

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 013 572**

51 Int. Cl.:

G01R 33/48 (2006.01)

G01R 33/485 (2006.01)

G01R 33/50 (2006.01)

A61B 5/00 (2006.01)

G01R 33/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2017** **E 17181641 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2024** **EP 3432018**

54 Título: **Método de IRM para calcular una fracción de grasa por densidad protónica corregida en T2***

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.04.2025

73 Titular/es:

AMRA MEDICAL AB (100.00%)
Badhusgatan 5
582 22 Linköping, SE

72 Inventor/es:

DAHLQVIST LEINHARD, OLOF

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 3 013 572 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de IRM para calcular una fracción de grasa por densidad protónica corregida en T2*

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere al cálculo de la fracción grasa por densidad protónica (PDFF, *proton density fat fraction*) por imágenes de resonancia magnética (IRM) basado en la cuantificación de lípidos con referencia a la grasa.

10 **Antecedentes**

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), una serie de enfermedades caracterizadas por esteatosis, se asocia al síndrome metabólico, a la diabetes y a la obesidad (Ekstedt *et al.*, 2006; Ertle *et al.*, 2011) y puede conducir a fibrosis avanzada, cirrosis y carcinoma hepatocelular (Ekstedt *et al.*, 2006; Wattacheril *et al.*, 2012). La esteatohepatitis no alcohólica, una forma más grave de EHNA, es actualmente la causa más común de hepatopatía en los países desarrollados (Sanyal, 2011; Misra *et al.*, 2009) y se asocia a altas tasas de morbilidad y mortalidad. La evaluación y clasificación de la grasa hepatocelular en pacientes con EHNA suele requerir una biopsia hepática e histología. Sin embargo, dado la biopsia hepática es costosa, con frecuencia se está adoptando un procedimiento invasivo, doloroso y sensible a la variabilidad del muestreo (Hubscher, 2006; Wieckowska *et al.* 2008), modalidades de obtención de imágenes, incluidas la espectroscopia por resonancia magnética (ERM) y la IRM, para determinar la fracción de grasa por densidad protónica (PDFF). La PDFF-ERM (fracción grasa por densidad protónica por imágenes de resonancia magnética) es un método no invasivo y preciso para la cuantificación del contenido de grasa hepática, pero en la práctica clínica ha resultado difícil de aplicar debido a su coste y a la dependencia de conocimientos específicos. Además, el método sólo proporciona una estimación del contenido de grasa hepática local (Reeder *et al.*, 2010). La obtención de imágenes de PDFF determinadas por IRM multieco proporciona mediciones no locales, cuantitativas y estandarizadas de la grasa hepática que es reproducible y se correlaciona estrechamente con la ERM (Noureddin 2013; Kamg 2011), la biopsia hepática (Tang *et al.*, 2013) y mediciones *ex vivo* (Bannas *et al.*, 2015).

El análisis cuantitativo tradicional de la fracción grasa utilizando la técnica de dos puntos de Dixon (2PD), que se basa en la adquisición de imágenes en fase opuesta y en fase, ha demostrado ser útil para evaluar la grasa hepática (Dixon, 1984; Glover, 1991; Qayyum *et al.*, 2005; Pilleul *et al.*, 2005; Reeder *et al.*, 2005; Reeder & Sirlin, 2010). La desventaja de la técnica de 2PD en relación con la Dixon multieco es que T2* debe determinarse en un experimento distinto. Pero, en esencia, tanto la Dixon dual como la multieco comparten los mismos factores de confusión que influyen en la intensidad de la señal de la IRM, incluida la desintegración de T2*, complejidad espectral de la grasa hepática, y sesgo de saturación en T1 (Reeder *et al.*, 2011; Chebrolu *et al.*, 2010). Mientras que los tres primeros factores pueden reducirse mediante el modelado de la señal, el sesgo de saturación en T1 suele evitarse utilizando un ángulo de giro bajo, ya que la alternativa, tiempos de repetición largos, dan lugar a en tiempos de contención de la respiración inviables. Sin embargo, un ángulo de giro bajo se asocia a una relación entre señal y ruido (RSR) baja, conduciendo a una sensibilidad reducida en la obtención de imágenes de PDFF hepáticas (Johnson *et al.*, 2014). Esto complica la compensación entre el tamaño de los vóxeles de la imagen, la duración de la contención de la respiración y la RSR. Por otro lado, a medida que disminuye la RSR, la colocación adecuada de las bobinas es más importante, especialmente en pacientes obesos, lo que dificulta la traslación clínica de la técnica.

Aumentando el ángulo de giro, y de este modo transformando la adquisición en un estado saturado de T1, la compensación entre el tamaño de los vóxeles, la duración de la contención de la respiración y el nivel deseado de RSR se vuelve menos crítico (Kuhn *et al.*, 2014). Sin embargo, la ponderación de T1 provoca un sesgo en las señales medidas a menos que se corrija (Fleysher *et al.*, 2009). Es posible medir y compensar de forma adaptativa el sesgo de T1 utilizando un experimento más complejo, como han demostrado Kuhn y colaboradores (Kuhn *et al.*, 2014). La aplicación de dicha corrección a las adquisiciones tridimensionales (3D) es sencilla si los valores en T1 del tejido graso y acuoso están bien caracterizados. No obstante, las características específicas de la implementación de la secuencia de pulsos de RM y la incertidumbre en la cuantificación de la T1 del agua y la grasa pueden influir en la validez de las ecuaciones de señal y dar lugar a un sesgo residual de T1.

La cuantificación de lípidos con referencia a la grasa permite cuantificar la grasa en imágenes de Dixon ponderadas en T1 y originalmente la introdujeron Hu y colaboradores y Dahlqvist Leinhard y colaboradores (Hu y Nayak, 2008; Dahlqvist Leinhard *et al.*, 2008). Este método de cuantificación calibra las intensidades de señal observadas de las imágenes de agua y grasa utilizando la señal de lípidos en tejido adiposo puro. Esto transforma las imágenes de Dixon en una escala de intensidad común en la que un valor de 1 en la imagen de grasa corresponde a una concentración de tejido adiposo del 100 %. La invariabilidad a la ponderación de T1 ha sido demostrada por Peterson *et al.* (Peterson *et al.*, 2016). En dicho estudio, la cuantificación del tejido adiposo intramuscular utilizando la técnica con referencia a la grasa se validó frente a la estimación convencional de la PDFF de ángulo bajo con una concordancia muy elevada entre los métodos. Recientemente, Andersson y colaboradores validaron además la técnica con referencia a la grasa en imágenes de cuerpo entero tanto en 1,5 T como en 3,0 T para la estimación

del campo de sesgo en músculo esquelético y tejido hepático (Andersson *et al.*, 2015). Además, Heba y colaboradores determinaron que la precisión de la IRM basada en la magnitud para estimar la PDFF hepática utilizando la ERM como referencia, no variaba al utilizar diferentes números de ecos y no se veía afectada por posibles factores de confusión basados en el sujeto (Heba *et al.*, 2016).

Se encontrarán más referencias en S. Meisamy *et al.*: "Quantification of hepatic steatosis with T1-independent T2*-corrected MR imaging with spectral modeling of fat: Blinded comparison with MR spectroscopy", *Radiology*, vol. 258, n.º 3, 19 de enero de 2011; Catherine D.G. Hines *et al.*: "T1 independent, T2* corrected chemical shift based fat-water separation with multi-peak fat spectral modeling is an accurate and precise measure of hepatic steatosis", *Journal of magnetic resonance imaging*, vol. 33, n.º 4, 29 de marzo de 2011; y Pernilla Peterson *et al.*: "Fat quantification in skeletal muscle using multigradient echo imaging: Comparison of fat and water references", *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 43, n.º 1, 10 de junio de 2015.

Sumario

Como se ha indicado anteriormente, para calcular la PDFF de, por ejemplo, un hígado, se requiere una estructura. Es un objeto de la presente invención proporcionar dicha estructura para el cálculo de la PDFF basada en imágenes de Dixon de dos puntos y multipunto ponderadas en T_1 de acuerdo con las reivindicaciones independientes adjuntas. Las realizaciones de la presente invención se proporcionan en las reivindicaciones dependientes. De este modo, la presente invención proporciona una tecnología para estimar con precisión la PDFF de un órgano utilizando imágenes de Dixon con referencia a la grasa, mediante el uso directo de estimaciones de grasa obtenidas después de la referenciación a la grasa. Esto es especialmente relevante para la estimación de la PDFF hepática con fines de diagnóstico y tratamiento de enfermedades como las descritas anteriormente.

Por cálculo de una PDFF con corrección de relajación T_2^* puede entenderse que en el método de acuerdo con la presente invención la reconstrucción de las imágenes de grasa y agua puede, o no, corregirse con respecto a los efectos T_2^* y/o los efectos de dispersión espectral debidos a las características del espectro lipídico, o a la reconstrucción.

El instrumento de cálculo de la PDFF, configurado para realizar los cálculos de la PDFF, puede estar constituido por un ordenador que comprenda el programa ejecutable informático necesario y provisto de la entrada necesaria para realizar los cálculos.

La presente invención y sus realizaciones permiten obtener una estimación exacta de la fracción de grasa por densidad protónica (PDFF) en imágenes distintas de grasa y agua ponderadas en T_1 utilizando la estructura presentada basada en la cuantificación de grasa con referencia a la grasa. La presente invención proporciona que las imágenes de resonancia magnética (IRM) de dos puntos de Dixon (2PD) que utilizan una reconstrucción simplista sin un modelo lipídico multispectral, pueden utilizarse para una estimación exacta de la PDFF hepática utilizando una corrección en T_2^* fija.

Esto puede perfeccionarse teniendo en cuenta los valores individuales de T_2^* de la señal de agua hepática. Pero esto también es aplicable a otros órganos del cuerpo humano.

La técnica de cuantificación con referencia a la grasa muestra una sensibilidad mucho menor a los efectos de T_2^* en los cálculos de la PDFF con la técnica de 2PD en comparación con la técnica de 2PD de fracción grasa.

Esta menor sensibilidad a la relajación en T_2^* se consigue porque los cálculos con referencia a la grasa no incluyen la señal de agua en el denominador.

La presente invención estipula que la PDFF puede estimarse con precisión utilizando adquisiciones de 10PD corregidas por saturación en T_1 utilizando el enfoque sugerido. Con la presente invención pueden obtenerse límites de concordancia de $\pm 1,41\%$ para la PDFF hepática adquirida con diferentes secuencias, en diferentes contenciones de la respiración y con diferentes bobinas de adquisición en los conjuntos de datos cumpliendo un estricto control de calidad y de $\pm 1,44\%$ en el análisis que incluye todos los conjuntos de datos, que son inferiores a lo que suele observarse utilizando otras implementaciones de la técnica anterior.

Los resultados de usar la presente invención pueden compararse con los del reciente estudio de Heba y sus colaboradores, en su análisis retrospectivo de 506 adultos con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), donde la PDFF hepática se estimó utilizando IRM no potenciada de 3,0T, utilizando como referencia espectroscopia por resonancia magnética (ERM) del lóbulo derecho del hígado (Heba *et al.* 2016). En este estudio anterior, los resultados de la IRM de la PDFF coincidían en gran medida con los de la espectroscopia por resonancia magnética (ERM), siendo el método de dos ecos basado en la medición de la fracción grasa con corrección espectral pero sin corrección en T_2^* el menos preciso. (Heba *et al.* 2016).

La presente invención proporciona una forma alternativa de compensar los efectos causados por el espectro lipídico hepático. La corrección del espectro lipídico basado en los datos adquiridos, suele ser un proceso complejo,

especialmente porque el análisis también implica la estimación de la relajación T_2^* de lípidos y en T_2^* de agua (Qayyum *et al.* 2005; Reeder *et al.* 2011; Hu *et al.* 2011). En este caso, no se han hecho suposiciones acerca de los detalles del modelo del espectro lipídico. Utilizando los métodos descritos en el presente documento, las únicas suposiciones elementales son que las imágenes en fase y en fase opuesta crean un contraste muy específico para la grasa y el agua, y que los efectos sobre la señal lipídica observada causados por el espectro lipídico son similares tanto en el tejido adiposo de referencia como en el tejido hepático.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un método implementado por ordenador para calcular una fracción de grasa por densidad protónica, PDFF, a partir de datos de imágenes de resonancia magnética, IRM, distintas de agua y grasa, obtenidos utilizando imágenes Dixon multipunto ponderadas en T_1 basadas en la cuantificación de lípidos con referencia a la grasa en una región de interés (RDI) y utilizando la determinación de un tejido de referencia, como se define en la reivindicación 1.

El método comprende la etapa de determinar:

$$\frac{F}{R}$$

en donde

F es la señal de grasa en la RDI proporcionada a partir de los datos de IRM, y
R se define como una cuota entre F_{ref} y $PDFF_{ref}$ de tal manera que el método comprende la etapa de determinar la PDFF como:

$$\frac{F}{F_{ref}} \cdot PDFF_{ref}$$

en donde

F_{ref} es la señal de grasa en el tejido de referencia; en donde se supone que la relajación T_1 de la señal de grasa en el tejido de referencia y en la RDI es igual; y

$PDFF_{ref}$ es la PDFF del tejido de referencia proporcionada por un experimento distinto del tejido de referencia o por una constante predeterminada.

En una realización, la PDFF puede determinarse a partir de un análisis de Dixon de dos puntos con referencia a la grasa sin corrección previa de los efectos de relajación T_2^* , y la señal de agua (W , water) en el tejido de referencia, W_{ref} , puede ser baja, de tal manera que un valor resultante cuando W_{ref} se multiplica con un efecto de relajación T_2^* resultante, proporciona una aproximación de que la señal de agua en la RDI es igual a una señal de agua observada en la RDI, W_{2PD} , que es una reconstrucción de la señal de agua a partir de los datos de IRM en la RDI utilizando el análisis de Dixon de dos puntos con referencia a la grasa, proporcionando la PDFF que se calculará utilizando

$$\frac{F_{2PD} - W_{2PD} \cdot \frac{e^{-T_{ip}/T_{2,w}^*} - e^{-T_{op}/T_{2,w}^*}}{2}}{F_{2PD,ref}} \cdot \beta_f \cdot PDFF_{ref}$$

en donde $\beta_f=1$,

F_{2PD} es la señal de grasa observada en la RDI, que es una reconstrucción de la señal de grasa a partir de los datos de IRM en la RDI utilizando el análisis de Dixon de dos puntos con referencia a la grasa;

T_{ip} es una constante del tiempo de eco del componente en fase (IP, *in-phase*) que comprende la señal de agua más grasa de las señales de agua y grasa de los datos de IRM en la RDI

$T_{2,w}^*$ es el efecto de relajación T_2^* del agua en la RDI resultante del análisis de Dixon de dos puntos con referencia a la grasa;

T_{op} es una constante del tiempo de eco del componente en fase opuesta (OP, *out-of-phase*) que comprende la diferencia entre las señales de agua y grasa de los datos de IRM en la RDI y

$F_{2PD,ref}$ es la señal de grasa observada del tejido de referencia, que es una reconstrucción de la señal de grasa a partir de los datos de IRM en el tejido de referencia utilizando el análisis de Dixon de dos puntos con referencia a la grasa.

En una realización, el valor del efecto de relajación T_2^* puede determinarse en un experimento distinto.

En otra realización, el valor del efecto de relajación T_2^* puede establecerse como una constante basada en una

media poblacional.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se configura un instrumento de cálculo de una fracción de grasa por densidad protónica, PDFF, para realizar el cálculo de una PDFF según cualquiera de las realizaciones anteriores. Como se observa en la fig. 3, el instrumento de cálculo 10 de la PDFF, puede recibir información de una fuente de IRM 20. La fuente de IRM 20 puede proporcionar datos de RM distintos de agua y grasa de la RDI y del tejido de referencia. El instrumento de cálculo 10 de la PDFF, puede ser un ordenador configurado para realizar los cálculos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores.

Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá a continuación con más detalle con referencia a los dibujos adjuntos, en donde:

la fig. 1 muestra una vista esquemática en bloque de un método de acuerdo con una realización de la presente invención, siempre que $\beta f = 1$;

la fig. 2 muestra una vista esquemática en bloque de un método de acuerdo con una realización de la presente invención, siempre que $\beta f = 1$; y

la fig. 3 muestra una vista esquemática en bloque de un instrumento de cálculo de la PDFF de acuerdo con una realización de la presente invención.

Descripción de realizaciones

La presente invención se describirá más detalladamente a continuación de acuerdo con realizaciones preferidas de la invención, así como con ejemplos fuera del alcance de la presente invención.

Sin embargo, la presente invención puede representarse de muchas formas diferentes y no debe interpretarse como limitada a las realizaciones que se exponen en el presente documento; más bien, estas realizaciones se proporcionan de tal manera que la presente divulgación será exhaustiva y completa y transmitirá plenamente el alcance de la invención a los expertos en la materia.

Modelo de señal

En la reconstrucción de imágenes de agua y grasa distintas con eco de gradiente distorsionado (*spoiled*) tras tener en cuenta los efectos de T_2^* y del espectro lipídico, las señales de agua (W , *water*) y grasa (F , *fat*) pueden representarse mediante las siguientes ecuaciones:

$$W = W_{\text{unsat}} \cdot \sin(\alpha) \frac{1 - e^{-T_R/T_{1w}}}{1 - \cos \alpha (1 - e^{-T_R/T_{1w}})} = W_{\text{unsat}} \cdot S_w$$

[ecuación 1]

y

$$F = F_{\text{unsat}} \cdot \sin(\alpha) \frac{1 - e^{-T_R/T_{1f}}}{1 - \cos \alpha (1 - e^{-T_R/T_{1f}})} = F_{\text{unsat}} \cdot S_f,$$

[ecuación 2]

donde W_{unsat} y F_{unsat} son las señales de agua (W) y grasa (F) insaturadas (*unsaturated*, *unsat*), y s_w y s_f son los factores de saturación de agua (s_w) y grasa (s_f) que dependen del ángulo de giro local α , del tiempo de repetición RT (*repetition time*) y de los valores de T_1 dependientes del tejido, T_{1w} y T_{1f} , del agua y de la grasa. Obsérvese que el valor exacto de α se desconoce ya que depende del rendimiento del preescaneado y de las características del perfil del pulso de radiofrecuencia.

Para cuantificar el contenido graso de un tejido, la F_{unsat} insaturada es insuficiente ya que depende de una serie de factores desconocidos, además del número de protones de grasa. La fracción de grasa por densidad protónica (PDFF) es una técnica cuantitativa del contenido graso que no varía con estos factores desconocidos. En las imágenes de PDFF, la F_{unsat} se calibra utilizando una referencia de señal en fase (IP *in-phase*) no saturada, IP_{unsat} = $F_{\text{unsat}} + W_{\text{unsat}}$, p. ej., la PDFF se define como:

$$PDFF = \frac{F_{\text{unsat}}}{IP_{\text{unsat}}}.$$

[ecuación 3]

5 Dado que los factores multiplicativos son idénticos en F_{unsat} y en IP_{unsat} , PDFF es la fracción de protones de grasa visibles por IRM en relación con la suma de protones de grasa y agua visibles por IRM. Por otro lado, dado que la PDFF se basa en las señales de IRM no saturadas, los parámetros de adquisición deben ajustarse de tal manera que $s_w \approx s_f$, p. ej. eligiendo un ángulo de giro bajo. Co alternativa, es necesario recoger imágenes adicionales para determinar la proporción entre s_w y s_f .

10

Una técnica cuantitativa alternativa es la IRM con referencia a la grasa, donde F se calibra utilizando una señal de grasa F_{ref} (Romu *et al.*, 2011; Dahlqvist Leinhard *et al.*, 2008). La ventaja es que esta medición no varía con respecto a las saturaciones de agua y grasa, dado que F_{ref} se ve afectada por la misma s_f que F . Sin embargo, la señal con referencia a la grasa corresponde al número de protones de grasa en el punto de medición en relación con el número de protones de grasa en la referencia, por lo que no es idéntica a la PDFF. Para traducir la señal de referencia de grasa a la PDFF, se supone que existe una referencia en fase, R , que satura con un factor de saturación de grasa, $s_{f,R}$, p. ej.:

15

$$R = IP_{\text{unsat}} s_{f,R}.$$

20

[ecuación 4]

Por lo tanto, la ecuación PDFF puede expresarse como:

$$PDFF = \frac{F_{\text{unsat}}}{IP_{\text{unsat}}} = \frac{F}{R} \frac{s_{f,R}}{s_f} = \frac{F}{R} \beta_f,$$

25

[ecuación 5]

donde el factor

30

$$\beta_f = \frac{s_{f,R}}{s_f},$$

[ecuación 6]

35

corrige cualquier diferencia de saturación entre la señal de grasa medida y la de referencia. Debe tenerse en cuenta también que si la saturación de R es similar a la de la señal de grasa, entonces $\beta_f \approx 1$, como se supone en la presente invención.

Relación entre la señal con referencia a la grasa y la PDFF

40

En la cuantificación de lípidos con referencia a la grasa, se adquiere una referencia de señal desde regiones de tejido adiposo puro del sujeto y se interpola sobre el volumen de imagen completo (Romu *et al.*, 2011; Dahlqvist Leinhard *et al.*, 2008). Para convertir la señal con referencia a la grasa en PDFF, permitiendo que F_{ref} represente la señal de grasa del tejido de referencia, y se establezca la saturación de R al nivel de saturación de F_{ref} , es decir, $s_{f,\text{ref}} = s_{f,R}$. Por tanto, la PDFF del tejido de referencia es igual a $F_{\text{ref}} \cdot R^{-1}$, por lo que $R = F_{\text{ref}} \cdot$

45

$$PDFF_{\text{ref}}^{-1}$$

, y la ec. 5 que describe la PDFF en el punto de medición puede, por lo tanto, reformularse como (véanse las figuras 1 y 2):

50

$$PDFF = \frac{F}{R} \beta_f = \frac{F}{F_{\text{ref}}} \beta_f \cdot PDFF_{\text{ref}},$$

[ecuación 7]

55

donde $F \cdot$

$$F_{\text{ref}}^{-1}$$

es la señal con referencia a la grasa, p. ej. la señal de grasa bruta calibrada por la señal de referencia de grasa interpolada.

La consecuencia de la Ec. 7 es que la señal de grasa calibrada en el análisis con referencia a la grasa puede convertirse a PDFF ajustándose a la PDFF en el tejido adiposo de referencia y a cualquier diferencia en la saturación de grasa relativa a la referencia. Por otro lado, si la saturación de grasa es similar a la de referencia, de acuerdo con la presente invención, entonces la PDFF con referencia a la grasa puede calcularse como:

$$PDFF = \frac{F}{F_{\text{ref}}} PDFF_{\text{ref}}.$$

[ecuación 8]

Ajuste de los efectos que se producen en las imágenes de dos puntos de Dixon (2PD)

En el análisis de 2PD, utilizando la reconstrucción simplista de los componentes de la imagen de grasa y agua después de la reconstrucción sensible a la fase de la imagen OP , la señal de grasa observada se obtiene mediante

$$\begin{aligned} F_{2PD} &= \frac{IP - OP}{2} \\ &= F \cdot \frac{e^{-T_{ip}/T_{2,f}^*} \cdot d_{ip} + e^{-T_{op}/T_{2,f}^*} \cdot d_{op}}{2} + W \cdot \frac{e^{-T_{ip}/T_{2,w}^*} - e^{-T_{op}/T_{2,w}^*}}{2} \\ &= F \cdot t_f^+ + W \cdot t_w^-, \end{aligned}$$

[ecuación 9]

donde

$$t_f^+$$

es una función de la relajación $T_{2,f}^*$ de la grasa,

$$T_{2,f}^*$$

, la dispersión espectral de grasa, d , y los tiempos de eco T_{op} y T_{ip} . Del mismo modo,

$$t_w^-$$

describe la diafonía causada por la señal de agua en función de

$$T_{2,w}^*$$

y los tiempos de eco T_{op} y T_{ip} . De manera similar, la señal de agua observada se obtiene mediante

$$\begin{aligned} W_{2PD} &= \frac{IP + OP}{2} \\ &= F \cdot \frac{e^{-T_{ip}/T_{2,f}^*} \cdot d_{ip} - e^{-T_{op}/T_{2,f}^*} \cdot d_{op}}{2} + W \cdot \frac{e^{-T_{ip}/T_{2,w}^*} + e^{-T_{op}/T_{2,w}^*}}{2} \\ &= F \cdot t_f^- + W \cdot t_w^+. \end{aligned}$$

[ecuación 10]

Resolviendo para la PDFF en la Ec. 8, con la señal correspondiente estimada mediante imágenes Dixon de dos puntos, se obtiene

$$PDFF_{2PD} = \frac{\frac{F_{2PD} - W_{2PD} \cdot t_w^-}{t_f^+}}{\frac{F_{2PD,ref} - W_{ref} \cdot t_{w,ref}^-}{t_{f,ref}^+}} \cdot PDFF_{ref}.$$

[ecuación 11]

Por otro lado, dado que

$$F_{2PD,ref} \gg W_{ref} \cdot t_{w,ref}^-$$

en el tejido adiposo y suponiendo efectos de T_2^* similares en F_{2PD} y $F_{2PD,ref}$, es decir,

$$t_f^+ \approx t_{f,ref}^+$$

, la Ec. 11 puede aproximarse a:

$$PDFF_{2PD} = \frac{F_{2PD} - W_{2PD} \cdot t_w^-}{F_{2PD,ref}} \cdot PDFF_{ref} = \frac{F_{2PD} - 0.5 \cdot W_{2PD} \cdot \left(e^{-T_{ip}/T_{2,w}^*} - e^{-T_{op}/T_{2,w}^*} \right)}{F_{2PD,ref}} \cdot PDFF_{ref},$$

[ecuación 12]

donde

$$T_{2,w}^*$$

y $PDFF_{ref}$ son las únicas incógnitas.

Cuantificación de la PDFF en imágenes de Dixon saturadas en T_1

Pueden utilizarse dos implementaciones diferentes para la cuantificación de PDFF en imágenes de Dixon saturadas en T_1 , correspondiendo la primera a una realización de la invención, mientras que la segunda corresponde a un ejemplo fuera del ámbito de la presente invención.

Implementación 1 (realización de la invención)

Imágenes de Dixon con referencia a la grasa con corrección de los efectos de relajación T_2^* y la concentración de agua en el tejido adiposo.

Se suponen 2PD (imágenes Dixon de dos puntos) saturadas en T_1 , de tal manera que la PDFF se obtiene mediante la Ec. 12. Por otro lado, los valores de $T_{2,w}^*$ y $PDFF_{ref}$ en la Ec. 12 pueden determinarse a nivel individual en un experimento distinto, o suponerse constantes y fijarse en una media poblacional.

Implementación 2 (ejemplo fuera del ámbito de la presente invención).

Imágenes de Dixon corregidas en T_2^* con referencia al agua con corrección de la saturación en T_1 basada en imágenes de Dixon con referencia a la grasa.

Si la proporción de saturación entre la grasa y el agua, $\beta_w = s_f / s_w$, se conoce, la PDFF de una adquisición Dixon saturada en T_1 , corregida con respecto a T_2^* y a los efectos de dispersión espectral, se obtiene mediante

$$PDFF = \frac{F}{F + W \cdot \beta_w}.$$

[ecuación 13]

La proporción de saturación β_w puede determinarse después basándose en un experimento de PDFF distinto, tal

como el $PDFF_{2PD}$ con referencia a la grasa, minimizando la siguiente expresión con respecto a β_w ,

$$\min_{\beta_w} \left(\sum_{\text{todos los sujetos}} \left(\frac{F}{F+W \cdot \beta_w} - PDFF_{2PD} \right)^2 \right).$$

5 [ecuación 14]

que minimiza las diferencias observadas entre la PDFF en la adquisición con referencia al agua y la $PDFF_{2PD}$ de la adquisición de 2PD corregida en T_2^* con referencia a la grasa.

10 Bibliografía

Addeman BT, Kutty S, Perkins TG, Soliman AS, Wiens CN, McCurdy CM, Beaton MD, Hegele RA, McKenzie CA. Validation of volumetric and single-slice MRI adipose analysis using a novel fully automated segmentation method. J Magn Reson Imaging 2015;41:233-241.

15 Andersson T, Romu T, Karlsson A, Noren B, Forsgren M, Smedby O, Kechagias S, Aimer S, Lundberg P, Borga M, Dahlqvist Leinhard O. Consistent intensity inhomogeneity correction in water-fat MRI. J Magn Reson Imaging 2015;42(2):468-476.

20 Bannas P, Kramer H, Hernando D, Agni R, Cunningham AM, Mandal R, Motosugi U, Sharma SD1, Munoz del Rio A, Fernandez L, Reeder SB. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: Validation in *ex vivo* human livers. Hepatology 2015;62(5): 1444-55.

25 Borga M, Thomas EL, Romu T, Rosander J, Fitzpatrick J, Dahlqvist Leinhard O, Bell JD. Validation of a fast method for quantification of intra-abdominal and subcutaneous adipose tissue for large-scale human studies. NMR Biomed 2015;28(12): 1747-53.

30 Chebrolu VV, Hines CDG, Yu H, Pineda AR, Shimakawa A, McKenzie C, Samsonov A, Brittain JH, Reeder SB. Independent Estimation of T_2^* for Water and Fat for Improved Accuracy of Fat Quantification. Mag Reson Med 2010;63(4):849- 857.

35 Cowin GJ, Jonsson JR, Bauer JD, Ash S, Ali A, Osland EJ, Purdie DM, Clouston AD, Powell EE, Galloway GJ. Magnetic resonance imaging and spectroscopy for monitoring liver steatosis. J Magn Reson Imaging 2008;28(4):937- 945.

Dahlqvist Leinhard O, Johansson A, Rydell J, Smedby Ö, Nyström F, Lundberg P, Borga M. Quantitative abdominal fat estimation using MRI. IEEE 19th International Conference on Pattern Recognition 2008;19:1-4.

40 Dahlqvist Leinhard O, Dahlström N, Kihlberg J, Sandström P, Brismar TB, Smedby O, Lundberg P. Quantifying differences in hepatic uptake of the liver specific contrast agents Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA: a pilot study. Eur Radiol 2012;22(3):642-53.

Dixon W. Simple proton spectroscopic imaging. Radiology 1984;153:189-194.

45 Eksted M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechaglas S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006;44(4):865-873.

50 Erlingsson S, Herard S, Dahlqvist O, Lindström T, Lanne T, Borga M, Nystrom FH, Group FFS. Men develop more intraabdominal obesity and signs of the metabolic syndrome after hyperalimentation than women. Metabolism 2009;58:995- 1001.

55 Ertle J, Dechene A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kar G, Schlaak JF, Gerken G, Syn WK, Canbay A. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. Int J Cancer 2011; 128(10):2436-2443.

Ganna A, Ingelsson E. 5-year mortality predictors in 498, 103 UK Biobank participants: a prospective population-based study. Lancet 2015;386:533-40.

60 Glover GH. Multipoint Dixon technique for water and fat proton and susceptibility imaging. J Magn Reson Imaging 1991;1:521-530.

Heba ER, Desai A, Zand KA, Hamilton G, Wolfson T, Schlein AN, Gamst A, Loomba R, Sirlin CB, Middleton MS. Accuracy and the effect of possible subject- based confounders of magnitude-based MRI for estimating hepatic proton density fat fraction in adults, using MR spectroscopy as reference. J Magn Reson Imaging. 2016;43(2):398-

406.

Hu HH, Nayak KS. Quantification of absolute fat mass using an adipose tissue reference signal model. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:1483-1491.

Hu HH, Nayak KS. Change in the Proton T1 of Fat and Water in Mixture. *Magn Reson Med* 2010;63(2):494-501.

Hu HH, Li Y, Nagy TR, Goran MI, Nayak KS. Quantification of Absolute Fat Mass by Magnetic Resonance Imaging: a Validation Study against Chemical Analysis. *Int J Body Compos Res* 2011;9(3): 111-122.

Hubscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 2006;49(5):450-465.

Karlsson A, Rosander J, Romu T, Tallberg J, Grönqvist A, Borga M, Dahlqvist Leinhard O. Automatic and quantitative assessment of regional muscle volume by multi-atlas segmentation using whole-body water-fat MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015;41(6): 1558-1569.

Kim H, Taksali SE, Dufour S, Befroy D, Goodman TR, Falk Petersen K, Shulman GI, Caprio S, Constable RT. Comparative MR study of hepatic fat quantification using single-voxel proton spectroscopy, two-point Dixon and three- point IDEAL. *Magn Reson Med* 2008;59(3):521-527.

Kuhn JP, Berthold F, Mayerle J, Völzke H, Reeder SB, Rathmann W, Lerch MM, Hosten N, Hegenscheid K, Meffert PJ. Pancreatic Steatosis Demonstrated at MR Imaging in the General Population: Clinical Relevance. *Radiology* 2015;276(1): 129-36.

Ludwig UA, Klausmann F, Baumann S, Honal M, Hövener JB, König D, Deibert P, Buchert M. Whole-body MRI-based fat quantification: a comparison to air displacement plethysmography. *J Magn Reson Imaging* 2014;40:1437-1444.

Misra VL, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11(1):50-55.

O'Regan DP, Callaghan MF, Wylezinska-Arridge M, Fitzpatrick J, Naoumova RP, Hajnal JV, Schmitz SA. Liver fat content and T2*:simultaneous measurement by using breath-hold multiecho MR imaging at 3.0 T-feasibility. *Radiology* 2008;247:550-557.

Palmer LJ. UK Biobank: bank on it. *Lancet* 2007;369:1980-1982.

Peterson P, Mansson S. Simultaneous quantification of fat content and fatty acid composition using MR imaging. *Magn Reson Med* 2013;69:688-697.

Peterson P, Svensson J, Mansson S. Relaxation effects in MRI-based quantification of fat content and fatty acid composition. *Magn Reson Med*. 2014;72(5): 1320-9.

Pilleul F, Chave G, Dumortier J, Scoazec JY, Valette PJ. Fatty infiltration of the liver. Detection and grading using dual T1 gradient echo sequences on clinical MR system. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29(11):1143-1147.

Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley FV. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques - initial experience. *Radiology* 2005;237(2):507-511.

Reeder SB, Pineda AR, Wen Z, Shimakawa A, Yu H, Brittain JH, Gold GE, Beaulieu CH, Pelc NJ. Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL): application with fast spin-echo imaging. *Magn Reson Med* 2005;54:636-644

Reeder SB, Sirlin CB. Quantification of liver fat with magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2010;18(3):337-357.

Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011;34(4):729-749.

Romu T, Borga M, Dahlqvist Leinhard O. MANA-multiscale adaptive normalized averaging. In: *Proceedings of the IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, Chicago, IL, USA, 2011. pág 361-364.

Romu T, Elander L, Leinhard OD, Lidell ME, Betz MJ, Persson A, Enerback S, Borga M. Characterization of brown adipose tissue by water-fat separated magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2015;42(6): 1639-45

Rydell J, Knutsson H, Pettersson J, Johansson A, Farneback G, Dahlqvist O, Lundberg P, Nyström F, Borga M. Phase sensitive reconstruction for water/fat separation in MR imaging using inverse gradient. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2007; 10(Pt1):210-8.

5 Sanyal AJ. NASH: a global health problem. *Hepatol Res.* 2011;41(7):670-674.

Sharma P, Altbach M, Galons J-P, Kalb B, Martin DR. Measurement of liver fat fraction and iron with MRI and MR spectroscopy techniques. *Diagn Interv Radiol* 2014;20(1):17-26.

10 Tang A, Tan J, Sun M, Hamilton G, Bydder M, Wolfson T, Gamst AC, Middleton M, Brunt EM, Loomba R, Lavine JE, Schwimmer JB, Sirlin CB. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: MR Imaging of Liver Proton Density Fat Fraction to Assess Hepatic Steatosis. *Radiology* 2013;267(2):422-431.

15 Wattacheril J, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): is it really a serious condition? *Hepatology* 2012;56(4):1580-1584.

Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis* 2008;28(4):386-395.

20 Wurslin C, Machann J, Rempp H, Claussen C, Yang B, Schick F. Topography mapping of whole body adipose tissue using a fully automated and standardized procedure. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:430-439.

25 Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, Middleton MS, Gamst AC, Wolfson T, Hassanein T, Patton HM, Lavine JE, Schwimmer JB, Sirlin CB. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 2009;251(1):67-76.

30 En los dibujos y la memoria descriptiva, se han divulgado realizaciones preferidas de la invención así como ejemplos fuera del alcance de la misma, y, aunque se emplean términos específicos, estos se usan únicamente en un sentido genérico y descriptivo y no con fines limitativos, estableciéndose el alcance de la invención en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Método implementado por ordenador para calcular una fracción de grasa por densidad protónica, PDFF, a partir de datos de imágenes de resonancia magnética, IRM, distintas de agua, W, y grasa, F, obtenidos utilizando imágenes Dixon multipunto ponderadas en T1 basadas en la cuantificación de lípidos con referencia a la grasa en una región de interés (RDI) y utilizando la determinación de un tejido de referencia, caracterizado por que el método comprende la etapa de determinar la PDFF como:

$$\frac{F}{R}$$

en donde

F es la señal de grasa en la RDI proporcionada a partir de los datos de IRM, y R se define como una cuota entre F_{ref} y $PDFF_{ref}$ de tal manera que el método comprende la etapa de determinar la PDFF como:

$$\frac{F}{F_{ref}} \cdot PDFF_{ref}$$

en donde

F_{ref} es la señal de grasa en el tejido de referencia; en donde se supone que la relajación T1 de la señal de grasa en el tejido de referencia y en la RDI es igual; y

$PDFF_{ref}$ es la PDFF del tejido de referencia proporcionada por un experimento distinto del tejido de referencia o por una constante predeterminada.

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la PDFF se determina a partir de un análisis de Dixon de dos puntos con referencia a la grasa sin corrección previa de los efectos de relajación $T2^*$, y en donde la señal de agua en el tejido de referencia, W_{ref} , es baja, de tal manera que un valor resultante cuando W_{ref} se multiplica con un efecto de relajación $T2^*$ resultante, proporciona una aproximación de que la señal de agua en la RDI es igual a una señal de agua observada en la RDI, W_{2PD} , que es una reconstrucción de la señal de agua a partir de los datos de IRM en la RDI utilizando el análisis de Dixon de dos puntos con referencia a la grasa, lo que permite calcular la PDFF como

$$\frac{F_{2PD} - W_{2PD} \cdot \frac{e^{-T_{ip}/T_{2,w}^*} - e^{-T_{op}/T_{2,w}^*}}{2}}{F_{2PD,ref}} \cdot PDFF_{ref}$$

en donde

F_{2PD} es la señal de grasa observada en la RDI, que es una reconstrucción de la señal de grasa a partir de los datos de IRM en la RDI utilizando el análisis de Dixon de dos puntos con referencia a la grasa;

T_{ip} es una constante del tiempo de eco del componente en fase (IP) que comprende la señal de agua más grasa de las señales de agua y grasa de los datos de IRM en la RDI

$T_{2,w}^*$ es el efecto de relajación $T2^*$ del agua en la RDI resultante del análisis de Dixon de dos puntos con referencia a la grasa;

T_{op} es una constante del tiempo de eco del componente en fase opuesta (OP) que comprende la diferencia entre las señales de agua y grasa de los datos de IRM en la RDI y

$F_{2PD,ref}$ es la señal de grasa observada del tejido de referencia, que es una reconstrucción de la señal de grasa a partir de los datos de IRM en el tejido de referencia utilizando el análisis de Dixon de dos puntos con referencia a la grasa.

3. Método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el valor del efecto de relajación $T2^*$ se determina en un experimento separado.

4. Método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el valor del efecto de relajación $T2^*$ se establece como una constante basada en una media poblacional.

5. Un instrumento de cálculo (10) de la fracción de grasa por densidad protónica, PDFF, configurado para realizar el cálculo de una PDFF de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

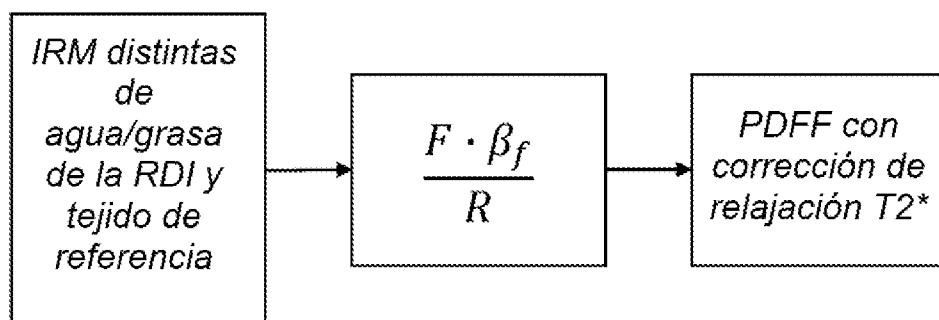


Fig. 1

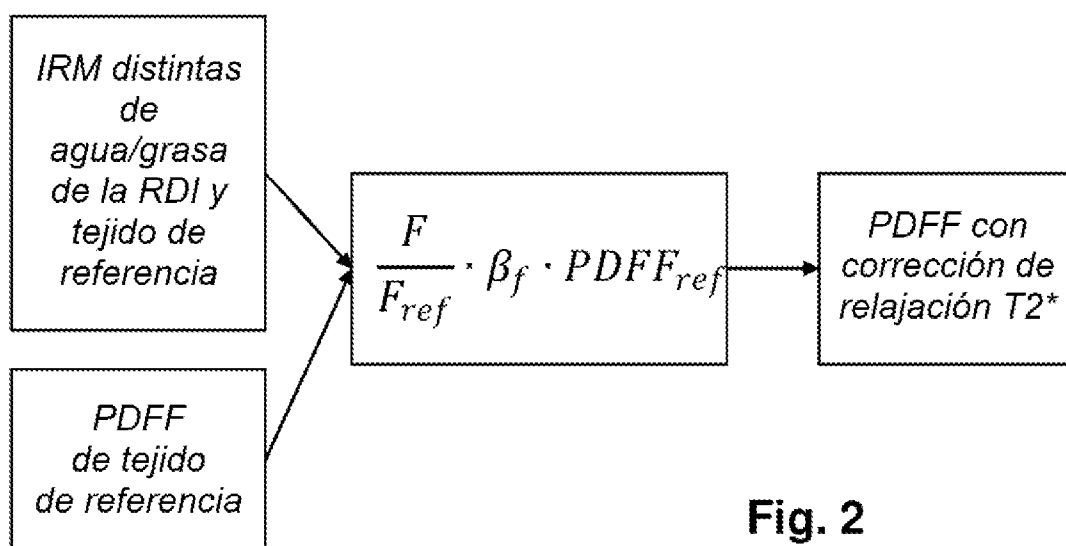


Fig. 2

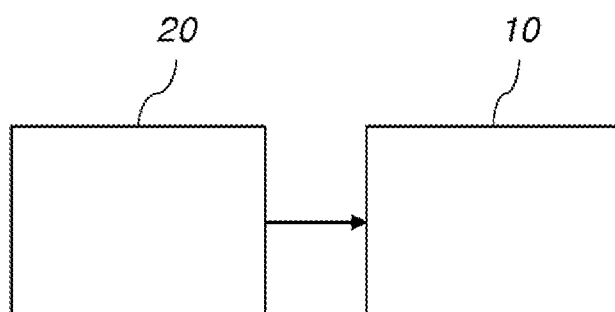


Fig. 3