



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA

TRABAJO DE GRADO DE MAESTRÍA

**DISEÑO DE UN SISTEMA SEMI- AUTOMATIZADO PARA EL COREGISTRO DE
IMÁGENES DE ANGIO-TOMOGRAFÍA CORONARIA Y TOMOGRAFIA POR EMISIÓN
DE FOTÓN ÚNICO EN LA EVALUACIÓN CONJUNTA DE LA ANATOMÍA CORONARIA
Y PERFUSIÓN MIOCÁRDICA**

AUTOR:

Dr. Carlos Castellanos

TUTOR:

Dr. Miguel Martin Landrove

CARACAS, 24 DE NOVIEMBRE DE 2016

Carlos Humberto Castellanos Mosquera

**DISEÑO DE UN SISTEMA SEMI- AUTOMATIZADO PARA EL COREGISTRO DE
IMÁGENES DE ANGIO-TOMOGRFÍA CORONARIA Y TOMOGRAFIA POR EMISIÓN
DE FOTON ÚNICO EN LA EVALUACIÓN CONJUNTA DE LA ANATOMÍA CORONARIA
Y PERFUSIÓN MIOCÁRDICA**

TRABAJO DE GRADO DE MAESTRÍA

MAESTRÍA EN FÍSICA MÉDICA

TUTOR: Dr. Miguel Martin Landrove



CARACAS 2016



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE CIENCIAS
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Comisión de
Estudios de
Postgrado



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Ciencias de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo de Grado presentado por: **CARLOS HUMBERTO CASTELLANOS MOSQUERA**, Cédula de identidad N°. **11159149**, bajo el título **"DISEÑO DE UN SISTEMA SEMI-AUTOMATIZADO PARA EL COREGISTRO DE "IMÁGENES DE ANGIO-TOMOGRAFÍA CORONARIA Y TOMOGRAFIA POR EMISIÓN DE FOTON ÚNICO EN LA A EVALUACIÓN CONJUNTA DE LA ANATOMÍA CORONARIA Y PERFUSIÓN MIOCÁRDICA"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **MAGISTER SCIENTIARUM, MENCIÓN FÍSICA MÉDICA**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día **17 de MARZO de 2017** a las **2:00 P.M.**, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en la **Sala del Centro de Computación**, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual **respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado**, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con la ideas expuestas por el autor, que **se ajusta** a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado constituye un aporte importante al ser un diseño de un sistema semi-automatizado en ambiente Matlab para el coregistro de imágenes de angio-tomografia coronaria y SPECT cardiaco para evaluación conjunta de anatomía coronaria y perfusión cardiaca que permite precisar diagnósticos y lograr formas de tratamientos idóneos, diseño validado clínicamente en pacientes con sospecha o enfermedad coronaria conocida.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los **17 días** del mes de **Marzo** del año **2017**, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como **Coordinador** del jurado el **Dr. Miguel Martín Landrove (UCV)**.


Dr. Alberto Bellorín
C.I. 8382150
UCV


M.Sc. Iván Escalona
C.I. 2919202
UCV


Dr. Miguel Martín Landrove
C.I. 3982506
UCV
Tutor



Resumen

El registro y fusión de imágenes médicas puede proporcionar información complementaria de gran utilidad al usar dos métodos diagnósticos de diferente naturaleza. El co-registro de imágenes de Angio-tomografía coronaria y SPECT cardíaco puede mostrar la relación entre la anatomía coronaria y la presencia de defectos de perfusión miocárdica.

El objetivo del presente trabajo fue diseñar un sistema semi-automatizado en ambiente MATLAB™ para el co-registro de imágenes de Angio-tomografía coronaria y SPECT cardíaco, para la evaluación conjunta de la anatomía coronaria y perfusión miocárdica.

Se realizó ATC y SPECT a un grupo de 16 pacientes que acudieron al Centro Médico Quanta, Curitiba, Brasil, en el período comprendido entre septiembre 2013 y enero 2014. Las imágenes crudas obtenidas fueron procesadas a través de una estación de trabajo Osirix^R para obtener proyección en plano eje corto del corazón. Mediante Matlab^R se realizó la lectura, compilación y registro de ambas series de imágenes. Por último se realizó la fusión de las imágenes de ATC y SPECT a fin de validar los resultados en un grupo de 3 pacientes con sospecha o enfermedad coronaria conocida.

El primero de los pacientes no mostró lesiones coronarias ni defectos de perfusión; el segundo paciente aun cuando presentaba defectos de perfusión en pared miocárdica anterior clasificados como leves no mostró lesiones coronarias significativas en la ATC. El tercer paciente mostró enfermedad coronaria en la ATC y defectos de perfusión leves, moderados y severos en las Imágenes de perfusión miocárdica, consistentes con la presencia de hallazgos indicativos de infarto de miocardio.

En el presente trabajo se diseñó de manera exitosa un sistema semi-automatizado para la evaluación simultánea de la anatomía coronaria y la perfusión miocárdica, mostrando la importancia de la utilización de imágenes híbridas en pacientes con conocida o sospechada enfermedad coronaria.

Palabras clave: Angio-tomografía coronaria, Tomografía computarizada de fotón único, Defecto de perfusión, Enfermedad coronaria, Registro y fusión, Matlab^R.

Abstract

The registration and merging of medical images can provide useful supplementary information when using two different diagnostic methods. The co-registration of images of coronary angiography and cardiac SPECT may show the relationship between coronary anatomy and the presence of myocardial perfusion defects.

The purpose of this paper is to design a semi-automated system in the MATLAB^R environment for coronary angiography and SPECT cardiac imaging in the joint evaluation of coronary anatomy and myocardial perfusion.

ATC and SPECT were performed in a group of 16 patients who attended the Quanta Medical Center, Curitiba, Brazil, from September 2013 to January 2014. The raw images obtained were processed through a workstation Osirix^R to obtain projection in the short axis of the heart. Through Matlab^R the reading, compilation and recording of both sets of images were performed. Finally, the images of ATC and SPECT were merged to validate the results in a group of 3 patients with suspected or known coronary disease.

The first of the patients showed no coronary lesions or perfusion defects; The second patient, although presenting with perfusion defects in the anterior wall classified as mild, did not show significant coronary lesions in the TCA. The third patient showed coronary heart disease in the TCA and mild, moderate and severe perfusion defects in myocardial perfusion images, consistent with the presence of findings indicative of myocardial infarction.

A semi-automated system for the simultaneous evaluation of coronary anatomy and myocardial perfusion was successfully designed, showing the importance of the use of hybrid images in patients with known or suspected coronary disease.

Keywords: Coronary angiography, single photon CT, perfusion defect, coronary disease, registry and fusion, Matlab^R.

Índice de contenidos

Capítulo 1

Introducción.....	8
Objetivos.....	15

Capítulo 2

Utilidad, indicaciones y alcance clínico de los estudios	
SPECTcardíacos.....	16
Gammagrafía de perfusión miocárdica en la enfermedad coronaria.....	20
Aspectos anatómicos vs funcionales de la enfermedad arterial coronaria.....	23
Elección de la prueba diagnóstica.....	25
Estratificación de riesgo pacientes asintomáticos con riesgo intermedio para EAC....	27
Diagnóstico y pronóstico en pacientes sintomáticos con sospecha de EAC.....	29
Imagen híbrida y fusión de imágenes.....	29
Prueba inicial en pacientes con enfermedad coronaria conocida.....	30

Capítulo 3

Procesamiento, registro y fusión de las imágenes.....	32
Aproximación al registro de imágenes.....	33
Transformaciones geométricas y registro.....	35

Métodos de registro.....	37
Visualización del resultado del registro. Fusión.....	50
Aplicaciones del registro de imágenes.....	51

Capítulo 4

Materiales y métodos.....	54
Protocolo de adquisición IPM.....	54
Protocolo de adquisición ATC.....	55
Procesamiento de las Imágenes.....	56

Capítulo 5

Resultados y discusión.....	68
-----------------------------	----

Capítulo 6

Conclusiones.....	76
Recomendaciones.....	77

Referencias bibliográficas.....	78
--	-----------

Anexos.....	89
--------------------	-----------

Capítulo 1

Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) constituye la principal causa de muerte en países industrializados. En Estados Unidos mueren por esta causa aproximadamente 930000 personas anualmente y al menos 71 millones padecen de alguna forma de enfermedad cardiovascular y casi 7 millones de procedimientos son realizados anualmente. ^[1]

Venezuela no escapa de esta situación, puesto que dicha entidad representa la primera causa de muerte. Conlleva un importante número de personas discapacidad, y sus correspondientes costos y baja en la productividad que de ello se desprende. En virtud de esta situación se hace notoria la necesidad del correcto diagnóstico a fin de implementar medidas terapéuticas en forma pertinente y oportuna.

La angiografía coronaria invasiva es el patrón de referencia para la visualización de lesiones coronarias estenóticas, sin embargo cerca de la mitad de los pacientes a quienes se practica, no presentan EAC significativa, y sólo el 50% de quienes la presentan son candidatos a algún procedimiento invasivo de revascularización ^[2]. Las imágenes de perfusión miocárdica (IPM) ofrecen una poderosa herramienta para la detección y estimación de la severidad de la isquemia causada por lesiones coronarias al aportar información funcional en relación al patrón de perfusión. En tal sentido permiten saber si el tejido miocárdico goza de adecuada irrigación o si por el contrario ésta se torna insuficiente, trayendo como consecuencia isquemia y/o necrosis miocárdica en un determinado territorio vascular. Sin embargo las imágenes de perfusión miocárdica proporcionan pocos datos acerca de la anatomía coronaria, además de presentar otras limitaciones como atenuación diafragmática o mamaria. ^[3] Por otra parte la distribución convencional de los territorios miocárdicos sólo se

corresponde con el 50% a 60% con la real anatomía coronaria del paciente, de manera que el estudio individualizado puede ser de gran utilidad clínica. [4]

La angiografía coronaria por tomografía computada (ATC) con contraste yodado es un método diagnóstico que permite obtener información anatómica de forma segura y no invasiva, por lo que representa una alternativa al cateterismo cardíaco, a pesar de sus limitaciones, dadas por artefactos relacionados al movimiento, calcificaciones coronarias, stent coronarios y la adecuada interpretación de los hallazgos en vasos de pequeño calibre. [3,4]

Ambas modalidades de estudio, ATC e IPM, son útiles en la toma de decisiones al proveer información complementaria en morfología coronaria y perfusión miocárdica.

En forma cotidiana en la práctica clínica, los médicos combinan de forma subjetiva información anatómica y funcional, es decir, son evaluadas independientemente e integradas mentalmente. Avances en software para el procesamiento de imágenes y el advenimiento de equipos híbridos han traído como consecuencia la fusión de imágenes de diferente modalidad o híbridas, proporcionando una correlación espacial de información estructural y funcional. [3,5] Su uso en un subgrupo de pacientes con resultados equívocos o no concluyentes, conllevaría un beneficio diagnóstico superior al de imágenes no híbridas (ATC e IPM no fusionadas), optimizando el manejo terapéutico de tales pacientes [3, 4, 5, 6].

Las imágenes híbridas bien pueden ser el resultado del uso de un escáner híbrido, en cuyo caso se implementa un procesamiento automatizado de dos modalidades de imágenes para su coregistro y fusión; o el resultado de la implementación de un software que permita el coregistro y fusión de manera manual de la información obtenida de dos equipos o escáneres diferentes. En el primer caso ambas modalidades diagnósticas se emplean de manera casi simultánea sobre un paciente sin que haya cambios significativos de posición. En el segundo caso se estaría haciendo uso de dos técnicas de imagen a un costo muy inferior y con la posibilidad de lograr mejores coregistros en forma manual, que con un sistema completamente automatizado, dados los inconvenientes representados por el movimiento cardíaco y el movimiento respiratorio. [5]

Se denomina registro (o coregistro) al establecimiento de concordancia espacial punto a punto entre las diferentes imágenes, de manera que sea posible la comparación directa entre

ellas. Una vez que se ha realizado este proceso, las imágenes se pueden visualizar de manera conjunta integrando los datos de ambas modalidades. Para realizar el registro de dos imágenes debe hallarse una transformación T que permita la comparación en un marco de referencia espacial, entre la imagen A o imagen fuente y la imagen B o imagen a registrar, obteniendo la imagen B' registrada. Más específicamente, T transforma el espacio B en A dentro de la región en que se solapan $T_{A,B}$ definida como:

$$T_{A,B} = \{X_A \in A : T^{-1}(X_A) \in B\}$$

Proceso de Registro de Imágenes

Para la realización de un proceso de registro de imágenes es necesario observar 4 procesos básicos a saber: Pre-procesamiento, Transformación, Comparación, Optimización.

Pre-procesamiento

El pre-procesamiento consiste en preparar o acondicionar ambas imágenes para su posterior registro. Se pueden emplear filtros para disminuir el ruido y suavizar la imagen, aunque un excesivo suavizado podría restarle nitidez. La segmentación es útil para dividir la imagen en regiones y extraer características de interés. Existen infinitud de métodos de segmentación y en general se toma aquel método que más se ajusta a las necesidades del registro. El re-escalamiento es otra actividad que debe realizarse cuando las imágenes a registrar presentan tamaño de los pixeles diferentes, es decir, se re-escala una de ellas en función de la otra.

Transformación

La transformación implica hallar una relación entre los puntos o elementos de la imagen A con los puntos de la imagen B, de forma tal que si un punto o pixel $y \in B$ se corresponde con $x \in A$, entonces un registro satisfactorio hará corresponder x' con y . Las

transformaciones pueden ser rígidas y no rígidas. Las no rígidas pueden ser los escalamientos, transformaciones proyectivas, elásticas, entre otras.

Comparación

La comparación supone cuantificar el grado de alineamiento que existe entre las dos imágenes. Existen fundamentalmente dos categorías para clasificar métodos de registro: extrínsecos (usando marcadores fiduciales), e intrínsecos (basados en el contenido de la imagen). Entre los métodos para el registro intrínseco, se encuentran aquellos basados en las propiedades del vóxel. A continuación enumeramos algunos de ellos:

- 1) Métodos basados en ejes principales y momentos: Es un método basado en la reducción de niveles de gris, a un conjunto de valores escalares y orientaciones, sin pérdida de información de la imagen. Se realiza para registrar en forma global volúmenes binarios. El registro se realiza alineando el centro de gravedad o centroide y orientaciones principales. Tal vez no es muy preciso, pero es rápido y fácil de implementar.
- 2) Métodos basados en toda la imagen:
 - a) Basado en la intensidad de la imagen: permite alinear las imágenes en función de la intensidad del pixel. Útil en imágenes de la misma modalidad. Ejemplos de ellas: Suma de Diferencias Cuadradas (SSD), Coeficiente de Correlación (CC), entre otros.
 - b) Medidas basadas en la teoría de la información: el término entropía fue desarrollado por Shannon en los años 40, y permite establecer el grado de desorden de un sistema. Para establecer una comparación entre dos imágenes se hace uso del histograma conjunto, que evalúa la distribución de probabilidad conjunta. La información mutua es la variante complementaria; es la cantidad de información de una imagen contenida en otra.

Optimización

El problema de registro generalmente se basa en determinar los parámetros de la transformación que hacen que la medida de similaridad sea máxima. Es necesario encontrar el valor óptimo de la medida de similaridad definido por los grados de libertad de la transformación T. Existen dos tipos de algoritmos de optimización, los que usan información de la derivada y los que no.

Dentro de los métodos de optimización tenemos: método simplex, gradiente descendente, cuasi-newton, estrategias de la evolución, entre muchos otros. La optimización contempla el cumplimiento de un algoritmo en un proceso iterativo que implementa una serie de transformaciones hasta cumplir con los criterios de parada establecidos.

Fusión de Imágenes

Dos métodos diagnósticos diferentes practicados a un paciente, ofrecen a través de sus imágenes, información también diferente. Si ambas se encuentran alineadas es posible generar otra imagen que representa la combinación de la información.

A través de la fusión de dos imágenes se reduce la incertidumbre y minimiza la información redundante en la imagen resultado, al mismo tiempo que se maximiza la información relevante. Una técnica aplicada para la visualización conjunta es el de la transparencia, en la cual se selecciona el canal de transparencia de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$[r, g, b]_{\text{fusión}} = \alpha[r, g, b] A' + (1 - \alpha)[r, g, b] B$$

Donde r, g, b son los canales de rojo, verde y azul respectivamente. El valor de α puede estar entre 0 y 1, si $\alpha = 0$ solamente se visualiza la imagen B, y si $\alpha = 1$ solamente se representa la imagen A'.

Todo problema de registro de imágenes consiste en escoger o modelar de forma apropiada estos elementos, de forma tal que en conjunto se obtenga el mejor alineamiento, dada la naturaleza de la imagen.

Planteamiento y delimitación del problema

El surgimiento de nuevas metodologías diagnósticas ha llevado a modificar paradigmas no sólo en la forma de abordar algunos problemas de salud, sino también en la forma en que cada una de ellas son implementadas de forma complementaria.

A menudo la información obtenida a través de modalidades diagnósticas convencionales conducen a incertidumbres sobre el diagnóstico del paciente, relacionadas al manejo terapéutico dada la necesidad de plantearse la revascularización de un determinado territorio vascular coronario definido anatómicamente, en función de la presencia o ausencia de isquemia miocárdica.

Tal es el caso del uso de imágenes híbridas en cardiología, en las que podemos disponer de información anatómica y funcional en forma simultánea. En tal sentido, no es suficiente limitarnos a los alcances en diagnóstico logrados por los nuevos escáneres, sino que el uso de varios métodos diagnósticos, en este caso IPM y ATC eventualmente pueden complementarse en la misma imagen para lograr resultados de mayor provecho. Es por ello que se hace necesario desarrollar tecnologías, como lo son software, que permitan realizar estas tareas con máximo beneficio y a un bajo costo, dado que el uso de equipos híbridos pudiese implicar infraestructuras y costos poco accesibles.

Justificación del problema

Las imágenes híbridas en el ámbito cardiológico no sólo han surgido ante la necesidad de esclarecer con mayor precisión una amplia gama de diagnósticos e implementar sus correspondientes tratamientos, sino que son producto de un desarrollo tecnológico que recién se avizora como metodología útil. Los equipos híbridos exclusivos para estudios cardiológicos (SPECT – CT ó PET – CT), si bien representan un espectacular avance de la medicina de nuestros días son equipos costosos y brindan escasa accesibilidad, desde la perspectiva asistencial, a quienes así lo requieran.

En tal sentido parecería poco razonable desde el punto de vista económico la adquisición y puesta en marcha de este tipo de dispositivos para su uso en el diagnóstico cardiológico, sobretodo en países en vías de desarrollo como el nuestro, donde la producción de nueva tecnología es limitada. Es por ello que el desarrollo de software para el registro y la fusión de tales imágenes, con resultados similares, podría resultar una opción atractiva en nuestro medio para el manejo diagnóstico y terapéutico de un grupo de pacientes, en quienes algunas pruebas resultasen no concluyentes, sin escatimar en el uso de métodos acordes a nuestros tiempos [5].

El presente trabajo se propone establecer una metodología para el registro y fusión de dos grupos de imágenes cardíacas de diferente modalidad, como instrumento que permita en forma sistemática y precisa, una mayor aproximación a la patología y terapéutica de los pacientes que así lo requieran.

OBJETIVO GENERAL

Diseñar un sistema semi-automatizado en ambiente MATLABTM para el coregistro de imágenes de Angio-tomografía coronaria y SPECT cardíaco, en la evaluación conjunta de la anatomía coronaria y perfusión miocárdica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Realizar el Pre-procesamiento de las imágenes de perfusión miocárdica (IPM) y de angiografía por tomografía computada (ATC), a través de la segmentación y el re-escalamiento.
- 2.- Implementar la Transformación, en este caso de tipo rígido, para el registro de ambas imágenes, (IPM y ATC).
- 3.- Comparar imágenes de IPM y ATC luego del registro a través del uso de medidas de información mutua.
- 4.- Optimizar el registro de IPM y ATC.
- 5.- Validar resultados obtenidos

Capítulo 2

Utilidad, indicaciones y alcance clínico de los estudios SPECT cardíacos

Las imágenes cardíacas de ecocardiografía y técnicas de radionúclidos han desempeñado un papel cada vez más importante en atención cardiovascular durante la última década. La resonancia magnética cardíaca (MR), la tomografía computarizada cardíaca (CT), y las combinaciones tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada por emisión de fotón único con escáneres de TC (equipos híbridos SPECT/CT), ofrecen una gran promesa para la evaluación de la aterosclerosis de las arterias coronarias y la fisiopatología y la histopatología del miocardio, así como también una amplia gama de condiciones cardiovasculares.

Todas estas áreas han disfrutado de importantes avances tecnológicos en gran medida por el desarrollo de sus capacidades y sus posibles aplicaciones, a la vez que constituyen el foco de importantes líneas de investigación en curso. Al mismo tiempo, crece la preocupación sobre la potencial contribución al aumento global de costos de salud en la sociedad.

La evidencia científica actual en la justificación del uso generalizado de estas técnicas en poblaciones clínicas generales sigue siendo indefinido. Hay, por lo tanto, un número limitado de recomendaciones: para MR (por ejemplo, la perfusión de estrés MR), CT (por ejemplo, la angiografía coronaria por tomografía computarizada o la cuantificación del calcio). La calcificación coronaria evaluada por TC ha sido identificada como potencialmente útil en pacientes de mediana edad asintomáticos que se encuentran en riesgo intermedio (riesgo 10% a 20% de muerte cardiovascular e infarto de miocardio en los próximos 10 años) por el score

de Framingham; Combinaciones de pruebas de isótopos radiactivos y TC mediante equipos híbridos han resultado de gran utilidad para la visualización de territorios para la evaluación con mayor precisión de la existencia de enfermedad coronaria con isquemia miocárdica, a la vez de disminuir los artefactos de atenuación. Estas pruebas también pueden ayudar a definir qué pacientes en este grupo pueden beneficiarse de una estrategia más agresiva de modificación de riesgos para prevenir eventos cardiovasculares posteriores.

Sin embargo algunos datos publicados sugieren, que estas técnicas son sobre-utilizadas en pacientes asintomáticos de bajo riesgo, conduciendo en muchos casos a medidas adicionales, incluyendo la angiografía coronaria percutánea e intervenciones coronarias, no recomendadas por las guías de práctica clínica (Colegio Americano de Cardiología, AHA, Sociedad Europea de Cardiología). En la actualidad, no existe evidencia de que la práctica de arteriografía coronaria invasiva o revascularización adicional en tales pacientes de bajo riesgo, mejoren los resultados a mediano y largo plazo, en mayor medida de lo que pudiese representar la modificación de factores de riesgo por sí sola [7].

La Asociación Americana del Corazón considera que se debería lograr un equilibrio entre el desarrollo del potencial científico y su uso clínico. La rigurosa investigación científica debe continuar de manera crítica para examinar estas modalidades emergentes y definir sus ventajas y limitaciones. Es necesario identificar pacientes con riesgo intermedio asintomáticos (riesgo de muerte cardiovascular infarto de miocardio en 10 años del 10% a 20%) con aterosclerosis y su respectivo tratamiento de los factores de riesgo de acuerdo a las guías actuales.

La investigación clínica en la aplicación de estas modalidades diagnósticas no debería examinar su uso de forma aislada, sino más bien en asociación con todos los datos clínicos disponibles sobre el paciente, para determinar no sólo su verdadero efecto sobre la toma de decisiones clínicas, sino también su riesgo potencial y costos adicionales. Al menos algunos de los estudios de imagen llevados a cabo actualmente pueden ser inadecuados e innecesarios añadiendo mayores costes sanitarios. También es probable que muchos pacientes que se beneficiarían de las imágenes no sean objeto de estos estudios.

Es necesario conocer las fortalezas y debilidades de las técnicas isotópicas no invasivas debido a la reciente aparición de tecnologías de imágenes con y sin uso de radiaciones ionizantes como la tomografía computada con score de calcio o la resonancia magnética funcional que así como la ecocardiografía de estrés entregan diversos parámetros complementarios en la aproximación a la enfermedad coronaria.

Para la realización de estudios isotópicos de características óptimas, en principio debe observar el cumplimiento de los siguientes aspectos:

- Adecuada indicación del estudio isotópico, con selección del protocolo específico.
- Optimizar adquisición, procesamiento e interpretación para lograr un informe reproducible y que cumpla los requerimientos del médico tratante.
- Efectuar procedimientos con mínimo riesgo y bajas dosis de radiación a los pacientes y personal involucrado [8,9].

Evaluación de los síntomas es un importante aspecto de la toma de decisiones. Un equivalente isquémico se define como un síndrome de dolor torácico, angina, electrocardiograma (ECG) sugestivo de isquemia, o actividad cotidiana reducida.

A continuación se enumeran las situaciones en las que las IPM son de utilidad diagnóstica:

Evaluación de pacientes con dolor torácico o equivalente isquémico.

- Las personas con probabilidad pre-test intermedia de riesgo para enfermedad arterial coronaria (EAC), es decir $\geq 20\%$ a $< 50\%$ o alta $\geq 50\%$.
- Las personas con probabilidad pre-test baja para EAC $< 20\%$, con ECG de reposo ininterpretable.
- Posible síndrome coronario agudo o nuevo dolor en el pecho o de reciente aparición.

Situaciones o síntomas distintos a clínica de equivalente isquémico:

- Aumento de las enzimas cardíacas en conjunción con dolor torácico y/o anormalidades del ECG.
- Pacientes con prueba anormal, equívoca o ECG de estrés discordantes con otra modalidad de imagen, en la que el diagnóstico de EAC sigue siendo una preocupación.
- Evaluación de la estenosis coronaria de significado incierto observada a través de la angiografía coronaria invasiva o no invasiva;
- Evaluación de insuficiencia cardíaca de nueva aparición o recién diagnosticada.
- Evaluación de la taquicardia ventricular.
- Síncope en pacientes con probabilidad pre-test intermedio de eventos cardiovasculares, ($> 10\%$) o alta ($> 20\%$) a 10 años.

Estratificación del riesgo y evaluación pronóstica:

- Síndrome de dolor torácico en un paciente con probabilidad pre-test elevada;
- Después de un infarto de miocardio o síndrome coronario agudo.
- Para el seguimiento de los efectos del tratamiento de pacientes con enfermedad coronaria, incluyendo la revascularización y la terapia médica;
- Los pacientes con una angiografía coronaria o estudio de perfusión previa anormal en quienes se espera que el nuevo estudio de perfusión podría modificar el manejo clínico;
- Evaluación de la viabilidad en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda en quienes los resultados pudiesen modificar el manejo clínico.
- Los pacientes sometidos a cirugía mayor no cardíaca y con una probabilidad pre-test intermedia ($\geq 20\%$ a $< 50\%$) o alta ($\geq 50\%$).

Posibles indicaciones en pacientes asintomáticos

- Los pacientes con un perfil de riesgo cardiovascular intermedio, es decir, probabilidad de eventos cardiovasculares a 10 años $\geq 10\%$ a $< 20\%$, o alto $\geq 20\%$.
- Los pacientes con diabetes y evidencia de alguna complicación diabética; diabetes prolongada o factor de riesgo adicional; o pacientes de sexo femenino con diabetes;
- Los pacientes con evidencia de enfermedad vascular aterosclerótica extra-cardíaca;

- Los pacientes con una puntuación de Agatston de calcio coronario > 400, o > 100 en pacientes con diabetes;
- La enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular <30 ml / min);
- Elevación de troponina sin evidencia de síndrome coronario agudo;
- Síncope con intermedia a alta probabilidad de enfermedad coronaria previa a la prueba [10].

Durante más de tres décadas, la gammagrafía de perfusión miocárdica (IPM) ha sido la prueba más utilizada para la evaluación de los pacientes con EAC conocida o sospechada, lo que representa más del 90% de los procedimientos de imagen cardíaca. Tiene un papel consolidado en la detección, el diagnóstico, la estratificación del riesgo y el pronóstico de los pacientes con EAC y, a menudo se utiliza para guiar decisiones sobre el manejo del paciente que será sometido a revascularización [11].

Gammagrafía de perfusión miocárdica en la enfermedad coronaria

Entre las principales conclusiones de los grandes ensayos prospectivos para el uso de SPECT cardíaco en la evaluación de pacientes con conocida o sospechada de EAC, están las siguientes:

- Un estudio de perfusión normal se asocia con un muy buen pronóstico. La tasa de eventos cardíacos graves anual en pacientes con gammagrafía de perfusión normal, es <1% más de 5 años de seguimiento [12,13].
- La extensión y severidad de los defectos de perfusión detectados por SPECT muestra una fuerte correlación con el riesgo de eventos adversos cardíacos [14].
- La extensión de la isquemia inducible detectada por SPECT es un determinante importante del beneficio relativo del tratamiento, ya sea sólo médico, o una combinación de terapia médica y revascularización. Los pacientes con moderada a severa isquemia (> 10% del miocardio) mostraron un mayor beneficio de la

combinación de terapia médica y revascularización miocárdica. En los pacientes con isquemia leve (<10% del miocardio) la terapia médica se asoció con tasas de supervivencia equivalentes o mejores en comparación con la revascularización ^[15].

- Demostración de la isquemia reversible antes de someter a un paciente a la revascularización representa un enfoque rentable costo-efectivo para el tratamiento de pacientes con EAC. ^[16] Shaw y colaboradores estudiaron a más de 11.000 pacientes con angina de pecho estable que fueron remitidos para IPM o cateterismo cardíaco en un gran estudio de casos y controles. Una estrategia inicial de cateterización cardíaca directa se asoció con un mayor costo económico en cuanto a diagnóstico y revascularización, aunque las tasas de eventos cardíacos similares, en comparación con una estrategia de IPM con cateterismo cardíaco selectivo ^[17].

La Angio-tomografía coronaria (ATC) es una modalidad diagnóstica de imagen que ha mostrado un gran desarrollo reciente, en la última década. Es un estudio de mucha fiabilidad para la evaluación no invasiva de la permeabilidad de la arteria coronaria. La ATC ahora se utiliza cada vez más para el diagnóstico de enfermedad coronaria, particularmente en pacientes con probabilidad intermedia y está siendo considerada como alternativa a IPM en el abordaje diagnóstico inicial de EAC. Es importante tener en cuenta los puntos fuertes y las limitaciones de IPM y la ATC en la evaluación de pacientes con EAC.

La cuantificación de calcio en las arterias coronarias (CAC) ha sido estandarizado por Agatston y colaboradores ^[18] utilizando TC de haz de electrones (EBCT) para la detección de aterosclerosis coronaria subclínica, lo cual ha demostrado una estrecha correlación con el riesgo de eventos cardiovasculares a largo plazo ^[19]. La determinación del calcio coronario posee una excelente sensibilidad y el valor predictivo negativo para la detección de EAC ^[20]. La remodelación positiva de la pared vascular (fenómeno Glagov), genera la acumulación de una cantidad considerable de placa coronaria calcificada antes de que suceda invasión luminal significativa. Como resultado de ello, no es raro que los pacientes tengan calcificación moderada a severa pero sin estenosis coronaria limitante del flujo coronario. Por lo tanto, la especificidad de la exploración CAC es demasiado baja para que pueda ser utilizada con éxito como una prueba de diagnóstico para lesiones coronarias funcionalmente relevantes.

Aunque se ha intentado la realización de la angiografía coronaria no invasiva con escáneres EBCT (electron beam coputer tomography) ^[21], su resolución espacial limitada (1,5 mm) hace difícil visualizar con precisión las arterias coronarias más pequeñas. Con la introducción de la tecnología de TC multi-corte (TCMC), la ATC coronaria ha entrado en una nueva etapa.

El estado actual de la técnica con escáneres TCMC capaces de alcanzar una resolución espacial isotrópica de 0,4 mm ha encontrado mejoras significativas. Como el número de conjuntos de detectores aumentó de 4 a 16 a 64, 128, etc, el volumen cobertura por rotación del gantry ha aumentado y el período de adquisición para cubrir todo el corazón se ha reducido drásticamente.

Los nuevos dispositivos de TCMC recientemente utilizados de 256-320 detectores son capaces de escanear todo el corazón en un solo latido, pudiendo completar la rotación del gantry en 330 ms ^[22,23]. Sin embargo el uso de algoritmos de reconstrucción de 180°, la convierte en una resolución temporal de 165 ms para la mayoría de los escáneres TCMC modernos. Las nuevas mejoras de la resolución temporal fueron inicialmente desestimadas considerando los problemas en el manejo de fuerzas centrífugas altas (más de 75 G) generadas por el rápido movimiento del gantry, por demás relativamente pesado. Sin embargo, la introducción de CT de fuente dual (TCDF), con dos tubos de rayos X y los detectores infrarrojos ubicados en el mismo gantry a 90 ° entre sí, lo hizo posible. Con tales dispositivos se alcanzó una resolución temporal de 83 ms (y 75 ms con escáneres de segunda generación TCDF). Los dispositivos TCDF han permitido su implementación en pacientes con pulso más rápido, sin necesidad de uso de betabloqueantes. Los beneficios clínicos de las mejoras en la resolución temporal conllevaron a una reducción sustancial en la proporción de las arterias coronarias no diagnósticas como consecuencia de artefactos de movimiento (menos de 2%) ^[24, 25, 26].

La dosis de radiación administrada durante una ATC fue alta en los estudios iniciales. Sin embargo, una serie de medidas tales como la modulación sincronizada con el ECG con el objeto de realizar estudios prospectivos, y la disminución de la diferencia de potencial en los pacientes con índice de masa corporal normal han reducido la carga de radiación de manera significativa sin comprometer la calidad de la imagen ^[26, 27]. Con dispositivos TCDF

recientemente introducidos se ha estimado una dosis efectiva menor a 1 mili Sievert (mSv) en pacientes con una frecuencia cardiaca < 60 lpm, menos de la dosis de radiación promedio reportada para CAC [28, 29].

Al comparar ATC con Arteriografía coronaria invasiva (ACI) de forma consistente nos hemos topado con muy alta sensibilidad y valor predictivo negativo de la ATC en el diagnóstico de EAC [30, 31]. En consecuencia, se puede afirmar que la ATC es un método muy fiable para excluir a los pacientes con EAC de bajo a intermedio riesgo [32]. La ecografía intra-vascular (IVUS) muestra coincidencias con los hallazgos encontrados con la ATC, ofreciendo una evaluación exhaustiva de la carga y composición de la placa aterosclerótica, a diferencia de la ACI, que más bien se constituye en un luminograma [33]. La ATC tiene potencial para identificar características de la placa de alto riesgo, tales como el remodelado vascular positivo y placas de baja atenuación (o placas blandas) que parecen estar asociados con una mayor probabilidad de síndromes coronarios agudos [34]. En diversos estudios se ha investigado el papel de la ATC en la evaluación de pacientes con dolor torácico agudo.

En los pacientes que acuden al servicio de urgencias con dolor en el pecho ECG inicial normal y resultados negativos de las enzimas cardíacas, la ATC demostró que posee un elevado valor predictivo negativo para descartar una enfermedad coronaria, [35] logrando reducir la duración de la estancia hospitalaria y la utilización de los recursos, sin aumentar la tasa de eventos cardíacos adversos durante el seguimiento [36].

La evaluación retrospectiva de la ATC ofrece información sobre las dimensiones de las cavidades, masas y función sistólica. Así mismo se ha comenzado su utilización en la evaluación de perfusión y viabilidad utilizando escáneres de fuente dual

[37, 38].

Aspectos anatómicos vs funcionales de la enfermedad arterial coronaria

No pocos estudios han intentado establecer la relación entre la magnitud de la aterosclerosis coronaria y la probabilidad de la isquemia miocárdica. En un estudio comparativo de imágenes CAC con SPECT [39], Berman y colaboradores encontraron que la

frecuencia de isquemia fue menor a 2% en pacientes con CAC <100 unidades Agatston (UA) y aumentó progresivamente en los pacientes con CAC > 100 UA. Para sorpresa, más de 80% de pacientes con aterosclerosis extensa como se indica por CAC > 1.000 AU no mostró evidencia de isquemia. Por otro lado, el 56% de los pacientes con MPS normales tenían puntuaciones CAC > 100 UA. Estos resultados indican que aunque la magnitud de la carga de placa aterosclerótica aumenta asociada a la isquemia, la relación entre estos dos factores no es necesariamente lineal y es probablemente influenciada por un número de factores extrínsecos. Más importante aún, entre los pacientes con pruebas de perfusión no isquémicas, las puntuaciones altas CAC no confieren un mayor riesgo de eventos cardíacos adversos. En presencia de una exploración SPECT normal, la tasa de eventos cardíacos anual fue de < 1%, incluso en pacientes con puntuación CAC > 1000 AU [40]. En el otro extremo del espectro, las anomalías de perfusión miocárdica se pueden observar en ausencia de estenosis coronaria anatómicamente significativa y están asociados con un mayor riesgo de eventos coronaria [41]. Por otra parte, el deterioro de la reserva de flujo coronario (RFC) puede estar asociado con la disfunción endotelial y micro-vasculares en ausencia de lesiones coronarias epicárdicas [42, 43].

A pesar de su excelente precisión en la detección de lesiones coronarias anatómicamente significativas, ATC parece ser un predictor más bien pobre de isquemia. En un estudio en el que se compararon SPECT y ATC, sólo el 58% de los vasos con estenosis mayor al 50% en la ATC se asociaron con flujo de reserva fraccional anormal [44]. Al menos el 50% de las lesiones coronarias con estenosis $\geq 50\%$ no se asociaron con anomalías de perfusión [45, 46]. Al contrario, más de 50% de los pacientes con SPECT normal tuvo evidencia de aterosclerosis coronaria en ATC.

Lesiones vasculares cuyo mínimo de área de superficie transversal luminal en su sitio menores a $3,7 \text{ mm}^2$ en la ATC, se correlacionó con lesiones coronarias fisiológicamente significativas identificados por SPECT de esfuerzo con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 83%. La asociación entre la carga aterosclerótica de la placa en la ATC, y la isquemia miocárdica mediante SPECT, fue encontrada como mejor predictor que la puntuación de calcio coronario y el grado de estenosis luminal

[47, 48].

En estudios similares que comparan la ATC con SPECT, la prueba de esfuerzo, carga de la placa, la ubicación y la composición en la ATC fueron predictores significativos de la isquemia inducible [49].

Elección de la prueba diagnóstica

IPM es la prueba más ampliamente validada para el diagnóstico y estratificación del riesgo de los pacientes con EAC conocida o sospechada. Sin embargo, la llegada de ATC ha planteado un nuevo dilema en la selección de la prueba apropiada en el estudio de tales pacientes. Dada las diferencias fundamentales en la información proporcionada por la ATC e IPM sobre la aterosclerosis e isquemia, respectivamente, estas dos pruebas pueden ofrecer un valor complementario y sinérgico en algunos pacientes. Sin embargo, la preocupación por los crecientes costos de los procedimientos de diagnóstico en cardiología y los posibles efectos a largo plazo de la exposición a la radiación acumulada no permite la utilización de estas dos pruebas en cada paciente. La elección de una prueba en particular en un paciente determinado debe tener en cuenta la cuestión que la prueba clínica se supone que debe responder, las características de rendimiento únicas de cada prueba en un contexto clínico dado, y el pre-test probabilidad de EAC [11].

Estratificación de pacientes asintomáticos de riesgo intermedio para EAC

Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan como primera manifestación de enfermedad coronaria infarto de miocardio o muerte súbita cardíaca (MSC) [50]. La identificación temprana y la intervención oportuna para controlar los factores de riesgo en individuos asintomáticos podrían prevenir o posponer la aparición de eventos coronarios [49, 50]. La consideración del riesgo de individuos asintomáticos debe comenzar con la simple evaluación de los marcadores clínicos de riesgo, como la edad, sexo, antecedentes de hipertensión, diabetes, tabaquismo, hipercolesterolemia, e historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura [51]. Las puntuaciones de riesgo derivadas de la práctica clínica

como el Framingham Risk Score (FRS), incorporan la información en una combinación de estos factores de riesgo y clasifican a los individuos en bajo, intermedio y alto riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años. En los individuos de bajo riesgo, el riesgo absoluto es demasiado bajo para justificar las medidas agresivas más allá de la modificación del estilo de vida. Los individuos de alto riesgo se benefician de la vigilancia agresiva y tratamiento de los factores de riesgo modificables como la hipertensión y dislipidemia ^[52]. En los individuos de riesgo intermedio, sin embargo, los objetivos de la vigilancia y el tratamiento son a menudo poco claros.

Las imágenes CAC, en virtud de su capacidad para detectar y cuantificar la aún aterosclerosis subclínica, podría definir mejor la estratificación en individuos de riesgo intermedio.

En un estudio observacional prospectivo ^[56] individuos con un FRS intermedio para EAC y con CAC superior a 300 UA presentaron tasa anualizada de eventos cardíacos de 2,8% (riesgo absoluto 10 años mayor a 20%) y por lo tanto serían reclasificados en el grupo de alto riesgo tras los resultados de imágenes CAC. Las guías ACC/AHA sobre la estimación de calcio coronario ^[54] sugieren que el uso de imágenes CAC es razonable para los pacientes con un riesgo FRS de 10 años que está entre el 10% y el 20%, sobre la base de que podría volver a clasificar a los pacientes en una categoría de mayor riesgo.

En un estudio realizado por Choi y colaboradores ^[55] se usó la ATC como herramienta de pesquisa en 1000 sujetos asintomáticos de mediana edad. Curiosamente, 40 participantes (4%) tenían placa exclusivamente no calcificada, y de ellos 10 tuvieron lesiones que causaban estenosis mayores al 50% y 5 participantes tenían lesiones que causaban estenosis mayores al 70%. El estudio sólo reveló 15 eventos; Dados los costos y riesgos adicionales asociados con la ATC, se consideró difícil justificar su uso como una herramienta de detección. Sin embargo, la introducción de escáneres TCDF capaces de realizar la ACTC a menos de 1 mSv podría cambiar este punto de vista.

Existe evidencia de un aumento significativo en el rendimiento de las IPM utilizando un método secuencial basado en los hallazgos de CAC. Las imágenes de perfusión ejercieron un efecto sinérgico para la predicción de eventos cardiovasculares a corto plazo. Por tanto,

podría representar un enfoque más rentable para la estratificación de riesgo de pacientes diabéticos asintomáticos [11].

Diagnóstico y pronóstico en pacientes sintomáticos con sospecha de EAC

El enfoque clínico de los pacientes con síntomas sugestivos de EAC debe comenzar con la evaluación de la probabilidad pre-test de enfermedad coronaria, según la edad, el género, la naturaleza de los síntomas, y factores de riesgo. La probabilidad pre-test es un determinante importante del rendimiento clínico de cualquier prueba de diagnóstico. La mayoría de las pruebas de diagnóstico muestran un desempeño óptimo en individuos con probabilidad intermedia [11, 56].

Una característica importante de la ATC es su alto valor predictivo negativo [57, 58, 59]; la ATC normal casi siempre excluye EAC en la angiografía coronaria convencional. Es por lo tanto lógico concluir que la ATC es una prueba útil para descartar EAC. Sin embargo, dada la amplia prevalencia de aterosclerosis coronaria subclínica, es posible que la ATC pudiera descartar EAC en sólo una pequeña proporción de los pacientes y conducir a pruebas adicionales a otra proporción importante de pacientes [59,60].

En vista de su capacidad para determinar el pronóstico y la necesidad de revascularización, las IPM es probable que constituya una prueba diagnóstica inicial más eficaz en pacientes con alta probabilidad pre-test para EAC. Sin embargo, un resultado normal SPECT en estos pacientes no proporciona ninguna información sobre la presencia y la extensión de la aterosclerosis coronaria subyacente. Dado que la aterosclerosis es un precursor de la isquemia inducible en la cascada isquémica, el período de garantía de un análisis CAC normal es probable que sea más larga que la de un SPM normal ACTC. En un estudio observacional de 1.126 sujetos asintomáticos sin EAC conocida, seguidos durante una media de 6,9 años, SPECT y la puntuación CAC fueron observado de forma independiente. En dicho

estudio se pudo predecir la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con SPECT normales, y con un aumento en la puntuación en CAC, mostrando un incremento significativo de la tasa anualizada de eventos cardíacos. Después de un resultado SPECT cardíaco normal, las curvas de supervivencia en los grupos de baja (0-10 UA) y alta (> 400 UA) puntuación CAC se separaron de manera significativa a los 3 años para el total de eventos y a los 5 años de la muerte e IM. Por lo tanto, este hecho podría sugerir el uso de imágenes CAC y ATC en pacientes con IPM normales pero alta sospecha clínica de EAC [61, 62].

Además de la gravedad de la estenosis, la composición de la placa en la ATC proporciona información pronóstica independiente. ATC e IPM son sinérgicos y su uso combinado proporciona una mejor predicción de los acontecimientos.

Aunque IPM detectan defectos de perfusión miocárdica en base a la absorción no uniforme del trazador en presencia de estenosis limitante de flujo, podría no distinguir la enfermedad de múltiples vasos que tiende a causar una reducción equilibrada de captación del marcador debido a la reducción uniforme en el flujo sanguíneo miocárdico. El uso de ATC como adyuvante de la SPECT puede proporcionar valor añadido en este contexto. En un estudio prospectivo que evaluó el valor sinérgico de imágenes CAC y SPECT en la población de riesgo intermedio, la puntuación CAC mayor o igual a 709 UA representó el punto de corte óptimo para la identificación de los individuos con enfermedad coronaria obstructiva significativa, en presencia de una perfusión normal [63]. La combinación de los resultados de SPECT con la puntuación de CAC mejora la sensibilidad de la SPECT para la detección de EAC (del 76% al 86%), con una reducción no significativa en la especificidad (del 91% al 86%).

La selección de TC o SPECT como prueba de diagnóstico inicial también debe tener en cuenta su efecto sobre la utilización de los recursos económicos. En un estudio observacional, Min y colaboradores evaluaron el costo y las implicaciones clínicas de la utilización de la ATC o SPECT en individuos sin EAC conocida [64]. Cuando se compararon cohortes pareados, los pacientes que se sometieron a la ATC inicial (n = 1647) fueron más propensos a someterse a las pruebas posteriores con SPECT, mientras que aquellos que se sometieron a SPECT inicial (n = 6588) fueron más propensos a someterse a las pruebas posteriores con

CAC. Las tasas de revascularización fueron inferiores en el grupo de la ATC, pero no hubo diferencia significativa en los dos grupos para las tasas de infarto de miocardio y hospitalización por EAC. Los costes ajustados fueron 26% menor en el grupo ATC que en el grupo SPECT, por un promedio de \$ 1.075 por paciente. En un estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con promedio de edades de 58 años después del ajuste para los factores del paciente, se determinó que los costos globales de EAC a 1 año fueron 16% más bajos para el grupo de ATC que para SPECT. Sin embargo, hay una necesidad de pruebas de los ensayos prospectivos con respecto a la relación costo-eficacia de la ATC e IPM.

Tradicionalmente, hemos llegado a pensar en una buena prueba de diagnóstico para EAC como una prueba que puede diferenciar a los pacientes sin EAC de aquellos con EAC. Sin embargo, como nuestro análisis revela, a menudo necesitamos ser capaces de detectar la enfermedad anatómica, así como la isquemia. Conceptualmente, se podría enmarcar el reto diagnóstico en la evaluación de pacientes con sospecha de EAC como un intento de clasificar al paciente en tres posibles categorías de diagnóstico: sin EAC; EAC sin isquemia; y EAC con isquemia. La ATC es excelente en la identificación de aquellos pacientes sin EAC, pero concede menor confianza en la diferenciación de EAC con isquemia de EAC sin isquemia. En cambio, las IPM son un excelente método en la identificación de pacientes con isquemia, pero no es capaz de diferenciar pacientes sin EAC de pacientes con EAC pero sin isquemia

[11, 65],

Imagen híbrida y fusión de imágenes

Con el fin de tomar ventaja completa de la información complementaria proporcionada por la TC y IPM, un número de vendedores han desarrollado SPECT/CT escáneres híbridos y PET/CT. Los avances en el software de procesamiento de imágenes han permitido la fusión de IPM y ATC, ya sean adquiridas en detectores separados o en un equipo de imágenes híbrido ^[66], lo cual puede ofrecer un mayor valor diagnóstico sobre las modalidades de imágenes individuales. En un mismo estudio la fusión de imágenes, SPECT/CT proporcionan información de diagnóstica adicional sobre el análisis desde ambas perspectivas: SPECT y ATC en la detección de lesiones funcionalmente relevantes en los segmentos coronarios

distales, ramas diagonales y en los vasos con calcificación [67]. Las imágenes híbridas ponderan en forma efectiva la enfermedad de múltiples vasos, permitiendo la localización anatómica exacta de las lesiones coronarias además de la evaluación simultánea de su importancia fisiológica. También es útil en la evaluación de la viabilidad y en los territorios afectados por arterias coronarias ocluidas. En un estudio que evalúa el incremento en el valor diagnóstico de la fusión de imágenes, las imágenes fusionadas se comportaron mejor que IPM e IPM + ATC (cada cual por separado) en la evaluación general de EAC, así como en la localización del territorio vascular afectado [68]. En un estudio similar la fusión de ATC e imágenes SPECT resultó en una mejor especificidad y valor predictivo positivo que la ATC en la detección de lesiones coronarias hemodinámicamente significativas; por otro lado sin comprometer su sensibilidad las imágenes resultaron en un aumento del valor predictivo negativo mejorando la especificidad de la SPECT al reducir el número de resultados falsos positivos relacionados con artefactos de atenuación.

Con el fin de abordar las preocupaciones sobre el aumento de la dosis de radiación de la utilización combinada de SPECT y CT, Pazhenkottil y colaboradores propusieron un algoritmo de baja dosis individualizada usando ATC prospectiva y bajos valores de tensión eléctrica, así como también SPECT de reposo (utilizando algoritmos de reconstrucción dedicados para las exploraciones de recuento bajo) [68]. En los pacientes en los cuales la ATC mostró EAC significativa o dudosa fueron sometidos a SPECT de estrés; si ésta resultare anormal sería seguida de un SPECT de reposo. El algoritmo tenía 93% de sensibilidad y especificidad del 96% para predecir la revascularización y la dosis de radiación acumulada fue de $4,8 \pm 3,4$ mSv por paciente. En un reciente estudio prospectivo, la combinación de ATC y SPECT detectó flujo limitante en asociación a estenosis coronaria con una sensibilidad y especificidad del 100% cada uno, usando la combinación de ATC y SPECT como standard de referencia. Estos resultados ponen de relieve el potencial de la combinación ATC/SPECT resguardando el papel de la CCA con el fin de evitar procedimientos de revascularización innecesarios [69].

Prueba inicial en pacientes con enfermedad coronaria conocida

En pacientes con enfermedad coronaria demostrada, obviamente el diagnóstico de

EAC no está en duda, sin embargo la ATC puede ser de utilidad al evaluar la permeabilidad del injerto y la permeabilidad del stent en la mayoría de los pacientes seleccionados; también es bastante útil para detectar estenosis hemodinámica de significación incierta. Así, mientras que la ACT es excelente para la evaluación de la permeabilidad del injerto, a menudo es un reto para evaluar la importancia de la enfermedad en los vasos nativos, en cuyo caso la imagen de estrés puede ser preferible. La combinación de la ATC e IPM a través de la fusión de imágenes puede ayudar a identificar el vaso causante responsable de la isquemia en un paciente con enfermedad de múltiples vasos.

El advenimiento de la ATC ha ampliado nuestras opciones en la investigación de los pacientes con EAC. Si bien no son los primeros intentos de utilizar la TC como la única forma para la evaluación de la anatomía, la función y perfusión, existe una clara necesidad de más investigación para validar este concepto. Mientras tanto, la combinación de la ATC e IPM puede ofrecer un valor sinérgico en pacientes seleccionados. El estudio de perfusión miocárdica y anatomía coronaria, SPARC es un estudio prospectivo, multicéntrico, hace énfasis en la evaluación de la precisión diagnóstica, la rentabilidad y el valor pronóstico de la ATC, SPECT y PET en la investigación de los pacientes con sospecha de EAC [70].

El empleo de distintas «modalidades de imagen» médica ha sufrido un notable incremento durante los últimos años. Una de las consecuencias de este hecho es el interés por trabajar de manera conjunta con estas imágenes. Para hacerlo es necesario poner en concordancia geométrica las imágenes, de forma que sea posible una comparación punto a punto entre ellas. A este proceso se le denomina registro.

Capítulo 3

Procesamiento, registro y fusión de las imágenes

Durante los últimos 30 años los avances en la tecnología dedicada a las imágenes médicas han supuesto pasar desde la radiología convencional a las posibilidades que ofrecen la tomografía axial computarizada (CT), resonancia magnética nuclear (MRI), la resonancia magnética funcional (fMRI), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o la tomografía por emisión de positrones (PET) ^[71]. Todas estas «modalidades de imagen» ofrecen información complementaria, por lo que cualquier médico que trabaje con ellas se dará cuenta de las posibilidades que ofrece la combinación de múltiples imágenes. Para llevarlo a cabo es preciso resolver una serie de problemas técnicos, eliminando las diferencias de tamaño, posicionamiento, orientación o incluso distorsión espacial entre los estudios que se quieren combinar. Al proceso de establecer la concordancia espacial punto a punto entre las diferentes imágenes, de manera que sea posible la comparación directa entre ellas, se le denomina registro (figura 1).

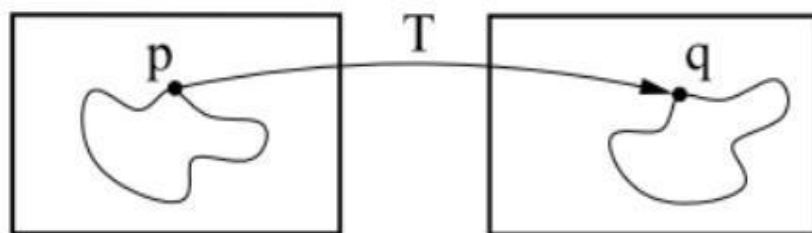


Figura 1. Registro de imágenes

El proceso de registro de imágenes se puede dividir en dos pasos principales:

1. Búsqueda de la transformación geométrica necesaria para poner las dos imágenes en concordancia y aplicación de esa transformación a uno de los estudios.
2. Visualización conjunta del resultado. Generalmente se emplea el término registro para referirse al primer paso, mientras que se denomina fusión a la segunda parte del proceso. Como paso previo a la explicación en detalle del proceso de registro, es necesario hacer ciertas acotaciones sobre el concepto de imagen. De aquí en adelante tendremos en cuenta que al hablar de imagen nos estamos refiriendo a datos en formato digital, siendo esto un requisito prácticamente imprescindible para poder realizar el proceso con el suficiente grado de exactitud. Estos datos se presentan en tres dimensiones (3D), por lo que una imagen es una matriz tridimensional que contiene en cada punto un valor, que tendrá diferente significado según la modalidad, pero que se representará en forma de intensidad de gris. A cada uno de esos puntos lo denominaremos vóxel ^[72].

Aproximación al registro de imágenes

Los criterios por los que se pueden clasificar los distintos tipos de registro de imágenes son muchos. Se emplean los términos intra-modalidad e inter-modalidad según se empleen estudios de la misma o diferentes modalidades, así como intra e inter-sujeto según provengan del mismo o de distintos pacientes. Siguiendo un esquema centrado en las aplicaciones finales del proceso ^[73], podemos dividir los métodos de registro de imágenes en:

- **Intra-modalidad, intra-sujeto:** en este caso se trata de alinear imágenes de la misma modalidad y el mismo sujeto adquiridas en distintos instantes de tiempo. Así, por ejemplo, se pueden estudiar los cambios longitudinales en un paciente debidos al tratamiento, variaciones debidas a la evolución de la enfermedad o comprobar el resultado de una intervención o procedimiento quirúrgico ^[74].

- **Intra-modalidad, inter-sujeto:** el empleo de este tipo de registro permite comparar imágenes de distintos sujetos y encontrar diferencias entre ellos. El procedimiento de análisis de imágenes PET y fMRI conocido como SPM (*Statistical Parametric Mapping*) ^[75] requiere este paso previo antes de comparar los estudios. La utilización de atlas de referencia para ayudar en la localización de estructuras requiere también este tipo de registro.
- **Inter-modalidad, intra-sujeto:** la utilización de estudios de distintas modalidades para el mismo sujeto abre la posibilidad de combinar la información proveniente de todas ellas. Así, la localización precisa que permiten modalidades anatómicas como la MRI o la CT puede complementarse con la información funcional de PET o SPECT.
- **Inter-modalidad, inter-sujeto:** este caso es el que menos aplicaciones prácticas presenta hasta el momento. Una de ellas podría ser el registro de imágenes de PET o SPECT con un atlas anatómico, pero hasta ahora las dificultades que entraña obstaculizan la obtención de buenos resultados.

Dimensionalidad:

Se refiere a las dimensiones de las imágenes a registrar estas pueden ser:

Dimensiones espaciales:

a. 2D/2D b. 2D/3D c. 3D/2D

Series temporales:

a. 2D/2D b. 2D/3D c. 3D/3D

Para el caso de registración 2D/2D el proceso se basa en alinear dos cortes tomográficos, para el caso 3D/3D se alinean dos conjuntos de cortes tomográficos. Comparando ambos casos se puede observar que la registración 2D/2D es menos compleja ya que requiere un menor número de parámetros como también el volumen de información a procesar es mucho menor.

Para el caso de registraci3n 2D/3D es cuando se desea alinear datos proyectivos con un volumen tomogr3fico, como por ejemplo una imagen de rayos x con una tomograf3a, ver figura 2. Las series temporales de im3genes se adquieren por varias razones, tales como el monitoreo del crecimiento de huesos en ni1os (intervalos de largo tiempo), monitoreo del crecimiento de un tumor (intervalo medio) y el monitoreo postoperatorio de cicatrizaciones (intervalo corto), o la observaci3n del paso de un bolo inyectado a trav3s del 3rbol vascular (intervalo ultra corto).

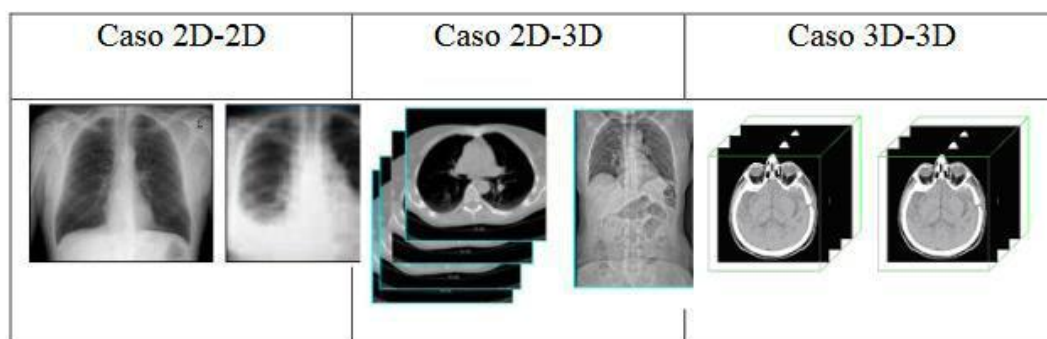


Figura 2. Dimensiones de las im3genes a registrar

Transformaciones geom3tricas y registro

Aplicar una transformaci3n geom3trica a una imagen consiste en modificar las coordenadas de sus v3xeles. De esta forma, cada punto se traslada a una nueva coordenada, y la imagen original queda modificada. Seg3n la transformaci3n que se emplee en el proceso, la deformaci3n ser3 mayor o menor. La transformaci3n que resulte adecuada depender3 del tipo de problema que se trate de resolver, con sus restricciones particulares. De esta forma se pueden clasificar en:

- Transformaciones r3gidas: son aqu3llas en las que se traslada y rota la imagen original. En tres dimensiones esto supone tres traslaciones y tres rotaciones posibles, por lo que tambi3n se denominan de 6 par3metros. Este tipo de transformaci3n es el que se requiere para registrar im3genes de la misma o distinta modalidad en el mismo paciente.
- Transformaciones r3gidas con escalado: se trata de un caso igual que el anterior, pero a1adiendo un escalado o *zoom*, ya sea global en toda la imagen, o diferente para cada una de

las dimensiones. En el primer caso se trata de una transformación de 7 parámetros, y en el segundo de 9.

- Transformaciones afines: la imagen transformada cumplirá como único requisito respecto a la original que las líneas paralelas sigan siéndolo una vez transformadas. Esto se representa mediante 12 parámetros. Al permitir más flexibilidad, este tipo de transformación se emplea en algunos casos para registro de imágenes de diferentes pacientes.
- Transformaciones de perspectiva: como su nombre indica, representan un cambio de perspectiva en la imagen, y se representan por 15 parámetros. El único requisito que cumplen es que las líneas rectas lo siguen siendo tras la transformación. Tienen pocas aplicaciones en el campo del registro de imágenes médicas, aunque sí en otros campos, como la teledetección.
- Transformaciones elásticas: al contrario que todas las anteriores, este tipo de transformaciones no son lineales, y permiten deformar elásticamente una imagen para que se parezca a la imagen de referencia. Su uso se está ampliando para modelar las diferencias entre sujetos, registrar estudios con un atlas de referencia o representar las modificaciones debidas al desplazamiento de los órganos durante la cirugía. La validación de los resultados resulta complicada, y existen aún pocas aplicaciones específicas en el campo de la medicina nuclear.

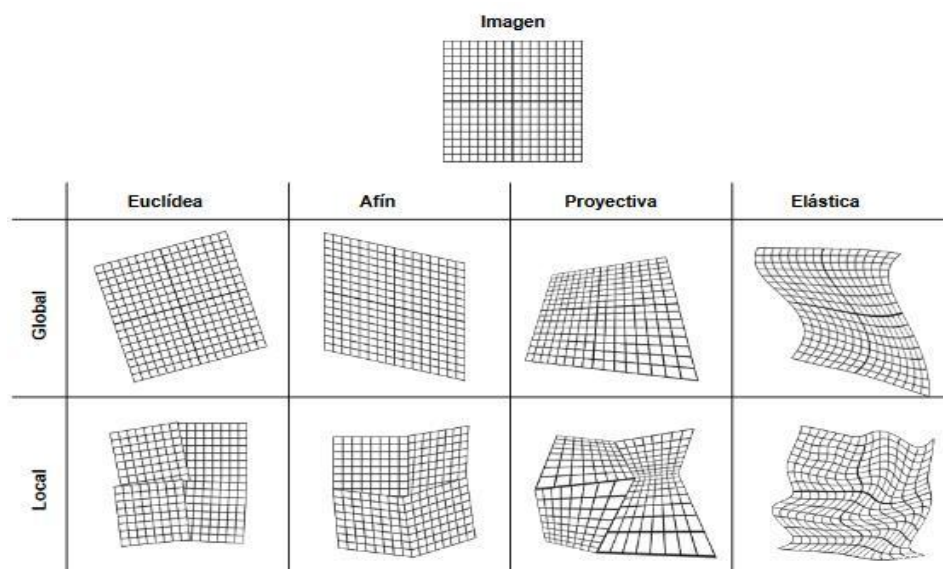


Figura 3. Tipos de transformación

Métodos de registro

El objetivo del proceso de registro es obtener la transformación geométrica que pone en concordancia una pareja imágenes. Aparte del tipo de transformación utilizada, de entre las enumeradas en el apartado anterior, otro factor importante es el método que se empleará para encontrar esta transformación. De acuerdo con su naturaleza se pueden clasificar en:

- Métodos de características equivalentes.
- Métodos basados en estructuras segmentadas de la imagen.
- Métodos volumétricos.

A continuación se explica el funcionamiento de cada uno de ellos.

1. Registro por características equivalentes

Estos métodos de registro se basan en localizar puntos equivalentes en cada una de las imágenes a registrar. A partir de sus coordenadas, que representan la misma posición en el paciente, se puede calcular la transformación que registrará los dos estudios. Según esos puntos se obtengan empleando marcadores artificiales o características anatómicas de las imágenes se distinguen dos grupos de métodos de registro.

1.1. Registro por medio de marcadores externos

Pertenecen a este grupo los métodos que hacen uso de dispositivos externos visibles en ambas imágenes. Los marcadores empleados pueden ser invasivos, como los marcos estereotácticos, o no invasivos, que se fijan temporalmente a la piel del paciente o tienen forma de moldes o máscaras. A manera de ejemplo, los marcos estéreo-tácticos definen un sistema de coordenadas tanto para la adquisición de la imagen como para el tratamiento quirúrgico posterior. Para colocarlos, se fija un anillo rígido al cráneo del paciente, sobre el que se sitúan marcadores adecuados para la modalidad de imagen. Durante la cirugía o la radioterapia, este anillo sirve también para situar el instrumental o el colimador respectivamente, de forma que se puedan guiar hasta los puntos localizados en coordenadas estéreo-tácticas. La rigidez de su estructura es una ventaja de cara a la exactitud del registro. Sus principales desventajas son su incomodidad y dificultad de uso, aparte de su elevado precio. Además los marcadores se encuentran a cierta distancia de la piel del paciente, por lo

que quedan fuera del campo de visión de muchas modalidades. Para el caso particular de MRI, pueden provocar distorsiones e inhomogeneidad en el campo magnético. Cualesquiera que sean los marcadores utilizados, se supone que permanecen fijos entre las distintas adquisiciones, o que se pueden recolocar en cada una de ellas con exactitud. Sin embargo, aquéllos que van fijados a la piel del paciente estarán sujetos a los movimientos de ésta, que pueden ser de varios milímetros. Los marcadores fijados a una impresión dental tienen mayor precisión, suponiendo que estén bien colocados y que el paciente tiene dientes sanos. Utilizando cualquiera de los marcadores descritos se obtienen imágenes con unos puntos claramente identificables, de forma manual o automática, a partir de cuya posición se puede calcular la transformación a aplicar ^[76, 77]. Este cálculo es lineal ^[78] y la localización de los marcadores suele tener poco error, por lo que es un método de registro muy preciso.

Otra de sus ventajas es que proporciona una medida del error del registro en cada marcador, lo que sirve para verificar la correcta selección de éstos, y proporciona una estimación del error global. Cuando se quieren comparar diferentes métodos de registro se suele utilizar una solución con marcadores como registro de referencia ^[79].

Una vez finalizado este proceso, se calcula automáticamente la transformación que registra las dos imágenes. Aunque este esquema de registro proporciona exactitud suficiente, su principal desventaja es la necesidad de preparar las adquisiciones de las imágenes para realizar el registro posteriormente. Es necesario que todos los estudios tengan los mismos marcadores colocados de la misma forma, lo que no siempre resulta posible si las adquisiciones se llevan a cabo en centros diferentes e incluso fechas distintas. Frente a este registro a priori hoy en día se prefieren aquellos métodos que supongan un procesado de las imágenes a posteriori, que resulta mucho más sencillo y permite utilizar todos los estudios disponibles del paciente sin necesidad de haber preparado su adquisición para registro. Todos los métodos de registro que se describen en adelante siguen ese esquema.

1.2 Registro por marcadores anatómicos

Este método sigue la idea del anterior de localizar puntos cuya situación en el espacio sea la misma para todas las imágenes a registrar, con la diferencia de que en vez de utilizar

marcadores añadidos externamente se usan estructuras o lugares anatómicos visibles en las modalidades a registrar. De esta forma se evitan parte de los inconvenientes señalados anteriormente, pero tiene sus propias desventajas. La principal es que mientras que la marca que deja en una imagen un marcador externo es clara y precisa, pues está diseñado para ser especialmente visible, la identificación de los marcadores anatómicos no siempre resulta fácil y repetible, y su selección se debe hacer manualmente. Es importante que los marcadores elegidos estén relacionados con la estructura anatómica que se desea estudiar. El empleo de este tipo de marcadores está limitado principalmente por la información anatómica suministrada por cada modalidad de imagen. Así en PET y SPECT no es fácil encontrar estructuras que reconocer inequívocamente en una imagen para utilizarlas como marcadores [80, 81]. La principal ventaja de este método es su sencillez, por lo que puede emplearse para realizar un rápido registro manual como paso previo a un refinamiento empleando alguno de los métodos automáticos que se describen más adelante. Como el método de cálculo de la transformación es el mismo que en el caso de marcadores externos [80] también se obtiene el error de registro en cada marcador.

1.3 Registro por ajuste de estructuras segmentadas

La necesaria interacción del usuario es el problema principal en el registro por marcadores anatómicos. Una extensión de este método consiste en emplear como marcadores estructuras extraídas automática o semi-automáticamente de las imágenes. Las fronteras o superficies en las imágenes médicas tienden a ser más distinguibles que los marcadores, y existen varios algoritmos de segmentación que pueden localizar esas superficies de alto contraste [82]. Esto es particularmente cierto para la superficie de la piel, ya que la interfase entre el tejido y el aire tiene un buen contraste en la mayoría de las modalidades de imagen. Si se segmentan superficies equivalentes en varias imágenes, se puede calcular el registro entre ellas haciendo coincidir las superficies segmentadas. El algoritmo más popular dentro de este tipo es el desarrollado por Pelizzari [83]. También se conoce como el de cabeza y sombrero (*head and hat*), y su funcionamiento es el siguiente: primero se identifican dos superficies equivalentes en las imágenes. La primera se obtiene de la imagen de mayor resolución (CT o RM) y se denomina cabeza, y la segunda, a partir de la otra imagen, sombrero. Los parámetros del registro se obtienen transformando iterativamente la superficie sombrero respecto a la

cabeza, hasta que se encuentra el mejor ajuste entre ellas. La medida de la validez de la solución es el cuadrado de la distancia de cada punto del sombrero al punto más cercano de la cabeza, en la dirección del centroide de ésta. La técnica utilizada para la optimización de la transformación es el método de Powell ^[84], que realiza una sucesión de optimizaciones unidimensionales. Este método ha sido una técnica popular de registro entre imágenes anatómicas y funcionales, si bien tiene dos defectos sustanciales: por una parte, la segmentación de superficies equivalentes presenta ciertas dificultades y falta de repetibilidad. Por otra, el algoritmo de Powell tiende a encontrar mínimos locales y detener la optimización sin haber hallado el mínimo global. Se puede encontrar un estudio más profundo sobre el registro por superficies en ^[85] Algunos autores han empleado este esquema para registrar no sólo imágenes de cerebro sino incluso de órganos internos ^[86, 87].

Cálculo del registro por características equivalentes

En los algoritmos de registro por características equivalentes se obtienen una serie de marcadores, ya sean externos o referencias anatómicas, a partir de los cuales se desea calcular la matriz de registro. Este paso se realiza siguiendo el método propuesto en ^[88], que se detalla a continuación.

Siendo,

$\{p_i\} \equiv$ coordenadas de los marcadores de la primera imagen

$\{p'_i\} \equiv$ coordenadas de los marcadores de la segunda imagen

$i = 1, 2, \dots, N$ (N parejas de marcadores)

Nuestro objetivo será encontrar la transformación que cumpla:

$$p'_i = M \cdot p_i$$

Partiendo de los puntos $\{p_i\}$ y $\{p'_i\}$, la transformación buscada cumplirá

$$p'_i = R \cdot p_i + T$$

donde R es una matriz de rotación 3×3 , y T un vector de traslación de 3×1 . Cada punto de la imagen destino se debe obtener rotando su punto correspondiente en la imagen original según R , y trasladándolo con T . Esta descomposición de la transformación en rotación y traslación independientes permitirá la resolución del problema. Para que la transformación sea solución óptima al problema hay que minimizar la siguiente expresión

$$\Sigma^2 = \sum_{i=0}^N \|p'_i - (R \cdot p_i + T)\|^2$$

Para separar la búsqueda de R y de T óptimas, se calculan los centros de masas de $\{p_i\}$ y $\{p'_i\}$, y se realiza un cambio de coordenadas de forma que para cada grupo de puntos el origen de coordenadas sea su centro de masas. El resultado son los puntos expresados respecto al nuevo sistema de coordenadas, $\{q_i\}$ y $\{q'_i\}$:

$$\begin{aligned} p &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N p_i \\ p' &= \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N p'_i \\ q_i &= p_i - p \\ q'_i &= p'_i - p' \end{aligned}$$

La transformación que existe ahora entre $\{q_i\}$ y $\{q'_i\}$ es únicamente la rotación, pues la traslación ha quedado eliminada con el cambio de coordenadas, por lo que ahora hay que minimizar

$$\Sigma^2 = \sum_{i=0}^N \|q'_i - R \cdot q_i\|^2 \quad (\text{Eq. 1})$$

El problema original queda reducido a dos partes:

$$\Sigma^2 \text{ en (Eq. 1).}$$

- Calcular $\hat{R}$ que minimice

- Obtener $\bar{T}$ como

$$\bar{T} = p' - \hat{R} \cdot p$$

Para poder resolver la minimización de la (Eq. 1), Arun propone un algoritmo basado en la descomposición de valores singulares (SVD) (14) de una matriz. Cualquier matriz A de $M \times N$ ($M \geq N$), se puede expresar como:

$$A = U \cdot \begin{bmatrix} \omega_1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & \omega_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \dots & \omega_N \end{bmatrix} \cdot V^t$$

donde U y V son ortogonales en el sentido de $U^t \cdot U = V^t \cdot V = I$, y ω_i son los valores singulares de A .

Los pasos del algoritmo son entonces los siguientes:

- Obtener $\{q_i\}$ y $\{q'_i\}$ a partir de $\{p_i\}$ y $\{p'_i\}$ y sus centroides p y p' .
- Calcular la matriz 3×3

$$H = \sum_{i=1}^N q_i \cdot q_i^{t \quad t \equiv \text{trasposición}}$$

- Calcular la SVD de H

$$H = U \Lambda V^t$$

• Calcular $X = VU^t$. Se demuestra que esta matriz es la que minimiza (Eq. 1). $\hat{R}$ se obtiene a partir de X dependiendo del valor de su determinante:

- $\det(X) = 1$. En este caso los puntos $\{q_i\}$ no son coplanares, y hay una única solución para la rotación, por lo que $\hat{R} = X$.
- $\det(X) = -1$. Los puntos $\{q_i\}$ son coplanares y la solución obtenida es una reflexión.

Uno de los valores singulares de H será prácticamente cero y basta con cambiar de signo la tercera columna de V (que se corresponde con el valor singular menor) y volver a calcular X . A partir del nuevo valor de X se obtiene $\hat{R} = X$.

Si en este segundo caso ninguno de los valores singulares de H es cero significa que el método no es adecuado para nuestro grupo de puntos. Esto puede suceder en un caso real, dado que el ruido hará que los puntos $\{q_i\}$ no estén relacionados por una rotación como en el caso ideal. Si los puntos son colineales, dos de los valores singulares o los tres serán iguales a cero, y habrá infinitas rotaciones posibles.

La última fase del proceso es obtener $\bar{T}$ como $\bar{T} = p' - \hat{R} \cdot p$. Una vez obtenida la transformación, se puede calcular la diferencia entre los puntos $\{p_i'\}$ reales y los $\{p_i''\}$ que se obtienen con $\bar{T}$ y $\hat{R}$, y así averiguar si alguno de los puntos proporcionados tiene un error ($\mathcal{E}$) alto respecto al que se obtiene al rotar su punto p_i homólogo. Eliminando esa pareja de puntos o pidiendo al usuario que lo vuelva a introducir se puede mejorar la exactitud de la solución.

$$p_i'' = \bar{T} + \hat{R} \cdot p_i \quad \mathcal{E} = p_i'' - p_i'$$

Registro por medidas volumétricas

Las diferentes imágenes médicas de una misma región del paciente se reconocen normalmente como similares, incluso para un ojo inexperto. Partiendo de esta idea, se puede plantear un enfoque distinto al desarrollado en los apartados anteriores, intentando hacer uso de la gran mayoría de los vóxeles, o incluso todos ellos, para registrar las imágenes, en vez de un pequeño grupo de características extraídas de éstas. La base de estos métodos es la presunción de que algún tipo de combinación aritmética de los vóxeles de las imágenes suministra una medida del parecido entre ellas, que alcanza un valor óptimo cuando las imágenes están alineadas. Con esta premisa se han desarrollado las técnicas que se describen a continuación.

1. Registro por minimización de diferencias de intensidad

La medida de similitud más sencilla entre dos imágenes es la suma de diferencias de intensidad al cuadrado. Para obtenerla basta con recorrer cada pareja de vóxeles, calcular la diferencia de intensidad entre ambos e ir sumando el cuadrado de ésta. La suma total será

mínima, cero en el caso ideal, cuando ambas imágenes estén registradas. La principal limitación de este método es que presupone que las dos imágenes presentan un contraste similar para estructuras equivalentes. Esta premisa se cumple en el caso de estudios de la misma modalidad, y con ligeras modificaciones en el esquema en que se basaba el algoritmo de registro del *software* SPM (Statistical Parametric Mapping) [5, 88]. También se ha empleado para modalidades diferentes, pre-procesando previamente las imágenes para conseguir que sean semejantes en intensidad

[89, 90].

2. Registro por correlación cruzada de los valores de intensidad

La correlación cruzada de dos funciones se utiliza frecuentemente en procesamiento de señal como medida de su parecido. La transformación que registran las dos señales sería la que proporciona el mayor coeficiente de correlación. La correlación es menos restrictiva que la suma de cuadrados de las diferencias de intensidad, ya que asume únicamente que existe una relación lineal entre las intensidades de las dos imágenes. A partir de esta idea varios autores han propuesto algoritmos para encontrar la transformación que permita establecer el mejor coeficiente de correlación.

[91, 92]

Aunque se ha aplicado con éxito al registro intra e intermodalidad las variaciones en la intensidad media de la imagen y el ruido provocan que estos algoritmos no sean muy estables.

3. Registro por minimización del coeficiente de variación de las relaciones de intensidad

Roger Woods [93] desarrolló un algoritmo de registro relacionado con la correlación cruzada, pero que incorpora una importante modificación. La idea es la siguiente: si dos imágenes están alineadas con precisión, el valor de un vóxel en una de ellas está relacionado con el correspondiente en la otra por un factor multiplicativo R . Esto es lo mismo que afirmar que los vóxeles similares en una imagen representan un mismo tejido, por lo que los correspondientes en la otra deben tener también valores semejantes. En la práctica el algoritmo consiste en seleccionar un número de valores de intensidad o *bins* del histograma. Este esquema de registro fue implementado en un programa (disponible en Internet) denominado AIR (Automated Registration Algorithm), y ha sido ampliamente utilizado por la comunidad

científica. Cuando las dos imágenes pertenecen a la misma modalidad, habrá un único valor de R para toda la imagen, independiente de la intensidad de los puntos. El problema aparece cuando se trata de registrar imágenes de diferentes modalidades. En particular, AIR está desarrollado para registrar imágenes MRI con PET. En la imagen de resonancia, Woods parte de la premisa de que intensidades de vóxel similares corresponden con el mismo tipo de tejido. Esa presunción es suficientemente válida siempre que la imagen tenga la imagen segmentada de forma que solamente contenga información de interés, y los vóxeles pertenecientes a otros tejidos valgan cero. Este paso previo implica una interacción por parte del usuario que supone la principal desventaja del método. Pese a ello, ha sido método de referencia durante mucho tiempo para el registro de MRI, PET y SPECT intra e intermodalidad, pero no funciona con otras modalidades.

4. Registro por técnicas basadas en la teoría de la información

Los métodos de registro explicados hasta ahora son aplicables siempre con ciertas restricciones o para ciertas modalidades. Sin embargo, el ideal de cualquiera de ellos sería poder calcular la transformación que registre cualquier pareja de imágenes, independientemente de su contenido. Los métodos basados en la teoría de la información son hasta el momento los que mejor consiguen este objetivo. Se podría decir que tratan de registrar las imágenes de la misma forma que lo hace un experto: tratando de conseguir que los dos estudios en conjunto ofrezcan más información que cada uno de ellos por separado. Las aproximaciones al registro explicadas hasta ahora asumían cierta relación entre los niveles de gris de las imágenes. Los conceptos relacionados con la teoría de la información, como la entropía conjunta o la información mutua, aparecen en el campo del registro de imágenes como evolución de esta idea, pero son mucho más generales. Miden la dependencia estadística entre dos variables aleatorias, o lo que es lo mismo la cantidad de información que una variable contiene sobre otra ^[94]. Estos métodos ^[95, 96] se han aplicado con éxito a imágenes intra e intermodalidad, y aunque sus principios parezcan demasiado generales han demostrado muy buenos resultados en el registro de imágenes semejantes o completamente diferentes. Para explicar cómo estos métodos miden la dependencia entre dos variables es necesario emplear el concepto de entropía. La entropía de una variable aleatoria $\mathbf{A}$ da

información sobre la incertidumbre acerca de ella. Su expresión matemática es:

$$H(A) = -\sum_a p_A(a) \cdot \log_2 p_A(a)$$

A : variable aleatoria

a : valores que toma la variable A

$P_A(a)$: probabilidad del valor a .

La entropía es un concepto relacionado con la incertidumbre sobre el valor de una variable aleatoria y el desorden de su función de distribución de probabilidad. Si la variable a puede tomar una serie de valores con mayor probabilidad que otros, la incertidumbre de conocerla será baja, y su entropía también. Sin embargo si todos sus posibles valores fuesen equiprobables habría alta incertidumbre sobre su valor, por lo que la entropía sería alta. Para emplear este concepto en el registro de imágenes, es necesario definir la entropía conjunta de dos variables $H(A, B)$. Será más fácil de entender utilizando el histograma conjunto de las dos imágenes, que es un gráfico en el que se representan los valores de gris de cada imagen en cada eje. Para cada nivel de intensidad a de la imagen A y b de la imagen B , se representa el número de coincidencias en las que un vóxel de A tiene intensidad a y uno de B intensidad b . Si un punto (a, b) del histograma conjunto es oscuro, quiere decir que hay pocas coincidencias de valores (a, b) , mientras que si es brillante quiere decir que hay muchas.

Aunque visualmente resulta difícil apreciar las variaciones en el histograma, la entropía proporciona una medida fiable del efecto, por lo que sirve para saber lo bien registradas que están las dos imágenes. A partir de estos conceptos de entropía se define la información mutua (MI) de dos variables aleatorias A y B como (figura 4):

$$MI(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B)$$

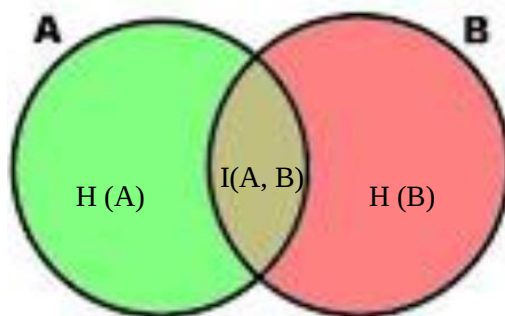


Figura 4. Representación de Información mutua mediante diagrama de Ven

Su interpretación es la cantidad de información que ofrecen A y B en conjunto. Cuando dos imágenes no están bien registradas su MI será menor que cuando sí lo están, pues aportan más información conjunta cuando las estructuras coinciden. Por lo tanto mediante la maximización de la información mutua se conseguirá el registro de las imágenes. Aunque la entropía conjunta se ha empleado para el registro de imágenes, la información mutua es una medida más estable, por lo que se ha generalizado su uso para el registro inter-modalidad. Incluso en el caso de imágenes de la misma modalidad, se ha propuesto la maximización de la información conjunta como mejor herramienta de registro ^[97]. También se han desarrollado mejoras como la información mutua normalizada ^[98], que resulta más estable cuando las regiones del paciente presentes en cada estudio no coinciden totalmente, o métodos que incluyen otro tipo de características presentes en las imágenes, como por ejemplo los bordes ^[99]. Actualmente los algoritmos de registro basados en la maximización de la información mutua han demostrado claramente su buen funcionamiento para el registro de imágenes PET y SPECT dentro de la misma modalidad y con otras modalidades, incluso para estudios realizados en animales de laboratorio ^[100]. Este tipo de algoritmos debería ser la elección de preferencia dentro del campo de la medicina nuclear.

Cálculo del registro por maximización de información mutua

En este apartado se profundiza la forma de realizar la implementación práctica del registro por maximización de información mutua. La entropía conjunta de dos variables se define a partir de su distribución de probabilidad conjunta $p_{AB}(a, b)$ como:

$$H(A, B) = - \sum_{a, b} p_{AB}(a, b) \cdot \log_2 p_{AB}(a, b)$$

Para entender mejor el significado de la información mutua, se emplea también la entropía condicional $H(A | B)$, que mide la incertidumbre en el valor de la variable A suponiendo el conocimiento previo de B : $H(A | B) = - \sum_{a, b} p_{AB}(a, b) \cdot \log_2 p_{A|B}(a | b)$ $H(A | B)$ será cero en el caso de que en conocimiento de B pueda predecir exactamente el valor de A . A partir de estos conceptos se puede definir una medida de la cantidad de la reducción de

incertidumbre de una variable A que da el conocimiento de otra B . Esta medida es la información mutua que se expresa como:

$$MI(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) = H(A) - H(A \text{ Y } B) = H(B) - H(B \text{ Y } A)$$

Considerando ahora dos imágenes A y B , y la transformación T que se aplica a una de ellas, cuando T sea tal que las dos imágenes estén registradas $MI(A, B)$ deberá ser máxima. Cuando A y B no están registradas el conocimiento de A no ayuda a predecir B , por lo que $H(B \text{ Y } A)$ es alta y por lo tanto $MI(A, B)$ es baja. Sin embargo cuando A y B están registradas A ayuda a predecir B (y viceversa), $H(A \text{ Y } B)$ es mínima y $MI(A, B)$ máxima. El cálculo de $MI(A, B)$ en la práctica cuando A y B son dos imágenes requiere conocer $H(A)$, $H(B)$ y $H(A, B)$. El histograma conjunto de ambas se corresponde con la distribución $p_{AB}(A, B)$, y a partir de él se puede calcular fácilmente $H(A, B)$. De la misma forma, las distribuciones de probabilidades marginales de A y B serán simplemente los histogramas de cada una, y a partir de ellos se obtendrán $H(A)$ y $H(B)$.

Al implementar en la práctica el registro por maximización de la información mutua es necesario resolver una serie de problemas de cálculo y optimización. Diferentes autores han adoptado distintas estrategias empleando el concepto de MI ^[95, 96]. Aquí se desarrollará el esquema seguido en ^[96]. Los pasos clave de la aplicación de MI al registro de imágenes son:

- Cálculo del histograma conjunto y los marginales.
- Optimización de la función $MI(A, B)$.

Cálculo de histogramas

Sean dos imágenes que se desea registrar: F será la que se transforma y R la imagen de referencia. Siendo $f(s)$ la intensidad de F en el punto $s(x, y, z)$, $r(Ta(s))$ es la de la imagen R en el punto que resulta de transformar s con Ta (transformación geométrica T que depende de los parámetros a). Para construir el histograma se recorren los puntos de la imagen F y se busca para cada uno el valor correspondiente en R . En general la coordenada resultante de transformar un punto s de la imagen F no coincidirá con una posición exacta dentro de la

rejilla de puntos de R , por lo que habrá que interpolar para calcular el valor de r ($Ta(s)$). Las estrategias comunes de interpolación son vecino más próximo e interpolación trilineal. La primera no da la exactitud suficiente para obtener un buen registro, mientras que la segunda crea nuevos valores de intensidad que no estaban presentes en la imagen R original, lo que repercute negativamente en la optimización de la información mutua. Esto es así porque en cada iteración se modifica ligeramente Ta , lo que producirá valores diferentes de intensidad en los puntos $Ta(s)$ de la imagen R , y consecuentemente cambios en el distribución de probabilidad en esa imagen pR , a. Para evitar este problema se utiliza una distribución por interpolación trilineal de volumen parcial al actualizar cada par $(s, Ta(s))$ del histograma conjunto. Este método consiste en repartir la aportación al histograma conjunto del punto $Ta(s)$ entre los puntos de alrededor en la imagen R utilizando los pesos de la interpolación trilineal. De esta forma el histograma cambia suavemente con las modificaciones de a .

Empleando la interpolación de volumen parcial descrita se calcula el histograma conjunto y a partir de éste los marginales:

$$p_{FR}(f, r) = \frac{h_{\alpha}(f, r)}{\sum_{f, r} h_{\alpha}(f, r)}$$

$$p_{F, \alpha}(f) = \sum_r p_{FR, \alpha}(f, r)$$

$$p_{R, \alpha}(r) = \sum_f p_{FR, \alpha}(f, r)$$

$h_{\alpha}(f, r)$: histograma conjunto de F y R . El valor de MI que se debe optimizar es entonces:

$$MI(\alpha) = \sum_{f, r} p_{FR, \alpha}(f, r) \cdot \log_2 \frac{p_{FR, \alpha}(f, r)}{p_{F, \alpha}(f)p_{R, \alpha}(r)}$$

Optimización de la información conjunta

Para obtener la transformación que registra las imágenes F y R se debe optimizar el valor $MI(a)$. Para conseguirlo se van probando valores de los parámetros a calculando para

cada juego de parámetros el valor $MI(a)$ hasta alcanzar el máximo. Para este proceso de optimización se pueden emplear diferentes algoritmos ^[84], aunque Powell o Simplex han demostrado una convergencia rápida y precisa. La velocidad de la optimización se puede mejorar siguiendo un esquema multi-resolución. Debido a que en cada paso del proceso iterativo se debe calcular el histograma conjunto de las dos imágenes, reducir el número de puntos de cálculo incrementa sustancialmente la velocidad del proceso, lo que se consigue fácilmente sub-muestreando la imagen F . Se puede comenzar por un sub-muestreo alto hasta optimizar el valor de $MI(a)$, aumentando entonces el número de puntos empleados y comenzando de nuevo el proceso, pero esta vez introduciendo como parámetros iniciales los resultantes de la fase anterior. Este método disminuye además la posibilidad de que el proceso quede estancado en un mínimo local.

Visualización del resultado del registro. Fusión

Una vez completado el proceso de registro empleando cualquiera de los métodos descritos hasta ahora, el siguiente paso consiste en la visualización conjunta de las dos imágenes simultáneamente. Existen diversas formas de realizar este proceso, describiéndose a continuación algunas de ellas.

1. Visor lado a lado

La forma más sencilla de aprovechar las posibilidades que ofrecen dos estudios registrados es emplear dos visores triplanares, que muestran los cortes axial, sagital y coronal simultánea-mente, sincronizados entre sí. De esta forma cuando se navega por una de las imágenes la otra se desplaza al mismo punto. Este método resulta útil pues muestra cada imagen por separado con todas sus características. Resulta también adecuado para validar la exactitud del registro.

2. Fusión en color

Cuando se realiza una fusión en color, uno de los estudios, generalmente el anatómico, aporta la información de brillo de la imagen final, mientras que la otra proporciona el tono al color resultante. Esta segunda imagen suele ser un estudio funcional. Resulta muy adecuado para visualizar conjuntamente estudios anatómicos de MRI y funcionales de PET/SPECT.

3. Fusión por solapamiento

En este caso se presentan superpuestos parte de un estudio y parte de otro, como si se desplazase una solapa sobre ellos. De esta forma se puede comprobar con exactitud la correspondencia de las estructuras anatómicas de cara a validar el resultado del registro. Es un procedimiento de fusión adecuado para todas las modalidades de imagen.

4. Fusión por segmentación de estructuras

En este caso, se seleccionan previamente los rangos de intensidad que se van a emplear de cada una de las imágenes originales, creando entonces el estudio fundido. El resultado varía completamente dependiendo de esa selección y de la modalidad de las imágenes, pudiendo obtener combinaciones. La necesidad de pre-procesar las imágenes, en función del resultado deseado, hace que este método no sea de aplicación a cualquier tipo de estudios.

Aplicaciones del registro de imágenes

1. Seguimiento de la evolución de una enfermedad

Gracias a las técnicas de registro se pueden comparar estudios de un mismo paciente a lo largo del tiempo. Una vez registradas las imágenes, se puede cuantificar esa diferencia e incluso referenciarla a un estudio anatómico. Así, por ejemplo, se realiza la cuantificación de las diferencias entre estudios ictales e inter-ictales con SPECT en pacientes epilépticos. El registro de ambas imágenes permite cuantificar la diferencia y localizar mejor el foco

epiléptico ^[101]. En este caso, nos encontramos ante un registro rígido, intra-sujeto e intra-modalidad para las imágenes SPECT, e inter-modalidad con la MRI si también se usa esta última.

2. Combinación de información anatómica y funcional

Los datos obtenidos de estudios PET o SPECT proporcionan información funcional, pero pueden no mostrar las estructuras que permitirían localizar esos datos respecto a la anatomía del paciente. El registro de estas modalidades con CT o MRI aporta una plantilla anatómica que mejora la posible interpretación de los datos funcionales. Un ejemplo de esta aplicación es el diagnóstico de tejido cardíaco no viable utilizando PET-FDG y MRI. Los estudios anatómicos de MRI proporcionan en este caso una base estructural en la que observar posibles patologías, y sobre la que planificar medidas terapéuticas de revascularización miocárdica. A su vez la combinación de ambos estudios permite localizar la información funcional del PET sobre la anatomía de la MRI. Este es un caso de registro rígido (traslaciones y rotaciones entre las imágenes), intra-sujeto e inter-modalidad. Los métodos automáticos de registro, basados en maximización de la información mutua, han demostrado su funcionamiento para el registro de modalidades anatómicas (CT y MRI) con estudios PET de diferentes trazadores ^[100].

3. Oncología y radioterapia

La localización sobre estudios estructurales de MRI o CT de la información funcional proporcionada por el PET puede ser de interés en oncología. En el caso de imágenes cerebrales, el registro rígido ha demostrado ser apropiado, ya que la caja craneal evita desplazamientos del cerebro entre adquisiciones ^[103 -105]. En otras partes del cuerpo también ha crecido el número de aplicaciones ^[73], aunque aparecen dificultades relacionadas con la colocación del paciente en cada dispositivo de adquisición. Así, en el caso de imagen de tórax, la distinta posición de los brazos en PET y CT puede implicar la necesidad de emplear algoritmos de registro elástico para corregirla ^[106]. En radioterapia también resulta útil mejorar la localización de un tumor en el CT mediante PET o MRI ^[107,108].

6.4. Creación de atlas

Los programas de cuantificación de diferencias entre estudios mediante técnicas estadísticas como SPM emplean una plantilla de referencia para registrar cada paciente con ella. De esta forma, se pueden luego comparar los datos de todos los pacientes en el análisis estadístico. A este proceso de registro se le suele llamar normalización, y supone una transformación elástica para ajustar cada paciente a la plantilla con suficiente exactitud. Un registro rígido o incluso afín no conseguiría una coincidencia suficiente entre los pacientes. En el caso de animales de laboratorio también se puede construir una plantilla con la que registrar posteriormente cada uno de los estudios ^[109], demostrando que, frente al caso de estudios de humanos, en este tipo de animales es suficiente un registro rígido para conseguir coincidencia espacial, dada la mayor semejanza morfológica entre los sujetos.

Recientemente se han introducido sistemas de adquisición que combinan el PET con otras modalidades anatómicas. Existen ya dispositivos comerciales de CT/PET ^[110], y de MRI/PET para animales de laboratorio. ^[111] Con ellos se solventa la falta de localización anatómica de la imagen PET, evitando el tratamiento posterior que supone el registro.

Capítulo 4

Materiales y métodos

Se reclutaron 502 pacientes que acudieron en forma consecutiva al Centro Médico Quanta, en la ciudad de Curitiba, Brasil, a la realización de SPECT cardíaco (o IPM), durante período comprendido septiembre de 2013 a enero de 2014. Del total, se seleccionaron 16 pacientes a quienes se realizaron ambos estudios, es decir, SPECT cardíaco y ATC; a 7 de ellos se les había practicado con anterioridad angiografía coronaria por tomografía computarizada (ATC); y a 11 pacientes se les practicó ATC posterior a la realización de SPECT cardíaco. Ambas modalidades de estudios (ATC y SPECT cardíaco) fueron realizadas a cada paciente con un período que oscilaba entre las 2 y las 4 semanas. Se tomaron las imágenes de un grupo de 3 pacientes con hallazgos representativos de enfermedad coronaria para la realización del presente estudio.

Todos los pacientes poseían indicaciones clínicas precisas de su médico cardiólogo tratante y accedieron a sus respectivos estudios previo consentimiento informado.

Protocolo de adquisición IPM:

Los estudios de SPECT cardíaco fueron llevados a cabo en la unidad de Medicina Nuclear, a través de un equipo de gamma cámara de doble cabezal, marca Phillips, sincronizado con la onda R del electrocardiograma, mediante órbitas no circulares obteniendo 64 proyecciones en 180° de rotación desde la posición de 45° oblicua anterior derecha hasta 45° oblicua posterior izquierda según lo contemplan los protocolos ampliamente descritos al respecto.

En la metodología implementada, se adoptó el protocolo de 1 día: esfuerzo – reposo. Para la adquisición de imágenes durante el período de estrés se realizó prueba de esfuerzo mediante protocolo de Bruce. Se administró Tecnecio-99m-sestamibi durante el esfuerzo máximo a dosis de 8 mCi. Luego de 45 minutos se adquirieron las imágenes durante un período de 16 minutos. Posteriormente, 4 horas después se administró una nueva dosis de 24 mCi de Tecnecio-99-sestamibi, con el objeto de adquirir las imágenes de reposo. Para ello se llevó cada paciente nuevamente a la gamma cámara, 45 a 60 minutos luego de la administración del radiofármaco. Se obtuvo el sinograma de cada paciente para su posterior procesamiento.

Protocolo de adquisición ATC:

Las imágenes de ATC fueron adquiridas mediante un tomógrafo multi-corte de 128 detectores, marca Phillips con técnica helicoidal y sincronizada con la onda R del electrocardiograma, según el protocolo habitual. Se empleó una diferencia de potencial de 120 kVp y corriente del tubo 300-700 mAs, empleando sistema de modulación de dosis durante el ciclo cardíaco 40% - 80% del ciclo cardíaco para limitar la dosis de radiación. Velocidad de giro del gantry 0,35 seg; Colimación del detector 0,625 mm.

Se administró 100 ml de contraste yodado endovenoso a una velocidad de infusión de 5 ml/min, previa suspensión de movimientos respiratorios por 9 a 12 segundos, y frecuencia cardíaca menor a 65 latidos por minuto, utilizando como pre-medicación nitratos (5 mg) vía sublingual y betabloqueantes vía oral (metoprolol 50 mg). Parámetros de la imagen: matriz 512 x 512; grosor de corte 0,6 a 0,75 mm; campo de visión 25 mm (ver figura 6).



Figura 6. Posicionamiento de un paciente para realización de angio-tomografía coronaria

Procesamiento de las Imágenes:

Como ha sido mencionado, las imágenes fueron adquiridas en forma sincronizada con el electrocardiograma. Esto permite conocer la fase del ciclo cardíaco a la que corresponden, es decir, sístole o diástole. Este hecho reviste gran importancia para la evaluación de las dimensiones, volúmenes y fracción de eyección para ambos métodos, en caso de que así de requiriese; En particular para las imágenes de tomografía, permite la adecuada visualización de las arterias coronarias, pues es durante la diástole cuando mejor perfundida se encuentran. Los protocolos convencionales suponen la realización de SPECT cardíaco durante esfuerzo y durante el reposo. Sin embargo existe la tendencia a usar sólo las imágenes durante el período de estrés, en particular si éstas no muestran anormalidad, con el objeto de reducir la dosis del radiofármaco y de tiempo de realización del estudio. Esto permiten la detección de isquemia inducible durante el esfuerzo. Para efectos del presente estudio las imágenes a registrar se adquirieron durante el esfuerzo dado que representa la fase del estudio con la mayor cantidad de información de interés.

Las imágenes crudas correspondientes a cada uno de los estudios (IPM y ATC) fueron revisadas considerando su idoneidad técnica para su posterior procesamiento. Los sinogramas de las imágenes SPECT producto de la adquisición inicial fueron utilizados en estación de trabajo Xeleris-6400 para la obtención de imágenes en el plano axial.

Las imágenes originales consistieron en conjunto de datos crudos de la adquisición y el sinograma SPECT, cuya matriz es de 64 x 64, grosor de corte 6,4 mm, tamaño de pixel 6,4 mm, tal como lo muestra la figura 7.



Figura 7. Data cruda a) y b) sinograma de imagen SPECT de un paciente.

Se obtuvo un conjunto de imágenes en proyección axial (en relación al paciente) con matrices de características similares a las previas a través de la estación de trabajo Xeleris-6400, para producir a posteriori imágenes tomográficas en diferentes proyecciones a través del uso de Osirix^R. Figura 8.

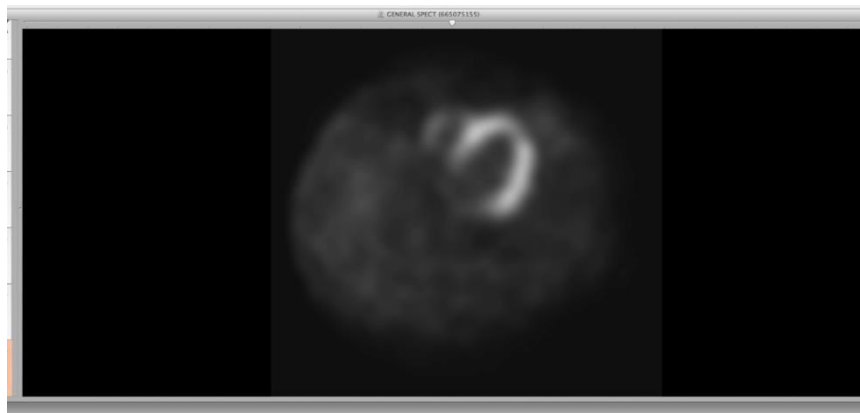


Figura 8. Imagen SPECT plano axial desplegada en Osirix^R

De igual manera se partió desde las imágenes originales axiales de tomografía que mostraban como cuya matriz presentaba como características 512 x 512, grosor de corte 0,68 mm y tamaño de pixel 0,3608/0,3608. Figura 9.



Figura 9. Imagen ATC plano axial desplegada en Osirix^R

Una vez obtenidos ambos grupos de imágenes, IPM y ATC, en el plano axial, fueron procesados mediante una estación de trabajo Osirix^R v4.1.2. La aproximación básica consistió en identificar el ventrículo izquierdo en el conjunto de imágenes y proceder al despliegue en las proyecciones cardíacas estandarizadas, a saber: eje horizontal 4 cámaras, eje vertical 2 cámaras y eje corto, necesarias para la evaluación de cada segmento miocárdico según el modelo de 17 segmentos. El despliegue de las proyecciones ortogonales, eje horizontal 4 cámaras y eje vertical 2 cámaras permitió la adecuada orientación del eje corto, propósito fundamental de la reconstrucción, ya que son estas las que en lo sucesivo se utilizarían para el registro de los dos grupo de imágenes, dadas sus características de relativa sencillez para un adecuado alineamiento entre ambos.

Para que el registro se llevara a cabo en las mejores condiciones posibles se preservó el grosor de corte de la imagen original, como parámetro esencial ya que permite la conservación de las relaciones existentes entre el tamaño del pixel, el tamaño de la matriz y el número de cortes, ver figura 10.

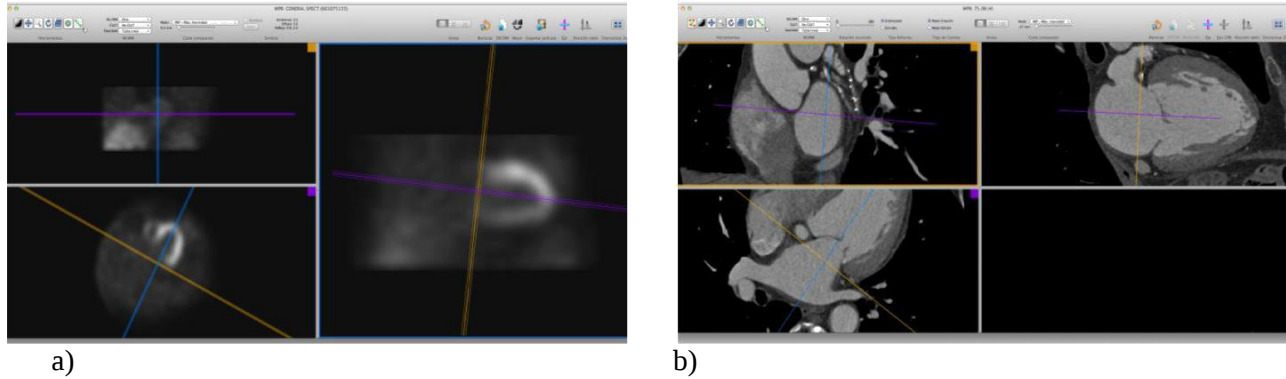


Figura 10. Imágenes SPECT y ATC orientadas en los 3 planos cardiacos con Osirix^R. a) imágenes SPECT, b) imágenes ATC

Se obtiene como resultado una vista del plano denominado eje corto, que permitirá el registro de ambas imágenes, SPECT y ATC. Figura 11.

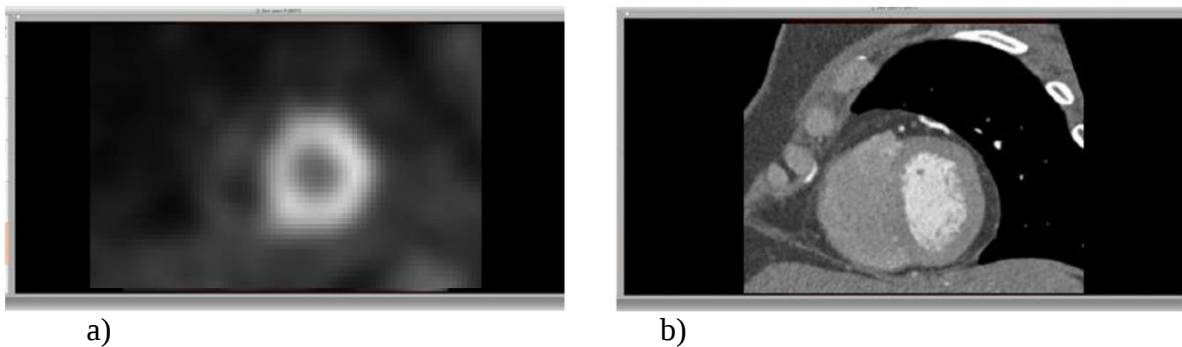


Figura 11. Imágenes SPECT y ATC orientadas en el plano eje corto con Osirix^R. a) imágenes SPECT, b) imágenes ATC

Tanto las imágenes de SPECT como ATC en el eje corto requirieron de la cuidadosa atención y conservación de las relaciones existentes entre grosor de corte, tamaño de pixel y número de cortes, a fin preservar los requerimientos mínimos de escala para llevar a cabo el registro en los mejores términos. Para tal fin se realizó un conjunto de pruebas con Osirix^R suministrando varias opciones de datos de entrada según el caso, tanto para SPECT como para ATC. Ver cuadro 1 y 2.

Cuadro 1. Parámetros de entrada y salida de Imágenes SPECT con Osirix^R

Imagen	SliceThickness (Ent)	SliceThickness (Sal)	PixelSpacing	Matriz (entrada)	Matriz (salida)	NumbOfSlices
STR transv- Gen Spect	N/A	6.4	6.4000\6.4000	64 x 64	64 x 64	32
Osirix Mod SPECT 1	6,4	6.4	0.6981/0.6981	64x64	391 x 956	32
Osirix Mod SPECT 2	3.2	6.4	0.5331/0.5331	512 x 512	512 x 512	32
Osirix Mod SPECT 3	6,4	6.4	0.5331/0.5331	512 x 512	512 x 512	32
Osirix Mod SPECT 4	6,4	6.4	3.1400/3.1400	512 x 512	128 x 128	16
Osirix Mod SPECT 5	6,4	6.4	4.1810/4.1810	64 x 64	96 x 239	32
Osirix Mod SPECT 6	6,4	6.4	1.0450/1.0450	64 x 64	385 x 956	16
Osirix Mod SPECT 7	6,4	6.4	0.7861/0.7861	512 x 512	512 x 512	16

Cuadro 1. Parámetros de entrada y salida de Imágenes ATC con Osirix^R

Imagen	SliceThickness (Ent)	SliceThickness (Sal)	PixelSpacing	Matriz (entrada)	Matriz (salida)	NumbOfSlices
ATC datos crudos/Axial	N/A	0.68	0.3417/0.3417	512 x 512	512 x 512	315
Osirix Mod ATC 1	0.68	0.68	0.2624/0.2624	512 x 512	702 x 1785	16
Osirix Mod ATC 2	0.68	0.68	0.4900/0.4900	512 x 512	377 x 956	32
Osirix Mod ATC 3	3.42	0,68	0.4680/0.4680	512 x 512	394 x 956	31
Osirix Mod ATC 4	0.68	0.68	0.4790/0.4790	512 x 512	385 x 956	142
Osirix Mod ATC 5	3.42	0,68	0.3680/0.3680	512 x 512	512 x 512	33
Osirix Mod ATC 6	0.68	0.68	0.2400/0.2400	768 x 768	768 x 768	161
Osirix Mod ATC 7	0.68	0.68	0.3680/0.3680	512 x 512	512 x 512	151

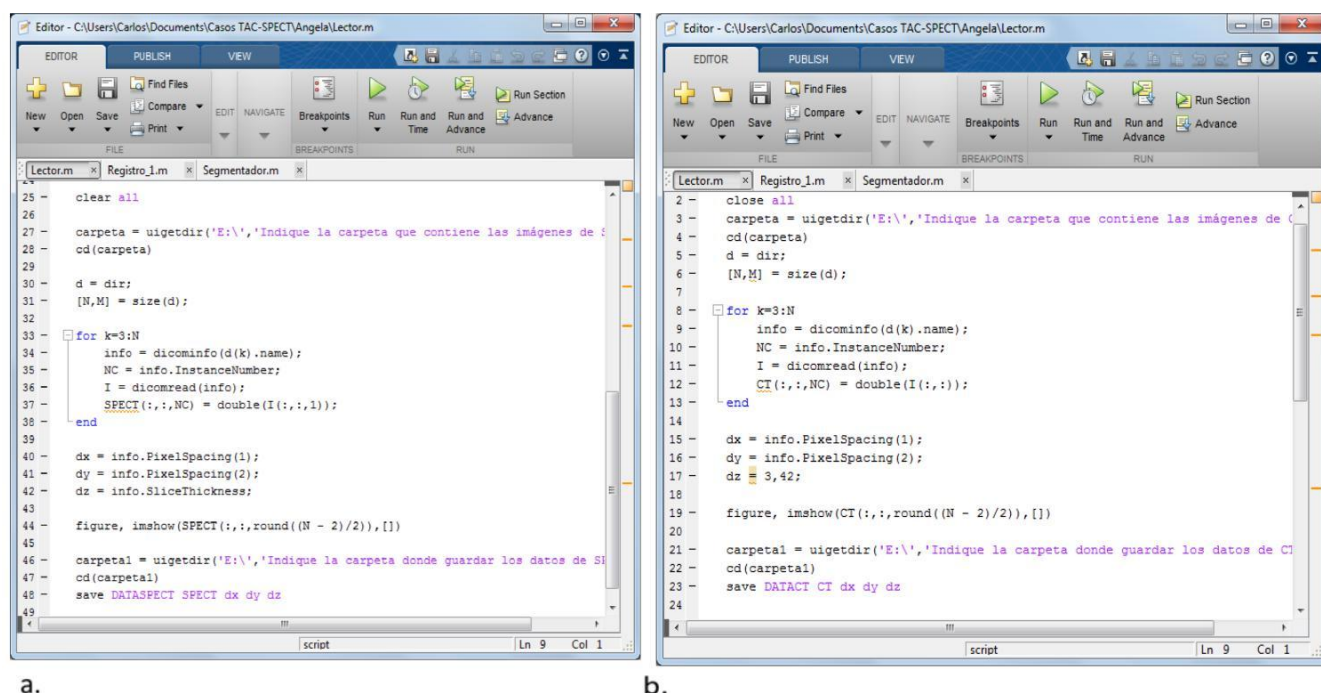
En forma iterativa se probaron cada una de las opciones de salida ofrecidas por Osirix^R para cada grupo de imágenes y luego de múltiples ensayos se escogió aquella cuyos parámetros se ajustaran fundamentalmente a las necesidades del escalado de ambas imágenes.

Para el caso de las imágenes SPECT se escogió “Osirix Mod SPECT 4” porque conserva el grosor de corte y tamaño del pixel en armonía con las dimensiones generales de la imagen. De igual manera, para las imágenes de ATC se escogió “Osirix Mod ATC 5”, por razones similares.

Posteriormente al procesado, de ambas series de imágenes (SPECT y ATC) se procedió a trabajar con las herramientas de Matlab^R con el objetivo de establecer el registro.

Una vez logrado el conjunto de imágenes en eje corto, procedemos a clasificar, ordenar y compilar en forma seriada, utilizando para ello un programa “*Lector.m*” diseñado para tal fin, en ambiente Matlab^R, a la vez que nos permite acceder a información básica a través de su directorio.

La figura 5 muestra parte de este proceso.



La figura 5 muestra la rutina empleada para la lectura de la información concerniente a imágenes ATC a) y SPECT b).

Al finalizar la rutina, el programa “*Lector.m*” muestra un corte de ambas imágenes como a continuación (Figura 6).

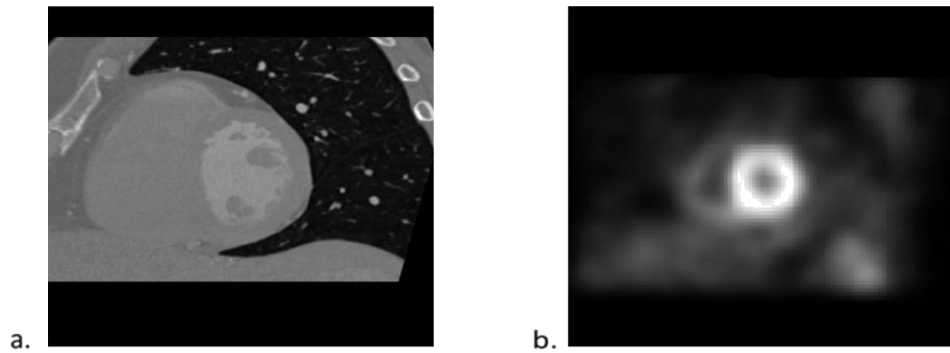


Figura 6. Cortes de imagen de ATC a) y SPECT b)

Antes de proceder al registro ambos grupos de imágenes fueron sometidos a un proceso de optimización y rearreglo de sus respectivas configuraciones y medidas. Para ello se recurrió a la herramienta de Matlab^R “*imreconfig*”, la cual permite la creación de un optimizador basado en método gradiente descendente, con parámetros predeterminados de parada (iteraciones y número de muestras) para posibilitar el registro. También la herramienta “*imref3d*” fue de utilidad para la reorientación y alineamiento de los ejes coordenados de ambas imágenes como paso previo. Para realizar el registro de ambas imágenes se utilizó información mutua (MI), disponiendo de la herramienta de Matlab^R llamada “*imregister*”. El tipo de transformación usada fue ‘*similarity*’, en ella se contempla rotación, traslación y escalado.

El diseño de un programa “*Registro_1.m*” fue de gran ayuda tanto para el registro (usando información mutua) y la selección del tipo de transformación a utilizar. (Figura 7).

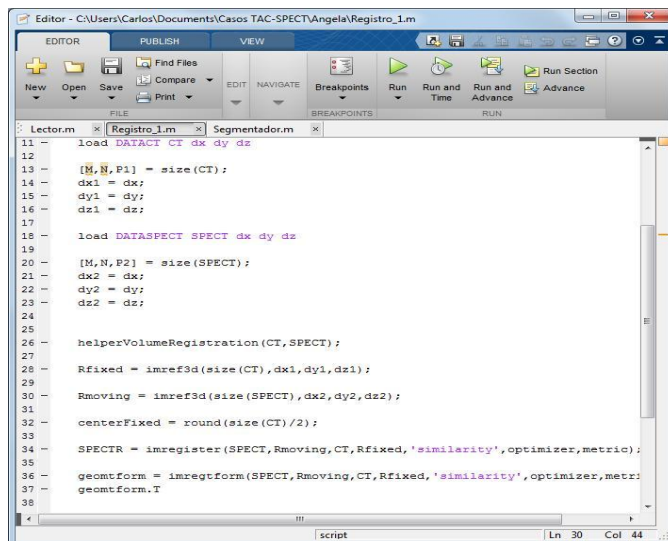
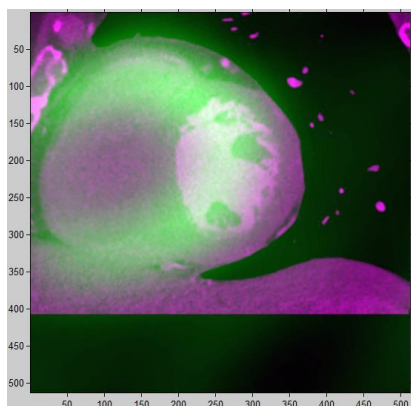


Figura 7. Programa “*Registro_1.m*” diseñado para el registro de imágenes SPECT y ATC.

Inicialmente se procedió a realizar el registro con las imágenes sin segmentar. Los resultados muestran un alineamiento poco satisfactorio. En las figuras 8, 9 y 10 se muestran los resultados.



a.

1.0680	-0.3057	-0.8112	0
0.3536	1.3288	-0.0351	0
0.7914	-0.1813	1.1104	0
-217.5292	-61.5866	51.9272	1.0000

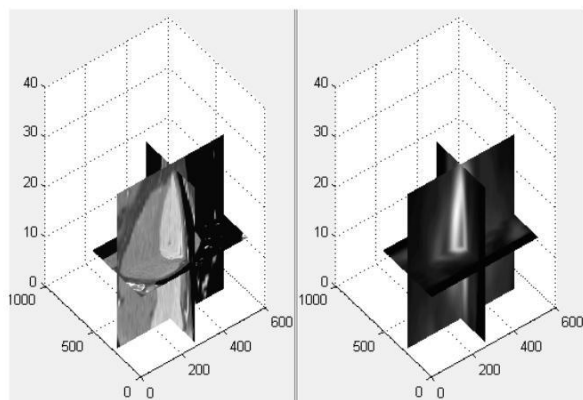
b.

Figura 8.

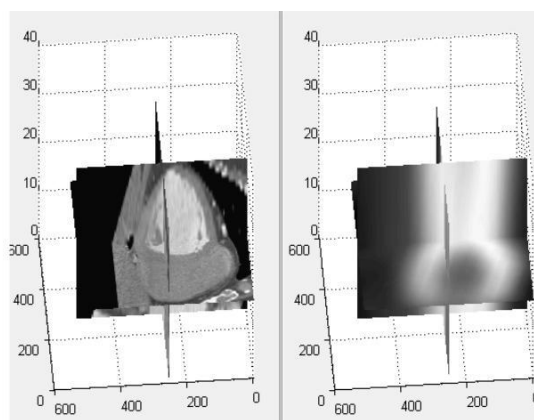
a) Muestra registro con escasa alineación de imagen SPECT y ATC sin segmentar.

b) Matriz de la Transformación aplicada

Figura 9. Imágenes tridimensionales de ATC y SPECT. a) Imágenes sin segmentar. b) Registro de imágenes ATC y SPECT sin segmentar.



a.



b.

En un nuevo ensayo se segmentaron ambas imágenes manualmente usando la herramienta “roipoly” de Matlab^R, y posteriormente K-means, mediante un programa al que se denominó “Segmentador” del que se dan más detalles en la sección Anexos. (Figura 11).

Sucesivamente se realiza la binarización de las imágenes produciendo una máscara de foma manual usando el comando “roypoly” de Matlab^R para ambos grupos de ATC e IPM, y

luego segmentar ambas imágenes mediante el método K-means [115, 116, 117]. Para ello se diseñó un programa en ambiente Matlab^R al que denominamos “Segmentador.m” y mediante el cual de forma interactiva se genera máscara binaria e introducen los índices requeridos correspondientes a los centroides para la adecuada segmentación (ver anexos).

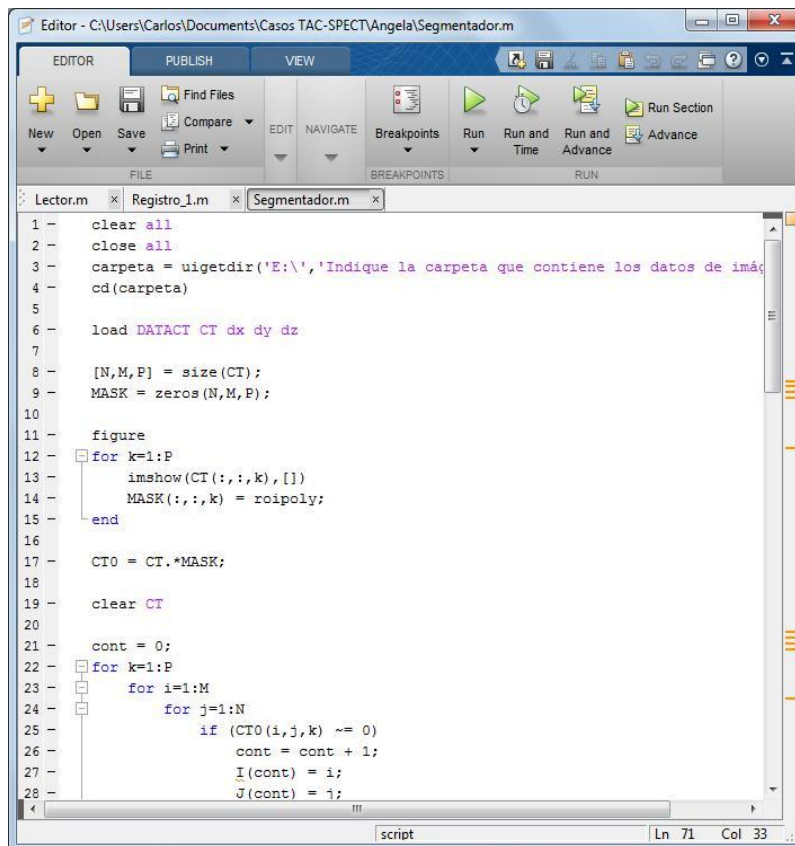
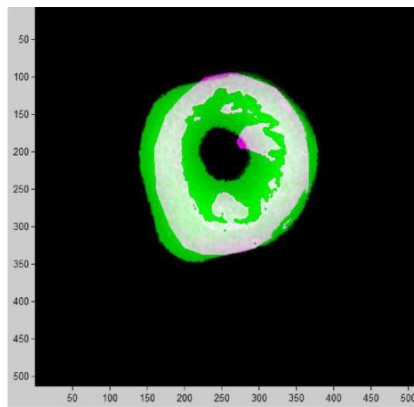
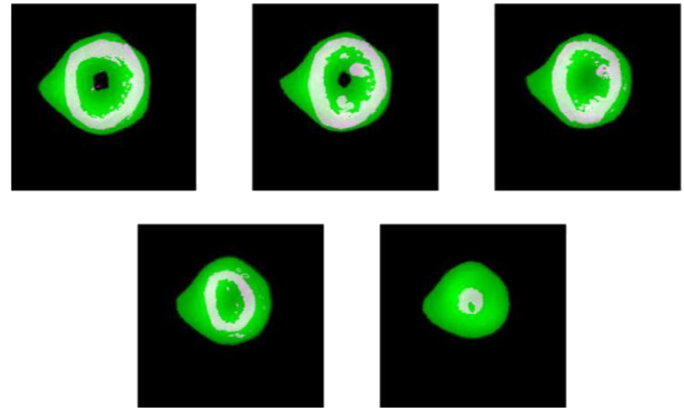


Figura10. Programa “Segmentador” utilizado para la segmentación de ATC y SPECT.

El resultado, luego de la segmentación (ambas imágenes) y nuevo registro muestra en la figura 11, en donde aunque se aprecia una mejor calidad de registro la imagen de SPECT ocupa en buena medida la región interior de la imagen.



a.



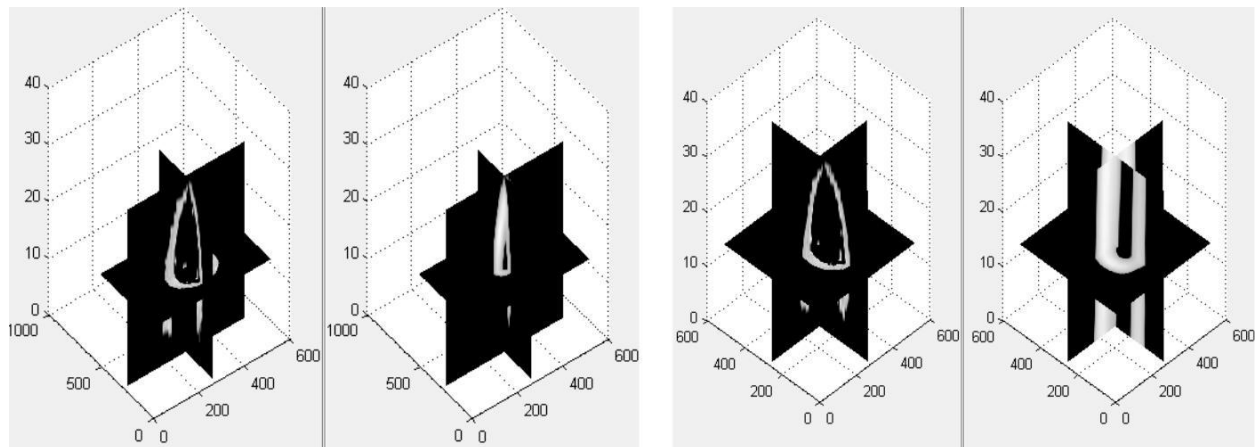
1.0806 -0.1986 -0.1565 0

0.2301 1.0570 0.2477 0

0.1047 -0.2737 1.0704 0

-118.9659 -20.5444 -118.7597 1.0000

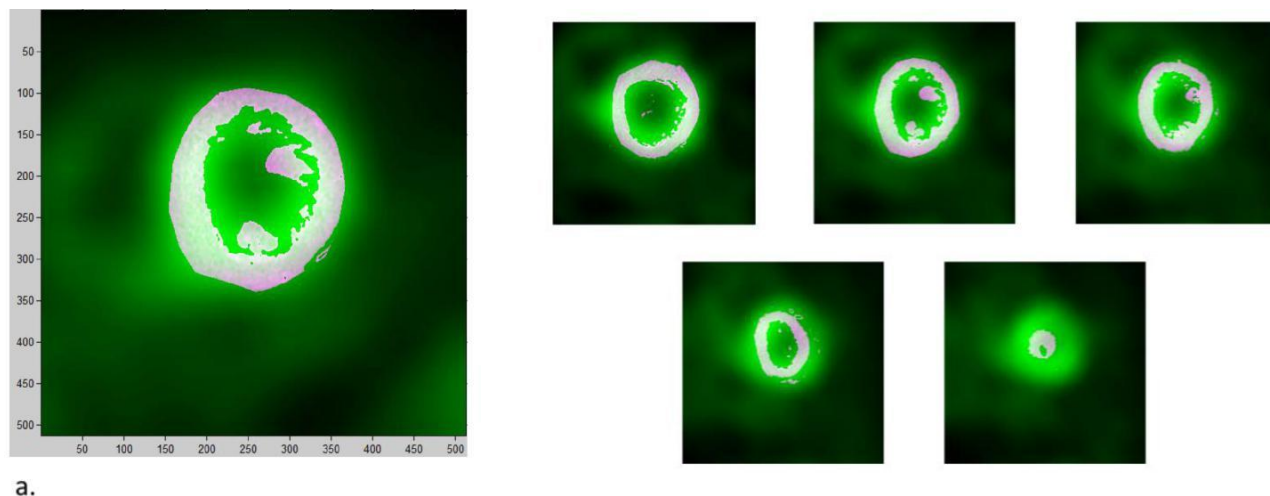
b.



c.

Figura 11. a) Cortes de imágenes de ATC y SPECT segmentadas y posteriormente registradas, b) Matriz de transformación. c) Imágenes tridimensionales, a la izquierda segmentadas ATC y SPECT; a la derecha registradas.

Por último se realizó nuevo registro, esta vez segmentando la imagen de tomografía, mientras la imagen de SPECT permanecía sin segmentar. En esta ocasión el proceso de registro fue superior. Ver figura 12.



a.

1.0836 0.0721 -0.1598 0

-0.0200 1.0447 0.3361 0

0.1742 -0.3289 1.0326 0 -

94.3701 -49.3306 -132.0605 1.0000

b.

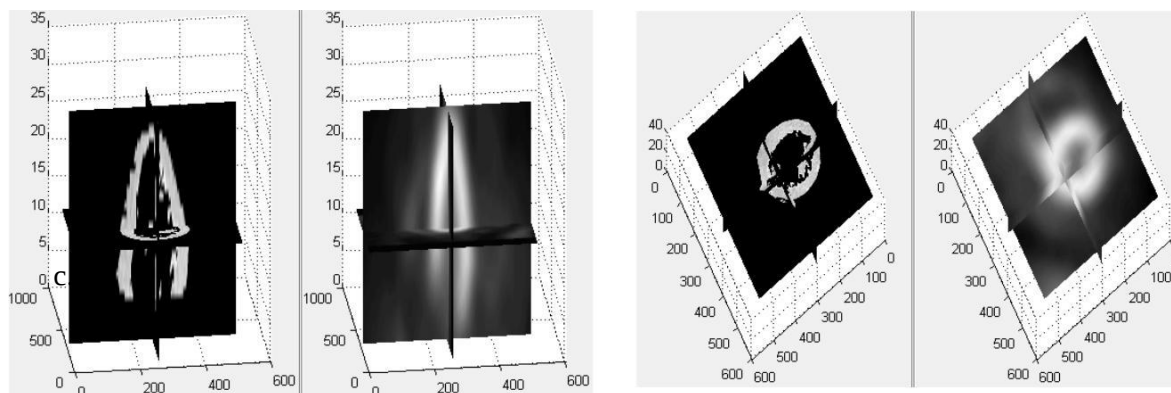


Figura 12. a) Cortes de imágenes de ATC segmentada y SPECT sin segmentar y posteriormente registradas, b) Matriz de transformación. c) Imágenes tridimensionales, a la izquierda segmentadas ATC y SPECT; a la derecha registradas.

Sin embargo, aun cuando las imágenes resultantes del proceso en el que se realiza el registro de SPECT sin segmentar, sobre la ATC segmentada, mostraron los mejores resultados, cuando se trata de imágenes SPECT con elevado contenido de ruido de fondo o con captación importante del radio-fármaco por parte de órganos vecinos, (vísceras abdominales), se debe practicar su segmentación, a fin de mejorar el registro.

Para realizar la fusión de la imagen de perfusión (SPECT) registrada sobre la ATC segmentada, y la imagen de ATC exhibiendo los vasos coronarios, se invoca a esta última desde el código de registro, para posteriormente mostrar los cortes tomográficos. Es a este grupo de imágenes desplegadas, al que se observará la relación existente entre la anatomía coronaria (y sus posibles lesiones) y el patrón de perfusión miocárdico, con el fin de dar validez clínica al sistema propuesto en esta tesis.

Los defectos de perfusión pueden ser mostrados a través de las propiedades de la matriz RGB asignando colores diferentes para la descripción del estado de perfusión sanguínea de cada uno de los segmentos miocárdicos. Para ello se atribuyó el máximo del 100% a la región miocárdica con el mayor valor de pixel, normalizando el resto de los valores, a fin de establecer una escala, que permita la descripción visual del estado de perfusión. Dicha escala consta de 4 niveles, dados por el color mostrado sobre cada segmento de miocardio, a saber: azul, defecto de perfusión leve (50 a 70% del máximo valor del pixel), verde, defecto moderado (30 a 49%), rojo, defecto severo de perfusión severo (0 a 29%). Por defecto, aquellas zonas con perfusión normal, es decir, aquellas cuyo valor de intensidad del pixel se ubica entre 71 a 100%, muestran un mapa en escala de grises.

Capítulo 5

Resultados y discusión

Mediante el proceso de fusión como se indicara en líneas anteriores, entre las imágenes de SPECT registradas como móviles sobre la imagen de tomografía segmentada (o fija), y la imagen de tomografía original, en la que se aprecian los vasos coronarios, se obtuvieron y analizaron un conjunto de imágenes correspondientes a 3 pacientes con conocida o sospechada enfermedad coronaria, a manera de ilustrar y dar validez clínica a los resultados obtenidos en el diseño e implementación del propuesto sistema semi- automatizado para el co-registro de imágenes de angio-tomografía coronaria y tomografía por emisión de fotón único en la evaluación conjunta de la anatomía coronaria y perfusión miocárdica.

A continuación, se muestran las imágenes del paciente AC en donde podemos observar buena concordancia entre las representaciones tridimensionales registradas de SPECT y ATC. También se muestra el corte tomográfico y la matriz de transformación, que nos muestran buena alineación entre ambas imágenes. Ver figura 13.

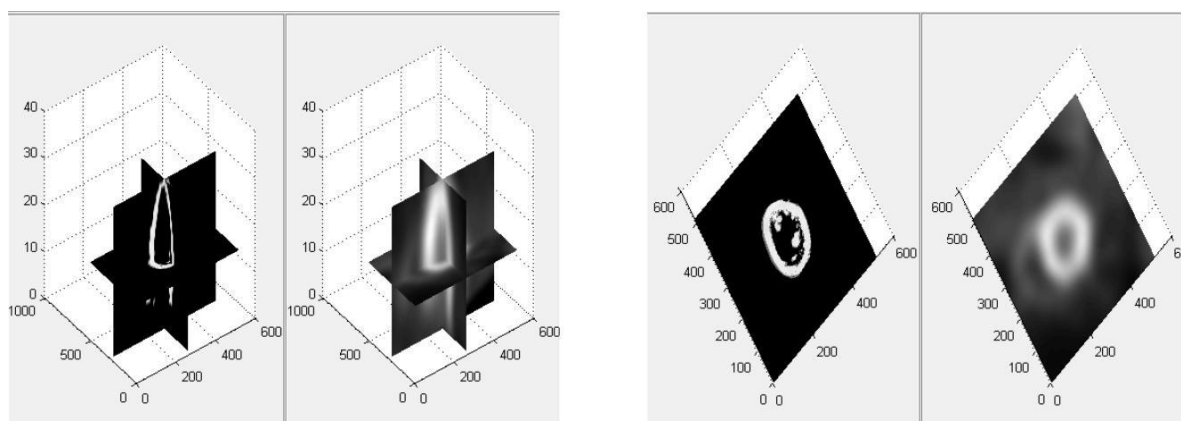
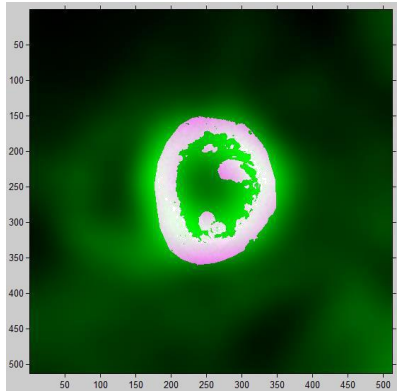


Figura 13. Imágenes de ATC segmentada y SPECT sin segmentar registradas en representación tridimensional.



a	1.0347	0.2932	0.0352	0	b
	-0.2904	0.9871	0.3146	0	
	0.0535	-0.3120	1.0284	0	
	-37.0535	-75.1243	-155.0927	1.0000	

Figura 14. a) Par de imágenes en corte tomográfico de dos dimensiones de SPECT y ATC registradas, b) Matriz de transformación

Como se puede observar en los cortes sucesivos desde el ápex hasta la base del corazón en el plano de eje corto, las imágenes tomográficas muestran captación normal en todos los segmentos miocárdicos, dada la presencia del color que por defecto se muestra (mapa de grises) para tejido miocárdico sin defectos de perfusión. Los colores azul y verde en los bordes de la imagen, por demás escasos, no corresponden a un patrón de ischemia o territorio vascular en particular, de manera que no se puede considerar la existencia de defectos de perfusión. Los vasos coronarios evaluados, arteria descendente anterior, coronaria derecha y arteria circunfleja no presentan lesiones ateroscleróticas. Ver figura 15.

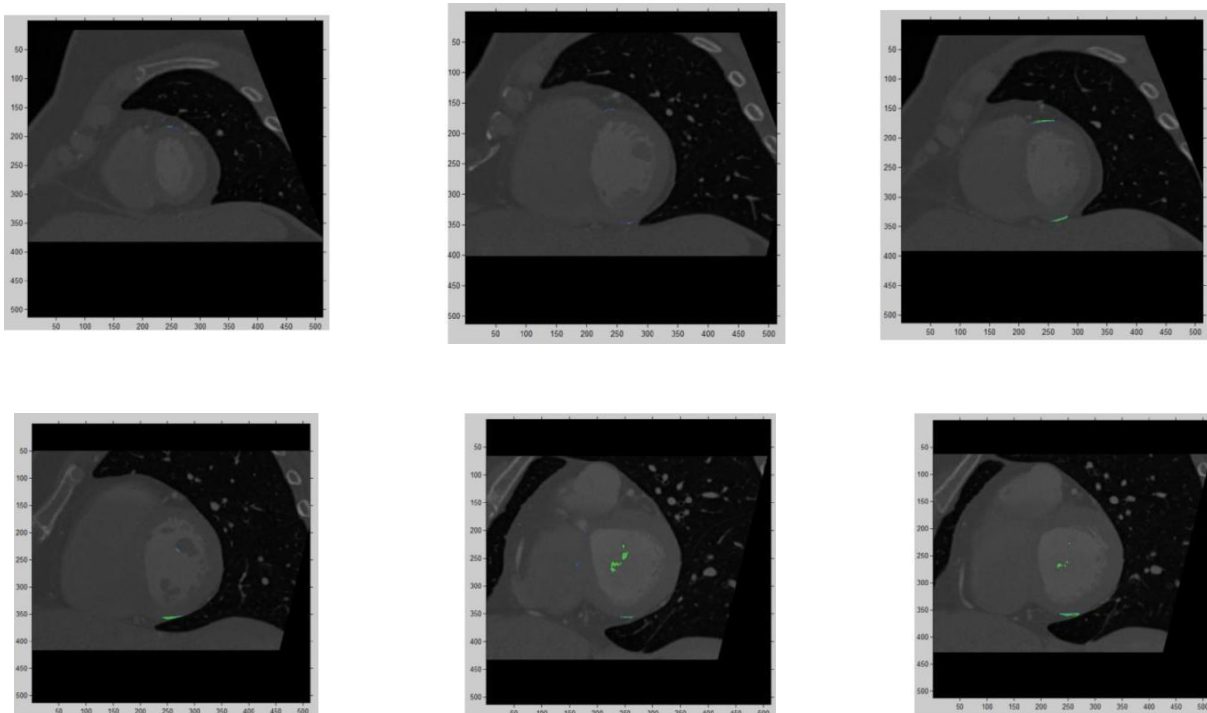


Figura 15. Cortes tomográficos de paciente AC en el que no se aprecian lesiones coronarias ni defectos de perfusión

La combinación de ambos métodos en un paciente con sospecha de enfermedad coronaria y probabilidad pre-test intermedia es de gran utilidad en la demostración anatómica y funcional de la ausencia de enfermedad.

Las imágenes correspondientes al paciente SL muestran adecuado re-escalamiento y registro entre SPECT sin segmentar y ATC segmentada, en la representación tridimensional, así como también en la representación de un corte donde se muestra el resultado del registro en dos dimensiones. (figura 16).

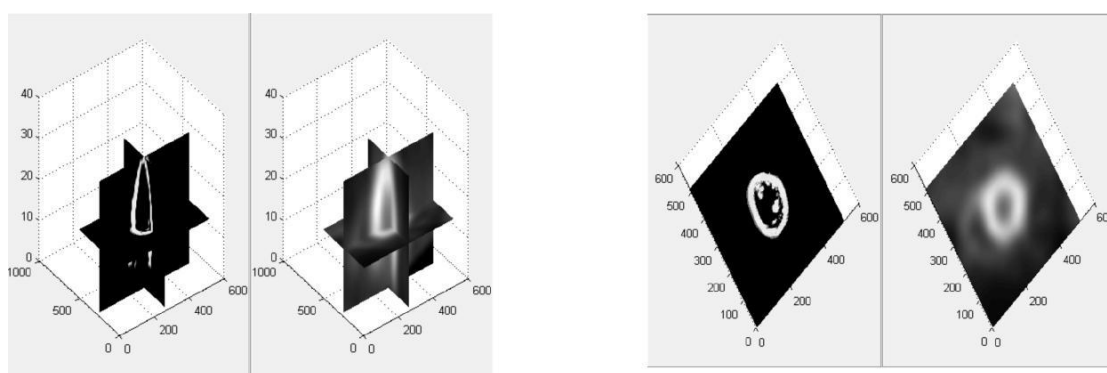
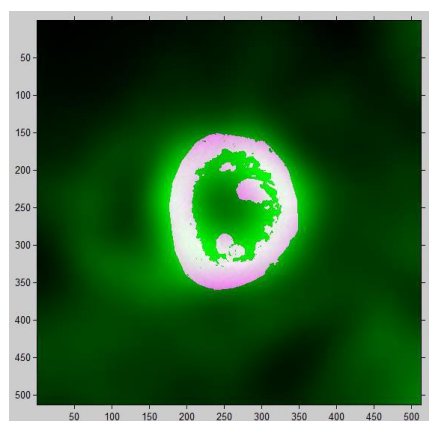


Figura 16. Imágenes de ATC segmentada y SPECT sin segmentar registradas en representación tridimensional.

De igual manera se aprecia buena coincidencia entre las imágenes de SPECT y ATC en el corte tomográfico de dos dimensiones. La matriz de transformación muestra sus mayores cambios en relación a la traslación, mientras que en lo relativo a la rotación exhibe valores cercanos a la unidad. Ver figura 17.



a

1.0731	-0.0848	0.2038	0
0.0732	1.0910	0.0688	0
-0.2083	-0.0537	1.0743	0
-133.6376	-109.6758	-55.2840	1.0000

b

Figura 17. a) Par de imágenes en corte tomográfico de dos dimensiones de SPECT y ATC registradas, b) Matriz de transformación.

Las imágenes tomográficas fusionadas muestran defectos de perfusión leve y moderada en regiones de pared anterior, sin embargo se puede apreciar que la anatomía coronaria se encuentra conservada, dada la ausencia de lesiones coronarias a lo largo del trayecto del vaso, lo que indica muy probablemente la existencia de defecto de atenuación en seguramente en relación con la glándula mamaria izquierda, que hubiesen sugerido enfermedad coronaria sin el correlato anatómico que nos suministra la ATC en la imagen fusión. Ver figura 18.

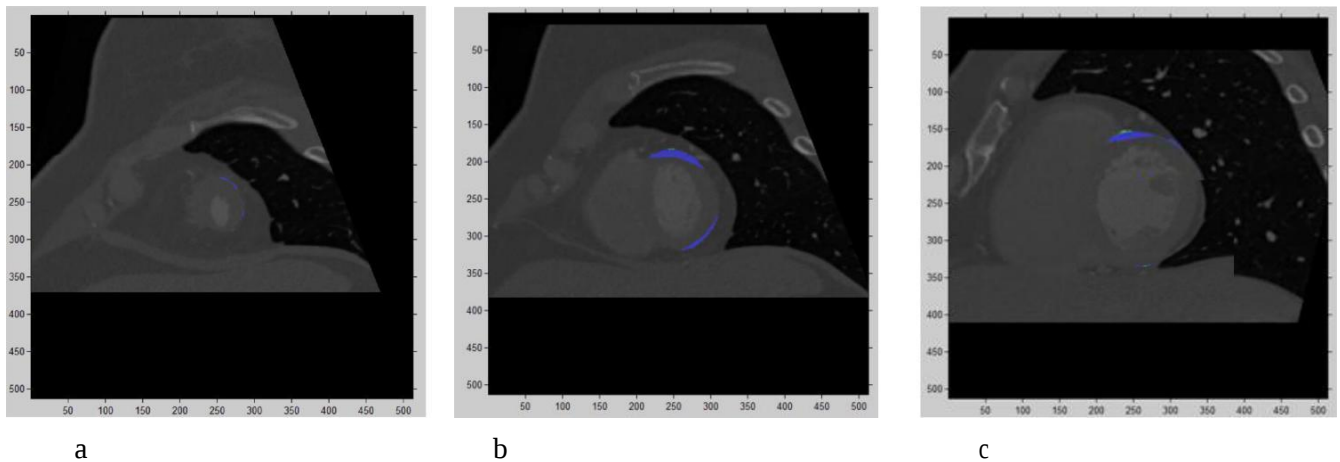
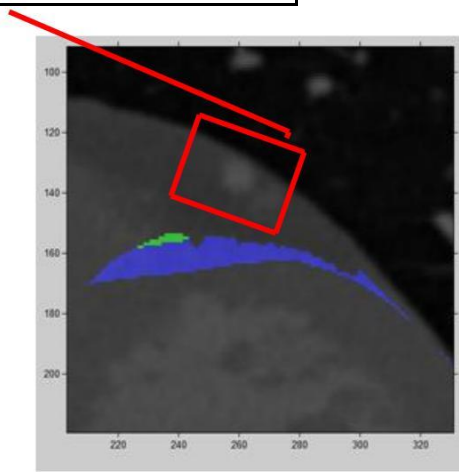


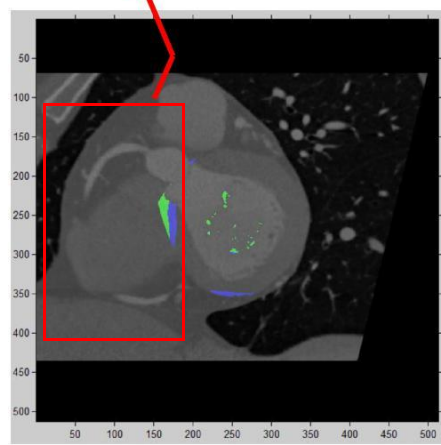
Figura 18. Cortes tomográficos de paciente AC en el que no se aprecian defectos de perfusión fundamentalmente en pared anterior a), b) y c). Arteria descendente anterior, diagonales sin lesiones d), Arteria coronaria derecha sin lesiones e).

Arteria Descendente anterior



d

Arteria coronaria derecha



e

Las siguientes imágenes pertenecen al paciente JS. En ellas se puede observar buena concordancia entre las representaciones tridimensionales registradas de SPECT y ATC ambas segmentadas (figura 19). Dada la presencia de captación del radio-fármaco por vísceras intra-abdominales (vesícula biliar) se requirió de la segmentación de la imagen SPECT. La figura 20 muestra el corte tomográfico y la matriz de transformación, que nos muestran buena alineación entre ambas imágenes.

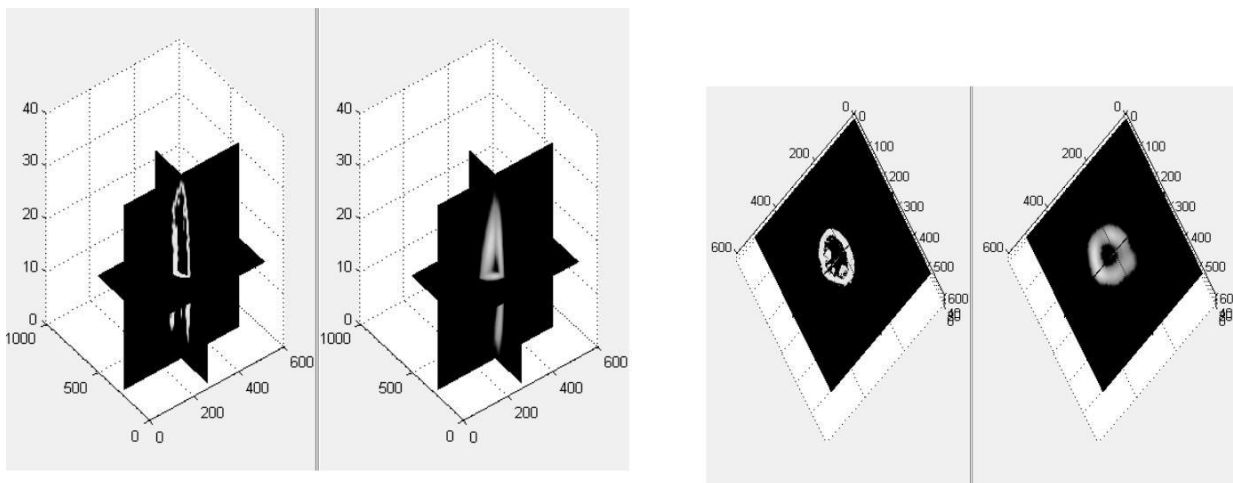
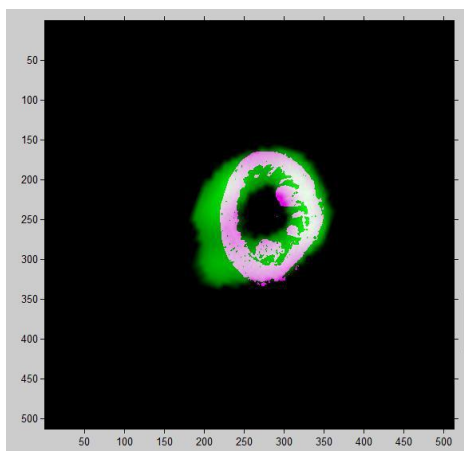


Figura 19. Imágenes de ATC y SPECT ambas segmentadas y registradas en representación tridimensional.



a

0.8837	0.3219	-0.2917	0
-0.2556	0.9199	0.2410	0
0.3513	-0.1406	0.9091	0
-24.4417	-127.3211	11.7089	1.0000

b

Figura 20. a) Par de imágenes en corte tomográfico de dos dimensiones de SPECT y ATC registradas, b) Matriz de transformación.

Las imágenes tomográficas fusionadas muestran múltiples defectos de perfusión leves moderados y severos en regiones de pared anterior, lo que denota graves alteraciones de la perfusión miocárdica y en consecuencia la presencia de enfermedad coronaria significativa evidenciada por demás en las imágenes de ATC presentes en la fusión. Los segmentos más afectados pertenecen a las paredes anterior, antero-lateral e inferior, evidenciando enfermedad coronaria de múltiples vasos. Figura 21.

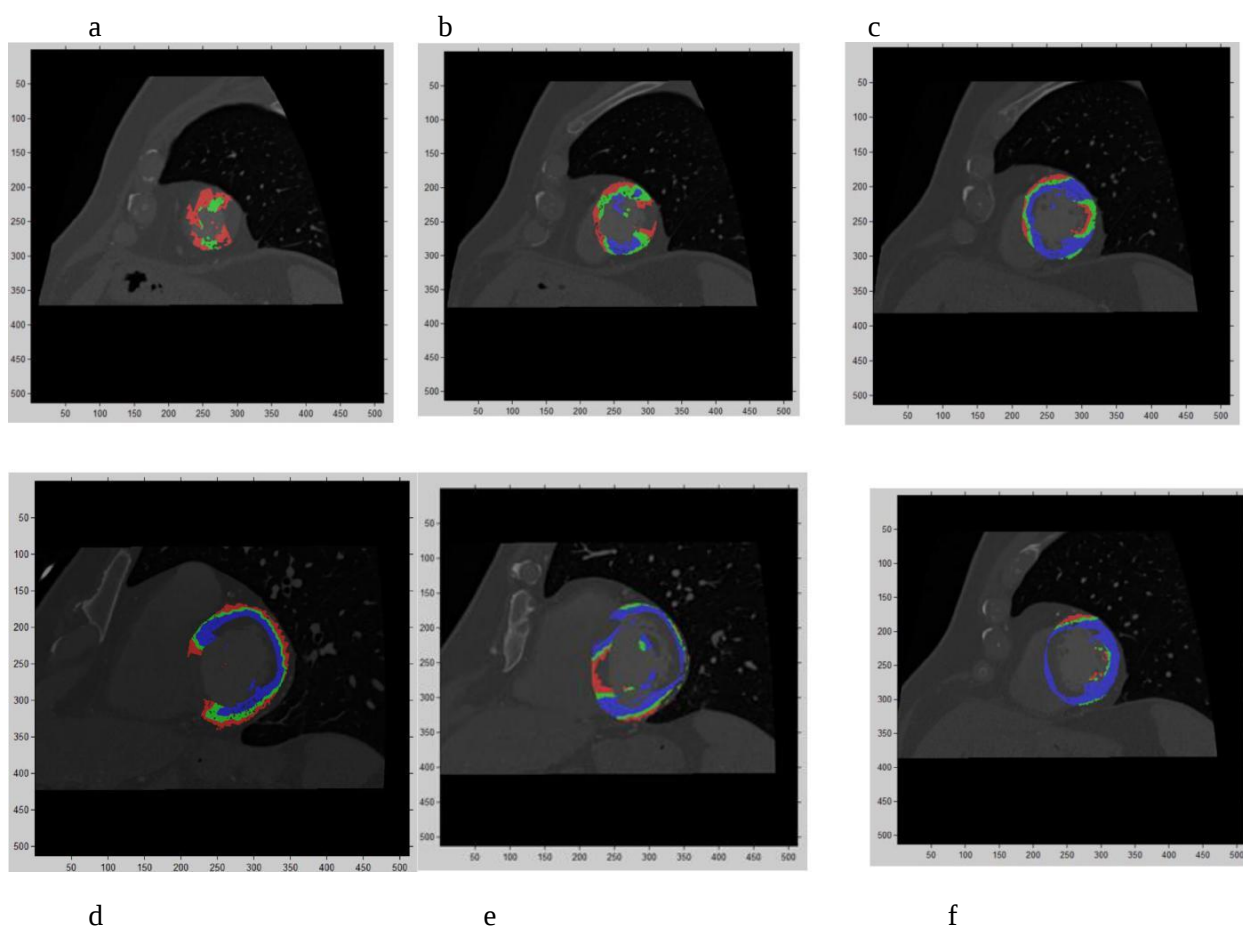
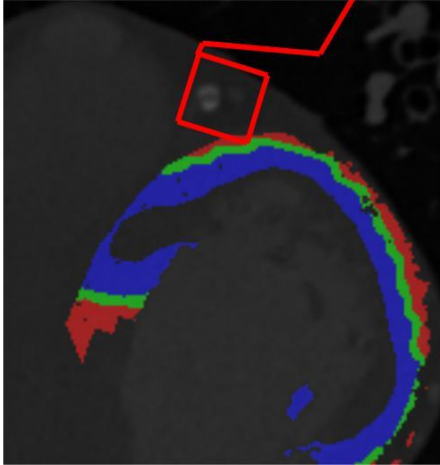


Figura 21. Cortes tomográficos de paciente AC en el que no se aprecian defectos de perfusión fundamentalmente en pared anterior a), b), c), d), e). Arteria descendente anterior, con lesiones significativas d), Arteria coronaria derecha con lesiones significativas e)

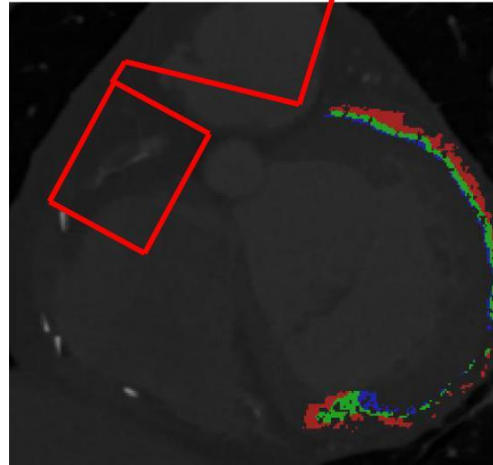
La observación de los vasos coronarios arroja lesiones significativas en arteria descendente anterior y en coronaria derecha como lo evidencia la figura 22.

Arteria descendente anterior



g

Arteria coronaria derecha



h

Capítulo 6

Conclusiones

En perspectiva, es posible prever el uso de imágenes híbridas en la medicina, como una herramienta fundamental para precisar diagnósticos y lograr formas de tratamiento idóneos. Sin embargo, a pesar de su creciente implementación en países desarrollados, en nuestro medio su consideración en la práctica médica es aún incipiente.

En la presente tesis se acometió el diseño, de forma exitosa, de un sistema semi-automatizado que sirva de aporte en el ámbito del procesamiento de las imágenes médicas, en particular en la cardiología, y más allá de ello, en la práctica clínica, aupando la implementación progresiva de este tipo de herramientas, que cobran cada día mayor importancia.

Para la construcción del presente programa se realizó el pre-procesamiento y el re-escalado en ambiente Matlab^R de ambos grupos de imágenes SPECT y ATC, realizando la segmentación a través de la implementación de una máscara binaria y más tarde usando K-means de forma interactiva.

Se logró la realización del registro rígido para ambos grupos de imágenes con la obtención de la correspondiente matriz de transformación.

Se utilizó información mutua como medida de similaridad a fin de lograr la adecuada comparación de las imágenes en 3D.

De manera concurrente se procedió a la optimización con buenos resultados.

Se realizó una validación clínica de los resultados obtenidos, a través de la visualización de los defectos de perfusión y las lesiones coronarias en un grupo de imágenes de pacientes con sospecha o enfermedad coronaria conocida.

Recomendaciones y trabajos futuros

Diseño de un programa que muestre la anatomía coronaria en diversas proyecciones a fin de estimar con mayor exactitud la existencia de enfermedad coronaria en toda la trayectoria de cada vaso, mediante la construcción de un sistema renderizado en 3 dimensiones.

Avanzar en la segmentación de los vasos coronarios a fin de establecer con mayor exactitud la presencia de ramos secundarios y la presencia de lesiones coronarias y su grado de estenosis.

Elaboración de una base de datos que recoja los patrones característicos de imágenes de perfusión miocárdica de nuestra población a fin de precisar posibles alteraciones con mayor precisión.

Construcción de sistemas con mayor nivel de automatización, a fin de mejorar rapidez y eficiencia en su desempeño.

Referencias bibliográficas

1. Thomas Thom, Nancy Haase, Wayne Rosamond, Virginia J. Howard, John Rumsfeld, Teri Manolio, Zhi-Jie Zheng, Katherine Flegal, Christopher O'donnell, Steven Kittner, Donald Lloyd-Jones, David C. Goff, and Yuling Hong. Heart disease and stroke statistics–2006 update. *Circulation* 2006;113:85–151.
2. Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008;117:1787-801.
3. Santana C, Garcia E, Faber T, et al. Diagnostic performance of fusion of myocardial perfusion imaging (MPI) and computed tomography coronary angiography. *Journal Nuclear Cardiology* 2009;16:201-11.
4. Gaemperli O, Schepis T, Valentí, Cardiac Image Fusion from Stand-Alone SPECT and CT: Clinical Experience. *J Nucl Med* 2007;48:696-703.
5. Gaemperli O, Kaufmann P. Hybrid cardiac imaging: More than the sum of its parts? *Journal of Nuclear Cardiology* 2008;15:123-6.
6. Slomka P, Cheng V, Dey D, Woo J, Ramesh A, Van Krieking S, Suzuki Y, Elad Y, Karlsberg R, Berman D, Germano G. Quantitative Analysis of Myocardial Perfusion SPECT Anatomically Guided by Co-registered 64-Slice Coronary CT Angiography. *J Nucl Med* 2009; 50:1621–1630.
7. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. Leslee J. Shaw, PhD; Daniel S. Berman, MD; David J. Maron, MD; G.B. John Mancini, MD; Sean W. Hayes, MD; Pamela M. Hartigan, PhD; William S. Weintraub, MD; *Circulation*. 2008;117:1283-1291.)
8. Groenlandia P, J Abrams, Aurigemma G, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Piedra N, J cisne, Taubert KA, L. Wexler. Prevención V Conferencia: Más allá de la
9. J. Jeffrey Carr, MD, MSC, FACR, FACC, Robert C. Hendel, MD, FACC. Richard D. White, MD, FACR. Manesh R. Patel, MD, FACC, Michael J. Wolk, MD, MACC, Michael A. Bettmann, MD, FACR, Pamela Douglas, MD, MACC, Frank J. Rybicki, MD, PHD, Christopher M. Kramer, MD, FACC, Pamela K. Woodard, MD, FACR,

- Leslee J. Shaw, PHD, FACC, E. Kent Yucel, MD, FACR A Methodology for the Development of Joint Criteria for the Appropriate Utilization of Cardiovascular Imaging by the American College of Cardiology Foundation and American College of Radiology. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 61, No. 21, 2013.
10. Thomas A. Hollya, MD; Brian G. Abbottb, MD; Mouaz Al-Mallahc, MD; Dennis A. Calnond, MD; Mylan C. Cohene, MD, MPH; Frank P. DiFilippof, PhD; Edward P. Ficarog, PhD; Michael R. Freemanh, MD; Robert C. Hendeli, MD; Diwakar Jainj, MD; Scott M. Leonarda, MS, CNMT, RT(N); Kenneth J. Nicholsk, PhD; Donna M. Polki, MD, MPH, y Prem Somanm, MD, PhD GUIAS PARA LOS PROCEDIMIENTOS DE IMAGEN EN CARDIOLOGIA NUCLEAR DE LA AMERICAN SOCIETY OF NUCLEAR CARDIOLOGY (ASNC) Tomografia por emision de fotones unicos (SPECT) *Journal of Nuclear Cardiology*. Copyright © 2010 by the American Society of Nuclear Cardiology. doi:10.1007/s12350-010-9246-y
 11. Achenbach S, Giesler T, Ropers D, et al. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. *Circulation* 2001;103:2535-8.
 - 12 Soman P, Parsons A, Lahiri N, Lahiri A. The prognostic value of a normal Tc-99m sestamibi SPECT study in suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1999;6:252-6.
 - 13 Elhendy A, Schinkel A, Bax JJ, van Domburg RT, Poldermans D. Long-term prognosis after a normal exercise stress Tc-99m sestamibi SPECT study. *J Nucl Cardiol* 2003;10:261-6.
 - 14 Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, et al. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:464-71.
 - 15 Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-7.
 - 16 Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, et al. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: An observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:661-9.
 - 17 IMV Medical Information Division. 2005 Nuclear medicine market summary report. Des Plaines, IL: IMV Medical Information Division; 2005.

- 18 Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
- 19 Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: Observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1860-70.
- 20 Laudon DA, Vukov LF, Breen JF, et al. Use of electron-beam computed tomography in the evaluation of chest pain patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999;33:15-21.
- 21 Anand DV, Lim E, Lipkin D, Lahiri A. Evaluation of graft patency by computed tomographic angiography in symptom-free post-coronary artery bypass surgery patients. *J Nucl Cardiol* 2008;15:201-8.
- 22 Dewey M, Zimmermann E, Deissenrieder F, et al. Noninvasive coronary angiography by 320-row computed tomography with lower radiation exposure and maintained diagnostic accuracy: Comparison of results with cardiac catheterization in a head-to-head pilot investigation. *Circulation* 2009;120:867-75.
- 23 Achenbach S, Giesler T, Ropers D, et al. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. *Circulation* 2001;103:2535-8.
- 24 Alkadhi H, Scheffel H, Desbiolles L, et al. Dual-source computed tomography coronary angiography: Influence of obesity, calcium load, and heart rate on diagnostic accuracy. *Eur Heart J* 2008;29:766-76.
- 25 Scheffel H, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of dual-source CT coronary angiography: First experience in a high pre-test probability population without heart rate control. *Eur Radiol* 2006;16:2739-47.
- 26 Hausleiter J, Meyer T, Hermann F, et al. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA* 2009;301:500-7.
- 27 Raff GL, Chinnaiyan KM, Share DA, et al. Radiation dose from cardiac computed tomography before and after implementation of radiation dose-reduction techniques. *JAMA* 2009;301:2340-8.
- 28 Herzog BA, Wyss CA, Husmann L, et al. First head-to-head comparison of effective radiation dose from low-dose 64-slice CT with prospective ECG-triggering versus invasive coronary angiography. *Heart* 2009;95:1656-61.
- 29 Achenbach S, Marwan M, Ropers D, et al. Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *Eur Heart J* 2010;31:340-6.

- 30 Maffei E, Palumbo A, Martini C, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in a large population of patients without revascularisation: Registry data and review of multicentre trials. *Radiol Med* 2010;115:368-84.
- 31 Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/ SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: A report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1475-97.
- 32 Springer I, Dewey M. Comparison of multislice computed tomography with intravascular ultrasound for detection and characterization of coronary artery plaques: A systematic review. *Eur J Radiol* 2009;71:275-82.
- 33 Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49-57.
- 34 Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, et al. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation* 2007;115:1762-8.
- 35 Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:863-71.
- 36 Wu YW, Tadamura E, Yamamuro M, et al. Estimation of global and regional cardiac function using 64-slice computed tomography: A comparison study with echocardiography, gated-SPECT and cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2008;128:69-76.
- 37 Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS, et al. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1072-84.
- 38 Berman DS, Wong ND, Gransar H, et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:923-30.

- 39 Rozanski A, Gransar H, Wong ND, et al. Clinical outcomes after both coronary calcium scanning and exercise myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1352-61.
- 40 Adamu U, Knollmann D, Almutairi B, et al. Stress/rest myocardial perfusion scintigraphy in patients without significant coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2010;17:38-44.
- 41 Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830-40.
- 42 Herzog BA, Husmann L, Valenta I, et al. Long-term prognostic value of 13 N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:150-6.
- 43 van Werkhoven JM, Schuijf JD, Jukema JW, et al. Comparison of non-invasive multi-slice computed tomography coronary angiography versus invasive coronary angiography and fractional flow reserve for the evaluation of men with known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009;104:653-6.
- 44 Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2508-14.
- 45 Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, et al. Functionally relevant coronary artery disease: Comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology* 2008;248:414-23.
- 46 Sato A, Hiroe M, Tamura M, et al. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-Slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in nonobese patients: Comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2008;49:564-72.
- 47 Bauer RW, Thilo C, Chiaramida SA, et al. Noncalcified atherosclerotic plaque burden at coronary CT angiography: A better predictor of ischemia at stress myocardial perfusion imaging than calcium score and stenosis severity. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:410-8.
- 48 Lin F, Shaw LJ, Berman DS, et al. Multidetector computed tomography coronary artery plaque predictors of stress-induced myocardial ischemia by SPECT. *Atherosclerosis* 2008;197:700-9.
- 49 Lin FY, Saba S, Weinsaft JW, et al. Relation of plaque characteristics defined by coronary computed tomographic angiography to ST-segment depression and impaired functional capacity during exercise treadmill testing in patients suspected of having coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2009;103:50-8.

- 50 Schatzkin A, Cupples LA, Heeren T, Morelock S, Kannel WB. Sudden death in the Framingham Heart Study, Differences in incidence and risk factors by sex and coronary disease status. *Am J Epidemiol* 1984;120:888-99.
- 51 Goraya TY, Jacobsen SJ, Kottke TE, et al. Coronary heart disease death and sudden cardiac death: A 20-year population-based study. *Am J Epidemiol* 2003;157:763-70.
- 52 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP): Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA* 2001;285:2486-97
- 53 Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
- 54 Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: A report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography). *J Am Coll Cardiol* 2007;49:378-402.
- 55 Choi EK, Choi SI, Rivera JJ, et al. Coronary computed tomography angiography as a screening tool for the detection of occult coronary artery disease in asymptomatic individuals. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:357-65.
- 56 Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8.
- 57 Henneman MM, Schuijf JD, van Werkhoven JM, et al. Multi-slice computed tomography coronary angiography for ruling out suspected coronary artery disease: What is the prevalence of a normal study in a general clinical population? *Eur Heart J* 2008;29:2006-13.
- 58 Chang SM, Nabi F, Xu J, et al. The coronary artery calcium score and stress myocardial perfusion imaging provide independent and complementary prediction of cardiac risk. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1872-82.
- 59 van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, et al. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:623-32.
- 60 Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, et al. Added value of coronary artery calcium score as an adjunct to gated SPECT for the evaluation of coronary artery disease in an intermediate-risk population. *J Nucl Med* 2007;48:1424-30.

- 61 Min JK, Kang N, Shaw LJ, et al. Costs and clinical outcomes after coronary multidetector CT angiography in patients without known coronary artery disease: Comparison to myocardial perfusion SPECT. *Radiology* 2008;249:62-70.
- 62 Min JK, Robinson M, Shaw LJ, et al. Differences in episode-based care costs for multidetector computed tomographic coronary angiography versus myocardial perfusion imaging for the diagnosis of coronary artery disease. *J Med Econ* 2008;11:327-40.
- 63 Slomka PJ, Cheng VY, Dey D, et al. Quantitative analysis of myocardial perfusion SPECT anatomically guided by coregistered 64-slice coronary CT angiography. *J Nucl Med* 2009;50:1621-30.
- 64 Thilo C, Schoepf UJ, Gordon L, et al. Integrated assessment of coronary anatomy and myocardial perfusion using a retractable SPECT camera combined with 64-slice CT: Initial experience. *Eur Radiol* 2009;19:845-56.
- 65 Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, et al. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: Clinical experience. *J Nucl Med* 2007;48:696-703.
- 66 Santana CA, Garcia EV, Faber TL, et al. Diagnostic performance of fusion of myocardial perfusion imaging (MPI) and computed tomography coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 2009;16:201-11.
- 67 Rispler S, Keidar Z, Ghersin E, et al. Integrated single-photon emission computed tomography and computed tomography coronary angiography for the assessment of hemodynamically significant coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1059-67.
- 68 Pazhenkottil AP, Herzog BA, Husmann L, et al. Non-invasive assessment of coronary artery disease with CT coronary angiography and SPECT: A novel dose-saving fast-track algorithm. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:522-7.
- 69 Gaemperli O, Husmann L, Schepis T, et al. Coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging to detect flow-limiting stenoses: A potential gatekeeper for coronary revascularization? *Eur Heart J* 2009;30:2921-9.
- 70 Hachamovitch R, Johnson JR, Hlatky MA, et al. The study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in CAD (SPARC): Design, rationale, and baseline patient characteristics of a prospective, multicenter observational registry comparing PET, SPECT, and CTA for resource utilization and clinical outcomes. *J Nucl Cardiol* 2009;16:935-48.
- 71 Duncan, J. S. & Ayache, N. (2000) *Medical Image Analysis: Progress over Two Decades and the Challenges Ahead*. *IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Itell.* **22**, 85-106.
- 72 Maintz, J. B. & Viergever, M. A. (1998) A survey of medical image registration. *Med Image Anal* **2**, 1-36.

- 73 Hutton, B. F.; Braun, M.; Thurfjell, L. & Lau, D. Y. (2002) Image registration: an essential tool for nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **29**, 559-577.
- 74 Hill, D. L.; Batchelor, P. G.; Holden, M. & Hawkes, D. J. (2001) Medical image registration. *Phys Med Biol* **46**, R1-45.
- 75 Friston, K. J.; Holmes, A. P.; Worsley, K. J.; Poline, J. P. Frith, C. D. & Frackowiak, R. S. J. (1995) Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Hum Brain Mapp* **2**, 189-210.
- 76 Greitz, T.; Bergstrom, M.; Boethius, J.; Kingsley, D. & Ribbe, T. (1980) Head fixation system for integration of radiodiagnostic and therapeutic procedures. *Neuroradiology* **19**, 1-6.
- 77 Peters, T. D.; B.;Munger, P.; Comeau, R.; Evans,A.; Olivier, A. (1996) Three-dimensional multimodal image-guidance for neurosurgery. *IEEE Trans Med Imaging* **15**, 121-128.
- 78 Arun, K. S.; Huang, T. S. & Blostein, S. D. (1987) Least- Squares Fitting of Two 3-D Point Sets. *IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Itell.* **9**, 698-700.
- 79 West, J.; Fitzpatrick, J. M.; Wang, M. Y.; Dawant, B. M.; Maurer, C. R.; Jr.; Kessler, R. M.; Maciunas, R. J.; Barillot, C.; Lemoine, D.; Collignon, A.; Maes, F.; Suetens, P.; Vandermeulen, D.; Van Den Elsen, P. A.; Napel, S.; Sumanaweera, T. S.; Harkness, B.; Hemler, P. F.; Hill, D. L.; Hawkes, D. J.; Studholme, C.; Maintz, J. B.; Viergever, M. A.; Malandain, G.; Woods, R. P. & Et Al. (1997) Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. *J Comput Assist Tomogr* **21**, 554-566.
- 80 Evans, A. C.; Marrett, S.; Torrescorzo, J.; Ku, S. & Collins, L. (1991) MRI-PET correlation in three dimensions using a volume-of-interest (VOI) atlas. *J Cereb Blood Flow Metab* **A69-78**.
- 81 Hill, D. L.; Hawkes, D. J.; Crossman, J. E.; Gleeson, M. J.; Cox, T. C.; Bracey, E. E.; Strong, A. J. & Graves, P. (1991) Registration of MR and CT images for skull base surgery using point-like anatomical features. *Br J Radiol* **64**, 1030- 1035.
- 82 Dawant, B. M.; Zijdenbos, A. P. (2000) Image segmentation. En: *Handbook of Medical Imaging*. Ed. Sonka, M.; Fitzpatrick, J. M. SPIE Press, Washington. Vol. 2.
- 83 Pelizzari, C. A.; Chen, G. T.; Spelbring, D. R.; Weichselbaum, R. R. & Chen, C. T. (1989) Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *J Comput Assist Tomogr* **13**, 20-26.
- 84 Press, W. H.; Teukolsky, S. A.; Vetterling, W. T. & Flannery, B. P. (1992) Numerical Recipes in C. Cambridge University Press.

- 85 Audette, M. A.; Ferrie, F. P. & Peters, T. M. (2000) An algorithmic overview of surface registration techniques for medical imaging. *Med Image Anal* **4**, 201-217.
- 86 Faber, T. L.; Mccoll, R. W.; Opperman, R. M.; Corbett, J. R. & Peshock, R. M. (1991) Spatial and temporal registration of cardiac SPECT and MR images: methods and evaluation. *Radiology* **179**, 857-861.
- 87 Scott, A. M.; Macapinlac, H. A.; Divgi, C. R.; Zhang, J. J.; Kalaigian, H.; Pentlow, K.; Hilton, S.; Graham, M. C.; Sgouros, G.; Pelizzari, C. & Et Al. (1994) Clinical validation of SPECT and CT/MRI image registration in radiolabeled monoclonal antibody studies of colorectal carcinoma. *J Nucl Med* **35**, 1976-1984.
- 88 Ashburner, J. & Friston, K. J. (1999) Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* **7**, 254- 266.
- 89 Thevenaz, P.; Ruttimann, U. E. & Unser, M. (1998) A pyramid approach to subpixel registration based on intensity. *Image Processing, IEEE Transactions on* **7**, 27-41.
- 90 Kybic, J.; Thevenaz, P.; Nirkko, A. & Unser, M. (2000) Unwarping of unidirectionally distorted EPI images. *IEEE Trans Med Imaging* **19**, 80-93.
- 91 Andersson, J. L.; Sundin, A. & Valind, S. (1995) A method for coregistration of PET and MR brain images. *J Nucl Med* **36**, 1307-1315.
- 92 Lemieux, L.; Wieshmann, U. C.; Moran, N. F.; Fish, D. R. & Shorvon, S. D. (1998) The detection and significance of subtle changes in mixed-signal brain lesions by serial MRI scan matching and spatial normalization. *Med Image Anal* **2**, 227-242.
- 93 Woods, R. P.; Mazziotta, J. C. & Cherry, S. R. (1993) MRI-PET registration with automated algorithm. *J Comput Assist Tomogr* **17**, 536-546.
- 94 Reza, F. M. (1994) An Introduction to Information Theory. Dover, New York.
- 95 Wells, W. M.; 3rd, Viola, P.; Atsumi, H.; Nakajima, S. & Kikinis, R. (1996) Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Med Image Anal* **1**, 35-51.
- 96 Maes, F.; Collignon, A.; Vandermeulen, D.; Marchal, G. & Suetens, P. (1997) Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Trans Med Imaging* **16**, 187-198.
- 97 Holden, M.; Hill, D. L.; Denton, E. R.; Jarosz, J. M.; Cox, T. C.; Rohlfing, T.; Goodey, J. & Hawkes, D. J. (2000) Voxel similarity measures for 3-D serial MR brain image registration. *IEEE Trans Med Imaging* **19**, 94-102.
- 98 Studholme, C.; Hill, D. L. G. & Hawkes, D. J. (1999) An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. *Pattern Recognition* **32**, 71-86.

- 99 Pluim, J. P.; Maintz, J. B. & Viergever, M. A. (2000) Image registration by maximization of combined mutual information and gradient information. *IEEE Trans Med Imaging* **19**, 809-814.
- 100 Vaquero, J. J.; Desco, M.; Pascau, J.; Santos, A.; Lee, I.; Seidel, J. & Green, M. V.; *PET, CT, and MR image registration of the rat brain and skull*, in *Nuclear Science, IEEE Transactions on*. 2001, Practical. p. 1440-1445.
- 101 Lewis, P. J.; Siegel, A.; Siegel, A.M.; Studholme, C.; Sojkova, J.; Roberts, D. W.; Thadani, V. M.; Gilbert, K. L.; Darcey, T. M. & Williamson, P. D. (2000) Does performing image registration and subtraction in ictal brain SPECT help localize neocortical seizures? *J Nucl Med* **41**, 1619-1626.
- 102 Desco, M.; Pascau, J.; Pozo, M. A.; Santos, A.; Reig, S.; Gispert, J. D. & García-Barreno, P. (2001) Multimodality localization of epileptic foci. *Proc. SPIE Med Imaging* **4321**, 362-370.
- 103 Pietrzyk, U.; Herholz, K.; Schuster, A.; Von Stockhausen, H. M.; Lucht, H. & Heiss, W. D. (1996) Clinical applications of registration and fusion of multimodality brain images from PET, SPECT, CT, and MRI. *Eur J Radiol* **21**, 174-182.
- 104 Rubinstein, R.; Karger, H.; Pietrzyk, U.; Siegal, T.; Gomori, J. M. & Chisin, R. (1996) Use of 201Thallium brain SPECT, image registration, and semi-quantitative analysis in the follow-up of brain tumors. *Eur J Radiol* **21**, 188-195.
- 105 Van Laere, K.; Koole, M.; D'asseler, Y.; Versijpt, J.; Audenaert, K.; Dumont, F. & Dierckx, R. (2001) Automated stereotactic standardization of brain SPECT receptor data using single-photon transmission images. *J Nucl Med* **42**, 361-375.
- 106 Mattes, D.; Haynor, D. R.; Vesselle, H.; Lewellen, T. K. & Eubank, W. (2001) Nonrigid multimodality image registration. En: *Medical Imaging*. San Diego, pp. 1609-1620.
- 107 Ling, C. C. & Mitchell, J. D. (2001) Functional imaging and its application in radiation oncology: introduction. *Semin Radiat Oncol* **11**, 1-2.
- 108 Santos, A.; Pascau, J.; Desco, M.; Santos, J. A.; Calvo, F. A.; Benito, C. & García-Barreno, P. (2001) Multimodality image integration for radiotherapy treatment, an easy approach. *Proc. SPIE Med Imaging* **4319**, 715-723.
- 109 Vaquero, J. J.; Gispert, J. D.; Pascau, J.; Seidel, J.; Green, M. V. & Desco, M. (2002) SPM analysis of FDG rat PET scans. *Molecular Imaging and Biology* **4**, S42.
- 110 Beyer, T.; Townsend, D. W.; Brun, T.; Kinahan, P. E.; Charron, M.; Roddy, R.

- 111; Jerin, J.; Young, J.; Byars, L. & Nutt, R. (2000) A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* **41**, 1369-1379.
- 112 Slates, R.; Cherry, S.; Boutefnouchet, A.; Shao, Y.; Dahlborn M. & Farahani, K.; *Design of a small animal MR compatible PET scanner*, in *Nuclear Science, IEEE Transactions on*. 1999, Practical. p. 565-570.
- 113 Ell, P. J. (2000) A problem in need of a solution or technology for its own sake?—probably both. *Eur J Nucl Med* **27**, 617-618.
- 114 Shreve, P. D. (2000) Adding structure to function. *J Nucl Med* **41**, 1380-1382.
- 115 Maes, F.; Vandermeulen, D. & Suetens, P. (1999) Comparative evaluation of multiresolution optimization strategies for multimodality image registration by maximization of mutual information. *Med Image Anal* **3**, 373-386.
- 116 Ardekani B. A., Braun, M., Hutton, B. F. et al., A fully automatic multimodality image registration algorithm. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19: 615-623.
- 117 Hutton B.F., Braun M., and Slomka P., Image Registration Techniques in Nuclear Medicine Imaging en Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging, editado por Habib Zaidi, Ph.D. Springer Science Business Media, Inc. 2006; 272-307.

Anexos

Programa “*Lector.m*”

```
clear all
close all
carpeta = uigetdir('E:\','Indique la carpeta que contiene las imágenes de
CT');
cd(carpeta)
d = dir;
[N,M] = size(d);

for k=3:N
    info = dicominfo(d(k).name);
    NC = info.InstanceNumber;
    I = dicomread(info);
    CT(:,:,NC) = double(I(:,:,));
end

dx = info.PixelSpacing(1);
dy = info.PixelSpacing(2);
dz = 3,04;

figure, imshow(CT(:,:,round((N - 2)/2)),[])

carpetal = uigetdir('E:\','Indique la carpeta donde guardar los datos
de CT');
cd(carpetal)
save DATACT CT dx dy dz

clear all

carpeta = uigetdir('E:\','Indique la carpeta que contiene las imágenes
de SPECT');
cd(carpeta)

d = dir;
[N,M] = size(d);

for k=3:N
    info = dicominfo(d(k).name);
    NC = info.InstanceNumber;
    I = dicomread(info);
    SPECT(:,:,NC) = double(I(:,:,1));
end

dx = info.PixelSpacing(1);
dy = info.PixelSpacing(2);
dz = info.SliceThickness;

figure, imshow(SPECT(:,:,round((N - 2)/2)),[])
```

```

carpetal = uigetdir('E:\','Indique la carpeta donde guardar los datos de
SPECT');
cd(carpetal)
save DATASPECT SPECT dx dy dz

```

Programa “Segmentador”

```

clear all
close all
carpeta = uigetdir('E:\','Indique la carpeta que contiene los datos
de imágenes');
cd(carpeta)

load DATACT CT dx dy dz

[N,M,P] = size(CT);
MASK = zeros(N,M,P);

figure
for k=1:P
    imshow(CT(:,:,k),[])
    MASK(:,:,k) = roipoly;
end

CT0 = CT.*MASK;

clear CT

cont = 0;
for k=1:P
    for i=1:M
        for j=1:N
            if (CT0(i,j,k) ~= 0)
                cont = cont + 1;
                I(cont) = i;
                J(cont) = j;
                K(cont) = k;
                S(cont) = CT0(i,j,k);
            end
        end
    end
end

NP = cont;

[IDX,C] = kmeans(S',3);
C
t = input('Dé el índice de centroide intermedio: ');

CT = zeros(M,N,P);
for i=1:NP
    if (IDX(i) == t)

```

```

        CT(I(i),J(i),K(i)) = CT0(I(i),J(i),K(i));
    end
end

save DATACTS CT dx dy dz

load DATASPECT SPECT dx dy dz

[N,M,P] = size(SPECT);
MASK1 = zeros(N,M,P);

figure
for k=1:P
    imshow(SPECT(:,:,k),[])
    MASK1(:,:,k) = roipoly;
end

SPECT0 = SPECT.*MASK1;

clear SPECT

cont = 0;
for k=1:P
    for i=1:M
        for j=1:N
            if (SPECT0(i,j,k) ~= 0)
                cont = cont + 1;
                I(cont) = i;
                J(cont) = j;
                K(cont) = k;
                S1(cont) = SPECT0(i,j,k);
            end
        end
    end
end

NP1 = cont;

[IDX1,C1] = kmeans(S1',2);
C1
t = input('Dé el índice de centroide más intenso: ');

SPECT = zeros(M,N,P);
for i=1:NP1
    if (IDX1(i) == t)
        SPECT(I(i),J(i),K(i)) = SPECT0(I(i),J(i),K(i));
    end
end

save DATASPECTS SPECT dx dy dz

```

Programa “Registro”

```
clear all
close all
carpeta = uigetdir('E:\','Indique la carpeta que contiene los datos
de imágenes');
cd(carpeta)

[optimizer,metric] = imregconfig('multimodal');
% optimizer.MaximumIterations = 5000;
optimizer.InitialRadius = 0.004;
% metric.NumberOfSpatialSamples = 1000;

load DATACTS CT dx dy dz

[M,N,P1] = size(CT);
dx1 = dx;
dy1 = dy;
dz1 = dz;

load DATASPECT SPECT dx dy dz

[M,N,P2] = size(SPECT);
dx2 = dx;
dy2 = dy;
dz2 = dz;

helperVolumeRegistration(CT,SPECT);

Rfixed = imref3d(size(CT),dx1,dy1,dz1);

Rmoving = imref3d(size(SPECT),dx2,dy2,dz2);

centerFixed = round(size(CT)/2);

SPECTR = imregister(SPECT,Rmoving,CT,Rfixed,'similarity',optimizer,metric);

geomtform =
imregtform(SPECT,Rmoving,CT,Rfixed,'similarity',optimizer,metric);
geomtform.T

figure, imshowpair(SPECTR(:,:,centerFixed(3)),
CT(:,:,centerFixed(3))); helperVolumeRegistration(CT,SPECTR);

% Comienza la fusión

maxSPECT = max(max(max(SPECTR)));
[M,N,P] = size(CT);
R = zeros(M,N,P);
G = zeros(M,N,P);
B = zeros(M,N,P);
```

```

for k=1:P
    for i=1:M
        for j=1:N
            if (CT(i,j,k) > 0)
                if (SPECTR(i,j,k) <= maxSPECT*0.55) && (SPECTR(i,j,k) >
maxSPECT*0.5)
                    B(i,j,k) = CT(i,j,k);
                end
                if (SPECTR(i,j,k) <= maxSPECT*0.5) && (SPECTR(i,j,k) >
maxSPECT*0.3)
                    G(i,j,k) = CT(i,j,k);
                end
                if (SPECTR(i,j,k) <= maxSPECT*0.3) && (SPECTR(i,j,k) > 0)
                    R(i,j,k) = CT(i,j,k);
                end
            end
        end
    end
end

clear CT

save DATAF R G B SPECTR

load DATACT CT

for k=1:P
    corte = k;
    CR(:, :) = R(:, :, corte);
    CG(:, :) = G(:, :, corte);
    CB(:, :) = B(:, :, corte);
    CCT(:, :) = CT(:, :, corte);
    COLOR = cat(3, CR, CG, CB);
    figure, imshowpair(CCT, COLOR, 'blend')
end

```