



REPÚBLICA ARGENTINA
PODER EJECUTIVO NACIONAL
INSTITUTO NACIONAL de la PROPIEDAD INDUSTRIAL

CERTIFICADO DE DEPÓSITO

COPIA OFICIAL CONVENIO DE PARÍS - LISBOA 1958 -
ACTA N° P20210103514

LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE PATENTES, CERTIFICA QUE CON FECHA 15 DE DICIEMBRE DE 2021 SE PRESENTÓ A NOMBRE DE FUNDACIÓN CENTRO DIAGNÓSTICO NUCLEAR; UNIVERSIDADE DE COIMBRA; COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA (CNEA). INVENTOR / ES NAMÍAS, MAURO; PALAU SAN PEDRO, ALEY; CON DOMICILIO LEGAL EN LAVALLE 190, 3° PISO CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, REPUBLICA ARGENTINA (AR).

UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION RELATIVA A: MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO MIOCÁRDICO A PARTIR DE UNA IMAGEN TOMOGRÁFICA DE MEDICINA NUCLEAR

CUYA DESCRIPCIÓN Y DIBUJOS ADJUNTOS SON COPIA FIEL DE LA DOCUMENTACIÓN DEPOSITADA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

SE CERTIFICA QUE LO ANEXADO A CONTINUACIÓN EN FOJAS ES COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE PATENTES DE LA REPÚBLICA ARGENTINA DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PRECEDENTEMENTE IDENTIFICADA.

A PEDIDO DEL SOLICITANTE, EXPIDO LA PRESENTE CONSTANCIA DE DEPOSITO EN BUENOS AIRES, REPUBLICA ARGENTINA, A LOS 13 DÍAS DEL MES DE ABRIL DE 2023.



Patentes de Invención
Modelos de Utilidad



Marcas



Modelos y Diseños
Industriales



Transferencia de
Tecnología



Información
Tecnológica

**MEMORIA DESCRIPTIVA
DE LA
PATENTE DE INVENCION**

Sobre:

**“MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DEL FLUJO
SANGUÍNEO MIOCÁRDICO A PARTIR DE UNA IMAGEN
TOMOGRÁFICA DE MEDICINA NUCLEAR”**

Solicitada por:

Comisión Nacional de Energía Atómica

con domicilio en Av. Del Libertador 8250, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

&

Fundación Centro Diagnóstico Nuclear

con domicilio en Av. Nazca 3449, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Inventores:

Mauro NAMÍAS

Aley PALAU SAN PEDRO

Por el plazo de:

20 años

MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO MIOCÁRDICO A PARTIR DE UNA IMAGEN TOMOGRÁFICA DE MEDICINA NUCLEAR

- [1] La presente invención se refiere a un método de cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico (F) a partir de una imagen tomográfica de medicina nuclear, tal como tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) y cualquier otra modalidad de imagen nuclear que permita reconstruir imágenes de la concentración de actividad de un radiotrazador.
- [2] La presente invención permite cuantificar F a partir de una imagen tomográfica estática de medicina nuclear.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

- [3] El campo técnico al cual pertenece la presente invención es el de la cuantificación de parámetros fisiológicos de animales, en particular, humanos, a partir de imágenes diagnósticas de medicina nuclear.

ESTADO DE LA TÉCNICA Y PROBLEMAS A SOLUCIONAR

- [4] El estado de la técnica para la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico (F) emplea el modelado compartimental para la estimación de este parámetro cinético (mililitros de sangre por gramo de tejido por minuto). Los modelos compartimentales consisten en conjuntos de ecuaciones diferenciales acopladas, en donde cada compartimento representa un estado químico o localización espacial del trazador (ej.: espacio extracelular, espacio intracelular, trazador libre, trazador metabolizado, etc.). Para cada estudio en particular, se estiman las constantes de transferencia entre compartimentos (parámetros cinéticos: $K1$, $K2$, $K3$, $K4$) que minimizan el error entre la predicción del modelo y los datos medidos. Un ejemplo de modelo con dos compartimentos se muestra en la Figura 1.

- [5] Dichos modelos requieren conocer las funciones temporales de entrada y de salida del modelo (curvas concentración de actividad versus tiempo). La curva de entrada generalmente representa la concentración en sangre arterial (Ca) y la de salida, la concentración en una región de interés donde se desea estimar el flujo sanguíneo, y se obtienen a partir de imágenes dinámicas.
- [6] En medicina nuclear se emplean imágenes tomográficas de PET o SPECT dinámicas (secuencia temporal de imágenes 3D), que permiten cuantificar en el tiempo la $Ca(t)$ y la concentración en el miocardio ($Cm(t)$) a partir de mediciones de concentración de actividad en imágenes del ventrículo izquierdo y el miocardio respectivamente, en estudios de perfusión miocárdica. Un ejemplo de curvas de concentración de actividad-tiempo se muestra en la Figura 2.
- [7] La solución completa del modelo compartimental se puede simplificar si se considera un modelo de un único compartimento con $K_2 = 0$ [Yoshida K, Mullani N and Gould K L 1996 Coronary flow and flow reserve by PET simplified for clinical applications using rubidium-82 or nitrogen-13-ammonia J. Nucl. Med. 37 1701–12]. En este caso, se plantea la siguiente ecuación:

$$\text{Ecuación 1: } F = \frac{\frac{1}{t_2 - t_1} \int_{t_1}^{t_2} Cm(t) dt}{E \int_0^{t_2} Ca(t) dt}$$

- [8] Donde E es la fracción de extracción del radiotrazador en el miocardio, F es el flujo sanguíneo miocárdico, $Cm(t)$ es la captación del radiotrazador en el miocardio en el tiempo t luego de la administración del radiotrazador y $Ca(t)$ es la concentración en sangre arterial del radiotrazador en función del tiempo. La fracción de extracción E depende de la permeabilidad del tejido (PS) para el radiotrazador empleado y es una función del flujo. E se puede modelar mediante el modelo de Renkin-Crone, según la siguiente ecuación:

$$\text{Ecuación 2: } E = 1 - e^{-\frac{PS}{F}}$$

- [9] El flujo sanguíneo miocárdico se puede obtener de $K1$ considerando la fracción de extracción E según la siguiente ecuación [Bailing Hsu. PET tracers and techniques for measuring myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. The Journal of Biomedical Research, 2013, 27(6): 452-459. doi:10.7555/JBR.27.20130136]:

$$\text{Ecuación 3: } K1 = E \cdot F = \frac{Cm(t)}{\int_0^t Ca(t)dt}$$

- [10] Este modelo simplificado demostró una excelente correlación con los modelos compartimentales más complejos. De acuerdo con [Chang C. Y., Hung G. U., Hsu B., Yang B. H., Chang C. W., Hu L. H., Huang W. S., Wang H. E., Wu T. C. and Liu R. S. 2020. Simplified quantification of ^{13}N -ammonia PET myocardial blood flow: A comparative study with the standard compartment model to facilitate clinical use. J. Nucl. Cardiol. 27. 819–28. Online: <https://doi.org/10.1007/s12350-018-1450-1>], el mismo se puede simplificar aún más. En dicho artículo utilizaron una imagen estática entre $t = 0$ y $t = 2$ min para estimar la integral de $Ca(t)$ y otra imagen estática entre $t = 2$ min y $t = 5$ min para estimar $Cm(t)$, utilizando la implementación disponible en el software comercial HeartSee® [<https://cardiogen.com/heartsee/>]. Esta simplificación también demostró una buena correlación con los valores de flujo estimados por modelos compartimentales más complejos.
- [11] En la práctica, si bien ya existen sistemas SPECT con detectores distribuidos en un arco de 180 grados (o más) que permiten la adquisición de imágenes tomográficas dinámicas del corazón con simultaneidad en todos los ángulos [Patentes: [TWI611795B](#), [US7683331B2](#), [CN100374877C](#), [US6504157B2](#), [US7968851B2](#), [US7705316B2](#), etc.] la mayoría de los sistemas SPECT convencionales, actualmente en uso o comercializados, con uno o dos cabezales, o bien no permiten la realización de adquisiciones tomográficas dinámicas, o bien cuentan con una resolución temporal muy limitada debido al movimiento de los detectores. Debido a esto, la adquisición de las imágenes tomográficas dinámicas y la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico se vuelve dificultosa en los sistemas SPECT convencionales.

- [12] En la patente [JP4895080B2](#) plantean una solución para este problema, en la cual, para la determinación de $C_m(t)$, se emplean dos imágenes estáticas SPECT del corazón adquiridas en diferentes tiempos (t_1 , t_2) y obtienen $Ca(t)$ a partir de extracciones seriadas de sangre del paciente a las cuales se le realizan correcciones por concentración de actividad del radiotrazador en plasma sanguíneo. Cabe destacar que la extracción de muestras de sangre es un procedimiento invasivo y poco práctico para su aplicación clínica. A diferencia de este antecedente, en la presente invención la medición de $Ca(t)$ y $C_m(t)$ se realiza a partir de una única imagen tomográfica estática a un tiempo determinado, lo cual simplifica los procedimientos de la técnica de imágenes.
- [13] En [van den Hoff J., Lougovski A., Schramm G., Maus J., Oehme L., Petr J., Beuthien-Baumann B., Kotzerke J. and Hofheinz F. 2014. Correction of scan time dependence of standard uptake values in oncological PET EJNMMI Res. 4 1–14], los autores demostraron que la forma de las curvas de la función de entrada del radiotrazador ^{18}F -FDG (concentración del trazador en sangre) tiene una forma invariante entre pacientes, ya que sólo varía la escala. En particular, el tipo de función que mejor describe a la forma de la curva, luego del pico de concentración de actividad, es la función potencial, de la forma según la siguiente ecuación:

$$\text{Ecuación 4: } Ca(t) = A \cdot t^{-b} \quad (\text{para } t > 1 \text{ min, } b > 0)$$

- [14] Donde, nuevamente, $Ca(t)$ es la concentración arterial del radiotrazador, A es la constante de escala, t es el tiempo postinyección del radiotrazador y b es una constante para cada radiotrazador. Al ser b una constante que define la forma de la curva, para cada estudio en particular se puede despejar la constante A conociendo $Ca(t)$ para un tiempo t conocido. En la presente invención se ha verificado que la invarianza en las formas de las curvas de entrada también se cumple para radiotrazadores de perfusión miocárdica (^{13}N -Amonio y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI). Las Figuras 3A y 3B muestran, para diferentes individuos, la curva de la función de entrada ($Ca(t)$), medida en el ventrículo izquierdo después del pico de máxima concentración de actividad para ^{13}N -Amonio.

- [15] En la solicitud de patente [CN111436959A](#) se emplean imágenes dinámicas de PET del miocardio para la determinación de la curva de $Ca(t)$. Se usa para el procesamiento de las imágenes (segmentación del corazón y obtención de las curvas de $Ca(t)$ y $Cm(t)$) una imagen estática que se forma de la suma de todos los fotogramas (también conocido en inglés como “frames”) de la imagen dinámica. Para la determinación de los parámetros cinéticos emplean modelos compartimentales de varios compartimentos. A diferencia de este antecedente, en la presente invención, la adquisición y procesamiento de la imagen se realiza sobre la base de una única imagen tomográfica estática a un tiempo determinado (T) y se determina el parámetro cinético $K1$ empleando la ecuación 3.

OBJETO DE LA INVENCION

- [16] El objeto de la presente invención es un método de cuantificación del flujo sanguíneo del miocardio que usa una única imagen tomográfica estática (volumétrica / tridimensional) de medicina nuclear del corazón y evita realizar la adquisición tomográfica dinámica estándar y el proceder complejo asociado a ella. El método se basa en poder calcular la integral de la curva concentración de actividad versus tiempo de la concentración arterial del radiotrazador a partir de un solo punto de muestreo temporal, como se muestra en la Figura 4.
- [17] La concentración de actividad del radiotrazador arterial $Ca(T)$, y la concentración en el miocardio $Cm(T)$ se miden usando la imagen tomográfica estática, la cual se adquiere por única vez a un tiempo determinado T posterior a la administración del radiotrazador, evitando la adquisición tomográfica dinámica estándar.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- [18] Para mayor claridad y comprensión del objeto de la presente invención, se presentan las siguientes figuras:

- [19] Figura 1: Ejemplo de modelo de dos compartimentos y una de las ecuaciones diferenciales que describe dicho modelo, perteneciente al arte previo. $Ca(t)$: concentración de actividad arterial en función del tiempo. $K1$: constante de transferencia entre la sangre arterial y el compartimento 1. $K2$: constante de transferencia entre el compartimento 1 y la sangre arterial. $K3$: constante de transferencia entre el compartimento 1 y el compartimento 2. $K4$: constante de transferencia entre el compartimento 2 y el compartimento 1. $C1(t)$: concentración de actividad en función del tiempo en el compartimento 1. $C2(t)$: concentración de actividad en función del tiempo en el compartimento 2.
- [20] Figura 2: Curva de concentración de actividad (Bq/ml) del radiotrazador ^{13}N -Amonio en el ventrículo izquierdo ($Ca(t)$) y el miocardio ($Cm(t)$) en función del tiempo (t), perteneciente al arte previo.
- [21] Figura 3:
- A. Curvas de entrada del radiotrazador del ejemplo de realización (^{13}N -Amonio) en el ventrículo izquierdo ($Ca(t)$) después del pico de máxima concentración, para diferentes individuos. Ejes en escala lineal.
 - B. Curvas de entrada del radiotrazador del ejemplo de realización (^{13}N -Amonio) en el ventrículo izquierdo ($Ca(t)$) después del pico de máxima concentración, para diferentes individuos. Ejes en escala logarítmica.
- [22] Figura 4: Representación gráfica del objeto de invención. Estimación de la integral de la curva concentración de actividad versus tiempo de la concentración arterial del radiotrazador a partir de un solo punto de muestreo temporal. El rayado corresponde a la integral entre tiempo cero y T (al área bajo la curva).
- [23] Figura 5: Representación gráfica de la relación entre $K1c$ y $Cm(T)/\int_0^T Ca(t)dt$ y del coeficiente de determinación m , para los 34 estudios del ejemplo de realización.

[24] Figura 6: Segmentación del ventrículo izquierdo (VI) y el miocardio (M) en corte tomográfico axial de imagen tomográfica estática del corazón con técnica de PET/CT (Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computada multicorte), del ejemplo de realización.

[25] Figura 7:

A. Análisis de concordancia mediante método de Bland-Altman entre los valores de $K1$ obtenidos en el ejemplo de realización del método de la presente invención ($K1$) y el método validado ($K1c$), mencionado en la sección del ejemplo de realización. La línea continua muestra la diferencia media ($dm=-0,01$) y las líneas discontinuas muestran los límites de concordancia ($dm \pm 1,96*SD$).

B. Análisis de concordancia mediante método de Bland-Altman entre los valores de F obtenidos por el ejemplo de realización del método de la presente invención (F) y el método validado (Fc), mencionado en la sección del ejemplo de realización. La línea continua muestra la diferencia media ($dm=0,12$) y las líneas discontinuas muestran los límites de concordancia ($dm \pm 1,96*SD$).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[26] Previo a la descripción del método propuesto en la presente invención, se describen a continuación una etapa previa de preparación del individuo y una etapa previa de adquisición y reconstrucción de imagen tomográfica, las cuales no forman parte del objeto de invención, que son requeridas como dato inicial ("input") para el mismo:

[27] **Etapla previa A de preparación de un individuo (no forma parte del objeto de la invención):**

Siguiendo las recomendaciones de buenas prácticas clínicas (Asociación Argentina de Biología y Medicina Nuclear, Asociación Europea de Medicina

Nuclear, Sociedad de Medicina Nuclear e Imágenes Moleculares de Estados Unidos, entre otras) para la realización de estudios de perfusión miocárdica con radiotrazadores, una posible forma de preparación del individuo comprende los siguientes pasos:

- 1) Determinar las condiciones bajo las cuales se realizará el estudio de perfusión miocárdica: en reposo, en esfuerzo físico, en apremio farmacológico o prueba de frío, etc.;
- 2) Posicionar al individuo en un tomógrafo PET (o sus variantes híbridas PET/CT, PET/resonancia), SPECT (o sus variantes híbridas SPECT/CT, SPECT/resonancia), o cualquier otro equipo de imagen nuclear que permita reconstruir imágenes de la concentración de actividad de un radiotrazador, colocando el corazón en el campo de visión;
- 3) Administrar al individuo un radiotrazador para perfusión miocárdica de manera endovenosa;
- 4) Esperar un tiempo adecuado antes de obtener la imagen tomográfica estática para garantizar el primer tránsito del radiotrazador a través del circuito cardiopulmonar (al menos 1 minuto luego de la inyección);

[28] **Etapas previas A y B de adquisición y reconstrucción de imagen tomográfica**
(no forma parte del objeto de la invención):

- 1) Adquirir una imagen tomográfica volumétrica (3D) del corazón del individuo, con una duración acorde a la sensibilidad de detección del equipamiento empleado y, por ende, al nivel de ruido esperable en la imagen reconstruida, afectando este último el nivel de incerteza en el cálculo final (desvío estándar/valor medio);
- 2) Registrar un tiempo T transcurrido entre el comienzo de la inyección del radiotrazador del paso A3) y el comienzo de la adquisición de la imagen tomográfica estática del paso B1);

- 3) Reconstruir la imagen adquirida en el paso B1) mediante un algoritmo que incluya un modelo físico completo del proceso de formación de imagen empleando corrección de atenuación, corrección de radiación dispersa, tiempo muerto, decaimiento radiactivo, sensibilidad de los detectores y, en el caso de PET, coincidencias aleatorias, y, opcionalmente, con corrección de la resolución espacial del sistema y de volumen parcial.

[29] Una vez cumplidas las etapas previas de preparación del individuo y de adquisición y reconstrucción de imagen tomográfica estática, a continuación, se describen las etapas propias del método objeto de la presente invención:

[30] **Etapas C de procesamiento de la imagen tomográfica:**

- 1) Dependiendo de la aplicación clínica, segmentar en la imagen reconstruida en el paso B3) el ventrículo izquierdo o la aorta ascendente, y segmentar el miocardio de acuerdo con el paso C2);
- 2) Dependiendo de la aplicación clínica, mantener al miocardio como una única región de interés o dividir al miocardio en subregiones de interés, que se seleccionan del grupo que comprende: territorios vasculares, segmentos cardiacos y otras combinaciones de vóxeles. Por ejemplo, según la definición de la Asociación Estadounidense del Corazón (en inglés, "American Heart Association"), el miocardio es dividido en 17 segmentos [Cerqueira et al, Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. *Circulation*. 2002 | Volume 105, Issue 4: 539–542];
- 3) Calcular y registrar la media de los valores de los vóxeles de las regiones y subregiones de interés segmentadas en dichos pasos C1) y C2), de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Ecuación 5: } V_m = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N V_i$$

donde:

- V_m es el valor medio de los N valores de vóxeles pertenecientes a la región de interés definida en dichos pasos C1) y C2); y
- V_i es el valor de un vóxel individual que pertenece a la región de interés;

[31] **Etapas D de cálculo de flujo sanguíneo miocárdico:**

1) Ajustar la función de entrada del radiotrazador (concentración de actividad arterial versus tiempo), mediante la Ec. 4: $Ca(t) = A \cdot t^{-b}$

donde:

- $Ca(t)$ es el valor medio de la concentración de actividad, obtenido en dicho paso C3) para el ventrículo izquierdo o para la aorta ascendente, que representa la concentración de actividad arterial a un tiempo $t=T$ [segundos], la cual puede ser corregida o no por metabolitos;
- A es la variable por ajustar;
- T es el tiempo postadministración del radiotrazador en el cual se inició la adquisición de la imagen estática, según el paso A4) y registrado en el paso B2);
- b es el coeficiente de potencia, cuyo valor es mayor que cero. Es una constante que depende del radiotrazador empleado y de la condición del individuo definida en el paso A1).

En particular, la acción de ajustar se refiere a minimizar la distancia entre la función de ajuste y los datos medidos; por ejemplo, por un método de mínimos cuadrados (minimización de la norma L2), o la minimización de la norma L1.

2) Calcular dicho coeficiente A de dicha función de entrada, mediante la Ecuación 4 del paso D1), mediante la siguiente expresión:

$$A = Ca(T) \cdot T^b$$

donde T es el tiempo postadministración del radiotrazador registrado en dicho paso B2);

- 3) Calcular la constante de ingreso del radiotrazador al miocardio, denominada $K1$, medida en $[ml/min/g_{tejido}]$ mediante la Ecuación 3, a través de la siguiente ecuación:

$$\text{Ecuación 6: } K1 = m \cdot \frac{Cm(T)}{\int_0^T Ca(t)dt}$$

donde:

- m es un coeficiente que depende de dicho radiotrazador, de dicha condición del estudio de perfusión miocárdica de dicha etapa previa A, y de la población en estudio (seres humanos, animales, que podrían provenir de distintas regiones geográficas, etc.); y
- $Cm(T)$ es el valor medio de la concentración de actividad, obtenido para el miocardio en dicho paso C2) en $[Bq/ml]$;
- la integral entre el tiempo $t=0$ y el tiempo $t=T$ de la función de entrada $Ca(t)$, expresada en $[Bq \cdot min/ml]$, se obtiene mediante la siguiente Ecuación 7a o la siguiente Ecuación 7b que corresponda, según el valor de b :

$$\text{Ecuación 7a: } \int_0^T Ca(t) = \frac{A}{1-b} \cdot T^{(1-b)} \quad (b \neq 1);$$

$$\text{Ecuación 7b: } \int_0^T Ca(t) = A \cdot \ln(T) \quad (b=1);$$

- 4) Calcular iterativamente el flujo sanguíneo miocárdico, denominado F , medido en $[ml/min/g_{tejido}]$, hasta lograr una tolerancia de al menos 1×10^{-3} $ml/min/g$, a través de la siguiente ecuación (la cual surge de la combinación de la Ecuación 2 y de la Ecuación 3):

$$\text{Ecuación 8: } K_1 = F \cdot \left(1 - e^{-\frac{PS}{F}}\right)$$

siendo:

$$\text{Ecuación 9: } PS = \alpha + \beta \cdot F$$

donde

- α y β son coeficientes que dependen de dicho radiotrazador de perfusión miocárdica; y
- el término $\alpha + \beta \cdot F$ es el producto permeabilidad por superficie del modelo adaptado para capilares múltiples de Renkin-Crone.

Por ejemplo, los valores de α y β para los radiotrazadores ^{13}N -Amonio y ^{82}Rb están publicados en [Yoshida K, Mullani N and Gould K L 1996 Coronary flow and flow reserve by PET simplified for clinical applications using rubidium-82 or nitrogen-13-ammonia J. Nucl. Med. 37 1701–12].

EJEMPLO DE REALIZACIÓN

- [32] Para el método descrito en la presente invención se llevó adelante el siguiente ejemplo de realización, el cual se ha contrastado con estudios dinámicos convencionales con el fin de demostrar su correcto funcionamiento:
- [33] Se analizaron 34 estudios dinámicos de flujo miocárdico en reposo, los cuales fueron realizados a individuos con enfermedades cardiovasculares, empleando técnica de PET/CT con ^{13}N -Amonio como radiotrazador. Los estudios se realizaron en un tomógrafo híbrido PET/CT marca GE Healthcare, modelo Discovery 710. La actividad administrada fue de 3,2 MBq/kg, empleando para su administración una bomba inyectora de contraste con un caudal de infusión de 0,3 ml/s y un volumen total de solución fisiológica de 40 ml. La adquisición de las imágenes dinámicas comenzó en simultáneo con el comienzo de la inyección endovenosa, utilizando la siguiente secuencia de duraciones temporales: 1 imagen de 35 segundos, 30 imágenes de 5 segundos cada una, tres imágenes de 20 segundos cada una, tres imágenes de 30 segundos cada una, y una última imagen de 5 minutos de duración. Cada imagen de la secuencia dinámica fue reconstruida con el algoritmo iterativo VuePoint HD, utilizando 2 iteraciones, 24 subconjuntos, tamaño de vóxel de 2,73 mm, espesor de corte de 3,27 mm y un filtro de suavizado Gaussiano de 7 mm de ancho a la mitad de la altura (en inglés, “Full Width at Half Maximum”). Durante

la reconstrucción se empleó corrección de atenuación mediante tomografía computada, corrección de la radiación dispersa, corrección de coincidencias aleatorias y tiempo muerto, corrección de sensibilidad de los detectores y calibración cruzada con el activímetro.

[34] Para cada estudio dinámico se determinó el valor de la constante de transferencia $K1c$ [ml/min/g] y del flujo miocárdico Fc [ml/min/g] usando el software Carimas v2.10 [<https://turkupetcentre.fi/carimas/>], aplicando el método validado por [DeGrado TR, Hanson MW, Turkington TG, Delong DM, Brezinski DA, Vallée JP, Hedlund LW, Zhang J, Cobb F, Sullivan MJ, Coleman RE. Estimation of myocardial blood flow for longitudinal studies with ^{13}N -labeled ammonia and positron emission tomography. J Nucl Cardiol. 1996 Nov-Dec;3(6 Pt 1):494-507. doi: 10.1016/s1071-3581(96)90059-8. PMID: 8989674].

[35] Se calculó el valor de $\int_0^t Ca(t)dt$ hasta un tiempo $t=T$ empleando el método del área bajo la curva, a partir de la curva de $Ca(t)$ medida en el ventrículo izquierdo de la imagen tomográfica dinámica de PET/CT. Se estableció la relación entre $K1c$ y $Cm(T)/\int_0^T Ca(t)dt$ empleando la Ecuación 6 mencionada en el paso D3) para los estudios del grupo, determinando el coeficiente m para el radiotrazador empleado (^{13}N -amonio) y el tipo de estudio (reposo) mencionados anteriormente en el presente ejemplo, siendo su valor igual a 3,11 ml/g. Dicha relación y la determinación de dicho coeficiente m , se muestran en la Figura 5.

[36] Los valores de $Ca(T)$ y $Cm(T)$ se obtuvieron de medir los valores medios de vóxel en el ventrículo izquierdo y en el miocardio, respectivamente, como se indica en los pasos C1) y C2) del método de la presente invención, empleando la imagen tomográfica estática de PET/CT del corazón, correspondiente a un tiempo T postadministración del radiotrazador ^{13}N -amonio. La Figura 6 muestra la segmentación del ventrículo izquierdo (VI) y del miocardio (M) en un individuo, del presente ejemplo.

- [37] La función de entrada arterial $Ca(t)$ se modeló, después del pico de máxima concentración arterial en el ventrículo izquierdo, mediante la función descripta por la Ecuación 4, determinando la potencia promedio ($b=0,4523$) para el grupo de estudios. Se usó $Ca(t)$, para $t=T$, medida en el ventrículo izquierdo de la imagen tomográfica dinámica de PET/CT.
- [38] Se calculó el coeficiente A para cada estudio del grupo, usando el coeficiente b determinado anteriormente y los valores de $Ca(T)$ de cada estudio y empleando la expresión mencionada en el paso D2).
- [39] Para cada estudio se calculó un nuevo valor de $\int_0^t Ca(t)dt$ hasta un tiempo $t=T$, empleando la Ecuación 7a mencionada en el paso D3) del método de la presente invención, teniendo en cuenta los coeficientes b y A determinados en los párrafos antedichos.
- [40] Para cada estudio se calculó un nuevo valor de la constante de transferencia $K1$, empleando la Ecuación 6 mencionada en el paso D3) del método de la presente invención, utilizando el coeficiente de correlación m estimado anteriormente en el presente ejemplo y el valor de la nueva relación $Cm(T)/\int_0^T Ca(t)dt$ obtenida a partir de la nueva integral de $Ca(t)$ calculada en el párrafo anterior.
- [41] Se estimó, para la constante de transferencia, el error absoluto promedio de predicción del método propuesto en la presente invención respecto al método validado mencionado, definido como la media de las diferencias absolutas (o las siglas EAM , de error absoluto medio) entre $K1c$ y $K1$. La Figura 7A muestra los resultados obtenidos de la comparación entre ambos métodos.
- [42] El tiempo T igual a 360 segundos, se obtuvo minimizando el EAM y teniendo en cuenta el mejor coeficiente de determinación (R^2) correspondiente a la determinación de dicho coeficiente m .

[43] Con los valores de $K1$ obtenidos, se determinó el valor del flujo sanguíneo miocárdico, denominado F , para cada estudio empleando la Ecuación 8 y la Ecuación 9, y los coeficientes $\alpha=1,34$ y $\beta=0,48$ para el ^{13}N -Amonio, mencionados en el paso D4) del método de la presente invención. La Figura 7B muestra los resultados obtenidos de la comparación del valor de F entre ambos métodos.

A continuación, siguen 9 reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

Habiendo descripto y especificado la naturaleza y alcance de la presente invención, se declara reivindicar como invención de exclusivo derecho y propiedad:

1) Un método de cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico a partir de una imagen tomográfica de medicina nuclear, que comprende:

- una Etapa previa A, excluida del presente método, de preparación de un individuo para estudio de perfusión miocárdica con radiotrazadores, que comprende los siguientes pasos:

A1) Determinar las condiciones de realización del estudio de perfusión miocárdica, las cuales se seleccionan del grupo que comprende: en reposo, en esfuerzo físico, en apremio farmacológico y prueba de frío;

A2) Posicionar a dicho individuo en un tomógrafo que se selecciona del grupo que comprende: PET, PET/CT, PET/resonancia, SPECT/CT, y SPECT/resonancia, hasta que su corazón se ubique en el campo de visión;

A3) Administrar a dicho individuo un radiotrazador para perfusión miocárdica por vía endovenosa;

A4) Esperar al menos 1 minuto luego de dicha administración del paso A3) antes de obtener una imagen tomográfica estática;

- una Etapa previa B, excluida del presente método, de adquisición y reconstrucción de una imagen tomográfica, que comprende los siguientes pasos:

B1) Adquirir una imagen tomográfica volumétrica del corazón;

B2) Registrar el tiempo T transcurrido entre el comienzo de la administración del radiotrazador de dicho paso A3) y el comienzo de la adquisición de la imagen tomográfica estática de dicho paso B1);

B3) Reconstruir la imagen adquirida en dicho paso B1);

- una Etapa C de procesamiento de la imagen tomográfica; y
- una Etapa D de cálculo de flujo sanguíneo miocárdico;

donde dicho método está **caracterizado porque**

dicha Etapa C de procesamiento de la imagen tomográfica comprende los siguientes pasos:

C1) Dependiendo de la aplicación clínica, segmentar en la imagen reconstruida en el paso B3) el ventrículo izquierdo o la aorta ascendente, y segmentar el miocardio de acuerdo con el paso C2);

C2) Dependiendo de la aplicación clínica, mantener al miocardio como una única región de interés o dividir al miocardio en subregiones de interés, que se seleccionan del grupo que comprende: territorios vasculares, segmentos cardiacos y otras combinaciones de vóxeles;

C3) Calcular y registrar la media de los valores de los vóxeles de las regiones y subregiones de interés segmentadas en dichos pasos C1) y C2), de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$V_m = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^N V_i$$

donde:

- V_m es el valor medio de los N valores de vóxeles pertenecientes a la región de interés definida en dichos pasos C1) y C2);
- V_i es el valor de un vóxel individual que pertenece a la región de interés;

y donde dicha Etapa D de cálculo, comprende los siguientes pasos:

D1) Ajustar la función de entrada de dicho radiotrazador, concentración de actividad arterial versus tiempo, mediante la siguiente ecuación:

$$Ca(t) = A \cdot t^{-b}$$

donde:

- $Ca(t)$ es el valor medio de concentración de actividad, obtenido en dicho paso C3) para el ventrículo izquierdo o para la aorta ascendente, que representa la concentración de actividad arterial a un tiempo $t=T$ [segundos];

- A es la variable por ajustar;
- T es el tiempo postadministración del radiotrazador registrado en dicho paso B2); y
- b es el coeficiente de potencia, cuyo valor es mayor que cero, y depende del radiotrazador empleado y de la condición del estudio definida en dicho paso A1);

D2) Calcular dicho coeficiente A de dicha función de entrada, mediante la ecuación de dicho paso D1), mediante la siguiente expresión:

$$A = Ca(T) \cdot T^b$$

donde T es el tiempo postadministración del radiotrazador registrado en dicho paso B2);

D3) Calcular la constante de ingreso del radiotrazador al miocardio, denominada $K1$, medida en [ml/min/g_{tejido}] mediante la siguiente ecuación:

$$K1 = m \cdot \frac{Cm(T)}{\int_0^T Ca(t)dt}$$

donde:

- m es un coeficiente que depende de dicho radiotrazador, de dicha condición del estudio de perfusión miocárdica de dicha etapa previa A, y de la población en estudio; y
- $Cm(T)$ es el valor medio de concentración de actividad, obtenido en dicho paso C2) para el miocardio; y

D4) Calcular iterativamente el flujo sanguíneo miocárdico, denominado F , medido en [ml/min/g_{tejido}], hasta lograr una tolerancia de al menos 1×10^{-3} ml/min/g, mediante la siguiente ecuación:

$$K1 = F \cdot \left(1 - e^{-\frac{\alpha + \beta \cdot F}{F}}\right)$$

donde

- α y β son coeficientes que dependen de dicho radiotrazador de perfusión miocárdica; y

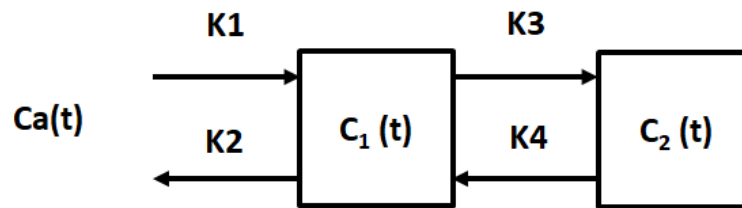
- el término $\alpha + \beta \cdot F$ es el producto permeabilidad por superficie del modelo adaptado para capilares múltiples de Renkin-Crone.
- 2) El método de cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha región de dicho paso C1) comprende preferentemente al ventrículo izquierdo y dichas regiones de dicho paso C2) comprenden preferentemente al miocardio completo.
 - 3) El método de cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha región de dicho paso C1) comprende preferentemente al ventrículo izquierdo y dichas regiones de dicho paso C2) comprenden preferentemente a los 3 territorios vasculares según la definición de la Asociación Estadounidense del Corazón (en inglés, "American Heart Association").
 - 4) El método de cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha región de dicho paso C1) comprende preferentemente al ventrículo izquierdo y dichas regiones de dicho paso C2) comprenden preferentemente a los 17 segmentos cardíacos según la definición de la Asociación Estadounidense del Corazón (en inglés, "American Heart Association").
 - 5) El método de cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha región de dicho paso C1) comprende preferentemente al ventrículo izquierdo y dichas regiones de dicho paso C2) comprenden preferentemente a cada vóxel del miocardio.
 - 6) El método de cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha región de dicho paso C1) comprende preferentemente a la aorta ascendente y dichas regiones de dicho paso C2) comprenden preferentemente al miocardio completo.

- 7) El método de cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha región de dicho paso C1) comprende preferentemente a la aorta ascendente y dichas regiones de dicho paso C2) comprenden preferentemente a los 3 territorios vasculares según la definición de la Asociación Estadounidense del Corazón (en inglés, "American Heart Association").
- 8) El método de cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha región de dicho paso C1) comprende preferentemente a la aorta ascendente y dichas regiones de dicho paso C2) comprenden preferentemente a los 17 segmentos cardíacos según la definición de la Asociación Estadounidense del Corazón (en inglés, "American Heart Association").
- 9) El método de cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico según la reivindicación 1, **caracterizado porque** dicha región de dicho paso C1) comprende preferentemente a la aorta ascendente y dichas regiones de dicho paso C2) comprenden preferentemente a cada vóxel del miocardio.

Ing. Edgardo S. ALANIZ

Agente de la Propiedad Industrial

Matrícula N° 2282



$$\frac{dC_1}{dx} = K1Ca(t) - (K2 + K3)C_1(t) + K4C_2(t)$$

Fig. 1 (Arte Previo)

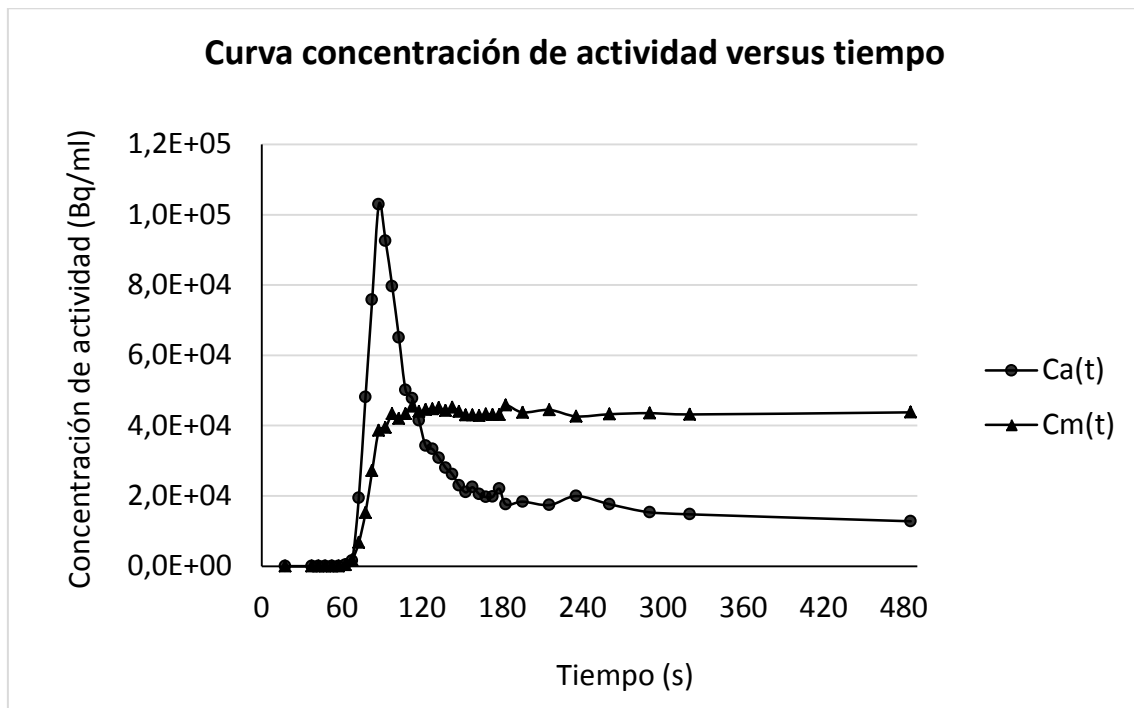


Fig. 2 (Arte Previo)

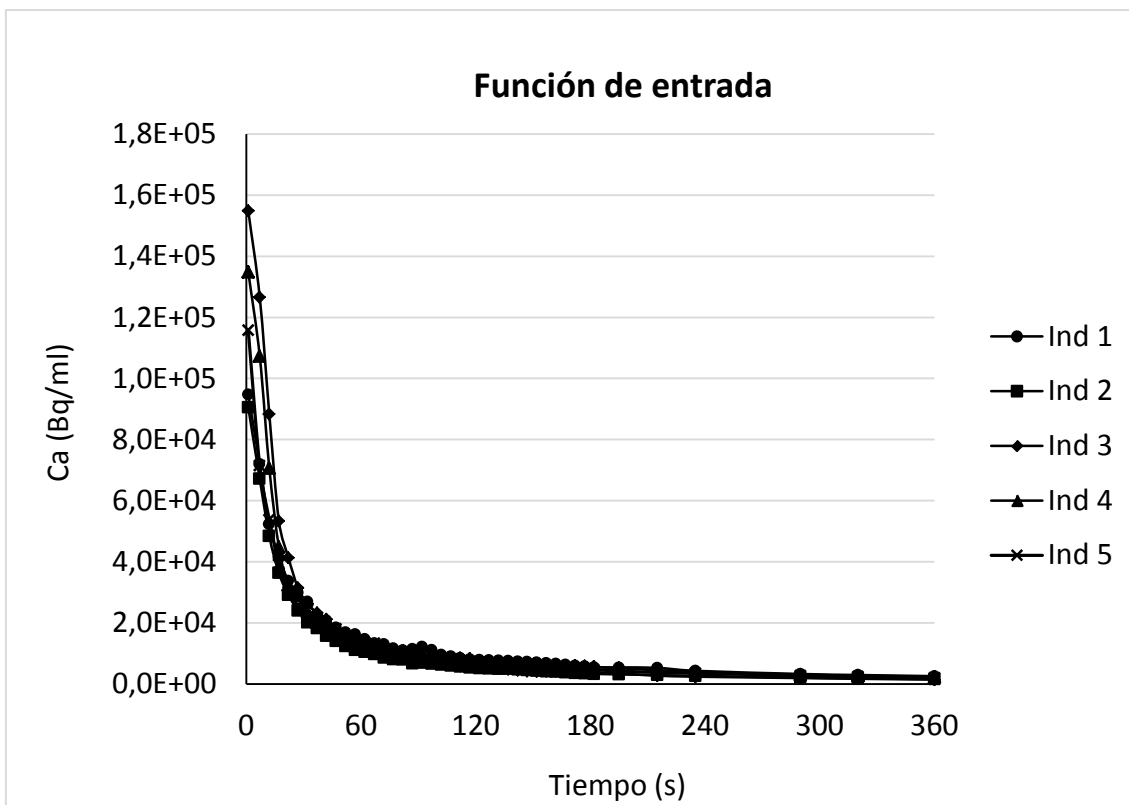


Fig. 3A

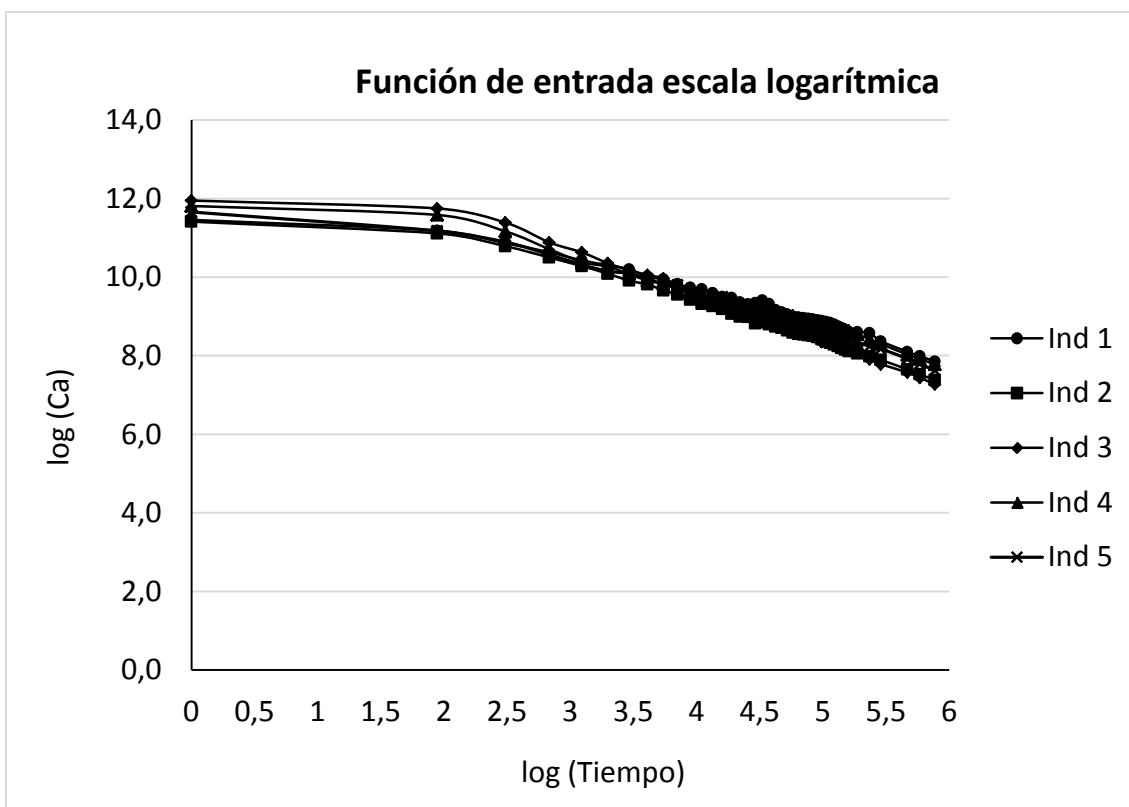


Fig. 3B

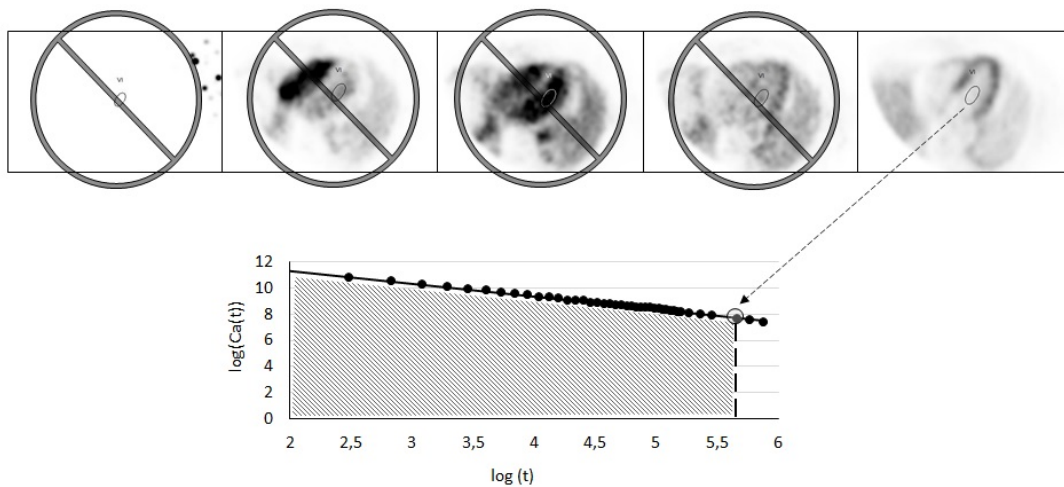


Fig. 4

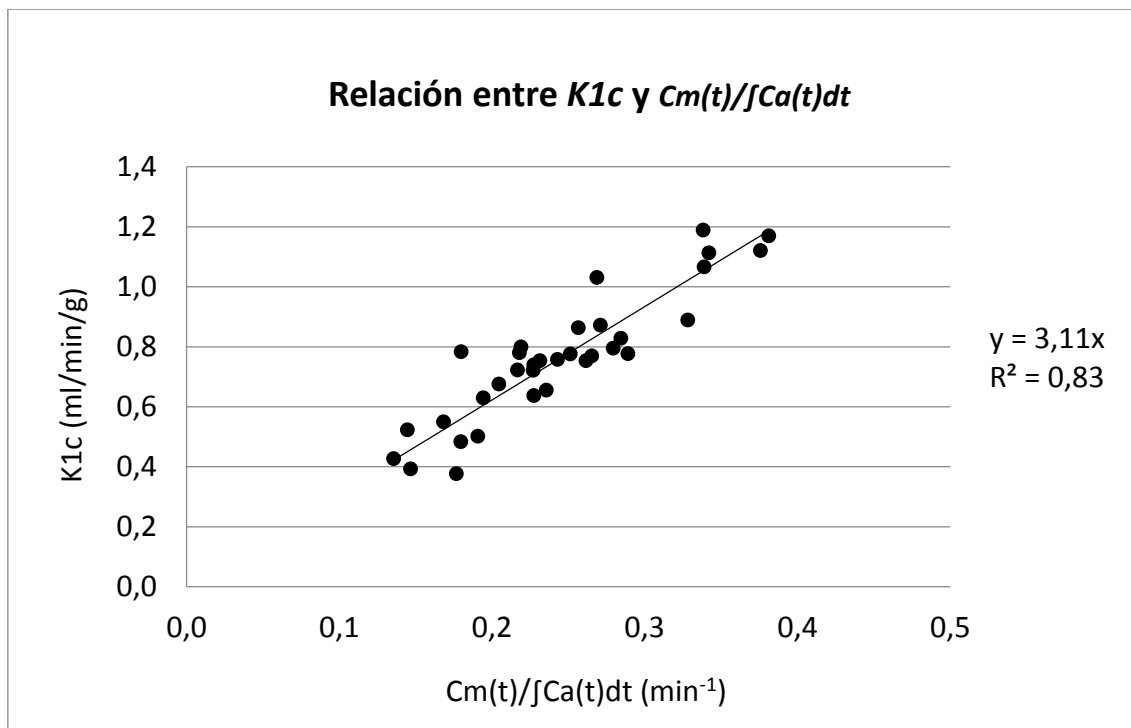


Fig. 5

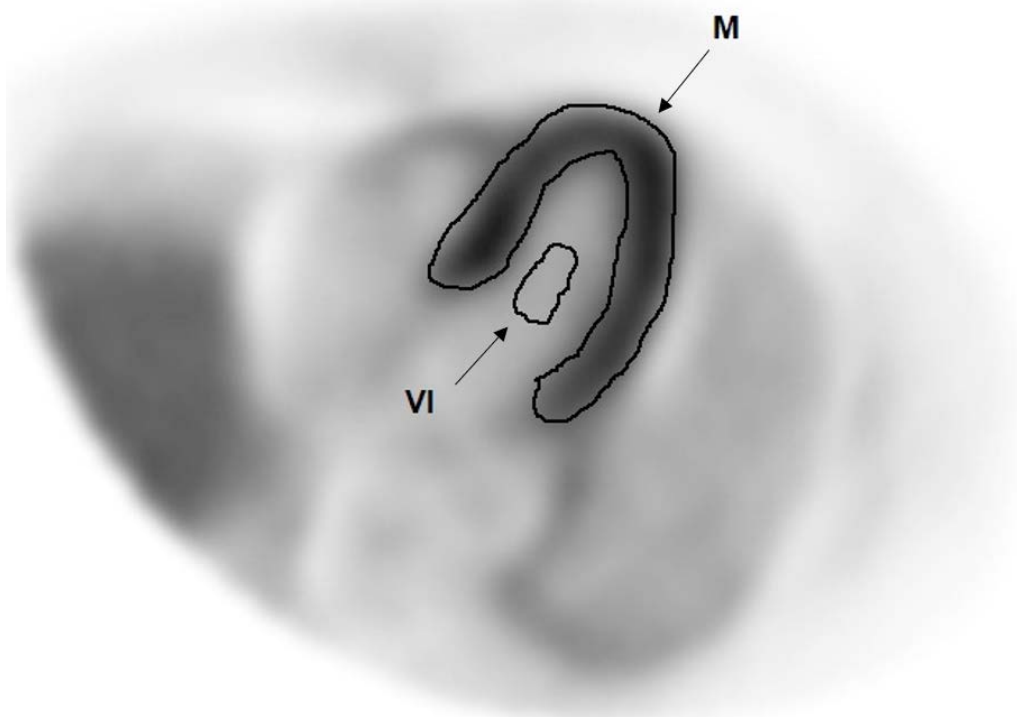


Fig. 6

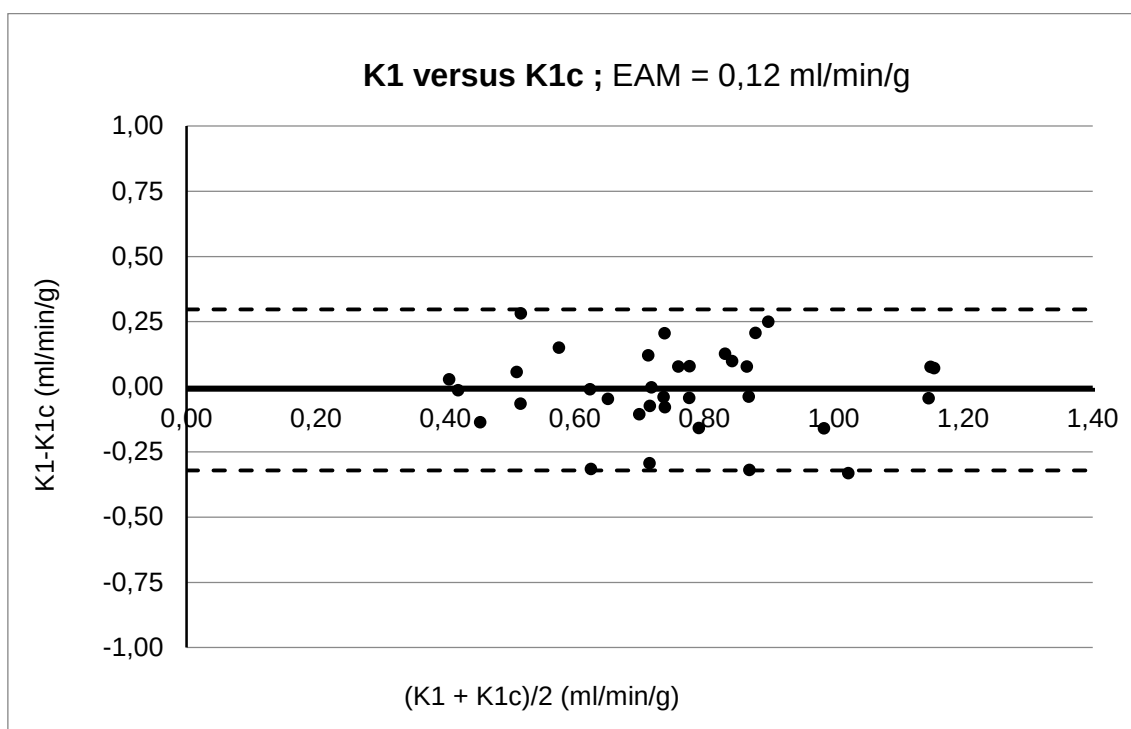


Fig. 7A

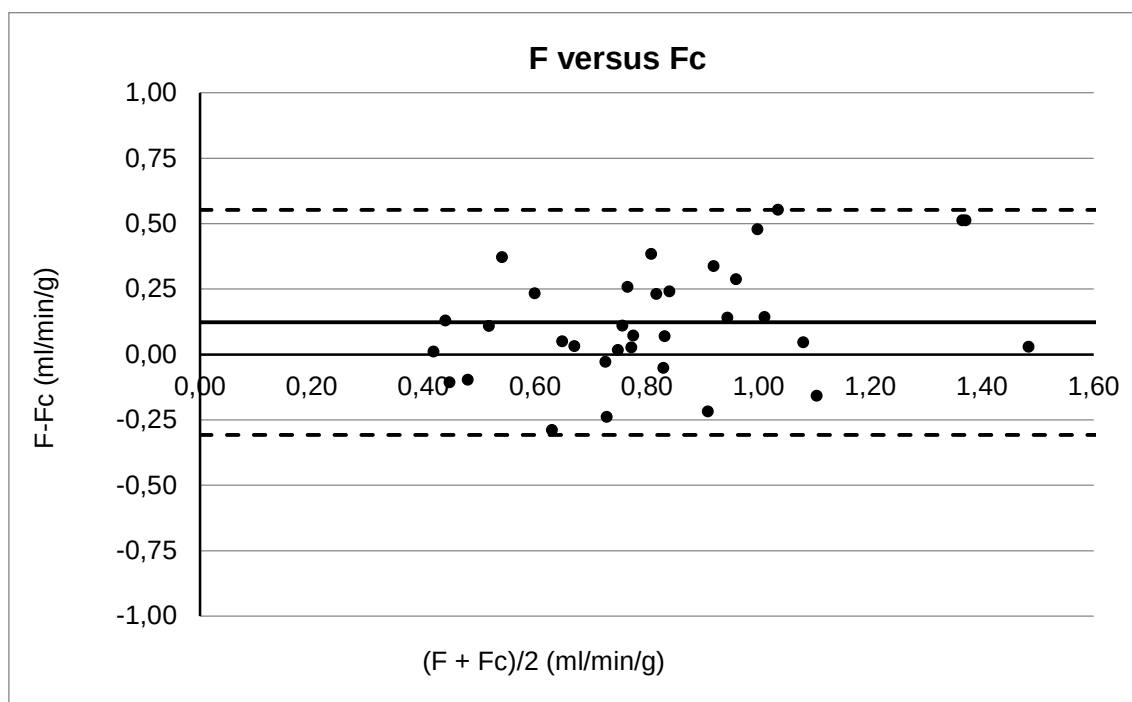


Fig. 7B

RESUMEN

Método de cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico (F) a partir de una única imagen tomográfica estática de medicina nuclear, que comprende una etapa de procesamiento de dicha imagen tomográfica, y una etapa de cálculo del flujo sanguíneo miocárdico, donde se calcula la integral de la curva concentración de actividad versus tiempo de la concentración arterial del radiotrazador a partir de un solo punto de muestreo temporal.

