

FORMACIÓN CONTINUADA

Utilización de imágenes multimodales para la detección del foco epileptógeno en pacientes epilépticos con crisis parciales.

Cristina Crespo Vázquez^{1,2}, Domènec Ros Puig¹, Xavier Setoain Perego², Carles Falcon¹, Núria Bargalló³, Javier Pavía Segura².

¹ Unitat de Biofísica y Bioenginyeria. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

² Servei de Medicina Nuclear. Hospital Clínic de Barcelona.

³ Servei de Radiodiagnòstic. Hospital Clínic de Barcelona.

1. Introducción

Las técnicas de imagen son de gran ayuda para los pacientes epilépticos con crisis focales o parciales ya que pueden beneficiarse de un tratamiento que mejore su situación. Las crisis epilépticas parciales se caracterizan porque presentan un comienzo focal, es decir, la crisis se inicia en un área limitada de la corteza cerebral. Según la localización inicial del foco epileptógeno y las vías de propagación (FE) pueden diferenciarse gran variedad de crisis epilépticas, siendo el lóbulo temporal el foco de inicio más habitual. Debido a que algunas de estas crisis parciales son farmacorresistentes se plantea la búsqueda de otras alternativas terapéuticas que puedan eliminarlas definitivamente. En este sentido, una alternativa posible es el tratamiento quirúrgico extra-riendo el FE, cuidando que no se produzca ningún déficit neurológico significativo. Por este motivo, la detección y correcta localización del FE es fundamental para valorar la posibilidad de la cirugía en estos pacientes. Las técnicas de imagen funcional que pueden utilizarse para la detección del FE son la Tomografía por Emisión de Fotón Simple (SPET) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

El trazador más utilizado para los estudios de SPET es el *D-L-hexamethyl propylene amine oxime* (HMPAO) marcado con ^{99m}Tc. El HMPAO es una molécula lipofílica que atraviesa la barrera hematoencefálica de forma pasiva y se distribuye rápidamente –dos minutos aproximadamente– de forma proporcional a la perfusión sanguínea en el momento de la inyección. El trazador queda fijado en el tejido unas cuatro horas, periodo de tiempo adecuado para la adquisición de las imágenes. Así, los estudios de SPET con ^{99m}Tc-HMPAO son especialmente útiles ya que permiten obtener imágenes que reflejan la perfusión sanguínea cerebral en el momento de la inyección del trazador. Esta característica permite obtener imágenes correspondientes a la perfusión durante una crisis epiléptica, ya que para ello únicamente es neces-

rio inyectar el trazador al inicio de la crisis. De este modo, para la detección del FE se realizan dos estudios de SPET, uno durante la crisis epiléptica -SPET ictal- y otro en ausencia de ella -SPET interictal- que se realiza en reposo tras un período superior a 24 horas sin haber sufrido ninguna crisis.

La valoración visual de estos dos estudios de SPET por separado no permite, en general, detectar claramente las diferencias de perfusión asociadas a los FE entre ambos estudios puesto que corresponden a un pequeño cambio. Esta detección puede realizarse de forma más directa mediante una imagen paramétrica que muestre las diferencias de perfusión entre ambos estudios. Para ello, se debe sustraer la actividad del SPET interictal de la del SPET ictal para cada elemento de la imagen (vóxel), obteniéndose una imagen diferencia que refleja la variación entre ambos estudios de SPET. El problema fundamental para realizar la sustracción es asegurar la correspondencia vóxel a vóxel entre ambos estudios.

Las imágenes diferencia permiten detectar fácilmente los FE, si bien su localización no queda claramente determinada al no disponer de referencias anatómicas de alta resolución en estas imágenes. Para solventar este problema, la información funcional procedente de la imagen diferencia debe fusionarse con la información anatómica procedente de una imagen de RM. La visualización simultánea de estas dos imágenes nos permitirá localizar con precisión cada uno de los FE detectados. Al igual que en el caso de la imagen diferencia, debe garantizarse la correspondencia entre la RM y la imagen funcional.

Las imágenes obtenidas por fusión de estudios procedentes de distintas técnicas se denominan imágenes multimodales. En el siguiente apartado se describirá de forma general la metodología utilizada para su obtención. Finalmente, se hará una descripción detallada del proceso que se sigue para la detección y localización de los FE en pacientes epilépticos.

2. Obtención de imágenes multimodales

Las imágenes que proceden de distintas fuentes se dice que corresponden a distintas modalidades. Cada modalidad proporciona diferente información diagnóstica: en las imágenes obtenidas por Tomografía Axial Computerizada (CT) la información corresponde a la atenuación del haz de rayos X al atravesar los diferentes tejidos. Las imágenes procedentes de estudios de Resonancia Magnética (RM) proporcionan información sobre la densidad de protones u otra distinta según la secuencia de activación utilizada. En los estudios tomográficos de Medicina Nuclear (SPET y PET) la información proviene de la distribución en tejidos u órganos de trazadores marcados con algún elemento radiactivo y es de tipo funcional. Cada una de estas modalidades de imagen ofrece información diferente que en muchos casos es complementaria. Así, la RM y el CT proporcionan información morfológica de alta resolución mientras que SPET y PET proporcionan información funcional y/o metabólica de los diferentes procesos fisiopatológicos.

El análisis visual simultáneo de estudios de distintas modalidades realizados a un mismo sujeto presenta algunas dificultades derivadas de las características de la técnica empleada. Las imágenes suelen ser de distinto tamaño, con distinto tamaño del píxel, grosor de corte y separación entre cortes. Asimismo, los cortes suelen tener distinta orientación espacial por lo que la comparación resulta difícil al no disponer de cortes homólogos correspondientes a las mismas estructuras. La colocación de estas múltiples imágenes de forma organizada permite que cada estructura esté perfectamente posicionada en cada una de ellas constituyendo un conjunto congruente que se denomina imagen multimodal. El proceso que permite superponer una imagen sobre otra, para obtener una *imagen multimodal*, se denomina *fusión multimodal*. La importancia de poder unir información diferente en una única imagen ha conducido a que en los últimos años se hayan desarrollado métodos para el registro de imágenes médicas, tanto de la misma como de distintas modalidades (Hutton B.F. 2002).

Cabe destacar que el caso general de la fusión multimodal incluye el caso particular de la fusión de imágenes de la misma modalidad, por lo que los métodos se expondrán de forma general.

En la fusión multimodal de imágenes pueden distinguirse tres fases: 1) Recepción de los estudios originales. 2) Registro de los estudios. 3) Visualización conjunta de ambos estudios.

2.1. Recepción de los estudios

Como primer paso en la fusión de imágenes, es necesario transferir los estudios desde los sistemas de adquisición de cada modalidad a la estación que utilizemos para realizar la fusión. Para ello es necesario tener los diferentes equipos conectados a una red local, habitualmente una red de tipo Ethernet. Si bien es posible realizar el traspaso de los datos a través de medios de almacenamiento como CD o DVD, con frecuencia es excesivamente costoso en tiempo debido al tamaño de los ficheros a transferir. En la actualidad, muchos centros disponen de redes locales que permiten realizar la transferencia de forma mucho más ágil.

Una vez se dispone de los estudios en la estación de trabajo en la que se va a realizar la fusión, el siguiente paso es la lectura de las imágenes con el *software* que se vaya a utilizar. Para ello se han de poder realizar los cambios de formato necesarios, dependiendo del formato de salida de los equipos de obtención y del de entrada en el *software* de registro. La mayoría de equipos de CT y RM disponen de salida en formato DICOM 3.0 que se ha convertido en un estándar en estas técnicas. En los equipos de Medicina Nuclear, durante muchos años se utilizó el formato INTERFILE, que aún perdura, si bien los nuevos equipos suelen disponer de salida en formato DICOM 3.0. A pesar de esta aparente uniformidad, con frecuencia aparecen problemas asociados a la distinta implementación de este formato efectuada por los diferentes fabricantes, lo cual dificulta la lectura de los estudios.

Finalmente, es necesario comprobar la correcta orientación de las imágenes leídas con respecto a las originales para cada uno de los equipos de las diferentes modalidades que utilizemos. Esta comprobación es de especial importancia para evitar posibles errores en la orientación izquierda-derecha, que es la que más fácilmente puede pasar inadvertida.

2.2. Registro

El registro de estudios consiste en hacer coincidir las imágenes de forma que puntos homólogos de ambos estudios tengan las mismas coordenadas espaciales. En la bibliografía aparecen muchos términos para referirse al registro de imágenes como son: *corregistro de imágenes*, *alineamiento*, *superposición*, *correlación geométrica*, *fusión o matching*. En general, estos términos se utilizan como sinónimos, aunque a veces el término *corregistro* se utiliza más para hacer referencia al registro de imá-

genes de distintas modalidades (por ejemplo, RM y SPET), mientras que el término alineamiento se emplea más cuando se hace referencia al registro de imágenes de la misma modalidad (por ejemplo, dos estudios de SPET).

Planteamiento del problema

Se parte de una imagen $I(x,y,z)$ (imagen referencia) y otra $I'(x',y',z')$ (imagen flotante) que se quieren registrar. Se considera un punto p de coordenadas (x,y) de la imagen I y p' de coordenadas (x',y') su homólogo en la imagen I' . En general, se cumplirá que

$$x \neq x', \quad y \neq y', \quad z \neq z'$$

lo que indica que puntos homólogos no ocupan la misma posición en el espacio.

El proceso del registro consta de los siguientes pasos:

- 1) Determinación el tipo de transformación geométrica T a realizar.
 - 2) Búsqueda de los parámetros p que caracterizan la transformación de registro (traslaciones, rotaciones, factores de escala, etc.) que coloque la imagen I' en concordancia con la imagen I . Si $I'' = T(I',p)$ y p'' de coordenadas (x'', y'') es el transformado de p' , la transformación ha de cumplir que
- $$x = x'', \quad y = y'', \quad z = z''$$
- 3) Aplicación de la transformación sobre la imagen flotante I' .

Tipos de transformaciones

Las diferencias en los tamaños de las imágenes, en la orientación y otras distorsiones espaciales que existen entre ambas series de imágenes cuando provienen de distintas modalidades, hacen que para realizar el registro se deban aplicar diferentes transformaciones tales como traslaciones, giros y cambios de tamaño, procediendo finalmente al remuestreo de los datos.

Los tipos de transformaciones usadas en los algoritmos de registro de imágenes dependen del grado de distorsión y variabilidad de las estructuras geométricas entre las imágenes que se quieren registrar. El número de parámetros variará con la complejidad de la transformación. Las más usadas son:

- **Transformación rígida:** Está basada en la teoría del sólido rígido, que establece que cualquier desplazamiento puede representarse por traslaciones y rotaciones. La transformación queda definida mediante 6 parámetros, correspondientes a 3 traslaciones y 3 rotaciones. Estas transformaciones se utilizan cuando no hay distorsiones

espaciales o variabilidad en las estructuras geométricas entre imágenes.

- **Transformación rígida con escalado:** En este caso se aplica un factor de escala a cada una de las coordenadas además de la rotación y la traslación. Está caracterizada por 9 parámetros (3 traslaciones, 3 rotaciones y 3 factores de escala). Se utiliza cuando los estudios proceden de diferentes equipos y no está garantizada una correcta calibración del tamaño de vóxel.

- **Transformación afín:** Se trata de una transformación en la que se mantiene el paralelismo de los elementos de la imagen pero no es así respecto a las relaciones angulares. Se caracteriza mediante 12 parámetros.

- **Transformaciones de perspectiva:** En este tipo de transformación se pierde el paralelismo así como las relaciones angulares. Utiliza 15 parámetros para su definición. La imagen transformada presenta un cambio de perspectiva con respecto a la original.

- **Transformaciones elásticas:** Estas transformaciones no son lineales como las anteriores. En ellas, la imagen flotante sufre localmente una deformación elástica para ajustarse a cada estructura de la imagen de referencia.

Algoritmos de registro

La mayoría de los algoritmos de registro de imágenes médicas están basados en alguna de las siguientes aproximaciones:

1) Utilización de parejas de puntos como referencia común: Se basan en la identificación de puntos comunes que deben corresponderse. Pueden ser intrínsecos *_puntos anatómicos característicos, bordes de huesos, etc._* o extrínsecos *_marcadores externos colocados en la piel_*. Se trata de localizar estos puntos equivalentes en cada una de las imágenes a registrar y buscar los parámetros de la transformación que los hace coincidir (Arun K. 1987).

2) Métodos basados en información de tipo geométrico: Se pueden usar referencias geométricas intrínsecas tales como superficies o volúmenes. El uso de superficies comporta la obtención de una superficie en cada uno de los dos estudios que corresponda al borde de una misma estructura (Pelizzari C.A. 1988-1989). En cuanto al uso de la información del volumen, existe el método de los ejes principales que utiliza el centro de gravedad de cada volumen para encontrar la traslación, y los momentos geométricos para encontrar el ángulo de rotación de la transformación rígida que deberá aplicarse (Alpert N.M. 1990).

3) Métodos basados en la minimización o maximización de una figura de mérito obtenida con toda la información volumétrica: Estos métodos utilizan ciertas funciones de mérito como medida del parecido entre las imágenes a registrar. La figura de mérito alcanza un valor óptimo –máximo o mínimo según la función utilizada– cuando las imágenes están registradas. Atendiendo a este concepto existen distintos tipos según la función elegida, pudiendo utilizar las diferencias de intensidad, el cociente entre ellos (Woods RP 1992), la correlación entre ambos valores (Pavía J. 1994), la desviación estándar (Woods RP 1993), el coeficiente de variación o también puede realizarse el registro por técnicas basadas en la teoría de la información. En este sentido, el más conocido es el que utiliza la información conjunta o *mutual information* (MI) (Studholme C. 1991; Maes F. 1997). La MI se puede interpretar como la cantidad de información que ofrecen dos imágenes A y B en conjunto, de forma que cuando éstas no están bien registradas la MI es menor que cuando sí lo están, pues aportan más información conjunta cuando las estructuras coinciden. El uso de estos métodos volumétricos requiere de un cálculo intensivo para encontrar la solución. Un programa va modificando los parámetros de la transformación de forma totalmente automática hasta encontrar los valores óptimos de la transformación.

2.3. Visualización

Los métodos más habituales para visualizar las imágenes una vez que han sido registradas son:

- **Imágenes contiguas:** es el método más sencillo y consiste simplemente en situar las imágenes una al lado de otra con la garantía de que la geometría es concordante. No es una integración de imágenes propiamente dicha.
- **Cortinilla móvil:** consiste en superponer ambas imágenes de forma que se pueda ver una parte de cada modalidad a cada uno de los lados de una línea horizontal o vertical que el operador puede desplazar de modo interactivo.
- **Superposición (gris/color):** consiste en la fusión de las imágenes, una de ellas en escala de grises y la otra en una escala cromática. Se puede utilizar un grado de ponderación relativa entre ambas. Su mayor inconveniente es que el color dificulta la visualización de las estructuras de la imagen de gris subyacente. Este es el método más adecuado para fusión de imágenes funcionales (PET, SPET) y anatómicas (RM, CT).
- **Rendering tridimensional:** De interés especialmente en neurocirugía. Se trata de la visión tridimensional de un volumen o de una superficie. Esta última opción exige la segmentación previa de las estructuras a representar.

2.4. Tipos de fusión

El registro de imágenes obtenidas en un mismo paciente, ya sean de distintas modalidades o de la misma modalidad en condiciones distintas, proporciona unas posibilidades de combinación de información funcional y estructural de los diferentes tejidos.

El registro intra-modal de imágenes consiste en aplicar los métodos de registro para conseguir el realineamiento de dos estudios de la misma modalidad realizados en distintos instantes y puede ayudar en un amplio rango de aplicaciones:

- a) En estudios seriados realizados con cualquier técnica, el registro permite evidenciar de forma objetiva el efecto de intervenciones o la respuesta a determinadas terapias.
- b) En estudios de activación con RM, PET y SPET, el registro permite mostrar las regiones que se activan al realizar determinadas tareas cognitivas, sensoriales, motoras o tras la administración de algún fármaco.
- c) En pacientes epilépticos el registro de dos estudios de SPET (uno ictal y otro interictal) permite detectar los FE.

El registro inter-modal de imágenes realiza el corregistro de estudios del mismo sujeto pero que proceden de modalidades distintas. Igualmente existen diversas aplicaciones:

- a) La información anatómica y funcional puede combinarse para ayudar en el diagnóstico consiguiendo una mejor localización de las regiones patológicas.
- b) La información funcional puede combinarse con estudios anatómicos de más alta resolución para proporcionar información específica relevante para la planificación en el campo de la radioterapia o la cirugía. La diferenciación de tejidos metabólicamente activos de los tejidos necróticos es un claro ejemplo en el que la fusión de datos puede influir directamente en la planificación de un tratamiento.

2.5. Estandarización

El registro de imágenes que no provienen de un mismo paciente se denomina registro inter-sujeto y se utiliza con diversos fines. Entre las distintas aplicaciones podemos encontrar el registro de estudios con atlas anatómicos digitales, la creación de patrones de normalidad o de una determinada patología o la realización de estudios estadísticos con datos procedentes de diversos pacientes.

Para hacer posible estas aplicaciones surge el concepto de estandarización, que consiste en el registro de

imágenes de diferentes sujetos a un patrón que actúa como normalizador de formas y tamaños para hacer comparables sujetos cuyos cerebros presentan claras diferencias geométricas. Para ello, se aplicarán las técnicas descritas, utilizando transformaciones no rígidas que permitan la adaptación de los diferentes cerebros a la imagen patrón.

Una de las aplicaciones es el registro con atlas anatómicos digitales. El uso de atlas como soporte de las técnicas de imagen funcional es de gran ayuda tanto para el diagnóstico como para la terapia. Entre los atlas más utilizados destaca el de Talairach, que contiene una información anatómica bastante precisa y es utilizado frecuentemente en la literatura (Talairach J. 1988).

Otra de las aplicaciones en las que necesitamos estandarizar diferentes estudios es cuando nos interesa obtener patrones de comportamiento, ya sea el normal o el correspondiente a una determinada patología. En este sentido, a modo de ejemplo, el Instituto Neurológico de Montreal (MNI) dispone de patrones de RM obtenidos como promedio de 251 pacientes.

Dentro de la investigación en el campo de la neurología, se ha utilizado con frecuencia estudios estadísticos con datos de imagen procedentes de grupos de pacientes tanto con exploraciones funcionales (Friston K.J. 1998) como estructurales. Existen paquetes de software de libre disposición para realizar diversos tests estadísticos como el *Statistical Parametric Mapping* (SPM; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) (Friston K.J. 1995) cuyo uso presenta cierta complejidad.

3. Detección y localización del foco epileptógeno

La detección y localización del FE en las crisis epilépticas parciales puede efectuarse realizando la sustracción de los estudios de SPET ictal e interictal, fusionándola con la imagen de RM del propio paciente. Esta metodología se conoce también con el nombre de SIS-COM (del inglés Subtraction Ictal SPET CO-registered to Magnetic resonance imaging).

En este método, se obtiene una imagen funcional de diferencia que aporta información sobre los cambios de perfusión sanguínea cerebral cuando tienen lugar las crisis epilépticas. Esta imagen diferencia fusionada con la RM ofrece información anatómica y funcional conjuntamente, haciendo posible la detección y localización del FE con gran precisión. Esta técnica es de gran importancia para garantizar el éxito de la cirugía en las crisis parciales complejas.

Este método consta de los pasos:

- 1) Recepción de los estudios.
- 2) Alineamiento de los dos estudios de SPET.
- 3) Normalización en intensidad de los estudios de SPET.
- 4) Sustracción de la actividad del SPET interictal del SPET ictal.
- 5) Registro de la imagen diferencia de los dos SPET con la RM.
- 6) Visualización de la imagen fusionada.

La forma detallada de realizar los pasos citados dependerá del software disponible. Todos los pasos se pueden realizar fundamentalmente con dos programas: Statistical Parametric Mapping (SPM) y MRICro.

SPM es un paquete cuya finalidad es el análisis estadístico aplicado a estudios de imagen que está diseñado para su utilización en RM y RMf, aunque también permite el tratamiento de estudios de PET y SPET. La entrada y salida de información se realiza utilizando el formato Analyze. Su utilización no es sencilla, y requiere un conocimiento profundo de estadística para plantear el diseño y obtener conclusiones. Dispone de gran cantidad de utilidades para el registro y estandarización de estudios. Un inconveniente es que para funcionar es imprescindible disponer del entorno Matlab comercializado por MatWorks. SPM puede obtenerse libremente en la dirección de internet: <http://fil.ion.ucl.ac.uk/spm>.

MRICro es un programa que permite visualizar imágenes médicas. Funciona tanto en sistemas *Windows* como en sistemas *linux*. Incluye utilidades que complementan a SPM, permitiendo visualizar imágenes de cualquier modalidad, visualizar la fusión de imágenes previamente registradas, cambiar el formato de las imágenes (en particular al formato Analyze) y seleccionar regiones de interés (ROI). *MRICro* también es un software libre que se puede conseguir en la dirección de internet: <http://www.icn.ucl.ac.uk/goups/jd/mricro>.

3.1 Recepción de los estudios

Una vez trasladados los estudios a la estación de trabajo en la que se va a realizar el procesamiento de los datos, debemos proceder, si es necesario, a transformar los estudios al formato de lectura de los programas que vayamos a utilizar. En este caso en el que utilizaremos *SPM* en diversas ocasiones, deberemos realizar el cambio del formato original al formato Analyze que es el necesario para introducir las imágenes en este programa.

Cambio de formato de los estudios de SPET.

Dependiendo del sistema tomográfico SPET de que se disponga, la exportación de estudios se realizará en for-

mato *INTERFILE* o en formato *DICOM 3.0*. El primero consta de dos ficheros uno con extensión *hdr*, que contiene los datos sobre la realización del estudio y otro con extensión *img* que contiene las imágenes. El formato *DICOM 3.0* suele constar de un único archivo que contiene todos los datos.

Utilizaremos el programa *MRicro* para realizar el cambio al formato *Analyze*. Para cada estudio de SPET, deberemos leer el estudio con la opción del menú: "Import _> Convert foreign to Analyze... [DICOM/Eiscint/GE/Interfile/Picker/Siemens/VFF]". El programa efectuará la lectura de los datos y los convertirá al formato *Analyze*, que consta de dos ficheros con las mismas extensiones que el *INTERFILE*, si bien el contenido del fichero *hdr* es distinto. Los ficheros en formato *Analyze* quedan en el mismo directorio en el que se encontraban los datos originales.

Es importante comprobar la orientación en que han quedado los estudios. Para ello visualizamos el estudio original en el nuevo formato utilizando la opción del menú: "File _> open Analyze format *hdr+img*", y marcando el corte axial en el panel *slice viewer*. Si hay algún problema con la orientación de las imágenes, por ejemplo, que se observe un corte coronal cuando se espera uno axial, que aparezcan cambios de izquierda-derecha o arriba-abajo entonces, será necesario seleccionar la opción "File _> save as ... [rotate/clip/format/4D_>3D]" que permite cambiar la orientación de las imágenes. Una vez realizados los cambios adecuados, la imagen se graba utilizando el botón *save Intel*. El mismo programa renombra el fichero original, anteponiéndole una "x" y lo deja en el mismo directorio en el que se encontraba.

Cambio de formato de la Resonancia Magnética.

Como se ha comentado anteriormente la exportación de estudios de RM suele ser en formato *DICOM 3.0*, prácticamente en la totalidad de los equipos actuales. Si bien, dependiendo del equipo del que proceda el estudio, podemos encontrarnos con un único archivo que contiene todos los datos, o con múltiples archivos, uno por cada sección.

Igualmente que en el caso anterior, utilizaremos el programa *MRicro* para realizar el cambio al formato *Analyze*. En primer lugar, deberemos leer el estudio de RM para lo cual escogeremos la opción del menú: "Import _> Convert foreign to Analyze... [DICOM/Eiscint/GE/Interfile/Picker/Siemens/VFF]". Si el archivo *DICOM* es único, se elige el fichero, mientras que si los datos están en diferentes ficheros, se ha de indicar el número de cortes o ficheros *_number files_*, el

espacio entre imágenes sucesivas *_increment slice_* así como el nombre del primer fichero de la serie que se quiere convertir a *Analyze*. Los ficheros deben tener el mismo nombre terminado en un número correlativo. En ambos casos, se crea una imagen en formato *Analyze* con el mismo nombre que tenían los ficheros de la RM y quedan en el mismo directorio.

Según el formato que utilice el equipo de RM, una vez realizado el cambio de formato, puede ocurrir que la orientación de la RM no sea la correcta. En este caso deben seguirse los mismos pasos indicados para el cambio de formato de los estudios de SPET.

3.2 Alineamiento de los estudios de SPET-ICTAL y SPET-INTERICTAL

Debido a diferencias de posicionamiento del paciente en la adquisición de cada uno de los dos estudios de SPET, en general no existirá una correspondencia entre las posiciones de estructuras homólogas, lo que imposibilitará la sustracción directa. En este caso, para alinear ambos estudios suele emplearse una transformación de tipo rígido por tratarse del registro de imágenes del mismo paciente realizadas con la misma técnica. Por tanto, para corregir estas diferencias de posicionamiento se aplicarán traslaciones y rotaciones adecuadas, de forma que las imágenes coincidan en el mismo espacio común.

Para realizar el alineamiento de las dos imágenes de SPET utilizamos *SPM*. Para ello, se escoge la opción *realign*, introduciendo el número de sujetos, que en este caso es uno. Se señala la opción *coregister and reslice*, lo que permite guardar los parámetros de la transformación además de guardar y reescalar las imágenes. Dentro de esta opción, se elige *all images (1...n)*, para remuestrear todas las imágenes incluyendo la primera. *SPM* duplica la primera imagen y la guarda con el nombre del fichero original pero anteponiendo una "r". También se genera un fichero con extensión *txt* en el que se recogen los parámetros de la transformación aplicada. Todos los resultados del alineamiento quedan guardados en el mismo directorio en el que estaban las imágenes originales. Al finalizar el proceso los dos estudios de SPET se encuentran en concordancia geométrica.

3.3 Normalización en intensidad de los estudios de SPET

Diversos factores como la actividad del trazador inyectado, el tiempo transcurrido entre la inyección y la adquisición, y las características del detector conducen a que la intensidad de la señal en los dos estudios de SPET sea distinta, lo que impide realizar la sustracción de forma directa. Por este motivo es necesario realizar

una normalización de los estudios en intensidad antes de proceder a la obtención de la imagen diferencia. Esto puede realizarse buscando el factor de normalización que iguale en intensidad la mayor parte del cerebro (Ros D. 1999). El programa utilizado para realizar esta normalización está desarrollado en *MatLab*, utilizando funciones propias de *SPM*, y puede solicitarse a la dirección: jpavia@clinic.ub.es. El programa utiliza las imágenes registradas y deja como resultado dos ficheros con las imágenes normalizadas.

3.4 Generación de una imagen funcional de diferencia relativa entre los estudios de SPET ICTAL e INTERICTAL

Para evidenciar los cambios entre los estudios ictal e interictal, una vez coinciden en posición e intensidad, se genera una imagen funcional obtenida como diferencia entre ambos estudios. En esta imagen, aparecerán valores positivos en aquellas zonas en las que la perfusión en el SPECT ictal sea mayor que en el interictal y negativos en caso contrario. Las zonas de igual captación presentarán valores cercanos a cero. Las diferencias pueden calcularse de forma absoluta o relativa como un porcentaje.

Para obtener la imagen diferencia podemos utilizar la calculadora que encontramos en las utilidades del programa *SPM*.

$I3 = I1 - I2$ como diferencia absoluta

$I3 = 100 * (I1 - I2) / I1$ como diferencia relativa

El resultado se almacenará como imagen funcional.

Para representar este tipo de imágenes diferencia es necesario utilizar escalas de color especiales que permitan visualizar en diferentes colores las diferencias positivas o las negativas. En la figura 1 se muestra un corte axial de los estudios ictal, interictal y el correspondiente de la imagen diferencia, en la que en gris aparecen las zonas en las que el cambio es menor que un umbral fijado previamente.

3.5 Fusión de la imagen funcional con la RM

La imagen diferencia debe fusionarse con la imagen de RM para poder unir la información funcional procedente de la SPET con la morfológica de la RM. La visualización simultánea de ambas imágenes nos permitirá ubicar anatómicamente cada uno de los FE obtenidos de las imágenes funcionales.

Para poder realizar la fusión es necesario que la imagen diferencia coincida en tamaño, posición y orientación con el estudio de RM, lo que requiere su registro. El problema que se plantea es que la información de la imagen diferencia está localizada en unos pocos puntos

focales, con lo que el registro con la RM resulta prácticamente imposible. Por este motivo, y como tenemos la imagen diferencia en la misma posición que los estudios de SPET, que ya fueron registrados entre sí, lo que se hace es registrar cualquiera de los dos estudios de SPET con el de RM y, posteriormente, aplicar la misma transformación a la imagen diferencia y al otro estudio de SPET. Con esto conseguimos que todas las imágenes del paciente coincidan y podemos efectuar la visualización conjunta de las imágenes.

Antes de realizar el registro debe elegirse el tipo de transformación que, por defecto, es la de sólido rígido. En caso de que interese otro tipo de transformación, antes de efectuar el registro debe elegirse la transformación a aplicar en el menú *defaults* de *SPM*. Hay que tener presente, sin embargo, que los cambios sólo son válidos para la sesión en la que se marcan.

Para realizar este registro utilizamos *SPM*. Se elige la opción de *coregister* \rightarrow *coregister and reslice*, lo que permite:

- Determinar los parámetros necesarios para registrar una imagen sobre la otra, guardando los parámetros de la transformación de las imágenes en un fichero con la extensión *mat*.
- Reescalar y guardar las imágenes en un fichero, utilizando como nombre el mismo del fichero original precedido de una "r".

El número de sujetos que se procesa cada vez es 1. Debe utilizarse la imagen estructural (RM) como imagen de referencia, el SPET interictal como imagen objeto y, finalmente, como otras imágenes, el resto de imágenes funcionales del paciente que se está considerando y que serán transformadas utilizando los mismos parámetros que la imagen objeto. Normalmente, el método de registro que se suele utilizar es el de la maximización de la MI.

3.6 Visualización de la imagen fusión de las imágenes funcional y de RM

Para visualizar la fusión de las dos imágenes podemos utilizar dos opciones. Con *MRICro* podemos ver la superposición de ambos estudios de forma sencilla (Figura 2), viendo cualquier corte en cualquier orientación: sagital, coronal o transaxial. Los pasos a seguir son:

- *File_open Analyze format hdr+imgimage*, para leer la imagen de RM que normalmente visualizaremos en una escala de gris.
- *Overlay_load functional overlayimage*, para superponer la imagen funcional. Debe indicarse el rango de visualización, pudiéndose visualizar tanto la parte positiva como la negativa de la imagen diferencia. Esta imagen puede

representarse en diferentes escalas de color y con distintos grados de transparencia

Con una rutina de *MatLab* denominada *Display_slices*, se puede visualizar la composición de una serie de cortes de las dos imágenes fusionadas en una ventana. La imagen diferencia aparece superpuesta sobre la estructural en un número de cortes especificado por el operador, en distintas orientaciones (axial, coronal y sagital) y con distintas escalas de colores para la imagen funcional. La figura 3 muestra un ejemplo en el que se presentan algunos cortes axiales. La ventana generada puede imprimirse en una impresora de color y puede exportarse como fichero de tipo *jpeg*.

Esta utilidad se puede conseguir via ftp, descargando el archivo "*slice_overlay.tar.gz*" de la dirección: http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/common/display_slices.html. Al fusionar las dos imágenes interesa observar los posibles FE, que corresponden a las zonas más activas en la imagen ictal, y por tanto a la parte positiva de la imagen diferencia. Por este motivo sólo suelen representarse los valores positivos de la diferencia.

4. Discusión

La SPET ictal y el *SISCOM* se emplean en la evaluación prequirúrgica del paciente epiléptico, especialmente en las siguientes indicaciones: epilepsia extratemporal neocortical, epilepsia parcial no lesional, epilepsia temporal bilateral, discordancia entre exploraciones (vídeo-EGG, RM), epilepsia lesional extensa, multibolar o bilateral, reaparición de crisis en pacientes previamente operados, que presentan lesiones residuales no localizadores y previamente a la localización de electrodos subdurales, para reducir la extensión del área a cubrir y evitar morbilidad.

La técnica de la PET con ^{18}F -FDG _técnica funcional con mayor resolución que la técnica de SPET_ puede ser utilizada en lugar del SPET interictal. Sin embargo no es así con respecto al estudio ictal, debido a que la incorporación del trazador en la técnica PET se produce durante los 40-45 minutos posteriores a su administración. Esto hace que las imágenes obtenidas no reflejen la distribución en el momento de la crisis y por tanto no pueda aplicarse la técnica *SISCOM* en PET.

En el caso de la SPET, la técnica *SISCOM* es adecuada y de gran utilidad. Sin embargo, presenta algunas dificultades. En primer lugar, la realización del SPET ictal tiene un alto grado de dificultad ya que, en muchos casos, las crisis suelen ser de corta duración y es difícil inyectar el trazador en el momento del comienzo de la crisis. Esto hace necesario un alto grado de coordinación entre las partes

implicadas en el estudio, que de no existir, tendrá repercusión en la calidad de las imágenes finales, pudiendo pasar inadvertida la existencia de algunos FE.

Por lo que hace referencia al procesamiento, la principal dificultad de esta técnica es que requiere un conocimiento adecuado de las técnicas de tratamiento de imagen, así como experiencia en la utilización de los programas. A esto se añade el largo tiempo requerido para procesar cada estudio.

Todo y las dificultades mencionadas, es innegable la conveniencia de realizar este tipo de procesamiento ya que mejora la localización anatómica de SPET, facilita el diagnóstico al reducir el número de imágenes a valorar y aumenta la sensibilidad del SPET ictal y de la RM para localizar el FE, modificando el manejo clínico del paciente en más del 50% de los casos.

Bibliografía:

- Arun, K, Huang T, Blostein S. Least Squares Fitting of Two 3D Point Sets. *IEEE Trans. on Pattern Analysis and Image Recognition*. 1987, 9:698-700.
- Alpert NM, Bradshaw JF, Kennedy D, Correia JA. The principal axes transformation - a method for image registration. *J Nucl Med* 1990, 31:1717-1722.
- Hutton BF, Braun M, Thurfell L, Lau DYH. Image registration: an essential tool for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med*. 2002, 29:559-577.
- Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, Frith CD, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial Registration and Normalization of Images. *Human Brain Mapping*. 1995, 2:165-189.
- Friston KJ., Acton PD. Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI studies. *Eur J Nucl Med*. 1998, 25:663-667.
- Maes F, Collignon A, Vandermeulen D, Marchal DG, Suetens P. Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information. *IEEE Trans Med Imaging* 1997, 16:187-98.
- O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann H, Bohnen NI, Hanson D, Cascino GD, Jack CR Jr, Sharbrough FW. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology*. 1998 50:445-54.
- Pavía J, Ros D, Catafau AM, Lomeña FJ, Huguet M, Setoain J. Three-dimensional realignment of activation brain single-photon emission tomographic studies. *Eur J Nucl Med*, 1994, 21:1298-1302.
- Pelizzari CA, Levin DN, Chen GTY, Chen CT, Cooper MD. Retrospective geometric correlation of MR, CT and PET images. *Radiology*, 1988, 169:817-823.
- Pelizzari CA, Chen GTY, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen CT. Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *J Comput Assist Tomogr*. 1989, 13:20-26.
- Ros D, Espinosa M, Setoain FJ, Falcón C, Lomeña FJ, Pavía J. Evaluation of algorithms for the registration of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO brain SPET studies. *Nucl Med Commun*. 1999, 20:227-236.
- SPM. Statistical Parametric Mapping. The Wellcome Department of Cognitive Neurology. University College London. Software disponible en: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>
- Studholme C, Hill DLG, Hawkes DJ. Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Med Phys*. 1991, 24:71-86.
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical Publications. 1988.
- Woods RP, Mazziotta JC, Cherry SR. MRI-PET registration with automated algorithm. *J Comput Assist Tomogr*. 1993, 17:536-46.
- Woods RP, Cherry SR, Mazziotta JC. Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomogr*. 1992, 16:620-33.

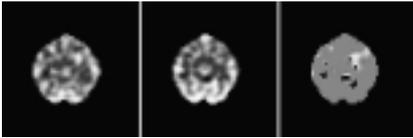


Figura 1. Corte axial de un estudio registrado y normalizado. Izquierda: estudio ictal; centro: estudio interictal; derecha: imagen diferencia.



Figura 2. Ventana del programa MRIcro mostrando tres secciones ortogonales de la imagen fusionada. La imagen muestra un aumento focal de captación en el córtex temporal lateral izquierdo que corresponde al FE.

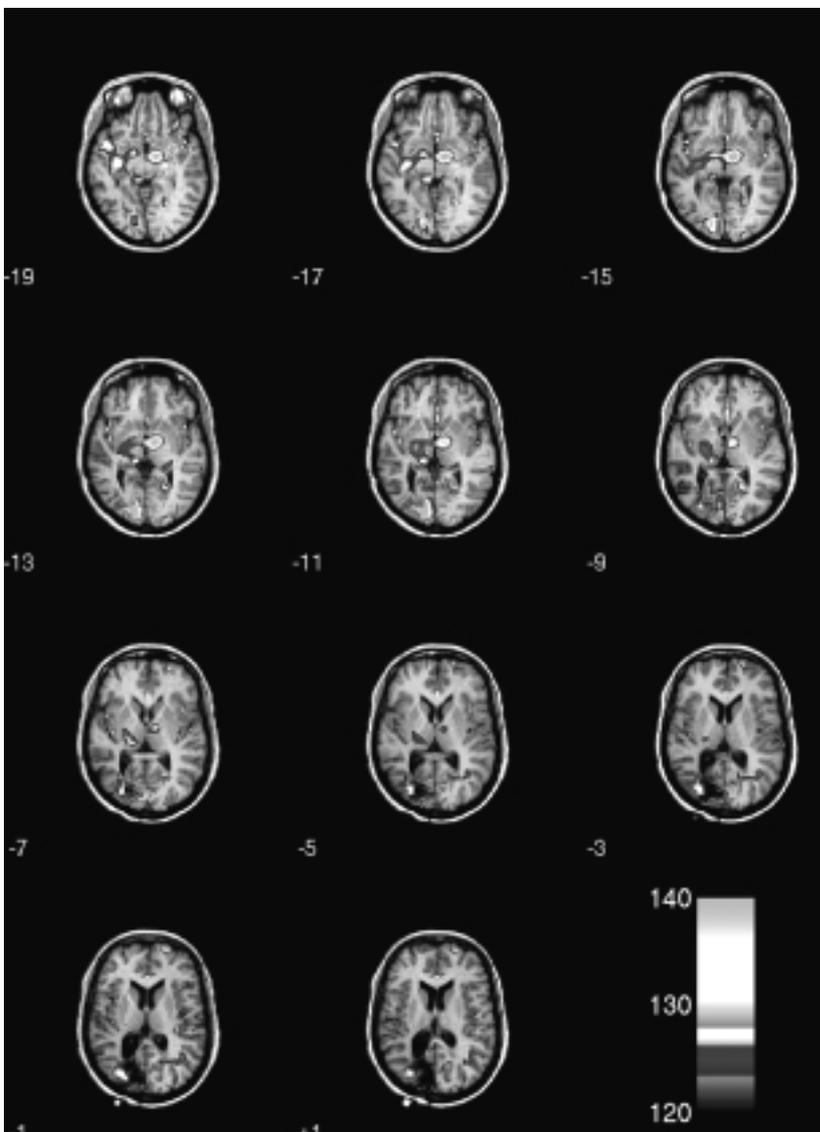


Figura 3. Ventana generada mediante la rutina Display_slices. Corresponde a un paciente que presenta una lesión residual de encefalomalacia tras la resección de una displasia parietal derecha. En las secciones axiales mostradas se observa la presencia de actividad ictal yuxtalésional occipital derecha asociada a la existencia de tejido displásico.