

**UNSAM**UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN

ESCUELA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA

CENTRO
UNIVERSITARIO
DE IMÁGENES MÉDICAS
CEUNIM**CEMIC** | **60** AÑOS DE
LICENCIAMIENTO

ROL DE LAS IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN LA CUANTIFICACIÓN ESTRIATAL DE FDOPA EN SUJETOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Autores:

**Federico BIAFORE,
Analía Paola MARTINO,
María BASTIANELLO,
María Cecilia PERALTA,
Martín AGUILAR,
Diego Camilo SANTORO**

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP) POR IMÁGENES

Actualmente se disponen de diversas técnicas de neuroimágenes (anatómicas y funcionales) que se utilizan como parte del conjunto de herramientas disponibles para diagnosticar la Enfermedad de Parkinson (EP) o descartarla por una patología similar.

A continuación se describen brevemente las características principales de las modalidades de neuroimagen más utilizadas ante la sospecha de EP:

NEUROIMÁGENES

ANATÓMICAS

Tomografía computada (TC)

- No evidencia alteraciones específicas en la EP.
- Su uso permite excluir el posible origen secundario del cuadro clínico.

Resonancia Magnética (RM)

- Es generalmente normal en la EP idiopática.
- En algunos casos es posible observar una hipointensidad de la parte compacta de la sustancia nigra en secuencias

FUNCIONALES

SPECT (Tomografía Computada por Emisión de Fotón Único)

- Existen marcadores específicos para las terminales dopaminérgicas en los casos en que el diagnóstico clínico no es seguro.

PET (Tomografía por Emisión de Positrones)

- El PET cerebral con el marcador $[^{18}\text{F}]\text{-6-fluorodopa}$ (FDOPA) ha proporcionado la primera demostración *in vivo* del daño del sistema dopaminérgico en

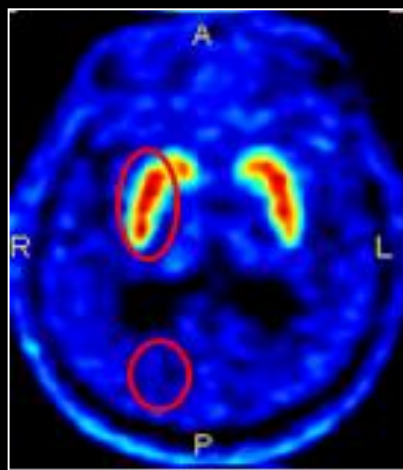
IMÁGENES CEREBRALES CON FDOPA. CUANTIFICACIÓN.

El marcador [^{18}F]-6-*fluorodopa* (FDOPA) es captado por las terminaciones dopaminérgicas nigroestriatales y posteriormente se metaboliza a [^{18}F]-dopamina, reflejando la actividad de la dopa-descarboxilasa (DDC). La reducción de la captación del marcador está estrechamente relacionada con el número de células en la sustancia *nigra* y con la gravedad de la afectación motora.

La cuantificación de la actividad de la FDOPA en los estriados suele realizarse mediante la selección de regiones de interés (ROIs) en los mismos y en regiones de referencia con baja captación como el cerebelo o los lóbulos occipitales. Estos índices se conocen como SCR (*Striatum-to-cerebellum*) y SOR (*Striatum-to-occipital cortex*), respectivamente.

La selección manual de ROIs está sujeta a diversas fuentes de errores operador-dependiente como:

- 1) Tamaño y forma de las ROIs.
- 2) Elección del corte donde se sitúan las mismas.
- 3) Precisión y referencia anatómica para delimitar las regiones de interés.



PET-FDOPA

Idea central: Usar la resolución espacial anatómica de la RM para segmentar automáticamente las estructuras de interés (ej. estriados) en la PET.

METODOLOGÍA

Sujetos Analizados

- Se utilizaron las imágenes multimodales (PET/TC/RM) de controles sanos (n=7, 4H, 3M, edad=58.7±13.1 años) y de pacientes diagnosticados con EP (n=12, 9H, 3M, edad=64.7±12.7 años) con al menos 5 años de evolución incluidos en un protocolo realizado en el Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC) durante 2013-2014.

Imágenes PET/TC/RM

- Los estudios 18F-FDOPA PET/TC se llevaron a cabo en un equipo Philips Gemini 64 TF. Finalizada la adquisición del PET se realizó una TC cerebral con protocolo de baja dosis solo utilizada para la corrección por atenuación del PET.
- Las imágenes PET se reconstruyeron empleando un algoritmo iterativo (RAMLA 3D) y realizando las siguientes correcciones: a) atenuación, b) radiación dispersa, c) eventos aleatorios y d) tiempo muerto. Las imágenes resultantes poseen una resolución de 2mm (isótropo).
- Todos los sujetos bajo estudio se realizaron una RM cerebral volumétrica T1 (1mm de resolución en las tres dimensiones) adquiridas mediante utilización de una bobina NV de 8 canales en un equipo Philips Achieva 1.5T.

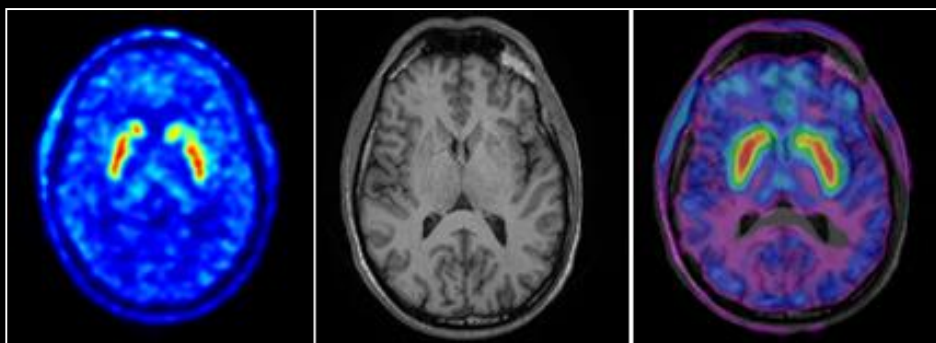
Procesamiento de las imágenes

- Se utilizó el programa PNEURO 3.6® el cual permite procesar, filtrar, corregir y cuantificar imágenes cerebrales PET y/o de RM.

METODOLOGÍA

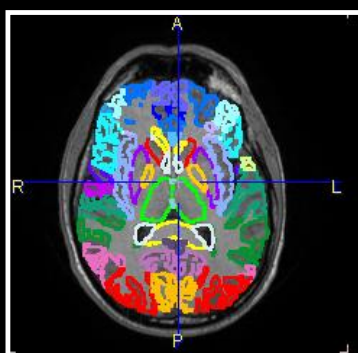
Procesamiento y cuantificación de las imágenes PET/RM

1. Cada volumen RM fue segmentado automáticamente en sustancia gris (SG), sustancia blanca (SB) y líquido cefalorraquídeo (LCR).
2. Corregistro espacial: se toma como imagen de referencia al volumen RM y el volumen PET es corregistrado mediante una transformación afín al espacio de referencia. El software iguala además los niveles de discretización entre ambas imágenes (tamaño de voxel y cantidad de cortes).



FDOPA-PET (izquierda), RMN (centro), corregistro PET/RMN (derecha)

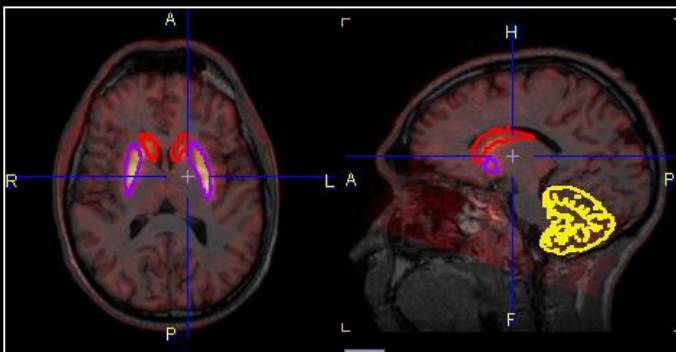
3. El volumen RM es segmentado en 83 estructuras utilizando el atlas de Hammers N3083.



Corte RM segmentado.

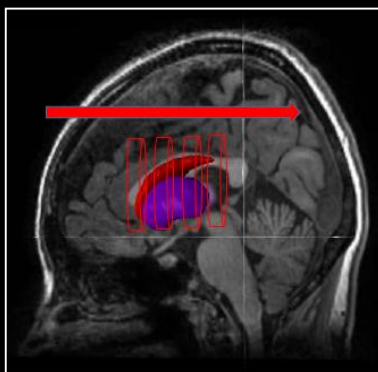
METODOLOGÍA

4. Se eligen las estructuras de interés, caudados, putámenes y cerebelo (referencia). Dado que el volumen PET se encuentra corregistrado espacialmente al volumen RM, se identifican las mismas en la imagen funcional.
5. Una vez delimitadas las estructuras en ambas imágenes el software permite obtener las cuentas promedio (PET) por unidad de volumen de tejido (RM). Las cuentas promedio de FDOPA de putámenes y caudados se expresan en relación al promedio medido en cerebelo dando como resultado los valores de captación normalizada.



Segmentación de caudados, putámenes y cerebelo en imagen PET/RMN

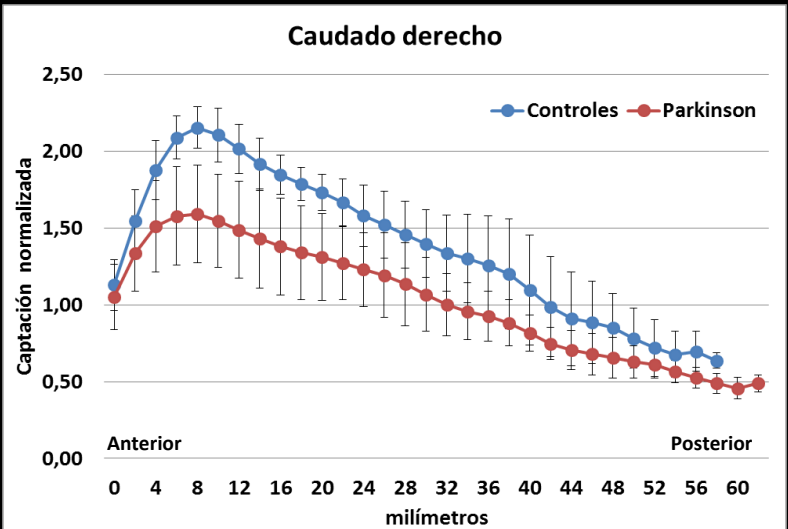
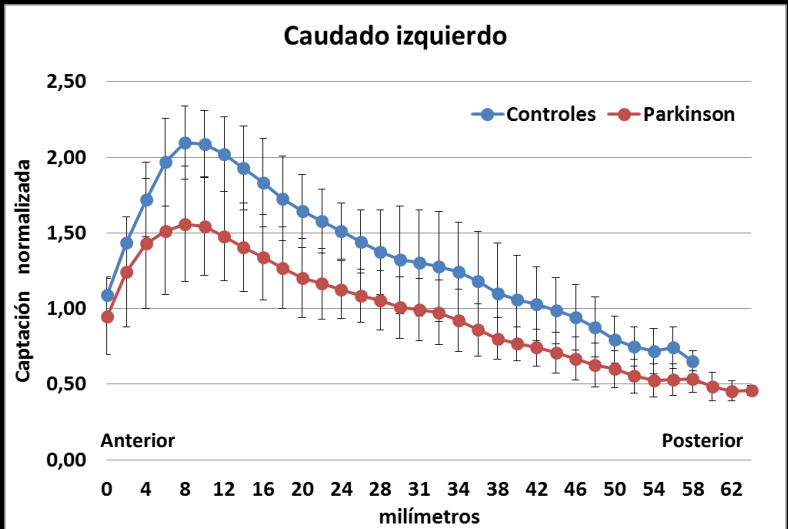
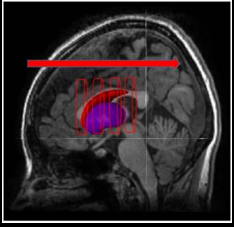
6. Se obtuvieron las coordenadas espaciales (x, y, z) de cada voxel de putámenes y caudados de la imagen PET para calcular la distribución espacial de captación en la dirección anterior-posterior (rostro-caudal).



Segmentación del estriado en ROIs en sentido anterior-posterior

RESULTADOS

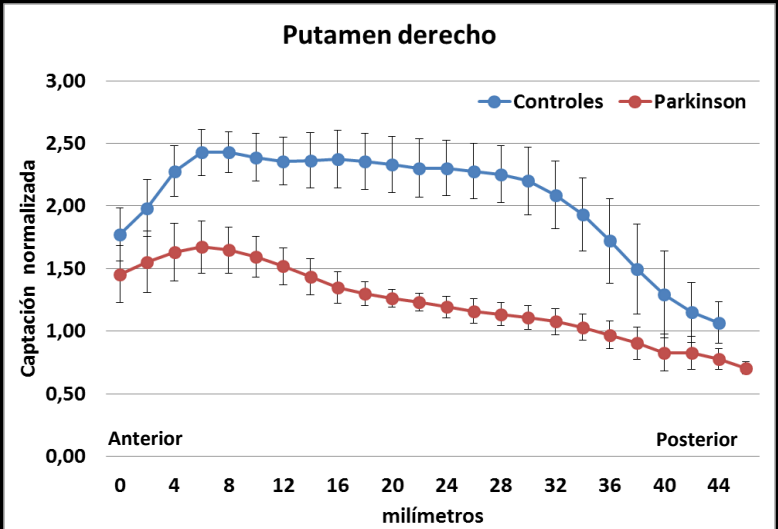
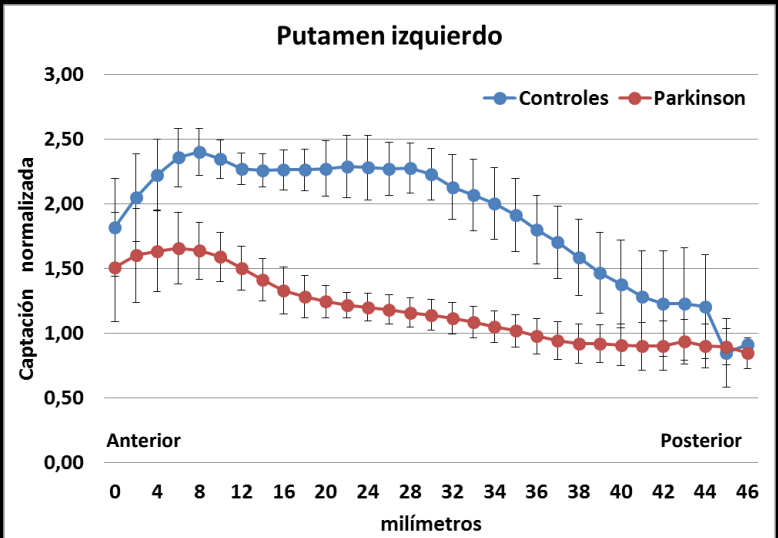
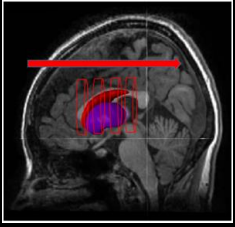
Distribucion espacial de la FDOPA en caudados y putámenes (anterior→posterior)



- En las curvas de caudados los casos patológicos y controles se comportan cualitativamente de manera similar, con un máximo de captación en el tercio anterior de la estructura seguido de un decrecimiento hacia el sector posterior de las mismas.
- En términos generales, los mínimos de captación se observan el sector posterior de dichas estructuras.

RESULTADOS

Distribución espacial de la FDOPA en caudados y putámenes (anterior→posterior)



- Los controles presentan, en la mayoría de los casos, un valor de captación relativamente constante en la porción central de las curvas a diferencia de los casos patológicos.
- En términos generales, los mínimos de captación se observan el sector posterior de dichas estructuras.
- Las curvas para putámenes presentan las mayores diferencias en el nivel de captación entre ambos grupos analizados.
- En términos generales, los mínimos de captación se observan el sector posterior de dichas estructuras.

RESULTADOS

- Se evaluaron diversos índices cuantitativos (en relación al cerebelo) a partir de las curvas de distribución espacial de FDOPA que separen ambos grupos y con suficiente significancia estadística SE (test de Mann-Whitney, $p < 0.05$)

- **Putámenes**

1. Captación promedio.
2. Captación máxima
3. Captación máxima-mínima
4. Captación promedio en tercio central de la curva
5. Captación promedio en tercio posterior de la curva.

- **Caudados**

1. Captación promedio
2. Captación máxima
3. Captación máxima-mínima

Tabla 4.6 (Putámenes)

Indicador	SE
Captación promedio en tercio posterior	$p < 0.0002$
Captación promedio en tercio central	$p < 0.0003$
Captación promedio total	$p < 0.0006$
Captación máxima	$p < 0.001$
Captación max-min	$p < 0.004$

Tabla 4.7 (Caudados)

Indicador	SE
Captación promedio total	$p < 0.004$
Captación máxima	$p < 0.005$
Captación max-min	$p < 0.005$

Todos los índices poseen un SE que supera el umbral fijado a priori $p < 0,05$.

En los putámenes existe una sustancial diferencia en aquellos índices remarcados en la tabla.

CONCLUSIONES

- La utilización de imágenes por RM (T1) junto con algoritmos automáticos de corrección, segmentación y fusión mejoran la precisión en la delimitación de estructuras y la correspondiente cuantificación de la FDOPA en los núcleos estriados respecto a las técnicas manuales.
- El uso de imágenes por RM de alta resolución permite además obtener información detallada de la distribución espacial del radiotrazador FDOPA.
- El análisis de las curvas de distribución espacial de la FDOPA permite observar diferencias cualitativas y cuantitativas entre controles y pacientes con EP. A través de las mismas es posible diferenciar específicamente los sectores más afectados en cada estructura de manera precisa y poder cuantificar la captación de manera sectorizada.
- A pesar de que la cantidad de sujetos en cada grupo no es elevada, todos los indicadores cuantitativos propuestos reflejan una variación estadísticamente significativa entre ambos considerando el nivel de significación (SE) fijado *a priori* ($p < 0.05$).
- Si bien la cuantificación en ambas estructuras analizadas permite separar los grupos considerados, los índices que consideran a los putámenes presentan mayor diferencia (en sus valores medios) y mayor SE. Estos resultados coinciden con la evidencia que indica que los putámenes son las estructuras del estriado más afectadas en la EP.
- Los índices basados en obtener el promedio de captación en los sectores medios y posteriores de las curvas en el caso de los putámenes fueron los que presentaron mayor SE de todos los evaluados. Sin embargo, el primer índice analizado que considera los promedios totales de cada estructura sin necesidad de obtener las curvas de distribución espacial, posee también una alta SE.
- El método propuesto de análisis y cuantificación puede aplicarse en la práctica clínica diaria otorgándole al profesional médico mayor información para realizar un diagnóstico, seguimiento y analizar el impacto de terapias farmacológicas.