

Técnicas de cuantificación de imágenes PET (Tomografía por Emisión de Positrones): Aplicación al estudio de la esquizofrenia

J.D. Gispert⁽¹⁾, S. Reig⁽¹⁾, J. Pascau⁽¹⁾, V. Molina⁽²⁾, A. Santos⁽³⁾, M. Desco⁽¹⁾

(1) Unidad de Medicina y Cirugía Experimental. Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”.

(2) Departamento de Psiquiatría. Hospital Doce de Octubre.

(3) ETS Ingenieros de Telecomunicación. Universidad Politécnica de Madrid.

e-mail: desco@mce.hggm.es

Resumen

La Tomografía por Emisión de Positrones es una técnica de neuroimagen funcional de gran utilidad diagnóstica en oncología y psiquiatría. Sin embargo, debido a que presenta una enorme variabilidad entre sujetos, su cuantificación precisa es altamente compleja. En el presente artículo se describen dos técnicas complementarias para la cuantificación de estudios PET, el SPM (Statistical Parametrical Mapping) y el Atlas de Talairach, y su utilización clínica en el estudio de la esquizofrenia y sus diversos tratamientos.

1. Introducción

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una técnica de imagen médica funcional, ya que proporciona información sobre el funcionamiento o metabolismo de diferentes sistemas biológicos, siendo complementaria a las técnicas morfológicas. Éstas, en cambio, ofrecen un mayor grado de detalle anatómico o estructural, como las exploraciones radiológicas, la Tomografía Computerizada (CT), o la Resonancia Magnética (RM). La PET es, en la actualidad, una técnica de gran interés en el estudio del metabolismo cerebral en diversas patologías, como tumores cerebrales, epilepsias y en las demencias [1].

El fundamento de la PET consiste en marcar con un átomo radiactivo (radioisótopo) una molécula biológica (trazador), cuyo comportamiento deseamos seguir o “trazar”. De este modo, en función del trazador utilizado, es posible estudiar distintos procesos biológicos. Por ejemplo el isótopo ^{15}O se emplea en combinación con H_2O como trazador para estudiar la perfusión cerebral, o el ^{11}C con flumazenil para examinar los receptores cerebrales. Sin embargo, la PET tiene su aplicación clínica más importante en el estudio del metabolismo, en cuyo caso el radioisótopo más utilizado es el Flúor 18 (^{18}F) y el trazador, un análogo de la glucosa llamado flúor-desoxi-glucosa (FDG). Una vez introducida en el flujo sanguíneo, la FDG es almacenada por la célula, pero a diferencia de la glucosa normal, no puede ser utilizada para la producción de energía, y queda atrapada dentro de ella. De este modo, la captación de FDG en las células es proporcional a su nivel metabólico. Al tiempo que la FDG es atrapada en la célula, el radioisótopo de ^{18}F

como es inestable, sufre una desintegración nuclear que da lugar a la liberación de un positrón que se aniquila rápidamente al recombinarse con un electrón cercano, emitiendo dos fotones de 512 KeV que viajan en sentidos opuestos.

Para detectar la emisión de estos fotones, se utilizan las denominadas cámaras PET, que consisten en una serie de anillos de fotodetectores de centelleo que rodean la cabeza del paciente. Éstos convierten los fotones emitidos en luz visible, y están, a su vez, rodeados de una serie de tubos fotomultiplicadores, los cuales, cuando dos fotones son detectados al mismo tiempo a 180° en el anillo, son capaces de determinar la posición de aniquilación del positrón. A partir de estas coincidencias en el anillo, se es capaz de reconstruir un volumen de imágenes formadas por vóxels (*volume elements*) que muestran el metabolismo de la zona bajo estudio. (Fig. 1)

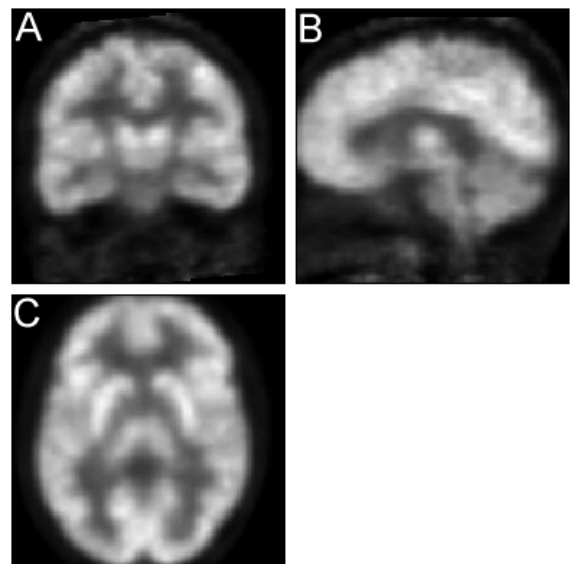


Fig. 1. Ejemplo de estudio PET cerebral. Vistas coronal (A), sagital (B) y axial (C).

Las dosis de radioisótopos utilizadas en este tipo de estudios son extremadamente bajas y no provocan efectos nocivos para el paciente, hecho que ha sido verificado mediante el seguimiento de cientos de miles de pacientes durante los últimos veinte años. Sin embargo, el coste de las

cámaras PET es considerablemente elevado, lo que redonda en el precio de las exploraciones. Aún así, lo que más encarece a éstas es la necesidad de disponer de un ciclotrón cercano para la síntesis de los radioisótopos, ya que éstos se desintegran rápidamente dada su corta vida media.

2. Cuantificación de estudios PET

La evaluación del metabolismo de la FDG en las imágenes PET se puede realizar mediante análisis visual o bien mediante un análisis cuantitativo o semicuantitativo. El análisis visual de las imágenes es el método más usado en la práctica clínica, si bien es necesario un conocimiento del patrón normal de captación y sus variantes, así como las posibles fuentes de error.

La cuantificación precisa de los estudios de [¹⁸F]FDG-PET en el estudio del metabolismo cerebral presenta una gran complejidad [2] [3]. Ésta es debida a la enorme variabilidad presente en los estudios inter sujetos y, en estudios separados en el tiempo, también en los intra sujetos. Factores tales como la altura y el peso del paciente, el tiempo de medida y la dosis del trazador radiactivo y la velocidad del flujo sanguíneo redundan en una gran variabilidad de los valores globales del metabolismo. Los análisis cuantitativos son muy sensibles a estos factores, de modo que para efectuar estudios estadísticos a partir de imágenes PET, surge la necesidad de corregir esta variabilidad, mediante los denominados métodos semicuantitativos.

Un método de cuantificación de imágenes PET utiliza una segmentación manual de las estructuras cerebrales de interés sobre una imagen de alta resolución anatómica (RM). De este modo es posible aprovechar la gran resolución anatómica de las imágenes de RM para obtener una cuantificación precisa del volumen y la actividad metabólica de estructuras cerebrales cuya localización en el PET sería imposible debido a su baja resolución anatómica. Sin embargo, este procedimiento de cuantificación resulta impracticable cuando se trata de analizar un gran número de estudios, debido a la necesidad de realizar una segmentación manual, la cual resulta muy laboriosa y poco repetible.

Como alternativa a estos procedimientos manuales, se ilustran dos procedimientos automáticos de uso extendido en neurociencia y sobre los que hemos adquirido una amplia experiencia en nuestro laboratorio: el SPM y el sistema de Talairach.

2.1. Atlas de Talairach

El atlas de Talairach [4] fue concebido originalmente para proporcionar un sistema de coordenadas estandarizado para la localización de estructuras cerebrales en un espacio estereotáctico, y ha sido ampliamente utilizado en estudios neuro-clínicos [5] [6].

El atlas de Talairach fue construido a partir de la disección completa de un cerebro tipo en el que se localizaron todas las estructuras y regiones cerebrales. Sobre este cerebro tipo se construyó una gran rejilla tridimensional que permitía establecer con precisión la posición de cada estructura cerebral, en función de la casilla o conjunto de casillas ocupadas. La gran aportación del atlas de Talairach consiste en proporcionar un sistema estandarizado para la

localización de cualquier estructura cerebral. La aplicación del método consiste básicamente en ajustar la rejilla de Talairach mediante una transformación lineal por tramos, produciendo una teselación del cerebro en 1.056 celdas, que teóricamente representan regiones anatómicamente homogéneas (Fig. 2).

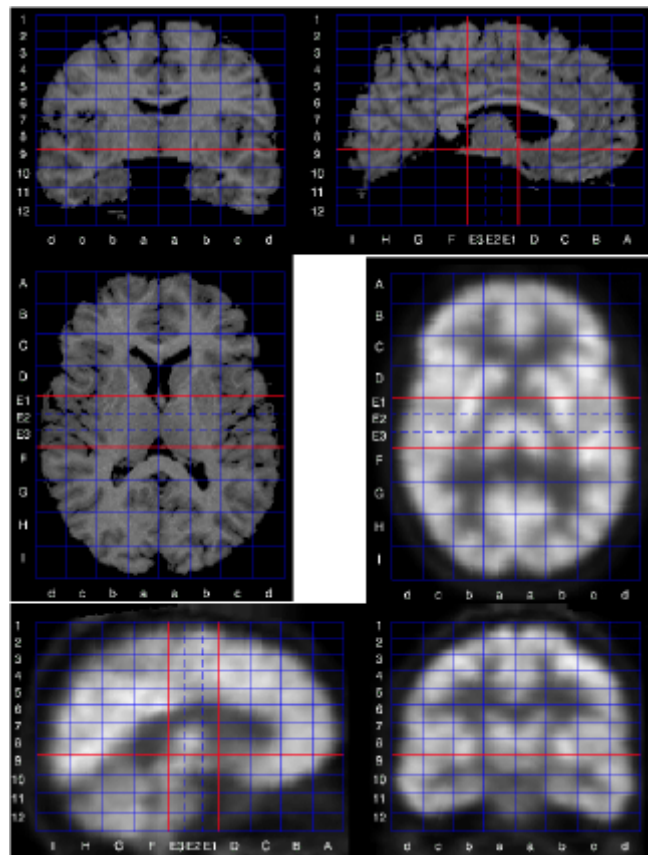


Fig 2. Ejemplo de imagen de RM segmentada y a la que se le ha aplicado la rejilla de Talairach (arriba). El estudio PET se registra con la resonancia para que pueda ser cuantificado mediante la rejilla Talairach.

Una de las principales ventajas este método es su facilidad de implementación, ya que el neuro-especialista tan solo tiene que seleccionar las comisuras anterior (CA) y posterior (CP), y un tercer punto que define el plano interhemisférico. Las dos comisuras cerebrales (CA y CP) están situadas en el plano interhemisférico y constituyen la referencia anatómica necesaria para determinar los planos ortogonales y paralelos, que delimitan los bordes externos del cerebro. Estos planos definen el paralelepípedo que posteriormente se subdivide en 12 secciones axiales, 11 en sentido coronal y 8 en sentido sagital. De este modo el total del volumen cerebral se transforma en el conjunto de las 1.056 casillas de Talairach, y las distintas regiones cerebrales quedan fácilmente definidas en función de estas casillas.

En el Laboratorio de Imagen Médica del Hospital General Universitario “Gregorio Marañón” se ha desarrollado un software que proporciona un enorme abanico de utilidades que permiten efectuar diversas tareas de procesado de imagen (registro y fusión de imágenes de diversas modalidades, navegación 3D, remuestreo y reorientación, segmentación manual y automática, y reconstrucción tridimensional). Este programa ha sido desarrollado sobre

una plataforma Windows 95/98/NT/2000 y es capaz de comunicarse e importar imágenes de un amplio rango de scanners médicos, cumpliendo con el estándar DICOM.

2.2. Statistical Parametrical Mapping

SPM (Statistical Parametric Mapping) [7] es una herramienta informática cuya finalidad es el diseño y análisis de estudios estadísticos para la determinación de efectos de interés presentes en imágenes PET, SPECT o de RMf (Resonancia Magnética funcional).

Previamente a un análisis mediante SPM, las imágenes deben ser sometidas a un procesamiento de modo que sea posible efectuar sobre ellas el estudio estadístico. Este pre-procesado consta de tres etapas, el *registro*, la *normalización espacial* y el *filtrado espacial*. Posteriormente se realizan las dos etapas que constituyen el estudio estadístico propiamente dicho: el *análisis estadístico* y la *inferencia estadística*.

El *registro* tan sólo es necesario aplicarlo en el caso de disponer de varias imágenes de un mismo sujeto. Consiste en corregir la diferencia de posición entre las distintas imágenes adquiridas, debida a la diferente colocación de la cabeza del sujeto dentro de la cámara PET. Para ello se aplican las traslaciones y rotaciones adecuadas que compensen esta diferencia, de modo que todas ellas coincidirán en el mismo espacio común.

Para realizar un análisis vóxel a vóxel, los datos de distintos sujetos deben corresponderse respecto a un espacio anatómico estándar, en lo que se denomina *normalización espacial*. Esta normalización posibilita la comparación entre sujetos y la presentación de los resultados de un modo convencional. En esta etapa se realiza un ajuste elástico [8] [9] de las imágenes a analizar, de modo que concuerden con un patrón anatómico estandarizado [4]. Este patrón consiste en un estudio PET que representa la distribución media de glucosa en sujetos sanos y que se construye a partir de un promediado de gran cantidad de estudios [10].

El *filtrado* de los estudios PET suele ser gaussiano y definido mediante la FWHM (*Full Width at Half Maximum*) es decir, la anchura del núcleo gaussiano a la mitad de su altura máxima. Esta medida se expresa en mm, unidad que tiene mayor significado en neuroimagen que el número de vóxeles. El filtrado incrementa la relación señal / ruido y garantiza que los cambios entre sujetos se presenten en escalas similares a las de las estructuras funcionales cerebrales.

Posteriormente a este procesamiento previo, los estudios PET, están en disposición de ser sometidos al *análisis estadístico*. En él se intenta explicar los valores de intensidad debidos al metabolismo cerebral mediante una combinación lineal de variables independientes (explicatorias). Éstas pueden ser la pertenencia a un grupo (controles vs pacientes, antes vs después de un tratamiento, etc.), o bien otros parámetros de interés (síntomas, resultados de tests clínicos, etc.) [11]. Los valores de actividad que representa cada vóxel, se comparan utilizando el test de Student. En SPM la hipótesis de partida es la hipótesis nula, es decir, se parte de la base de que no existen diferencias entre los distintos estudios PET que constituyen el análisis y que, por lo tanto, los niveles de intensidad no pueden ser explicados por las variables independientes. De esta manera, un voxel con un

valor probabilístico de 0.001 tiene una probabilidad entre mil de ser una coincidencia debida al azar. El resultado es un volumen en la que todos los vóxeles tienen asociado un valor probabilístico, formando un mapa de estadísticos paramétricos (Statistical Parametrical Map), de ahí el nombre de la herramienta informática. (Fig. 3) Este problema de separar una señal del ruido en el que esta inmersa, aplicando métodos de teoría probabilística matemática, se denomina *inferencia estadística*.

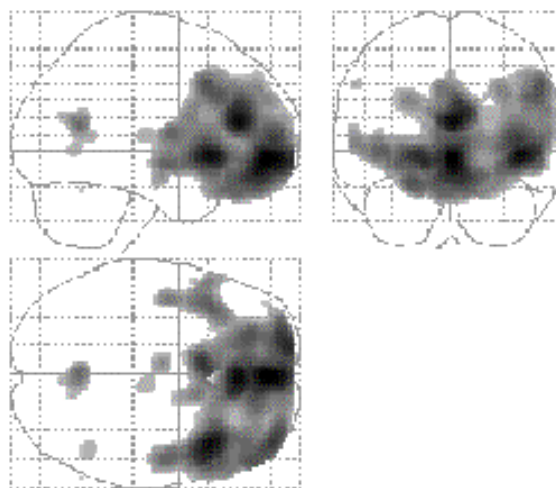


Fig. 3. Ejemplo de mapa de estadísticos paramétricos. Las regiones más oscuras indican una menor actividad metabólica en un grupo de pacientes de esquizofrenia en comparación con un grupo de sujetos sanos. SPM utiliza la rejilla de Talairach para la mejor localización de las activaciones.

No obstante, un estudio PET convencional está constituido por más de doscientos mil vóxeles, de modo que aún poniendo un umbral de valor probabilístico tan bajo como uno entre mil, se espera que un cierto número de vóxeles supere ese umbral de forma meramente fortuita. Por ello es necesario corregir los valores de probabilidad en función del número total de vóxeles. La corrección más habitualmente utilizada en casos de comparaciones múltiples, como éste, es la corrección de Bonferroni. Sin embargo, ésta requiere que todas las comparaciones sean independientes. Ello no ocurre así en estudios PET, debido a la limitada resolución espacial que ofrece esta técnica y al hecho de que han sido previamente filtrados, existe una gran correlación entre vóxeles vecinos. La forma de efectuar esta corrección estadística en SPM se basa en la teoría de campos gaussianos. El número concreto de regiones que se espera que sobrepasen un cierto umbral recibe el nombre de característica de Euler de una imagen. En función de la característica de Euler de los mapas probabilísticos umbralizados a distintos niveles SPM es capaz de corregir adecuadamente los valores probabilísticos. [12]

SPM constituye una herramienta con una enorme flexibilidad para diseñar experimentos bajo la misma interfaz. Sin embargo, debido a esa misma flexibilidad, su utilización no es sencilla, y para evitar resultados erróneos se requiere un conocimiento bastante detallado de sus bases estadísticas y de tratamiento de imagen.

En el Laboratorio de Imagen Médica del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" se han estudiado diversas técnicas de normalización del metabolismo global

y de estabilización de la varianza en estudios entre sujetos. Como se ha dicho, éstos factores constituyen la mayor fuente de variabilidad en el análisis de estudios PET. Adicionalmente se han implementado procedimientos para la realización automatizada de estudios de sensibilidad y validación de los resultados estadísticos.

2.4. Aplicación de SPM al estudio de la esquizofrenia

Como ejemplo de resultados que pueden obtenerse mediante SPM se muestra la respuesta al tratamiento de un grupo de pacientes de esquizofrenia. Los pacientes fueron sometidos a dos exploraciones PET, una antes de iniciar el tratamiento con clozapina, y la otra, seis meses después. Mediante SPM es posible revelar las regiones cerebrales que han sufrido cambios en ese periodo. (Fig. 5)

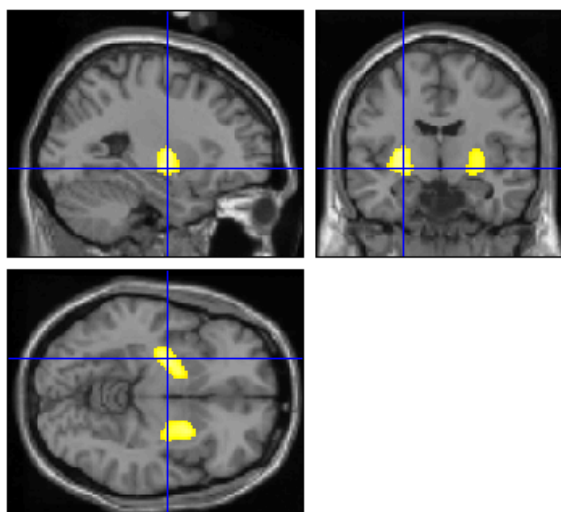


Fig. 5. Zonas de menor actividad metabólica en pacientes de esquizofrenia después del tratamiento con clozapina, superpuestas a una RM para su mejor localización.

3. Conclusiones

Las dos técnicas de cuantificación de imágenes PET presentadas en este artículo presentan características complementarias.

El Atlas de Talairach permite utilizar la información anatómica de la RM para la cuantificación localizada de la actividad metabólica en PET, tanto en valor absoluto, como en actividad por centímetro cúbico. Ésta característica lo diferencia de SPM, que no emplea imágenes de RM

En cambio, la normalización espacial que realiza SPM permite efectuar análisis funcionales vóxel a vóxel, de mayor resolución espacial que las casillas de Talairach. Éstos son más adecuados para delimitar estructuras cerebrales funcionales sin requerir una RM de cada paciente. SPM ofrece la posibilidad de diseñar un amplio rango de análisis estadísticos de forma automatizada y bajo una única interfaz.

4. Agradecimientos

Los autores desean mostrar su agradecimiento a Jesús López y a Carlos Ábrego por su participación esencial en el desarrollo de la herramienta de cuantificación por Talairach y a Carlos Benito por su constante estímulo y su asesoramiento.

Este proyecto ha sido financiado en parte por los siguientes proyectos:

- “Neurodegeneración en los primeros años de esquizofrenia”. Fundación “La Caixa”.
- “Fusión de imagen multimodalidad en Oncología”. Comunidad de Madrid.
- “Análisis cuantitativo y fusión de imagen médica multimodalidad”. FIS.

Referencias

- [1] D.C. Costa, L.S. Pilowsky, P.J. Ell. “Nuclear Medicine in neurology and psychiatry”. *Lancet* 1999; (345):1107-1111
- [2] G. di Chiro. “Positron emission tomography using [18F] fluorodeoxyglucose in brain tumors: A powerful diagnostic and prognostic tool”. *Invest. Radiol.* 1996; 22:360-371
- [3] J.W. Keyes Jr. “SUV: Standard uptake or silly useless value?” *J. Nucl. Med.* 1995; 36:1836-1839
- [4] J. Talairach, P. Tournoux. “A Co-planar Stereotatic Atlas of the Human Brain”. Thieme, 1988
- [5] P.T. Fox. “The growth of human brain mapping”. 1997. *Human Brain Mapping* 5:1-2.
- [6] S.I. Letovsky, S.H. Whitehead, C.H. Paik, G.A. Miller, J. Gerber, E.H. Herskovits, TK. Fulton, RN. Bryan. “A brain image database for structure/function analysis”. *Am. J. Neuro. Rad.* 1998. (19):1869-1877
- [7] SPM. Statistical Parametric Mapping. The Wellcome Department of Cognitive Neurology. University College London. Software gratuito disponible en: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>
- [8] K.J. Friston, C. D. Frith, P. F. Liddle, R. S. J. Frackowiak. “Plastic transformation of PET images”. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1991; 15: 634-639
- [9] K.J. Friston, J. Ashburner, J. B. Poline, C. D. Frith, J. D. Heather, R. S. J. Frackowiak “Spatial registration and normalization of images”. *Hum. Brain Mapping.* 1995; 2:165-189
- [10] .C. Evans, W. Dai, L. Collins, P. Neelin, S. Marrett. “Warping of a computerized 3-D atlas to match brain image volumes for quantitative neuroanatomical and functional analysis”. In: Loew MH, ed. *Medical Imaging V: Imaging Processing*, (15). Washington, DC.: SPIE, 1991; pp. 26-38
- [11] K.J. Friston, A.P. Holmes, K.J. Worsley, J.P. Poline, C.D. Frith, and R.S.J. Frackowiak. “Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach”. *Hum. Brain. Mapping* 2, 1995, pp. 189-210.
- [12] K.J. Friston, K.J. Worsley, R.S.J. Frackowiak, J.C. Mazziotta, and A.C. Evans. “Assessing the significance of activations using their spatial extent”. *Hum. Brain. Mapping* 1, 1994, pp. 214-220.