convierte en oxihemoglobina, lo que cambia la señal a positiva. En los tejidos con bajo metabolismo, se unirá toda la desoxihemoglobina disponible, lo que deja algo de oxígeno libre restante durante la prueba de oxígeno. Este oxígeno libre es paramagnético y reduce la señal a un valor negativo. En dependencia de la actividad metabólica del tejido u órgano que se examina, se observará un cambio pronunciado en la señal, específicamente un cambio de una señal positiva a una señal negativa, con un aumento en el suministro de oxígeno (titulación) y se usa para producir un mapa metabólico semicuantitativo del tejido u órgano.

30 Al tener en cuenta ahora los tejidos que son hipermetabólicos, es decir, la producción de más desoxihemoglobina, estos tejidos producirán un cambio positivo más fuerte con el oxígeno debido al punto inicial de partida más bajo de la línea de base de la señal (más desoxihemoglobina). El aumento de la señal con relación al tejido circundante permitirá que estos tejidos se discriminen del tejido normal.

35 En tejidos sin metabolismo (es decir, tejido muerto) no habrá desoxihemoglobina para convertirse en oxihemoglobina. Entonces, los cambios de señal $O_2T_2^*$ detectados a partir de dichos tejidos serán negativos debido a la presencia del suministro extra de oxígeno paramagnético.

40 La observación de la variación de la imagen de susceptibilidad magnética, por ejemplo, el monitoreo de la señal de imagen de resonancia magnética $O_2T_2^*$ como resultado de la alteración de la cantidad de oxígeno suministrado durante el escaneo puede usarse para estratificar el tipo de tejido, o estudiar la salud del tejido u órgano y diagnosticar una variedad de patologías.

45 Los estudios se llevaron a cabo mediante el uso de ratas y voluntarios humanos con vistas a demostrar el uso del método en la tipificación de tejidos basado en la función metabólica.

Estudio 1

50 Las ratas macho Sprague-Dawley adultas se anestesiaron inicialmente con 4-5 % de halotano en una cámara de inducción. Después los animales se traqueotomizaron y ventilaron artificialmente (Ugo Basile modelo 7025, Comerio, Italia) con una mezcla de óxido nitroso y oxígeno (70/30). La anestesia se mantuvo con halotano (1,5-2 %) durante toda la cirugía y las adquisiciones de MRI. La temperatura corporal se monitoreó continuamente a través de un termopar rectal y se mantuvo a 37 °C. Se colocaron catéteres de polietileno en ambas arterias femorales para monitorear continuamente la presión sanguínea (Biopac MP150, Biopac Systems, Goleta, CA (EE. UU.)) y para evaluar el análisis de gases en sangre (Rapidlabs 248, Bayer Diagnostic Europe). Los datos de las imágenes de resonancia magnética se adquirieron en un sistema Bruker Biospec 7T/30 cm equipado con una bobina de gradiente insertada (121 mm ID, 400mT/m) y un resonador de jaula de 72 mm (Bruker, Ettlingen, Alemania) que se usó solamente para la transmisión de radiofrecuencia. Después de la cirugía, los animales se colocaron boca abajo en una cuna para ratas y las señales de MR se midieron mediante el uso de una bobina de superficie lineal (20 mm de diámetro) colocada por encima de la cabeza del animal. La temperatura corporal se mantuvo entre 36,5 y 37,5 °C mediante el uso de una manta de agua. Un Flash-2D T_2^* (TE: 21,4 ms, TR: 317,7 ms, matriz: 128 x 128, FOV: 25 x 25 mm, 40 repeticiones, 40s/repetición, en 8 cortes contiguos de 1 mm de grosor) con la misma geometría que se adquirió el escaneo de difusión. La prueba de oxígeno se hizo durante este escaneo con un paradigma de 5 minutos con 30 % de oxígeno, 5 minutos con oxígeno al 100 % y un período final de "reposo" de 15 minutos con 30 % de oxígeno. Los datos se transfirieron luego a una estación de trabajo y se procesaron mediante el uso de FSL, que es un programa estadístico para analizar imágenes.

La obtención de imágenes BOLD de la prueba de oxígeno para la evaluación del metabolismo se muestra en la Figura 1. Se demostró un aumento de la señal entre 5-6 % cuando se administró oxígeno. La señal vuelve a la línea de base cuando se detiene la administración de oxígeno. Esto se debe a que el oxígeno libre dentro del plasma se une a la desoxihemoglobina y, por lo tanto, la convierte en oxihemoglobina. La diferencia en las propiedades magnéticas da como resultado el aumento de la señal, que vuelve a la línea de base una vez que no hay más oxígeno libre disponible para convertir la desoxihemoglobina en oxihemoglobina.

Estudio 2

Se realizó un estudio similar mediante el uso de un modelo humano en lugar de un modelo animal. En el voluntario humano normal, se encontró que el procedimiento descrito en el Estudio 1 era mucho más simple ya que se administró oxígeno al 100 % a través de una máscara facial a tasas de 7 litros/min, 11 litros/min y 15 litros/min. El sujeto se escaneó en un escáner de 3 Tesla mediante el uso de una bobina de cabezal de ocho canales y una secuencia ecoplana (FOV: 24 cm, matriz: 128x128, TR: 3 seg, TE: 30 ms, ángulo de inclinación: 90 grados). La prueba de oxígeno se hizo durante este escaneo con un paradigma de 3 minutos con aire, 5 minutos con oxígeno al 100 % y otro período de 3 minutos con aire. Los datos se transfirieron luego a una estación de trabajo y se procesaron mediante el uso de FSL, que es un programa estadístico para analizar imágenes.

Se demostraron cambios similares al modelo de ratas en el voluntario humano normal (como se muestra en la Figura 2). En el voluntario humano se demostró además la estratificación de tejidos cerebrales con tasas diferentes de metabolismos al variar la cantidad de oxígeno (como se muestra en la Figura 3). Las respuestas BOLD positivas y negativas se muestran en la Figura 4, lo que sugiere que es posible la estratificación de la oxigenación de tejidos. La resolución espacial también fue buena, ya que podría visualizarse el núcleo rojo que tiene una tasa metabólica más alta que la sustancia blanca circundante (como se muestra en la Figura 4). La visualización del núcleo rojo a tres tasas de flujo de oxígeno diferentes se muestra en la Figura 4. El tejido que cambia de señal positiva a negativa sugiere una actividad metabólica intermedia.

Los estudios descritos anteriormente demuestran que el método puede usarse para estratificar tejidos con diferentes niveles de metabolismo y actuar así como un marcador metabólico. La base subyacente es simple, es decir, los tejidos que son metabólicamente activos usan oxígeno, lo que resulta en la formación de la desoxihemoglobina. Los tejidos con diferentes tasas metabólicas producirán diferentes cantidades de desoxihemoglobina. El oxígeno adicional suministrado con la prueba, se une a la desoxihemoglobina y la convierte en oxihemoglobina, lo que da como resultado un cambio en la señal (positiva). Una vez que toda la desoxihemoglobina se convierte en oxihemoglobina, en algunos tejidos con bajo metabolismo, quedará algo de oxígeno libre, lo que resulta en una señal negativa (el oxígeno es paramagnético y reducirá la señal). Por lo tanto, los tejidos con una tasa metabólica más baja tendrán menos desoxihemoglobina y en estos tejidos habrá oxígeno libre a tasas de flujo de oxígeno más bajas que los tejidos que son metabólicamente más activos. Por lo tanto, al variar la cantidad de oxígeno con las imágenes T2*, los tejidos pueden estratificarse según su metabolismo.

El método descrito en la presente descripción proporciona un paradigma de escaneo que permitirá medidas semicuantitativas del metabolismo cerebral. Este paradigma requiere la variación del oxígeno inspirado durante el procedimiento de escaneo. Esto tomará la forma de la administración de múltiples niveles estables de concentración de oxígeno, típicamente en una base incremental, o niveles de concentración de oxígeno que varían constantemente (por ejemplo, el aumento o la disminución lineal del nivel de concentración). Mediante el análisis de la variación de la señal T2* con los niveles cambiantes del oxígeno administrado, es posible producir mapas metabólicos semicuantitativos.

El oxígeno puede administrarse a través de una máscara facial. Esta técnica es fácil y generalmente aceptable para los pacientes. Sin embargo, un problema técnico con esta vía de administración de oxígeno es que puede dar como resultado artefactos de gran susceptibilidad en los lóbulos temporal inferior y frontal inferior, debido al reemplazo de aire dentro de los senos paranasales con oxígeno paramagnético (Figura 4). Por lo tanto, los lóbulos temporal inferior y frontal inferior no siempre pueden evaluarse mediante el suministro de oxígeno a través de la vía oronasal. Además, es difícil ajustar la cantidad de oxígeno administrado por una máscara. Incluso si al paciente se le administra oxígeno al 100 % a través de la vía de inhalación, los niveles de plasma sanguíneo solamente aumentan en un 5-6 %. En consecuencia, el cambio de señal observado en respuesta es además relativamente pequeño. Por lo tanto, sería ventajosa otra vía de administración de oxígeno para evitar este problema. El uso de la vía intravenosa para la administración de medicamentos es rutinario en la práctica clínica e ideal para este requisito. Se conocen productos de reemplazo de sangre o expansores de sangre que incluyen portadores de oxígeno que ofrecen la capacidad de suministrar oxígeno para su liberación a los tejidos. Se prevé que cualquier agente portador de oxígeno adecuado, que pueda administrarse por vía intravenosa, podría considerarse con el fin de proporcionar una alternativa a la vía oronasal. Un tipo particular de portador de oxígeno que se considera adecuado para este fin serían los compuestos químicos perfluorados.

Los compuestos químicos perfluorados son moléculas sintéticas químicamente inertes que consisten principalmente en átomos de carbono y flúor, y son líquidos transparentes e incoloros. Tienen la capacidad de disolver físicamente cantidades significativas de muchos gases, que incluyen el oxígeno y el dióxido de carbono. En la actualidad, se usan comúnmente como "sustitutos de la sangre" durante la cirugía. Los compuestos químicos perfluorados son hidrófobos y, por lo tanto, no pueden mezclarse con agua. Por lo tanto, los compuestos químicos perfluorados deben emulsionarse para el uso intravenoso. Con tecnología sofisticada, es posible generar una emulsión de perfluorocarbono estable con partículas excepcionalmente pequeñas (diámetro mediano < 0.2 µm) (Keipert PE 10). Las características de transporte

de oxígeno de las emulsiones de perfluorocarbono son fundamentalmente diferentes de las de la sangre. Las emulsiones de perfluorocarbono se caracterizan por una relación lineal entre la presión parcial de oxígeno y el contenido de oxígeno, a diferencia de la sangre que presenta una curva de disociación de oxígeno sigmoidea (Keipert PE 10). Por lo tanto, la capacidad de transporte de oxígeno es directamente proporcional al PO_2 y esto significa que la cantidad de oxígeno transportado por los perfluorocarbonos puede variar mediante la variación del PO_2 . Las características de transporte de oxígeno y la capacidad de variar la capacidad de transporte de oxígeno, hacen que los perfluorocarbonos sean ideales para usar como un agente para transportar el oxígeno en el presente método. Ya que puede variar la capacidad de transporte de oxígeno, puede obtenerse la estratificación de los tejidos basado en sus tasas metabólicas. La vía intravenosa se usa de forma rutinaria en la práctica clínica y no provocará que los artefactos se vean cuando se administra oxígeno mediante el uso de una máscara facial.

El primer perfluorocarbono usado como un compuesto para transportar y suministrar oxígeno fue Fluosol™, aprobado en 1989 por la FDA. Sin embargo, este producto fabricado por Green Cross debe congelarse para su almacenamiento y descongelarse antes de su uso. Un producto alternativo Oxygent™ no está congelado, sino que está en una forma lista para usar.

Se espera que cualquier perfluorocarbono o portador de oxígeno fisiológicamente inerte adecuado comercialmente disponible, y cualquiera de estos, u otros que aún pueden estar disponibles, pueden usarse para el propósito de suministro de oxígeno en el presente método.

El PO_2 de aire a presión atmosférica normal es 160 mm de Hg y el porcentaje de oxígeno es 21 %. Esto significa que a medida que el perfluorocarbono pasa a través de los pulmones, el oxígeno se uniría a este y la cantidad de oxígeno dentro del bolo de perfluorocarbono podría ser de hasta 21 % (en dependencia del grado de mezcla de la sangre y el agente que tenga lugar). Dado que la unión del oxígeno a los perfluorocarbonos es de 1:1, si el oxígeno inhalado aumenta al 30 %, el transporte de oxígeno del perfluorocarbono podría ser de hasta el 30 % y los aumentos adicionales darían como resultado un aumento correspondiente.

La vía intravenosa con perfluorocarbono intravenoso resulta en una concentración de O_2 de hasta el 21 % en comparación con la vía inhalatoria sola que alcanza aproximadamente el 3-4 %. Sin embargo, las concentraciones de oxígeno pueden aumentar aún más por la inhalación de concentraciones más altas de O_2 durante la inyección intravenosa de los perfluorocarbonos. En concentraciones de hasta 60 % de oxígeno, los artefactos no están presentes debido al efecto paramagnético del oxígeno libre dentro de las cavidades nasales y/o los senos paranasales. Por lo tanto, en una modalidad, el método se lleva a cabo mediante la inyección intravenosa de un compuesto portador de oxígeno mientras el paciente respira aire. Sin embargo, si es necesario, puede aumentarse la concentración de aire para hacer que la prueba sea más sensible, mediante la administración de mayores concentraciones de oxígeno a través de la inhalación.

Un método adecuado para realizar un escaneo de imágenes de resonancia magnética $O_2T_2^*$ ilustrativo de la invención comprende:

- 1) El paciente se coloca en un escáner de MRI
- 2) Comienza el escaneo ponderado T_2^* . Esta secuencia recolecta los escáneres cerebrales completos (o de cualquier otra parte del cuerpo bajo investigación), repetidamente a lo largo del estudio, lo que resulta en una cantidad de volúmenes que proporcionan información temporal. Este escaneo se ejecuta continuamente hasta que se completa la etapa 8.
- 3) El escaneo continúa durante un tiempo específico sin ningún medio de inyección o inhalación de oxígeno. Esto proporciona los datos de la línea de base para el análisis de imágenes en el futuro.
- 4) Se inyecta una cantidad específica de marcador biológico metabólico a una tasa específica.
- 5) En dependencia del protocolo particular, el paciente puede o no inhalar oxígeno a una presión parcial aumentada durante la inyección y durante un período corto después de la inyección.
- 6) Después de la inyección (y la inhalación, si es necesario), se realiza un período sin inyección o inhalación de oxígeno, lo que proporciona más datos de línea de base y permite que el marcador biológico metabólico se diluya dentro del sistema cardiovascular.
- 7) En dependencia del protocolo, las etapas 4 y 5 se repiten ya sea con una cantidad diferente de marcador biológico, un tiempo de inyección diferente o una presión parcial diferente del oxígeno inhalado. Es posible que puedan variar más de uno de estos parámetros en cualquier momento.
- 8) En dependencia del protocolo, las etapas 4 - 7 se repiten un número específico de veces, cada vez con variaciones específicas en los parámetros descritos en la etapa 7.
- 9) Los datos de este escaneo se analizan mediante el uso del software de análisis de imágenes para proporcionar medidas cuantitativas o cualitativas de la actividad metabólica oxidativa dentro de los tejidos que se escanean.
- 10) Opcionalmente, puede ser posible además seguir el paso de los compuestos químicos perfluorados oxigenados para proporcionar información de la perfusión de tejidos. Esto requeriría que los compuestos químicos perfluorados se inyectaran mediante un método de bolo.

Las cantidades del medio de inyección y/o inhalación de oxígeno pueden ser cualquiera de los siguientes protocolos ilustrativos (A-E más abajo), cada uno de los cuales puede tomar hasta un minuto, y pueden repetirse opcionalmente o usarse en secuencia. Si se requieren repeticiones, estas pueden separarse opcionalmente de uno a varios minutos, preferentemente 1-2 minutos de diferencia.

Administración de oxígeno:

- 5 A. La cantidad de inyección de perfluorocarbono puede ser de 10 ml a 150 ml, al respirar aire. El oxígeno transportado por el perfluorocarbono sería de hasta 21 % y la cantidad de oxígeno libre en la sangre es casi 0, por lo que la diferencia sería de hasta 21 %.
- B. La cantidad de inyección de perfluorocarbono puede ser de 10 ml a 150 ml, al respirar 30 % de oxígeno. El oxígeno transportado por el perfluorocarbono sería de hasta 30 % y la cantidad de oxígeno libre en la sangre sería de aproximadamente 1,3 %. La diferencia entre estos dos sería aproximadamente $30\% - 1,3\% = 28,7\%$.
- 10 C. La cantidad de inyección de perfluorocarbono puede ser de 10 ml a 150 ml y respirar 40 % de oxígeno. El oxígeno transportado por el perfluorocarbono sería de hasta 40 % y la cantidad de oxígeno libre en la sangre sería de aproximadamente 2,6 %. La diferencia entre estos dos sería aproximadamente $40\% - 2,6\% = 37,4\%$.
- D. La cantidad de inyección de perfluorocarbono puede ser de 10 ml a 150 ml y respirar 50 % de oxígeno. El oxígeno transportado por el perfluorocarbono sería de hasta 50 % y la cantidad de oxígeno libre en la sangre sería de aproximadamente 3,9 %. La diferencia entre estos dos sería aproximadamente $50\% - 3,9\% = 46,1\%$.
- 15 E. La cantidad de inyección de perfluorocarbono puede ser de 10 ml a 150 ml y respirar 60 % de oxígeno. El oxígeno transportado por el perfluorocarbono sería de hasta 60 % y la cantidad de oxígeno libre en la sangre sería de aproximadamente 5,2 %. La diferencia entre estos dos sería aproximadamente $60\% - 5,2\% = 54,8\%$.

20 Cualquiera de las etapas anteriores (A -E) podría tomar hasta un minuto. Sin embargo, para la mayoría de los exámenes, sólo se requeriría una de dichas etapas de administración de oxígeno, de manera que la recolección completa de datos o el examen de diagnóstico podría completarse en un minuto. En algunas situaciones clínicas, puede ser necesaria más de una repetición, pero es poco probable que pueda obtenerse un gran beneficio al exceder 10 repeticiones. No hay un período de tiempo teórico para esperar entre repeticiones, si esto se considera deseable, un breve retraso no interferiría con el procedimiento, y en la práctica puede ser del orden de 1-2 minutos.

25 Además de ser útil para modelar la función metabólica de los tejidos, el método descrito puede usarse para evaluar la función metabólica de tejidos y órganos normales y enfermos. Estos pueden compararse para ayudar en el diagnóstico de los estados de enfermedades y el análisis de los estados de tejidos y órganos. Debido a la aplicabilidad general del método, los tipos de enfermedades que pueden investigarse y diagnosticarse no están limitados, pero con fines ilustrativos pueden incluir incidentes isquémicos tales como derrame cerebral; epilepsia; demencia, que incluye la enfermedad de Alzheimer; esclerosis múltiple; cáncer y enfermedad cardíaca.

Derrame cerebral

35 Se realizó un estudio piloto sobre un modelo animal de derrame cerebral oclusivo para demostrar la penumbra isquémica en el derrame cerebral mediante el uso de la técnica novedosa descrita (Figuras 5 y 6). Las Figuras 5 y 6 son imágenes de resonancia magnética $O_2T_2^*$ obtenidas a partir del infarto de la MCA derecha de la rata, superpuestas sobre el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC) con umbral en la Figura 6. La flecha A en la Figura 6 apunta a la penumbra isquémica.

40 El derrame cerebral es la tercera causa más común de muerte y la mayor causa de discapacidad grave. El costo para la sociedad también es muy alto y el costo promedio por paciente en Europa es de aproximadamente 15,000 euros por paciente durante el primer año. Las estrategias terapéuticas para tratar el derrame cerebral tienen como objetivo limitar la isquemia cerebral mediante la reperfusión temprana y la interferencia con la cascada patobioquímica que conduce a la muerte celular isquémica (Heiss y *otros*³). La terapia solamente puede ser efectiva si hay tejido cerebral viable y potencialmente rescatable. El término "penumbra isquémica" se usa para definir este tejido cerebral viable (Baron J⁴, Benard Schaller⁵). Lo ideal sería estratificar el tejido lesionado a lo largo de las dimensiones hemodinámicas, funcionales y metabólicas (Hakim AM⁶). La ventana de tiempo potencial para las diversas opciones de tratamiento es variable, ya que la penumbra puede durar hasta 48 horas en algunos pacientes (Heiss WD⁷ y Marchal ME⁸). La ventana de tiempo para iniciar los tratamientos basados en la reperfusión es muy corta (medidas trombolíticas), más larga para la neuroprotección y más larga aún para las medidas antioxidantes y antiapoptóticas. Para todas estas opciones de tratamiento, primero es necesario establecer la presencia y la extensión de la penumbra. La obtención de imágenes es la única forma directa de evaluar la penumbra. La obtención de imágenes de tomografía por emisión de positrones (TEP) se considera el estándar de referencia para la evaluación de los cambios patofisiológicos en el derrame cerebral temprano (Baron JC 4). Sin embargo, su uso en la práctica clínica no es práctico, ya que es complejo, costoso y no está disponible fácilmente.

50 Un estudio piloto que usa un modelo de ratas ha mostrado tejidos que responden a la prueba de oxígeno dentro de la anomalía de DW a las dos horas y tres horas después de la oclusión. La anomalía de DW observada después de la oclusión vascular contiene además la Penumbra⁹. Por lo tanto, los tejidos dentro de los límites de ADC, que respondieron en un curso de tiempo similar al de los tejidos normales a la prueba de oxígeno, son metabólicamente activos y así podrían ser la penumbra isquémica.

60 También se realizó un estudio piloto en pacientes con derrame cerebral y sugiere que la técnica es fácil de traducir en esta situación clínica.

65

Epilepsia

La epilepsia o ataques recurrentes es una afección común con una prevalencia de aproximadamente 1:130 en el Reino Unido. La mayoría de las epilepsias en adultos son focales. Alrededor del 30 % no se somete a un control satisfactorio mediante el uso de tratamiento farmacológico y se considera cada vez más el tratamiento quirúrgico. En estos casos, es muy importante identificar el foco de ataque para la cirugía. Los pacientes se investigan antes de la cirugía con EEG, MRI estructural, SPECT y PET. El EEG se usa para detectar la actividad eléctrica anormal generada por el foco de ataque. Sin embargo, los estudios de EEG de superficie no pueden localizar con precisión la anomalía dentro del cerebro. No obstante, esto puede hacerse mediante la colocación de electrodos en el cerebro, aunque esto conlleva riesgos debido a la naturaleza invasiva de la técnica. Los estudios han demostrado un metabolismo alterado dentro del foco de ataque. Durante el ictus hay un aumento del metabolismo y el flujo sanguíneo, y esto se reduce después de la ictalicia. Por lo tanto, las técnicas con la capacidad de demostrar anatómicamente el flujo sanguíneo alterado tal como la SPECT, y el metabolismo alterado tal como la PET 18FDG, se usan además para demostrar el foco de ataque. Sin embargo, los principales inconvenientes, comunes a ambas de estas técnicas, son el uso de radioisótopos y una resolución espacial relativamente limitada. Además, el costo de los escaneos PET es muy alto.

Mediante el uso del método descrito anteriormente, los inventores creen que podrían demostrar de manera no invasiva el foco de ataque. Las ventajas de la MRI son que no usa la radiación ionizante, tiene una mayor resolución espacial, es ubicua y tiene un costo menor que la PET. Otro estudio piloto se realiza mediante el uso de esta técnica en pacientes con epilepsia seleccionados.

Demencia

La demencia, una disfunción cerebral progresiva, conduce a una restricción gradualmente creciente de las actividades diarias. La demencia no sólo afecta a los pacientes, sino además a los que los rodean, ya que la mayoría de los pacientes requieren cuidado a largo plazo. El tipo de demencia más conocido es la enfermedad de Alzheimer. La sociedad de Alzheimer estima que actualmente hay más de 750,000 personas en el Reino Unido con demencia. Las teorías actuales sobre la patogenia de los signos y síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer atribuyen algunos de ellos a una deficiencia de neurotransmisión colinérgica. El hidrocloruro de donepezil, un fármaco usado en la enfermedad de Alzheimer, se postula para ejercer su efecto terapéutico al aumentar la función colinérgica y mejorar el funcionamiento cognitivo en pacientes durante un año. Este tratamiento farmacológico es costoso y hay muchas otras causas de demencia, para las cuales este tratamiento no es efectivo. Por lo tanto, el diagnóstico de esta afección es importante y esto se logra actualmente mediante el uso de escaneos SPECT o PET, que muestran un flujo sanguíneo y un metabolismo reducidos en los lóbulos temporales y parietales del cerebro. Se postula que este patrón específico podría detectarse además mediante la prueba de oxígeno con imágenes BOLD.

Esclerosis múltiple

Se cree que la esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune que afecta el sistema nervioso central (CNS). El CNS consiste en el cerebro, la médula espinal y los nervios ópticos. Alrededor y protegiendo las fibras nerviosas del CNS hay un tejido graso llamado mielina, que ayuda a las fibras nerviosas a conducir los impulsos eléctricos. La mielina no sólo protege las fibras nerviosas, sino que hace posible la conducción. Cuando se destruye o daña la mielina o la fibra nerviosa, se interrumpe la capacidad de los nervios para conducir los impulsos eléctricos hacia y desde el cerebro, y esto produce los diversos síntomas de la esclerosis múltiple. Los escaneos de MRI son la forma más sensible de detectar las lesiones en la esclerosis múltiple. Sin embargo, los escaneos de MRI sencillos no pueden diferenciar las lesiones activamente inflamadas de las lesiones curadas más antiguas. Los escaneos mejorados con gadolinio pueden demostrar las lesiones activamente inflamadas ya que se interrumpe la barrera hematoencefálica. Dado que el metabolismo de una lesión activa sería diferente de las lesiones curadas más antiguas, se postula que la prueba de oxígeno con imágenes BOLD podría demostrar las lesiones activamente inflamadas sobre esta base.

Cáncer

Más de 270,000 nuevos pacientes se diagnostican con cáncer anualmente en el Reino Unido. La obtención de imágenes de corte transversal mediante el uso de MRI y CT, actualmente tiene un papel central para el tratamiento de pacientes con enfermedades malignas. Este papel incluye el diagnóstico inicial y la estadificación, la monitorización de la respuesta al tratamiento y el reconocimiento de las complicaciones. El uso del tamaño como un criterio de implicación nodal linfática tiene sus limitaciones. Los tejidos tumorales tienen un mayor nivel de metabolismo y esto se ha usado para detectar la diseminación del cáncer dentro de los ganglios linfáticos, mediante el peinado de escaneos de CT estructurales con PET 18FDG. Se cree que la técnica descrita anteriormente demostrará tejidos que son metabólicamente diferentes, y con los escaneos de MRI estructurales de alta resolución, puede reemplazar el cáncer de estadificación de PET-CT. Esto tendrá un impacto no sólo en los costos sino además en la capacidad de entregar los resultados rápidamente, ya que los escáneres de MRI son ubicuos y la técnica será fácil de traducir clínicamente. Ya que la obtención de imágenes de MRI no usa radiación ionizante, la respuesta del tratamiento puede monitorearse más de cerca, ya que no hay limitaciones en el número de veces que el paciente o los intervalos de tiempo antes de que pueda repetirse la obtención de imágenes. Por lo tanto, el presente método podría usarse para estadificar cánceres de cabeza y cuello, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres genitourinarios, linfoma y melanoma. Esta capacidad para monitorear el desarrollo

o la progresión del cáncer desde un tumor primario hasta la metástasis al apuntar a un tejido en particular (por ejemplo, los ganglios linfáticos) u órganos (por ejemplo, el hígado) es un desarrollo significativo en el cuidado de los pacientes con cáncer. El método puede usarse además para diferenciar la recurrencia tumoral de la necrosis tumoral en los gliomas cerebrales.

5

Imágenes cardíacas

En el Reino Unido, 140,000 personas mueren cada año por enfermedades cardíacas. El estrechamiento de las arterias coronarias puede resultar en un suministro insuficiente de sangre al corazón, especialmente en momentos de estrés físico o emocional. El estrechamiento de las arterias se debe a la deposición de las placas de colesterol en la pared interna de la arteria. La falta de sangre oxigenada debido a la enfermedad de la arteria coronaria hace que el músculo cardíaco entre en el metabolismo anaeróbico, lo que produce un dolor parecido a un calambre conocido como angina. La falta de oxígeno durante más de un período corto provoca isquemia y/o muerte de las células musculares. La angiografía coronaria por tomografía computarizada (CTCA) es una técnica para la detección no invasiva del estrechamiento de un vaso sanguíneo (estenosis coronaria). La CTCA es una herramienta excelente para descartar una enfermedad arterial coronaria relevante, pero no todas las placas o lesiones de las arterias coronarias causan una reducción significativa del flujo sanguíneo al corazón. La obtención de imágenes de perfusión del miocardio (flujo sanguíneo) mediante el uso de una tomografía computarizada de emisión de un único fotón (SPECT) es un método establecido para evaluar la importancia fisiológica de las lesiones coronarias en pacientes con dolor de pecho. Mediante la combinación de estas dos modalidades de obtención de imágenes del corazón se ha proporcionado información tanto anatómica como fisiológica para un mejor tratamiento de la isquemia cardíaca. Ahora la MRI cardíaca puede proporcionar además una imagen precisa del corazón. Esta puede capturar los latidos del corazón en tiempo real al generar imágenes de hasta 50 fotogramas por segundo en una secuencia activada por una máquina de electrocardiograma (EKG). Estas capacidades nos permiten ver las arterias coronarias con suficiente detalle para determinar si han ocurrido la acumulación de placa o bloqueos. La MRI cardíaca puede determinar además la extensión del daño muscular después de un ataque cardíaco, ya que la MRI tiene un buen contraste de los tejidos blandos y así puede identificar las diferencias sutiles entre los músculos cardíacos normales y anormales. Sin embargo, esta información aún es sólo estructural. Idealmente, se requeriría información que pudiera estratificar los tejidos afectados sobre la base de la función. Los tejidos cardíacos que son funcionalmente activos tendrán un metabolismo más alto y, por lo tanto, las imágenes del corazón mediante el uso del método actual pueden estratificar los tejidos que son normales, isquémicos e infringidos.

Ventajosamente, se prevé que el método de la presente invención tenga aplicación en el tratamiento de muchas enfermedades comunes. Un beneficio de los procedimientos descritos en la presente descripción radica en el hecho de que los datos relacionados con la función metabólica (o disfunción) del tejido están disponibles en tiempo real, lo que proporciona información valiosa sobre el tejido viable y permite tomar una decisión rápida si una intervención o procedimiento debe considerarse como una consecuencia de un diagnóstico que se hace sobre la base de los datos recopilados.

La invención encuentra utilidad al apoyar la investigación de enfermedades y trastornos degenerativos y al respaldar el diagnóstico y el tratamiento de afecciones que pueden poner en peligro la vida o de cualquier otra manera reducir la calidad de vida de un individuo. Por lo tanto, la invención es aplicable en las etapas de monitorización del cáncer, por ejemplo para evaluar la metástasis, típicamente la propagación del cáncer desde un tumor primario a los ganglios linfáticos, o la migración a través de otro sistema circulatorio o hacia un órgano tal como el hígado. Los métodos descritos encuentran utilidad además en el cribado de fármacos, y la evaluación de los efectos de la administración de un agente terapéutico o profiláctico sobre un tejido blando o un órgano al llevar a cabo los métodos descritos anteriormente junto con con la administración simultánea o secuencial de dicho agente, y al evaluar la función metabólica para determinar los cambios atribuibles a los efectos de dicho agente. Las mejoras y modificaciones pueden incorporarse en la presente descripción sin apartarse del alcance de la invención.

Referencias:

1. Pauling L, Coryell C. The magnetic properties of and structure of haemoglobin, oxyhaemoglobin and carbon-monoxihaemoglobin. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 22: 210-216.
2. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 1990; 87: 9868-9872.
3. Heiss WD, Thiel A, Grond M, Graf R (1999) Which targets are relevant for therapy of acute ischaemic stroke? Stroke 30: 1486-1489.
4. Baron J Mapping the ischaemic penumbra with PET: implications for stroke treatment. Cerebrovasc Dis. 1999; 9: 193-201.
5. Artículo de revisión de Benard Schaller. Cerebral Ischaemia and Reperfusion: The Pathophysiologic Concept as a Basis for Clinical Therapy. Revista de Cerebral Blood Flow & Metabolism. 24:351-371 2004
6. Hakim AM: The cerebral ischemic penumbra. Can J Neurol Sci. 1987; 14: 557-559
7. Heiss WD, Huber M, Fink GR, y otros Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. J Cereb Blood Flow Metab. 1992; 12: 193-203.
8. Marchal G, Beaudouin V, Rioux P, y otros Prolonged persistence of substantial volumes of potentially viable brain tissue after stroke: a correlative PET-CT study with voxel-based data analysis. Stroke. 1996; 27:599-606.

9. Guadagno JV, y otros Cerebrovascular Diseases 19(4), 239-246, febrero de 2005.
10. Keipert PE: Perfluorochemical emulsions: future alternatives to transfusion. Blood Subst Princ Meth Prod Clin Trials 1998, 2: 127-156.

Reivindicaciones

1. Un método de obtención de imágenes de la función metabólica en un área objetivo de un organismo mediante el uso de imágenes de resonancia magnética por contraste (MRI), el método que comprende las etapas de:
 - i) generar los datos de las imágenes de la línea de base del área objetivo del organismo;
 - ii) administrar oxígeno a dicho organismo mientras se lleva a cabo la obtención de imágenes por resonancia magnética, en donde la administración de oxígeno continúa durante un período suficiente para convertir toda la desoxihemoglobina en el plasma en el área objetivo en la oxihemoglobina que genera una señal de imagen positiva, y después continuar la intención de que la desoxihemoglobina se satura de manera que el oxígeno administrado permanece libre en el plasma y genera una señal de imagen negativa;
 - iii) generar los datos de las imágenes en respuesta a dicha administración de oxígeno;
 - iv) procesar dichos datos de las imágenes para obtener los datos con relación a las cantidades relativas de desoxihemoglobina y oxígeno libre presentes en dicha área objetivo después de la administración del oxígeno, y correlacionar dichos datos con la función metabólica del área objetivo.
2. El método de la reivindicación 1, en donde los datos obtenidos se procesan para producir un mapa metabólico del área objetivo.
3. El método de la reivindicación 1, en donde la observación de una señal de imagen negativa después de la administración de oxígeno libre a bajas dosis de concentración indica una baja tasa metabólica.
4. El método de la reivindicación 3, en donde se usa un cambio en la señal en el tiempo de positivo a negativo para proporcionar información sobre la tasa de metabolismo oxidativo.
5. El método de la reivindicación 1, en donde la administración de oxígeno es en etapas que incluyen una etapa de bajo nivel, y al menos una etapa a un nivel elevado en comparación con la etapa de "bajo nivel".
6. El método de la reivindicación 5, en donde el método comprende una etapa final de bajo nivel o "fase de reposo".
7. El método de la reivindicación 1, en donde el oxígeno se administra mediante un método seleccionado del grupo que consiste en inhalación, administración intravenosa y sus combinaciones.
8. El método de la reivindicación 7, en donde se utiliza un portador de oxígeno fisiológicamente inerte en la administración intravenosa.
9. El método de la reivindicación 8, en donde el portador de oxígeno se selecciona del grupo que consiste en perfluorocarbonos.
10. El método de la reivindicación 9, en donde el perfluorocarbono es una emulsión estable de partículas pequeñas que tienen un diámetro medio $< 0,2 \mu\text{m}$.
11. El método de la reivindicación 9, en donde el perfluorocarbono se suministra como un bolo para facilitar la determinación de la información de perfusión del tejido.
12. El método de la reivindicación 1, en donde el método de obtención de imágenes comprende el escaneo de imágenes de resonancia magnética $\text{O}_2\text{T}2^*$.
13. El método de la reivindicación 1, en donde la función metabólica se determina en un paciente afectado por una condición seleccionada del grupo que consiste en trastornos circulatorios que incluyen derrame cerebral, trastornos neurales que incluyen epilepsia (ataque recurrente), demencia y la disfuncionalidad cerebral progresiva similar, enfermedades autoinmunes que incluyen esclerosis múltiple, disfuncionalidad neoplástica de tejidos blandos que incluye cánceres de cabeza y cuello, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres genitourinarios, linfoma y melanoma.
14. Un método de obtención de imágenes por resonancia magnética de diagnóstico molecular que comprende las etapas de
 - a) administrar oxígeno a un paciente mientras se lleva a cabo la obtención de imágenes por resonancia magnética, en donde la administración de oxígeno continúa durante un período suficiente para convertir toda la desoxihemoglobina en el plasma en el área objetivo de interés del cuerpo del paciente en la oxihemoglobina que genera una señal de imagen positiva, y después continuar la intención de que la desoxihemoglobina se satura de manera que el oxígeno administrado permanece libre en el plasma y genera una señal de imagen negativa;
 - b) generar imágenes del área objetivo de interés del cuerpo del paciente antes, durante y después de dicha administración de oxígeno; y
 - c) procesar dichas imágenes para obtener los datos con relación a las cantidades relativas de desoxihemoglobina y oxígeno libre en dicha área objetivo después de la administración de oxígeno, dichos datos que son indicativos de la función metabólica de dicha área objetivo y son útiles en el diagnóstico de la enfermedad.

15. El método de la reivindicación 14, en donde el oxígeno se administra mediante el uso de un portador de oxígeno fisiológicamente inerte.
- 5 16. El método de la reivindicación 14, en donde el portador de oxígeno se selecciona del grupo que consiste en perfluorocarbonos.
17. El método de la reivindicación 14, en donde la administración de oxígeno es en etapas que incluyen una etapa de bajo nivel, y al menos una etapa a un nivel elevado en comparación con la etapa de "bajo nivel".
- 10 18. El método de la reivindicación 17, en donde el método comprende una etapa final de bajo nivel o "fase de reposo".
19. El método de la reivindicación 14, en donde el oxígeno se administra mediante un método seleccionado del grupo que consiste en inhalación, administración intravenosa y sus combinaciones.
- 15 20. El método de la reivindicación 14, en donde el método de obtención de imágenes comprende el escaneo de imágenes de resonancia magnética O₂T₂*.
- 20 21. El método de la reivindicación 14, en donde la función metabólica se determina en un paciente afectado por una condición seleccionada del grupo que consiste en trastornos circulatorios que incluyen derrame cerebral, trastornos neurales que incluyen epilepsia (ataque recurrente), demencia y la disfuncionalidad cerebral progresiva similar, enfermedades autoinmunes que incluyen esclerosis múltiple, disfuncionalidad neoplástica de tejidos blandos que incluye cánceres de cabeza y cuello, cánceres de pulmón, cánceres gastrointestinales, cánceres genitourinarios, linfoma y melanoma.
- 25

Fig.1.

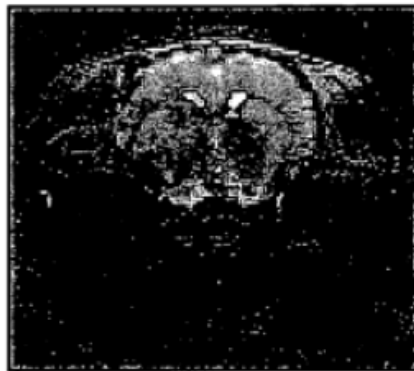
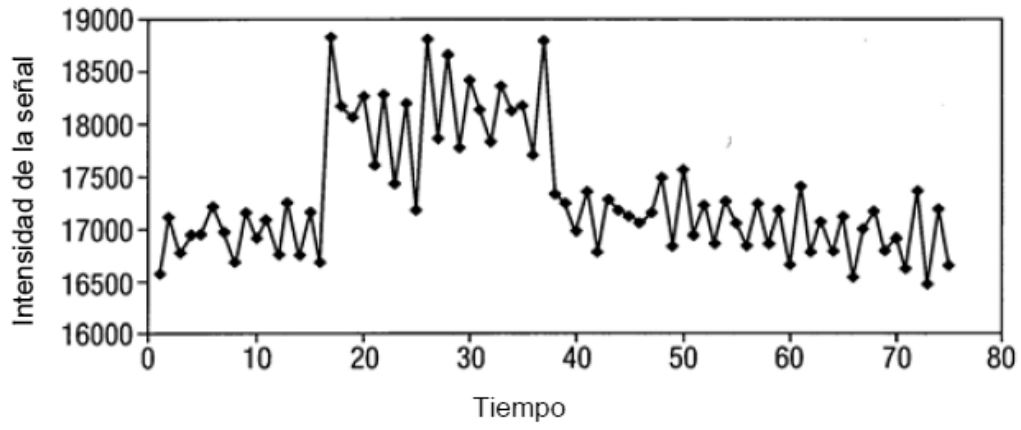


Fig.2.

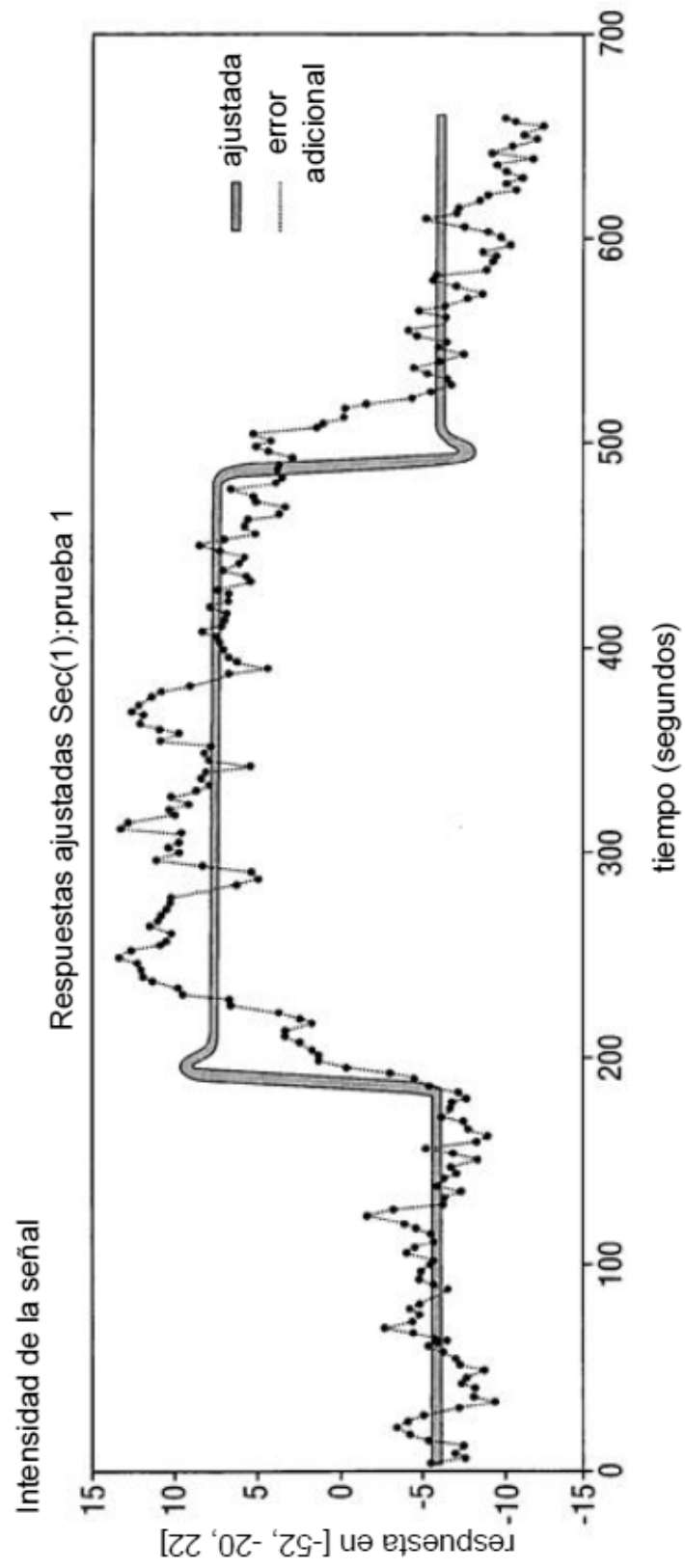


Fig.3.



Fig.4.

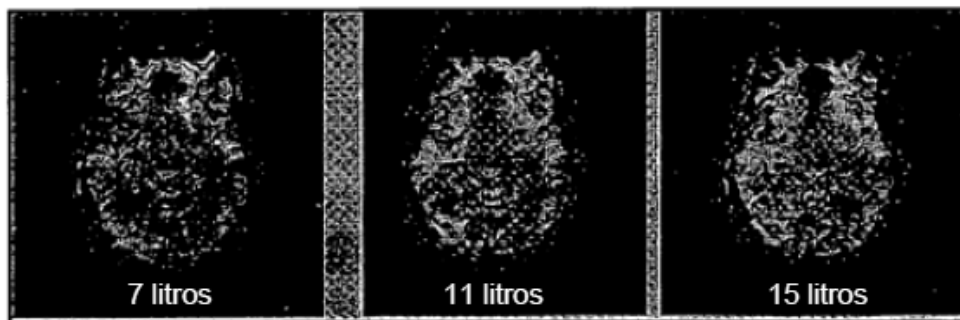


Fig.5.

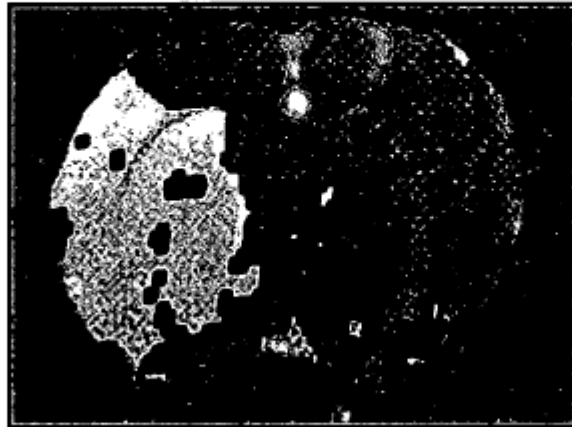


Fig.6.

