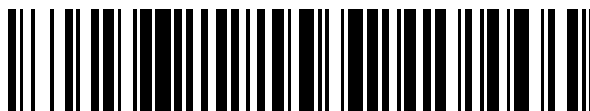


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 722 973**

51 Int. Cl.:

A61K 51/04 (2006.01)

G06F 17/00 (2009.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2014** **PCT/EP2014/066042**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015** **WO15011267**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2014** **E 14742544 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019** **EP 3024501**

54 Título: **Obtención de imágenes en enfermedades neurológicas**

30 Prioridad:

25.07.2013 GB 201313291

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

20.08.2019

73 Titular/es:

GE HEALTHCARE LIMITED (100.0%)

Amersham Place

Little Chalfont, Buckinghamshire HP7 9NA, GB

72 Inventor/es:

ROSSER, MARK JOSEPH y

WOLBER, JAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 722 973 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

Obtención de imágenes en enfermedades neurológicas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a la obtención de imágenes con radiofármacos del cerebro, en particular a la obtención de imágenes del transportador de dopamina del cuerpo estriado (o una porción del mismo). Se proporciona un método de obtención de imágenes que permite el cálculo de las relaciones de captación del cuerpo estriado izquierdo:derecho y el grado de asimetría utilizado para facilitar el diagnóstico de enfermedades neurológicas. También se describen un método de diagnóstico, un método de selección de pacientes y un método de monitorización de terapias utilizando el método de obtención de imágenes y programas informáticos para uso en dicho método.

Antecedentes de la invención

Los radiofármacos para obtención de imágenes del transportador de dopamina y la obtención de imágenes del cerebro que utilizan dichos agentes de obtención de imagen han sido descritos ampliamente en la técnica desde principios de los años noventa. Laruelle *et al.* [J. Cereb. Blood Flow Metab., 14, 982-984 (1994)] utilizaron el agente ^{123}I - β -CIT y una relación de la actividad del cuerpo estriado/fondo para obtener una cifra proporcional a la densidad del transportador de dopamina.

Tatsch *et al.* [Quart. J. Nucl. Med., 56(1), 27-38 (2012)] han revisado métodos para la cuantificación de imágenes cerebrales dopaminérgicas. Observaron que las relaciones se calculan normalmente entre la captación específica del radiofármaco en la región diana (por ejemplo, estrato, núcleo caudado, putamen o subregiones) y la captación en un área de referencia (por ejemplo, el cerebelo u otra región adecuada). El área de referencia representa la unión no específica del radiofármaco y se elige para que tenga una ausencia o un número despreciable de sitios de unión específicos a trazadores:

$$\text{SBR} = \frac{(\text{densidad de conteo de la ROI diana} - \text{densidad de conteo de la ROI de referencia})}{\text{densidad de conteo de la ROI de referencia}}$$

donde:

SBR = relación de unión específica o relación de unión al cuerpo estriado,

ROI = región de interés.

Neumeister *et al.* [Psycholog. Med, 31(8) 1467-1473 (2001)] estudiaron el transportador de dopamina utilizando el tropano radioyodado ^{123}I - β -CIT en pacientes con trastorno afectivo estacional. Se calcularon las relaciones entre los conteos medios en el cuerpo estriado y el cerebelo. El cerebelo se usó como la región de referencia debido a que se sabía que la densidad del transportador de dopamina (DaT) era baja y, por tanto, se suponía que el cerebelo representaba una radiactividad unida no específica además de una radiactividad libre.

Lauer *et al.* [J. Neural Transm., 108(6), 661-670 (2001)] estudiaron pacientes humanos con esquizofrenia y controles con obtención de imágenes por PET utilizando el radiotrazador del metabolismo de la glucosa ^{18}F -FDG y el radiotrazador de almacenamiento de dopamina ^{18}F -FDOPA. Puesto que las dosis radiactivas utilizadas fueron diferentes para los pacientes y los controles, se calcularon las relaciones de los hemisferios izquierdo/derecho y las cortezas frontales para los escaneos con ^{18}F -FDG para permitir la comparación de pacientes con los datos de control de la bibliografía. Se documentó un mayor grado de asimetría de ^{18}F -FDOPA para un paciente en comparación con los otros dos, pero no se documentó ninguna comparación con sujetos normales para ^{18}F -FDOPA.

Nakagawa *et al.* [Ann. Nucl. Med., 19(4), 267-275 (2005)] estudiaron pacientes con Parkinson con ^{18}F -FDG y el trazador del receptor D_2 del cuerpo estriado ^{11}C -racloprida. Con el fin de obtener la unión específica al receptor D_2 , restaron la actividad del cerebelo de los conteos de radiactividad del cuerpo estriado. La asimetría L/R de ^{18}F -FDG se comparó con la asimetría L/R de ^{11}C -racloprida en pacientes. No se realizó comparación para ningún trazador en sujetos normales.

Cai *et al.* [Neural Regen. Res., 5(2), 92-97 (2010)] estudiaron el efecto de la levodopa sobre las neuronas dopaminérgicas en animales utilizando el radiofármaco $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 para obtención de imágenes del transportador de dopamina. Calcularon una relación izquierdo/derecho de la relación de la captación específica después de intervención quirúrgica basada en el sacrificio del animal y en el conteo de muestras de tejido. El grupo de control de animales había sido sometido a una cirugía simulada y no era un verdadero conjunto de datos normal.

Gleave *et al.* [Nucl. Med. Biol., 38(5), 741-749 (2011)] estudiaron el radiofármaco ^{123}I -altropano para la obtención de imágenes del transportador de dopamina en un modelo animal con enfermedad de Parkinson. Gleave *et al.* calcularon una "relación de altropano" entre el lado izquierdo y el derecho basado en el sacrificio del animal, y el conteo de muestras de tejido al que se ha restado la captación por el cerebelo de los conteos del cuerpo estriado, para obtener una captación específica, antes del cálculo de la relación izquierdo/derecho. Las relaciones izquierdo/derecho se compararon con los comportamientos en los animales, pero no se realizó ninguna comparación con un control normal.

Para la obtención de imágenes del transportador de dopamina con ^{123}I -ioflupano, Soderlund *et al.* [J. Nucl. Med., 54(5), 714-722 (2013)] abogan por un método combinado basado en: (i) evaluación visual de los escaneos de los pacientes, (ii) evaluación semicuantitativa basada en la SBR (basada en la captación del cuerpo estriado con captación de la corteza occipital como región de referencia) y CPR (relación núcleo caudado-putamen). Sugieren que esto reduce la variabilidad intraobservador.

Pueden ser necesarios factores de corrección para permitir la comparación de la SBR y relaciones similares obtenidas utilizando diferentes sistemas de cámaras dentro de un único equipo de obtención de imágenes y entre diferentes lugares. Los programas informáticos asociados han sido estudiados ampliamente. Estos son analizados por Zaknun *et al.* [Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 51, 194-203 (2007)] y Tatsch *et al.* (*vide supra*).

Katzenschlager *et al.* [Ann. Neurol., 53(4), 489-496 (2003)], Zijlmans *et al.* [Movement Dis., 22(9), 1278-1285 (2007)] y Contrafatto *et al.* [Clin. Neuropharmacol., 34(2), 71-73 (2011)] han propuesto un "índice de asimetría del cuerpo estriado" (SAI) para establecer el grado de asimetría de la captación de DaTSCAN™, donde:

$$\text{SAI} = \frac{(Y - Z)}{(Y + Z)} \times 2 \times 100$$

donde Y y Z son los índices de unión del cuerpo estriado (SBI) para los 2 lados diferentes.

El SBI se calcula a partir de los conteos de la radiactividad de las ROI del núcleo caudado y del putamen ipsilateral (del mismo lado), utilizando el algoritmo:

$$\text{SBI} = \frac{(\text{ROI del núcleo caudado} + \text{ROI del putamen}) - O}{O}$$

donde O = conteos medios por píxel en la corteza occipital (fondo).

El índice de asimetría del cuerpo estriado (SAI) se sigue basando por tanto en el método de resta del fondo de la SBR (véase anteriormente). Los artículos mencionan intervalos de SAI para casos normales, pero no hay un estudio sistemático de la amplitud de dicho intervalo ni de cómo puede verse afectado, por ejemplo, por la edad. Se comparan los intervalos de los SAI entre diferentes cohortes de pacientes, pero el estudio no aborda la simetría izquierdo/derecho (o la falta de simetría) y la comparación con sujetos normales. El SAI se usa ampliamente para observar a sujetos con síntomas en su lado izquierdo o derecho, y los autores intentan encontrar asociaciones entre el SAI y estos síntomas.

J. P. Seibyl *et al.*, Annals of Neurology, vol. 38, no. 4, 1 October 1995, pages 589-598 y Regina Katzenschlager *et al.*, Annals of Neurology, vol. 53, no. 4, 24 April 2003, pages 489-496, describen métodos para obtención de imágenes útiles en el diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.

En la técnica, es convencional comparar la imagen de un paciente con los controles de la misma edad, puesto que se sabe que la captación por el cuerpo estriado de un radiofármaco para el transportador de dopamina disminuye con la edad. Dicha comparación requiere el uso de bases de datos de imágenes normales. Sin embargo, dichas bases de datos solo son realmente significativas para un conjunto de datos coherentes, que puede significar bien la misma cámara, el mismo programa informático, el mismo protocolo de obtención de imágenes, etc.

Por tanto, todavía es necesaria una metodología para la obtención de imágenes del transportador de dopamina que sea lo suficientemente sólida como para proporcionar resultados comparables en una gama de tipos de cámaras y evite la gran dispersión de datos observados en estudios en múltiples lugares, que sea estadísticamente sólida y adecuada para cualquier edad del paciente.

La presente invención

En la obtención de imágenes con radiofármacos del transportador de dopamina, cuando se cuantifica la captación del radiofármaco en el cerebro, los valores obtenidos varían significativamente dependiendo de la configuración y puesta a punto de la cámara, los parámetros de adquisición de imágenes y muchos otros factores. Por tanto, hasta ahora ha resultado imposible establecer una base de datos normal significativa construida sobre datos de más de un tipo de cámara, sin un esfuerzo considerable para aplicar "factores de corrección".

En el producto actual de GE Healthcare DaTQUANT™, los datos normales de las cámaras que no son de GE se eliminan del conjunto de datos antes de realizar el cálculo. En el producto de Hermes BRASS, se aplican factores de corrección, pero esto compromete significativamente la utilidad y aplicabilidad de los valores medios "normales" obtenidos.

La presente invención se basa en la observación de que la simetría izquierda:derecha de la captación del cuerpo estriado en la población de pacientes normales se mantiene independiente de la edad y el género del paciente. Esta captación simétrica del cuerpo estriado izquierdo/derecho se muestra independiente del tipo de cámara y los parámetros de adquisición de imágenes, y se propone como un modo más sólido de generar tanto una base de datos

normal como datos para comparación de pacientes - en los que los datos de obtención de imágenes se pueden comparar sin necesidad de factores de corrección complejos.

La evaluación visual de las imágenes con radiofármacos para el transportador de dopamina se usa generalmente para determinar si los patrones de captación cerebral son normales o anormales. La cuantificación de la captación de DaTSCAN™ en el cuerpo estriado (putamen y núcleo caudado por separado y sumados) y la comparación con valores medios obtenidos de una población normal se ha propuesto como un método más sensible y más reproducible para detectar una captación anormal (reducida) que sugiere la enfermedad de Parkinson (PD) y los síndromes parkinsonianos.

Un problema con este método es que la relación de unión al cuerpo estriado (SBR) media y los valores relacionados varían significativamente entre los tipos de cámara, e incluso entre el mismo tipo de cámara en diferentes lugares clínicos - incluso cuando se usa el mismo radiofármaco. La razón de dicha variación tan amplia aún no se comprende completamente, pero se han sugerido factores tales como el tipo de colimador y la metodología de reconstrucción de imágenes. La consecuencia es que el valor "medio" de la SBR no se puede transferir fácilmente de un lugar a otro como un comparador para el sujeto. Una base de datos normal que se construye con datos de más de un lugar muestra una dispersión muy amplia de valores para la SBR media y las regiones de interés asociadas, tales como el cuerpo estriado completo, el putamen o el núcleo caudado.

Además, la desviación estándar de la SBR "normal" incluso de un solo lugar y una sola cámara es grande - debido a la variación natural dentro de la población humana normal. Si el conjunto de datos incluye datos de múltiples cámaras/lugares, entonces la variación estadística se hace aún más amplia. El efecto es que un sujeto con por ejemplo PD precoz y un nivel relativamente bajo de captación del cuerpo estriado reducida pueden encontrarse dentro de la población aparentemente "normal" de dicho conjunto de datos (es decir, dentro de 1 a 2 desviaciones estándares del valor medio), cuando un conjunto de datos normales coherentes y estadísticamente más sólido habría marcado la desviación de la captación normal.

La presente invención se basa en un análisis de la simetría izquierda-derecha de captación del cuerpo estriado. Sorprendentemente, se ha encontrado que la simetría izquierda-derecha de dicha captación se mantiene en sujetos sanos, independientemente de la edad y el género del sujeto. Por tanto, para una población normal, la relación cuerpo estriado izquierdo:cuerpo estriado derecho (absoluta o SBR) está próxima a 1,0 con una desviación estándar baja. Se ha encontrado que esto es así incluso cuando se usan datos de imágenes de pacientes de diferentes lugares clínicos y/o diferentes sistemas de cámaras. Además, no es necesario aplicar ningún factor de corrección para diferentes cámaras empleadas en conjuntos de datos multicéntricos, ya que la simetría es "autocalibrante" para cada imagen.

En trastornos neurológicos en los que hay pérdida de función dopaminérgica, un lado suele estar más afectado que el otro y la relación izquierdo:derecho se aleja de 1,0. La comparación de la relación izquierdo:derecho con la de la población normal proporciona por tanto un modo de evaluar si un sujeto tiene una captación anormal en comparación con una población normal que sea independiente de la configuración de la cámara y del lugar. Se espera que sea especialmente valiosa en etapas precoces de dicha enfermedad, cuando se puede detectar una desviación en la relación izquierdo:derecho para el paciente en comparación con la población normal, mientras que la SBR y relaciones similares permanecen en el intervalo normal (debido a que es mucho mayor la desviación estándar de la SBR que se ha descrito antes). Se espera que esto mejore la precisión y sensibilidad y también facilite el diagnóstico precoz de la enfermedad. También permitirá una diferenciación más precoz de las enfermedades PD/PS y la demencia con cuerpos de Lewy de otros trastornos con síntomas clínicos similares, por ejemplo ET, AD, PS vascular e inducido por fármacos.

Una ventaja adicional es que cuando se comparan los valores de captación izquierdo:derecho, se pueden usar valores absolutos en lugar de comparar relaciones diámetro:fondo. Eso elimina la necesidad de cálculos más complejos y reduce la variación estadística debido a la resta de dos números, teniendo cada uno una barra de error asociada. Esto es particularmente importante con respecto a los conteos en la región de fondo/referencia. Esos conteos serán intrínsecamente bajos - por tanto, la barra de error o "ruido" es relativamente grande. Además, la SBR convencional calcula dos relaciones, así la barra de error está afectada por el cálculo. La resta de dicha cifra introduce por tanto una variación estadística. De este modo se evitan las diferencias introducidas por las variaciones en el fondo en los hemisferios izquierdo y derecho y se puede esperar una distribución incluso más estrecha de los datos normales.

Además, el método de la presente invención no requiere un análisis para realizar la comparación con pacientes/controles de la misma edad y del mismo género. Esto es debido a que la relación L/R del cuerpo estriado está próxima a 1,0 en sujetos normales, independientemente de la edad y el género. Esta es una simplificación útil. Además, mientras que el "intervalo dinámico" del diagnóstico de la SBR disminuye en pacientes de edad avanzada debido a la reducción natural de la captación por el cuerpo estriado incluso en sujetos normales, esta limitación no está presente cuando se compara la captación izquierda:derecha.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un método realizado por ordenador útil en el diagnóstico de enfermedades neurológicas, que comprende:

(i) evaluar visualmente una imagen con radiofármaco para el transportador de dopamina en una región equivalente de:

(A) la izquierda; y

(B) la derecha;

5 del cuerpo estriado del cerebro de un sujeto;

(ii) calcular la relación de la captación en la región equivalente izquierda y derecha del cuerpo estriado de la etapa (i);

(iii) comparar la relación para dicho sujeto de la etapa (ii) con una base de datos de dichas relaciones, en donde dicha base de datos contiene dichas relaciones para sujetos normales;

10 (iv) cuando la relación de la etapa (iii) está dentro del intervalo normal, dicho sujeto se clasifica como que tiene una presentación normal;

(v) cuando la relación de la etapa (iii) está fuera del intervalo normal, el paciente se clasifica como que padece una enfermedad neurológica;

15 con la condición de que dicho método excluya otros análisis para realizar la comparación con pacientes/controles de la misma edad y del mismo género.

Por el término “enfermedad neurológica” se entiende un trastorno con características patológicas que afectan la función cerebral, tal como demencia, trastornos del movimiento o trastornos inducidos por fármacos en el cuerpo humano o de mamíferos. Estos incluyen, aunque sin limitación: enfermedad de Parkinson; síndromes de Parkinson (parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal); demencia con cuerpos de Lewy (DLB); enfermedad de Alzheimer y AD-HD. El diagnóstico inequívoco de dichos trastornos durante la vida puede ser difícil, debido a los síntomas solapantes de otras enfermedades, tales como temblor hereditario, enfermedad de Alzheimer y parkinsonismo inducido por fármacos o vascular. Por tanto, sigue siendo útil entender si se ha mantenido la simetría de las regiones equivalentes izquierda y derecha del cerebro. Esto se describe con más detalle en el segundo aspecto (más adelante).

25 Por el término “sujeto” se entiende un mamífero *in vivo*, preferiblemente el cuerpo de mamífero intacto *in vivo*, y más preferiblemente un sujeto humano vivo. El término “intervalo normal” es como se define en el segundo aspecto (más adelante).

El término “radiofármaco” tiene su significado convencional y se refiere a un agente formador de imágenes en el que el resto formador de imágenes es un radioisótopo. El radiofármaco está marcado con un radioisótopo adecuado para la obtención de imágenes médicas *in vivo*. Por el término “agente formador de imágenes” se entiende un compuesto adecuado para formar imágenes del cuerpo de un mamífero. Dichos agentes formadores de imágenes están diseñados para que tengan un efecto farmacológico mínimo sobre el sujeto mamífero del que se va a obtener la imagen. Preferiblemente, el agente formador de imágenes se puede administrar al cuerpo de un mamífero de una manera mínimamente invasiva, es decir, sin un riesgo sustancial para la salud del sujeto mamífero cuando es realizado con experiencia médica profesional. Dicha administración mínimamente invasiva es preferiblemente una administración intravenosa en una vena periférica de dicho sujeto, sin necesidad de anestesia local ni general.

El término “radiofármaco para el transportador de dopamina” tiene su significado convencional en el campo de la obtención de imágenes con radiofármacos. Se refiere a un agente formador de imágenes para el sistema transportador de dopamina presináptica *in vivo*, también conocido como el sistema de recaptación de dopamina. El sistema transportador de dopamina está descrito por Elsinga *et al.* [Curr. Med. Chem., 13, 2139-2153 (2006)], así como en *Dopamine Transporters: Chemistry, Biology, and Pharmacology* [Trudell *et al.* (Eds), Wiley-Blackwell (2008)]. Los radiofármacos para el transportador de dopamina han sido revisados por Shen *et al.* [J. Biomed. Biotechnol., Article 259349 (2012)] y Wang *et al.*, J. Biomed. Biotechnol., Article 412486 (2012)].

La frase “la captación” se refiere a las emisiones radiactivas del radiofármaco dentro del sujeto. La evaluación de la captación se realiza adecuadamente usando una cámara gamma o una cámara de emisión de positrones, tal como se conoce en la técnica. En el presente método, la captación medida es preferiblemente la captación absoluta - sin que se realice una corrección del fondo o una resta del fondo. La captación se mide también para la “región equivalente” izquierda y derecha simultáneamente, y durante un período de tiempo definido - es decir, la misma hora de comienzo y hora de acabado de la adquisición.

50 Por la frase “sin corrección de fondo” se entiende que la captación absoluta en la “región equivalente” se utiliza directamente en el cálculo de la relación. Por tanto, no se realiza ninguna resta para eliminar los conteos de una región de referencia del cerebro u otros tejidos del paciente (por ejemplo, para tratar de eliminar o compensar la captación no específica). Esta es una diferencia significativa respecto a la técnica anterior, donde dicha resta es la práctica convencional.

El término “cuerpo estriado” tiene su significado convencional y se refiere a una parte subcortical del cerebro. El cuerpo estriado se divide en dos sectores: el núcleo caudado y el putamen, que están divididos por un tracto de materia blanca llamado cápsula interna.

Los términos “izquierdo” y “derecho” siguen la práctica clínica convencional y se refieren al lado izquierdo del paciente y al lado derecho del paciente, respectivamente. En la obtención de imágenes tomográficas médicas, es convencional ver imágenes bidimensionales que muestran “rodajas” horizontales de la captación del radiofármaco en varias posiciones dentro del cerebro del paciente. En las imágenes del cerebro, estas rodajas tomográficas tienen cada una un lado izquierdo y uno derecho que corresponden al lado izquierdo y derecho del sujeto y al hemisferio izquierdo y derecho del cerebro. La obtención de imágenes tomográficas del cerebro está descrita en *Functional Cerebral SPECT and PET Imaging* [Van Heertum *et al.*, (eds), 4th edition, Lippincott Williams and Wilkins (2009)] y *Neuroimaging in Dementia* [Barkhof *et al.*, Springer (2011)].

Por el término “región equivalente” se entiende una región del mismo volumen (para imágenes tridimensionales) o de la misma área (para imágenes bidimensionales), en el lado izquierdo y derecho del cerebro. Esta podría ser como un área de interés (AOI), volumen de interés (VOI) o región de interés (ROI). En la técnica se conocen programas informáticos para facilitar dicha metodología. Dichos programas informáticos están disponibles comercialmente - generalmente del proveedor comercial de la cámara gamma o la cámara de positrones. Otros de dichos programas informáticos están descritos por Tatsch *et al.* [*Quart. J. Nucl. Med.*, 56(1), 27-38 (2012)].

El tamaño de la “región equivalente” comprende el tamaño de todo el cuerpo estriado o una de sus porciones. El experto en la técnica sabrá que el mínimo de la “región equivalente” elegida estará dictado por buenas estadísticas de conteo - es decir, cuando los conteos radiactivos detectados están muy por encima del fondo general. Estos se rigen por variables tales como: la cantidad de radiactividad administrada; las características de emisión del radioisótopo; la sensibilidad de la cámara; el tiempo de adquisición, el radio de rotación de los detectores en ciertas cámaras, etc. En consecuencia, la comparación directa de las dos cifras de captación (izquierda y derecha), es representativa de la captación relativa en el cuerpo estriado izquierdo y derecho. No importa si se calcula la relación A/B (es decir, izquierda/derecha) o B/A (es decir, derecha/izquierda) - siempre que se adopte un método coherente. La relación calculada en el presente método proporciona así una medida de la asimetría izquierda/derecha en la imagen del sujeto.

Los términos “que comprende” o “comprende” tienen su significado convencional en toda esta solicitud e implican que el agente, la composición o el método deben tener las características, componentes o etapas esenciales enumerados, pero que además pueden estar otros presentes. El término “que comprende” incluye como un subconjunto preferido “que consiste esencialmente en” lo que significa que se excluyen otras características o componentes, es decir, solo están presentes los enumerados.

El método del primer aspecto se puede realizar para el mismo sujeto en una o más ocasiones, es decir, en diferentes intervalos de tiempo. Múltiples determinaciones de este tipo para el mismo sujeto permiten la monitorización longitudinal de una enfermedad neurológica, es decir, de la progresión de la enfermedad. Esto se puede realizar con o sin terapia. El primero se describe como el cuarto aspecto (más adelante).

Realizaciones preferidas.

En el método del primer aspecto, la imagen por radiofármacos se ha obtenido preferiblemente por obtención de imágenes por PET o SPECT *in vivo*. Los radiofármacos para la obtención de imágenes por PET se denominan también con frecuencia “radiotrazadores”. El radioisótopo puede ser metálico (es decir, un radiometal) o no metálico. Cuando el resto formador de imágenes es un radiometal, los radiometales adecuados pueden ser emisores de positrones, tales como ^{64}Cu , ^{48}V , ^{52}Fe , ^{55}Co , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ o ^{68}Ga ; emisores de rayos γ , tales como $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , $^{113\text{m}}\text{In}$ o ^{67}Ga . Los radiometales preferidos son $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{64}Cu , ^{68}Ga y ^{111}In . Los radiometales más preferidos son emisores de rayos γ , especialmente $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

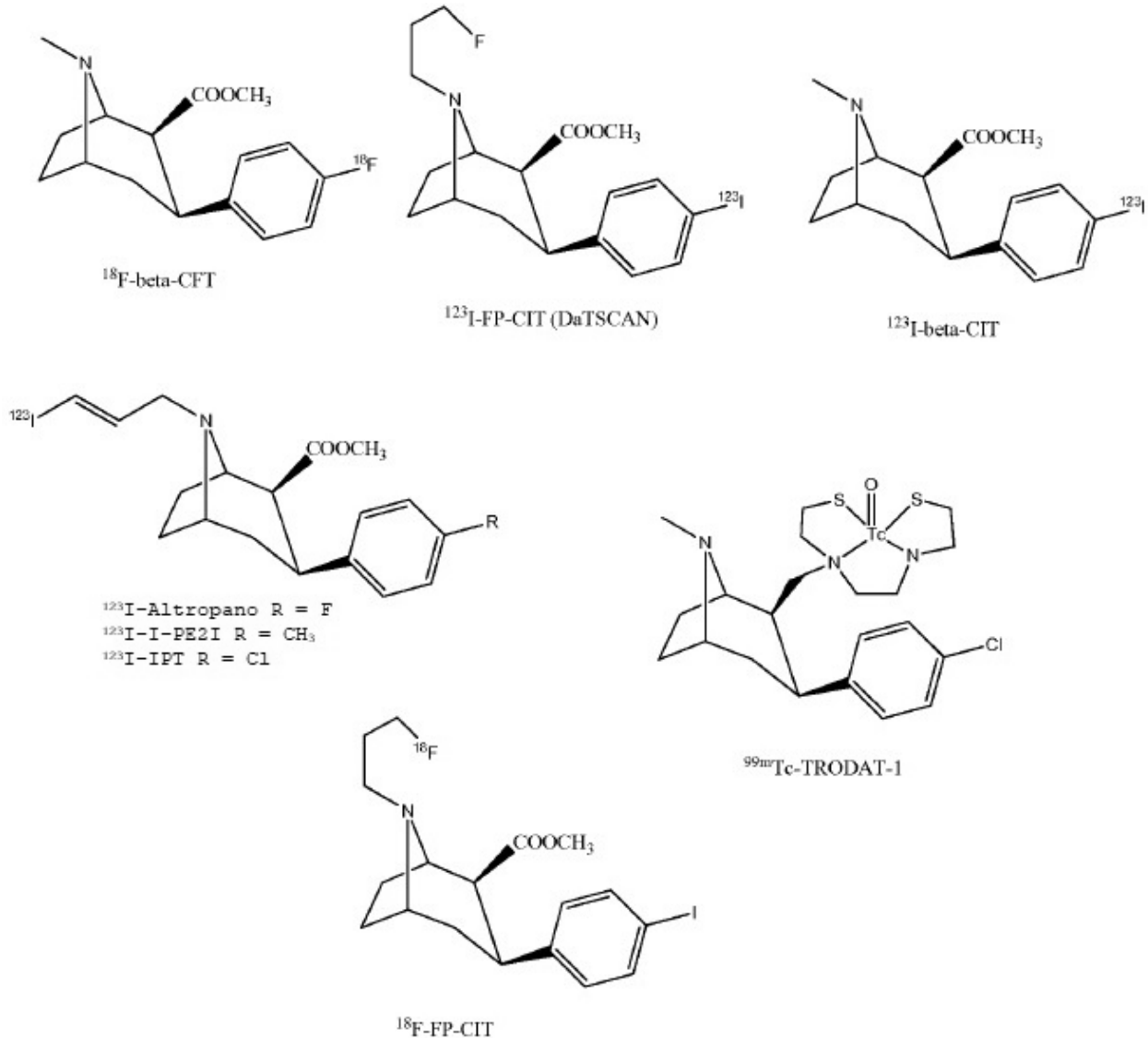
Cuando el resto formador de imágenes no es un metal, puede ser un emisor de rayos gamma o un emisor de positrones. Los radiohalógenos emisores de rayos gamma se eligen adecuadamente entre ^{123}I , ^{131}I o ^{77}Br . Un halógeno radiactivo emisor de rayos gamma preferido es ^{123}I . Cuando el resto formador de imágenes es un no metal radiactivo emisor de positrones, dichos emisores de positrones adecuados incluyen: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}F , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{124}I . Los no metales radiactivos emisores de positrones preferidos son ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F y ^{124}I , especialmente ^{11}C y ^{18}F , más especialmente ^{18}F .

El radiofármaco para el transportador de dopamina comprende preferiblemente un tropano radiomarcado y más preferiblemente comprende un 3-feniltropano. El término “tropano” tiene su significado convencional en la técnica. Los tropanos para PET han sido revisados por Riss *et al.* [*J. Lab. Comp. Radiopharm.*, 56(3-4), 149-158 (2013)] y Elsinga *et al.* [*Curr. Med. Chem.*, 13, 2139- 2153 (2006)]. Los tropanos para SPECT han sido revisados por Wang *et al.* [*J. Biomed. Biotechnol.*, Article 412486 (2012)].

El radiofármaco para el transportador de dopamina comprende preferiblemente un radioisótopo elegido entre ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para SPECT, o ^{18}F u ^{11}C para PET, más preferiblemente ^{123}I o ^{18}F . El radiofármaco para el transportador de dopamina comprende preferiblemente: ^{123}I -ioflupano (DaTSCANTM), ^{18}F -ioflupano, ^{123}I -altropano, ^{123}I -PE2I, ^{11}C -PE2I, ^{123}I -IPT, ^{123}I - β -CIT, ^{18}F - β -CFT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tecnequina. Más preferiblemente, el radiofármaco para el

transportador de dopamina comprende ^{123}I -ioflupano (DaTSCANTM), ^{18}F -ioflupano o ^{123}I -altropano, lo más preferiblemente ^{123}I -ioflupano (DaTSCANTM) o ^{123}I -altropano, siendo el ideal ^{123}I -ioflupano (DaTSCANTM).

Las estructuras de estos agentes han sido dadas por Shen *et al.* (J. Biomed. Biotechnol., Article 259349 (2012)) y se muestran en el Esquema 1 a continuación:



5

Esquema 1: agentes para el DaT basados en tropano.

La evaluación de la captación se basa preferiblemente en la captación absoluta, tal como se ha descrito anteriormente. El método del primer aspecto excluye otros análisis para realizar la comparación con pacientes/controles de la misma edad y género, o para corregir según el tipo de cámara.

10 En una imagen tomográfica, el cuerpo estriado aparece en forma de coma - con el núcleo caudado como la parte de la coma en forma de punto/bola y el putamen como la cola de la coma. En el método del primer aspecto, la región equivalente de la etapa (ii) se elige preferiblemente de:

(a) todo el cuerpo estriado;

(b) el núcleo caudado;

15 (c) el putamen; o

(d) sus combinaciones.

Lo más preferido es que la región equivalente de la etapa (ii) sea el putamen y más preferido el putamen posterior. Esto es debido a que el núcleo caudado presenta la mayor captación, incluso en pacientes con síndrome de Parkinson - mientras que la captación del putamen tiende a disminuir con la progresión de la enfermedad de Parkinson. Por tanto, es más probable que el putamen sea el primero en mostrar una captación asimétrica, en particular el putamen posterior. Por tanto, el uso de una relación izquierda/derecha basada en la captación del putamen es el indicador más sensible de la PD y puede permitir un diagnóstico precoz - antes quizás que sean evidentes los síntomas clínicos.

Lo más preferido es que la región equivalente de la etapa (ii) sea la combinación de todo lo siguiente:

- (a) todo el cuerpo estriado;
- (b) el núcleo caudado;
- (c) el putamen;
- (d) el putamen posterior.

de tal manera que se determinen las relaciones para cada una de estas regiones. Se espera que esto proporciona una información de diagnóstico más útil.

El método del primer aspecto comprende preferiblemente además uno o más de los siguientes:

- (I) calcular una relación núcleo caudado:putamen o putamen:núcleo caudado para el cuerpo estriado izquierdo y derecho por separado;
- (II) calcular una relación de unión al cuerpo estriado (SBR; como se ha definido anteriormente) para los hemisferios izquierdo y derecho;
- (III) calcular la relación de conteos en regiones equivalentes izquierda y derecha del cerebro;
- (IV) comparar las relaciones izquierda:derecha (o derecha:izquierda) obtenidas en (III) con los valores normales.

Estos datos adicionales complementan la relación de unión al cuerpo estriado y son particularmente útiles en el diagnóstico clínico adicional de pacientes en los que dicha relación puede parecer "normal", pero la asimetría en comparación con la población normal, los síntomas clínicos u otros criterios sugieren una enfermedad neurológica. Véase la descripción en el segundo aspecto (más adelante).

Los radiofármacos para el transportador de dopamina se pueden obtener de la siguiente manera. DatScan™ (¹²³I-ioflupano) está disponible comercialmente en Europa y EE. UU. en GE Healthcare. Otros agentes se pueden preparar por los métodos citados anteriormente, así como las referencias citadas por Shen *et al.* [J. Biomed. Biotechnol., Article 259349 (2012)] y Nikolaus *et al.*, [Rev. Neurosci., 18, 439 -472 (2007)].

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un radiofármaco para la unión al transportador de dopamina para uso en un método de diagnóstico que comprende administrar dicho radiofármaco a un sujeto, generar una imagen por radiofármaco del transportador de dopamina y realizar el método del primer aspecto, donde la comparación de la etapa (iii) se realiza con una base de datos de dichas relaciones, en donde dicha base de datos contiene dichas relaciones para sujetos normales; y comprendiendo además dicho método de diagnóstico:

- (iv) cuando la relación de la etapa (iii) está dentro del intervalo normal, dicho sujeto se clasifica como que tiene una presentación normal;
- (v) cuando la relación de la etapa (iii) está fuera del intervalo normal, el paciente se clasifica como que padece una enfermedad neurológica.

Las realizaciones preferidas del radiofármaco adecuado para la obtención de imágenes de la función de la dopamina presináptica en el método de diagnóstico del segundo aspecto son como se han descrito en el primer aspecto (anteriormente).

La base de datos de la etapa (iii) del segundo aspecto comprende adecuadamente la relación de la etapa (iii) para un grupo de sujetos normales, y preferiblemente comprende además dichas relaciones para pacientes que tienen una afección neurológica definida y conocida. Una ventaja importante de la presente invención es que dichas relaciones pueden ser compiladas fácilmente a partir de una serie de conjuntos de datos clínicos, incluso si se recogen en diferentes cámaras, sin la necesidad de factores de corrección. Esto facilita la compilación de un mayor conjunto de datos utilizables - lo que a su vez significa que los datos dentro de la base de datos tienen una importancia estadística más potente. La comparación de la base de datos se realiza adecuadamente utilizando el programa informático del quinto aspecto.

El término "intervalo normal" se refiere a la relación de captación del primer aspecto para los sujetos normales dentro de la base de datos. El experto habitual en la técnica puede elegir un límite de confianza adecuado, pero a menudo se selecciona un límite de confianza del 95% correspondiente a aproximadamente ± 2 desviaciones estándares de la media del intervalo normal.

- 5 Por el término "presentación normal" se entiende que la relación izquierda/derecha determinada para el sujeto sometido a diagnóstico se encuentra dentro del intervalo normal. Esto indica que, o bien el sujeto es normal, o que el paciente padece una afección neurológica que muestra un patrón simétrico. Por lo tanto, ciertas afecciones neurológicas presentan una relación izquierda/derecha del cuerpo estriado "normal", es decir, próxima a 1,0.

- 10 En el método del segundo aspecto, las enfermedades neurológicas en las que se espera que la relación izquierda/derecha de la etapa (iii) caiga fuera del intervalo normal (es decir, que muestre asimetría izquierda/derecha) son: enfermedad de Parkinson o síndromes de Parkinson, tales como la atrofia multisistémica (MSA) y parálisis supranuclear progresiva (PSP).

- 15 En el método del segundo aspecto, los ejemplos de enfermedades neurológicas en las que se espera que la relación izquierda/derecha de la etapa (iii) caiga dentro del intervalo normal (es decir, que muestren simetría izquierda/derecha) son: parkinsonismo inducido por fármacos, pseudo-parkinsonismo vascular, enfermedad de Alzheimer, temblor hereditario (ET) y DLB.

- 20 El hallazgo de una "presentación normal" se puede usar para excluir ciertas afecciones neurológicas que sí muestran una relación asimétrica, y por lo tanto diferenciar PD, MSA y PS para dichos sujetos. En combinación con los otros síntomas clínicos del sujeto, y/o otras obtenciones imágenes o pruebas médicas, esta información aún puede ser valiosa en el diagnóstico y gestión del paciente. Por lo tanto, por ejemplo Contrafatto *et al.*, han demostrado que el SAI (como se definió anteriormente) se puede usar para diferenciar la enfermedad de Parkinson del parkinsonismo vascular [Acta Neurol. Scand., 126 (1), 12-16 (2012)]. Además, para la DLB, se espera que la relación izquierda/derecha del cuerpo estriado muestre una "presentación normal", pero se espera que el análisis adicional, en particular la determinación de la SBR sea valiosa - ya que se espera que la SBR sea baja para tales sujetos. El hallazgo de una 'presentación normal' se puede poner entonces en contexto utilizando otros ensayos, tales como las etapas adicionales (I)-(IV) del primer aspecto - para intentar finalizar el diagnóstico.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un radiofármaco de unión al transportador de dopamina para usar en un método de selección o exclusión de un sujeto para una terapia particular de una enfermedad neurológica, que comprende el método de diagnóstico del segundo aspecto.

- 30 Realizaciones preferidas del radiofármaco adecuado para obtener imágenes de la función de la dopamina presináptica en el tercer aspecto, son como se describe en el primer aspecto (anteriormente). Realizaciones preferidas del método de diagnóstico en el tercer aspecto, son como se describe en el segundo aspecto (anteriormente). Realizaciones preferidas de la enfermedad neurológica en el tercer aspecto son las enfermedades descritas en el segundo aspecto que muestran asimetría izquierda/derecha, es decir, enfermedad de Parkinson o síndromes de Parkinson.

- 35 Cuando el método de diagnóstico del segundo aspecto permite un diagnóstico positivo de una enfermedad neurológica dada, entonces se selecciona para el sujeto la terapia apropiada para la enfermedad.

- 40 El tercer aspecto también incluye excluir de la terapia anti-parkinsoniana a un sujeto que se demuestre que tiene una relación L/R del cuerpo estriado aparentemente normal usando los métodos del primer o segundo aspecto. Esta exclusión es importante, ya que ayuda a evitar diagnósticos erróneos y terapias inadecuadas que no pueden beneficiar al sujeto, y solo pueden causarle daños.

- 45 El tercer aspecto incluye también no seleccionar para la terapia a un sujeto que ya se encuentra en tratamiento de una afección neurológica, cuyo curso de tratamiento/terapia existente, se considera inadecuado después de la obtención de imágenes del primer aspecto, o el diagnóstico del segundo aspecto establece que el tratamiento/terapia está mal dirigido debido a un diagnóstico erróneo previo. Esto es particularmente importante si, por ejemplo, el sujeto ha sido diagnosticado erróneamente con DP y está recibiendo medicación o terapia anti-Parkinson - pero según el (los) método(s) de la invención padece una afección diferente.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un radiofármaco de unión al transportador de dopamina para uso en un método para monitorizar la eficacia de un curso de terapia de una enfermedad neurológica de un sujeto, que comprende el método de diagnóstico del segundo aspecto.

- 50 Realizaciones preferidas del radiofármaco adecuado para obtener imágenes de la función de la dopamina presináptica en el método de monitorización del cuarto aspecto, son como se describe en el primer aspecto (anteriormente). Realizaciones preferidas del método de diagnóstico en el cuarto aspecto, son como se describe en el segundo aspecto (anteriormente). Realizaciones preferidas de la enfermedad neurológica en el cuarto aspecto son las enfermedades descritas en el segundo aspecto que muestran asimetría izquierda/derecha, es decir, enfermedad de Parkinson o síndromes de Parkinson.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un programa informático adecuado para llevar a cabo:

- (a) la etapa (i) y la etapa (ii) del método realizado por ordenador del primer aspecto; o
- (b) las etapas (i) a (v) del método de diagnóstico del segundo aspecto; o
- (c) el método de selección del tercer aspecto; o
- (d) el método de monitorización del cuarto aspecto; o

5 (e) combinaciones de uno o más de (a) a (d).

Las realizaciones preferidas del radiofármaco adecuado para obtener imágenes de la función de la dopamina presináptica en el quinto aspecto, son como se describen en el primer aspecto (anteriormente). Las realizaciones preferidas del método de diagnóstico en el quinto aspecto, son como se describe en el segundo aspecto (anteriormente).

10 El programa informático del quinto aspecto se ejecuta preferiblemente en un ordenador personal, una cámara gamma o una estación de trabajo con cámara PET.

El programa informático del quinto aspecto comprende preferiblemente la base de datos de las relaciones L/R descritas en el segundo aspecto.

15 En un sexto aspecto, la presente invención proporciona el uso del programa informático como se define en el quinto aspecto en uno o más de:

- (i) el método realizado por ordenador del primer aspecto;
- (ii) el método de diagnóstico del segundo aspecto;
- (iii) el método de selección del tercer aspecto; o
- (iv) el método de monitorización del quinto aspecto.

20 Descripción de las figuras de los dibujos.

En las Figuras 1 y 2, la línea continua muestra la media y la línea de puntos el límite de confianza del 95%.

La Figura 1 muestra la determinación de la SBR de la técnica anterior para datos de imágenes de sujetos humanos normales. Esto muestra una considerable dispersión de los valores y una variación con la edad del sujeto. La Figura 2 muestra el cálculo de la relación L/R del cuerpo estriado para el mismo conjunto de datos que la Figura 1.

25 La Figura 3 muestra los valores de unión al cuerpo estriado izquierdo y derecho del conjunto de datos normales del Ejemplo 3. Los datos del Sujeto 1 del Ejemplo 4, un paciente varón de 79 años con Parkinson basado en un diagnóstico clínico (círculo y triángulo negros, respectivamente, también marcados por las flechas) se incluyen para la comparación. El sujeto 1 es un ejemplo ilustrativo. Se puede ver que, basándose solo en la SBR, las relaciones del Sujeto 1 están dentro de los intervalos normales indicados por los rombos y cuadrados en blanco.

30 La Figura 4 muestra el índice de asimetría (o la asimetría normalizada izquierda-derecha) del conjunto de datos normales del Ejemplo 3. El sujeto 1 es un dato ilustrativo del Ejemplo 5. El dato del Sujeto 1 (véase la Figura 3; cuadrado negro, señalado con una flecha) está claramente fuera del intervalo dado por los valores normales (rombos en blanco), lo que indica una anomalía en la imagen DaTSCAN del Sujeto 1 que no sería obvia cuando solo se estudiara simplemente la relación de unión al cuerpo estriado sola como se muestra en la Figura 3.

35 La figura 5 muestra la relación de captación en el putamen posterior al núcleo caudado para el grupo normal, con datos para el Sujeto 1 superpuestos. El intervalo normal está definido por los rombos en blanco (cuerpo estriado izquierdo) y los cuadrados en blanco (cuerpo estriado derecho). Como se ve, especialmente la relación del lado derecho del putamen posterior del sujeto 1 y la relación del núcleo caudado (triángulo negro, señalado por una flecha) estaba por debajo del intervalo normal, lo que nuevamente sugiere una anomalía que no es visible cuando se estudia simplemente la unión al cuerpo estriado como en la Figura 3.

40 La invención se ilustra por los ejemplos no limitativos que se detallan a continuación. Los Ejemplos 1 y 2 son Ejemplos teóricos, mientras que los Ejemplos 2 a 5 se basan en datos clínicos.

45 El Ejemplo 1 es un Ejemplo comparativo que muestra el cálculo de la SBR utilizando datos de: (i) un intervalo de fabricantes de cámaras (Grupo A); (ii) un solo fabricante (GE; Grupo B) y (iii) un paciente. La variación en el Grupo A es tan amplia que casi no tiene valor en comparación con los datos del paciente. Incluso con el Grupo B, el intervalo normal es demasiado amplio para ser útil con fines comparativos. Esto demuestra las dificultades de la metodología actual.

El Ejemplo 2 aplica el método de la presente invención. En la población normal, para cada sujeto individual, los valores de los lados izquierdo y derecho son probablemente muy próximos: un sujeto normal con el valor del lado derecho del

cuerpo estriado = 1,78 y el valor del lado izquierdo del cuerpo estriado = 3,05 es inconcebible, incluso aunque estos representen una desviación estándar de -1 y desviación estándar de +1 de la media normal respectivamente. Los valores de los lados izquierdo y derecho, tanto alrededor de 1,78, como ambos alrededor de 3,05 son mucho más probables.

- 5 La Tabla 3 del Ejemplo 2 muestra el cálculo de las relaciones derecho:izquierdo, mostrando que la variación de la relación para la población normal es realmente mucho más estrecha que la variación de los valores absolutos y es independiente del lugar y el tipo de cámara. Por lo tanto, no es necesaria la aplicación de factores de corrección o algoritmos que compensen el tipo de cámara.

- 10 [El Ejemplo 1 muestra que la distribución "normal" para la SBR es muy amplia (RSD de 23-24%, es decir, desviación estándar relativa) y no uniforme en todos los grupos de edad. La relación SBR izquierda: SBR derecha es relativamente estrecha (RSD del 4%) y uniforme en todos los grupos de edad. La relación izquierdo:derecho de la invención es, por lo tanto, una herramienta más sensible para detectar desviaciones de la normalidad.

- 15 El Ejemplo 3 y las Figuras 3 y 4 muestran que la relación de asimetría L/R de la presente invención es estable en la cohorte de sujetos normales independientemente de la edad, mientras que el método de la SBR de la técnica anterior tiende a disminuir con la edad (desde aproximadamente 3,2 en el grupo de edad de los treinta hasta aproximadamente 2,2 en el grupo de edad de los ochenta) - lo que requiere correcciones de edad cuando se hacen comparaciones de datos.

- 20 El Ejemplo 4 muestra que, en base a la SBR solo, 17 sujetos fueron clínicamente "anormales", pero se clasificaron como normales al aplicar las reglas de la SBR de la base de datos normal. El resultado es baja sensibilidad. Solo 2 casos clínicamente normales se clasificaron erróneamente como anormales por el método de la SBR.

- 25 El Ejemplo 5 muestra que, cuando se usa el método de la presente invención, el número de casos clínicamente anormales clasificados incorrectamente se reduce de 17 a 5, es decir, 12 sujetos tuvieron una clasificación cambiada como resultado de emplear la determinación de asimetría. Esa es una mejora significativa en la correlación de las clasificaciones clínicas y de imágenes. El uso del índice de asimetría también clasifica algunos casos clínicamente "normales" como "anormales", lo que reduce la especificidad. A este respecto, el patrón clínico de la verdad no es perfecto especialmente, por ejemplo, para sujetos que pueden ser convertidos en enfermos, pero que aún no muestran ningún síntoma clínicamente anormal. Por lo tanto, es posible que el resultado anormal de DaTSCAN sea un indicador temprano precoz de un estado clínico anormal futuro, aunque estos sujetos aún no muestren ningún síntoma clínico.

Abreviaturas

- 30 AD: Enfermedad de Alzheimer;
AD-HD: Trastorno de hiperactividad por déficit de atención;
AOI: Área de interés;
DaT: Transportador de dopamina;
DLB: Demencia con cuerpos de Lewy;
35 DOPA: L-3,4-dihidroxifenilalanina;
ET: Temblor hereditario;
MSA: Atrofia multisistémica;
NDB: Base de datos normal;
PET: Tomografía por emisión de positrones;
40 PD: Enfermedad de Parkinson;
PD: Síndromes parkinsonianos;
PSP: Parálisis supranuclear progresiva (PSP);
RSD: Desviación estándar relativa, es decir, la desviación estándar expresada como un porcentaje de la media, $RSD = (SD/Media) \times 100\%$;
45 SAI: Índice de asimetría del cuerpo estriado;
SBR: Relación de unión al cuerpo estriado;
SD: Desviación estándar;

SPECT: Tomografía por emisión monofotónica

VMAT2: Tipo 2 de transportador de monoamina vesicular;

VOI: Volumen de interés.

Ejemplo 1: Relaciones de unión al cuerpo estriado: intervalo normal (Ejemplo comparativo).

- 5 La iniciativa de la Asociación Europea de Medicina Nuclear RESEARCH4LIFE® ("EARL") ha estado compilando una base de datos de imágenes de DaTSCAN de sujetos humanos normales desde 2007 (véase <http://earl.eanm.org/cms/website.php?id=en/projects/encdat.htm>). La base de datos ENCDAT incluye 150 sujetos normales - con datos de una variedad de tipos de cámaras. Se calculó la SBR para los 150 sujetos normales (Grupo A):

10
$$SBR = \frac{\text{densidad de conteo de la ROI diana} - \text{densidad de conteo de la ROI de referencia}}{\text{densidad de conteo de la ROI de referencia}}$$

donde:

SBR = relación de unión específica o relación de unión al cuerpo estriado,

ROI = región de interés.

- 15 Los datos de las imágenes del cerebro para n = 37 sujetos normales, adquiridos con cámaras GE en la base de datos ENCDAT se utilizaron para el cálculo de la SBR (Grupo B). También se muestra la SBR para un paciente ilustrativo de la base de datos ENCDAT:

Tabla 1

	SBR de cuerpo estriado derecho	SBR de cuerpo estriado izquierdo
Normal A (± 1 SD)	2,88 $\pm$ 0,65	2,88 $\pm$ 0,69
Normal B (± 1 SD)	2,41 $\pm$ 0,63	2,42 $\pm$ 0,63

- 20 La Figura 1 muestra la variación de la SBR con la edad para el grupo de pacientes normales en el conjunto de datos ENCDAT. Se muestra el intervalo de confianza del 95%, y se puede ver que es amplio.

Ejemplo 2: Relación de unión al cuerpo estriado izquierdo/derecho.

Usando el método de la presente invención, los datos del Ejemplo 1 se usaron para calcular una relación del cuerpo estriado derecho:izquierdo :

Tabla 2

	SBR derecha	SBR izquierda	Relación derecha:izquierda del cuerpo estriado
Normal (± 1 SD)	2,88 $\pm$ 0,65	2,88 $\pm$ 0,69	1,00 $\pm$ 0,04
Intervalo normal (± 1 SD)	1,78 - 3,04	1,79 - 3,05	0,96 $\pm$ 1,04

- 25 La Tabla 3 a continuación utiliza los datos la SBR para sujetos normales a partir de la base de datos ENC DAT. Se muestran tres sujetos de cada uno de cinco lugares diferentes, pero el valor medio global se basa en datos de 11 lugares:

Tabla 3

Lugar	SBR R del cuerpo estriado R	SBR L del cuerpo estriado	Relación R:L del cuerpo estriado	Relación R:L del núcleo caudado	Relación R:L del putamen	Relación R:L del putamen anterior	Relación R:L del putamen posterior
-------	-----------------------------	---------------------------	----------------------------------	---------------------------------	--------------------------	-----------------------------------	------------------------------------

1	4,93	4,79	1,03	1,01	1,04	1,01	1,11
	3,23	3,22	1,00	1,03	0,99	0,96	1,07
	3,15	3,09	1,02	1,05	1,00	1,00	0,93
2	3,29	3,25	1,01	0,98	1,03	1,03	1,03
	2,65	2,58	1,03	1,02	1,02	1,00	1,08
	3,16	3,11	1,02	0,97	1,04	1,00	1,18
3	2,74	2,60	1,05	1,05	1,05	1,00	1,18
	2,69	2,94	0,92	0,89	0,93	0,91	1,00
	1,91	1,88	1,02	1,03	1,00	0,98	1,05
4	4,06	4,03	1,01	1,05	0,98	0,97	0,99
	2,56	2,33	1,10	1,15	1,06	1,01	1,20
	3,57	3,28	1,09	1,11	1,07	1,06	1,07
5	2,70	2,62	1,03	1,07	1,00	0,99	1,02
	2,37	2,37	1,00	0,94	1,03	1,01	1,07
	2,62	2,50	1,05	1,03	1,05	1,03	1,11
Media completa	2,88	2,88	1,00	0,99	1,01	1,00	1,01
Desviación estándar completa	0,65	0,69	0,04	0,06	0,05	0,05	0,11
% de RSD completa	23%	24%	4%	6%	5%	5%	11%

donde:

Lugar 1 = Ankara Infinia; Lugar 2 = Copenhagen IRIX;

Lugar 3 = Génova Varicam; Lugar 4 = Leuven IRIX;

Lugar 5 = Londres Infinia;

5 % de RSD = desviación estándar x 100/media.

Ejemplo 3: Base de datos normal (NDB).

Se evaluaron dos bases de datos de exploraciones de sujetos humanos normales de DaTSCAN™ (GE Healthcare Ltd) utilizando:

(i) el método SBR de la técnica anterior (véase el Ejemplo 1), con la corteza occipital como región de referencia;

10 (ii) el método de relación L/R de la presente invención.

La base de datos PPMI fue de 122 sujetos (intervalo de edad 31-84; 62% hombres, 38% mujeres).

La base de datos ENCDAT fue de 122 sujetos (intervalo de edad 20-82; 52% hombres, 48% mujeres).

Se calculó el valor medio de los datos de todos los sujetos en cada década de la vida (los 20, los 30, etc.). Los resultados se muestran en las Figuras 3 y 4.

15 Ejemplo 4: Clasificación de pacientes usando NID y SBR (Ejemplo comparativo).

Los datos de dos ensayos clínicos de GE Healthcare Ltd de Datscan™:

(i) comparando PD y ET;

(ii) DP clínicamente incierta;

se analizaron en 104 pacientes en total utilizando solo el cálculo de la SBR. Cada determinación se comparó con la determinación del paciente basada en los síntomas clínicos. Los resultados se muestran en la Tabla 4:

5 **Tabla 4**

		Clínica		
		Anormal	Normal	Total
SBR	Anormal	42	2	44
	Normal	17	43	60
	Total	59	45	104

Por lo tanto, se encontró que 42 sujetos (de los 104) eran anormales tanto por los criterios de la SBR como clínicos, y 43 normales por ambos criterios. 17 sujetos fueron clasificados como clínicamente anormales, pero esos mismos sujetos fueron clasificados como normales por la SBR. Dos sujetos fueron clasificados como normales por criterios clínicos, pero esos mismos dos sujetos se encontraron anormales por la SBR.

Esto proporciona una sensibilidad del 71%, una especificidad del 96% y una precisión del 82% para la técnica SBR. Se supuso que el diagnóstico clínico era el diagnóstico "verdadero", y luego se pudo calcular la sensibilidad y la especificidad. Sensibilidad = $100 \times \text{positivos verdaderos} / (\text{positivos verdaderos} + \text{negativos falsos}) = 100 \times 42/59 = 71\%$. Especificidad = $100 \times \text{Negativos verdaderos} / (\text{Negativos verdaderos} + \text{positivos falsos}) = 100 \times 43/45 = 96\%$. Precisión = $100 \times (\text{Positivos verdaderos} + \text{Negativos verdaderos}) / \text{Población} = 100 \times (42 + 43)/104 = 82\%$.

Ejemplo 5: Clasificación de pacientes usando NID y la relación L/R

El conjunto de datos de los 104 pacientes del Ejemplo 4 se analizó utilizando la SBR junto con la asimetría L/R de la presente invención. Los resultados se dan en la Tabla 5:

Tabla 5

		Clínica		
		Anormal	Normal	Total
SBR +	Anormal	54	11	65
Asimetría	Normal	5	34	39
	Total	59	45	104

Esto proporciona una sensibilidad del 92%, una especificidad del 76% y una precisión del 85% para la SBR más asimetría.

REIVINDICACIONES

1. Un método realizado por ordenador útil en el diagnóstico de enfermedades neurológicas, que comprende:

(i) evaluar visualmente una imagen con radiofármaco para el transportador de dopamina en una región equivalente de:

5 (A) la izquierda; y

(B) la derecha;

del cuerpo estriado del cerebro de un sujeto;

(ii) calcular la relación de la captación en la región equivalente izquierda y derecha del cuerpo estriado de la etapa (i);

10 (iii) comparar la relación para dicho sujeto de la etapa (ii) con una base de datos de dichas relaciones, en donde dicha base de datos contiene dichas relaciones para sujetos normales;

(iv) cuando la relación de la etapa (iii) está dentro del intervalo normal, dicho sujeto se clasifica como que tiene una presentación normal;

15 (v) cuando la relación de la etapa (iii) está fuera del intervalo normal, el paciente se clasifica como que padece una enfermedad neurológica;

con la condición de que dicho método excluya otros análisis para realizar la comparación con pacientes/controles de la misma edad y del mismo género.

20 2. El método de la reivindicación 1, en donde el radiofármaco para el transportador de dopamina comprende un tropano, y se elige entre: ^{123}I -ioflupano, ^{18}F -ioflupano, ^{123}I -altropano, ^{123}I -PE2I, ^{11}C -PE2I, ^{123}I -IPT, ^{123}I - β -CIT, ^{18}F - β -CFT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - TRODAT o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tecnequina.

3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde se sospecha que la enfermedad neurológica es la enfermedad de Parkinson, síndromes de Parkinson o la demencia con cuerpos de Lewy.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la región equivalente de la etapa (ii) se elige entre:

25 (a) todo el cuerpo estriado;

(b) el núcleo caudado;

(c) el putamen; o

(d) sus combinaciones

30 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la imagen del radiofármaco para el transportador de dopamina se ha obtenido por obtención tomográfica de imágenes.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además uno o más de lo siguiente:

(I) calcular una relación núcleo caudado:putamen o putamen:núcleo caudado para el cuerpo estriado izquierdo y derecho por separado;

35 (II) calcular una relación de unión al cuerpo estriado (SBR; como se ha definido anteriormente) para los hemisferios izquierdo y derecho;

(III) calcular la relación de conteos en regiones equivalentes izquierda y derecha del cerebro; y

(IV) comparar las relaciones izquierda:derecha (o derecha:izquierda) obtenidas en (III) con los valores normales.

40 7. Un radiofármaco de unión al transportador de dopamina para uso en un método de diagnóstico que comprende administrar dicho radiofármaco a un sujeto, generar una imagen con el radiofármaco para el transportador de dopamina y llevar a cabo el método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la comparación de la etapa (iii) es con una base de datos de dichas relaciones, en donde dicha base de datos contiene dichas relaciones para sujetos normales;

comprendiendo dicho método de diagnóstico, además:

45 (iv) cuando la relación de la etapa (iii) está dentro del intervalo normal, dicho sujeto se clasifica como que tiene una presentación normal;

- (v) cuando la relación de la etapa (iii) está fuera del intervalo normal, el paciente se clasifica como que padece una enfermedad neurológica.
- 5 8. Un radiofármaco que se une al transportador de dopamina para uso en un método de selección o exclusión de un sujeto para una terapia particular de una enfermedad neurológica, que comprende el método de diagnóstico como se define en la reivindicación 7.
9. Un radiofármaco que se une al transportador de dopamina para uso en un método para monitorizar la eficacia de un curso de terapia de una enfermedad neurológica de un sujeto, que comprende el método de diagnóstico como se define en la reivindicación 7.
10. Un programa informático adecuado para llevar a cabo:
- 10 (a) las etapas (i) y (ii) del método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; o
- (b) las etapas (i) a (v) del método de diagnóstico tal como se define en la reivindicación 7; o
- (c) el método de selección como se define en la reivindicación 8; o
- (d) el método de monitorización como se define en la reivindicación 9; o
- (e) combinaciones de una o más de (a) a (d).
- 15 11. El programa informático de la reivindicación 10, que se realiza en un ordenador personal, una cámara gamma o una cámara PET.
12. El programa informático de la reivindicación 10 u 11, que comprende además la base de datos de relaciones que se define en la reivindicación 7.
13. El uso del programa informático que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 en uno o más de:
- 20 (i) el método que se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6;
- (ii) el método de diagnóstico que se define en la reivindicación 7;
- (iii) el método de selección que se define en la reivindicación 8;
- (iv) el método de monitorización que se define en la reivindicación 9.

Figura 1: Relación SBR (Técnica anterior)

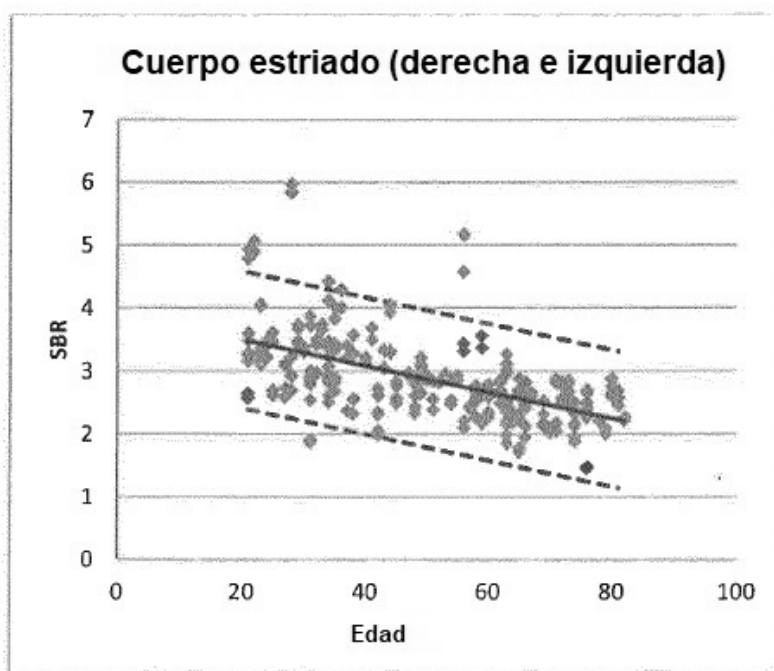


Figura 2: Relación R/L del cuerpo estriado

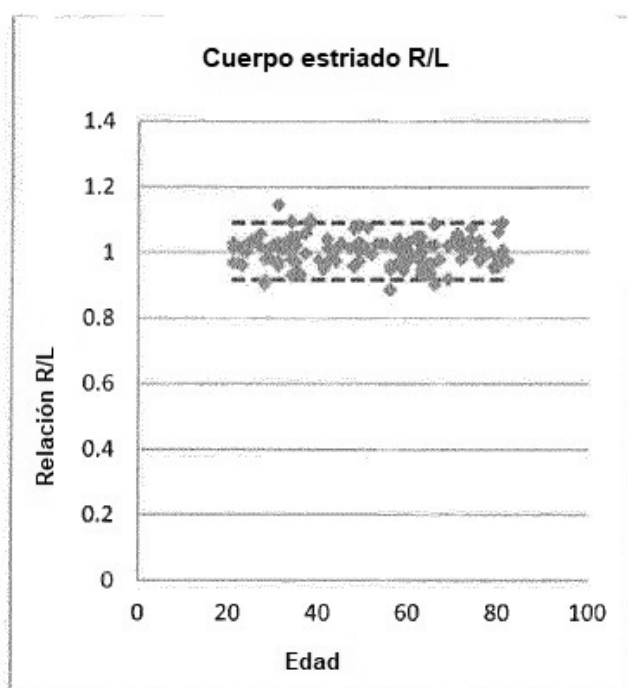


Figura 3: Valores de unión al cuerpo estriado izquierdo y derecho frente a edad

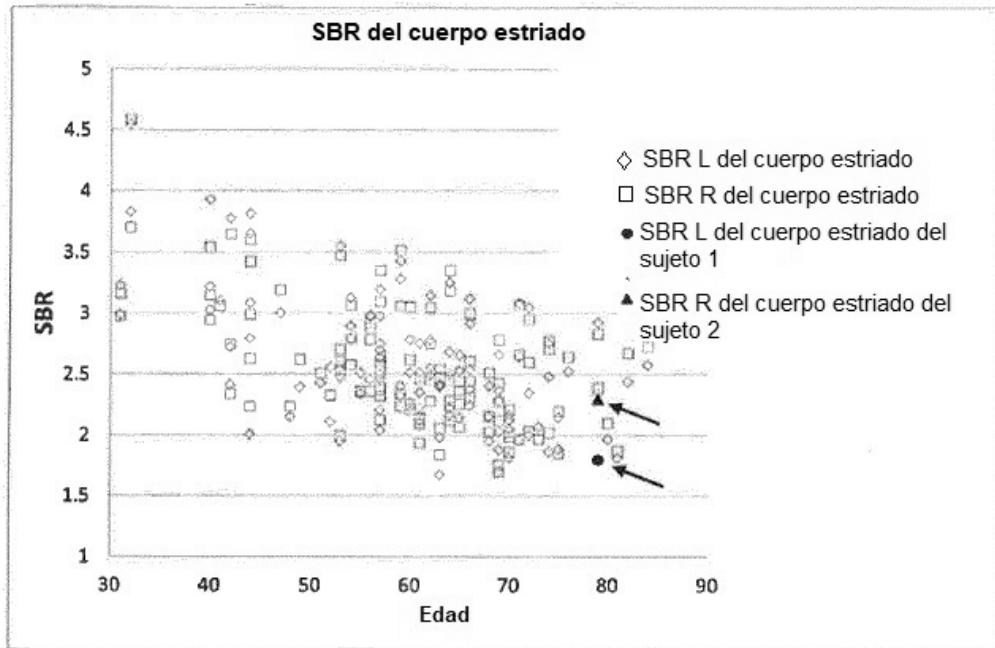


Figura 4: Índice de asimetría frente a edad

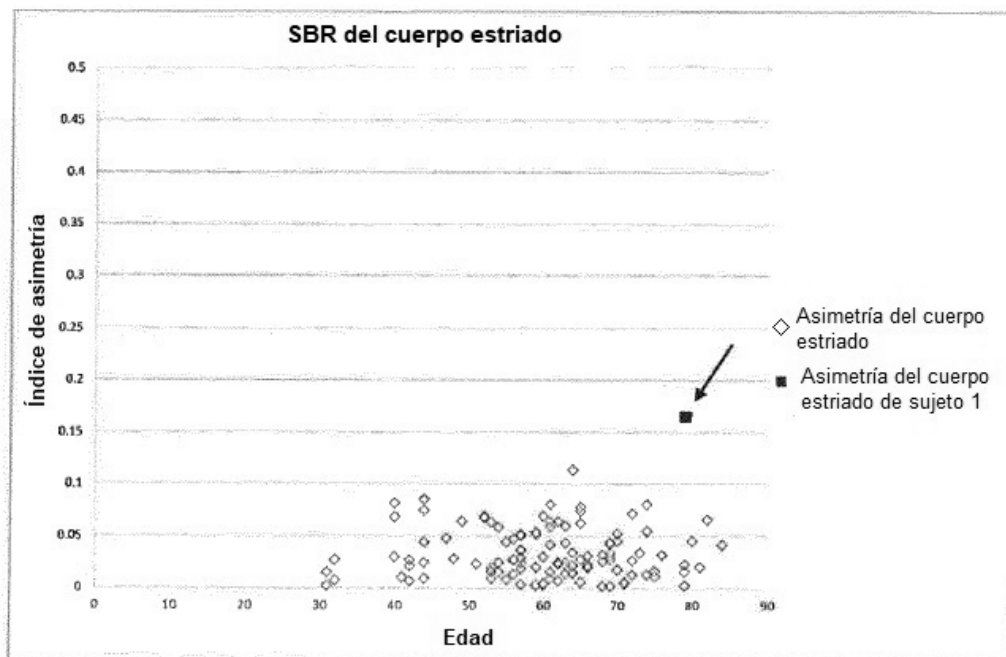


Figura 5: Relación putamen a núcleo caudado frente a edad

