



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA

TÍTULO DE LA TESIS:

Comparación entre flujo sanguíneo cerebral regional y metabolismo de glucosa cerebral en el envejecimiento normal y en el deterioro cognitivo patológico

Tesis presentada para optar al Título de Magister de la Universidad de Buenos Aires en Física Médica.

Nombre y apellido del maestrando: ING. GERMÁN A. FALASCO

Directora: DRA. SILVIA E. VAZQUEZ

Codirector: DR. JORGE CALVAR

Lugar de trabajo: Instituto Fleni, Ruta 9 km. 52.5, Escobar.

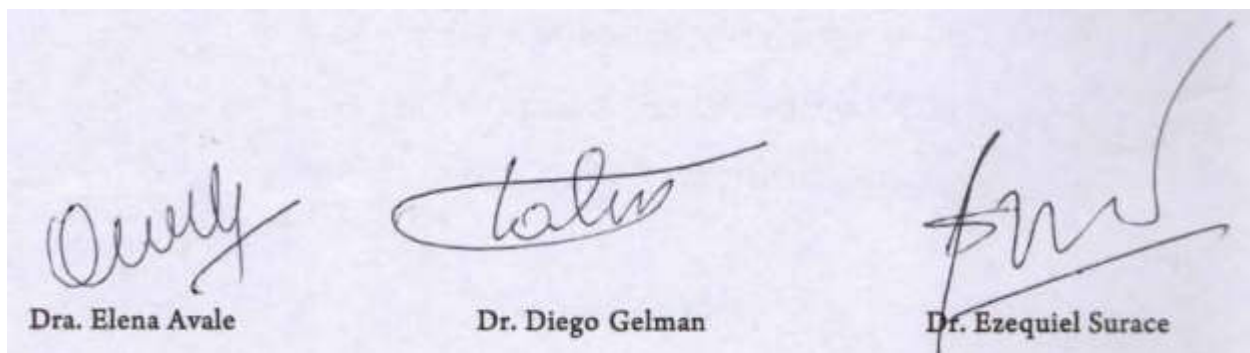
Fecha de presentación del ejemplar: 8 de julio de 2022.

Fecha de defensa: 19 de diciembre de 2022.

FIRMA DEL MAESTRANDO

Buenos Aires, 19 de diciembre de 2022.

Jurado:



The image shows three handwritten signatures in cursive script, each with a printed name below it. The first signature is for Dra. Elena Avale, the second is for Dr. Diego Gelman, and the third is for Dr. Ezequiel Surace.

Dra. Elena Avale

Dr. Diego Gelman

Dr. Ezequiel Surace

A Guido, Juan Martín y Catalina.

La vida está llena de abstracciones y la única manera de entenderla es a través de la intuición. Intuición es ver la solución: verla, saberla. Es la unión de la emoción y el intelecto.

David Lynch. Atrapa el pez dorado.

Contenidos

Agradecimientos	p. 5
Abreviaturas	p. 6
Resumen	p. 8
<i>Abstract</i>	p. 9
Objetivos	p. 10
<i>Introducción</i>	p. 11
Capítulo 1: PET en la enfermedad de Alzheimer	p. 18
Capítulo 2: Tomografía por emisión de positrones	p. 25
Capítulo 3: Modelos compartimentales	p.42
Capítulo 4: Procesamiento espacial de imágenes	p. 55
Capítulo 5: Materiales y métodos	p. 64
Capítulo 6: Resultados	p. 75
Conclusiones	p. 86
Anexo 1: Atlas de regiones neuronales.	P. 91
Anexo 2: Cuantificación de PIB-R1, FDG y A β -PIB en VOIS DKT.	P. 92

Agradecimientos

A la Dra. Silvia Vazquez por dirigirme en esta tesis, cubriendo con creces todas las responsabilidades asumidas, guiándome y acompañándome con el rigor y la honestidad intelectual que la caracterizan.

A todas las personas que trabajan en los laboratorios Ciclotrón-Radiofarmacia e Imágenes Moleculares PET de Fleni.

Al amigo y compañero de ruta Leandro Urrutia, por las charlas y las discusiones acerca de los métodos de análisis utilizados en este trabajo.

Al equipo de trabajo del Centro Uruguayo de Imágenes Moleculares (CUDIM), en especial a los doctores Andrés Damián, Nicolás Niell, Graciela Lago y Henry Engler.

Al grupo de Neurología Cognitiva de Fleni, en especial al Dr. Patricio Chrem y el Dr. Ricardo Allegri.

A Catalina por acompañarme siempre.

Abreviaturas

11C: Carbono-11.

18F: Flúor-18.

APOE: Apolipoproteína e4.

AUC: *Área under curve*.

BOLD: *blood oxygenation level dependent*.

Cg: Sustancia gris de cerebelo.

Cx: Corteza total.

DCL: Deterioro cognitivo leve.

DCLpp: Deterioro cognitivo leve PIB+.

DCPpn: Deterioro cognitivo leve PIB-.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

EOAD: *Early onset Alzheimer's disease*.

EOB: *End of Bombardment*.

ePIB: Early PIB.

FDG: [18F]-FDG.

fMRI: Resonancia magnética funcional.

FRTM: *Full reference tissue model*.

FSCr: Flujo sanguíneo cerebral regional.

FWHM: *Full Width at Half Maximun*.

IM: Información mutua.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LOAD: *Late onset Alzheimer's disease*.

MBq: Mega Becquerels.

mCi: mili Curie.

MeV: Mega electrón volt.

MNI: *Montreal Neurological Institute.*

NEC: *Noise equivalent count rate.*

nFDG: FDG normalizada a regresión de PIB-R1.

NIA-AA: Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer.

ON: Óxido nítrico.

PCA: Análisis de componente principales.

PET: *Positron Emission Tomography.*

PIB-: PIB negativo.

PIB: Compuesto Pittsburgh B.

PIB+: PIB positivo.

PIB-R1: FSCr medido con [11C]-PIB en el modelo de compartimentos (K1 normalizado a señal en Cg).

PMT: Tubos fotomultiplicadores.

px: Paciente.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

ROC: *Receiver operating characteristic*

SDC: Suma de las diferencias cuadráticas

SNC: Sistema nervioso central

SRTM: *Simplified reference tissue model.*

SVM: *Support vector machine.*

SyN: *Symmetric normalization.*

TFP: Tasa falsos positivos.

TOF: *Time of flight.*

TVP: Tasa verdaderos positivos.

VOI: *Volumen of interest.*

VOIS: Volúmenes de interés.

El flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) se encuentra normalmente acoplado a la actividad neuronal. Este proceso permite al cerebro optimizar el abastecimiento energético en condiciones de reposo y frente a un incremento en la actividad neuronal. A pesar de que en condiciones fisiológicas en la corteza cerebral estos procesos se encuentran estrechamente relacionados, en el envejecimiento normal y en ciertas situaciones fisiopatológicas pueden existir desacoples que determinen patrones diferentes de afectación.

En esta tesis, se realizó una comparación cuantitativa entre el FSCr y el metabolismo de la glucosa, medido con tomografía por emisión de positrones (PET), utilizando [11C]-PIB en su medición temprana para la cuantificación del FSCr (PIB-R1) y tardía para el depósito de β -amiloide ($A\beta$ -PIB); y FDG para el metabolismo, en controles normales (NC: 22 sujetos; re: 73 ± 5.9 años), en sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL: 37 pacientes; re: 70 ± 7.2 años) y enfermedad de Alzheimer (EA: 36 pacientes; re: 69.8 ± 8 años). Estos grupos fueron también estudiados dividiéndose en: DCL en PIB+ y PIB- de acuerdo al $A\beta$ -PIB; y EA en LOAD y EOAD (*late y early onset*) según la edad de comienzo de la manifestación clínica.

En un análisis grupal a nivel de *voxel*, se caracterizaron las regiones de desacople entre FSCr y metabolismo en las categorías del espectro cognitivo estudiado, pudiendo identificarse diferentes patrones e intensidades en las regiones: cíngulo anterior y medio, frontal y temporal superior en CN y DCLpn; y cíngulo posterior, precúneo, parietal y temporal inferior en DCLpp, LOAD y EOAD.

Se cuantificó el desacople de las variables apareadas, utilizando la diferencia normalizada y scores calculados con análisis de componentes principales (PCA) en todas las regiones cerebrales corticales y subcorticales (*VOIS-wise*). Se evaluó el valor diagnóstico de estas variables con *machine learning* (algoritmo SVM). Utilizando el desacople, caracterizado con PCA, se mejoró la precisión de clasificación del 63% al 82%. Para comparar el poder diagnóstico en cada categoría, se analizó el AUC (*area under curve*) en las curvas ROC, obteniendo una mejora significativa cuando se calcula el desacople con PCA ($AUC_{CN}: 1$, $AUC_{DCLpn}: 0.941$, $AUC_{DCLpp}: 0.926$, $AUC_{LOAD}: 0.93$ y $AUC_{EOAD}: 0.949$) *versus* con las mediciones de FSCr y metabolismo ($AUC_{CN}: 0.99$, $AUC_{DCLpn}: 0.92$, $AUC_{DCLpp}: 0.83$, $AUC_{LOAD}: 0.68$ y $AUC_{EOAD}: 0.87$).

Con este trabajo se pretende generar conocimiento acerca de los procesos que subyacen a las alteraciones del FSCr y el consumo metabólico de glucosa en el envejecimiento normal y en enfermedades neurodegenerativas, con una potencial proyección en aplicaciones clínicas de estudios de imágenes moleculares en esta población de pacientes.

Abstract

Regional cerebral blood flow (rCBF) is normally coupled to neuronal activity. This process allows the brain to optimize its energy supply in resting conditions and in the face of an increase in neuronal activity. Despite the fact that under physiological conditions in the cerebral cortex these processes are related, in normal aging and in certain pathophysiological situations there may be uncoupling that determines different patterns of affectation.

In this thesis, a quantitative comparison was made between rCBF and glucose metabolism, measured with positron emission tomography (PET), using [11C]-PIB in its early measurement for the quantification of rCBF (PIB-R1) and late for the deposition of β -amyloid ($A\beta$ -PIB); and FDG for metabolism, in normal controls (NC: 22 subjects; re: 73 ± 5.9 years), in subjects with mild cognitive impairment (MCI: 37 patients; re: 70 ± 7.2 years) and Alzheimer's disease (AD: 36 patients; re: 69.8 ± 8 years). These groups were also studied by dividing them into: MCI in PIB+ and PIB- according to $A\beta$ -PIB; and AD in LOAD and EOAD (late and early onset) according to the age of onset of the clinical manifestation.

In a voxel-level group analysis, the decoupling regions between rCBF and movement were characterized in the categories of the studied cognitive spectrum, being able to identify different patterns and intensities in the regions: anterior and middle cingulum, frontal and superior temporal in NC and MCI_{pn}; and posterior cingulum, precuneus, parietal and inferior temporal in MCI_{pp}, LOAD and EOAD.

Decoupling of paired variables was quantified using normalized difference and principal component analysis (PCA) scores across all cortical and subcortical brain regions (VOIS-wise). The diagnostic value of these variables was evaluated with machine learning (SVM algorithm). Using the decoupling, characterized with PCA, the classification accuracy was improved from 63% to 82%. To compare the diagnostic power in each category, the AUC (area under curve) in the ROC curves was analyzed, obtaining a significant improvement when the decoupling with PCA is calculated (AUC_{CN} : 1, $AUC_{MCI_{pn}}$: 0.941, $AUC_{MCI_{pp}}$: 0.926, AUC_{LOAD} : 0.93 and AUC_{EOAD} : 0.949) versus measurements of rCBF and metabolism (AUC_{CN} : 0.99, $AUC_{MCI_{pn}}$: 0.92, $AUC_{MCI_{pp}}$: 0.83, AUC_{LOAD} : 0.68, and AUC_{EOAD} : 0.87).

This work aims to generate knowledge about the processes that underlie alterations in rCBF and metabolic glucose consumption in normal aging and in neurodegenerative diseases, with a potential projection in clinical applications of molecular imaging studies in this patient population.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo fue evaluar el desacople entre el FSCr y metabolismo cerebral de la glucosa, medidos utilizando PET con ^{11}C -PIB en su adquisición temprana y FDG respectivamente, en la vejez normal y en pacientes con EA o con probabilidad de desarrollar alguna patología relacionada al deterioro cognitivo.

Los objetivos particulares fueron:

1. Comparar las distribuciones características de FSCr, metabolismo y depósito de β -amiloide en los grupos estudiados.
2. Evaluar, mediante estadística grupal, las diferencias paramétricas del desacople entre FSCr y metabolismo en controles normales, en pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) y enfermedad de Alzheimer (EA).
3. Desarrollar un método para cuantificar individualmente las regiones de desacople entre FSCr y metabolismo
4. Evaluar la capacidad diagnóstica y la precisión de clasificación del desacople calculado individualmente, en cada categoría diagnóstica dentro del espectro cognitivo estudiado.

Las necesidades energéticas del sistema nervioso central (SNC) involucran todo mecanismo de comunicación neuronal, desde la actividad eléctrica en sí misma (por ejemplo la restauración del movimiento de iones producto de potenciales de acción, la producción de neurotransmisores, los mecanismos de homeostasis, etc.) hasta las modificaciones morfológicas neuronales inducidas por plasticidad. Para satisfacer estas necesidades, las neuronas deben incorporar glucosa del medio extracelular, pues no poseen mecanismos de reservas. En los últimos años, se ha incrementado sustancialmente el interés en el estudio del consumo energético cerebral y su relación con la actividad neuronal, gracias al gran desarrollo de técnicas funcionales de imágenes.

El principio central que subyace en todas las técnicas de imágenes funcionales, es que los cambios locales en la actividad del cerebro pueden ser visualizados monitoreando modificaciones del flujo sanguíneo y del metabolismo energético que está asociado a la actividad de circuitos neuronales específicos. Así, mediante la técnica de imágenes PET, se puede medir el flujo sanguíneo cerebral regional, el consumo de glucosa o el consumo de oxígeno, mientras que mediante resonancia magnética funcional (fMRI), puede medirse el grado del nivel de oxigenación sanguínea a través de la señal BOLD (del inglés: *blood oxygenation level dependent*). Se asume que los cambios detectados con técnicas de imágenes representan requerimientos energéticos asociados a la función sináptica. De hecho, tanto las imágenes con [O15]-H₂O en PET como BOLD con fMRI no detectan la actividad sináptica directamente, pero sí miden señales que reflejan un consumo energético estímulo-dependiente.

PET es una técnica que permite evidenciar en imágenes, distintos procesos fisiológicos y patológicos *in-vivo*. Se basa en la detección de la distribución espacial de un radiotrazador emisor de positrones en imágenes tridimensionales.

En la actualidad el diagnóstico de demencias consiste en una caracterización clínica, una evaluación psicométrica, y un criterio clínico estandarizado. Existe una baja especificidad en los criterios clínicos de los tres tipos principales de demencias degenerativas: enfermedad de Alzheimer (EA), demencia de cuerpo de Lewy y demencia frontotemporal. La diferenciación diagnóstica es particularmente difícil en los casos con deterioro cognitivo mínimo. Las imágenes de PET se han vuelto una herramienta fundamental en la evaluación de demencias. La cuantificación del metabolismo cerebral regional medido con [18F]-FDG es el método de PET más utilizado en la evaluación de demencias. Las imágenes de [18F]-FDG permiten evaluar neurodegeneración, y esto es útil para determinar, si el paciente tiene un problema cerebral subyacente, diferenciar el tipo de demencia, identificar anomalías cerebrales en pacientes con deterioro cognitivo mínimo y predecir la tasa de progresión

de demencia. FDG-PET identifica patrones característicos de cambios metabólicos cerebrales regionales en la EA, demencia de cuerpo de Lewy, demencia frontotemporal y demencia vascular.

El desarrollo de PET de amiloide ha marcado un salto cualitativo en la valoración de los pacientes con EA. La potencialidad de evidenciar las placas de amiloide en etapas tempranas de la enfermedad es una ventaja en el diseño de estudios que evalúan estrategias terapéuticas novedosas para atacar la progresión de la neurodegeneración. El compuesto Pittsburgh B marcado con carbono-11 (11C) ([11C]-PIB) es un derivado lipofílico de las tioflavinas T que atraviesa la barrera hematoencefálica y se une con gran afinidad y especificidad a las placas de amiloide (Klunk et al., 2004). El [11C]-PIB es un trazador de probada eficacia para evidenciar las placas de amiloide y es hasta el momento el trazador más ampliamente estudiado en este campo (Engler, 2006; Shokouhi, 2014). La imagen PET con trazadores de β -amiloide ha mostrado recientemente, rendimientos diagnósticos incluso superiores a los encontrados para otras técnicas de imagen funcional en la diferenciación de pacientes con EA de sujetos sanos, y en la predicción de la conversión a EA en pacientes con deterioro cognitivo leve (Frisoni, 2013). La imagen de amiloide ha probado ser una herramienta de gran utilidad para la valoración de los pacientes con EA.

En los primeros estudios con [11C]-PIB (Klunk et al., 2004) se evidenció que la suma de las imágenes correspondientes a los primeros 6 minutos de las adquisiciones dinámicas generan imágenes “similares” a las del metabolismo cerebral obtenidas con [18F]-FDG. Se observó que las imágenes tempranas de los estudios [11C]-PIB (ePIB: *del inglés early PIB*) presentan una correlación positiva con el flujo sanguíneo cerebral (FSCr). Se utilizaron modelos compartimentales cinéticos con un compartimiento reversible y uno irreversible para investigar la acumulación neta de [11C]-PIB (Kacc) y el flujo unidireccional (K1) a través de la barrera hematoencefálica en controles normales y en pacientes con EA (Blomquist et al., 2008).

Se demostró que la constante K1 representa la extracción de [11C]-PIB en corteza reflejando el FSCr (R1 considerando este parámetro normalizado a la señal en cerebelo: PIB-R1). Varios grupos han confirmado la utilización de las imágenes de ePIB como medida del FSCr regional (Forsberg, Engler, Blomquist, Långström y Nordberg, 2012; Meyer et al., 2011; Sojkova, Goh, Bilgel, Landman, Yang, Zhou, An, Beason-Held, Kraut y Wong, 2015). Recientemente Chen y colaboradores compararon las imágenes de ePIB y las obtenidas a partir de estudios PET con 15O-H₂O (consideradas como el “*gold standard*” para la medición *in-vivo* del FSCr), y se evidenció una buena correlación entre el FSCr y las imágenes de ePIB en controles normales y en pacientes con EA (Chen et al., 2015). Estos hallazgos confirman que el [11C]-PIB en su ingreso al cerebro permite determinar la tasa de transporte sanguíneo del lecho vascular hacia la corteza cerebral como una medida del FSCr.

Determinando los patrones de alteración regional del metabolismo con [18F]-FDG y de retención anormal de trazadores específicos a diferentes características patológicas, se puede obtener información complementaria para el diagnóstico de demencias.

El FSCr se encuentra normalmente acoplado a la actividad neuronal a través de un proceso denominado acoplamiento neurovascular. Este proceso, permite al cerebro optimizar el abastecimiento energético al tejido en condiciones de reposo y frente a un incremento en la actividad neuronal.

Además, dado que los requerimientos energéticos del SNC son excesivamente altos en comparación con otros tejidos, el sistema vascular debe estar rigurosamente controlado para suplir las necesidades regionales de sustratos energéticos, necesarios para su funcionamiento. La actividad neuronal aumenta la demanda y el consumo de glucosa, que abastece al cerebro por el flujo sanguíneo y el transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica. La actividad neuronal y la actividad astrocitaria también se encuentran íntimamente acopladas, en un proceso que se denomina acoplamiento neurometabólico. A pesar de que el cerebro representa solo el 2% del peso corporal, utiliza aproximadamente el 20% de oxígeno y glucosa, 10 veces más de lo esperable en relación a su peso.

A pesar, de que el acoplamiento neurovascular ha sido muy investigado durante las últimas décadas, todavía no se comprenden cabalmente los procesos que subyacen a este mecanismo. Entre las vías de señalización identificadas, se reconoce a la del glutamato, pero se acepta que varias vías de señalización se encuentran probablemente involucradas y que los mecanismos pueden ser diferentes en distintas regiones del cerebro, reflejando mecanismos específicos en las redes neuronales regionales. Entre las múltiples moléculas que participarían en la regulación del acoplamiento neurovascular se encuentra al Óxido Nítrico (ON), un neurotransmisor difusible con conocidos efectos sobre la neurovasculatura. El ON jugaría un rol importante en estos mecanismos de acoplamiento, particularmente en el hipocampo y en el cerebelo.

A pesar que el metabolismo y el FSCr se encuentran estrechamente relacionados en condiciones fisiológicas, en ciertas situaciones patológicas y en el envejecimiento normal, puede existir un desacople entre estos determinando diferentes patrones de afectación. Esto sugiere la existencia de una regulación de la actividad ligada a ambos parámetros, que implica que pueden estar acoplados bajo ciertas condiciones, pero se pueden desacoplar en condiciones fisiopatológicas particulares o bien por manipulación farmacológica selectiva. No obstante, aún existen cuestiones no resueltas en referencia a esta asunción, tales como cuáles son los mecanismos que relacionan esta dupla y cuál es el componente específico que dispara las respuestas metabólicas y de flujo sanguíneo.

Actualmente se acepta que el envejecimiento del cerebro y las enfermedades neurodegenerativas asociadas a la edad, como la enfermedad de Alzheimer, comparten alteraciones histológicas y fisiopatológicas que pueden llevar a un deterioro de las funciones cognitivas.

El proceso de envejecimiento normal en el cerebro determina cambios estructurales y funcionales que han sido evidenciados por distintos métodos de imágenes. Si bien algunos de estos cambios afectan globalmente a todo el cerebro (como la disminución del consumo global metabólico de glucosa cerebral con el progreso de los años en la edad adulta), existen alteraciones funcionales regionales que predominan en ciertas regiones corticales y respetan a otras.

Tanto el FSC absoluto como el acoplamiento neurovascular se alteran en el envejecimiento y en pacientes con EA. Varios grupos han descripto una correlación negativa entre el FSC global y la edad. En este sentido, Bentourkia y colaboradores describieron las diferencias en el metabolismo cerebral de la glucosa y en el FSC entre sujetos normales jóvenes (26 ± 6 años) y adultos (65 ± 6 años). Estos investigadores encontraron diferencias en el efecto de la edad sobre el metabolismo de la glucosa y el FSC. Se evidenció que la región con mayor afectación del FSCr entre estas edades fue la corteza frontal, y la que presentó mayor alteración del metabolismo cerebral fue el estriado. Las regiones con menores diferencias en el FSCr y en el metabolismo fueron la corteza visual primaria y el cerebelo respectivamente. Estos resultados evidencian que los patrones de afectación del FSCr y metabolismo pueden ser distintos, reflejando respuestas fisiológicas regionales diferentes de acuerdo al proceso que se evalúe.

Se ha evidenciado además que la hipoperfusión cerebral puede ser una condición preclínica y uno de los predictores más certeros para el desarrollo de EA. El péptido β -amiloide, que se encuentra característicamente en el cerebro de pacientes con EA, puede jugar un rol importante en las alteraciones cerebrovasculares dado que altera el mecanismo fisiológico que regula el FSCr. En la EA existe una alteración de la respuesta vasodilatadora, que afecta fuertemente al acoplamiento neurovascular.

Distintas condiciones patológicas, como el depósito del péptido β -amiloide en el cerebro, podrían determinar respuestas metabólicas y de FSCr distintas.

Si bien existen escasos estudios que comparan directamente el FSCr y metabolismo cerebral en pacientes con distintas condiciones patológicas, todavía es necesario determinar estas diferencias en poblaciones de pacientes con distintas enfermedades neurodegenerativas.

Comprender las demandas energéticas del cerebro y los mecanismos de cómo se suplen esas demandas puede ayudar a diagnosticar, diseñar tratamientos, evaluar su evolución y encontrar indicadores pronósticos de diversas patologías.

En la presente tesis, se realiza un estudio comparativo del FSCr y del metabolismo cerebral, medidos secuencialmente en los mismos sujetos, para investigar cómo varía la relación de estas variables con el envejecimiento normal y el deterioro cognitivo patológico en la EA. Además de la comparación grupal entre las diferentes categorías diagnósticas, en este trabajo se realizó un análisis individual en la cuantificación apareada del desacople entre ambas medidas, y se analizó el poder de clasificación de esta nueva variable.

La tesis se divide en 6 capítulos, incluyendo inicialmente un marco teórico en el que se abarcan los temas de: *imágenes PET en la EA*, *tecnología PET*, *modelos compartimentales* y *procesamiento espacial de imágenes*, que cubren gran parte de los contenidos específicos utilizados en los métodos de este trabajo. Luego en el marco de la metodología científica, se agregan *materiales y métodos*, *resultados* y *conclusiones*.

Bibliografía: *Introducción*

Blomquist, G., Engler, H., Nordberg, A., Ringheim, A., Wall, A., Forsberg, A., Långström, B. (2008). Unidirectional Influx and Net Accumulation of PIB. *The Open Neuroimaging Journal*, 2, 114–125. <http://doi.org/10.2174/1874440000802010114>.

Bentourkia M , Bol A, Ivanoiu A, Labar D, Sibomana M, Coppens A, Michel C , Cosnard G, De Volder AG. Comparison of regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the normal brain: effect of aging, *J Neurol Sci.*, 2000, vol. 181 (pg. 19-28).

Chaves, H., Bergamo, Y., Paz, S., Sanchez, F., & Vazquez, S. (2015). Sphenoid wing meningioma behavior on 11C-PiB and 18F-FDG PET. *Clin NuclMed*, 40(1), e81–2.

Falasco Germán, Damian Andres, Urrutia Leandro, Niell Nicolás, Lago Graciela, Bérnago Yanina, Chrem Patricio, Quagliata Adriana, Bentancourt Cecilia, Calandri Ismael, Cordero Ismael, Magdalena Ponce de León, Contreras Valeria, Viviana Feuerstein, Dansilio Sergio, Allegri Ricardo, Engler Henry, Vazquez Silvia. Connectivity and Patterns of Regional Cerebral Blood Flow, Cerebral Glucose Uptake, and A β -Amyloid Deposition in Alzheimer's Disease (Early and Late-Onset) Compared to Normal Ageing. *Curr Alzheimer Res.* 2021;18(8):646-655. doi: 10.2174/156720501866621116095035. PMID: 34784866.

Chen, Y., Rosario, B., Mowrey, W., Laymon, C., Lu, X., Lopez, O., ... JC, P. (2015). Relative 11C-PiB Delivery as a Proxy of Relative CBF: Quantitative Evaluation Using Single-Session 15O-Water and 11C-PiB PET. *Jorunalof Nuclear Medicine*, 56(8), 1199–205. <http://doi.org/10.2967/jnumed.114.152405>

Clark, D. G., Charuvastra, A., Miller, B. L., Shapira, J. S., & Mendez, M. F. (2005). Fluent versus nonfluent primary progressive aphasia: A comparison of clinical and functional neuroimaging features. *Brain and Language*, 94(1), 54–60. <http://doi.org/10.1016/j.bandl.2004.11.007>

Forsberg, A., Engler, H., Blomquist, G., Långström, B., & Nordberg, A. (2012). The use of PIB-PET as a dual pathological and functional biomarker in AD. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1822(3), 380–385. <http://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.11.006>

Gietl, A., Warnock, G., Riese, F., Kälin, A., Saake, A., Gruber, E., ... Hock, C. (2015). Regional cerebral blood flow estimated by early PiB uptake is reduced in mild cognitive impairment and associated with age in an amyloid-dependent manner. *Neurobiol Aging*, 36(4), 1619–28.

Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., ... Miller, B. L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 55(3), 335–346. <http://doi.org/10.1002/ana.10825>

- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., ... Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76, 1006–1014. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
- Harris, J. M., Gall, C., Thompson, J. C., Richardson, A. M. T., Neary, D., Plessis, D. Du, ... Jones, M. (2013). Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*, 81(21), 1832–1839. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436070.28137.7b>
- Jordi A. Matías-Guiu, María Nieves Cabrera-Martín, María Jesús Pérez-Castejón, Teresa Moreno-Ramos, Cristina Rodríguez-Rey, Rocío García-Ramos, Aida Ortega-Candil, Marta Fernandez-Matarrubia, Celia Oreja-Guevara Carreras, J. M.-G. (2015). Visual and statistical analysis of 18F-FDG PET in primary progressive aphasia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42, 916–927.
- Josephs, K. A., Duffy, J. R., Fossett, T. R., Strand, E. A., Claassen, D. O., Whitwell, J. L., & Peller, P. J. (2010). Fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in progressive apraxia of speech and primary progressive aphasia variants. *Archives of Neurology*, 67(5), 596–605. <http://doi.org/10.1001/archneurol.2010.78>
- Josephs, K. A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Vemuri, P., Senjem, M. L., ... Whitwell, J. L. (2014). Progranulin-associated PiB-negative logopenic primary progressive aphasia. *Journal of Neurology*, 261(3), 604–614. <http://doi.org/10.1007/s00415-014-7243-9>
- Jung, Y., Duffy, J. R., & Josephs, K. A. (2013). Primary progressive aphasia and apraxia of speech. *Seminars in Neurology*, 33(4), 342–347. <http://doi.org/10.1055/s-0033-1359317>
- Kirshner, H. S. (2010). Frontotemporal dementia and primary progressive aphasia: An update. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. <http://doi.org/10.1007/s11910-010-0145-z>
- Kirshner, H. S. (2012). Primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: Brief history, recent evidence. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(6), 709–714. <http://doi.org/10.1007/s11910-012-0307-2>
- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., ... Långström, B. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology*, 55(3), 306–319. <http://doi.org/10.1002/ana.20009>
- Laforce, R., Tosun, D., Ghosh, P., Lehmann, M., Madison, C. M., Weiner, M. W., ... Rabinovici, G. D. (2014). Parallel ICA of FDG-PET and PiB-PET in three conditions with underlying Alzheimer's pathology. *NeuroImage: Clinical*, 4, 508–516. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.005>
- Lopresti, B. J., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Hoge, J. A., Ziolkowski, S. K., Lu, X., ... Price, J. C. (2005). Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: A comparative

analysis. *Journal of Nuclear Medicine*, 46(12), 1959–1972. Retrieved from <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-33644876596&partnerID=tZOtx3y1>

Mesulam, M.-M. (2003). Primary progressive aphasia--a language-based dementia. *The New England Journal of Medicine*, 349, 1535–1542. <http://doi.org/10.1056/NEJMra022435>

Meyer, P. T., Hellwig, S., Amtage, F., Rottenburger, C., Sahm, U., Reuland, P., ... Hüll, M. (2011). Dual-biomarker imaging of regional cerebral amyloid load and neuronal activity in dementia with PET and 11C-labeled Pittsburgh compound B. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 52(3), 393–400. <http://doi.org/10.2967/jnumed.110.083683>

Pernecky, R., Diehl-Schmid, J., Pohl, C., Drzezga, A., & Kurz, A. (2007). Non-fluent progressive aphasia: Cerebral metabolic patterns and brain reserve. *Brain Research*, 1133(1), 178–185. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.054>

Rabinovici, G. D., Jagust, W. J., Furst, A. J., Ogar, J. M., Racine, C. A., Mormino, E. C., ... Gorno-Tempini, M. L. (2008). A β amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 64(4), 388–401. <http://doi.org/10.1002/ana.21451>

Russo, M. J., Gustafson, D., Vázquez, S., Surace, E., Guinjoan, S., Allegri, R. F., ... Riudavets, M. (2014). Creation of the Argentina-Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Alzheimer's and Dementia*, 10(1 SUPPL.). <http://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.09.015>

Schöll, M., Damián, A., & Engler, H. (2014). Fluorodeoxyglucose PET in Neurology and Psychiatry. *PET Clinics*.

Sojkova J, Goh J, Bilgel M, Landman B, Yang X, Zhou Y, An Y, Beason-Held LL, Kraut MA, Wong DF, R. S. (2015). Voxel-wise Relationships Between Distribution Volume Ratio and Cerebral Blood Flow: Implications for Analysis of β -Amyloid Images. *Journal of Nuclear Medicine*, 56(7), 1042–7. <http://doi.org/10.2967/jnumed.114.151480>

Taswell, C., Villemagne, V., Yates, P., Shimada, H., Leyton, C., Ballard, K., ... CC2, R. (2015). FDG-PET improves diagnosis in patients presenting with focal onset dementias. *J Nucl Med*.

Whitwell, J., Duffy, J., Strand, E., Machulda, M., Senjem, M., Schwarz, C., ... KA, J. (2015). Clinical and neuroimaging biomarkers of amyloid-negative logopenic primary progressive aphasia. *Brain Lang.*, 142, 45–53.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA), la forma más común de demencia, es una enfermedad compleja caracterizada por una acumulación de placas de β -amiloide y ovillos neurofibrilares compuesto de fibrillas de amiloide tau, asociadas con la pérdida de sinapsis y la neurodegeneración, que conduce al deterioro de la memoria y otros problemas cognitivos. Actualmente no existe un tratamiento conocido que frene la progresión de este trastorno. Según el Informe Mundial sobre el Alzheimer de 2014, se estima que hay 44 millones de personas en todo el mundo que viven con demencia, generando un costo total de más de 600 000 millones de dólares estadounidenses en 2010, y se espera que la incidencia de la EA en todo el mundo se triplique para 2050.

Existe una necesidad apremiante de encontrar y validar biomarcadores para predecir el deterioro clínico de esta enfermedad y para su uso como herramienta de análisis en ensayos clínicos de agentes modificadores de la enfermedad, para facilitar los estudios de fase II-III y fomentar el desarrollo de fármacos innovadores.

1.1 Modelo de la enfermedad de Alzheimer

El enfoque para comprender los eventos que ocurren en la EA se basa en modelos de la enfermedad (Hardy et al., 2002; Jack et al., 2010; Shaw et al., 2008). De acuerdo con la hipótesis $A\beta$, la EA comienza con el procesamiento anormal de la proteína transmembrana precursora de $A\beta$. La proteólisis de dominios extracelulares, causada por secretasas secuenciales de banda g, da como resultado una familia de péptidos que forman predominantemente láminas β , los β -amiloides ($A\beta$) (figura 1.1).

De estos péptidos, los más insolubles (en su mayoría $A\beta_{42}$) son propensos a la autoagregación en fibrillas que forman las placas seniles características de la patología de la EA. Posteriormente, se cree que la proteína tau asociada a los microtúbulos en las neuronas se vuelve anormalmente hiperfosforilada y forma ovillos neurofibrilares que alteran a las neuronas. Sin embargo, mediante el examen directo de cerebros humanos post mortem, Braak y Del Tredici han demostrado que la patología de tau en la corteza límbica temporal medial precede al desarrollo de depósitos de $A\beta$ con el avance de la edad en el cerebro humano.

Los procesos posteriores, como el estrés oxidativo e inflamatorio, contribuyen a la pérdida de la integridad sináptica y neuronal, y, finalmente, la pérdida de neuronas da como resultado la atrofia cerebral. Jack et al. presentaron un modelo hipotético para la dinámica de biomarcadores en la patogénesis de la EA. El modelo comienza con el depósito anormal de fibrillas de $A\beta$, como lo demuestra una caída correspondiente en los niveles de $A\beta_{42}$ soluble en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y una mayor retención del $[^{11}C]$ -PIB en la corteza. Luego, comienza a ocurrir daño neuronal,

como lo demuestran los niveles elevados de proteína tau en el LCR. Siguiendo con la disfunción sináptica, esto resulta en una disminución de la captación de FDG cortical medida con PET. A medida que avanza la degeneración neuronal, la atrofia en ciertas áreas típicas de la EA se vuelve detectable mediante RMN.

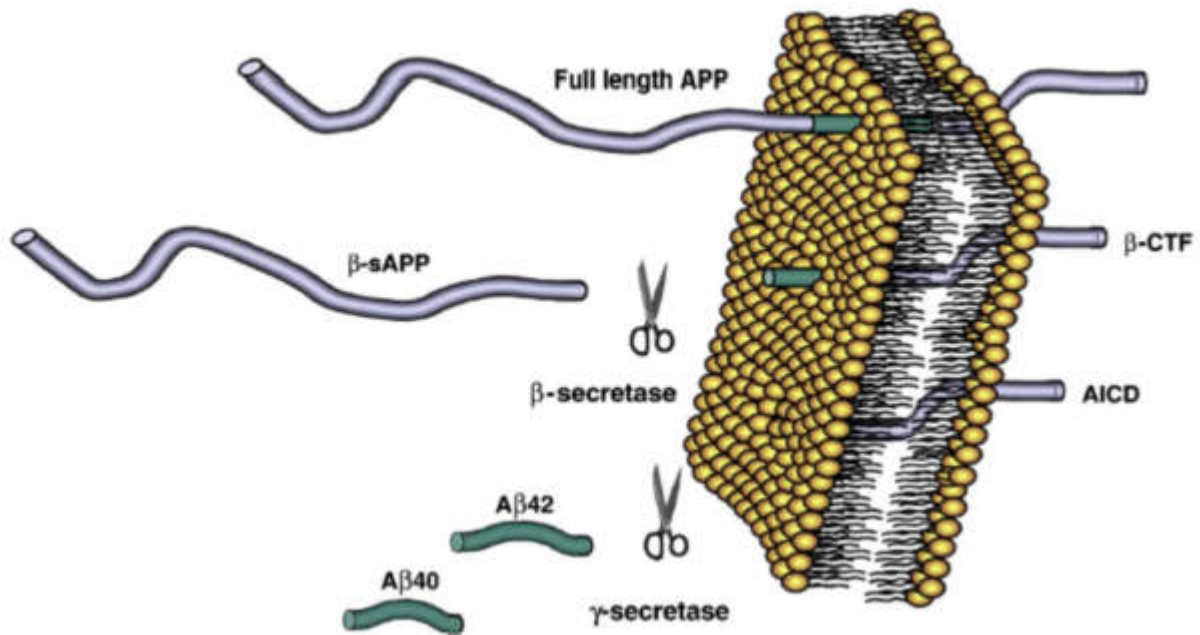


Fig. 1.1. Generación de fragmentos solubles de b-amiloide a partir de la proteína precursora de amiloide.

El modelo propuesto por Jack et al. es muy relevante y proporciona evidencia empírica para sustentarlo. En la figura 1.2 se resume la serie de eventos patológicos que conducen al deterioro cognitivo y la demencia. En el que proponen el uso de biomarcadores específicos de la EA para la estadificación de la enfermedad *in-vivo*. El modelo de enfermedad y la estadificación de biomarcadores que se muestran en esta figura incorpora los siguientes principios:

- 1- Los biomarcadores se vuelven anormales de manera ordenada temporalmente a medida que avanza la enfermedad.
- 2- Los biomarcadores de la placa Aβ son dinámicos en las primeras etapas de la enfermedad, antes de la aparición de los síntomas clínicos, y llegan a una meseta en el momento en que se presenta la enfermedad y aparecen los síntomas.
- 3- Los biomarcadores de lesión, disfunción y degeneración neuronal, son dinámicos en la enfermedad y se correlacionan con la gravedad de los síntomas clínicos.
- 4- RMN es el último biomarcador en volverse anormal; sin embargo, la RMN conserva una relación más estrecha, que otros biomarcadores, con el rendimiento cognitivo.
- 5- Ninguno de los biomarcadores es estático; las tasas de cambio en cada biomarcador varían en el tiempo siguiendo un curso de tiempo no lineal con forma sigmoidea.

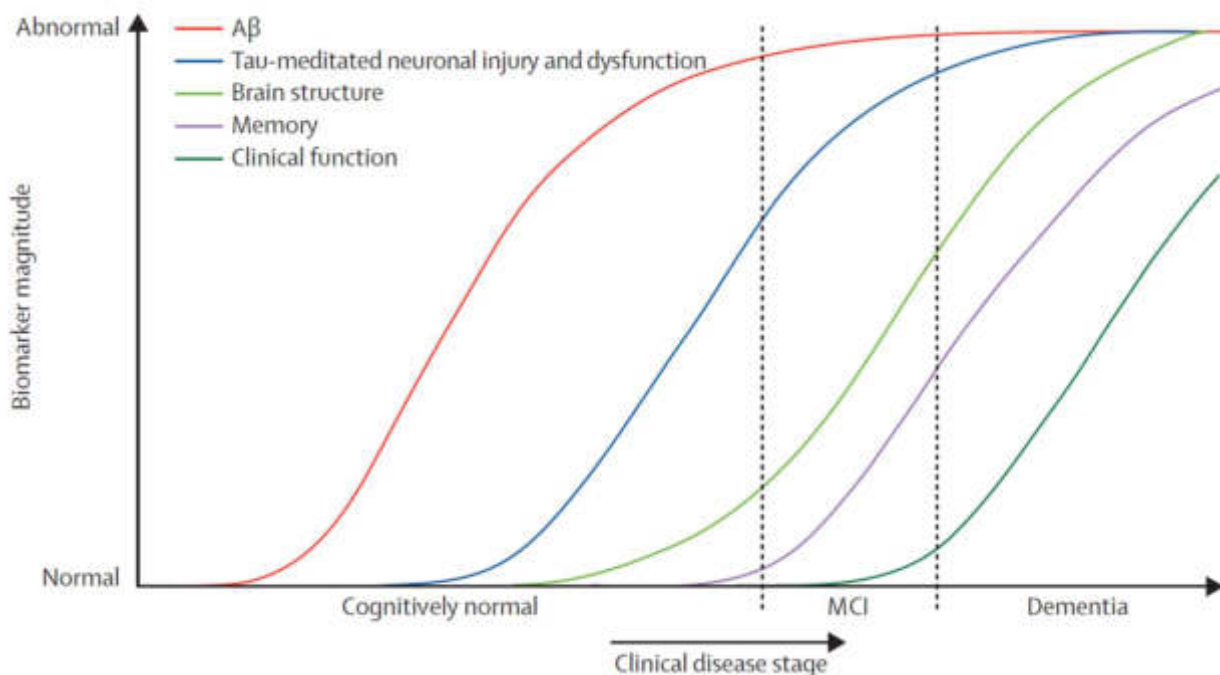


Fig. 1.2. Dinámica de los biomarcadores en la cascada patológica de la EA.

1.2 PET en la enfermedad de Alzheimer

Estudios retrospectivos han demostrado que la FDG tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 73% para predecir la patología de la EA (Silverman et al. 2001).

En las primeras etapas de la EA, la FDG ha revelado hipometabolismo en las cortezas de asociación parietotemporal, el cíngulo posterior y las regiones precúneas (Minoshima et al., 1995). Las regiones hipometabólicas se propagan a las cortezas de asociación frontal en la EA de moderada a grave, mientras que el metabolismo en el cuerpo estriado, el tálamo, las cortezas sensoriomotoras primarias, las cortezas visuales y el cerebelo se mantiene relativamente a lo largo de la progresión de la enfermedad.

En comparación con la EA de inicio tardío (LOAD), los pacientes con inicio temprano (EOAD) experimentan un mayor hipometabolismo en las cortezas cingular parietal y posterior y en las regiones precúneas, alcanzando la misma gravedad de demencia (Kim et al. 2005).

La menor captación de FDG se asocia con medidas de función cognitiva más bajas, como el mini mental (examen del estado mental: MMSE) y las pruebas de reconocimiento de palabras específicas (Landau et al., 2011). Además, se ha sugerido que el metabolismo de la glucosa es un marcador sensible para predecir el futuro deterioro cognitivo (Landau et al., 2011). También, se informó que la hipertensión en pacientes con EA se asocia con una peor función cognitiva y un hipometabolismo reducido de la glucosa en el hipocampo (Moonga et al., 2017). Hay evidencia que sugiere que los cambios en el metabolismo de la glucosa ocurren en las etapas preclínicas de la EA.

En la EA autosómica dominante, los patrones de hipometabolismo que se presentan hasta 10 años antes del inicio de los síntomas son consistentes con los patrones observados en la EA establecida (Kennedy et al., 1995; Bateman et al., 2012). También se observaron patrones similares en portadores de apolipoproteína e4 cognitivamente normales (APOE) que tienen un mayor riesgo de desarrollar EA (Langbaum et al., 2010; Knopman et al., 2014).

Los estudios de [11C]-PIB han demostrado una retención de PIB compatible con la distribución post mortem de las placas de A β (Ikonomovic et al. 2008). En la práctica clínica, el análisis cualitativo proporciona información binaria sobre la presencia o ausencia de carga amiloide cortical, con una alta sensibilidad y especificidad (Teipel et al., 2015). Estudios longitudinales han demostrado que PIB-PET es capaz de detectar la presencia de placas de β -amiloide muchos años antes del inicio de la enfermedad clínica en la EA autosómica dominante (Benzinger et al., 2013).

De acuerdo con la hipótesis de la cascada amiloide, la acumulación de A β es un proceso patológico preclínico temprano que precede al deterioro cognitivo (Jack et al., 2010). Si bien las imágenes de amiloide pueden desempeñar un papel en el diagnóstico de la EA, las imágenes de PET de amiloide no se correlacionan con el deterioro cognitivo y son débiles para monitorear la progresión una vez que se establece la EA temprana (Engler et al., 2006).

La prevalencia de patología amiloide en personas sin demencia está asociada con la edad, el genotipo APOE y la presencia de deterioro cognitivo. Además, se sugiere que hay un intervalo de 20 a 30 años entre el primer desarrollo de positividad de amiloide y el inicio de la demencia (Ossenkoppele et al., 2015; Jansen et al., 2015).

A diferencia del depósito de A β que se acumula temprano en la EA y se estabiliza al inicio de los síntomas, la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT) comienza más tarde y se propaga a lo largo del curso de la enfermedad (Serrano-Pozo et al., 2011). Además, los estudios neuropatológicos muestran que la acumulación de NFT se correlaciona con la disfunción neuronal y la progresión de los síntomas (Serrano-Pozo et al., 2011). El momento y la distribución distintos de las placas de A β y tau sugieren que se agregan de forma independiente; sin embargo, su relación patológica es compleja (Ittner y Gotz, 2011). Se plantea la hipótesis de que la patología tau está más estrechamente relacionada con la sintomatología y los patrones de hipometabolismo de la glucosa en la EA.

1.3 PET en el deterioro cognitivo leve

Al igual que muchos procesos patológicos que se originan en entornos microscópicos y son asintomáticos hasta el comienzo de la insuficiencia orgánica, es probable que el curso de la patología de la EA sea de 20 a 30 años. En la actualidad, se acepta generalmente que la patología inicial de la EA se desarrolla *in-situ* mientras el paciente es cognitivamente normal, lo que a veces se denomina “etapa preclínica”.

En algún momento, se acumula suficiente daño cerebral para dar lugar a síntomas y deterioro cognitivos. Originalmente se clasificó de varias maneras, incluso como predemencia de EA o como deterioro cognitivo leve (DCL), una condición en la que los sujetos generalmente solo tienen un deterioro leve en la memoria con preservación relativa de otros dominios cognitivos y actividades funcionales; y no cumplen los criterios para la demencia, o como el estado prodrómico de EA.

En estudios epidemiológicos con participantes de 70 a 89 años que no tenían demencia, encontraron que la prevalencia de DCL en esta población era de aproximadamente el 15%, con una proporción aproximada de 2:1 de los fenotipos amnésico y no amnésico (Roberts et al., 2008; Petersen et al., 2010). Los estudios demostraron que los pacientes con DCL progresaron a EA a una tasa anual del 10% al 15%, y que los predictores de esta conversión incluían: si el paciente era portador del alelo 34 del gen de la apolipoproteína E (APOE), gravedad clínica, atrofia cerebral, ciertos patrones de biomarcadores del LCR, patrones específicos del metabolismo de la glucosa cerebral (con FDG) y depósito de A β con [11C]-PIB.

El Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y Asociación de Alzheimer (NIA-AA) ha desarrollado criterios para DCL debido a EA, que utilizan biomarcadores para determinar la probabilidad de EA y clasificar a los pacientes en consecuencia.

Los estudios de FDG en DCL han demostrado patrones similares de compromiso cortical al de EA temprana, en la porción medial de la corteza parietal, cíngulo posterior, cortezas temporal y prefrontal (Small et al. 2008). También, con FDG se ha demostrado que los patrones de hipometabolismo en el lóbulo parietal inferior, el precúneo y el cíngulo posterior pueden predecir la conversión de DCL a EA (Yuan et al., 2009). Además, se encontró que la FDG tiene mayor precisión para predecir la conversión de DCL a EA que las imágenes estructurales de RMN (Yuan et al., 2009).

La detección de la proteína A β con PET en pacientes con DCL ha sido ampliamente investigado. Se ha demostrado que el [11C]-PIB predice el deterioro cognitivo en individuos sanos y pacientes con deterioro cognitivo leve amnésico (Okello et al., 2009; Lim et al., 2014). Además, se ha demostrado que [18F]-florbetapir predice el deterioro cognitivo durante un seguimiento de 3 años en pacientes con DCL y probable EA (Doraiswamy et al., 2014).

Se ha investigado el uso de PET como una herramienta para cuantificar la patología tau para monitorear la conversión de DCL a EA. Diferentes marcadores de tau ([18F]-THK5117, [18F]-THK5351 y [18F]-AV1451) han mostrado una mayor captación cortical en EA que en DCL, en comparación con controles normales (Harada et al., 2015). La captación se correlaciona con el deterioro cognitivo (Chien et al., 2013). Además, un estudio mostró que la señal de tau aumenta a lo largo de 18 meses en DCL y EA a medida que progresan los síntomas (Mintun et al., 2015).

Cap. 1: Bibliografia

Hardy J. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *J Alzheimers Dis* 2006;9(Suppl 3):151–3.

Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, Petersen RC, Jack C, Jagust W, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:869–77. Xi–xii.

Trojanowski JQ, Vandeerstichele H, Korecka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, et al. Update on the biomarker core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative subjects. *Alzheimers Dement* 2010;6:230–8.

Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297:353–6.

Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9:119–28.

Shaw LM. PENN biomarker core of the Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative. *Neurosignals* 2008;16:19–23.

Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 132 (Pt 5) 2009:1355–65.

Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol* 2011;121:171–81.

Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology* 2008;30:58–69.

Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology* 2010; 75:889–97.

Landau SM et al (2011) Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging* 32(7):1207–1218.

Moonga I et al (2017) Hypertension is associated with worse cognitive function and hippocampal hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 24(9):1173–1182

Kennedy AM et al (1995) Deficits in cerebral glucose metabolism demonstrated by positron emission tomography in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 186(1):17–20.

Langbaum JB et al (2010) Hypometabolism in Alzheimer-affected brain regions in cognitively healthy Latino individuals carrying the apolipoprotein E epsilon4 allele. *Arch Neurol* 67(4):462–468.

Knopman DS et al (2014) 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, aging, and apolipoprotein E genotype in cognitively normal persons. *Neurobiol Aging* 35(9):2096–2106.

Kotagal V et al (2012) Thalamic cholinergic innervation is spared in Alzheimer disease compared to parkinsonian disorders. *Neurosci Lett* 514(2):169–172.

Kreisler WC et al (2013) In vivo radioligand binding to translocator protein correlates with severity of Alzheimer's disease. *Brain* 136(Pt 7):2228–2238.

Kuhl DE et al (1996) In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 40(3):399–410.

Ikonomic MD et al (2008) Post-mortem correlates of in vivo PiBPET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 131(Pt 6):1630–1645.

Engler H et al (2006) Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 129(Pt 11):2856–2866.

Engler H et al. (2008) In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35(1):100–106.

Serrano-Pozo A et al. (2011) Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 1(1):a006189.

Chien DT et al. (2013) Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimers Dis* 34(2):457–468.

Arriagada PV et al. (1992) Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42(3 Pt 1):631–639.

Mintun MD, Pontecorvo M, Joshi A, Potential for PET imaging tau tracer 18F-AV-1451 (also known as 18F-T807) to detect neurodegenerative progression in Alzheimer's disease. *Human amyloid imaging conference book of abstracts (2015) ID: 98.*

Capítulo 2: Tomografía por emisión de positrones

Resumen

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un método para determinar procesos bioquímicos y fisiológicos *in-vivo* de manera cuantitativa, mediante la utilización de radiofármacos marcados con radionucleidos emisores de positrones tales como ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N y ^{15}O , midiendo la radiación de aniquilación utilizando una técnica de coincidencias. Esto incluye la medición de la farmacocinética de radiofármacos, comportamiento de estos marcadores en el organismo y las desviaciones de la normalidad de los procesos biológicos responsables de las enfermedades.

2.1 Introducción

La idea de la medición *in-vivo* de los procesos biológicos y/o bioquímicos ya se preveía en la década del 30, cuando se produjeron los primeros radioisótopos artificiales (los cuales decaen emitiendo radiación externamente detectable) de los principales elementos de la química orgánica: carbono, nitrógeno y oxígeno producidos en ciclotrón. Estos radionucleidos decaen por emisiones de positrones puras, y la aniquilación positrón-electrón resulta en dos “*cuantos*” gamma de 511keV con un ángulo relativo de 180° que puede ser medido en coincidencias. Esta idea de PET solo pudo ser llevada a cabo cuando los detectores inorgánicos de centelleo para la detección de radiación γ , la electrónica para la medición de coincidencias y la capacidad computacional para la adquisición de datos estuvieron disponibles. Por esta razón, PET es una técnica de imágenes *in-vivo* recientemente desarrollada.

PET utiliza principalmente radiofármacos emisores de positrones de vida media corta. Entre los más empleados están ^{11}C ($t_{1/2} = 20$ min), ^{13}N ($t_{1/2} = 10$ min), ^{15}O ($t_{1/2} = 2$ min) y ^{18}F ($t_{1/2} = 110$ min). Los elementos principales de la vida orgánica son el carbono, el oxígeno, el nitrógeno y el hidrógeno y constituyen los ladrillos de cada molécula biológica. Sin embargo, el hidrógeno no posee un isótopo radiactivo que decaiga con una emisión capaz de ser medida fuera del cuerpo humano. El isótopo del flúor posee un radio de Van der Waals similar al del oxígeno y suele utilizarse para remplazarlo. Debido a las vidas medias cortas, los radionucleidos deben ser producidos en el sitio, preferentemente con ciclotrones dedicados. En la actualidad existen diversos modelos de ciclotrones pequeños comercialmente disponibles para la producción de isótopos para aplicaciones PET. Últimamente la mayoría de los sistemas son aceleradores de ion negativo, debido a la simpleza y la eficiencia de extracción del haz. Estos sistemas se proveen con blancos para la producción de los isótopos antes mencionados. Los sistemas químicos para sintetizar las moléculas de interés se encuentran también como productos comerciales.

El estado del arte de los *scanner* PET cuenta con la compleja tecnología asociada a la detección de radiación combinada con un gran poder computacional para la adquisición y la reconstrucción de las imágenes. Los detectores básicos de un *scanner* PET moderno son bloques de BGO (bismuto-

germanato Bi₄Ge₃O₁₂) subdivididos en 8x8 subdetectores acoplados a 4 tubos fotomultiplicadores (PMT). Relacionando linealmente las señales individuales de los PMT, el subdetector que centellea puede ser identificado. Alrededor de 70 de estos bloques pueden configurarse en forma de anillo y superponiendo estos anillos en la dirección axial se puede completar un campo de adquisición de entre 15-20 cm. De esta manera, se puede resolver una adquisición de imágenes simultánea de entre 30 y 60 planos con una resolución espacial de entre 4-7 mm FWHM (del inglés *Full Width at Half Maximun*) dependiendo del diseño específico de cada *scanner*. Los anillos de subdetectores adyacentes pueden ser utilizados para aumentar la sensibilidad considerablemente cuando se adquiere en modo 3D a costas de aumentar la fracción de *scatter*. Actualmente los scanners pueden manejar alrededor de 50.000.000 de cuentas simples por segundo y aproximadamente 500.000 coincidencias por segundo. Los *scanners* PET son capaces de medir radiactividad en términos absolutos, Bq/*voxel*. Esto es posible porque la técnica basada en coincidencias puede corregir la atenuación de la radiación en la misma línea de coincidencia a partir de medir dicha atenuación para cada paciente en particular. Esta corrección se logra realizando una imagen de transmisión individual con una fuente de emisión externa. La imagen de transmisión se puede utilizar también para la corrección del *scatter* generado en el modo de adquisición 3D.

Un centro PET es un sitio donde se combina el conocimiento de la química, la medicina, la farmacia, y la física.

2.2 Producción de isótopos para PET

En el rango de energías entre 10-20 MeV se pueden producir los cuatro isótopos básicos, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O y ¹⁸F. La elección de ciclotrones por sobre aceleradores lineales se debe a que es una solución más versátil y económica. A pesar de que a mayores energías se pueden explotar mayores opciones y rendimientos, algunos fabricantes optan por bajas energías (protones de 10-11 MeV) por razones económicas.

2.2.1 Formulación general de producción

La producción de radionucleidos puede ser lograda utilizando como fuente de irradiación neutrones o partículas cargadas. La irradiación por neutrones conduce a la captura de neutrones y da como resultado nucleídos ricos en neutrones, que se realizan principalmente en reactores nucleares. La irradiación con partículas cargadas, como protones, deuterio, helio-3 o helio-4, produce reacciones de tipo (p, xn) o (p, α) dando como resultado nucleídos deficientes en neutrones. Ambos tipos de reacciones nucleares producen isótopos radiactivos que, en general, cuanto más se alejan de la línea de estabilidad, menor vida media tendrán.

La producción por partículas cargadas será gobernada por la siguiente ecuación:

$$dN_f = N_i N_t \sigma dt - \lambda N_f dt \quad \text{Ec. 2.1}$$

Donde,

N_f : número de nucleídos producidos

N_i : número de partículas incidentes

λ : cte. de decaimiento

σ : sección eficaz de la reacción nuclear

El primer término da la tasa de producción mientras que el último indica la tasa de pérdida debido al decaimiento. La integración de la ecuación 2.1 nos da:

$$N_f(t) = N_i N_t \sigma (1 - e^{-\lambda t}) / \lambda \quad \text{Ec. 2.2}$$

Donde,

$$N_i = i / Z_i e$$

i : corriente del haz

Z_i : carga de la partícula incidente

e : carga elemental

$$N_f = m N_A / m$$

m : peso en g/cm²

M : peso molecular

N_A : número de Avogadro

Ya que σ es una función de la energía:

$$dN_f(t, E) = \frac{N_A i}{Z_i e M} \frac{dm}{dE} (1 - e^{-\lambda t}) / \lambda \sigma(E) dE \quad \text{Ec. 2.3}$$

Con $\frac{dE}{dm} = \frac{dE}{d(\rho x)}$: poder de frenamiento (Bethe).

La integración sobre el rango de energía de interés da:

$$N_f(t, E) = \frac{N_A i (1 - e^{-\lambda t})}{Z_i e M \lambda} f\left(\frac{dE}{d(\rho x)}\right)^{-1} \sigma(E) dE \quad \text{Ec. 2.4}$$

Así, el rendimiento de producción dependerá del tiempo, la corriente y la energía del haz incidente. En general, irradiaciones de más de dos vidas medias no son productivas. Para la producción de radionucleidos se requieren aceleradores con altas corrientes y tamaño del haz.

Luego de la irradiación, la ley que gobierna es la de decaimiento radiactivo:

$$N_f(t) = N_f(EOB) e^{-\lambda(t-EOB)} \quad \text{Ec. 2.5}$$

Donde EOB: tiempo a fin de bombardeo (del inglés: *End of Bombardment*).

Para que la reacción nuclear alcance un alto rendimiento, se requiere una gran sección eficaz en la sustancia blanco y un bajo poder de frenamiento entre los materiales constitutivos del blanco y las partículas incidentes.

Las funciones de excitación de una determinada reacción nuclear dan la sección eficaz en función de la energía. En la figura 2.1 se puede ver la función de excitación para la reacción nuclear $^{18}\text{O}(n, p)^{18}\text{F}$.

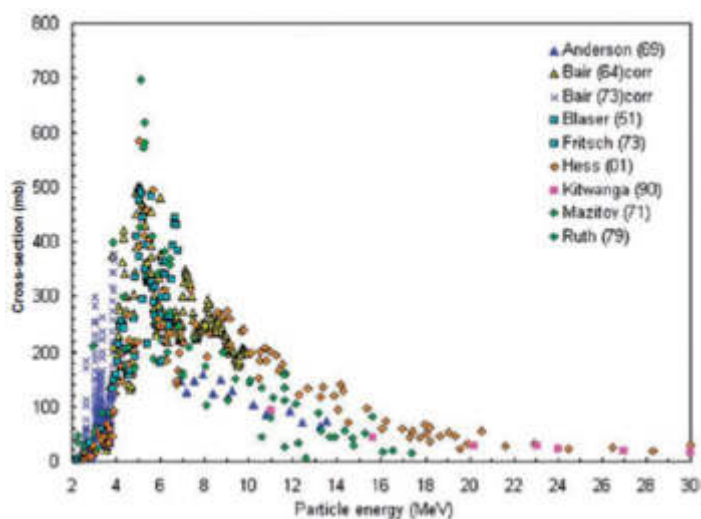


Fig. 2.1. Función de excitación de $^{18}\text{O}(n, p)^{18}\text{F}$.

2.3 Aceleradores y actividad específica

La energía requerida para reacciones del tipo (p, xn) sigue la regla: $7+10 \cdot xn$ MeV, con xn el número de neutrones que serán eliminados o evaporados. Para la producción de radionucleidos la calidad del haz (dE/E) no es tan importante. El área del haz no debe ser tan pequeña para evitar problemas de fundido o evaporación en el blanco, por la densidad de energía; se utilizan áreas de haz del orden del cm^2 . Los blancos se pueden instalar dentro o fuera del ciclotrón. Los blancos internos alcanzan mejores rendimientos. En ciclotrones de ion negativo, la eficiencia de extracción del haz es cercana al 100% debido al efecto de “quitado” de los electrones.

El transporte de la sustancia irradiada hacia la posición de síntesis deseada se realiza conduciendo el gas, en el caso de blancos gaseosos, o presurizando con helio a través de un fino conducto en el caso de blancos líquidos. Cuando el material irradiado es un sólido, son utilizados sistemas de transporte mecánicos o neumáticos.

2.4 Sistemas de blancos

El radionucleido producido puede obtenerse solo en formas químicas simples. Irradiar estructuras químicas complejas es problemático debido a que las grandes energías depositadas en los materiales del blanco pueden dañar la estructura química de grandes moléculas. Las reacciones nucleares generadas por irradiación requieren energías del orden de los mega electrón-volt (MeV), mientras que las uniones químicas y moleculares se encuentran en el orden de los electrón-volt (eV).

Los materiales irradiados en los target, se pueden encontrar en los estados de segregación gaseoso, líquido y sólido. Un problema general de los blancos es la refrigeración de la energía disipada. Por ejemplo, para la producción de ^{11}C irradiando con protones a 15 MeV, con una corriente de haz de 30 μA , se generan 450 Watts. Uno de los parámetros críticos de la vida útil de los blancos es la densidad de potencia (W/cm^2), la cual depende de la superficie del haz. Generalmente se aumenta esta superficie

en orden de disminuir la densidad de potencia. La refrigeración se realiza con circuitos cerrados de agua y helio. Agua en el cuerpo del blanco y helio en las láminas de entrada del haz. La energía perdida en estas láminas debe ser tan pequeña como sea constructivamente posible. Las propiedades mecánicas de las láminas deben soportar la alta presión del interior del blanco y tener una buena conductividad térmica. La pérdida de energía en el blanco se debe optimizar basándose en la función de excitación.

Todos los materiales que pueden ser irradiados deben ser seleccionados en orden de minimizar la producción de radionucleidos de vida media larga. Materiales como aluminio, titanio y niobio son los preferidos. Por el contrario, los aceros inoxidable y el hierro, son evitados por los productos de vida media larga generados por la activación. Las láminas de ingreso del haz al blanco deben ser muy delgadas (8-25 μm), por esto se utilizan materiales como havar o titanio para soportar las cargas térmicas y mecánicas. Los productos de activación de dichas láminas son inevitables y producen residuos variados y de vida media larga. La utilización de helio para la refrigeración de dichas láminas es muy eficiente.

2.5 Producción de ^{18}F

La producción más utilizada de ^{18}F es mediante la reacción nuclear $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$. Generalmente dicha reacción se realiza utilizando blancos líquidos (2-5 ml) en que la sustancia blanco es H_2^{18}O (agua enriquecida). El ^{18}F generado queda, en forma de ion en el agua del medio irradiado. Una vez separado este ion del agua, se puede utilizar la forma química del ^{18}F para la síntesis de moléculas. Existen otros métodos para la producción de ^{18}F en blanco gaseoso, utilizando la reacción nuclear $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$.

2.5.1 Producción de ^{11}C

La reacción nuclear más utilizada para la producción de ^{11}C es $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$. La sustancia blanco es nitrógeno gaseoso mezclado con oxígeno al 5%: $\text{N}_2(99.9999\%) + \text{O}_2(2\%)$, la presión dependerá del ciclotrón y la energía, pero generalmente se presuriza entre 7-10 bar. Los productos primarios son radicales de ^{11}CN , ^{11}CO y $^{11}\text{CO}_2$. De acuerdo a la forma química deseada, cada producto puede ser extraído utilizando diferentes estrategias de filtros y trampas.

2.6 Radiofármacos

El radiofármaco más utilizado en centros PET es el 2- ^{18}F -2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG). Al ser un análogo a la D-glucosa, puede ser utilizado para la cuantificación de metabolismo. Las principales aplicaciones se encuentran en oncología, neurología y cardiología.

Existen miles de radiofármacos desarrollados, los más populares son los que se listan a continuación:

[^{18}F]-FDG: Análogo de la glucosa. Oncología, neurología y cardiología.

H_2 [^{15}O]: Agua. Estudios funcionales de cerebro.

[^{11}C]-O: Estudios funcionales de cerebro.

[^{11}C]-Metionina: Síntesis proteica.

[^{11}C]-Tirosina: Síntesis proteica.

[^{18}F]-Timidina: Aminoácido para cuantificar síntesis de ADN.

[13N]H₃: Amonio para estudios de flujo sanguíneo en corazón.

[11C]-Raclopride: Sistema dopaminérgico de receptores, enfermedad de Parkinson.

[18F]-DOPA: Sistema dopaminérgico de receptores, enfermedad de Parkinson.

[11C]-Acetato: Estudios cardiológicos.

[11C]-PIB: Pittsburgh compound B. Marcador de amiloide, enfermedad de Alzheimer, demencias.

2.7 *Scanner* PET

2.7.1 Decaimiento de radionucleidos deficientes en neutrones

Hay dos posibilidades de decaimiento para los núcleos deficientes en neutrones: emisión de un positrón o captura electrónica.

Emisión de un positrón: $p \rightarrow n + \beta + \nu$

Captura electrónica: $p + e \rightarrow n + \nu$

La condición energética para la emisión de un positrón debe satisfacer:

$$Q(\beta^+) = M(A, Z + 1)c^2 - M(A, Z)c^2 - 2m_0c^2 + I \quad \text{Ec. 2.6}$$

El decaimiento por emisión de un positrón solo es posible si hay disponible una energía de $2m_0c^2$ (1022 keV) o mayor; si esto no ocurre, la captura electrónica será el evento de prevalencia.

Con la emisión del positrón, se obedecen dos leyes de conservación:

- i) La conservación de energía (1022 keV disponibles).
- ii) La conservación del momento.

El positrón es desacelerado en los tejidos, y al final de su recorrido se forma un positronio, que es similar a un átomo de hidrógeno, constituido por un electrón y un positrón. Positrón y electrón son antipartículas, y por lo tanto, dicha unión terminará en una aniquilación. En promedio, la vida media del positronio es de 8 ns. La aniquilación puede generar 2, 3 o 4 cuantos de energía. En mayor abundancia (99,7%) se generarán 2 cuantos de energía a 180° (fwhm aprox.: 0,5°).

2.7.2 Imágenes

En la medicina nuclear convencional, las cámaras gamma consisten en cristales de INa, de espesores de 3/8" o 1/2", con tubos fotomultiplicadores (PMT) por detrás y colimadores al frente para que sea posible la formación de la imagen. La posición del centelleo se calcula de acuerdo a las ecuaciones 2.7 y 2.8.

$$X = \sum PX(i) L(i) / \sum L(i) \quad \text{Ec. 2.7}$$

$$Y = \sum PY(i) L(i) / \sum L(i) \quad \text{Ec. 2.8}$$

Donde, $PX(i)$ y $PY(i)$ son las posiciones coordenadas de $PMT(i)$; $L(i)$ es la cantidad de luz recibida en $PMT(i)$; y $\Sigma L(i)$ es la luz total la energía depositada por el cuanto detectado.

El colimador logra un compromiso entre resolución espacial y sensibilidad. Se pueden obtener dos modos de imágenes, planar y transversal. Ninguno de estos modos puede proveer información cuantitativa, debido a que no se puede realizar una corrección de la atenuación correcta de los eventos detectados.

2.7.3 Radiación de aniquilación

Para realizar imágenes a partir de aniquilaciones positrón-electrón, se debe tomar ventaja de sus principales propiedades: “*cuantos*” de 511 keV orientados a aproximadamente 180° . Si se quisiera medir la posición exacta del evento de aniquilación, se debe considerar lo siguiente: para dos detectores, A y B, a una distancia $2d$ entre ellos y una fuente de radiación puntual P a una distancia x de la línea central, la diferencia en distancia será: $PA - PB = (d + x) - (d - x) = 2x$; el tiempo para resolver este recorrido será $\Delta t = 2x/c$ con $2x = 1 \text{ mm}$, $\Delta t = 3.3 \text{ ps}$.

En la actualidad, no existen detectores con estas propiedades temporales y alta sensibilidad para la detección de 511 keV. Antes de 1983 se utilizaban mayormente detectores de INa y algunos de BaF₂. Luego, se comenzaron a utilizar detectores de BGO (bismuto-germanato Bi₄Ge₃O₁₂) de alta densidad. Originalmente se utilizaban estos cristales acoplados a un PMT. En orden de mejorar la resolución espacial, se generaron bloques de detectores BGO acoplados a cuatro PMT, utilizando la técnica de detección de cámara gamma. Debido al espesor de los cristales BGO, la luz generada por el centelleo de un evento se dispersa mucho y dificulta la determinación precisa de la posición. Realizando cortes en los detectores de 8x8, se generan guías de luz que, unidas a los cuatro PMT, permite llegar a una resolución espacial similar al tamaño de los subdetectores generados. La desventaja de los cristales BGO es la relativamente baja cantidad de luz generada (aproximadamente un 15% del de INa). Anteriormente, los cristales BGO se utilizaban en combinación con cristales GSO (gadolinio-ortosilicato). Una de las ventajas de los GSO es la gran producción de luz a la salida, ver tabla 2.1. Debido a las diferencias en los decaimientos entre ambos detectores, la forma de cada señal es diferente, y se puede determinar cuál de los dos cristales está transmitiendo el evento. Recientemente se comenzaron a utilizar detectores de ortosilicato de lutecio (LSO) por su alta cantidad de luz relativa (75% del de INa). La desventaja de estos detectores es la componente radiactiva que posee naturalmente el Lu. Ya hay en la actualidad *scanners* PET con detectores LSO tanto para humanos como para animales.

Los *scanner* PET son diseñados en configuración circular o hexagonal de detectores en orden de optimizar la medición de coincidencias. Las medidas típicas de los subdetectores (8x8) que forman el bloque de detección están entre $4 \times 4 - 6.5 \times 6.5 \text{ mm}^2$ y el ancho entre 20 y 30 mm. En la figura 2.2 se puede ver un bloque de detección y el efecto de transmisión de luz y detección.

	Ina	BGO	GSO	LSO
Densidad (g/cm ³)	3.67	7.13	6.7	7.4
Número atómico efectivo	51	75	59	66
Camino libre medio (cm)	2.88	1.05	1.43	1.1
Higroscopia	Si	no	no	no
Tiempo de decaimiento (ns)	230	300	56/600	40
Producción de luz relativa	100%	15%	25%	75%
Resolución en energía*	7.8%	10.1%	9.5%	10%

* Resolución en energía válida para detectores simples. No aplica para bloques de detectores.
Tabla 2.1. Propiedades de los cristales.

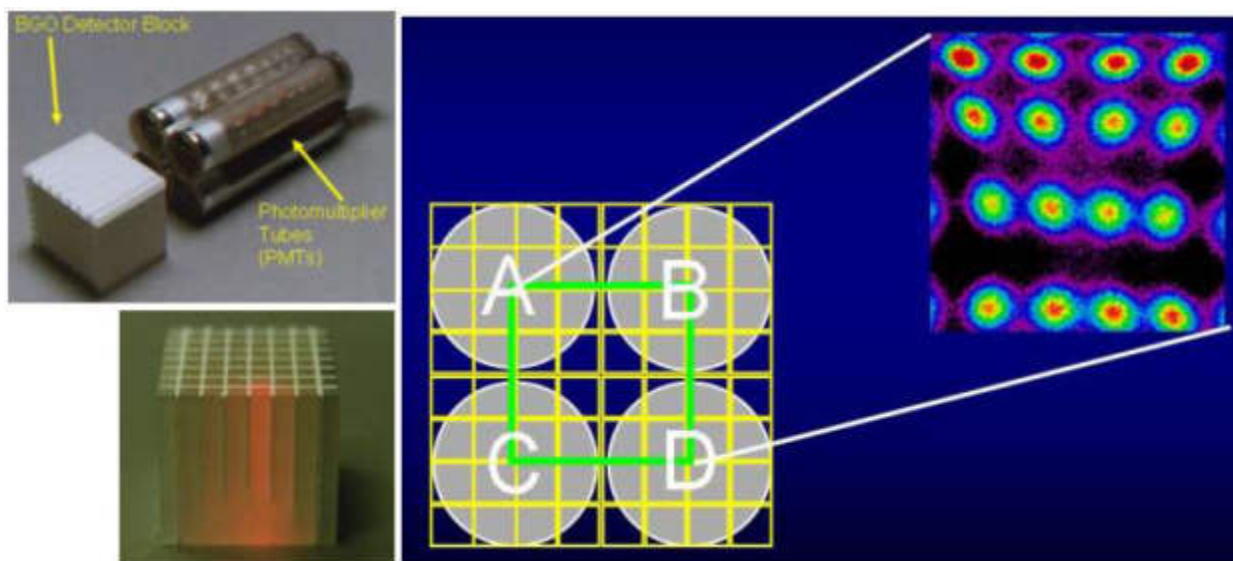


Fig. 2.2. Bloque de detección BGO.

2.7.4 Adquisición de datos y reconstrucción

2.7.4.1 Adquisición de datos

La organización de los datos adquiridos se puede hacer de dos maneras: modo lista o modo sinograma.

2.7.4.1.1 Adquisición en modo lista

Se almacena la posición del par de detectores, de cada evento individual de aniquilación y el momento en que se detectó. Luego se realiza una construcción del sinograma del estudio dinámico previamente adquirido.

2.7.4.1.2 Adquisición en modo sinograma

Los datos adquiridos en los *scanners* PET son datos de proyecciones. El número total de eventos de aniquilación en una línea de respuesta (LOR) se almacena en un elemento de matriz de acuerdo a las

coordenadas (r, θ) . Esta matriz es llamada sinograma. Una LOR es la línea entre dos detectores operando en coincidencias.

Medir una LOR es medir la integral de línea de una proyección, entonces se aplica la transformación Radon. Dicha transformación mapea los datos desde un sistema de coordenadas (x, y) a un dominio de datos de proyección (r, ϕ) . Todos los puntos de una línea son mapeados en un punto. Un punto en el espacio del objeto será un sinograma en el espacio de proyección.

2.7.4.2 Reconstrucción por retroproyección filtrada

El método de reconstrucción más comúnmente utilizado en la reconstrucción de imágenes es la retroproyección filtrada.

La imagen retroproyectada está dada por la ecuación 2.9:

$$g(r) = \int f(r')h(r, r')dr' \quad \text{Ec. 2.9}$$

Con $f(r)$ la distribución real de radiactividad, con $h(r, r')$ la función de respuesta del sistema (*point spread function* PSF). La deconvolución es más fácil de resolver en el espacio de Fourier.

$$G(k) = F(k)H(k) \text{ con } G(k) = \int g(r)e^{2\pi kr} dr \quad \text{Ec. 2.10}$$

$$F(k) = G(k)H(k)^{-1} \quad \text{Ec. 2.11}$$

Debido al ruido de los datos originales, el ancho de banda limitado en la transformada de Fourier podría aumentar el ruido. Para prevenir esto se utiliza una ventana de suavizado, por ejemplo:

Ventana de Hanning $W(k) = 0.5 + 0.5 \cos\left(\frac{\pi k}{k_{\max}}\right)$ con $W(k)=0$ para $k > k_{\max}$.

2.7.4.3 Reconstrucción por Maximum Likelihood Expectation Maximization (ML-EM)

ML-EM es un método iterativo que maximiza la probabilidad de la imagen reconstruida para dado set de datos de proyección medidos. Cada fotón emitido desde un pixel b ($b=1,2, \dots, B$) en el objeto es detectado por una unidad de detección d ($d=1,2, \dots, D$) con una probabilidad $p(b, d)$. La densidad de emisiones $f(b)$ puede estimarse utilizando los datos de proyección medidos $n(d)$ en el detector d .

El número de cuentas esperado en el detector d será el indicado en la ecuación 2.12.

$$\lambda(d) = \sum_b f(b)p(b, d) \quad \text{Ec. 2.12}$$

En el caso de una distribución de Poisson, la función de probabilidad L será la indicada en la ecuación 2.13.

$$L = \prod_d \frac{e^{-\lambda(d)} \lambda(d)^{n(d)}}{n(d)!} = \prod_d P_{n(d)} \lambda(d) \quad \text{Ec. 2.13}$$

Donde $P_{n(d)}$ es la distribución de Poisson y $\lambda(d)$ el valor esperado de $n(d)$.

En un esquema iterativo la diferencia entre el paso k y $k+1$ se puede minimizar y utilizar como criterio de parada del algoritmo. En la realidad se simplifica examinando el logaritmo como en la ecuación 2.14.

$$\text{Log} \left(\frac{L(k+1)}{L(k)} \right) = \text{Log}(L(k+1)) - \text{Log}(L(k)) \quad \text{Ec. 2.14}$$

La ecuación 2.14 puede ser calculada porque $p(b, d)$ es conocida y $n(d)$ son los datos de proyección medidos. Los datos iniciales de $f(b)$ pueden asumirse como constantes. En PET el esquema de reconstrucción ML-EM es exitoso porque la emisión de positrones sigue una estadística de Poisson. En la práctica el criterio de parada del algoritmo iterativo tiene que ser establecido mediante la evaluación de las imágenes en diferentes iteraciones. Luego de un cierto número de iteraciones, se puede generar ruido en la imagen. Existe un compromiso entre el número de iteraciones en relación con la resolución espacial y el ruido.

2.7.5 Diferentes tipos de estudios PET

Los tipos de estudios que se pueden realizar en PET son:

- i) Estudios estáticos: un set de imágenes transversales.
- ii) Estudios dinámicos: un set de *scans* consecutivos en el tiempo. Se puede estudiar la distribución en función del tiempo en un volumen determinado de la imagen.
- iii) Estudios de cuerpo completo: un set de *scans* consecutivos espacialmente a lo largo de todo el cuerpo.

2.8 Resolución, paralaje, dispersión y coincidencias accidentales

2.8.1 Resolución y paralaje

En modo 3D la radiación puede penetrar el bloque de detección desde un gran ángulo de apertura, especialmente en *scanners* con diámetro pequeño (PET dedicados de cerebro o PET de animales pequeños). La identificación de la profundidad de interacción (DOI) es fundamental para conservar la resolución espacial. En PET con bloques de detectores, la estructura del bloque define principalmente la resolución. Si las subdivisiones del bloque son más pequeñas, este efecto se vuelve más importante. Con un tamaño de subdetector de $2 \times 2 \text{ mm}^2$, muchos fotones entrarán de manera oblicua y podrán abandonar el cristal. Para recalcularse este efecto de paralaje dentro de la imagen reconstruida, la información del DOI es esencial. El DOI puede ser detectado utilizando detectores de doble capa, por

ejemplo LSO/GSO. Porque la diferente respuesta de los detectores puede ser identificada por la forma del pulso generado.

El efecto del volumen parcial siempre estará presente, una función δ será visualizada con un perfil gaussiano. Esto significa que el objeto será visualizado como grande y menos activo mientras mayor sea el volumen en que se distribuyen las cuentas.

2.8.2 Radiación dispersa

El espectro gamma emitido por un paciente es diferente al espectro de una fuente puntual en aire, porque el cuerpo genera una gran cantidad de dispersión. De hecho, la mayoría de los fotones gamma serán dispersados y no entrarán en el fotopico. La función de atenuación es la descrita por la ecuación 2.15.

$$I = I_0 e^{-\mu x} \quad \text{Ec. 2.15}$$

Existen tres procesos competitivos para la atenuación de la radiación gamma:

- i) Absorción fotoeléctrica: $\mu_{pe} = \frac{k\rho}{A\left(\frac{Z^4}{h\nu^3}\right)}$
Donde k es una constante que depende de la capa atómica involucrada, ρ es la densidad, A la masa atómica y Z el número atómico del material.
- ii) Dispersión Compton: La energía del fotón dispersado estará dada por:
 $h\nu' = h\nu_0(1 + \alpha - \alpha \cos(\theta))$ con $\alpha = h\nu_0/m_0c^2$
- iii) Formación de pares: que no es problema a 511 keV ya que la energía mínima requerida es 1022 keV.

Debido a que la energía de la radiación dispersa depende del ángulo de emisión; la fracción de dispersión puede ser medida utilizando un fantoma cilíndrico con una barra cilíndrica fría (sin actividad) en el centro. Debido a la dispersión, se generarán LOR erróneas dentro de la barra. El número de cuentas en la imagen de la barra dará una medida de la fracción de dispersión. La ventana de energía también influenciará la fracción de dispersión. Una ventana más acotada dará una fracción de dispersión menor. La mayoría de los *scanners* PET utilizan ventanas de energía amplias, debido a la baja resolución en energías de los bloques de detectores. Las LOR de dispersión se posicionan en lugares erróneos en la imagen.

2.8.3 Coincidencias aleatorias

Las cuentas adquiridas en un *scanner* PET se pueden dividir en coincidencias verdaderas, coincidencias de dispersión y coincidencias aleatorias:

$$N = N_{\text{verdaderas}} + N_{\text{dispersión}} + N_{\text{aleatorias}} \quad \text{Ec. 2.16}$$

Actualmente se utilizan técnicas basadas en la medición de la atenuación, para la corrección individual de la dispersión.

Las coincidencias aleatorias dependen de la utilización de ventanas de tiempo finitas.

$$N_{\text{aleatorias}} = \Delta t \cdot N_{s1} \cdot N_{s2} \quad \text{Ec. 2.17}$$

Donde Δt es la ventana temporal, N_{si} son las cuentas simples en el detector i .

El máximo de cuentas simples en un bloque de detección es de aproximadamente 250 kcps. La ventana temporal utilizada en un sistema de detectores en anillo es de 10 nseg o menor. Para dos bloques de detectores BGO la tasa de cuentas aleatorias está en el orden de los 625 cps ($N_{\text{aleatorias}} = 10 \times 10^9 \cdot 250 \cdot 10^3 \cdot 250 \cdot 10^3$). El total de cuentas simples estará sobre las 500000 cps.

La tasa de cuentas equivalentes al ruido (del inglés: *noise equivalent count rate*: NEC) se define como la tasa de cuentas en coincidencia equivalentes en términos del ruido medido (Ec. 2.18).

$$NEC = \frac{T^2}{T + 2f_{\text{obj}}R + S} \quad \text{Ec. 2.18}$$

Donde T , R y S son las cuentas verdaderas, aleatorias y de dispersión; y f_{obj} es la fracción del campo de visión subtendido por el objeto.

En la figura 2.3 inferior se muestra la tasa de cuentas (NEC, verdaderas, aleatorias y de dispersión) en función de la concentración de la actividad en un fantoma cilíndrico de 20 cm de diámetro y 20 cm de largo. En la figura 2.3 superior se muestra el tiempo muerto en función de la concentración. Estos datos fueron medidos en un PET Siemens/CTI Ecat HR.

2.9 Sensibilidad, corrección de atenuación y cuantificación en PET

2.9.1 Sensibilidad

La sensibilidad de un detector es determinada por la eficiencia de absorción fotoeléctrica. Una densidad y valor de Z altos conducen a una alta sección eficaz atómica. El ángulo sólido también es un factor que determina la eficiencia global. En el modo de adquisición 2D se reduce el ángulo sólido por la consideración de las septas y los planos de reconstrucción y se reduce la sensibilidad del sistema. En el modo de adquisición en 3D, las septas son removidas incrementando notablemente la sensibilidad, ya que se consideran una mayor cantidad de coincidencias. Esto, además de dar un aumento de la sensibilidad de aproximadamente siete veces, trae como consecuencia un aumento en la fracción de dispersión, también por la limitada resolución en energía. Un ejemplo de perfiles de sensibilidad para

un *scanner* PET Siemens Ecat HR en 2D y 3D son los que se muestran en las figuras 2.4 y 2.5 respectivamente.

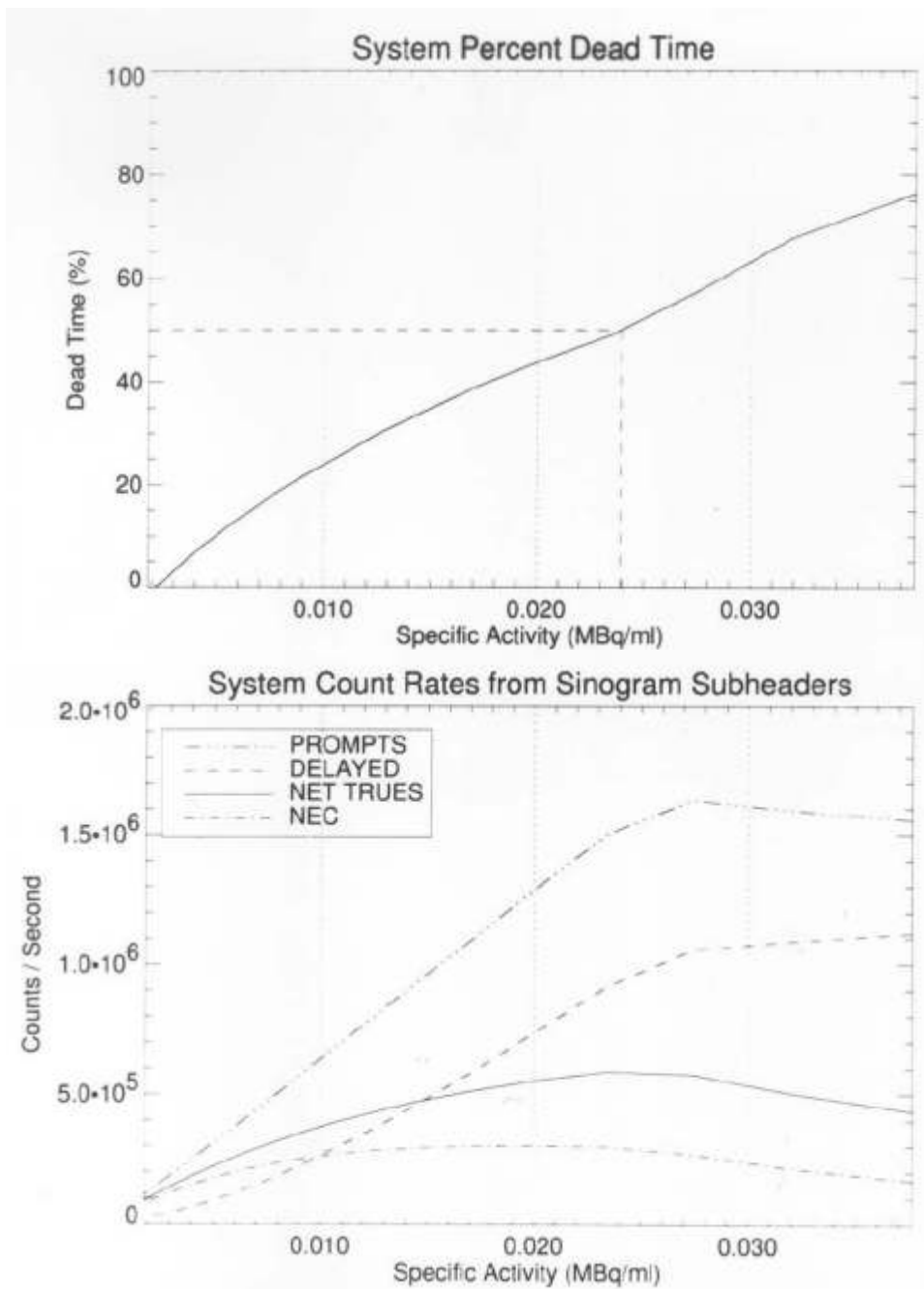


Fig. 2.3. Tasa de cuentas contra concentración de actividad para un fantoma cilíndrico de 20 cm.

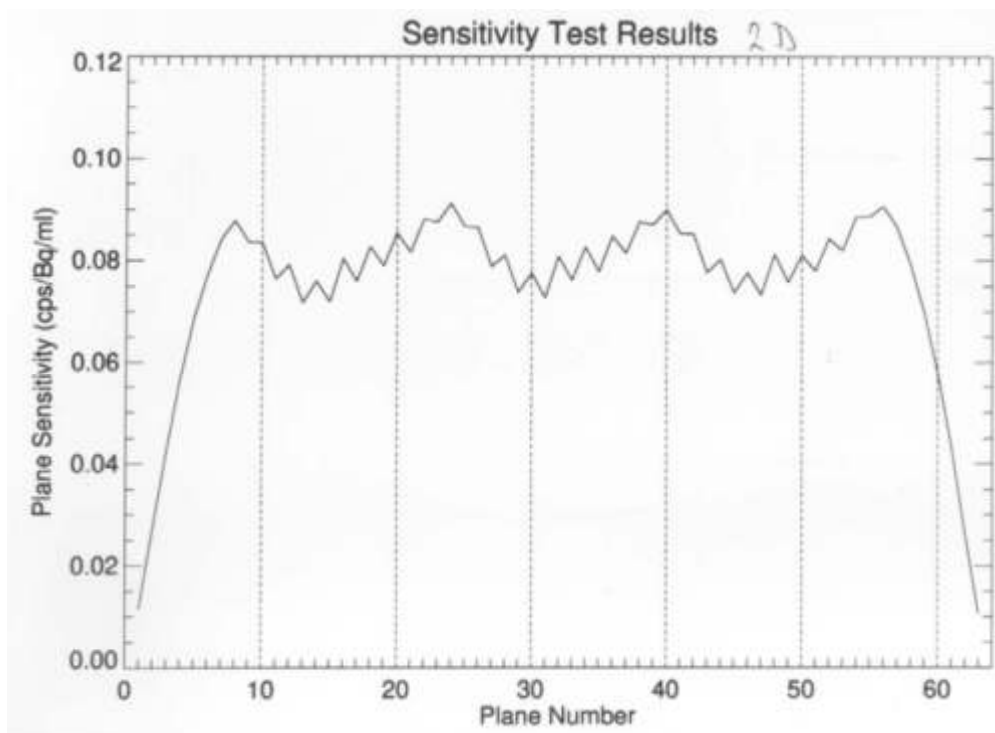


Fig. 2.4. Sensibilidad 2D.

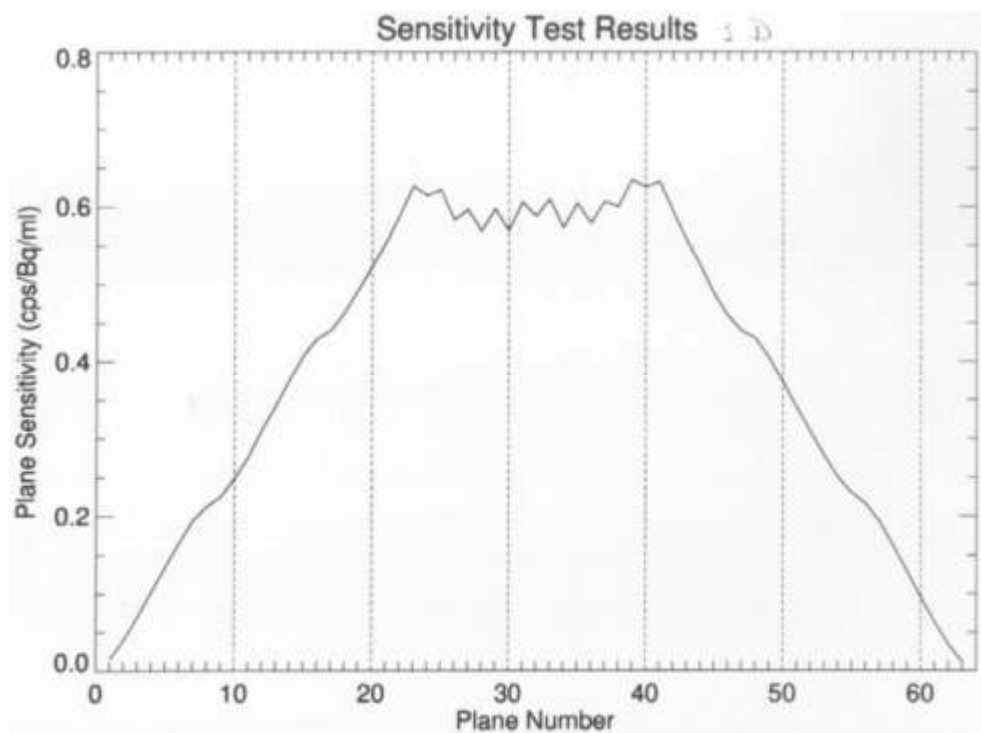


Fig. 2.5. Sensibilidad 3D.

2.9.2 Corrección de atenuación y cuantificación

La medición de un mapa de atenuación del objeto se puede realizar utilizando una fuente de irradiación externa. Debido a que lo que se mide en PET son coincidencias, no se necesita la posición exacta de la fuente en el objeto, con saber la atenuación que experimenta cada LOR es suficiente (Ec. 2.19).

$$I = I_0 e^{-\mu a} e^{-\mu b} = I_0 e^{-\mu(a+b)} = I_0 e^{-\mu d} \quad \text{Ec. 2.19}$$

Existen diferentes métodos para realizar la medición del mapa de atenuación. Algunos incluyen fuentes radiactivas que giran alrededor del paciente como ^{137}Cs ($E=662 \text{ keV}$, $T_{1/2}=30.2 \text{ años}$). Otros incluyen la posibilidad de realizar una tomografía computada (CT) para poder medir la atenuación, agregando información anatómica precisa como referencia.

Con las correcciones de atenuación y de dispersión, la técnica PET produce imágenes cuantitativas, ya que puede medir en términos absolutos la actividad por pixel (Bq/pixel). Esto se debe a que PET mide coincidencias corrigiendo su atenuación.

2.9.3 Limitaciones en la resolución espacial

Las limitaciones en la resolución espacial se pueden dividir en limitaciones intrínsecas y técnicas. Las intrínsecas se deben a que el rango del positrón emitido y a la dispersión del ángulo entre los dos gammas de 511 keV . La energía máxima del positrón emitido es típica para cada radioisótopo. La energía se divide entre la del positrón y la del neutrino emitido por el núcleo, dando un espectro continuo hasta el máximo de energía. La energía media del positrón es aproximadamente un 40% de la energía máxima. Por esto, hay siempre una distancia finita entre el sitio del decaimiento y la aniquilación. Por ejemplo, para ^{18}F , con una energía máxima de 0.635 MeV , el rango máximo del positrón en tejidos (agua) es de 2.3 mm . El rango medio en tejidos (agua) es de 0.6 mm . Casi todos los demás radioisótopos emisores de positrones poseen una energía máxima mayor al ^{18}F .

La otra limitación es la de evitar asignar una línea de respuesta a una aniquilación y encontrar la posición de la misma, esto se llama tiempo de vuelo (del inglés: *time of flight* :TOF). Como se dijo anteriormente, se necesita una resolución temporal del bloque detector de 3 pseg para resolver un TOF de 1 mm . Hoy en día no hay detectores de 511 keV con estas características. Los detectores más modernos de LSO poseen tiempos de respuesta del orden de los 40 nseg ; dando una segmentación de la posición en la LOR del orden de los 10 cm .

Cap. 2: Bibliografía

Ciclotrones y producción de radionucleidos:

Friedlander G, Kennedy JW, Macias ES, Miller JM, Nuclear Radiochemistry, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1981

Radionuclides Production Vol I & II, ed. F. Helus, CRC Press, 1983, ISBN 0-8493-6003-X & 0-8493-6004-8.

Stocklin G and Pike VW (eds), Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography, Kluwer Academic Publishers, 1993, ISBN 0-7923-2340-8.

European Commission, Nuclear safety and the environment: Evaluation of the radiological and economic consequences of decommissioning particle accelerators Report EUR 19151, 1999, Office for Official Publications of the European Communities (L), ISBN 92-828-7222-X.

Proceedings of the International Conferences on Cyclotrons and their Applications

Proceedings of International Symposia on Radiopharmaceutical Chemistry

Proceedings of the Workshops on Targetry and Target Chemistry

PET:

Sorensen JA and Phelps ME, Physics in Nuclear Medicine, 2nd edition, Saunders, 1987, Cherry S, Sorensen JA, Phelps ME, Physics in Nuclear Medicine, 3rd Edition, Harcourt Health Sciences, ISBN 072168341X, Nov. 2001.

Cho ZH, Jones JP and Singh M, Foundations of Medical Imaging, John Wiley & Sons, 1993

Herman GT (ed), Image reconstruction from projection, Topics in applied physics, vol 32, Springer, 1979.

Barrett HH, Swindell W, Radiological Imaging, Academic Press, 1981, ISBN 0-12-079603-1.

Hoffman EJ et al, Quantitation in PET: 1. Effect of size of object, JCAT 3(1979) 299-308

Huang SC et al: 2. Effects of inaccurate attenuation correction, JCAT 3(1979)804-814

Huang SC et al: 3. Effect of sampling, JCAT 4(1980)819-826

Hoffman EJ et al: 4. Effect of accidental coincidences, JCAT 5(1981)391-400

Maziotta JC et al: 5. Physical-anatomical effects, JCAT 5 (1981)734-743

Hoffman EJ et al: 6. Effect of nonuniform resolution, JCAT 6(1982)987-999

Casey ME et al: 7. a technique to reduce noise in accidental coincidence measurements and coincidence efficiency calibration, JCAT 10(1986)845-850.

Phelps ME, Cherry SR, The changing design of positron imaging systems, Clin Pos Imaging 1(1998)31-46.

Aine CJ, A conceptual overview and critique of functional neuroimaging techniques in humans: 1. MRI/fMRI and PET, Crit Rev Neurobiology 9(1995)229-309.

Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Maziotta JC, Human Brain Function, Academic Press, 1997, ISBN 0-12-264840-4.

Seminars in Nuclear Medicine Vol 30, nr 4 okt 2000: Coincidence imaging

Seminars in Nuclear Medicine Vol 28, nr 4,1998: The coming of age of PET Part 2

Seminars in Nuclear Medicine Vol 27, nr 3, 1997: The coming of age of PET Part 1

Gunnar Brix et al, Performance Evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol, JNM 38(1997)1614-1623.

C.C. Watson et al., Evaluation of simulated-based scatter correction for 3-D PET cardiac Imaging, IEEE Trans NS 44(1997)90-97.

The theory and practise of 3D PET, Bendriem B and Townsend DW eds, Kluwer Academic Publishers, 1998, ISBN 0-7923-5108-8

Budinger et al., Advances in positron tomography for oncology, Nucl Med Biol (1996)659-667

Valk PE et al, Cost effectiveness of PET imaging in clinical oncology Nucl Med Biol 23(1996)737-743

Phelps ME, Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. Proc Natl Acad Sci USA 97(2000)9226-9233:

Drug and Tracer Kinetics, Rescigno A, Segre G, Blaisdell Publising Comapny, Waltham (Mass), 1966.

Phelps ME et al, Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method, Ann Neurol 6(1979)371-388.

Wienhard K et al., Improved measurement of regional glucose metabolism by individual determination of the lumped and kinetic constants in stroke patients, Cerebral ischemia and herheology, Hartmann A and Kunschinsky W (eds), Springer Verlag, 1987.

Baron JC, Comar D, Farde L, Martinot JL, Mazoyer B (eds), Brain Dopaminergic systems: Imaging with PET, Kluwer Academic Publishers, 1991, ISBN 0-7923-1476-X.

Moonen CTW and Bandettini PA (eds), Functional MRI, Springer, 2000.

Fisiológicamente los procesos dinámicos en el tejido de interés, se descomponen en un número determinado de compartimentos que interactúan entre sí.

3.1 Compartimentos

Un compartimento es una especie química ubicada en un espacio físico. Por ejemplo, las moléculas de ^{18}F -FDG en el espacio extracelular son un compartimento; las moléculas de ^{18}F -FDG dentro de las células neuronales son otro compartimento; y las moléculas de FDG fosforilada dentro de las células neuronales, otro compartimento; pero las células neuronales no lo son, como tampoco la FDG fosforilada.

Dentro de un compartimento se considera que el trazador se encuentra distribuido uniformemente. Se asume que no hay difusión ni otra barrera dentro de un compartimento. Si hubiera una diferencia de concentración dentro del mismo compartimento, deberíamos dividir dicho compartimento en dos.

En modelos compartimentales:

- El radiofármaco inyectado, existe en el tejido en un número determinado de estados físicos o químicos, con conexiones específicas entre los diferentes compartimentos del modelo. Las conexiones entre los compartimentos indican los posibles caminos que el trazador puede tomar.
- Los modelos compartimentales se pueden describir en términos de ecuaciones lineales diferenciales ordinarias, con coeficientes constantes.

Un cambio en la concentración de un trazador en un compartimento es una función lineal de la concentración en todos los demás compartimentos (Ec. 3.1).

$$\frac{dC_i(t)}{dt} = f_i(C_0(t), C_1(t), C_2(t), \dots) \quad \text{Ec. 3.1}$$

De la linealidad, surge que las mediciones cinéticas son la convolución entre la función de entrada del trazador y la respuesta al impulso del sistema. Si la función de entrada es conocida, la función de respuesta del sistema puede, en teoría, ser deducida mediante la deconvolución de la función de entrada del sistema dinámico medido.

Los modelos compartimentales son construidos a partir de un número determinado de compartimentos. El trazador emisor de positrones es localizado en estos compartimentos a ciertas concentraciones. En PET, el trazador no solo es observado como el radioligando original, sino también en otras formas moleculares, debido a las transformaciones que van ocurriendo dentro de los tejidos.

Un modelo catenario es una cadena unidimensional de compartimentos, cada uno conectado a su vecino derecho e izquierdo. Un modelo mamilar posee un compartimento central rodeado de otros

conectados solo al del centro. Comúnmente estos modelos se implementan en forma mixta (catenario/mamilar).

3.2 Aplicaciones de modelos compartimentales

Las ecuaciones planteadas en un modelo compartimental pueden ser utilizadas para generar simulaciones de los datos de los tejidos. Las simulaciones se pueden utilizar para:

- i) Testear métodos de análisis y software.
- ii) Ajustar mediciones de PET a los parámetros de los modelos.

Si está disponible la curva de concentración del trazador en sangre arterial (corregida por metabolitos) y los datos dinámicos de PET desde el momento de la inyección hasta donde ocurren todos los cambios cinéticos importantes en el trazador, es posible estimar los parámetros del modelo completo, que describen los procesos dinámicos, incluyendo: perfusión, volumen sanguíneo en los tejidos, transporte, unión específica, o tasa de reacción, etcétera. Es posible y deseable medir algunos parámetros en estudios separados, por ejemplo el volumen sanguíneo utilizando $^{15}\text{O-CO}$, o contrastar estos con la literatura en orden de reducir la cantidad de datos a estimar del modelo.

3.3 El compartimento de plasma

Por consenso, en la literatura, el primer compartimento es la concentración del trazador en el pool de plasma sanguíneo.

Para ser exacto, la concentración en plasma no es un compartimento del modelo. Es una medición cuantitativa del trazador en el plasma, y aporta al modelo compartimental como una función de entrada conocida que maneja el sistema.

La curva de medición de plasma arterial (corregida por metabolitos) es la entrada al modelo compartimental. La medición de los metabolitos en plasma puede subestimar la contribución de la sangre total, lo que puede resultar en la presencia de un compartimento de tejido adicional aparente (Lammerstma, 2002).

3.4 Modelo de dos compartimentos

El modelo compartimental más simple es el de dos compartimentos, o modelo de un tejido (1TCM), como se muestra en la figura 3.1. El primer compartimento es para la función de entrada, la curva de plasma medida, por lo tanto, no se necesita una ecuación para estimarla. El segundo compartimento es el isótopo trazador en el tejido. Los compartimentos están conectados con dos constantes de velocidad: k_1 y k_2 . La ecuación diferencial para calcular (simular) el cambio de concentración en el tiempo del compartimento del tejido, C_1 , es la indicada en la ecuación 3.2.

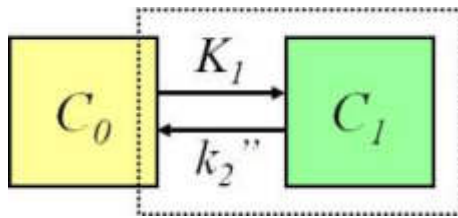


Fig. 3.1 Dos compartimentos. Modelo de un tejido.

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_0(t) - k_2 C_1(t) \quad \text{Ec. 3.2}$$

Los métodos utilizados para la cuantificación de la perfusión (flujo sanguíneo, f) con trazadores que difunden libremente se basan en el modelo bicompartimental. Los trazadores como $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$, $^{15}\text{O-Butanol}$, $^{11}\text{C-Butanol}$ y $^{18}\text{F-Fluorometano}$ son utilizados con este propósito.

3.5 Modelos de tres compartimentos

Con el modelo de dos compartimentos de tejidos (2TCM) como el que se muestra en la figura 3.2, se necesitan plantear dos ecuaciones diferenciales (Ec. 3.3 y 3.4) para calcular las curvas de concentraciones en ambos.

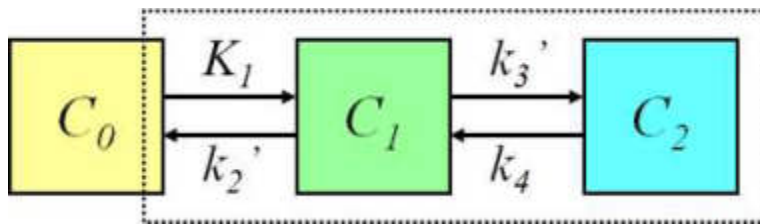


Fig. 3.2. Tres compartimentos. Modelo de dos tejidos.

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_0(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) + k_4 C_2(t) \quad \text{Ec. 3.3}$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t) \quad \text{Ec. 3.4}$$

Por ejemplo, el modelo cinético utilizado para medir el transporte de glucosa y la tasa de fosforilación de la $^{18}\text{F-FDG}$ está basado en el modelo de tres compartimentos. Si la incorporación del trazador es irreversible, se puede decir que $k_4=0$, lo cual simplifica la ecuación diferencial.

3.6 Modelo de cuatro compartimentos

En el modelo de tres compartimentos, dos tejidos están en paralelo (figura 3.3). Los modelos utilizados en trazadores de receptores neuronales están usualmente basados en estos modelos. Los dos compartimentos que se encuentran en paralelo son cinéticamente indistinguibles, y por lo tanto el modelo puede ser simplificado.

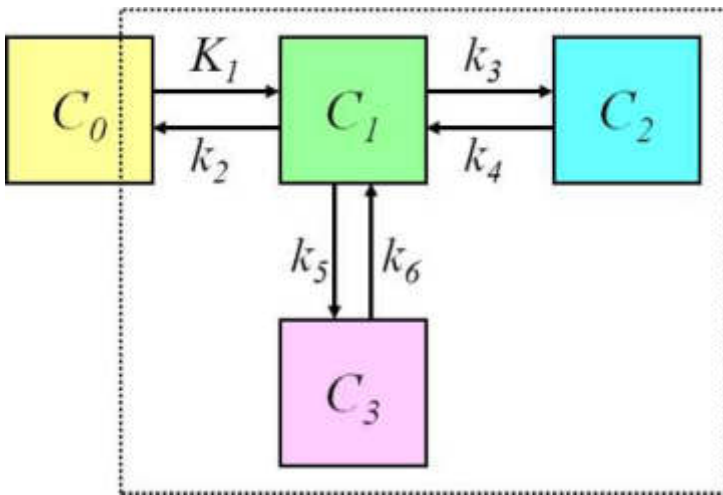


Fig. 3.3. Cuatro compartimentos. Modelo de tres tejidos.

$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_0(t) - (k_2 + k_3 + k_5) C_1(t) + k_4 C_2(t) + k_6 C_3(t) \quad \text{Ec. 3.5}$$

$$\frac{dC_2(t)}{dt} = K_3 C_1(t) - K_4 C_2(t) \quad \text{Ec. 3.6}$$

$$\frac{dC_3(t)}{dt} = K_5 C_1(t) - K_6 C_3(t) \quad \text{Ec. 3.7}$$

Estos modelos compartimentales también pueden ser en serie; por lo tanto, para especificar la estructura y las ecuaciones no solo es importante el número de compartimentos.

3.7 Modelo de cuatro compartimentos

La descripción de la evolución en el tiempo del ligando en el tejido, requiere un modelo que tiene en cuenta los diferentes componentes que contribuyen a la señal. Estos son el ligando libre en el plasma, el ligando libre en el tejido, CF, el ligando en el tejido que no está unido específicamente, CNS, y el ligando unido específicamente al receptor, CB (Schmidt y Turkheimer, 2002).

El uso de modelos de cuatro compartimentos no es factible dado el gran número de constantes cinéticas a estimar, y los compartimentos indistinguibles de unión específica e inespecífica (figura 3.4). El modelo se simplifica bajo el supuesto de un rápido equilibrio entre los compartimentos unidos específicamente libres y que no produce un solo compartimento de ligando unido de forma inespecífica + ligando libre (figura 3.5).

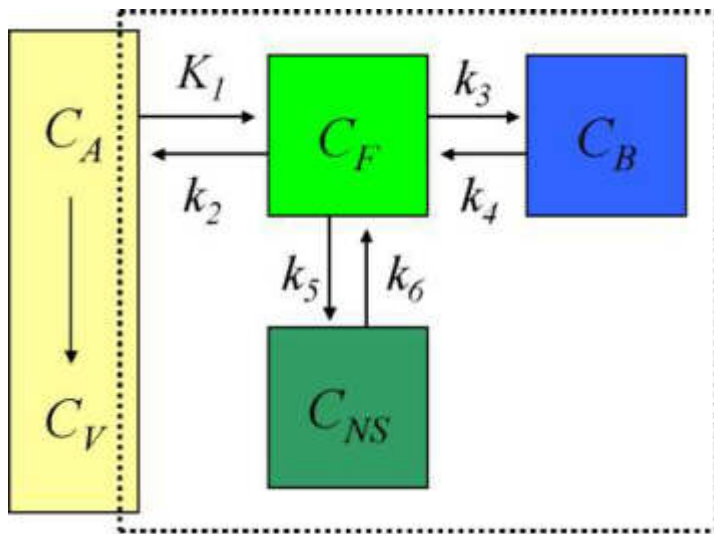


Fig. 3.4. Modelo de cuatro compartimentos.

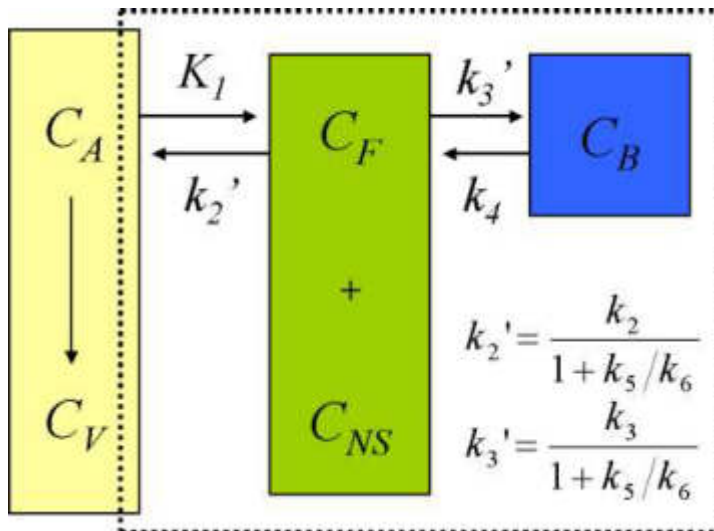


Fig. 3.5. Simplificación del modelo de cuatro compartimentos.

Aunque la mayoría de los ligandos k_3' y k_4 no se pueden estimar con un razonable grado de precisión, su relación (relacionada al volumen de distribución) es usualmente más estable.

3.8 K_1 y k_2

La primera constante del modelo es K_1 , y representa el transporte unidireccional del trazador desde el plasma o compartimento sanguíneo al primer compartimento de tejido. K_1 depende de la perfusión, f , y el producto entre la permeabilidad y el área, PS , siguiendo la ecuación 3.8.

$$K_1 = f(1 - e^{-\frac{PS}{f}}) \quad \text{Ec. 3.8}$$

El transporte debe suceder durante el tiempo que la sangre se mantiene en los capilares (1-3 seg), incluso si el trazador reside tanto en el plasma como en las células sanguíneas. Para muchos

radioligandos solo el ligando que se encuentra en el plasma sanguíneo está disponible para el transporte, en este caso, K_1 depende del flujo de plasma en lugar del flujo sanguíneo.

El transporte unidireccional de los tejidos a la sangre es representado por la constante de velocidad k_2 . Se define en términos de K_1 y el volumen de distribución del trazador en el primer compartimento (Ec. 3.9).

$$k_2 = \frac{K_1}{V_1} \quad \text{Ec. 3.9}$$

En el caso de modelos de receptores cerebrales en que los compartimentos de unión libre (FT) y no-específica (NS) del trazador son combinados, k_2 es representada por la ecuación 3.10.

$$k_2 = K_1 V_{FT} + V_{NS} \quad \text{Ec. 3.10}$$

Tanto K_1 como k_2 son dependientes de la perfusión. La medición de la perfusión miocárdica con $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ está basada en k_2 .

3.9 Unidades de las constantes de velocidad

Las constantes de velocidad de los modelos compartimentales denotan la fracción de trazador total que abandonará el compartimento por unidad de tiempo (*clearance* fraccional). Estas tienen unidades de la inversa del tiempo. Hay que tener en cuenta que las constantes de velocidad pueden tener valores por encima de 1.0; si la concentración disminuye a cero, el flujo de material transferido también será cero, ya que la cantidad de sustancia transferida por unidad de tiempo es igual al producto de la constante de velocidad y la cantidad de trazador en el compartimento de origen.

K_1 incluye un componente dependiente de la perfusión (la cual se la indica en mayúscula). Tiene unidades de mililitros de plasma (o sangre) por minuto (min^{-1}), indicando la fracción de masa transferida por unidad de tiempo.

Por ejemplo, si en un modelo de un tejido $k_2=0.05 \text{ min}^{-1}$, el trazador abandona el compartimento del tejido a una tasa de 5% por minuto. Si en un modelo de dos tejidos $k_2=0.05 \text{ min}^{-1}$ y $k_3=0.02 \text{ min}^{-1}$, entonces el trazador abandona el primer compartimento de tejido a una tasa de 7% por minuto. Por supuesto que la concentración en el compartimento no decrece a esa tasa, si el trazador se repone a partir del plasma (K_1) o desde el segundo compartimento tisular (k_4).

3.10 Función de entrada por región de referencia

Los modelos compartimentales, que utilizan un tejido de referencia como función de entrada, no requieren el muestreo arterial de plasma para modelar la función de entrada. La curva de actividad-tiempo de referencia debe ser tomada de un tejido con muy poca (o nada) captación específica.

Usualmente los modelos compartimentales por tejido de referencia se utilizan para estimar el potencial de unión (BP_{ND} : del inglés *binding potential*) a partir de los estudios de PET ligando-receptor reversibles, pero también hay modelos modificados que se pueden aplicar a uniones irreversibles.

La ventaja de los modelos que utilizan tejido de referencia es que como la medición muestreada del trazador en plasma y el análisis de metabolitos para la corrección no son necesarios, se evitan los errores causados por las incertezas de estas mediciones.

Una asunción común a todos los modelos que utilizan tejido de referencia es que K_1/k_2 es similar en todas las regiones estudiadas.

3.10.1 Captación reversible

Existen dos modelos compartimentales de tejido de referencia para la cuantificación del potencial de unión (BP_{ND}); el original del tejido de referencia completo (FRTM, del inglés: *full reference tissue model*), y el modelo de referencia de tejido simplificado (SRTM, del inglés: *simplified reference tissue model*).

Hay muchos potenciales de unión que pueden modelarse, pero BP_{ND} es el que puede estimarse con modelos por referencia de tejido.

3.10.1.1 FRTM

El FRTM es el modelo de tejido de referencia *gold-standard* para la estimación de BP_{ND} a partir de estudios ligando-receptor reversibles (Cunningham et al., 1991).

En la figura 3.6 se esquematiza el modelo FRTM, en que los cuatro parámetros R_1 (relación de los valores K_1 de regiones de interés y el tejido de referencia), k_2 , k_3 , y BP_{ND} (k_3 / k_4) pueden estimarse usando un ajuste no lineal (Cunningham et al., 1991). SRTM incluye estos mismos parámetros excepto K_3 .

Asunciones:

- i) La región de referencia no tiene ninguna unión específica (carente de receptores).
- ii) K_1/k_2 se conserva en las regiones de interés y en la región de referencia.

El modelo FRTM también proporciona un índice para la perfusión y el transporte de trazador al tejido (R_1).

FRTM tiene cuatro parámetros libres, pero con frecuencia el modelo es demasiado complejo para los datos de PET ruidosos. En la mayoría de casos, puede ser sustituido por el modelo SRTM.

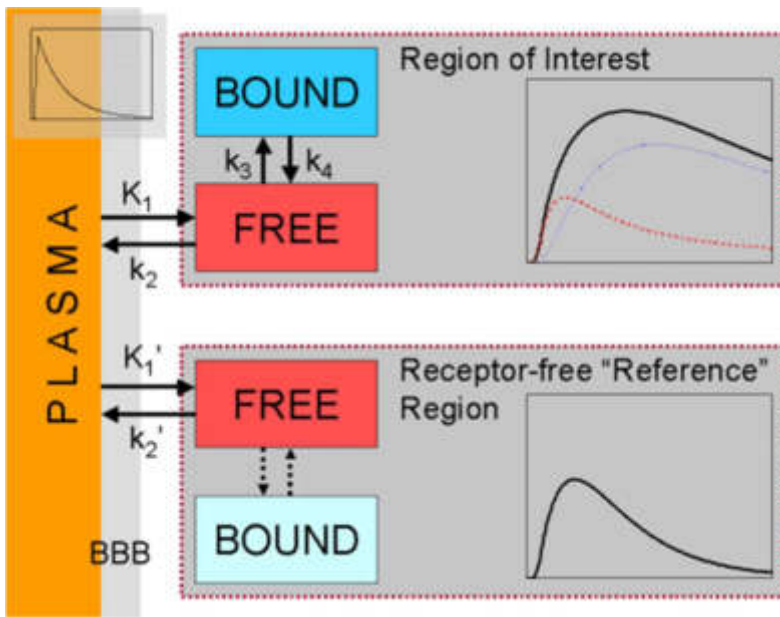


Fig. 3.6. Diagrama del modelo FRTM.

3.10.1.2 SRTM

SRTM se puede utilizar cuando en un modelo de dos compartimentos (modelo de un tejido) se podría razonablemente describir la cinética del trazador en el tejido (Lammertsma y Hume, 1996). La figura 3.7 esquematiza al modelo SRTM. La ecuación diferencial para SRTM es la indicada en la ecuación 3.11.

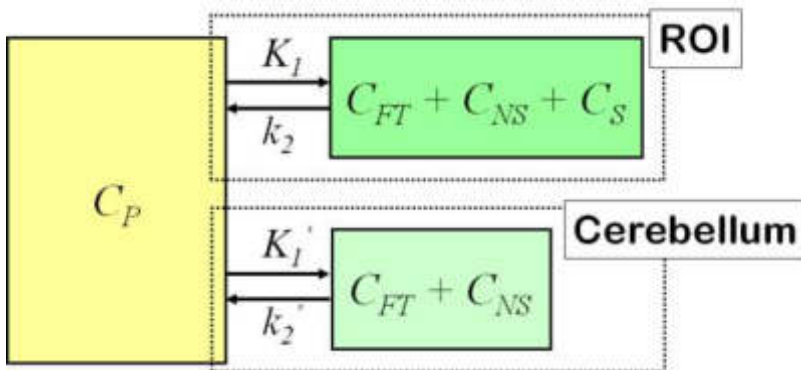


Fig. 3.7. Diagrama del modelo SRTM.

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = R_1 \frac{dC_R(t)}{dt} + k_2 C_R(t) - \frac{k_2}{1+BPND} C_T(t) \quad \text{Ec. 3.11}$$

Los tres parámetros de modelo simplificado (R_1 , k_2 y $BPND$) se pueden resolver, no sólo con el uso de métodos no lineales apropiados (Blomqvist, 1984), sino también utilizando el enfoque de una función de base (Gunn et al. 1997). Esto hace que sea posible la producción de imágenes de los parámetros del modelo.

Asunciones:

- i) La región de referencia no tiene ninguna unión específica (carente de receptores).
- ii) K_1/k_2 es el mismo en las regiones de interés y en la región de referencia.
- iii) La cinética en todas las regiones del cerebro es rápida y simple: si tuviéramos una función de entrada de plasma arterial, podríamos aplicar correctamente un modelo compartimental de un tejido.

3.10.1.2.1 Implementación de funciones básicas

La implementación de funciones de básicas para la estimación del modelo SRTM (Gunn et al., 1997) produce mapas BP_{ND} imparciales presumiendo que la gama de funciones de base es cuidadosamente optimizada. La selección de un rango específico de funciones de base ha sido criticada por ser lenta e ineficiente, ya que se basa en un compromiso entre exactitud y precisión (Cselényi et al., 2006; Schuitemaker et al., 2007).

3.10.1.2.2 SRTM con parámetro acoplado

El acoplamiento de k_2 (k_2 en la región de referencia) a un valor común en todas las regiones del cerebro o de un estimado del primer pasaje reduce la varianza en las estimaciones de parámetros (Endres et al., 2011).

3.10.1.2.3 SRTM modificado para detectar liberación de neurotransmisores

SRTM asume un estado fisiológico constante durante toda la adquisición del estudio PET, a partir de la inyección del radiotrazador hasta el final de la exploración. El estado de equilibrio puede ser perturbado intencionalmente para estudiar el efecto de los cambios inducidos por tareas o medicamentos en la neurotransmisión (Friston et al., 1997). Para analizar este tipo de datos, el modelo de tejido de referencia tuvo que ser modificado a fin de tener en cuenta los cambios en la tasa de disociación del radioligando (LSSRM, Alpert et al., 2003).

3.10.2 Captación irreversible

Los modelos SRTM se aplican generalmente a la cuantificación de la unión reversible, pero dos modelos basados en tejidos de referencia se pueden utilizar para la cuantificación de la unión irreversible (k_3), cuando $k_4=0$. Estos son el modelo reducido (RRTM) y el modelo de transporte limitado (TRTM).

3.10.2.1 RRTM

Si la captación del trazador es irreversible durante el experimento PET, es decir $k_4 = 0$, el modelo FRTM se reduce a un modelo en tres parámetros, R_1 , k_2 , k_3 , que se pueden estimar mediante un ajuste no lineal.

El valor k_3 dado por el modelo RRTM será proporcional a la concentración de los receptores no ocupados (Wong et al., 1986).

Asunciones:

- i) La región de referencia no tiene ninguna captación específica (desprovista de la enzima o receptor blanco).
- ii) K_1/k_2 es el mismo en las regiones de interés y en la región de referencia.
- iii) $k_4 = 0$ en las regiones de interés.

En la región de referencia la constante de velocidad k_3 se considera despreciable.

3.10.2.2 TRTM

Como alternativa, si existe una región donde el metabolismo o la unión irreversible es muy rápida ($k'_3 \gg k'_2$), esta se puede usar como la región de referencia “positiva” en el modelo de tejido de referencia de transporte limitado (Herholz et al., 2001; Nagatsuka et al., 2001) para estimar parámetros R_1 , k_2 , y K_3 en regiones donde k_3 no es demasiado alto.

Asunciones:

- i) $k'_3 \gg k'_2$ en la región de referencia.
- ii) K_1/k_2 es el mismo en las regiones de interés y en la región de referencia.
- iii) $k_4 = 0$ en todas las regiones.

3.10.2.3 Unidades

Los parámetros R_1 y BP_{ND} no poseen unidades. Las unidades de k_2 y k_3 son min^{-1} .

Cap. 3: Bibliografia

- Anderson DH. Compartmental Modeling and Tracer Kinetics. Springer, 1983. ISBN 978-3-642-51861-4.
- Budinger TF, Huesman RH, Knittel B, Friedland RP, Derenzo SE (1985): Physiological modeling of dynamic measurements of metabolism using positron emission tomography. In: *The Metabolism of the Human Brain Studied with Positron Emission Tomography*. (Eds: Greitz T et al.) Raven Press, New York, 165-183.
- Gjedde A, Bauer WR, Wong DF. Neurokinetics - The Dynamics of Neurobiology In Vivo. Springer, 2011, ISBN 978-1-4419-7408-2.
- Gunn RN, Gunn RS, Cunningham VJ. Positron emission tomography compartmental models. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21: 635-652.
- Huang SC, Phelps ME (1986): Principles of tracer kinetic modeling in positron emission tomography and autoradiography. In: *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for the Brain and Heart*. (Eds: Phelps, M; Mazziotta, J; Schelbert, H) Raven Press, New York, 287-346.
- Ichise M, Meyer JH, Yonekura Y. An introduction to PET and SPECT neuroreceptor quantification models. *J Nucl Med.* 2001; 42:755-763.
- Lammertsma AA. Radioligand studies: imaging and quantitative analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002; 12: 513-516.
- Laruelle M. Modelling: when and why? *Eur J Nucl Med.* 1999; 26, 571-572.
- Morris ED, Endres CJ, Schmidt KC, Christian BT, Muzic RF Jr, Fisher RE (2004): Kinetic modeling in positron emission tomography. In: *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT*. (Eds: Wermick MN, Aarsvold JN). Elsevier Inc., pp 499-540.
- Schmidt KC, Turkheimer FE. Kinetic modeling in positron emission tomography. *Q J Nucl Med.* 2002; 46:70-85.
- Slifstein M, Laruelle M. Models and methods for derivation of in vivo neuroreceptor parameters with PET and SPECT reversible radiotracers. *Nucl Med Biol.* 2001; 28:595-608.
- Watabe H, Ikoma Y, Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M. PET kinetic analysis - compartmental model. *Ann Nucl Med.* 2006; 20(9): 583-588.
- Wong DF, Gjedde A, Wagner HN Jr. Quantification of neuroreceptors in the living human brain. I. Irreversible binding of ligands. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1986; 6: 137-146.

Wong DF, Young D, Wilson PD, Meltzer CC, Gjedde A. Quantification of neuroreceptors in the living human brain. III. D2-like dopamine receptors: theory, validation, and changes during normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997; 17: 316-330.

Alpert NM, Badgaiyan RD, Livini E, Fischman AJ. A novel method for non-invasive detection of neuromodulatory changes in specific neurotransmitter systems. *Neuroimage* 2003;19: 1049-1060.

Blomqvist G. On the construction of functional maps in positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1984; 4:629-632.

Cselényi Z, Olsson H, Halldin C, Gulyás B, Farde L. A comparison of recent parametric neuroreceptor mapping approaches based on measurements with the high affinity PET radioligands [¹¹C]FLB 457 and [¹¹C]WAY 100635. *Neuroimage* 2006; 32: 1690-1708.

Cunningham VJ, Hume SP, Price GR, Ahier RG, Cremer JE, Jones AKP. Compartmental analysis of diprenorphine binding to opiate receptors in the rat in vivo and its comparison with equilibrium data in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991; 11: 1-9.

Endres CJ, Hammoud DA, Pomper MG. Reference tissue modeling with parameter coupling: application to a study of SERT binding in HIV. *PhysMed Biol.* 2011; 56: 2499-2513.

Friston KL, Malizia AL, Wilson S, Cunningham VJ, Jones T, Nutt DJ. Analysis of dynamic radioligand displacement or "activation" studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997; 17: 80-93.

Gunn RN, Lammertsma AA, Hume SP, Cunningham VJ. Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *Neuroimage* 1997; 6:279-287.

Herholz K, Lercher M, Wienhard K, Bauer B, Lenz O, Heiss W-D. PET measurement of cerebral acetylcholine esterase activity without blood sampling. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28:472-477.

Ichise M, Ballinger JR, Golan H, Vines D, Luong A, Tsai S, Kung HF. Noninvasive quantification of dopamine D2 receptors with iodine-123-IBF SPECT. *J NuclMed.* 1996; 37: 513-520.

Ichise M, Liow JS, Lu JQ, Takano A, Model K, Toyama H, Suhara T, Suzuki K, Innis RB, Carson RE. Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [¹¹C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003; 23: 1096-1112.

Ichise M, Toyama H, Innis RB, Carson RE. Strategies to improve neuroreceptor parameter estimation by linear regression analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22: 1271-1281.

Lammertsma AA, Hume SP. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *NeuroImage* 1996; 4:153-158.

Nagatsuka S, Fukushi K, Shinotoh H, Namba H, Iyo M, Tanaka N, Aotsuka A, Ota T, Tanada S, Irie T. Kinetic analysis of [¹¹C]MP4A using a high-radioactivity brain region that represents an integrated

input function for measurement of cerebral acetylcholinesterase activity without arterial blood sampling. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21: 1354-1366.

Normandin MD, Koeppe RA, Morris ED. Selection of weighting factors for quantification of PET radioligand binding using simplified reference tissue models with noisy input functions. *Phys Med Biol.* 2012; 57: 609-629.

Oikonen V, Sederholm K. Model equations for reference tissue compartmental models. TPCMOD0002.

Salinas CA, Searle GE, Gunn RN. The simplified reference tissue model: model assumption violations and their impact on binding potential. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015; 35: 304-311.

Schuitemaker A, van Berckel BNM, Kropholler MA, Kloet RW, Jonker C, Scheltens P, Lammertsma AA, Boellaard R. Evaluation of methods for generating parametric (R)-[11C]PK11195 binding images. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27: 1603-1615.

Wong DF, Gjedde A, Wagner Jr HN. Quantification of neuroreceptors in the living human brain. I. Irreversible binding of ligands. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1986; 6: 137-146.

Wu Y, Carson RE. Noise reduction in the simplified reference tissue model for neuroreceptor functional imaging. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22: 1440-1452.

Zanderigo F, Ogden RT, Parsey RV. Reference region approaches in PET: a comparative study on multiple radioligands. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33: 888-897.

Capítulo 4: Procesamiento espacial de imágenes

4.1 Registro de imágenes

El registro de imágenes, también conocido como fusión de imágenes, *matching* o deformación, se puede definir como el proceso de alinear dos o más imágenes. El objetivo es encontrar la transformación óptima que mejor alinee las estructuras de interés en las imágenes de entrada. El registro de imágenes es un paso crucial para el análisis de imágenes en el que la información se transmite en más de una imagen; es decir, las imágenes adquiridas en diferentes momentos, desde puntos de vista distintos o por diferentes sensores, pueden ser complementarias. Por lo tanto, la integración espacial precisa de la información de dos o más imágenes.

Básicamente, el registro de imágenes requiere: la selección de una función de espacio, una calidad medida de similitud o alineación, un tipo de transformación y una estrategia de búsqueda. Se ha presentado un gran número de metodologías de registro de imágenes médicas, y se han propuesto varios criterios para clasificarlos. Elsen, Pol y Viergever (Elsen et al., 1993) clasifican las metodologías de registro por la dimensionalidad de los datos (1D, 2D, 3D, 4D, ...), fuente de las características de la imagen que se utilizan para realizar el registro (propiedades intrínsecas o extrínsecas de los pacientes), el dominio de la transformación (local o global), la elasticidad de transformación (rígida, afín, proyectiva o curva), la interpolación de datos, la determinación de parámetros (directa u orientada a la búsqueda), y la interacción (interactiva, semiautomática o automática). Este sistema de clasificación fue detallado y extendido a nueve criterios fundamentales por Maintz y Viergever (Maintz y Viergever, 1998), y cada criterio fue a su vez dividido en más subcriterios.

4.2 Clasificación de algoritmos

Las metodologías de registro, también se clasifican comúnmente usando las características de la información del espacio de la imagen. Esta información puede ser la intensidad cruda de los voxels, el gradiente de intensidad, la información estadística relacionada con la intensidad del voxel o las estructuras extraídas de las imágenes a registrar, tales como: conjuntos de puntos, bordes, contornos, gráficos, superficies y volúmenes.

Las metodologías de registro basadas en la intensidad del voxel se conocen comúnmente como *basadas en la intensidad*, y aquellas en las estructuras geométricas extraídas de las imágenes como *basadas en características* o *geométricas* (Hawkes, 2001). Otras metodologías utilizan las imágenes en el dominio de la frecuencia o las propiedades de la transformada de Fourier para lograr un registro óptimo, y se conocen como *basadas en frecuencia* o *en Fourier*.

Otro criterio de clasificación común, para el registro se basa en la cantidad de información de la imagen. Una metodología se clasifica como global si se utilizan todos los voxels presentados en la región de

interés (ROI). Y como local si sólo se utiliza una parte de los voxels. Por lo general, los métodos basados en la intensidad son globales, y los métodos basados en características son locales.

Una imagen médica común, I , se puede definir como una función $I: D \subset \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$; es decir, I se define en un subconjunto de un espacio tridimensional (volumétrico) que tiene valores en \mathbb{R} . Sin embargo, en algunas modalidades de imágenes, como el tensor de difusión por RMN, la imagen puede tener valores en un espacio multidimensional. En este caso, las imágenes también se conocen como vectoriales o tensoriales.

4.3 Metodologías de registro

La mayor parte de las metodologías de registro basadas en intensidad pueden ser ilustradas por el diagrama de la figura 4.1. La idea principal es buscar iterativamente la transformación geométrica que luego de ser aplicada a la imagen móvil, optimiza (minimiza o maximiza) una medida de similitud, también conocida como *función de costo*. La medida de similitud está relacionada con la intensidad del voxel y se calcula en las regiones superpuestas de las imágenes de entrada. El optimizador tiene la función de definir la estrategia de búsqueda. El objetivo del interpolador es volver a muestrear la intensidad del voxel en el nuevo sistema de coordenadas de acuerdo con la transformación geométrica encontrada.

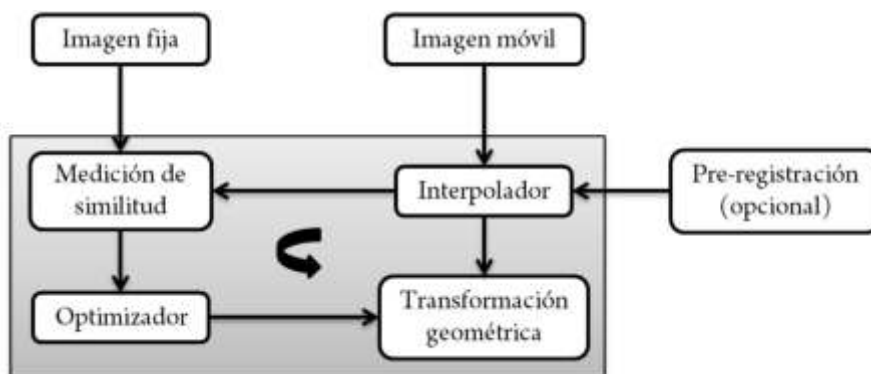


Fig. 4.1 Diagrama de algoritmos basados en intensidad.

Siempre que sea posible, se utiliza una transformación previa al registro que hace que las imágenes en movimiento se aproximen a la imagen fija en términos de la medida de similitud, como solución inicial para el algoritmo de registro. Un buen co-registro permite una convergencia más rápida del optimizador y disminuye la probabilidad de convergencia a un óptimo local.

En las metodologías de registro basadas en características, hay dos enfoques principales para buscar la transformación óptima después del proceso de segmentación de características en las imágenes de entrada:

- i) La coincidencia entre las características se establece usando algún criterio (p) basado en propiedades geométricas, físicas o estadísticas. Entonces, la transformación geométrica se establece sobre la base de la coincidencia encontrada (figura 4.2). Un ejemplo de tal enfoque es el caso en que las características extraídas, es decir segmentadas, a partir de las imágenes de entrada, son conjuntos de puntos, y cada punto está representado por un descriptor. Entonces, los *costos correspondientes* son las distancias entre los descriptores de los posibles pares de puntos, y la medida de similitud entre las imágenes de entrada suele ser dada por la suma de todos los *costos correspondientes* establecidos (Bastos y Tavares, 2004; Oliveira y Tavares, 2009; Oliveira et al., 2009a). Este enfoque es fiable cuando los descriptores utilizados son invariantes a las transformaciones geométricas a evaluar.
- ii) La coincidencia y la transformación se definen concurrentemente basadas en la optimización de una medida de similitud entre las características extraídas de las imágenes de entrada. El algoritmo de este enfoque de registro es bastante similar al algoritmo de la figura 4.1; sin embargo, en este caso, en lugar de las imágenes de intensidad, las características extraídas se utilizan para definir el resultado del registro.

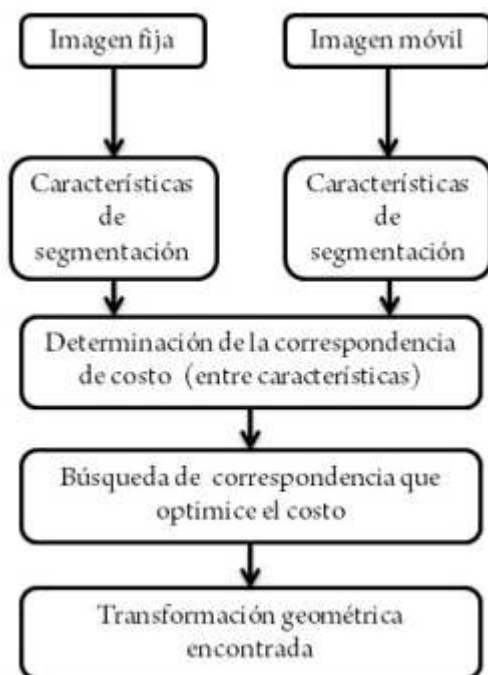


Fig. 4.2. Diagrama de algoritmos basados en características.

4.4 Transformaciones geométricas

La elección del modelo de transformación geométrica utilizado es crucial para el éxito de un algoritmo de registro y depende en gran medida de la naturaleza de los datos a registrar.

Por lo general, las transformaciones geométricas se dividen en dos clases: rígidas y no-rígidas. La transformación rígida es la más simple, y en un espacio 3D, puede definirse por 6 parámetros o grados de libertad (3 parámetros de traslación y 3 de rotación). La clase de transformación no rígida incluye la transformación de similitud (traslación, rotación y escalamiento uniforme), afín (traslación, rotación, escalamiento y cizallamiento), proyectiva y curvada (figura 4.3). La transformación curvada también se denomina comúnmente transformación deformable, elástica o fluida. Las transformaciones geométricas rígidas y de similitud son subconjuntos de la transformación afín.

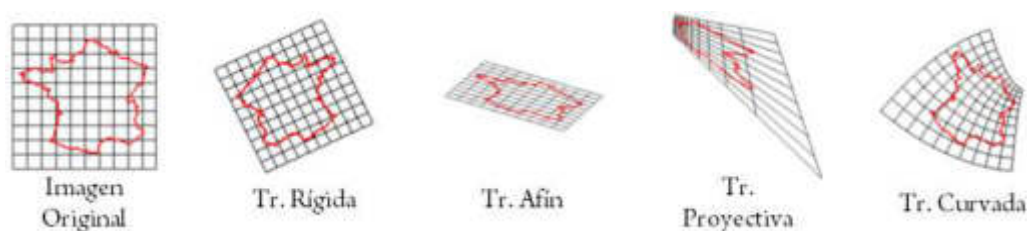


Fig. 4.3. Transformaciones geométricas.

Una transformación afín 3D $T: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ está dada por $T(X) = DX + S$, donde D es una matriz de 3×3 que representa la rotación, el escalamiento y el cizallamiento, y S es un vector de 3×1 que representa la traslación o el desplazamiento. A veces, las transformaciones afines se clasifican como lineales; sin embargo, dicha clasificación no es matemáticamente correcta, ya que la función T es lineal si, y sólo si, $T(aX + bY) = aT(X) + bT(Y)$, lo que implica que la componente de traslación S de la transformación sea nula. La transformación geométrica afín suele representarse con coordenadas homogéneas, que tiene la ventaja de utilizar sólo una matriz de 4×4 para representar toda la transformación.

Según la literatura, una transformación geométrica rígida se aplica principalmente en dos situaciones. Una es en el registro de estructuras rígidas, como los huesos (Andretto et al., 2004; Hegeret al., 2005; Livyatan et al., 2003; Tang et al., 2006), y la otra es en el prerregistro realizado antes de una transformación geométrica más compleja (Auer et al., 2005; Hellier y Barillot, 2004; Lötjönen y Mäkelä, 2001; Mattes et al., 2003). Las transformaciones afines, tanto rígidas como no rígidas, se han utilizado en el registro de imágenes de ultrasonido (King et al., 2010; Meyer et al., 1999; Roche et al., Shekhar y Zagrodsky, 2002; Shekhar et al., 2004), ya que la baja resolución y la baja relación señal/ruido de las imágenes de ultrasonido hacen difícil el registro preciso cuando se utilizan transformaciones más complejas.

La mayoría de los enfoques para el registro de imágenes médicas se basan en transformaciones curvas, ya que casi todas las partes anatómicas, u órganos, del cuerpo humano son, de hecho, estructuras deformables. Las transformaciones curvas más simples se basan en polinomios de grado superior a uno, y de manera similar a las transformaciones afines, su implementación es muy simple ya que pueden ser definidas por una matriz de deformación y un vector de traslación. Sin embargo, estas transformaciones se utilizan raramente, ya que generalmente no representan las deformaciones reales involucradas. Básicamente, se han utilizado dos tipos de deformaciones curvadas en el registro de imágenes:

transformaciones de forma libre, en las que se permite cualquier deformación; y deformaciones guiadas, en las que la deformación es controlada por un modelo físico que ha tenido en cuenta las propiedades del material, como la elasticidad del tejido o el flujo de fluido. Cabe señalar que, a veces los algoritmos de registro basados en el flujo de fluido, se clasifican como de forma libre, ya que son capaces de abordar casi cualquier deformación.

Algunos modelos elásticos manejan los objetos representados en las imágenes como sólidos elásticos (Christensen et al., 1994; Davatzikos, 1997; Alexander y Gee, 2000; Christensen y Johnson, 2001; Gefen et al., 2003). La idea principal de las metodologías de registro de imágenes basadas en sólidos elásticos es sencilla: las fuerzas elásticas internas del sólido, se oponen a la deformación, mientras que las fuerzas externas impulsadas por la medida de similitud, tratan de deformar los datos para ajustarse a la configuración del cuerpo. Así, la imagen en movimiento se deforma hasta que las fuerzas internas y externas alcancen un equilibrio. La expresión "registro elástico" se utiliza a veces como sinónimo de un registro curvado o deformable cuya transformación geométrica se basa en las propiedades elásticas de los objetos sólidos.

Los algoritmos de registro basados en las *B-splines* abordan las deformaciones de la imagen como una combinación de funciones de base. También se han utilizado otras funciones de base (Friston et al., 1995a; Ashburner y Friston, 1999). Por lo tanto, el registro se trata de encontrar un conjunto de coeficientes para las funciones de base que optimiza la medida de similitud.

Para preservar la topología de las estructuras representadas en las imágenes a registrar, la transformación geométrica necesita ser un difeomorfismo, es decir, ser una matriz de transformación cuya inversa, diferencial e inversa del diferencial existan. Las metodologías de registro que utilizan transformaciones difeomórficas se conocen como *metodologías de registro de imágenes difeomorfas*. El conjunto de metodologías de registro elástico-sólido son ejemplos de estas metodologías. Las metodologías de registro de forma libre y de flujo también pueden ser difeomórficas si se agrega un término de penalización a la medida de similitud o se utilizan restricciones adecuadas para evitar deformaciones indeseables. Si no se degeneran, las transformaciones afines son también difeomorfas. Ejemplos de algoritmos de registro que incluyen transformaciones difeomórficas se pueden encontrar en Joshi y Miller (2000), Marsland y Twining (2004), Rao et al. (2004), Beg et al. (2005), Ashburner (2007), Vercauteren et al. (2007), Vercauteren et al. (2009), Yeo et al. (2009), Yeo et al. (2010), Auzias et al. (2011) y Geng et al. (2011).

4.5 Mediciones de similitud

Las medidas de similitud se dividen en dos clases: las de intensidad y los métodos basados en características. Dependiendo de las características utilizadas, algunas medidas de similitud pueden incluirse en ambas clases.

Normalmente, la medida de similitud utilizada para el registro de imágenes deformables está compuesta por al menos dos términos: uno relacionado con la intensidad de los voxels o similitud de estructuras y el otro con el campo de deformación (Collins y Evans, 1997; Ashburner et al., 1999; Rueckert et al., 1999; Lötjönen y Mäkelä, 2001; Rohlfing y Maurer, 2001; Hermosillo et al., 2002; Rohlfing et al., 2003; Lu et al., 2004; Auzias et al., 2011). Como tal, la medida de similitud final, o función de coste, es una compensación entre la "intensidad del voxel o similitud de estructuras" y las restricciones impuestas al campo de deformación. El término de restricción se conoce generalmente como término de penalización o regularización.

En particular en los registros no-rígidos, la elección de las imágenes fijas o móviles puede dar diferentes resultados. Esto se debe principalmente al gran número de óptimos locales que la medición de similitud puede tener. Tales problemas se conocen como inconsistencia inversa e indican, un error en al menos una de las direcciones de registro. Se han propuesto varias soluciones para superar este problema (Ashburner et al., 1999; Christensen y Johnson, 2001; Shen y Davatzikos, 2002; Rogelj y Kovacic, 2006).

4.5.1 Mediciones de similitud basadas en intensidad

Las medidas de similitud más utilizadas se basan en las diferencias de intensidad, correlación cruzada de la intensidad y teoría de la información.

Las medidas basadas en la diferencia de intensidad se basan generalmente en la suma de las diferencias cuadráticas (SDC) o sus normalizaciones (Friston et al., 1995a; Hajnal et al., 1995; Woods y col., 1998a; Ashburner y Friston, 1999). En esta medición se supone que la SDC calculada a partir de la intensidad del *voxel* para ambas imágenes debe tener intensidades idénticas. Por lo tanto, cuanto menor sea el SDC, mejor será la imagen registrada.

La correlación cruzada y sus medidas derivadas, como el coeficiente de correlación de Pearson o la relación de correlación, también se han utilizado como medidas de similitud de imagen (Cideciyan, 1995; Collins y Evans, 1997; Hermosillo et al., 2002; Orchard, 2007b). La correlación cruzada se basa en el supuesto de que existe una relación lineal entre las intensidades de las estructuras correspondientes en ambas imágenes. Por lo tanto, cuanto mayor es la correlación cruzada, mejor es la imagen registrada.

Las medidas de similitud basadas, en teoría de la información, se basan principalmente en la información mutua (IM) o en las medidas derivadas. La IM fue propuesta simultáneamente por Viola y colaboradores (Viola y Wells, 1995; Wells et al., 1996) y Collignon y colaboradores (Collignon et al., 1997). Unos años más tarde, se propuso una información mutua normalizada (IMN) en Studholme et al. (1999), que es menos sensible a las dimensiones de las regiones de imagen superpuestas. La información mutua se basa en la entropía de Shannon, que se calcula a partir de la distribución de probabilidad conjunta de las intensidades de los *voxels* de la imagen.

Un estudio comparativo sobre la información mutua y otras medidas de similitud basadas en la teoría de la información se describe en Pluim et al. (2004), y un estudio sobre registro de imágenes médicas basado en información mutua se presenta en Maes et al. (2003).

IM se define usualmente como se indica en la ecuación 4.1.

$$IM(X, Y) = H(X) + H(Y) - H(X, Y) \quad \text{Ec. 4.1}$$

Donde X e Y son las variables aleatorias correspondientes a ambas imágenes; $H(X)$ y $H(Y)$ son la entropía de Shannon de las variables X e Y respectivamente; y $H(X, Y)$ es la entropía conjunta de Shannon del histograma de probabilidad conjunto.

La IM es una medida que cuantifica la similitud en la superposición entre imágenes, es decir, se basa en la simple suposición de que existe una función entre las variables implicadas, por ejemplo entre las intensidades de ambas imágenes. IM se puede aplicar para el registro tanto intra como intermodalidad, y será máxima cuando las imágenes de entrada se registran correctamente.

4.5.2 Mediciones de similitud basadas en características

Como se ha mencionado anteriormente, dependiendo de las estructuras extraídas de las imágenes originales, las medidas de similitud basadas en la intensidad pueden usarse en su registro; por ejemplo, después de la segmentación de un órgano a partir de las imágenes de entrada, en lugar de utilizar las imágenes binarias que representan las formas de órgano para impulsar el proceso de registro, se puede usar la intensidad de *voxels* del órgano. Una situación similar ocurre cuando el proceso de segmentación divide las imágenes de entrada en parches o volúmenes de imagen más pequeños y la similitud o "distancia" entre esos parches, se evalúa usando medidas de similitud basadas en intensidad.

En cuanto a la SDC, la medida de similitud usada en el registro basado en características se calcula usualmente como la suma de las "distancias" asociadas a cada correspondencia establecida. Estas distancias pueden estar relacionadas con la posición espacial de las estructuras correspondientes, o relacionadas con otros atributos, como en el caso de la segmentación de parche descrita anteriormente.

Para la distancia espacial, la distancia euclidiana es la opción más común. Por ejemplo, la mayoría de los algoritmos iterativos del punto más cercano encontrados en la literatura usan esta solución.

4.6 Normalización espacial

En neuroimágenes, la normalización espacial es un paso de procesamiento de imágenes necesario, ya que los cerebros humanos difieren en tamaño y forma, y el objetivo de la normalización espacial es deformar las imágenes adquiridas en 3D de modo que una localización en la imagen cerebral de un sujeto corresponda a la misma ubicación en otro sujeto.

4.7 Generación de *templates*

Existen diferentes estrategias para la generación de *templates* en neuroimágenes. La más utilizada para el estudio de demencias en PET es la de Della Rosa (2014), en que se genera un *template* de FDG específico para el envejecimiento y la demencia para la normalización espacial, basada en imágenes derivadas de controles y pacientes de la misma edad. La hipótesis de este trabajo es que el *template* se debe generar utilizando no solo sujetos control, sino también sujetos pertenecientes a las patologías de estudio. De este modo, se demuestra un aumento en la precisión de la normalización espacial, preservando información crucial para fines de investigación y diagnóstico. Con esta estrategia se genera un compromiso menor en la deformación del cerebro de cada sujeto.

Cap. 4: Bibliografia

Mirza Faisal Beg, Michael I. Miller, Alain Trouvé, Laurent Younes. Computing Large Deformation Metric Mappings via Geodesic Flows of Diffeomorphisms.

Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007 Oct 15; 38(1):95-113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007. Epub 2007 Jul 18. PMID: 17761438.

Zhang P, Niethammer M, Shen D, Yap PT. Large deformation diffeomorphic registration of diffusion-weighted imaging data. *Med Image Anal*. 2014; 18(8):1290-1298. doi:10.1016/j.media.2014.06.012

Della Rosa, P. A.; Cerami, C.; Gallivanone, F.; Prestia, A.; Caroli, A.; Castiglioni, I.; Gilardi, M. C.; Frisoni, G.; Friston, K.; Ashburner, J.; Perani, D. A Standardized [¹⁸F]-FDG-PET Template for Spatial Normalization in Statistical Parametric Mapping of Dementia. *Neuroinformatics* 2014, 12 (4), 575–593. <https://doi.org/10.1007/s12021-014-9235-4>.

5.1 Sujetos

Se incluyeron 22 controles normales (NC: rango etario 73 ± 5.9 años), 37 sujetos diagnosticados con deterioro cognitivo leve (DCL: rango etario 70 ± 7.2 años) y 36 con enfermedad de Alzheimer (EA: rango etario 69.8 ± 8 años). Todos los sujetos fueron incluidos retrospectivamente y procedían de dos centros médicos: Fleni, Buenos Aires, Argentina, y CUDIM, Montevideo, Uruguay. Todos fueron estudiados mediante exámenes estándares clínicos y neuropsicológicos. La inclusión de los pacientes con DCL y EA se realizó siguiendo las recomendaciones del Instituto Nacional sobre el Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA) [1] para el diagnóstico de probable EA.

Los sujetos fueron escaneados en PET/CT con $[^{18}\text{F}]$ -FDG utilizado como biomarcador de metabolismo de la glucosa y de neurodegeneración y $[^{11}\text{C}]$ -PIB en su adquisición temprana para la medición del FSCr, y en adquisición tardía para la cuantificación de los depósitos de amiloide corticales.

Las categorías DCL y EA fueron también estudiadas en los subgrupos DCL PIB negativo (18 px, DCLpn), DCL PIB positivo (19 px, DCLpp), EA de inicio temprano (18 px, EOAD) y EA de inicio tardío (18 px, LOAD). Estas subcategorías de DCL, se basaron en el diagnóstico cualitativo de la imagen de PIB tardío de amiloide cortical, realizado por dos médicos especialistas en imágenes PET.

No se observa ninguna diferencia significativa en las edades de las diferentes categorías diagnósticas utilizadas ($p < 0.0001$).

Se excluyeron variantes atípicas de demencias tales como: variantes de comportamiento y disejectiva, atrofia cortical posterior, afasia progresiva primaria variante logopénica y síndrome corticobasal.

5.2 Sistema PET/CT

Las imágenes PET fueron obtenidas con un sistema PET/CT marca General Electric, modelo 690 (GEHealthcare, Millwalke, USA), en modo 3D (full 3D, 47 planos paralelos); con un *field of view* axial de 25.6 cm; una resolución espacial de 1.33 mm FWHM (full-width at half-maximum) y 3.27 mm de espesor de corte. Las adquisiciones fueron reconstruidas utilizando 4 iteraciones y 24 *subsets* (sin filtrar) y corregidas por decaimiento. Las correcciones de atenuación y *scatter* fueron realizadas utilizando la imagen de tomografía computada (CT) realizada previamente. La resolución final de las imágenes reconstruidas fue de aproximadamente 6 mm.

5.3 Adquisición de imágenes de metabolismo

Las adquisiciones de metabolismo cerebral se realizaron inyectando ~ 10 mCi de $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ intravenoso, en 3 ml (aprox.) de solución. La administración y la incorporación del radiofármaco se realizaron en un ambiente controlado en iluminación y temperatura. El tiempo de biodistribución previo a la adquisición en el *scanner* fue de 35 min.

Los datos fueron adquiridos en modo lista durante 20 min utilizando *frames* de 4 x 300 seg para la corrección de movimiento. Los *frames* fueron filtrados (*smoothed*) utilizando un filtro con *kernel* gaussiano de 8 x 8 x 8 mm y realineados utilizando SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging). Luego, se calculó un promedio de las imágenes realineadas para obtener la imagen de incorporación del metabolismo de glucosa (FDG). Las imágenes de todos los sujetos fueron normalizadas espacialmente a un *template* de FDG (método explicado abajo) utilizando el algoritmo difeomórfico SyN (symmetric normalization) de ANT (Advanced Neuroimaging Tools) a un espacio MNI (Montreal Neurological Institute) de 91 x 109 x 91 *voxels* de 2 x 2 x 2 mm.

5.4 Adquisición temprana de $[^{11}\text{C}]\text{-PIB}$

Cada sujeto se colocó en el escáner en un ambiente controlado en iluminación y temperatura. La adquisición dinámica se realizó en modo lista durante 10 min utilizando 24 frames (4 x 30, 8 x 60 seg). Los sujetos fueron inyectados con ~ 10 mCi de $[^{11}\text{C}]\text{-PIB}$ (~ 37000 MBq/ μmol de actividad específica) inmediatamente después de iniciada la adquisición.

Los *frames* fueron filtrados utilizando un filtro con *kernel* gaussiano de 8 x 8 x 8 mm y realineados utilizando SPM12. Se generó la media de los primeros 10 min para realizar la transformación espacial al *template* de FDG: co-registrando espacialmente este volumen promedio a la FDG del sujeto y aplicando la transformación obtenida en la normalización a cada *frame* dinámico co-registrado.

5.5 Modelo cinético compartimental

El algoritmo SRTM [2] permite la cuantificación paramétrica de la tasa de entrega local del radiotrazador ($R1$: $[\text{mL cm}^{-3} \text{min}^{-1}]$), la constante de salida tisular efectiva ($k2$: min^{-1}) y el potencial de unión, sin necesidad de medir la función de entrada, evitando la canulación arterial y la medición de la concentración en el tiempo del trazador en plasma.

La señal para la función de entrada se obtuvo de un VOI de referencia ubicado en sustancia gris del cerebelo (Cg). Se eligió esta estructura porque no tiene una unión específica de $^{11}\text{C}\text{-PIB}$ y es menos propensa a la atrofia relacionada con la edad y a los cambios en el FSCr.

Para encontrar la imagen representativa de FSCr a partir de la adquisición dinámica de $[^{11}\text{C}]\text{-PIB}$, utilizamos el algoritmo SRTM2 en los frames de la adquisición temprana del $[^{11}\text{C}]\text{-PIB}$, que mejora la estimación de parámetros en tiempo computacional y es más estable que el SRTM [2,3], para calcular $R1\text{VOI} = K1\text{VOI} / K1Cg$. Se consideraron 100 funciones base para los valores de θ_3 establecidos en el

rango [0.001 - 0.01] seg^{-1} . La imagen paramétrica obtenida de R1 (PIB-R1) en cada sujeto representa la cuantificación de FSCr normalizados a la estructura Cg considerada como señal de referencia.

5.6 Adquisición tardía de [11C]-PIB

La imagen de amiloide (A β -PIB) con [11C]-PIB se adquiere 70 min post inyección en modo lista durante 20 min utilizando *frames* de 4 x 300 seg para la corrección de movimiento. Los *frames* fueron filtrados (*smoothed*) utilizando un filtro con *kernel* gaussiano de 8 x 8 x 8 mm y realineados utilizando SPM12. Luego, se calculó un promedio de los frames realineados para obtener la imagen de captación cortical de amiloide A β -PIB. Esta imagen luego es co-registrada a la FDG y normalizada aplicando su transformación al *template*.

5.7 Normalización espacial: generación del *template* espacial

La normalización espacial, debe asegurar que todas las estructuras del cerebro se encuentren en el mismo espacio y compensen adecuadamente las variaciones de espesor cortical causadas por la edad o por alteraciones fisiopatológicas. En línea con esto se utilizó un algoritmo de deformación no-lineal de alta eficiencia (SyN ANTs) [4-6] para generar un *template* de FDG utilizando 16 sujetos distribuidos uniformemente en el espectro cognitivo estudiado.

Todas las adquisiciones de FDG fueron normalizadas a este *template* y luego se aplicaron las mismas deformaciones calculadas en la FDG al PIB-R1 y al A β -PIB preprocesado (corrección de movimiento, *smooth*, co-registro a la FDG).

5.8 Normalización en intensidad

En este trabajo se utilizan diferentes estrategias de normalización en intensidad, de acuerdo al tipo de comparación estadística que se realiza.

Para las diferencias paramétricas *voxel-wise* se normalizaron todas las adquisiciones (PIB-R1, FDG y A β -PIB) a sustancia gris de cerebelo (Cg).

En el análisis *voxel-wise* del desacople entre PIB-R1 y FDG, usa las imágenes normalizadas a Cg y luego se aplica al modelo general lineal una covariable de variación global en corteza (Cx), con el propósito de quitar el efecto global en la variación de cada voxel y comparar solo las variaciones locales.

En el cálculo del desacople entre PIB-R1 y FDG a nivel de VOIS (*VOIS-wise*) se realiza una normalización de la FDG (nFDG) aplicando un ajuste lineal entre el PIB-R1 y la FDG (previamente normalizados a Cx), de manera de quitar las variaciones de captación global entre las dos variables.

5.9 Estadística paramétrica *voxel-wise*

Para evaluar las diferencias paramétricas entre grupos a nivel de voxel, para cada una de las medidas de cada grupo frente al envejecimiento normal (CN), se realizó un análisis multifactorial ANCOVA (SPM 12) con dos factores: categoría diagnóstica y medición (PIB-R1 y FDG), suponiendo independencia entre los niveles en las medidas y la varianza desigual. El umbral de significación estadística se estableció en $p < 0,05$ (corregido por comparaciones múltiples). Se realizaron comparaciones simplificadas: NC-DCL y NC-EA; y comparaciones en los subgrupos de DCL y EA: NC-DCLpn, NC-DCLpp, NC-LOAD y NC-EOAD.

La evaluación del desacople *voxel-wise* se realizó generando un modelo ANCOVA agregando una covariable de efecto global (captación en Cx) entre la medición de PIB-R1 y FDG de cada grupo (modelo multifactorial, Fig. 5.1), de esta manera se puede estimar el beta correspondiente a la covariable global, quitando este efecto en los betas de PIB-R1 y FDG a nivel del *voxel* en el modelo general lineal. Esta estrategia de diseño del modelo estadístico nos dará las diferencias locales de desacople (PIB-R1 - FDG) normalizando los efectos globales a nivel voxel.

Las imágenes resultantes se crearon con el software BrainNet Viewer 1.6 27. Los mapas t SPM se superpusieron en la malla cerebral ICBM152 (suavizada) proporcionada en el software. Los rangos de la escala de color fueron relativos al máximo y al mínimo de cada tipo de medición.

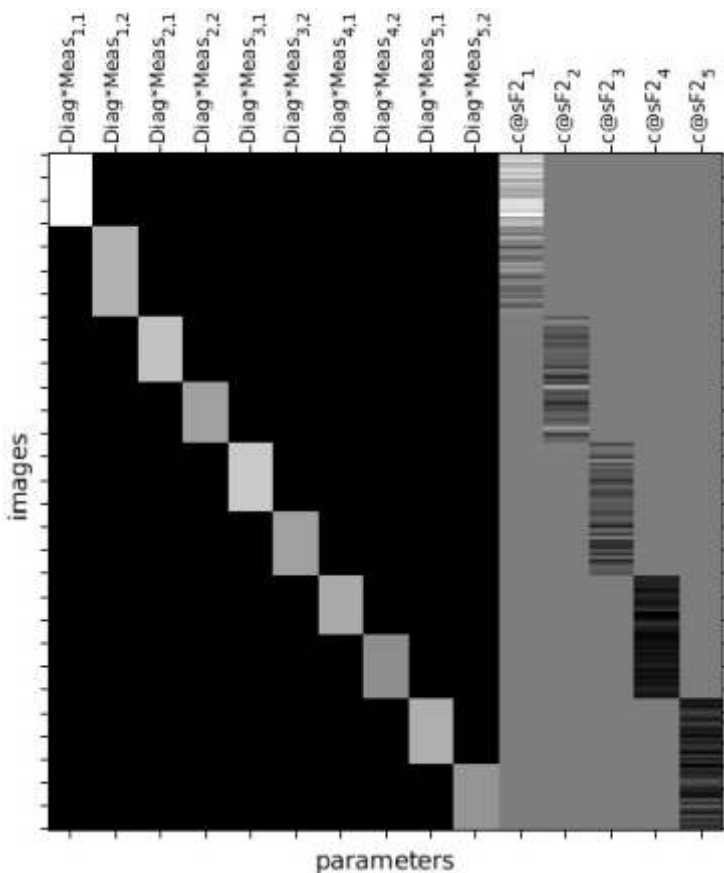


Figura 5.1 Análisis multifactorial ANCOVA. Cálculo de desacople PIB-R1 – FDG *voxel-wise* paramétrico. Covariable de captación global a cada par de mediciones de PIB-R1 – FDG.

5.10 Regiones de interés

Los volúmenes de interés (VOIS) se seleccionaron utilizando el atlas de *Boggle DKT* (Desikan-Killiany-Tourville) [7]. Este atlas cuenta con 31 regiones corticales para cada hemisferio y 14 estructuras subcorticales (*ver atlas en el Anexo 1*). Para utilizar los VOIS definidos en este atlas, se realizó una dilatación con un *kernel* de $3 \times 3 \times 3$ (6-conectados) por morfología matemática.

El VOI de sustancia gris de cerebelo (Cg) utilizado para la normalización en intensidad, se creó minimizando la absorción de sustancia blanca y los efectos generados por “derramamiento” debido a la cercanía con la corteza occipital [8].

El VOI correspondiente a corteza total (Cx) se generó utilizando las 31 regiones por hemisferio y agregando el Cg, sin considerar regiones subcorticales.

Se generó una cuantificación del valor medio en las imágenes de PIB-R1, FDG y A β -PIB en cada una de las VOIS, y se utilizaron estos valores para los cálculos *VOI-wise* de: cálculo de desacople PIB-R1 – nFDG, análisis de componentes principales (PCA) en PIB-R1, FDG y A β -PIB, y el análisis del poder de clasificación de las variables generadas utilizando *machine learning* y curvas ROC.

5.11 PCA: Análisis de componentes principales

Los componentes principales de una colección de puntos en un espacio de coordenadas real, son una secuencia de p vectores unitarios, donde el i -ésimo vector, es la dirección de una línea que mejor se ajusta a los datos y es ortogonal a los primeros $i-1$ vectores. La línea de mejor ajuste se define como aquella que minimiza la distancia cuadrática promedio desde los puntos hasta la línea. Estas direcciones constituyen una base ortonormal en la que las diferentes dimensiones individuales de los datos no están linealmente correlacionadas. El análisis de componentes principales (PCA) es el proceso de calcular los componentes principales y usarlos para realizar un cambio de base en los datos, a veces usando solo los primeros componentes principales e ignorando el resto [9].

En el análisis de datos, el primer componente principal de un conjunto de p variables, que se supone que tienen una distribución normal conjunta, es la variable derivada, formada como una combinación lineal de las variables originales que explica la mayor parte de la varianza. El segundo componente principal explica la mayor parte de la variación en lo que queda, una vez que se elimina el efecto del primer componente, y podemos proceder a través de p iteraciones hasta que se explique toda la variación. PCA se usa más comúnmente cuando muchas de las variables están altamente correlacionadas entre sí y es deseable reducir su número a un conjunto independiente.

PCA se utiliza en el análisis de datos exploratorios y para hacer modelos predictivos. Se usa comúnmente para la reducción de la dimensionalidad, al proyectar cada punto de datos solo en los primeros componentes principales para obtener datos de menor dimensión y preservar la mayor cantidad posible de variación de los datos. El primer componente principal se puede definir de manera

equivalente, como una dirección que maximiza la varianza de los datos proyectados. El i -ésimo componente principal se puede tomar como una dirección ortogonal a los primeros $i-1$ componentes principales que maximizan la varianza de los datos proyectados.

En este trabajo, se realizó un análisis de componentes principales en las VOIS corticales de la relación entre PIB-R1 y FDG en cada sujeto individualmente (figura 5.2). Se calcularon *scores* a partir de los dos componentes principales hallados. Estos *scores* calculados se ingresaron a un modelo de *machine learning* para analizar la precisión de clasificación de estas nuevas variables generadas a partir de los datos originales.

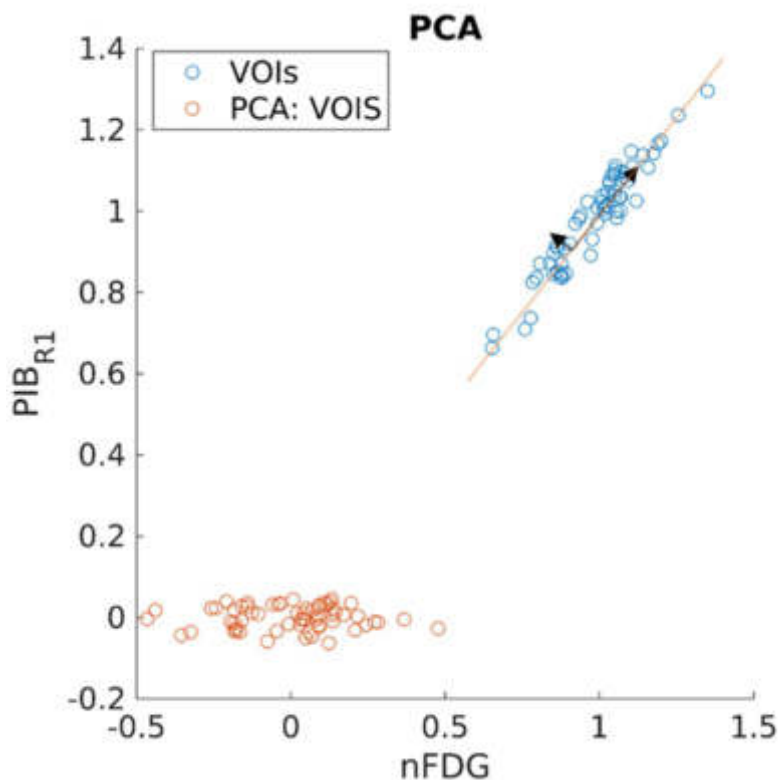


Figura 5.2 Ejemplo de PCA: calculado para cada individuo en las VOIS corticales PIB-R1 – FDG.

5.12 Clasificación mediante *machine learning*

En orden de estudiar el poder de clasificación de las variables generadas en el análisis de desacople de FSCr y metabolismo (PIB-R1 – FDG; PCA: Scores 1 y 2), se utilizó el algoritmo de *machine learning* SVM cuadrático (*Support vector Machine*), evaluando las categorías CN, DCLpn, DCLpp, LOAD y EOAD.

El objetivo del algoritmo SVM es encontrar un hiperplano en un espacio N-dimensional (donde N: el número de características) que clasifique claramente los puntos de datos.

Para separar las dos clases de puntos de datos, se pueden elegir muchos hiperplanos posibles. El objetivo es encontrar un plano que tenga el margen máximo, es decir, la distancia máxima entre puntos de datos de ambas clases. Maximizar la distancia del margen proporciona cierta seguridad para que los puntos de datos futuros se puedan clasificar con más confianza.

Los hiperplanos son límites de decisión que ayudan a clasificar los puntos de datos. Los puntos de datos que caen a ambos lados del hiperplano se pueden atribuir a diferentes clases. La dimensión del hiperplano depende del número de características (figura 5.3) [10].

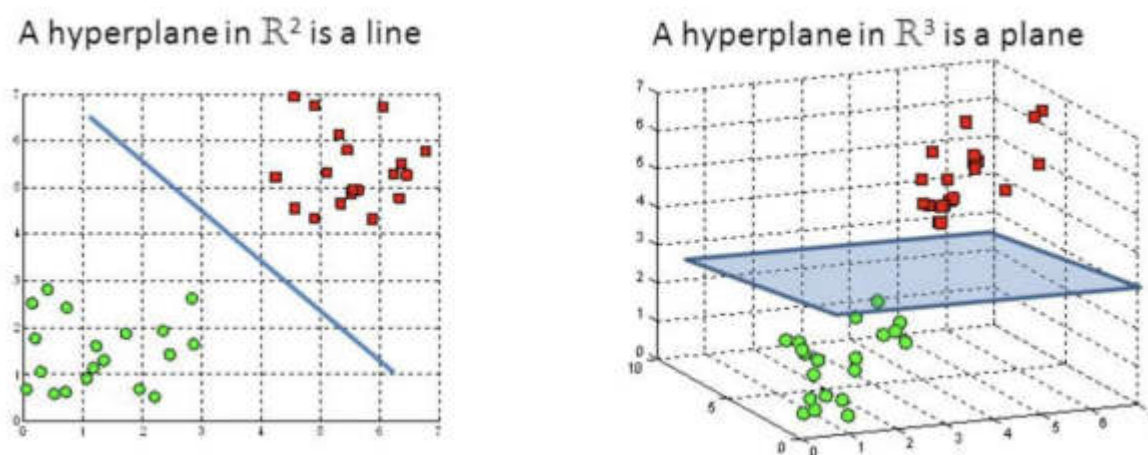


Fig. 5.3 Machine learning: SVM: límites de decisión.

Los vectores de soporte son puntos de datos que están más cerca del hiperplano e influyen en la posición y orientación del hiperplano. Usando estos vectores de soporte, maximizamos el margen del clasificador. Eliminar los vectores de soporte cambiará la posición del hiperplano. Estos son los puntos que nos ayudan a construir el modelo SVM (figura 5.4).

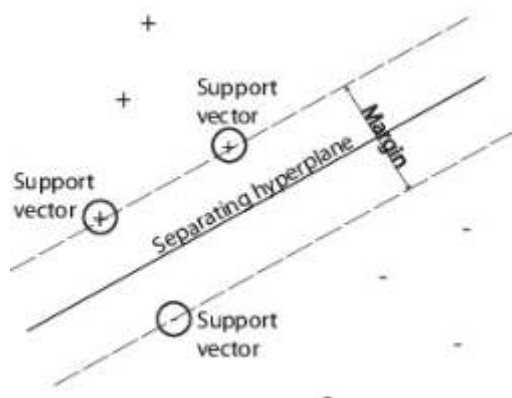


Fig. 5.4 SVM: vectores de soporte.

Se generaron 5 modelos de datos para comparar la precisión de clasificación entre ellos. Estos modelos fueron realizados considerando las VOIS corticales como los clasificadores en las siguientes variantes:

- [PIB-R1; FDG]: FSCr y metabolismo.
- [PIB-R1 - nFDG]: Desacople FSCr y metabolismo.
- [PCA: Score 1; PCA: Score2]: Scores 1 y 2 generados con PCA.
- [PIB-R1; FDG; PIB-R1 - nFDG]: FSCr, metabolismo y desacople.
- [PIB-R1; FDG; PCA: Score 1; PCA: Score2]: FSCr, metabolismo y Scores 1 y 2 generados con PCA.

Como método de validación de los modelos entrenados, se utilizó validación cruzada, que protege contra el *overfitting* particionando los datos en 5 sets de *folders*, y estimando la precisión de cada uno.

Los resultados de clasificación de cada modelo se analizaron mediante las matrices de confusión y las curvas ROC.

5.13 Análisis de poder de clasificación: curvas ROC

Las curvas ROC (*receiver operating characteristic*) muestran la tasa de verdaderos positivos (TVP) contra la tasa de falsos positivos (TFP) de los modelos de clasificación entrenados. Dado que TVP es equivalente a sensibilidad y la TFP es $[1 - \text{especificidad}]$, es una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación [11].

Para la elección entre diferentes pruebas diagnósticas, se recurre a las curvas ROC, ya que es una medida global e independiente del punto de corte. Por esto, curvas ROC también se denominan curvas de rendimiento diagnóstico.

La elección de las pruebas diagnósticas a comparar, se realiza mediante la evaluación del área bajo la curva (AUC). Esta área posee un valor comprendido entre 0.5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0.5 es una prueba sin capacidad discriminatoria diagnóstica. Es decir, si AUC para una prueba diagnóstica es 0.85, significa que existe un 85% de probabilidad de que el diagnóstico realizado sea más correcto que el de una persona control escogida al azar. Por esto, siempre se elige la prueba diagnóstica que presente un mayor AUC (figura 5.5).

La comparación de la capacidad diagnóstica de cada uno de los modelos para cada categoría diagnóstica se realizó mediante curvas ROC y comparando el valor de AUC en cada caso.

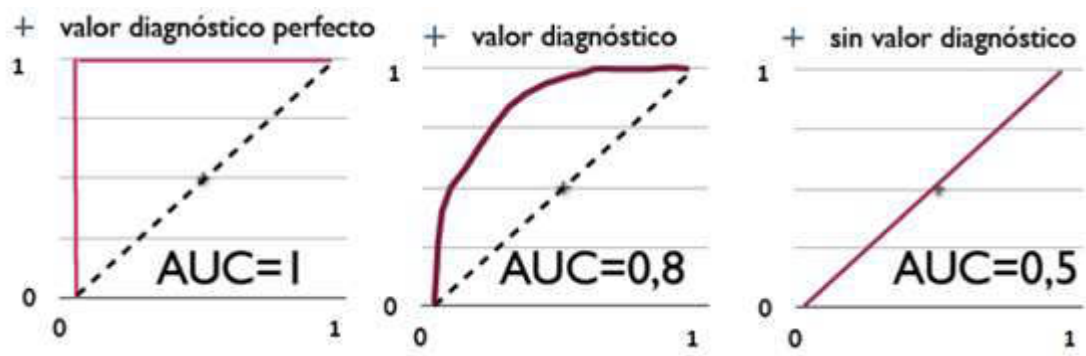


Fig. 5.5 Curvas ROC y cuantificación de AUC.

Cap. 5: Bibliografia

- [1] McKhann, G. M.; Knopman, D. S.; Chertkow, H.; Hyman, B. T.; Jack, C. R.; Kawas, C. H.; Klunk, W. E.; Koroshetz, W. J.; Manly, J. J.; Mayeux, R.; Mohs, R. C.; Morris, J. C.; Rossor, M. N.; Scheltens, P.; Carrillo, M. C.; Thies, B.; Weintraub, S.; Phelps, C. H. The Diagnosis of Dementia Due to Alzheimer's Disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimer's and Dementia*. 2011, pp 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.
- [2] Lammertsma, A. A.; Hume, S. P. Simplified Reference Tissue Model for PET Receptor Studies. *Neuroimage* 1996, 4 (3), 153–158. <https://doi.org/10.1006/nimg.1996.0066>.
- [3] Gunn, R. N.; Lammertsma, A. A.; Hume, S. P.; Cunningham, V. J. Parametric Imaging of Ligand-Receptor Binding in PET Using a Simplified Reference Region Model. *Neuroimage* 1997, 6 (4), 279–287. <https://doi.org/10.1006/nimg.1997.0303>.
- [4] Matsuda, H.; Mizumura, S.; Nemoto, K.; Yamashita, F.; Imabayashi, E.; Sato, N.; Asada, T. Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease. *Am. J. Neuroradiol.* 2012, 33 (6), 1109–1114. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2935>.
- [5] Della Rosa, P. A.; Cerami, C.; Gallivanone, F.; Prestia, A.; Caroli, A.; Castiglioni, I.; Gilardi, M. C.; Frisoni, G.; Friston, K.; Ashburner, J.; Perani, D. A Standardized [18F]-FDG-PET Template for Spatial Normalization in Statistical Parametric Mapping of Dementia. *Neuroinformatics* 2014, 12 (4), 575–593. <https://doi.org/10.1007/s12021-014-9235-4>.
- [6] Ashburner, J. A Fast Diffeomorphic Image Registration Algorithm. *Neuroimage* 2007, 38 (1), 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>.
- [7] Klein, A.; Tourville, J. 101 Labeled Brain Images and a Consistent Human Cortical Labeling Protocol. *Front. Neurosci.* 2012, No. DEC. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00171>.
- [8] Chen, Y. J.; Rosario, B. L.; Mowrey, W.; Laymon, C. M.; Lu, X.; Lopez, O. L.; Klunk, W. E.; Lopresti, B. J.; Mathis, C. A.; Price, J. C. Relative 11C-PiB Delivery as a Proxy of Relative CBF: Quantitative Evaluation Using Single-Session 15O-Water and 11C-PiB PET. *J. Nucl. Med.* 2015, 56 (8), 1199–1205. <https://doi.org/10.2967/jnumed.114.152405>.
- [9] Jolliffe, I. T. (2002). *Principal Component Analysis*. Springer Series in Statistics. New York: Springer-Verlag. doi:10.1007/b98835. ISBN 978-0-387-95442-4.
- [10] Cristianini, Nello; Shawe-Taylor, John (2000). *An Introduction to Support Vector Machines and other kernel-based learning methods*. Cambridge University Press. ISBN 0-521-78019-5.

[11] Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers. Technical report. Palo Alto (USA): HP Laboratories; (2004).

A modo de caracterización de los diferentes grupos diagnósticos, se comienza mostrando las diferencias paramétricas *voxel-wise* entre las categorías diagnósticas y los controles normales para las mediciones de PIB-R1, FDG y A β -PIB.

Luego, se realiza un análisis estadístico grupal para el cálculo del desacople paramétrico a nivel regional (*voxel-wise*) contrastando las regiones comprometidas a nivel local en los diferentes grupos.

El análisis basado en VOIS comienza con las variaciones globales de cada categoría en las mediciones del FSCr y metabolismo, para poder encontrar una normalización individual que permita calcular las variaciones locales de desacople. Estas variaciones se cuantificarán utilizando diferentes estrategias para medir el desacople.

El estudio basado en VOIS se expande a generar indicadores individuales que puedan clasificar a los grupos, analizando estas características con *machine learning* y curvas ROC.

6.1 Estadística paramétrica *voxel-wise*

En las mediciones de PIB-R1, FDG y A β -PIB, la comparación de las categorías DCL y EA contra los controles normales muestra los patrones de compromiso cortical en concordancia con la literatura (figura 6.1) [1, 2]. Se observa una disminución en la captación de PIB-R1 y FDG ($p < 0.05$) en las regiones frontal, temporal, parietal, cíngulo posterior y precúneo en relación con los CN. El compromiso de estas regiones en el DCL es inferior al hallado en EA. En el grupo de EA, la captación cortical de A β -PIB es mayor en las regiones más comprometidas en la FDG. Dada la varianza del grupo DCL (sujetos con A β -PIB positivo y negativo), se observa una disminución del *uptake* cortical de A β -PIB en esta categoría.

Considerando la separación de las categorías de DCL a: DCLpn y DCLpp; y de EA a: LOAD y EOAD (ver Materiales y métodos, pto. 5.1), la figura 6.2 muestra las diferencias en los grupos expandidos. En el grupo DCL con PIB- (DCLpn) se observa muy poca diferencia con la normalidad (CN), la medición de FDG y PIB-R1 posee pequeñas diferencias en frontal, temporal superior y área paracentral; y ninguna diferencia en la medición de A β -PIB, siendo,, ambos grupos PIB-.

En los grupos con PIB+ se observa un incremento en el compromiso de la FDG y el PIB-R1 en las regiones destacadas en los grupos simplificados ($p < 0.05$). Este compromiso es mayor en los grupos de LOAD y EOAD que en DCLpp. En la captación de A β -PIB contra CN se aprecia una pequeña diferencia entre DCLpp comparado con LOAD y EOAD, que no es significativa en la comparación estadísticas entre VOIS (Anexo 1).

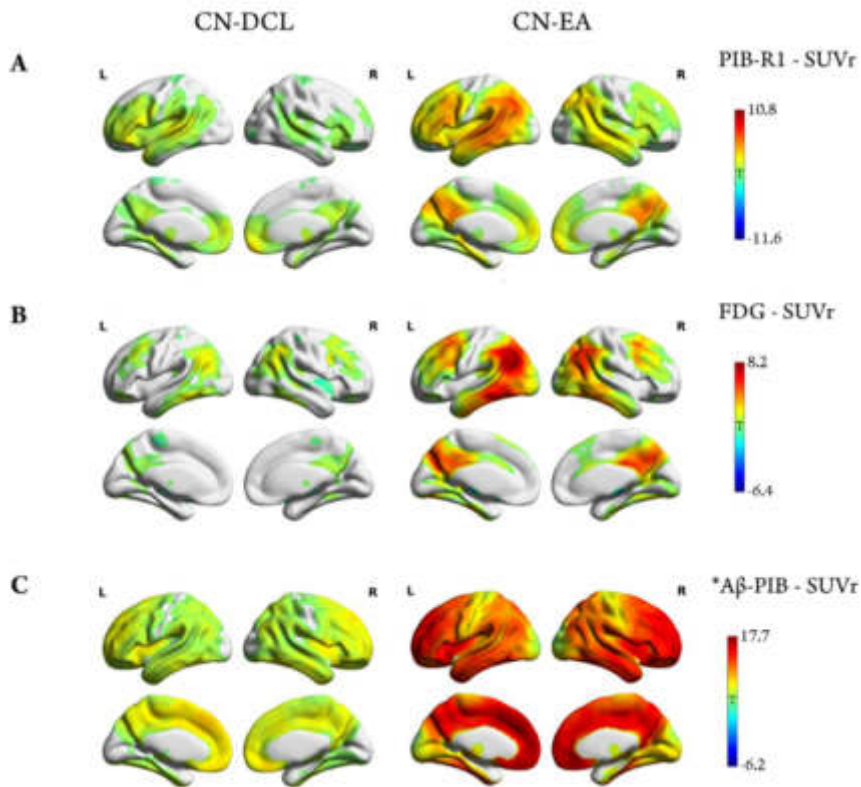


Fig. 6.1. Mapas estadísticos *voxel-wise* que muestran las diferencias significativas ($p < 0.05$) para las comparaciones entre los grupos control normal contra deterioro cognitivo leve (CN-DCL), y control normal contra enfermedad de Alzheimer (CN-EA), en las mediciones de FSCr (A), metabolismo con FDG (B) y carga de amiloide cortical con PIB (C). Todos los sujetos de los grupos fueron normalizados a sustancia gris de cerebelo. *Las comparaciones de PIB fueron realizadas a la inversa, es decir DCL-CN y CN-EA.

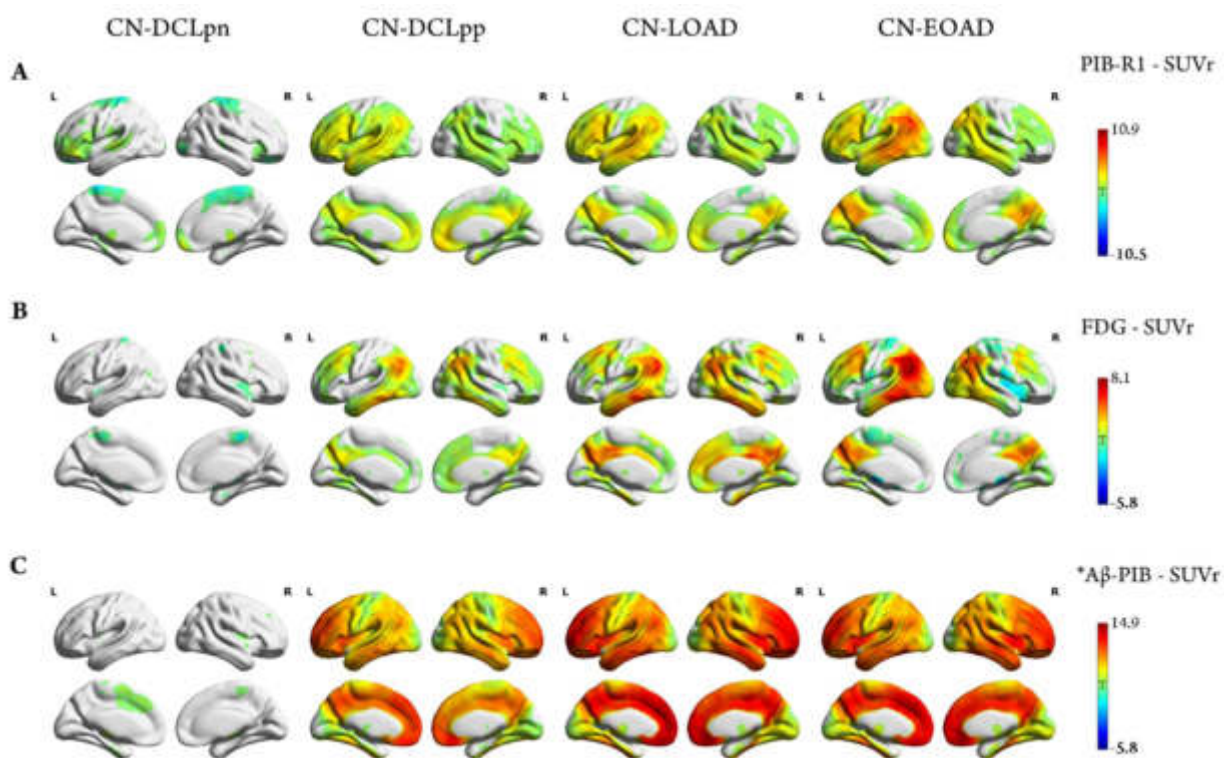


Fig. 6.2. Mapas estadísticos *voxel-wise* que muestran las diferencias significativas ($p < 0.05$) para las comparaciones entre los grupos: controles normales contra deterioro cognitivo leve con A β -PIB negativo (CN -DCLpn), controles normales contra deterioro cognitivo leve con A β -PIB positivo (CN-DCLpp), controles normales contra enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (CN -LOAD), y controles normales contra enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (CN-EOAD), en las mediciones de FSCr con PIB-R1(A), metabolismo con FDG (B) y carga de amiloide cortical con A β -PIB (C). Todos los sujetos de los grupos fueron normalizados a sustancia gris de cerebro. *Las comparaciones de A β -PIB fueron realizadas a la inversa.

6.2 Desacople FSCr – metabolismo *voxel-wise*

El desacople FSCr - metabolismo generado a partir del modelo paramétrico general lineal, permite la estimación de la captación global, cuando se ingresa esta medición como covariable del modelo. La estimación de este beta en el modelo estadístico, quita este efecto a nivel grupal en cada voxel del contraste PIB-R1 contra FDG. De esta manera, podemos cuantificar las variaciones a nivel local de las diferencias grupales PIB-R1 – FDG, para cada categoría.

En la figura 6.3.A se pueden apreciar las diferencias en los desacoples para los CN, DCL y EA. En los CN se observan las regiones desacopladas en la vejez normal, en que las regiones cíngulo anterior, Broca, temporal superior y frontal mesial, poseen mayor FSCr que metabolismo, mientras que la región occipital posee un desacople donde el metabolismo es mayor que el FSCr. El desacople cuantificado en el grupo DCL muestra un patrón similar al de CN; el desacople se completa en cíngulo posterior, y se agregan las regiones temporal inferior y precúneo. En EA se observa un patrón diferenciado en el que prevalecen las regiones cíngulo posterior, precúneo, temporal inferior y parietal, donde el FSCr es

significativamente mayor al metabolismo medido con FDG. En las regiones frontal mesial y occipital, el desacople se da en el sentido opuesto, el metabolismo es mayor que el FSCr.

En la figura 6.3.B se indican los límites máximos y mínimos de las diferencias estadísticas halladas, en los resultados se consideró un umbral de $p < 0.05$. Los colores amarillos y rojos del sector superior de la LUT (*look up table*), indican las diferencias positivas (PIB-R1 > FDG), mientras que los valores azules, las diferencias negativas (PIB-R1 < FDG). Los valores que se encuentran en $p > 0.05$ no son considerados significativos.

La figura 6.3.C muestra las diferencias de desacople entre DCL contra CN y EA contra CN. Estas diferencias con la normalidad se interpretan teniendo en cuenta las expuestas en la figura 6.3.A, ya que este es un análisis estadístico de segundo nivel, y equivale a la diferencia entre dos diferencias. En este caso las variaciones de desacople entre DCL y CN son pequeñas y se encuentran principalmente en temporal superior, precúneo y cíngulo posterior. En EA las diferencias negativas (azul) en temporal inferior, parietal, cíngulo posterior y precúneo, expresan que el desacople positivo en EA es significativamente mayor al encontrado en los CN. Mientras que el desacople positivo en frontal mesial resulta principalmente del desacople negativo (>metabolismo) de la EA.

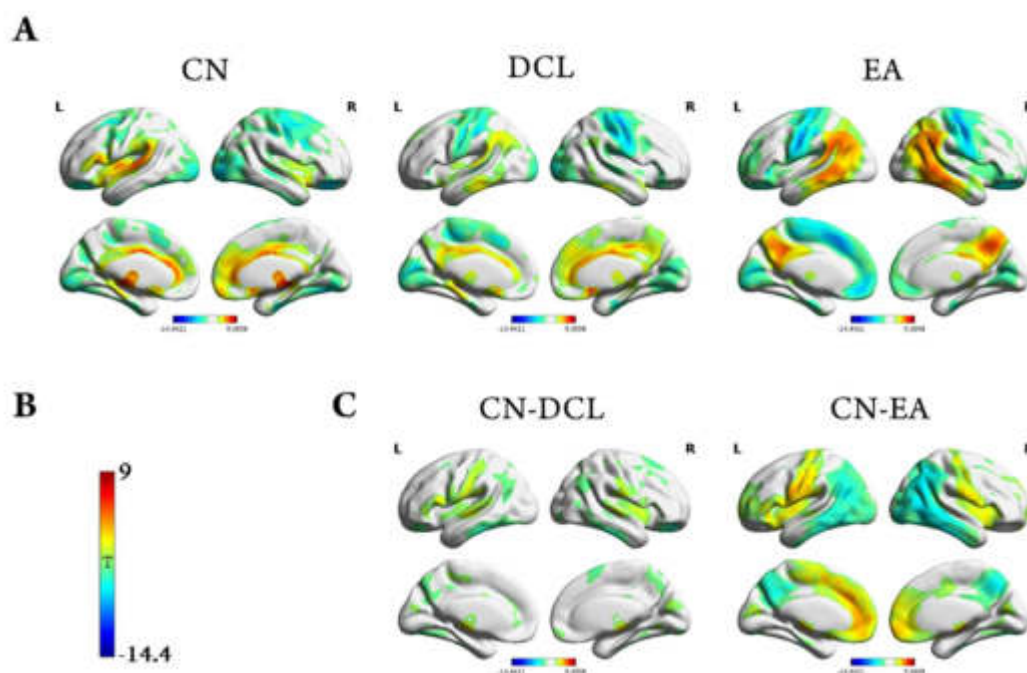


Fig. 6.3. Desacople PIB-R1 – FDG. Mapas estadísticos *voxel-wise* que muestran las diferencias significativas ($p < 0.05$) de desacople entre el FSCr medido con PIB-R1 y el metabolismo con FDG en los grupos: controles normales (CN), deterioro cognitivo leve (DCL) y enfermedad de Alzheimer (EA) (A). Nivel de significancia estadística (B). Comparaciones de desacople PIB-R1 – FDG de cada grupo patológico contra controles normales (CN)(C).

En el modelo de la figura 6.4 se amplía el concepto de desacople FSCr – metabolismo a los grupos subdivididos: DCLpn, DCLpp, LOAD y EOAD, con el fin interpretar las distribuciones en el espectro

cognitivo completo, de las diferencias halladas previamente. En DCLpn el desacople es muy similar al de los CN, y las diferencias entre ellos (CN-DCLpn) no da prácticamente ninguna región significativa. En la categoría DCLpp aparecen regiones significativas de desacople en cíngulo posterior, precúneo, temporal inferior y parietal ($>FSCr$). En LOAD, desaparece el desacople en cíngulo anterior y aumenta en cíngulo posterior, precúneo, temporal y parietal ($>FSCr$). La principal diferencia que se observa en EA se debe al grupo EOAD, donde significativamente el desacople es mayor, tanto en las regiones donde el $FSCr > \text{metabolismo}$, como en las regiones donde ocurre lo contrario.

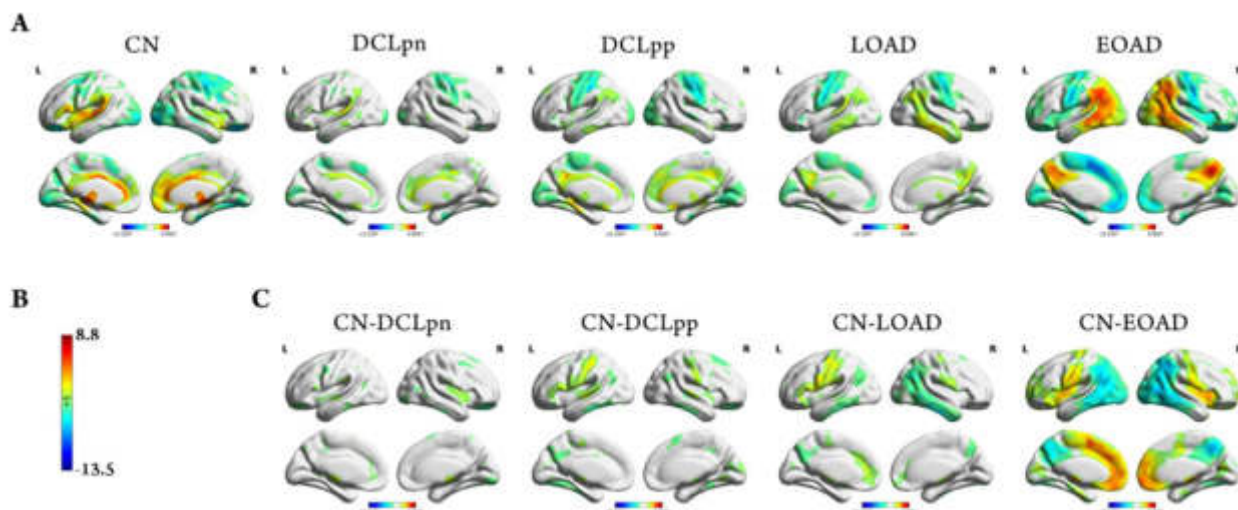


Fig. 6.4. Desacople PIB-R1 – FDG. Mapas estadísticos *voxel-wise* que muestran las diferencias significativas ($p < 0.05$) de desacople entre el FSCr medido con PIB-R1 y el metabolismo con FDG en los grupos: controles normales (CN), deterioro cognitivo leve con $A\beta$ -PIB negativo (DCLpn), deterioro cognitivo leve con $A\beta$ -PIB positivo (DCLpp), enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD) y enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD) (A). Nivel de significancia estadística (B). Comparaciones de desacople PIB-R1 – FDG de cada grupo patológico contra controles normales (CN)(C).

6.3 Variación cortical global

Los valores de captación global en corteza para cada grupo en las mediciones de FSCr y metabolismo (figura 6.5) muestran una diferencia significativa entre las medidas ($p < 0.0001$), pero si bien se ve una tendencia a disminuir en cada categoría, no hay diferencia significativa entre ellas.

Estos valores de PIB-R1 y FDG en su valor global en corteza se utilizaron para normalizar las VOIS corticales en las mediciones de cada individuo, ya que cualquier cálculo de desacople entre estas dos variables estará gobernado por esta diferencia, y no se podrán sensibilizar las variaciones locales.

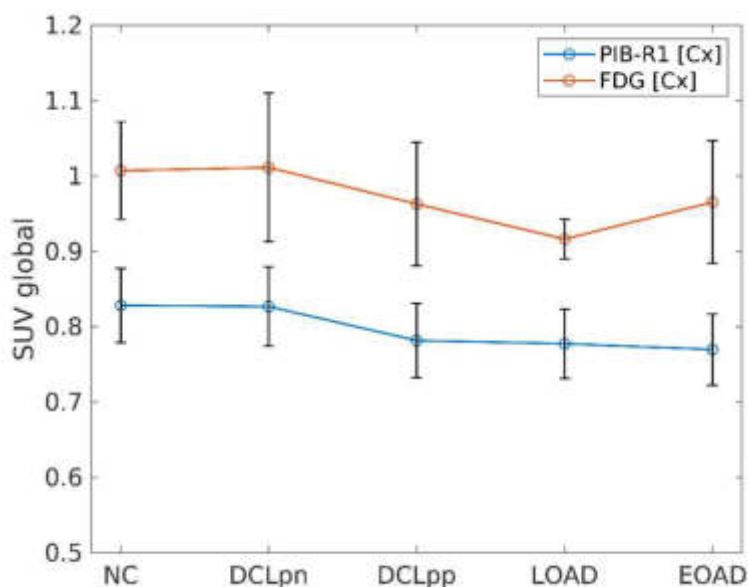


Fig. 6.5. Captación global grupal en corteza de PIB-R1 y FDG. Valores de SUVg medidos en la corteza total de cada sujeto normalizado a sustancia gris de cerebelo [Cg] para las mediciones de FSCr con PIB-R1 y metabolismo con FDG en los grupos: controles normales (CN), deterioro cognitivo leve con A β -PIB negativo (DCLpn), deterioro cognitivo leve con A β -PIB positivo (DCLpp), enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD) y enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD).

6.4 Análisis de VOIS

En la figura 6.6 se evidencia la similitud entre el FSCr y el metabolismo en todas las VOIS en los diferentes grupos diagnósticos. Las pequeñas diferencias que se aprecian en determinadas VOIS son en promedio menores al 5%. A priori se advierte que de acuerdo a la categoría diagnóstica, se modifican las VOIS y las amplitudes de estas diferencias.

Asimismo, considerando el ajuste lineal que hay entre ambas mediciones (quitando las variaciones de pendiente y offset), en esta figura se puede apreciar que la normalización no conserva ningún sesgo global de los datos, lo que permite contrastar las variaciones locales de las VOIS.

La figura 6.7.A permite analizar las dependencias entre las regresiones lineales y las VOIS cuando se grafica PIB-R1 contra nFDG como promedio grupal. Pueden interpretarse diferentes patrones de dispersión entre las categorías.

En la Figura 6.7.B se grafican las distribuciones del desacople FSCr – metabolismo, calculado como la diferencia entre estas variables, a modo de histograma. También se pueden reconocer diferentes tendencias por medio de las categorías.

Esta variable de desacople será evaluada como característica de clasificación [PIB-R1 - nFDG].

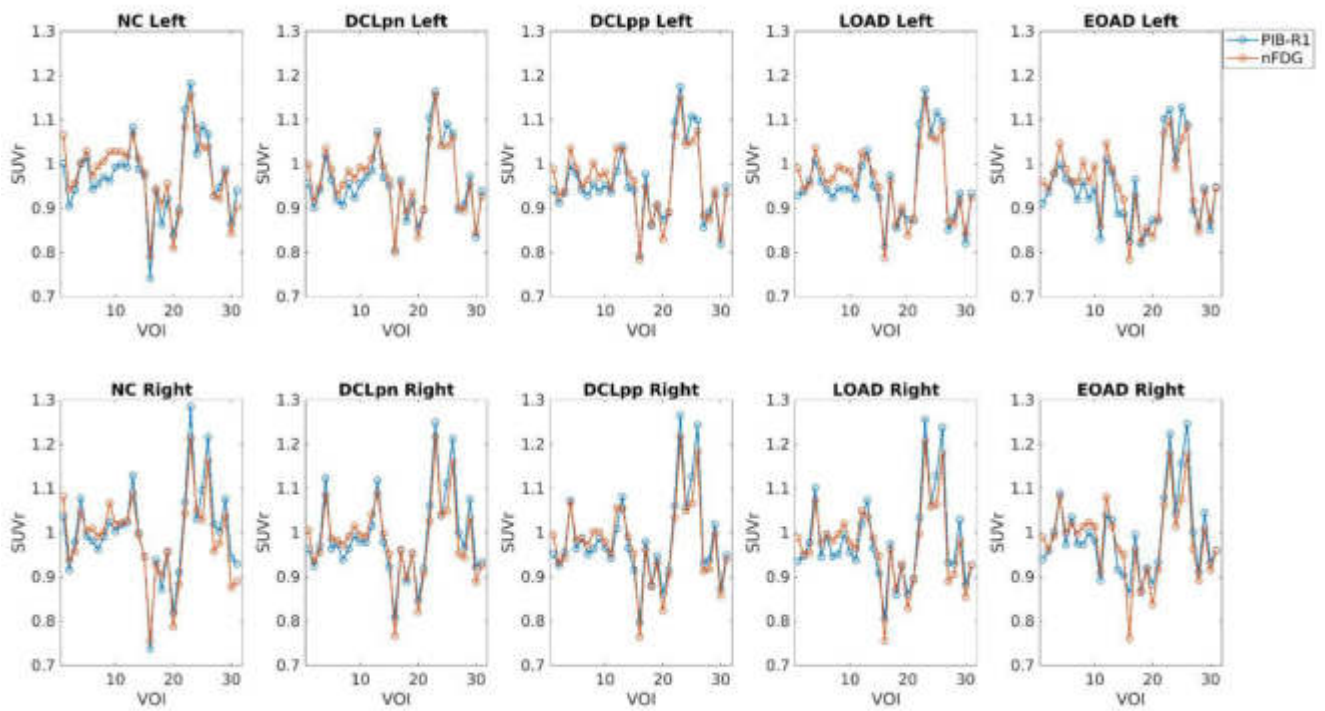


Fig. 6.6. Mediciones de PIB-R1 y FDG en VOIS corticales. La FDG fue normalizada en relación con el ajuste lineal entre ambas (nFDG).

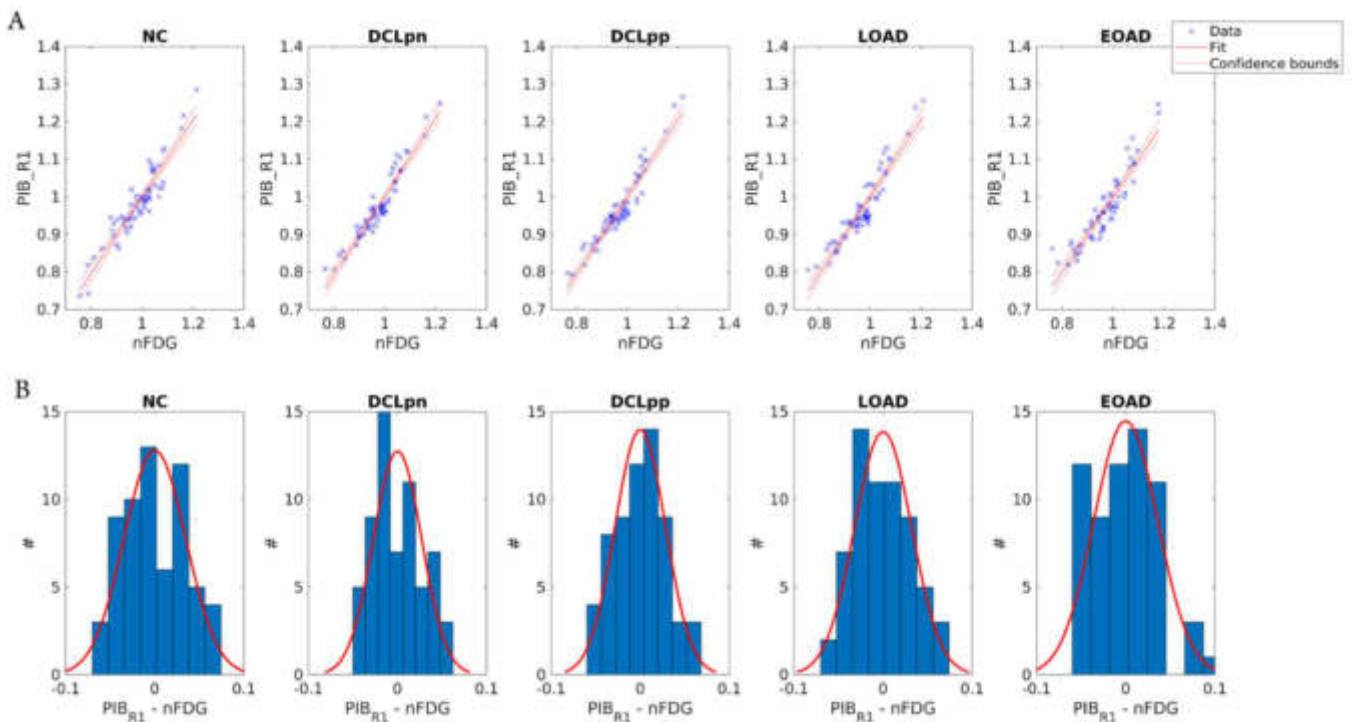


Fig. 6.7. A. PIB-R1 contra nFDG en VOIS corticales. Regresión lineal entre variables. **B.** Histograma de distribución y regresión gaussiana de las diferencias numéricas de PIB-R1 – nFDG.

6.5 PCA

Los resultados del modelo de PCA aplicados a las mediciones en las VOIS para PIB-R1 y FDG genera dos *scores*, uno por cada variable (figura 6.8). Estos *scores* explican la varianza en direcciones ortogonales, luego de hacer la modificación del espacio de coordenadas. Si bien el primer componente explica la máxima varianza de los datos PIB-R1 contra FDG (~95%) en amplitud total, se observó que no es el componente que explica la máxima varianza entre los grupos diagnósticos. Ambos componentes combinados dan la mejor precisión en la clasificación de grupos.

El *score 2* se puede interpretar como una cuantificación de la diferencia en relación con la regresión lineal que mejor se ajusta a los datos en las VOIS de PIB-R1 y FDG. Es decir, este componente mide las distancias a la recta de ajuste.

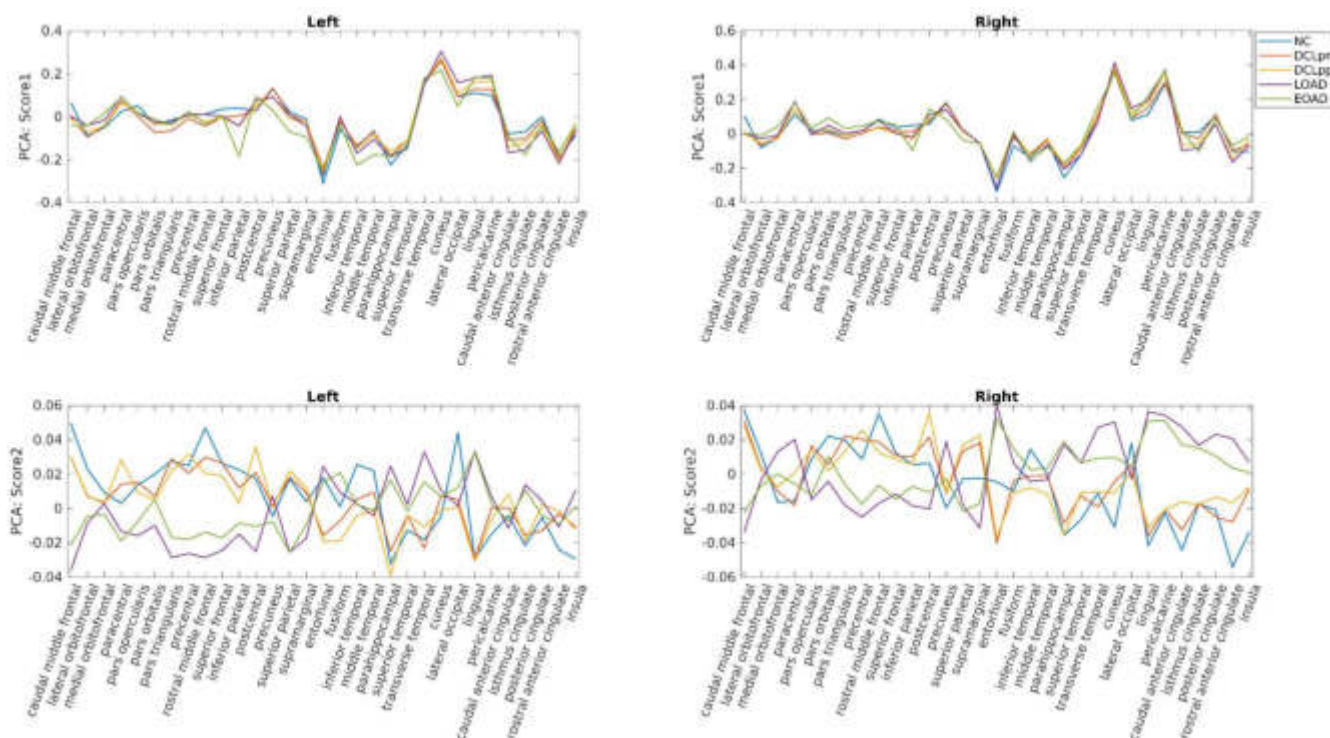


Fig. 6.8. A. PCA: Score 1. B. PCA: Score 2.

6.6 Machine learning y curvas ROC

Utilizando el algoritmo SVM cuadrático para determinar cómo se puede mejorar la discriminación de grupos a lo largo del espectro cognitivo presentado en las diferentes categorías, se analizaron las curvas ROC de los modelos generados y se cuantificaron las AUC para cada caso.

En las tablas 1 y 2 se presentan los valores de *precisión de clasificación* en cada modelo y AUC: área de la curva ROC respectivamente.

La interpretación general de las curvas ROC (figura 6.9.A) indica que la mejor clasificación se logra cuando se utilizan los datos de *PCA*: [*PCA: Score 1*; *PCA: Score 2*] solos o combinados con los datos de [*PIB-R1*; *nFDG*; *PCA: Score 1*; *PCA: Score 2*]. Se obtiene una precisión general en la clasificación del 79.6% y 82.4% respectivamente, mejorando significativamente en relación con los otros modelos. El peor escenario de clasificación se representa con la variable [*PIB-R1 - nFDG*]; se obtiene una precisión de 55.6%.

En relación con las categorías en particular, se observa que en todos los casos las mayores AUC se hallan en los modelos de datos [*PCA: Score 1*; *PCA: Score 2*] y [*PIB-R1*; *nFDG*; *PCA: Score 1*; *PCA: Score 2*]. El grupo NC obtiene el mayor poder de clasificación (AUC_{NC} : 0.995 y $AUC_{NC:1}$ respectivamente). *DCLpn* y *DCLpp* pueden separarse entre ellos con una alta precisión (AUC_{DCLpn} : 0.941 y AUC_{DCLpp} : 0.926) considerando que la única variable que se utilizó para separar a estos grupos fue la captación cortical de A β -*PIB*. *LOAD* es la categoría diagnóstica que produce una mayor mejoría en la clasificación ya que con las variables crudas de [*PIB-R1*; *nFDG*] tiene una AUC_{LOAD} : 0.68 y con el modelo [*PIB-R1*; *nFDG*; *PCA: Score 1*; *PCA: Score 2*] aumenta a AUC_{LOAD} : 0.93. *EOAD*, es la categoría después de NC que mejor se puede clasificar, con un AUC_{EOAD} : 0.949.

En las matrices de confusión de los modelos (figura 6.9.B) se aprecia que los errores cometidos en los modelos poseen un patrón de confusión que se da principalmente en las categorías vecinas, es decir, *DCLpn* principalmente se confunde con NC o *DCLpp*, y así.

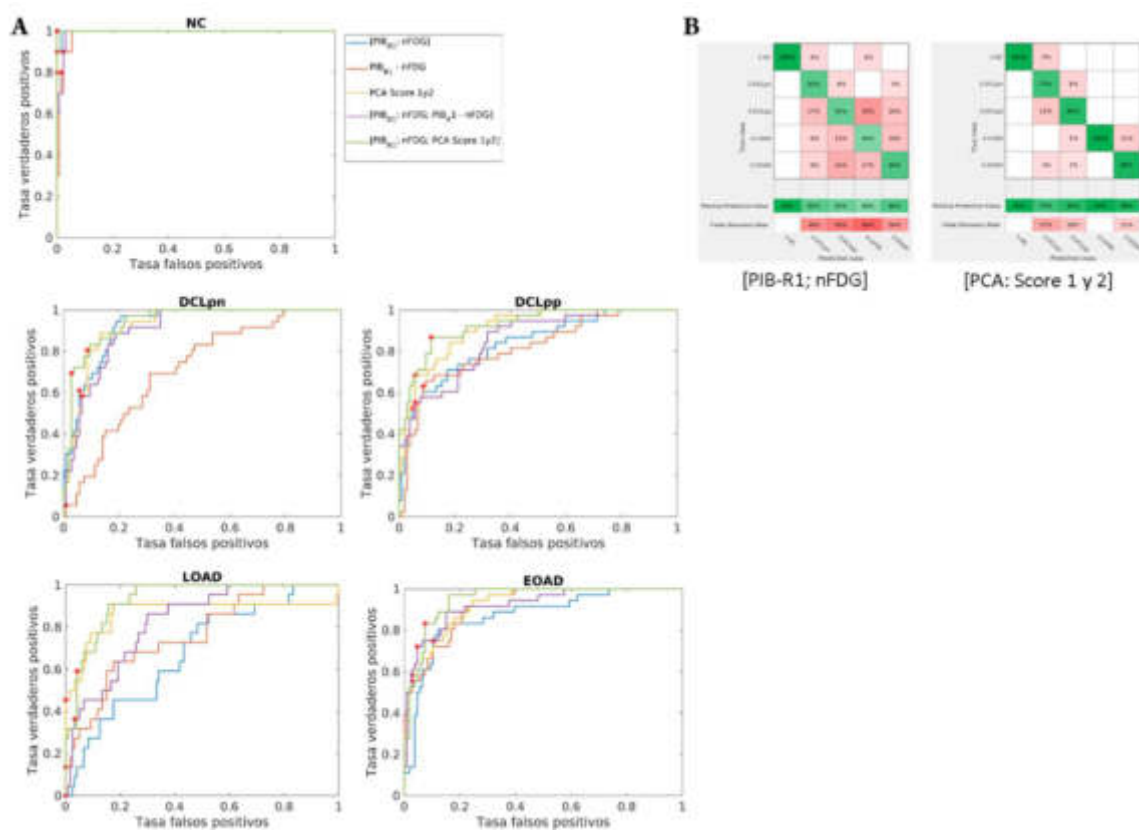


Fig. 6.9. A. Curvas ROC de los diferentes modelos SVM. **B. Matriz de confusión** para los modelos con las características [PIB-R1; nFDG] y [PCA: Score 1 y 2].

Precisión de clasificación	
[PIB_R1; FDG]	0,634
[PIB_R1 - nFDG]	0,556
[PCA:Score1; PCA:Score2]	0,796
[PIB_R1; FDG; (PIB_R1 - FDG)]	0,718
[PIB_R1; FDG; PCA:Score1; PCA:Score2]	0,824

Tabla. 6.1. Precisión de clasificación SVM cuadrático para cada modelo de datos.

AUC	NC	DCLpn	DCLpp	LOAD	EOAD
[PIB_R1; FDG]	0,998	0,923	0,837	0,681	0,871
[PIB_R1 - nFDG]	0,987	0,715	0,815	0,763	0,920
[PCA:Score1; PCA:Score2]	0,995	0,921	0,910	0,867	0,925
[PIB_R1; FDG; (PIB_R1 - FDG)]	0,992	0,901	0,853	0,827	0,921
[PIB_R1; FDG; PCA:Score1; PCA:Score2]	1,000	0,941	0,926	0,930	0,949

Tabla. 6.2. AUC de curvas ROC.

Cap. 6: Bibliografia

- [1] Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Långström B. The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. Nature Publishing Group; 2010;6: 78–87. 10.1038/nrneurol.2009.217.
- [2] Val J. Lowe, Bradley J. Kemp, Clifford R. Jack Jr., Matthew Senjem, Stephen Weigand, Maria Shiung, Glenn Smith, David Knopman, Bradley Boeve, Brian Mullan, and Ronald C. Petersen. Comparison of 18F-FDG and PiB PET in Cognitive Impairment. *J Nucl Med*. 2009 June ; 50(6): 878–886. doi:10.2967/jnumed.108.058529.

Conclusiones

El análisis farmacocinético del PIB, modelado mediante compartimentos con el algoritmo SRTM, provee, con la señal R1, información de alta calidad de la señal de FSCr. Esta cuantificación del flujo sanguíneo cerebral aporta un complemento a la función neuronal medida en el consumo metabólico con la FDG, y es posible reconocer sitios donde las alteraciones de FSCr pueden estar compensando un déficit metabólico, o bien, donde las fallas en la perfusión son el indicador de una futura región de neurodegeneración.

En este trabajo se utilizó, la información provista por la adquisición temprana del PIB para la cuantificación del FSCr; y se estudiaron las diferencias con la FDG en las regiones corticales y subcorticales en el espectro cognitivo representado por las categorías diagnósticas NC, DCL y EA.

En el análisis grupal basado en la diferencia estadística a nivel de voxel, se caracterizaron las regiones corticales comprometidas en la vejez normal en comparación al DCL y a la EA, para las mediciones de FSCr con PIB-R1, metabolismo con FDG y A β con A β -PIB; los resultados del presente trabajo coinciden con los patrones de compromiso cortical, del espectro cognitivo estudiado, reportados en la literatura [1-16].

En el estudio del desacople a nivel de voxel, se cuantificaron las variaciones locales de las diferencias entre PIB-R1 y FDG grupales. Se identificaron las regiones de desacople características de los grupos, donde las principales diferencias se contrastan en: cíngulo, temporal inferior, parietal, precúneo y frontal. El cíngulo se encuentra desacoplado en su porción anterior y media en los CN y en el DCL, y en su porción posterior en la EA. La región temporal superior se encuentra desacoplada solo en los CN y los demás grupos se da a nivel inferior. Los desacoples de la región frontal en CN y DCL ocurren en el sentido de que el FSCr es mayor al metabolismo; esta relación se invierte en EOAD. Las regiones cíngulo, precúneo temporal y parietal poseen un desacople en el sentido de que el FSCr es mayor al metabolismo para los grupos LOAD y EOAD, y en menor amplitud en los grupos DCLpn y DCLpp.

Cuando se analiza la captación individual en las VOIS, estas no alcanzan el nivel de clasificación que sugieren las diferencias a nivel de voxel, en el análisis estadístico *voxel-wise* con SPM. Esto se debe a que el análisis grupal permite una estimación de covariables molestas, correcciones y asunciones en relación con la varianza y el modelo utilizado, que no se pueden aplicar en el análisis individual de los datos. Este bajo poder de clasificación que se obtiene cuando se utilizan las VOIS en las distintas mediciones, que ya fue reportado previamente [17], se puede observar en la información complementaria del Anexo 2. En estas figuras se aprecia que el A β -PIB es muy sensible y específico al clasificar los grupos con PIB+ de los PIB- y en la FDG, en ciertas estructuras, se puede discriminar significativamente entre los CN y EA, DCLpn y EA, pero no los grupos DCLpn y DCLpp entre ellos, ni en LOAD contra EOAD.

Esta complejidad en la clasificación de individuos, representa un desafío continuo para clasificar sujetos en estudios que utilizan intervenciones terapéuticas y requiere de herramientas diagnósticas fiables para la selección y el seguimiento de los individuos que participan.

Mediante el análisis de la captación en VOIS, se realizó la cuantificación del desacople, utilizando la diferencia entre el PIB-R1 y la nFDG (normalizada a la tendencia de la regresión entre ambas variables) y PCA para utilizar sus componentes como parámetro de desacople. Utilizando el algoritmo SVM de machine learning, se comparó la capacidad de clasificación de las mediciones originales ([PIB-R1; FDG]) y de las variables de desacople de VOIS generadas ([PIB-R1 – FDG] y [PCA: score 1 y 2]). Los resultados obtenidos, en el estudio de la capacidad de clasificación, indican que las combinaciones de datos que mejor clasifican los sujetos son los scores de PCA, solos o combinados con las mediciones originales de PIB-R1 y FDG. La mejora en la precisión general en la clasificación es de un 19%. En todas las categorías, se obtienen mayores AUC en las curvas ROC utilizando los componentes de PCA, lo que significa una mejora notable en la sensibilidad y especificidad en la clasificación en cada grupo.

Cada componente de PCA explica la varianza de los datos en las en las direcciones ortogonales a la regresión lineal. Por esto, se podría inferir, que el segundo componente es el que está más relacionado al desacople entre ambas variables. Independientemente de esto, se corroboró que la mejor clasificación se obtiene cuando se utilizan ambos componentes y no solo el que caracteriza mejor al desacople.

Debido a la gran cantidad de estudios clínicos, en que se investigan tratamientos farmacológicos para la EA, y se monitorea mediante imágenes de PET, A β y metabolismo, resulta muy atractiva la posibilidad de reemplazar la cuantificación del metabolismo cortical con un único radiofármaco, utilizando el FSCr. Existen algunos trabajos en los que se propone la utilización del FSCr medido con PIB-R1 como una alternativa a la medición de FDG [18, 19], basándose en la “similitud” de la información y justificando el reemplazo con la complejidad, la disminución de costos, la exposición dosimétrica y la incomodidad del paciente. Si bien estos trabajos consideran que la correlación entre ambas mediciones es buena, también reportan que en ciertas condiciones, los desacoples causados por la edad o la condición fisiopatológica del cerebro pueden contradecir la hipótesis planteada, proponiendo estudiar más a fondo esta relación, antes de reemplazar el propósito de la FDG en la información que provee sobre metabolismo y neurodegeneración.

En esta tesis se sugiere que las mediciones de PIB-R1 no deberían reemplazar a la cuantificación del metabolismo cortical medido con FDG como parámetro de neurodegeneración, debido a que los cambios profundos en el fenotipo metabólico de las neuronas en el espectro cognitivo, no son sensibilizados de la misma manera por el FSCr. Además, la información complementaria basada en el cálculo de desacople individual proporciona un nivel de clasificación que supera significativamente a los obtenidos con las mediciones de PIB-R1, FDG y A β -PIB, proveyendo una herramienta diagnóstica valiosa en la clasificación.

La información obtenida en el cálculo del desacople grupal *voxel-wise* sugiere que hay regiones donde el desacople tiene un carácter vascular (FSCr < metabolismo); y otras donde el déficit es metabólico (metabolismo < FSCr).

La pérdida de conectividad neuronal, medida con RMN, posee un correlato con el déficit de funciones cognitivas en los grupos estudiados. Como trabajo futuro se propone investigar la posible relación entre las regiones de desacople FSCr-metabolismo con la pérdida de conectividad neuronal.

Conclusiones: Bibliografía

- [1] Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, et al. Prevalence of mild cognitive impairment is higher in men. *The Mayo Clinic Study of Aging. Neurology* 2010; 75:889–97.
- [2] Landau SM et al (2011) Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging* 32(7):1207–1218.
- [3] Moonga I et al (2017) Hypertension is associated with worse cognitive function and hippocampal hypometabolism in Alzheimer’s disease. *Eur J Neurol* 24(9):1173–1182
- [4] Kennedy AM et al (1995) Deficits in cerebral glucose metabolism demonstrated by positron emission tomography in individuals at risk of familial Alzheimer’s disease. *Neurosci Lett* 186(1):17–20.
- [5] Langbaum JB et al (2010) Hypometabolism in Alzheimer-affected brain regions in cognitively healthy Latino individuals carrying the apolipoprotein E epsilon4 allele. *Arch Neurol* 67(4):462–468.
- [6] Knopman DS et al (2014) 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, aging, and apolipoprotein E genotype in cognitively normal persons. *Neurobiol Aging* 35(9):2096–2106.
- [7] Kotagal V et al (2012) Thalamic cholinergic innervation is spared in Alzheimer disease compared to parkinsonian disorders. *Neurosci Lett* 514(2):169–172.
- [8] Kreisl WC et al (2013) In vivo radioligand binding to translocator protein correlates with severity of Alzheimer’s disease. *Brain* 136(Pt 7):2228–2238.
- [9] Kuhl DE et al (1996) In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer’s disease, and Parkinson’s disease. *Ann Neurol* 40(3):399–410.
- [10] Ikonomic MD et al (2008) Post-mortem correlates of in vivo PiBPET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer’s disease. *Brain* 131(Pt 6):1630–1645.
- [11] Engler H et al (2006) Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer’s disease. *Brain* 129(Pt 11):2856–2866.
- [12] Engler H et al. (2008) In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35(1):100–106.
- [13] Serrano-Pozo A et al.(2011) Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 1(1):a006189.

- [14] Chien DT et al. (2013) Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimers Dis* 34(2):457–468.
- [15] Arriagada PV et al. (1992) Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42(3 Pt 1):631–639.
- [16] Mintun MD, Pontecorvo M, Joshi A, Potential for PET imaging tau tracer 18F-AV-1451 (also known as 18F-T807) to detect neurodegenerative progression in Alzheimer's disease. *Human amyloid imaging conference book of abstracts (2015)* ID: 98.
- [17] Lowe VJ, Kemp BJ, Jack CR Jr, Senjem M, Weigand S, Shiung M, Smith G, Knopman D, Boeve B, Mullan B, Petersen RC. Comparison of 18F-FDG and PiB PET in cognitive impairment. *J Nucl Med*. 2009 Jun;50(6):878-86. doi: 10.2967/jnumed.108.058529. Epub 2009 May 14. PMID: 19443597; PMCID: PMC2886669.
- [18] Peretti DE, Vázquez García D, Reesink FE, van der Goot T, De Deyn PP, de Jong BM, Dierckx RAJO, Boellaard R. Relative cerebral flow from dynamic PIB scans as an alternative for FDG scans in Alzheimer's disease PET studies. *PLoS One*. 2019 Jan 17;14(1):e0211000. doi: 10.1371/journal.pone.0211000. Erratum in: *PLoS One*. 2019 Mar 18;14(3):e0214187. PMID: 30653612; PMCID: PMC6336325.
- [19] Leuzy A, Rodriguez-Vieitez E, Saint-Aubert L, Chiotis K, Almkvist O, Savitcheva I, Jonasson M, Lubberink M, Wall A, Antoni G, Nordberg A. Longitudinal uncoupling of cerebral perfusion, glucose metabolism, and tau deposition in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 May;14(5):652-663. doi: 10.1016/j.jalz.2017.11.008. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29268078.

Anexo 1: Atlas de regiones neuronales.

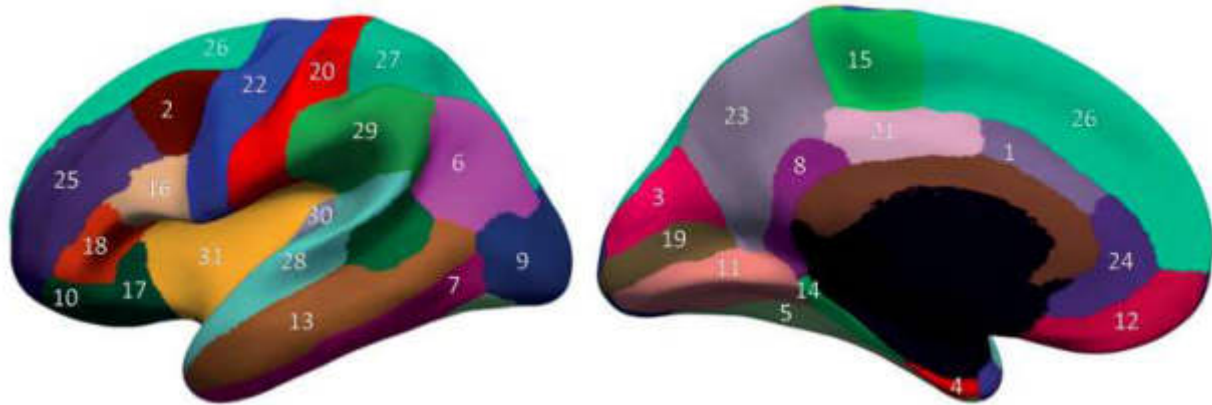


Fig. A1.1 Atlas DKT.

No.	Label	No.	Label
1	Caudal Anterior Cingulate	17	Pars orbitalis (IFG)
2	Caudal middle frontal gyrus	18	Pars triangularis (IFG)
3	Cuneus	19	Pericalcarine cortex
4	Entorhinal cortex	20	Postcentral gyrus
5	Fusiform gyrus	21	Posterior cingulate
6	Inferior parietal lobule	22	Precentral gyrus
7	Inferior temporal gyrus	23	Precuneus
8	Isthmus cingulate	24	Rostral anterior cingulate
9	Lateral occipital cortex	25	Rostral middle frontal
10	Lateral orbitofrontal gyrus	26	Superior frontal
11	Lingual gyrus	27	Superior parietal lobule
12	Medial orbitofrontal gyrus	28	Superior temporal gyrus
13	Middle temporal gyrus	29	Supramarginal gyrus
14	Parahippocampal gyrus	30	Transverse temporal gyrus
15	Paracentral gyrus	31	Insula
16	Pars opercularis (IFG)	32	Mean measure

Abbreviation: IFG = Inferior frontal gyrus

Tabla A1.1 VOIS Atlas DKT.

Anexo 2: Cuantificación de PIB-R1, FDG y A β -PIB en VOIS DKT

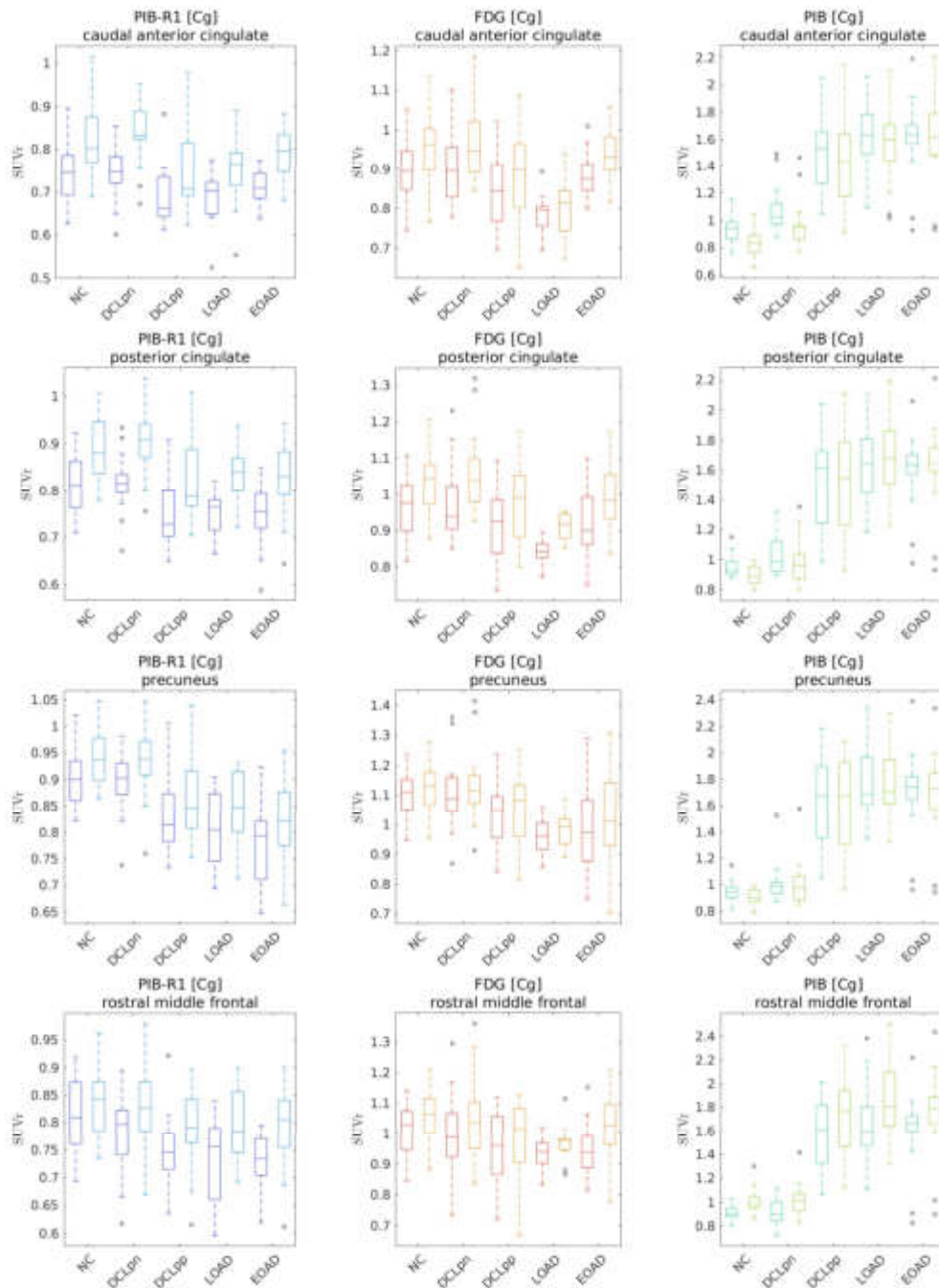


Fig. A2.1. Boxplot de captación promedio en VOIS subcorticales para las mediciones de FSCr con PIB-R1, metabolismo con FDG y carga de amiloide cortical con A β -PIB , en los grupos: controles normales (CN), deterioro cognitivo leve con A β -PIB negativo (DCLpn), deterioro cognitivo leve con A β -PIB positivo (DCLpp), enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD) y enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD). Todos los sujetos de los grupos fueron normalizados a sustancia gris de cerebelo [Cg].

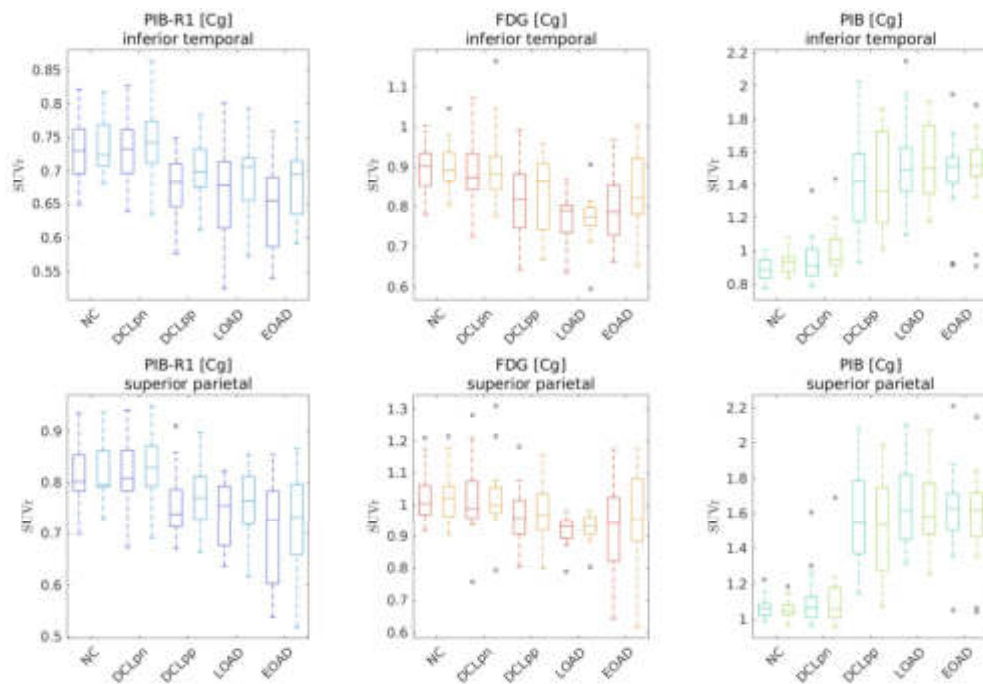


Fig. A2.2. Boxplot de captación promedio en VOIS corticales para las mediciones de FSCr con PIB-R1, metabolismo con FDG y carga de amiloide cortical con Aβ-PIB , en los grupos: controles normales (CN), deterioro cognitivo leve con Aβ-PIB negativo (DCLpn), deterioro cognitivo leve con Aβ-PIB positivo (DCLpp), enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD) y enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD). Todos los sujetos de los grupos fueron normalizados a sustancia gris de cerebelo [Cg].

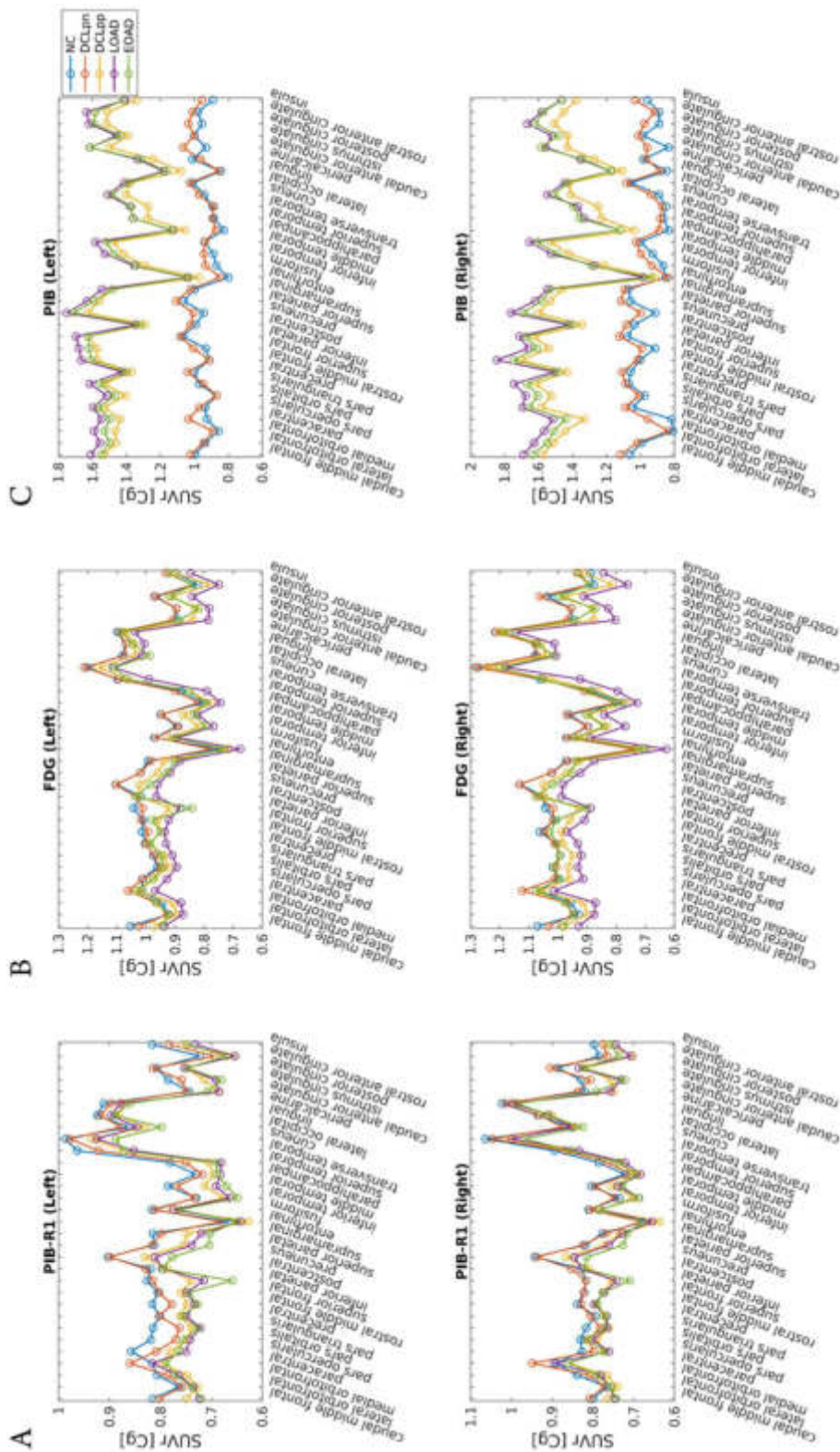


Fig. A2.3. Captación promedio en VOIS corticales para las mediciones de FSCr con PIB-R1 (A), metabolismo con FDG (B) y carga de amiloide cortical con A β -PIB (C) , en los grupos: controles normales (CN), deterioro cognitivo leve con A β -PIB negativo (DCLpn), deterioro cognitivo leve con A β -PIB positivo (DCLpp), enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (LOAD) y enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (EOAD). Todos los sujetos de los grupos fueron normalizados a sustancia gris de cerebelo [Cg].

