

FACULDADE DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

***Técnicas de Subtracção de SPECT e seu co-registo com IRM:
Análise e optimização de um protocolo clínico e sua
utilidade clínica em doentes epilépticos***

Ricardo Filipe Almeida Oliveira

Licenciado em Neurofisiologia pela
Escola Superior de Tecnologias da Saúde do Porto

Dissertação submetida para satisfação parcial dos
requisitos do grau de mestre
em
Engenharia Biomédica
(Área de Especialização em Sinal e Imagem)

Dissertação realizada sob a supervisão do
Professor Doutor João Paulo Cunha
(Professor Associado da Universidade de Aveiro)

Porto, Novembro de 2005

Ao meu Avô Zé por me
obrigar a nunca esquecê-lo...

*“O segredo de progredir é começar.
O segredo de começar é dividir as
tarefas árduas e complicadas em tarefas
pequenas e fáceis de executar, e depois
começar pela primeira.”*

Mark Twain

ÍNDICE

ÍNDICE DE QUADROS	9
ÍNDICE DE GRÁFICOS	9
ÍNDICE DE TABELAS	9
ÍNDICE DE FIGURAS	10
ÍNDICE DE DIAGRAMAS	11
RESUMO	13
SUMMARY	14
AGRADECIMENTOS	15
LISTA DE ABREVIATURAS	17
1. INTRODUÇÃO	19
2. A EPILEPSIA	23
2.1. <i>Perspectiva Histórica da Epilepsia</i>	24
2.2. <i>O Estigma da Epilepsia</i>	25
2.3. <i>Epidemiologia</i>	26
2.4. <i>O Diagnóstico da Epilepsia</i>	27
2.5. <i>A Classificação das Epilepsias</i>	30
2.6. <i>A Cirurgia da Epilepsia</i>	32
2.6.1. <i>A Avaliação Pré- Cirúrgica</i>	33
2.6.2. <i>Avaliação Não Invasiva versus Avaliação Invasiva</i>	34

2.7.	<i>Aspectos Económicos da Epilepsia</i>	35
3.	ESTADO DA ARTE	37
3.1.	<i>Neuroimagem e o Diagnóstico em Epilepsia</i>	37
3.2.	<i>Técnicas de apoio ao diagnóstico utilizadas em Epilepsia</i>	40
3.2.1.	O Electroencefalograma (EEG)	41
3.2.2.	Tomografia Computorizada por Raios-X (TC)	43
3.2.3.	A Imagem por Ressonância Magnética (IRM)	44
3.2.4.	A Tomografia por Emissão de Positrões (PET)	45
3.2.5.	Tomografia Computorizada por Emissão de Fotão Único (SPECT)	46
3.3.	<i>SPECT</i>	47
3.3.1.	Perspectiva Histórica	48
3.3.2.	Princípios Básicos do SPECT Cerebral	49
3.3.2.1.	Geração e o Processamento da Imagem do SPECT	50
3.3.2.2.	Factores Físicos e Instrumentais que afectam as imagens de SPECT	52
3.3.3.	A instrumentação do SPECT	54
3.3.3.1.	Sistema Multidetector de SPECT Cerebral	54
3.3.3.2.	Sistemas de SPECT baseados em Câmaras	55
3.3.4.	Métodos de Reconstrução	56
3.3.4.1.	Projectão dos dados	57
3.3.4.2.	A Filtragem de Dados	58
3.3.5.	Métodos de Compensação	59
3.3.6.	Os radiofármacos utilizados no SPECT para o diagnóstico da Epilepsia	59
3.3.7.	SPECT ictal	61
3.3.8.	SPECT interictal	61
3.3.9.	Relevância do Vídeo EEG no SPECT	62
3.3.10.	Subtração de SPECT	63
3.3.11.	Co-registo com IRM	64
3.4.	<i>Subtração de SPECT co-registado com IRM (SISCOM) em Epilepsia</i>	65
4.	SISCOM II: IMPLEMENTAÇÃO DE UM PROCEDIMENTO OPTIMIZADO PARA AUXÍLIO AO DIAGNÓSTICO EM EPILEPSIA	75
4.1.	<i>Motivação e Objectivos</i>	75

4.2.	<i>Setup Técnico Utilizado</i>	76
4.2.1.	Equipamento SPECT	77
4.2.1.1.	Protocolo do SPECT	78
4.2.2.	Workstation Siemens (DICOM)	80
4.2.3.	Workstation SISCOM	81
4.3.	<i>Ferramentas de Software</i>	81
4.3.1.	Matlab	82
4.3.2.	SPM	83
4.3.2.1.	O interesse do SPM para o trabalho desenvolvido	85
4.3.3.	MRICro	85
4.3.3.1.	O interesse do MRICro para o trabalho desenvolvido	87
4.4.	<i>Métodos de Normalização utilizados na obtenção do SISCOM</i>	87
4.4.1.	A Normalização Espacial	88
4.4.2.	A Normalização das Intensidades	89
4.5.	<i>Protocolo SISCOM antes da optimização – SISCOM I</i>	91
4.5.1.	Scripts utilizados para o processamento das imagens	98
4.6.	<i>Implementação do protocolo SISCOM optimizado – SISCOM II</i>	102
4.6.1.	O Código Fonte: <i>Scripts</i> Modificados e <i>Scripts</i> Construídos	104
4.6.2.	A programação do ambiente gráfico	109
4.6.3.	Exemplo dum Resultado Obtido com o protocolo SISCOM II	112
4.7.	<i>Avaliação e Utilização Clínica</i>	115
5.	CONCLUSÃO E TRABALHO FUTURO	123
6.	BIBLIOGRAFIA	127
7.	ANEXOS	135

Índice de Quadros

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DAS EPILEPSIAS	29
QUADRO 2: CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL DAS EPILEPSIAS E SÍNDROMES EPILEPTICOS	30
QUADRO 3: ALGORITMO DA NORMALIZAÇÃO DAS INTENSIDADES DOS SPECTS	89
QUADRO 4: ALGORITMO PARA A SUBTRACÇÃO DOS VOLUMES DOS SPECTS NORMALIZADOS	91
QUADRO 5: MANUAL DO UTILIZADOR PARA A REALIZAÇÃO DO ANTERIOR PROCESSO DE SUBTRACÇÃO	97
QUADRO 6: SCRIPTS UTILIZADOS NO SISCOM I	102
QUADRO 7: RELAÇÃO ENTRE OS <i>SCRIPTS</i> UTILIZADOS NO PROTOCOLO SISCOM I E OS UTILIZADOS NO PROTOCOLO SISCOM II	108

Índice de Gráficos

GRÁFICO 1: NÚMERO DE INTERACÇÕES NECESSÁRIAS NOS DIFERENTES PROTOCOLOS EXISTENTES	116
--	-----

Índice de Tabelas

TABELA 1: PROTOCOLO DA CÂMARA DE SPECT PARA A EPILEPSIA	79
TABELA 2: RELAÇÃO DOS TEMPOS DE EXECUÇÃO DAS TAREFAS NECESSÁRIAS AO SCRIPT <code>SISCOM.M</code> E O RESPECTIVO TEMPO DE PROCESSAMENTO.....	119
TABELA 3: COMPARAÇÃO DOS LOCAIS DOS FOCOS EPILEPTOGÉNICOS COM O MÉTODO DE SUBTRACÇÃO ANTERIOR E O MÉTODO IMPLEMENTADO.....	120
TABELA 4: COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS OBTIDOS POR SISCOM E POR VISUALIZAÇÃO LADO A LADO DOS SPECTS	122

Índice de Figuras

FIGURA 1: HIERÓGLIFO REPRESENTANDO A EPILEPSIA	24
FIGURA 2: EXEMPLO DO PRIMEIRO APARELHO DE SPECT	49
FIGURA 3: GERAÇÃO DA IMAGEM EM MEDICINA NUCLEAR CONVENCIONAL	50
FIGURA 4: EXEMPLO DE UM SINOGRAMA	58
FIGURA 5: IMAGEM DE SUBTRACÇÃO DE SPECT CORREGISTADA COM IRM (SISCOM)	67
FIGURA 6: IMAGEM SISCOM TRIDIMENSIONAL	69
FIGURA 7: CÂMARA DE SPECT UTILIZADA NO PROTOCOLO DA EPILEPSIA DO HGSA ...	78
FIGURA 8: WORKSTATION (DICOM) PARA A AQUISIÇÃO DAS IMAGENS DO SPECT	80
FIGURA 9: COMPUTADOR COM AS FERRAMENTAS DE SOFTWARE NECESSÁRIAS À EXECUÇÃO DO PROTOCOLO SISCOM	81
FIGURA 10: FUSÃO DAS IMAGENS DE SUBTRACÇÃO DE SPECT COM IRM	96
FIGURA 11: AMBIENTE REAL DA NORMALIZAÇÃO ESPACIAL DAS IMAGENS MÉDICAS	100
FIGURA 12: MENSAGEM DE ERRO GERADA QUANDO É INTRODUIDO O NOME DE FORMA INCORRECTA	109
FIGURA 13: ASPECTO GRÁFICO DA JANELA INICIAL DO PROTOCOLO SISCOM II	110
FIGURA 14: JANELA DE DIÁLOGO DE PESQUISA UTILIZADA NO CÓDIGO SISCOM	111
FIGURA 15: INFORMAÇÃO RELATIVA À FASE DO PROCESSO PARA GERAR O SISCOM	111
FIGURA 16: IMAGEM NECESSÁRIAS À OBTENÇÃO DO SISCOM NÃO TRATADAS	112
FIGURA 17: IMAGENS NECESSÁRIAS À OBTENÇÃO DO SISCOM NORMALIZADAS ESPACIALMENTE	113
FIGURA 18: SISCOM OBTIDO ATRAVÉS DO PROTOCOLO SISCOM II	113
FIGURA 19: IMAGEM TRIDIMENSIONAL PARTINDO DO SISCOM	114

Índice de Diagramas

DIAGRAMA 1: O PROCESSO PARA GERAR O SISCOM	70
DIAGRAMA 2: SETUP TÉCNICO UTILIZADO	77
DIAGRAMA 3: FLUXO GERAL DO PROCESSAMENTO DOS DADOS DO PROTOCOLO CLÍNICO DA SUBTRACÇÃO DE SPECTS	94
DIAGRAMA 4: CONVERSÃO DOS DADOS EM FORMATO DICOM PARA O FORMATO ANALYSE NO MRICRO.....	95
DIAGRAMA 5: DIAGRAMA DE PROCESSOS DE FUSÃO DA IMAGEM DE SUBTRACÇÃO COM A IRM E RESPECTIVA ESCRITA DE LIMIARES	95
DIAGRAMA 6: FLUXO DE ACTIVIDADES PARA O PROCESSAMENTO DAS IMAGENS PARA GERAR UMA IMAGEM SISCOM NO PROTOCOLO SISCOM I.....	99
DIAGRAMA 7: REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DOS PROCEDIMENTOS NECESSÁRIOS NO PROTOCOLO SISCOM II.....	103
DIAGRAMA 8: DIAGRAMA DA RELAÇÃO DOS COMPONENTES DO CÓDIGO DESENVOLVIDO PARA O FUNCIONAMENTO DO PROGRAMA CONSTRUÍDO PARA A SUBTRACÇÃO DE SPECT E SEU CO-REGISTO COM A IRM NO SISCOM II.....	105
DIAGRAMA 9: ALGORITMO PRESENTE NO <i>SCRIPT</i> <code>IMG_SUBTR.M</code>	107

Resumo

O desenvolvimento da Engenharia Biomédica tem permitido o alcance de novos horizontes pela Medicina. A evolução destas duas modalidades de investigação tem sido complementar, surgindo uma em função das necessidades geradas pela outra.

A Epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns. Conhecida desde a antiguidade como doença sagrada, ainda hoje existe alguma discriminação nas pessoas que sofrem de Epilepsia. O seu diagnóstico é essencialmente clínico, havendo, no entanto, diversas técnicas auxiliares que ajudam ao diagnóstico ^[1, 2].

Uma das mais complicadas tarefas em Epilepsia é a detecção do foco epiléptico. A conjugação das técnicas de diagnóstico que nos dão informações funcionais com aquelas que nos dão informações estruturais é de capital importância. Aliás, a análise multimodal tem revelado excelentes resultados nos diagnósticos que são efectuados em Epilepsia ^[3].

A subtracção dos SPECT ictais pelos interictais co-registada com a IRM (SISCOM) tem sido referida por diversos autores ^[3-11] como sendo uma boa técnica para a detecção do foco epileptogénico, com a obtenção de bons resultados.

A necessidade de otimizar e automatizar os procedimentos do protocolo SISCOM é sentida no serviço de Neurofisiologia do HGSA. O protocolo é demasiado complexo e sobretudo não permite uma utilização autónoma pelos clínicos deste serviço.

Incidimos, então, a investigação na automatização e consequente optimização das tarefas que constituíam o protocolo anterior, de forma a torná-lo facilmente exequível.

No final instituímos a optimização do protocolo com excelente receptividade do clínico que trabalha directamente com esta técnica, pois constitui uma ferramenta expedita de utilizar (intuitiva e com uma interface gráfica apelativa), permitindo poupar tempo na obtenção das imagens SISCOM, sendo possível ser realizado autonomamente. Para tal recorremos a ferramentas como o SPM, o MRICro e o Matlab.

PALAVRAS-CHAVE: Epilepsia, SISCOM, Optimização do protocolo.

Summary

The development of Biomedical Engineering has made it possible to reach new horizons as far as Medicine is concerned. The evolution of these two branches of investigation has been complementary. They have emerged due to necessities created by each other.

Epilepsy is one of the most common neurological diseases. It has been known as a sacred disease since Ancient Times, and nowadays there is still discrimination against people who suffer from Epilepsy. Its diagnosis is essentially clinical – there are, however, several auxiliary techniques which allow us to make the diagnosis ^[1, 2].

One of the most difficult achievements regarding epilepsy is the identification of the epileptic focus. The intertwining of the diagnostic techniques which give us functional information with those which give us structural information is vital. As a matter of fact, the multimodal analysis has revealed excellent results as far as the diagnoses of epilepsy are concerned.

The subtraction of the ictal SPECT from the interictal co-registered to MRI (SISCOM) has been regarded by some authors ^[3-11] as a good technique to detect the epileptic focus with great results.

The need of improving and automating of the SISCOM protocol is felt by the Neurophysiology Service of HGSA. The protocol is too complex and above all it doesn't allow an autonomous use by the doctors of this service

Therefore, we have focused our investigation upon the automation and consequent improvement of the tasks included in the former protocol, so that we can make it easily executable.

In the end we achieved the improvement of the protocol with a great receptivity of the doctor who works directly with this technique, as it is an excellent tool to use- intuitive and with an appealing graphic interface- allowing us to save time in getting SISCOM images; and it can be done autonomously. For that we use tools as SPM, MRICRO and Matlab.

KEY-WORD: Epilepsy, SISCOM, protocol optimization.

Agradecimentos

A realização de um trabalho desta natureza, que envolve inúmeras colaborações e que exige um enorme empenho pessoal, carece de constantes orientações, aferições, mudanças de rumo, e sobretudo, grandes doses de paciência por parte de quem se atreve a ajudar. Por este motivo os agradecimentos são muitos e de diferentes âmbitos, desde a participação científica, até ao apoio emocional, sem o qual este empreendimento seria muito difícil de concretizar.

Antes de mais, pretendo agradecer ao Professor Doutor João Paulo Cunha o ter acreditado desde o início neste projecto, tê-lo apoiado e orientado e, talvez o mais importante, tê-lo feito com o cunho da alegria, exigência, qualidade e generosidade que lhe são próprios.

Ao Dr. José Maria Fernandes por ter sido simplesmente inexcelável, pela disponibilidade e paciência revelada em todas as fases do trabalho, pelos conhecimentos e conselhos transmitidos, e pelos incentivos constantes, que directa ou indirectamente contribuíram para a construção desta dissertação. Sem o seu auxílio este trabalho nunca teria sido possível.

Ao Dr. João Ramalheira (Assistente Graduado Hospitalar/consultor) por ter aceite o desafio de ser consultor desta dissertação, respondendo às muitas solicitações, sempre com a simpatia, a prontidão e a qualidade científica que o caracterizam. Agradeço igualmente a sua simplicidade e a oportunidade que me deu para aprender a lidar com o SPECT, ele que foi pioneiro em Portugal nesta técnica, possuindo já vasta experiência neste domínio. Ajudou-me a resolver e a atravessar algumas “pontes cruzadas”. Sem o seu contributo a qualidade desta dissertação seria seguramente mais pobre.

Aos meus colegas do Hospital de São Marcos em geral, à Dra. Liliana Valbom e à Dra. Fátima Almeida em particular agradeço o ambiente de trabalho que me proporcionaram, quer na partilha de conhecimentos, quer na relação humana que mantiveram comigo.

Agradeço também a disponibilidade de todos os profissionais do serviço de Neurofisiologia do HGSA que conviveram comigo facultando sempre um bom ambiente de trabalho e respondendo às minhas solicitações. Agradeço em particular ao

Dr. Viana Pinheiro, director do serviço de Neurofisiologia, a sua prontidão na autorização da utilização das infraestruturas do seu serviço.

A minha gratidão vai também para a Dra. Sílvia Malheiro, a Lizete, o Luís Mendonça e o Vítor que sempre estiveram disponíveis para discutir todas as questões científicas que surgiram, e se “atreveram” a participar dando opiniões e conselhos brilhantes que me ajudaram a atravessar alguns desertos de ideias, e a consolidar os lagos construídos.

Agradeço aos meus pais por me disponibilizarem todo o apoio que necessito em todos os momentos, por me rodearem de um ambiente altamente estimulante e facilitador e por me terem possibilitado a realização de todos os meus sonhos. Agradeço também a paciência, a solidariedade, a compreensão, o carinho, os raspanetes, as lições e as chamadas de atenção que me ajudam a manter o equilíbrio com que tento reger a minha vida e que tem consequências em tudo o que faço.

Ao meu “grande” irmão Paulo agradeço a sua sempre boa disposição, o seu sentido de humor, o seu companheirismo, a sua presença e os seus incentivos. Com ele o mundo parece sempre mais colorido, simpático, relaxado e sobretudo fácil de ser vivido.

Ao meu segundo “irmão” Pedro cabe o meu honesto e sincero agradecimento pela preocupação, pela procura constante de soluções para os problemas que foram surgindo, pela palavra amiga e reconfortante que sempre tem.

Agradeço também à D. Rosinha e ao Sr. Armindo pela enorme confiança que depositam em mim, pela garra que transmitem, mas também por aquelas pequeninas palavras que muitas vezes são tão vulgares, mas que caem do céu no momento certo.

À D. Arminda agradeço a sua sempre boa disposição, e ensinamentos que tem para dar da sua vida tão preenchida.

Finalmente, e por ser o mais especial agradeço à Dora pela sua coragem, a sua força lutadora, a sua convicção, a sua inteligência, a ternura dos seus mimos, o carinho com que diz o meu nome, os empurrões que me foi dando e pelas lições que me foi ensinando. Agradeço-lhe, apenas o facto de ser como é. Sem ela as noites sem dormir seriam seguramente muitas mais e a dissertação custaria muito mais a ser realizada.

Lista de Abreviaturas

A.C.	Antes de Cristo
CTCG	Crise Tónico Clónico Generalizada
ECD	⁹⁹ TC-etil cisteínato dímero
EEG	Electroencefalograma
ELI	Estimulação Luminosa Intermitente
EZ	Zona Epileptogénica
FDG	¹⁸ Fluro-2-de-oxyglucose
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
HGSA	Hospital Geral de Santo António
HMPAO	⁹⁹ TC-hexametil-propileneaminaoxima
HPP	Hiperventilação
IEETA	Instituto de Electrónica, Telecomunicações e Telemática de Aveiro
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
IRMf	Imagem por Ressonância Magnética funcional
MAV	Malformação Arterio Venosa
Nal	Iodeto de Sódio
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PMT	Fotomultiplicadores
SIAS	Sistemas de Informação na Área da Saúde
SISCOM	Subtração de SPECT co-registado com Ressonância Magnética
SPECT	Tomografia Computorizada por Emissão de Fotão Único
SPM	Statistical Parametric Mapping
TC	Tomografia por Emissão de Raios-X

1. Introdução

A evolução da Engenharia Biomédica tem permitido a descoberta de novas técnicas, que são utilizadas para melhorar a prestação de cuidados em saúde e assim contribuir para o aumento da qualidade de vida dos doentes em geral.

Tem existido uma preocupação crescente pela combinação das técnicas em prol da obtenção de dados em maior quantidade e qualidade no sentido de averiguar com maior exactidão os diagnósticos clínicos, como os dados obtidos por sinal (Electroencefalograma-EEG), por imagem, por vídeo, entre outros. A esta integração dos dados das diversas modalidades médicas denomina-se por análise multimodal.

A introdução da análise multimodal tem permitido avanços significativos na interpretação das diversas patologias existentes. Uma das grandes vantagens consiste, sem dúvida alguma, na possibilidade de correlacionar as imagens estruturais obtidas com os exames funcionais realizados. Esta filosofia tem conduzido a descobertas importantes que permitem e incentivam a investigação nestes domínios da Engenharia Biomédica proporcionando, desta maneira, melhores cuidados de saúde ^[3].

Outra das grandes vantagens da Engenharia Biomédica tem sido o facto de permitir obter resultados idênticos quer através da utilização de estudos não invasivos, quer através da utilização de estudos invasivos. Com a obtenção destes resultados semelhantes reduzem-se custos quer do ponto de vista do risco clínico associado aos procedimentos cirúrgicos, quer do ponto de vista da própria recuperação do paciente, ou ainda quer do ponto de vista económico.

Existe, no entanto, uma necessidade constante de melhorar as metodologias de captação da Neuroimagem para delinear com cada vez maior precisão a região do cérebro danificada causadora da patologia (no caso a Epilepsia).

O SPECT é normalmente usado para a identificação da região do início da crise em epilepsia ^[12]. Existem alguns dados actuais que inclusive indicam que o SPECT consegue prever o resultado da intervenção cirúrgica ^[3, 5, 6, 11-20].

Em Epilepsia tem sido referida com frequência a subtração do SPECT ictal ao interictal com co-registo (registo simultâneo de imagens com a mesma proveniência ou de proveniências distintas dentro das mesmas coordenadas espaciais, ou seja dentro do

mesmo referencial) da IRM (SISCOM) como um procedimento muito útil na localização das zonas epileptogénicas, e que tem proporcionado elevados graus de sucesso^[5]. Nas subtrações dos SPECTs com o respectivo co-registo na IRM, deve-se ter sempre em conta tratar-se de uma alternativa à Electrocorticografia e ao EEG com eléctrodos intracranianos (procedimentos invasivos), que, sem dúvida alguma, é bastante invasivo para o doente, quer do ponto de vista dos riscos e da delicadeza que este tipo de intervenção suscita, quer do ponto de vista económico.

Em Portugal o SPECT é realizado apenas em dois hospitais dos que têm protocolos pré-cirúrgicos da Epilepsia: O Hospital Geral de Santo António e os Hospitais da Universidade de Coimbra. Nos restantes hospitais com protocolos pré-cirúrgicos da Epilepsia, apesar de não ser realizado SPECT, são realizados outros exames igualmente importantes nos estudos pré-cirúrgicos.

No serviço de Neurofisiologia do Hospital Geral de Santo António o protocolo clínico de subtração de SPECTs co-registados com IRM para a Epilepsia, embora tendo sido o primeiro implementado em Portugal, possuía uma grande limitação: era de utilização demasiado complexa para o médico que interagia com esta metodologia. Apesar de ser capaz de realizar a subtração de SPECTs (Ictais e Interictais) co-registados com a IRM, o processo era demasiado complicado, exigindo, também, muito tempo em tarefas repetitivas para a sua concretização, tornando-se num mecanismo muito pouco amigável para o utilizador (não era *user friendly*). Este protocolo implicava a interacção de terceiros, não dependendo apenas da intervenção do médico especialista. Por isso era necessário realizar uma optimização que permitisse eliminar as suas desvantagens facultando uma utilização frequente, com ganhos efectivos na decisão clínica nos casos em que o protocolo clínico associado à Epilepsia assim o exigisse.

Neste trabalho foi realizada então uma optimização baseada em ferramentas de *software*, de um protocolo clínico de subtração de SPECT com co-registo de IRM (SISCOM) em Epilepsia.

Ao longo desta dissertação irão ser demonstrados e explicados os passos que conduziram à optimização, bem como a avaliação do seu impacto na prática clínica.

No que diz respeito à estrutura desta dissertação, optámos por após esta breve introdução organizá-la em mais quatro capítulos fundamentais:

- A Epilepsia;
- O Estado da Arte;
- A optimização do protocolo SISCOM;
- As conclusões e o trabalho futuro.

No capítulo da Epilepsia fazemos uma descrição da doença, explicando como esta foi evoluindo ao longo da história, de que forma a população em geral foi lidando e ainda lida com o seu estigma, como é feito o seu diagnóstico, como são classificadas as Epilepsias, descrevendo sucintamente a cirurgia da Epilepsia e finalmente analisando os aspectos económicos que a Epilepsia induz na nossa sociedade. Este capítulo tem como função principal realizar uma introdução à doença sobre a qual a optimização do protocolo incide, de modo a facultar um conhecimento mais alargado sobre esta patologia, estando desta maneira mais identificado com as motivações deste trabalho de investigação.

É no capítulo do estado da arte onde se descreve a importância da Neuroimagem no diagnóstico da Epilepsia, as técnicas de diagnóstico importantes actualmente utilizadas em Epilepsia, falando com particular incidência do SPECT por ser a técnica de diagnóstico de eleição presente no protocolo. O objectivo deste capítulo passa por facultar informação sobre as técnicas e procedimentos utilizados actualmente nos domínios do conhecimento desta investigação.

Com estes conhecimentos transmitidos, passamos a descrever os processos que conduziram à automatização / optimização do protocolo. Aqui descrevemos as ferramentas utilizadas, a optimização realizada e também uma breve discussão com os resultados obtidos. O objectivo deste capítulo é o de permitir o conhecimento profundo de todos os passos necessários à concretização da optimização.

Finalmente, chegamos ao capítulo das conclusões e do trabalho futuro onde apresentamos as principais conclusões obtidas com o trabalho que conduziu esta dissertação e sugerimos um rumo de continuação para a investigação nesta área do conhecimento.

2. A Epilepsia

A definição de Epilepsia tem mudado ao longo dos tempos em função do conhecimento científico e dos paradigmas que conduzem os estudos clínicos num determinado período de tempo.

A epilepsia pode ser descrita basicamente como uma alteração intermitente do sistema nervoso, presumivelmente devido a uma descarga súbita, excessiva e desordenada dos neurónios cerebrais. Isto foi o postulado de Hughlings Jackson, o neurologista Britânico do século XIX, e a electrofisiologia actual não oferece evidências do contrário. Esta descarga descontrolada resulta numa alteração quase instantânea das sensações, perda de consciência, deterioração da função física, movimentos convulsivos, ou uma combinação delas^[1]. A dificuldade terminológica chega da diversidade das manifestações clínicas. O termo convulsão parece desapropriado para uma alteração que consiste só numa alteração de consciência. Crise é preferível como termo genérico^[21].

A crise epiléptica seja ela subjectiva ou objectiva, deve ser tida em conta como indicadora de alteração da função cerebral. A alteração pode chegar de numerosas causas, uma vez que a epilepsia é um síndrome e não uma doença. A utilização de termos como “criptogénico” ou “idiopático” em alguns casos é verdadeiramente o reconhecimento de que por vezes a sua causa é desconhecida.

A epilepsia ainda permanece como um problema de saúde pública importante. De uma perspectiva de eficiência da medicação anti-convulsionante existente, o médico que trata os pacientes epilépticos assume uma responsabilidade considerável e deve estabelecer o controlo efectivo o mais cedo possível^[1].

Este grupo tem sido reduzido à medida que o conhecimento da fisiologia intracelular e da química tem aumentado. Felizmente que apesar da falta de conhecimento da causa das crises em muitos casos, os avanços no tratamento sintomático estão continuamente a progredir. Mais de 85% dos indivíduos que sofrem de epilepsia podem ter as suas crises reduzidas ou controlados para mínimos aceitáveis com medicação anti-convulsionante^[2].

A epilepsia é então uma condição neurológica clínica que se inicia no cérebro. É uma manifestação clínica que mostra que a forma de trabalhar de um cérebro humano

está por vezes alterada. Quando tal acontece, a pessoa em causa pode ter uma crise epiléptica repentina. De referir que algumas pessoas têm apenas uma crise epiléptica no decurso das suas vidas, o que por si só não significa que tenham Epilepsia. No entanto, quando é diagnosticada Epilepsia a determinada pessoa, isto significa que esta já teve mais do que uma crise epiléptica.

A crise epiléptica pode ser despoletada devido a diversos factores, como por exemplo um traumatismo craniano, privação de álcool, febre, privação de sono, entre outros, sendo que, segundo a Associação Americana de Epilepsia, uma em cada 20 pessoas tem uma única crise epiléptica ao longo da sua vida ^[22], uma crise isolada não significa ter Epilepsia.

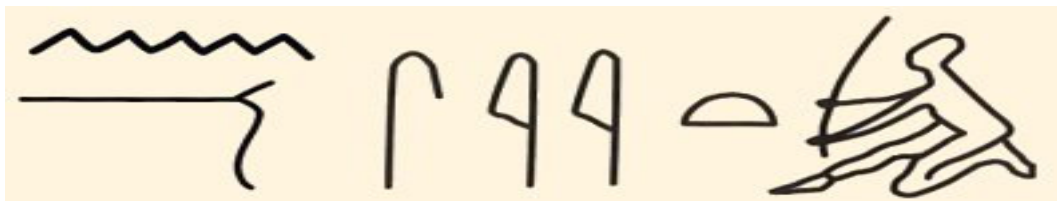
As crianças mais pequenas podem ter crises enquanto têm febre, são as denominadas convulsões febris, o que por si só não significa que tenham Epilepsia. Embora não escolha idade ou sexo para surgir, a Epilepsia é mais comum em pessoas com idades inferiores a 25 anos ou superiores a 65^[21].

2.1. *Perspectiva Histórica da Epilepsia*

Esta doença tem atingido o Homem desde os primórdios da humanidade tendo sido identificada e reconhecida desde os primeiros registos médicos. De facto, e olhando para a história da Medicina, poucas doenças têm atraído tanta atenção e gerado tanta controvérsia como a Epilepsia ^[23].

Já em 3000 A.C. era representada em papiros e atribuída a uma entidade maléfica. Existem, mesmo, hieróglifos que representam a doença. O hieróglifo representado na figura 1 vem de Grão-vizir Hammurabii.

Figura 1: Hieróglifo representando a Epilepsia



Fonte: Epilepsy: A comprehensive textbook [2]

O hómunculo presente no final do hieróglifo significa que uma pessoa morta ou

demónio entram no corpo da vítima provocando-lhe epilepsia. Isto reflecte as concepções primitivas sobre a origem da doença^[2].

A palavra epilepsia deriva do grego que significa “prender em”. Os nossos antepassados referiam-se à doença como o “mal que cai”, ou a “doença que cai”.

Foi o médico grego Hipócrates (460- 375 A.C) quem escreveu o primeiro livro sobre epilepsia “A Doença Sagrada”. Refutando a ideia que a epilepsia é uma maldição, Hipócrates alcançou a primeira verdade: a Epilepsia é uma alteração neurológica “ teríamos de começar a falar em doença em vez de condição sagrada, parece-me agora ser tão sagrada e divina como as outras doenças...”.

Desde então várias têm sido as personalidades que se dedicaram ou dedicam as suas investigações neste domínio da saúde, embora apenas em 1873, o neurologista inglês Jakson estabeleceu que a epilepsia se devia a descargas da substância cinzenta cerebral^[1].

Ao longo da história, diversas personalidades de diferentes áreas culturais e sociais como Júlio César, Sócrates ou Dostoievsky foram afectados por esta patologia. Alguns historiadores atribuíram mesmo a responsabilidade de algumas obras de arte e composições musicais a crises de epilepsia que provocavam alucinações visuais e auditivas dos respectivos autores.^[2, 23]

2.2. O Estigma da Epilepsia

Dell^[23] definiu o estigma como a relação “entre as diferenças de um indivíduo e a desvalorização dos locais sociais naquelas diferenças particulares”. Contudo para que a estigmatização seja consistentemente efectiva, a pessoa estigmatizada deve possuir algumas crenças em si própria na medida em que a sociedade a desvaloriza. Pessoas com epilepsia fizeram-no frequentemente, e depois não se sentiram com o poder de mudar a situação. De facto, os estereótipos negativos relativos às pessoas com epilepsia estão de tal maneira enraizados que elas já os assumem passivamente.

As atitudes das pessoas em relação aos pacientes com epilepsia são influenciadas pela extensão do conhecimento sobre a condição. Há alguns anos atrás, uma pesquisa transnacional conduzida na Holanda, no Reino Unido e na Irlanda sobre um grupo de profissionais, onde se incluíam psicólogos, médicos e trabalhadores sociais, revelou que 15% das 76 respostas acreditavam na “personalidade epiléptica”, e 32% acreditava que

a epilepsia afectava a performance intelectual. Estas perspectivas erradas sobre as pessoas com epilepsia acabaram por ser reduzidas e mesmo eliminadas através de estratégias de formação e educação que conduziram a um melhor conhecimento sobre a patologia e por consequência a uma menor discriminação das pessoas que possuem tal patologia^[23].

McLin e de Boer^[23] constataram que esta é a essência da discriminação: formar opiniões sobre os outros baseados não no mérito individual, mas na pertença de um grupo onde são assumidas determinadas características. Numa ordenação de 1987, o Supremo Tribunal dos Estados Unidos da América afirmou que “uma revisão da história da epilepsia fornece o exemplo perfeito que o medo, mais do que o próprio impedimento, é o maior ímpeto para a discriminação das pessoas com qualquer tipo de impedimentos”. Esta ordenação foi uma importante afirmação para as leis federais que proibiram a discriminação com base na percepção de uma condição incapacitante em vez da própria condição^[23, 24].

Mesmo nos nossos dias, as pessoas com epilepsia vivem diversos problemas psicossociais, sobretudo nas suas relações pessoais e nos seus empregos. Estes problemas normalmente não estão directamente relacionados com a gravidade das crises, mas são antes o resultado da discriminação baseada nos pobres conhecimentos sobre a condição epiléptica.

2.3. Epidemiologia

Na sociedade contemporânea, a frequência e importância da epilepsia não deve ser subestimada. Dos estudos estatísticos de Hauser e Kurlan, que determinaram a prevalência numa pequena comunidade urbana, pode ser estimado de um modo conservador que mais de 1 milhão de indivíduos nos Estados Unidos têm crises epilépticas recorrentes^[1].

Os estudos epidemiológicos sobre Epilepsia têm sido normalmente restringidos a populações altamente seleccionadas, sendo desta forma difícil realizar uma estimativa precisa da incidência e prevalência na população. O problema ainda se torna mais complicado, uma vez que os doentes com crises são normalmente discriminados e escondem que sofrem desta doença. A prevalência situa-se provavelmente entre 4 a 7 doentes por cada mil^[23].

As estimativas da incidência podem também elas mostrar variações consideráveis, devendo-se às diferenças existentes na definição do termo “Epilepsia”. Provavelmente rondará os 0.3 a 0.7 por mil pessoas por ano. No que à convulsão febril diz respeito, a incidência rondará os 5 por mil por ano^[2, 23, 25-27].

Em Portugal estudos recentes^[28, 29] mostram que a prevalência se situa nos cinco (5) por cada mil (1000) habitantes, imaginando a existência de cerca de 50 000 doentes com Epilepsia para uma população aproximada de 10 milhões de habitantes. A incidência nestes mesmos estudos aproxima-se a 50 novos doentes com epilepsia por 100 000 habitantes ano.

A epilepsia pode ocorrer em todas as raças, e assim parece que existe pouca ou nenhuma variação na distribuição geográfica. É mais comum em homens do que em mulheres. Apesar de as crises poderem ocorrer em qualquer idade, existem diferenças marcadas na frequência com a qual as crises começam em relação à idade. Trinta por cento (30%) dos epilépticos têm a sua crise antes dos quatro anos de idade. Isto aumenta para 50% nos dez anos de idade e 75% aos vinte anos. Somente 15% dos pacientes têm a sua primeira crise depois dos 25 anos e menos de 2% começam a ter crises após os 50 anos. Existe uma incidência mais elevada de Epilepsia na primeira criança nascida na família, provavelmente devido a taxas mais elevadas de incidência de trabalhos de parto mais complicados e anóxia fetal ocorrida no primeiro parto do que nos restantes^[1].

2.4. O Diagnóstico da Epilepsia

Como em todos os quadrantes da nossa sociedade, as técnicas que utilizámos vão variando ao longo dos tempos em função da descoberta de novas tecnologias. Uma das grandes ajudas que têm sido prestadas para o diagnóstico da Epilepsia é a Neuroimagem.

Na última década foram feitos muitos progressos na visualização estrutural e funcional do cérebro para o estudo da epilepsia. A correlação entre estrutura e função é essencial para a compreensão das epilepsias e das crises epilépticas, pois determinada crise epiléptica ou Epilepsia que se manifesta por determinado comportamento (ou função) pode ter uma base estrutural subjacente responsável pela alteração de comportamento observável^[2, 23].

O diagnóstico da epilepsia é puramente clínico, faz-se sobretudo pela descrição de crises, pelo que é muito importante ter um acesso que permita determinar como as crises acontecem e como evoluem. O Quadro 1 (na página seguinte) mostra a variedade clínica que a epilepsia pode assumir e consequentemente a diversidade de formas com que ela se pode apresentar ^[26].

Os meios complementares de diagnóstico ajudam na confirmação da suspeita clínica ou a identificar uma causa responsável. Os passos a seguir no estabelecimento de um diagnóstico de epilepsia incluem a história clínica, onde se pesquisam antecedentes familiares com epilepsia; antecedentes pessoais, como por exemplo, parto traumático, malformações congénitas, entre outras; idade de início das crises; características das crises: horário em que surgem, factores desencadeadores conhecidos, período pós-crítico, entre outros; exame físico onde se inclui um exame físico geral e uma exploração neurológica exaustiva; e finalmente os métodos complementares de diagnóstico, que compreendem métodos neurofisiológicos [Electroencefalograma (EEG)], e as técnicas de Neuroimagem [Tomografia Computorizada (TC), Imagem por Ressonância Magnética (IRM), Tomografia por Emissões de Positrões (PET) e Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Simples (SPECT)]^[1, 2, 21, 23].

No que diz respeito à Neurofisiologia, um EEG (método de diagnóstico que permite medir a actividade cerebral, sendo bastante útil para detectar as alterações dessa actividade inerentes à Epilepsia) nunca por si só pode estabelecer o diagnóstico de Epilepsia, deve sempre ser recordado que não existe epilepsia se não houver uma repercussão clínica, ou seja, se não houver crises. De igual forma devemos dizer que um EEG sem presença de actividade epileptogénica não exclui a presença de Epilepsia ^[30].

Os métodos imagiológicos como a Imagem por Ressonância Magnética (IRM) e a Tomografia Axial Computorizada (TC) ganharam vantagem na detecção das alterações anatómicas que poderão estar na origem das crises epilépticas. Já no que diz respeito aos métodos de Medicina Nuclear como o “*Single Photon Emission Computed Tomography*” (SPECT) ou a “*Positron Emission Tomography*” (PET), têm facultado diversos avanços na pesquisa e descoberta de alterações funcionais ^[31].

Quadro 1: Classificação Clínica das Epilepsias

I. Crises Generalizadas	3. Com comportamento motor complexo;
A. Crises convulsivas generalizadas	4. Com comportamento anti-social;
1. Crises tónico clónicas;	5. Com perturbações afectivas;
2. Espasmos infantis;	6. Com sintomas viscerais ou sensitivos
3. Crises mioclónicas e astáticas;	subjectivos:
4. Crise clónicas;	a. Auditivos;
5. Crises tónicas;	b. Olfactivos;
6. Crises convulsivas generalizadas com início	c. Visuais;
focal;	d. Vertiginosos;
B. Crises generalizadas não convulsivas	e. Gustativos;
1. Ausência típica;	f. Alimentares;
2. Ausência atípica;	g. Cardiovasculares.
3. Ausência continuada.	D. Crises Parciais Secundariamente generalizadas
II. Crises Unilaterais	IV. Crises Reflexas
III. Crises Parciais	A. Fólicas, visuais e de padrão induzido;
A. Com sintomas motores	B. Crise Musicogénicas
1. Parcial sem expansão;	C. Epilepsia da leitura;
2. Parcial com expansão;	D. Epilepsia da aritmética;
3. Crises versivas;	E. Crises induzidas por movimento
4. Epilepsia partialis continua;	V. Formas de Crises Misturadas
5. Crises parciais tónicas;	A. Epilepsia de corrida;
6. Crises parciais com perda de discurso;	B. Epilepsia de riso;
B. Com Sintomas Sensitivos	C. Epilepsia autonómica diencefálica;
1. Crises Somatossensitivas;	D. Crises de dor de cabeça;
C. Com sintomatologia complexa	E. Crises histéricas.
1. Com distúrbio do pensamento;	V. <i>Status Epilepticus</i>
2. Com distúrbio da linguagem;	

Adaptado de Medical Neurology [1]

2.5. A Classificação das Epilepsias

O título de classificação diferencia alterações Epilépticas e síndromes Epilépticos, pois para estabelecer um síndrome, é suficiente que um conjunto de sinais e sintomas sejam definidos de uma forma de ocorrência conjunta num número de pacientes suficientemente grande para fazer uma mera combinação improvável. Por outro lado, só nestas condições onde exista uma etiologia e prognóstico comuns é que se deve nomear como doença. É contudo esperado que com uma melhor avaliação da sua etiologia, algumas alterações epilépticas que hoje apenas podem ser classificadas como síndromes serão eventualmente reconhecidas num futuro próximo como doenças. Para simplificar a nomeação e classificação da epilepsia foi decidido incluir todas estas alterações numa só classificação em vez de as separar^[2].

Ao longo dos tempos as classificações da epilepsia têm sido alteradas, não só devido ao aparecimento de novas técnicas de diagnóstico que aprofundaram o conhecimento das epilepsias e descobriram novos rumos de investigação, como também devido a um grande esforço que tem sido efectuado no sentido de perceber melhor os mecanismos que despertam as reacções semiológicas nas crises. O Quadro 1 descreve uma classificação das Epilepsias com base nos achados clínicos, enquanto o Quadro 2 mostra a Classificação Internacional da Epilepsia, que actualmente é universalmente aceite, pese embora constantes remodelações a que está sujeita segundo novos conceitos e descobertas dos epileptologistas.

Quadro 2: Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epilépticos

1. Relacionado com a localização (focal, local, parcial)

1.1. Idiopática (com início relacionado com a idade)

Actualmente os síndromes seguintes são estabelecidos, mas no futuro podem ser identificados mais.

- Epilepsia Benigna da Infância com pontas centrotemporais;
- Epilepsia da infância com paroxismos occipitais;
- Epilepsia primária de leitura;

1.2. Sintomática Partialis

- Epilepsia Crónica Progressiva Contínua da infância;

1.3. Criptogénica (de presunção sintomática, mas de etiologia desconhecida)

As categorias sintomática e criptogénica compreendem síndromes de grande variabilidade individual que são principalmente baseadas em

- Tipos de crises (de acordo com a classificação Internacional de crises Epilépticas);
- Localização Anatómica
 - Epilepsias dos lobos Temporal/Frontal/Parietal/Occipital
 - Epilepsias Multi e Bipolares
- Etiologia (nas epilepsias Sintomáticas)
- Modos Específicos de precipitação
- 2. Generalizadas
- 2.1. Idiopáticas
 - Convulsões Neonatais Benignas Familiares;
 - Convulsões Neonatais Benignas;
 - Epilepsia mioclónica benigna da infância;
 - Epilepsia de ausências na infância e juvenil;
 - Epilepsia mioclónica Juvenil;
 - Epilepsia com crises de grande mal ao acordar (CTCG);
 - Outras epilepsias generalizadas idiopáticas não referidas em cima;
 - Epilepsia com crises precipitadas por meios de activação específicos;
- 2.2. Criptogénico ou Sintomático (em relação à idade)
 - Síndrome de West;
 - Síndrome de Lennox-Gastaut;
 - Epilepsia com crises astáticas-mioclónicas;
 - Epilepsia com ausências mioclónicas;
- 2.3. Sintomáticas
 - 2.3.1. De etiologia não específica:
 - Encefalopatia mioclónica precoce;
 - Encefalopatia epiléptica infantil precoce com surto-supressão;
 - Outras encefalopatias sintomáticas generalizadas não definidas;
 - 2.3.2. Síndromes Específicos
- 3. Epilepsias e Síndromes não determinados como focais ou generalizadas
- 3.1. Crises Generalizadas e Focais
 - Crises Neonatais;
 - Epilepsia mioclónica da infância grave;
 - Epilepsia com pontas contínuas em sono;
 - Afasia Epiléptica Adquirida;
 - Outros Síndromes Epilépticos não definidos em cima;
- 3.2. Sem quaisquer factores inequívocos generalizados ou focais
- 4. Síndromes Especiais
- 4.1. Crises relacionadas com a situação

- Convulsões Febris;
- Crises Isoladas ou *status Epilepticus* Isolado
- Crises devido ao metabolismo agudo ou a factores tóxicos, tais como a droga, o álcool, eclampsia, hiperglicémia não cetónica, entre outros.

Adaptado de Epilepsy: A Comprehensive Text Book [2]

2.6. A Cirurgia da Epilepsia

A definição de epilepsia intratável por medicamentos pode ser por vezes ambígua, mas envolve a caracterização do número e da frequência das crises, a duração em que as crises não estiveram sob controlo, os diferentes anti-epilépticos utilizados e também o impacto na função psicossocial do paciente e na sua qualidade de vida.

Devido ao reconhecido aumento da morbilidade da epilepsia intratável por medicamentos, as equipas de epilepsia têm investido numa abordagem multidisciplinar e multimodal, sendo cada vez mais agressivos no início da avaliação cirúrgica e na gestão do esforço para eliminar, ou pelo menos reduzir a intensidade e frequência das crises^[32].

O diagnóstico da epilepsia nem sempre é linear. Para além de um bom levantamento da história do doente, são necessários testes psicológicos e métodos imagiológicos que confirmem e clarifiquem o diagnóstico^[1, 2, 21].

A cirurgia da epilepsia é um procedimento clínico utilizado quando os anti-epilépticos disponíveis não resultam, e/ou mesmo quando a estimulação vagal (estimulação do nervo vago) também não resultou, continuando os pacientes com crises que afectam e diminuem a qualidade de vida. Actualmente a preocupação prende-se com o facto de a epilepsia fármaco-resistente ter crescido em morbilidade (com impactos significativos na memória e em funções cognitivas), e mortalidade. Em crianças causa mesmo um desenvolvimento cerebral anormal havendo aqui um potencial enorme de recuperação resultante da intervenção cirúrgica^[10, 25, 31-33].

O objectivo do tratamento cirúrgico da epilepsia é o de permitir que o paciente recupere uma qualidade de vida mais próxima do normal quanto possível. O tratamento deve restituir-lhe a sensação de bem estar, aliviar as disfunções psico-sociais e a morbilidade clínica, e reduzir os riscos de crises futuras, assim como a mortalidade^[25].

As cirurgias potencialmente “curativas” são as recessões corticais, lobectomias,

lesionectomias e hemisferectomias e estão frequentemente associadas a estes objectivos, permitindo uma melhoria de escolaridade, independência pessoal, oportunidades de emprego, e mesmo a possibilidade de obtenção da carta de condução de veículos^[32].

São contra-indicações de cirurgia a presença de doenças degenerativas ou metabólicas, ou doenças sistémicas graves, assim como os síndromes epilépticos benignos. Outras contra-indicações são constituídas pela presença de atraso mental severo ou de uma dinâmica familiar altamente disfuncional^[34].

Deste modo, o objectivo da cirurgia da epilepsia é o de eliminar ou reduzir a frequência dos eventos epileptogénicos, e também o de maximizar a qualidade de vida e o neurodesenvolvimento do doente epiléptico^[32].

2.6.1. A Avaliação Pré- Cirúrgica

O sucesso da cirurgia da epilepsia depende de uma avaliação completa para identificar a região cerebral responsável por habitualmente gerar as crises, demonstrando que a sua remoção é segura, não causando défices inaceitáveis quer do ponto de vista neurológico, quer do ponto de vista neurofisiológico. O acesso pré-cirúrgico consiste numa série de várias etapas^[23]:

- História médica onde se inclui uma análise cuidada de sintomas ictais e interictais para estabelecimento do diagnóstico e classificação da Epilepsia;
- Neuroimagem com utilização de IRM de alta resolução para identificação de uma possível lesão estrutural relacionada com as crises dos doentes;
- Técnicas Neurofisiológicas e, especificamente, a monitorização vídeo Electroencefalograma (vídeo-EEG) que ainda representa a base da avaliação pré-cirúrgica. Durante a monitorização vídeo-EEG, é possível identificar e estabelecer a natureza das crises epilépticas demonstrando se o paciente sofre habitualmente de apenas um único tipo ou vários tipos de crises, conforme a semiologia que apresentam. Os sintomas clínicos de crise epiléptica fornecem informação muito importante sobre a localização da crise^[4-7, 35, 36]. Considerando que o EEG interictal delinea a área epiléptica irritativa, o EEG ictal ajuda a identificar o local de início da crise. As monitorizações invasivas têm de ser realizadas quando os dados obtidos por meios não invasivos são contraditórios, e/ou se for necessário determinado grau de precisão que não é possível obter por

técnicas não invasivas. Em circunstâncias especiais, os registos ictais podem não ser necessários quando existe muita evidência por parte dos sintomas clínicos das crises, EEG interictal, imagem cerebral, e dados neuropsicológicos. A utilização de técnicas invasivas necessita de um cálculo risco/benefício feito por um especialista^[2, 30].

- Documentação da zona de défice funcional empregando testes neuropsicológicos, SPECT interictal e/ou PET, e o teste de Amital Sódico intracarotídeo (Teste de Wada).
- Acesso cauteloso ao estado psiquiátrico do paciente, usando as escalas psiquiátricas apropriadas.

2.6.2. Avaliação Não Invasiva *versus* Avaliação Invasiva

A avaliação não invasiva é considerada a primeira fase na avaliação neurocirúrgica.

Quando a avaliação não invasiva define o diagnóstico das crises, a sua intratabilidade, assim como o potencial foco cerebral que gera a crise e o tratamento, pode ser então discutido qual o tipo de intervenção cirúrgica. Quando a localização do foco não é clara, a equipa de epilepsia poderá então decidir seguir para uma segunda fase de avaliação que consiste na monitorização invasiva^[1, 2, 21].

A avaliação invasiva da epilepsia inclui mapeamento intra-operatório, usando electrocorticografia e mapeamento cortical no paciente acordado ou monitorização extra operatória com eléctrodos implantados^[2, 23].

Os dois principais tipos de eléctrodos são os profundos, que estão dentro do parênquima cerebral e os subdurais que são colocados sobre a superfície do cérebro.

Os eléctrodos profundos têm sido utilizados sobretudo para definição de patologia no lobo frontal inferior e no lobo temporal^[10, 32].

Os eléctrodos subdurais incluem quer a configuração de grelha, quer de tira (“ *Stripe* ”) e podem ser utilizados em qualquer faixa etária. Devido à grande quantidade de informação que pode ser obtida e devido à possibilidade de estimular individualmente os eléctrodos e por isso mapear áreas eloquentes do córtex cerebral enquanto está na unidade de epilepsia, estes eléctrodos transformaram-se no principal

instrumento utilizado para avaliar o paciente com epilepsia^[32].

2.7. Aspectos Económicos da Epilepsia

As considerações económicas têm ganho importância na percepção que existe da saúde em geral. As instituições de saúde são requeridas para atingir objectivos com recursos limitados, e, de uma forma crescente, têm cada vez mais de justificar as suas opções sobre os gastos que efectuam.

A epilepsia impõe sempre um fardo económico quer nos indivíduos com a patologia, quer na própria sociedade. Os estudos dos aspectos económicos da epilepsia só começaram em 1990, mais tarde do que muitas das outras doenças. Desde essa altura, o número de publicações sobre este tópico tem aumentado substancialmente, devido ao efeito directo do ambiente económico provocado pelo tratamento da epilepsia^[23].

Na Suíça o custo da epilepsia foi calculado em 354 milhões de francos Suíços (preços de 1990), correspondendo a uma média de custo anual de aproximadamente 7000 francos Suíços (1€= 1,54 Francos Suíços) por cada pessoa que tenha epilepsia^[27]. Um estudo de custo anual semelhante de 1,930 milhões de libras, equivalente a uma média de 4,492 libras (1€= 0,69 Libras) por pessoa foi descrito no Reino Unido^[37].

Até hoje houve algumas tentativas para calcular o custo da epilepsia na Europa, que se estima afectar cerca de 4.5 milhões de pessoas. O custo anual é de cerca de 4000 Euros por cada paciente e, consequentemente, cerca de 18 mil milhões de Euros para toda a Europa quando vista como um todo^[23].

A importância do tratamento da epilepsia deve ser reconhecida nas decisões de distribuição económica, e os recursos apropriados devem-lhe ser atribuídos. Infelizmente a distribuição equitativa dos recursos disponíveis ainda não é possível. Talvez seja esta a maior tarefa do século XXI nesta área fazer com que o tratamento efectivo da epilepsia esteja disponível para todos os que necessitem, independentemente das limitações económicas.

3. Estado da Arte

3.1. Neuroimagem e o Diagnóstico em Epilepsia

Ao longo dos tempos a Neuroimagem tem dado um contributo crescente no sentido de desenvolver e aprimorar os diagnósticos que dela dependem. Quase todas, senão mesmo todas as patologias neste campo da Medicina têm beneficiado com o seu desenvolvimento, otimizando estratégias de intervenção adequadas para um melhor diagnóstico e/ou intervenção clínica. A Epilepsia é uma dessas patologias, uma vez que, com o desenvolvimento do conhecimento das diversas técnicas de diagnóstico imagiológicas, foi possível a integração e correlação com outro tipo de técnicas de diagnóstico, desenvolvendo assim conhecimentos sobre a actuação no diagnóstico e no tratamento da doença^[2].

As técnicas imagiológicas que fornecem informações sobre a estrutura e função cerebral em Epilepsia são duas: as primeiras, de imagem estrutural, detectam alterações visíveis na estrutura cerebral, tais como tumores cerebrais, enfartes cerebrais, malformações, tecidos cicatrizados, entre outras, que poderão estar a provocar crises epilépticas, ajudando, desta forma, ao estabelecimento da etiologia da doença; as segundas são funcionais e identificam quaisquer alterações na função cerebral, como o hipo ou hiperdébito (perfusão sanguínea), como o hipo ou hipermetabolismo, ou como alterações dos níveis de transmissores^[38].

Os objectivos da Neuroimagem no diagnóstico da Epilepsia podem então, de uma forma muito resumida, ser definidos da seguinte maneira:

- Clarificar a etiologia;
- Informar a pessoa com epilepsia;
- Explorar o prognóstico;
- Fornecer aconselhamento genético;
- Ajudar no planeamento cirúrgico;
- Controlar o resultado pós-cirúrgico.

Os procedimentos de Neuroimagem estrutural anteriores à introdução da TC e IRM foram largamente limitados às radiografias planas do crânio, à

pneumoencefalografia (Técnica invasiva de injeção de ar nas cavidades ventriculares do cérebro que era muito útil na localização de tumores cerebrais), e à imagem de isótopos radioactivos convencionais. As últimas duas técnicas, devido à sua potencial morbilidade e baixo suporte de diagnóstico foram-se tornando obsoletas à medida que os estudos de imagem contemporâneos foram surgindo e se foram impondo. O raio-X de crânio é, contudo, capaz de fornecer a imagem de calcificações intracraniais e mostrar alterações nos ossos seleccionados para a captação das imagens. Actualmente, estes tipos de estudos já não são utilizados nem na avaliação de pacientes com epilepsia, nem na determinação da sua etiologia, nem no estudo da alteração que surge quando está em crise epiléptica, pois as técnicas mais contemporâneas têm provado ser muito mais fiáveis na obtenção de resultados. A arteriografia continua, apesar da sua longevidade, a fornecer informação útil para as malformações arterio-venosas (MAV), neoplasias e aneurismas cerebrais, sendo que a arteriografia cerebral é um procedimento invasivo associado à indução de uma reacção de contraste. A arteriografia permanece também um procedimento importante em pacientes com indicação para cirurgia da Epilepsia, sendo realizado um estudo de Amital Sódico associado a diversos testes neuropsicológicos (teste de Wada) para perceber os riscos potenciais de uma alteração da performance na memória ou na linguagem após a cirurgia^[2].

A imagem funcional surgiu ligeiramente mais tarde do que a imagem estrutural impulsionada pelo início da Medicina Nuclear. Por definição, imagem funcional é qualquer imagem ou conjunto de imagens que fornecem informação funcional, fisiológica ou patológica sobre tecidos ou sistemas. Na maior parte das vezes, isto envolve a aquisição de um conjunto de imagens com informação temporal^[39]. A Medicina Nuclear é uma das técnicas mais modernas de investigação e que se tem vindo a impor gradualmente como um excelente método de Neuroimagem. Através da utilização de pequenas substâncias radioactivas e de particularidades no equipamento (câmara de Cintilação ou câmara de Anger) é possível obter diversas imagens sobre os diferentes órgãos a estudar com a vantagem de não utilizar grandes quantidades de radiação. Para além da Medicina Nuclear que contempla as técnicas de cintilografia, densitometria, Tomografia por Emissão de Positrões (PET) e Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), também a Imagem por Ressonância Magnética Funcional tem contribuído significativamente para o aumento do conhecimento no domínio da Neuroimagem funcional^[40].

Desde 1984, quando foi realizado o primeiro relato sobre a utilização da Imagem por Ressonância Magnética (IRM) em doentes, constatou-se que a disponibilidade dos *scanners* de IRM foi sendo cada vez mais alargada nos países desenvolvidos. Internacionalmente, foram sendo estabelecidos protocolos na prática clínica que incluíam a imagem estrutural e funcional em doentes com epilepsia ^[15], complementando os dados obtidos de outros exames de apoio ao diagnóstico, como por exemplo os dados obtidos pelo sinal Electroencefalográfico.

Na última década observou-se um progresso acentuado no desenvolvimento de novas técnicas de imagiologia cerebral, as quais proporcionaram uma maior compreensão das causas e das consequências das crises epilépticas e das próprias epilepsias em si. Adicionalmente, foram construídos centros de Epilepsia específicos que permitiram novas descobertas e avanços clínicos significativos.

No entanto, o conhecimento actual continua a não ser aplicado de uma forma perfeita na prática clínica^[41].

Constatámos então que as principais formas de imagem estrutural no diagnóstico da Epilepsia são a Imagem por Ressonância Magnética (IRM) nas suas diferentes modalidades incluindo a Angiorressonância, a IRM tridimensional (IRM 3D), entre outras técnicas; a Tomografia Computorizada (TC) e a Angiografia (convencional ou digital). Os testes de imagem funcional utilizados são a Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) e a IRM funcional (IRMf)^[23].

Interessa ainda referir que a Neuroimagem deve ser sempre interpretada num contexto multimodal e integrada com informação proveniente de outras técnicas que se utilizam em Epilepsia, nomeadamente o Electroencefalograma, uma vez que a Electroencefalografia, nas suas diferentes variantes, é ainda o maior instrumento de investigação para a epilepsia. A sua forma mais frequentemente utilizada é o Electroencefalograma de rotina, o qual dura entre 20 a 40 minutos e usa 20 ou mais eléctrodos com diferentes localizações no escalpe colocados de acordo com sistemas internacionalmente aceites (o sistema mais comum é o sistema 10-20)^[42].

Só neste contexto multimodal é possível aproximarmo-nos do diagnóstico correcto da Epilepsia, melhorando de forma significativa a intervenção clínica.

3.2. Técnicas de apoio ao diagnóstico utilizadas em Epilepsia

Como já foi anteriormente descrito, as principais técnicas de diagnóstico de epilepsia encontram-se divididas em duas grandes áreas: A área do sinal que compreende o Electroencefalograma e com a qual está frequentemente associado o vídeo: Vídeo-EEG e a área da Neuroimagem, que por sua vez está dividida em estrutural e funcional.

Estudos recentes abordam, como já referimos, o diagnóstico da epilepsia como uma possibilidade constante de co-registo (através do mapeamento dos dados no mesmo referencial, nomeadamente a IRM e o SPECT) e mesmo fusão dos diversos exames de diagnóstico existentes (análise multimodal), afirmando inclusive que só desta maneira nos conseguiremos aproximar do verdadeiro diagnóstico de epilepsia e melhoraremos a nossa eficácia e eficiência no tratamento dos doentes que padecem desta patologia^[3, 33].

Assim, os dados obtidos por métodos não invasivos que incluem o vídeo EEG, o SPECT e a IRM, são frequentemente suficientes para sugerir a localização da zona epileptogénica, mas falham frequentemente na determinação da sua extensão e das suas limitações^[15, 6, 43]

No entanto, devido ao facto de a imagem estrutural falhar algumas vezes no diagnóstico de lesão cerebral, e porque a remoção da Zona Epileptogénica é absolutamente fundamental para que os pacientes deixem de ter crises, torna-se importante ter os dados obtidos pelo EEG para poder comprovar e ajudar a pesquisar o diagnóstico da Epilepsia^[9, 20]. O teste de diagnóstico *gold standard* para a delineação da Zona Epileptogénica é a crise obtida por Electroencefalograma intracraniano^[2, 14, 44], pois este é o único método que provou ser capaz de localizar o local onde a crise se inicia assim como a sua propagação com a precisão suficiente, permitindo mesmo estabelecer os limites de recessão da cirurgia^[43, 44]. A recessão deve envolver toda a zona epileptogénica para ser realmente efectiva. Para isso a questão chave é a determinação do local óptimo dos eléctrodos intracranianos para que possa ser investigada toda a zona epileptogénica, discriminando-a, deste modo, desde as áreas de propagação até à área de descarga neuronal^[14, 43].

Torna-se então necessário descrever com maior detalhe as técnicas mais

importantes e mais utilizadas em epilepsia para a detecção dos respectivos focos e zonas epileptogénicas, para compreender de uma forma mais clarividente o seu modo de funcionamento, a sua interligação, a sua aplicação e a sua importância na prática clínica.

3.2.1. O Electroencefalograma (EEG)

O EEG é um registo da actividade eléctrica cerebral realizado através da utilização de eléctrodos no escalpe. Os eléctrodos captam as diferenças de potencial eléctricas que surgem na actividade neuronal. Embora os neurónios possuam dois tipos de potenciais eléctricos, os potenciais pré-sinápticos e os potenciais pós-sinápticos, apenas os potenciais pós-sinápticos contribuem para o registo do EEG^[30].

Na maioria dos adultos, o padrão do EEG de vigília consiste em ondas na banda de frequência de 8-12 Hz que são mais proeminentes nas áreas occipitais. Esta actividade é conhecida como ritmo alfa, e é bloqueada pela abertura ocular, actividade mental ou sonolência^[30, 45].

A actividade electroencefalográfica provém essencialmente das correntes sinápticas das células piramidais que apresentam uma disposição dipolar e paralela que é ideal para amplificar os seus potenciais^[30].

Como as crises epilépticas são geralmente difíceis de registar enquanto estão a ocorrer, as alterações no EEG são também investigadas no período interictal (considera-se interictal quando a última crise epiléptica tiver ocorrido há mais de 24 horas)^[2, 45].

Diversas manobras de estimulação são utilizadas durante os registos de EEG de rotina para desencadear as crises e colaborar no diagnóstico. A Estimulação Luminosa Intermitente (ELI) é realizada através de flashes de luz intensa, em frequências variadas, em surtos de duração de 5 segundos. Uma outra técnica usada durante o EEG é a Hiperpneia (HPP), que diminui o fluxo sanguíneo cerebral por vasoconstricção decorrente da hipocapnia. A prova dura usualmente 2-4 minutos, com frequência de 20 incursões respiratórias por minuto. Isto ocasiona actividade lenta e rítmica generalizada em crianças e adultos jovens, embora esta reacção vá desaparecendo com o decorrer da idade. O uso das provas de activação/estimulação aumenta a proporção de EEG anormais de cerca de 29% para 77%^[31].

O sono é um outro método potente de precipitação de alterações nos diferentes tipos de epilepsia. Diferentes estágios de sono desencadeiam alterações em diferentes

tipos de epilepsia. O registo de crises no EEG de rotina é um evento raro e gratificante. Este evento, tal como seria de esperar, aumenta de probabilidade em registos mais prolongados.

Alguns síndromes epilépticos têm características específicas associadas ao EEG. O síndrome de Lennox-Gastaut, por exemplo, pode ser identificado pela presença de complexos de ponta-onda lenta (2-3 Hz) difusos quando o paciente está acordado e por surtos de actividade a 10 Hz durante o sono^[30].

A inexperiência com traçados de EEG pode levar a sérios erros diagnósticos, que poderão ter um efeito catastrófico na vida de um paciente, por exemplo, quando descargas semelhantes às epileptiformes normais são relatadas como indicativas de epilepsia. Certas descargas epileptiformes podem ocorrer como fenómenos normais e a interpretação pode ser complicada quando efectuada por pessoal não treinado.

É um erro comum solicitar um EEG como se constituísse um “teste” para epilepsia, pois um EEG interictal de rotina, com 20-30 minutos de duração, será anormal em 50-60% dos pacientes com epilepsia recém diagnosticada comprovada, dependendo em muito do tipo de epilepsia. Quando o EEG é repetido, a percentagem de traçados anormais aumenta e por ocasião do terceiro estudo, cerca de 80% dos pacientes mostram achados anormais. Com protocolos mais rigorosos, incluindo registos de sono, o número de alterações aumenta para cerca de 92%. Contudo mesmo após EEG's frequentes, alguns pacientes para os quais o diagnóstico de epilepsia é fortemente suspeito, podem ainda não mostrar achados dignos de nota. Nestes casos devem ser utilizadas técnicas de registo ambulatorio e outras técnicas de registo prolongado com vídeo^[30].

Devido ao facto de a epilepsia ser um diagnóstico essencialmente clínico, só uma pequena proporção da população em geral terá alterações epileptiformes no EEG, mas não terá epilepsia. Recorde-se que pacientes com doença cerebral diferente de epilepsia, incluindo desordens menos graves como a enxaqueca e problemas psiquiátricos poderão ter EEG's alterados. Finalmente, diversas drogas anti-epilépticas afectam tanto a actividade de base como a actividade paroxística no EEG^[19].

A utilização do EEG intracraniano é muito importante no diagnóstico de epilepsia. É actualmente usado o teste *gold standard* para a definição e limitação dos focos e das zonas epileptogénicas. A sua utilização tem crescido à medida que o conhecimento da sua técnica e dos seus benefícios também cresce, fazendo parte integrante da maioria

dos protocolos da cirurgia da epilepsia. Os eléctrodos intracranianos são usados somente na localização do início crítico em candidatos pré-cirúrgicos. As grades ou as faixas subdurais podem ser colocadas na superfície do cérebro, ou então podem ser implantados eléctrodos no córtex cerebral^[19].

3.2.2. Tomografia Computorizada por Raios-X (TC)

O desenvolvimento da TC nos anos 1970 representou o início da Neuroimagem estrutural contemporânea. Utiliza um equipamento de raios-X para obter dados provenientes de ângulos diferentes obtidos em redor do corpo, utilizando posteriormente processamento computadorizado destes dados para mostrar as reconstruções dos tecidos corporais e dos órgãos pretendidos. A fonte do raio X e o detector são colocados em lados opostos do paciente^[30, 41, 46, 47].

A TC apresenta vantagens na investigação de hematomas intracraniais agudos e fracturas do crânio, ou então se existir uma contra indicação para IRM tal como “*pacemakers*” cardíacos ou implantes cocleares^[40].

A tomografia computadorizada encurtou a necessidade da realização de pneumoencefalografias, que era um procedimento invasivo com grande potencial de morbilidade.

A TC é então uma técnica não invasiva que pela primeira vez foi capaz de fornecer imagens directas de alterações intraparenquimatosas. De notar que devido à utilização de raios X, a radiodensidade dos diferentes tecidos conta para a aquisição da imagem final da TC, uma vez que o tecidos mais densos terão uma imagem diferente daquela obtida nos tecidos menos densos. A imagem reconstruída é normalmente obtida no plano axial e o tempo de registo varia normalmente entre 15-20 minutos, embora com a evolução dos equipamentos esta variação de tempo tenha vindo a decrescer progressivamente. A TC provou ser sensível para patologias macroscópicas associadas à Epilepsia, como por exemplo, grandes lesões destrutivas e enfartes cerebrais. Não é contudo sensível para as patologias microscópicas relacionada com epilepsia parcial crónica, como por exemplo a Esclerose Mesial do Lobo Temporal. Algumas das desvantagens da TC incluem a relativa inabilidade para realizar imagens multiplanares, o potencial reduzido para a reacção de contraste, a exposição mínima mas, no entanto, definida da exposição a radiações, e a presença de artefactos provocados pelo osso na

fossa média que interfere com a imagem do lobo temporal^[2].

3.2.3. A Imagem por Ressonância Magnética (IRM)

A IRM é uma técnica volumétrica de imagem que utiliza o magnetismo, ondas de rádio e um computador para a produção de imagens^[46].

Um dos grandes interesses e potencialidades da IRM em Medicina e mais concretamente em Epilepsia, reside no facto de, para além de imagens estruturais, ser também possível a obtenção de imagens funcionais.

A imagem funcional por Ressonância Magnética, no sentido lato, compreende a Perfusão, a Difusão, a Espectroscopia e a Imagem Funcional Cerebral de Imagem por Ressonância Magnética (IRMf)^[39].

Podemos descrever o mecanismo básico da IRM, de uma forma sucinta, do seguinte modo: Todos os núcleos de Hidrogénio (protões) se comportam como pequenos magnetos que quando colocados num campo magnético forte, se tentam alinhar com este, rodando em torno do eixo desse campo como pequenos piões. A velocidade de rotação, ou precessão dos núcleos é tanto mais rápida quanto mais intenso for o campo magnético. Enquanto precessam, estes núcleos podem absorver radiação à frequência da ressonância, absorvendo, desta maneira, energia. Essa energia será posteriormente emitida na forma de radiação, com cada tecido a re-emitir radiação a diferentes taxas (tempo de relaxação). Esta associação de ressonância de núcleos num campo magnético dá origem à designação de Imagem por Ressonância Magnética, mas na utilização médica o termo “Nuclear” foi deixado de parte devido às conotações negativas da palavra^[15, 16, 20, 38, 39, 41, 48].

A emissão de energia pelos núcleos na IRM é regulada por diversos parâmetros físicos, sendo os principais: os tempos de relaxação T1 e T2; a concentração de núcleos de hidrogénio, designadamente a densidade protónica e a susceptibilidade magnética^[2, 38, 39, 49].

A razão pela qual é possível obter uma imagem médica, prende-se com o facto de diferentes tecidos terem diferentes tempos de relaxamento, devido à sua composição química ser também ela diferente, isto é, o ambiente molecular que rodeia os átomos de Hidrogénio difere de tecido para tecido, para além de as densidades protónicas e as susceptibilidades magnéticas serem, também elas, diferentes.

A superioridade da Imagem por Ressonância Magnética (IRM) sobre a tomografia computadorizada (TC) no que respeita à sensibilidade e especificidade está firmemente estabelecida, no que diz respeito aos tecidos moles. Quanto aos tecidos duros, tais como ossos, calcificações existentes, entre outros, a TC é o exame de eleição para a sua visualização. As alterações mais frequentemente encontradas em epilepsia são a Esclerose Hipocampal, malformações de desenvolvimento cortical, malformações vasculares e tumores. A TC de raio-X pode no entanto ser preferível à IRM no caso de o paciente estar perturbado ou num estado agudo de má disposição, pois o seu procedimento é mais acessível. A IRM pode ser complementada pela TC em situações onde seja necessário a clarificação de possíveis calcificações intracraniais que podem não ser perfeitamente visíveis na IRM.

As principais aplicações clínicas da IRM em Epilepsia são a identificação da base estrutural da epilepsia e a indicação de pacientes que se enquadram dentro dos parâmetros requeridos para o protocolo cirúrgico da Epilepsia.

Durante a última década várias metodologias da IRM foram desenvolvidas e facultadas para contribuir na melhoria da localização não invasiva do foco epileptogénico. Estas técnicas incluem a FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) que melhora a sensibilidade para a detecção de mudanças estruturais associadas à Esclerose Hipocampal^[47, 48], e a utilização da Imagem por Ressonância Magnética Funcional (IRMf)^[39, 47, 48, 50], que permite estudar através das perfusões dos fluxos cerebrais sanguíneos algumas das alterações das funções cerebrais em Epilepsia, nomeadamente a linguagem.

3.2.4. A Tomografia por Emissão de Positrões (PET)

A Tomografia por Emissão de Positrões (PET) é uma ferramenta biológica poderosa e sofisticada da Medicina Nuclear que é complementar à imagem estrutural, uma vez que permite que os mapas cerebrais sejam criados, reflectindo uma grande variedade de funções cerebrais. As imagens cerebrais que utilizam a PET podem ser reconstruídas por rotina nos planos coronal, sagital e transversal, sendo também possíveis imagens tridimensionais com *software* adicional apropriado. A PET pode medir as taxas metabólicas, densidades de receptores e fluxos sanguíneos, tendo estes dados a capacidade de poderem ser co-registados com potenciais eléctricos (EEG,

potenciais evocados) e estruturas anatómicas (IRM) para criar perspectivas holísticas do cérebro que são analíticas e informativas sobre a relação estrutura-função cerebral. Os resultados que actualmente são obtidos através da utilização do PET, eram impossíveis de obter no passado, pois os procedimentos que implicariam a obtenção dos mesmos resultados, são impossíveis de imaginar quando realizados em seres humanos vivos.

A maioria dos estudos clínicos até à data usa ^{18}F fluoro-2-de-oxyglucose para fornecer a imagem do metabolismo da glucose. Contudo, outros marcadores radiofármacos podem ser usados para estudar o fluxo cerebral sanguíneo e a localização efeitos das drogas anti-epilépticas^[2].

No entanto o FDG PET pode ser utilizado para aceder ao hipo metabolismo^[10].

A *Positron Emission Tomography* (PET) está menos disponível e é mais cara do que o SPECT. Apesar de possuir vantagens acrescidas na produção de dados quantitativos a sua utilização ainda não se encontra muito difundida devido ao elevado custo que acarreta, não justificando a diferença de preço em relação ao SPECT^[47]. Tem ainda o inconveniente de não poder ser utilizada para o estudo dos doentes no período ictal^[51].

3.2.5. Tomografia Computorizada por Emissão de Fotão Único (SPECT)

O SPECT é outra técnica que pertence à Medicina Nuclear e que permite a visualização da informação funcional acerca de um determinado órgão ou sistema corporal.

Consiste na administração de radiação interna por meio de um composto farmacêutico que denominamos por isótopo radioactivo (radiofármaco) que vai facultar a construção de uma imagem. Este radiofármaco pode ser injectado, ingerido ou inalado. Quando o isótopo radioactivo decai, o resultado é a emissão dos raios *gamma*. Os raios *gamma* fornecem uma imagem daquilo que está a acontecer dentro do corpo do paciente, no órgão que pretendemos estudar^[47].

É através da utilização da ferramenta mais essencial da Medicina Nuclear (a *gamma câmara*) que os raios *gamma* permitem a visualização para dentro do corpo. A *gamma câmara* pode ser usada na imagem plana para adquirir imagens bidimensionais ou na imagem do SPECT para aquisição de imagens tridimensionais.

A *gamma* câmara recebe os raios *gamma* que são emitidos dentro do paciente, permitindo a reconstrução da imagem de onde os raios foram originados. A partir daqui podemos determinar como é que um determinado órgão ou sistema está a funcionar^[52].

Devido à importância que esta técnica assume no contexto desta dissertação, é nela que vai incidir o principal foco da presente tese. Iremos, no ponto seguinte, explorar as suas potencialidades com maior detalhe.

3.3. SPECT

Durante as últimas três décadas tem-se observado um grande entusiasmo no desenvolvimento da imagiologia de diagnóstico. O desenvolvimento é preenchido por invenções e avanços efectuados num número excitante de novas modalidades médicas imagiológicas, que incluem o ultra-som (ecografia, eco-doppler), a tomografia axial computadorizada (TC), a tomografia por emissão de positrões (PET), a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), e a imagem por ressonância magnética (IRM)^[40]. Estas novas modalidades imagiológicas revolucionaram a prática da imagiologia de diagnóstico, resultando num aumento substancial dos cuidados do doente.

O SPECT é uma modalidade médica imagiológica que combina a Medicina Nuclear convencional com os métodos da tomografia computadorizada. Diferente da TC, o SPECT utiliza fármacos radioactivos etiquetados, isto é radiofármacos, que são distribuídos em diferentes tecidos internos ou órgãos em vez da utilização de fontes de raio-X externas. As distribuições espaciais do radiofármaco dependem das propriedades biocinéticas dos fármacos e do estágio normal ou anormal do paciente em estudo. Os fótons *gamma* emitidos desde a fonte radioactiva são detectados por detectores de radiação semelhantes àqueles que são utilizados na medicina nuclear convencional. O método que o SPECT utiliza, requer projecção dos dados da imagem que serão adquiridos de diferentes vistas sobre o paciente. Estes dados de projecção são subsequentemente reconstruídos usando métodos de reconstrução de imagem que geram imagem de secção cruzada da distribuição interna do radiofármaco. As imagens de SPECT fornecem informação muito mais detalhada e contraste muito melhorado sobre a distribuição dos radiofármacos, quando comparado com as imagens planares obtidas pelos métodos de medicina nuclear convencional^[53].

Como um método da emissão tomográfica computadorizada, o SPECT difere do PET, entre outros aspectos, nos radionuclídeos utilizados. O PET utiliza radionuclídeos como o C-11, N-13, O-15 e F-18 que emitem positrões com emissão subsequente de 2 fótons aniquilantes incidentes de 511 KeV. Estes radionuclídeos permitem estudos da função biofisiológica que não podem ser obtidos através de outros meios. Têm, contudo, semi-vidas muito breves. A detecção dos fótons aniquilantes requer também sistemas imagiológicos muito exigentes e caros. O SPECT usa radionuclídeos padrão que se encontram facilmente em clínicas de medicina nuclear e que emitem fótons individuais de raios *gamma* com energias que são muito inferiores a 511 KeV nos fótons obtidos do TC-99m. Para além disso os custos da instrumentação e de realização do SPECT são bastante inferiores aos custos do PET^[49].

Adicionalmente, têm sido feitos avanços substanciais no desenvolvimento de radiofármacos, no processamento de imagem e dos métodos de reconstrução para o SPECT. Os resultados são muito melhorados na sua precisão quantitativa e qualitativa das imagens geradas pelo SPECT. Estes avanços em combinação com custos relativamente baixos impulsionaram o SPECT, para se tornar numa ferramenta de diagnóstico cada vez mais importante na medicina nuclear.

3.3.1. Perspectiva Histórica

Apesar de o primeiro registo do SPECT ter sido quando Kuhl e Edwards produziram os primeiros tomógrafos de emissão de dados em 1963, a história dos detectores do SPECT começa mais cedo.

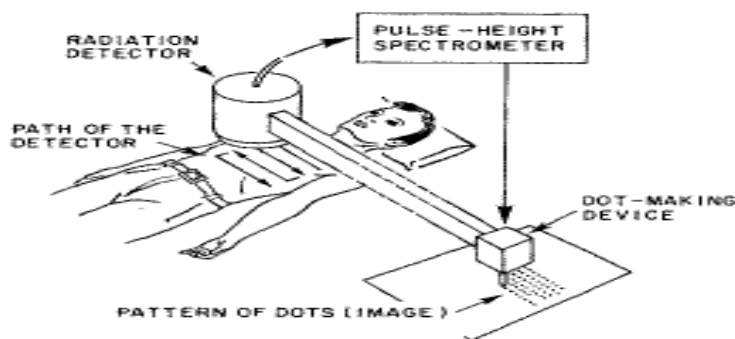
Por volta de 1940 foi produzida uma informação espacial sobre as fontes de distribuição de um isótopo radioactivo dentro do cérebro. Foi usado um único detector posicionado em várias posições à volta da cabeça. *Ben Classen* melhorou este método por volta de 1950 quando inventou o *scanner* rectilíneo. Este aparelho produzia imagens planas através da scanização mecânica de um detector no espaço de interesse. Pelas normas actuais esta técnica requeria tempo de estudo muito longo, devido à natureza sequencial da scanização.

Hal Anger usou em 1953 um buraco de agulha para projectar a imagem do raio *gamma* para a fonte de distribuição. A imagem era projectada num ecrã de cintilação com um filme fotográfico por detrás. Esta técnica requeria exposições extremamente

longas devidas às insuficiências enormes do sistema (sobretudo devidas a perdas no filme). A figura 2 representa um exemplo do primeiro aparelho de SPECT utilizado.

No final da década de 50, Anger substituiu o filme e o ecrã por um cristal simples de NaI e um *array* de tubos fotomultiplicadores (PMT). Foi isto que formou a base para a “*Câmara de Anger*” que hoje é comum nos aparelhos de SPECT. As câmaras de Anger modernas usam um colimador perfurado com muitos buracos paralelos (convergentes ou divergentes) em vez da original configuração buraco de agulha.

Figura 2: Exemplo do primeiro aparelho de SPECT



Retirado do site www.physics.ucb.ca^[54]

Kuhl e Edwards foram os primeiros a apresentar as imagens tomográficas produzidas na câmara de Anger em 1963^[49, 55-57].

Everett, Fleming Todd e Nightengale sugeriram o uso do efeito Compton para a radiação gamma em 1977. A sua aplicação ao SPECT não é trivial devido à vasta diferença das fontes de distribuição e da geometria envolvente^[49, 58].

3.3.2. Princípios Básicos do SPECT Cerebral

O SPECT cerebral é normalmente simples de realizar e é bem tolerado pela maioria dos pacientes. Tipicamente a investigação inicia-se com o acesso intravenoso a ser previamente estabelecido para minimizar o desconforto que é sentido na altura da administração do radiofármaco.

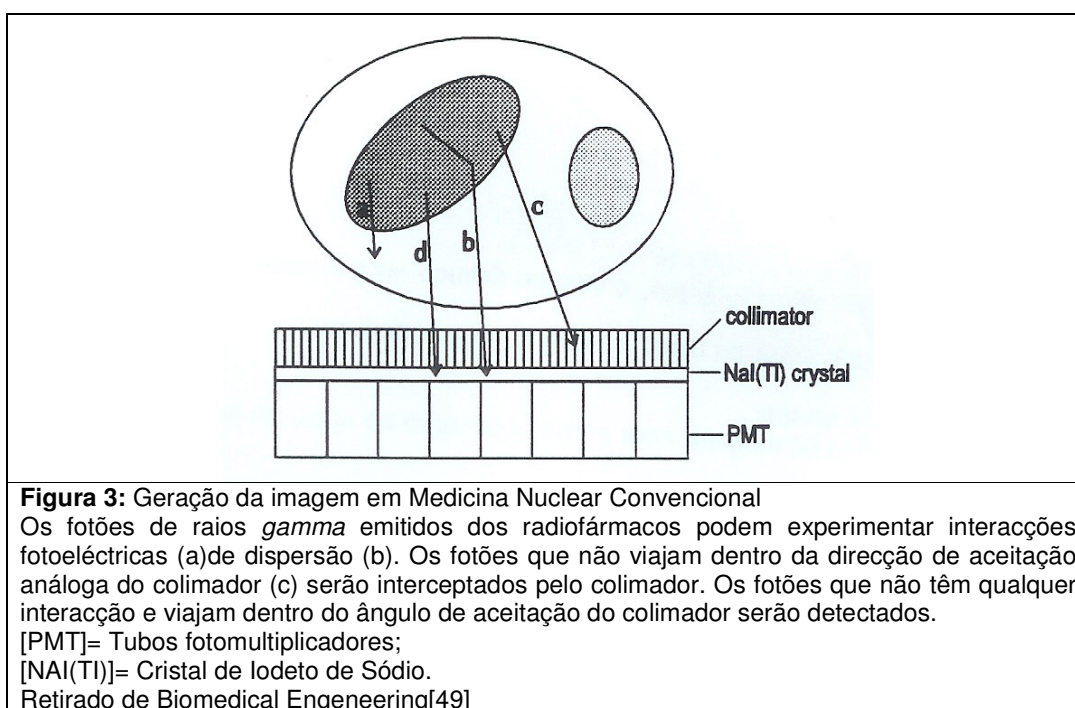
A aquisição da imagem é realizada com o doente na posição de decúbito dorsal na cama da máquina do SPECT, tendo o paciente a cabeça apoiada num apoio especialmente desenhado para o efeito. Durante a aquisição é premente que a cabeça do

paciente se mantenha estacionária para evitar os artefactos. A aquisição é realizada nos 360° à volta da cabeça do paciente^[45].

3.3.2.1. Geração e o Processamento da Imagem do SPECT

A geração da imagem do SPECT pode ser simplificada como está representado na figura 3^[49].

Figura 3: Geração da imagem em Medicina Nuclear Convencional



Os fótons de raios *gamma* emitidos desde a distribuição interna do radiofármaco penetram no corpo do paciente e são detectados por um único ou por um conjunto de detectores de radiação colimados. Os fótons emitidos experimentam diversas interações da radiação com a matéria^[59]. A outra grande interacção é a de Compton, que transfere parte da energia para electrões livres. O fóton original é disperso dentro de uma nova direcção com energia reduzida que está dependente do ângulo de dispersão. Os fótons que escapam do corpo do doente incluem aqueles que não experimentaram qualquer interacção e aqueles que experimentaram a dispersão de Compton. Para os fótons primários dos radionuclídeos usados normalmente no SPECT, como por exemplo 140 keV de TC99m e 70keV de Tl-201, a probabilidade de uma produção de par é

zero^[47, 49, 60].

A maioria dos detectores de radiação utilizados nos sistemas de SPECT actual é baseada em detectores de cintilações simples ou múltiplas de NaI. O desenvolvimento mais significativo ocorrido na Medicina Nuclear foi a câmara de cintilação (ou câmara de Anger), que se baseia numa área grande de cristal de NaI (40 cm de diâmetro tipicamente)^[55]. Um array de tubos fotomultiplicadores é colocado na parte de trás do cristal de cintilação. Quando um fotão atinge e interage com o cristal, a cintilação gerada será detectada pelo *array* de tubos fotomultiplicadores. Um circuito electrónico avalia os sinais relativos dos tubos fotomultiplicadores e determina a localização da interacção do fotão incidente no cristal de cintilação. Adicionalmente, as câmaras de cintilação foram construídas com um circuito electrónico de discriminação de energia com resolução de energia finita que fornece a selecção dos fotões que não foram dispersos ou que foram dispersos com um pequeno ângulo de dispersão. As câmaras de cintilação são usadas normalmente em sistemas de SPECT comerciais^[45].

De forma análoga a uma lente num sistema imagiológico óptico, a câmara de cintilação consiste num colimador colocado em frente do cristal de NaI, para a obtenção da imagem. O colimador normalmente utilizado é feito de um grande número de buracos paralelos separados por septos de chumbo^[61, 62]. As dimensões geométricas, isto é, o comprimento, o tamanho e a forma das aberturas do colimador, determinam as direcções dos fotões que são detectados pelos cristais de cintilação, ou pela resposta geométrica do colimador. A largura da resposta varia em função da resposta geométrica a aumentar (ou a pioria da resolução espacial), à medida que a distância da fonte desde o colimador aumenta. Os fotões que não passam através dos buracos do colimador de uma forma correcta, serão interceptados e absorvidos pelas paredes septais de chumbo do colimador. Geralmente, a eficiência de detecção é aproximadamente proporcional ao quadrado da largura da resposta da função geométrica do colimador. Esta troca entre a eficiência de detecção e a resolução espacial é uma propriedade fundamental de um sistema de SPECT típico usando colimadores convencionais^[49].

A quantidade de radioactividade usada no SPECT é restrita pela dose de radiação permitida pelo paciente. O limite prático no tempo de aquisição da imagem é uma combinação entre a atenuação dos fotões dentro do paciente e a troca entre a eficiência de detecção e a resolução espacial de imagem do colimador, sendo o número de fotões que são captados pelo SPECT limitado. Estas limitações resultam em imagens de

SPECT com uma resolução espacial relativamente pobre e elevadas flutuações de ruído estatístico, quando comparadas com outras modalidades imagiológicas. Por exemplo, uma imagem de SPECT cerebral típica tem um total de 500K de contagens por fatia de imagem e uma resolução espacial na ordem dos 8 mm. Já no que diz respeito a um SPECT cardíaco tem uma contagem total por fatia de imagem de 150K e uma resolução espacial na ordem dos 15mm^[41, 49].

No SPECT, a projecção dos dados é adquirida através de diferentes perspectivas à volta do paciente. À semelhança da TC são usados métodos de processamento e de reconstrução de imagem para obter imagens de secção cruzada ou transaxiais através dos dados das múltiplas projecções. Estes métodos consistem em procedimentos de pré-processamento e de calibração, algoritmos matemáticos para a reconstrução desde as projecções, e métodos de compensação para a degradação da imagem devido à atenuação dos fotões, dispersão e resposta do detector.

A biocinética dos radiofármacos usados, a anatomia dos pacientes, a instrumentação para a aquisição dos dados, as técnicas de reconstrução da imagem, os métodos de pré-processamento e os métodos de compensação têm efeitos importantes na eficiência qualitativa e quantitativa das imagens finais de SPECT. Uma compreensão completa e global do SPECT não pode ser acompanhada sem uma compreensão clara destes factores^[49].

3.3.2.2. Factores Físicos e Instrumentais que afectam as imagens de SPECT

Existem diversos factores físicos e instrumentais importantes que afectam os dados medidos e, consequentemente as imagens do SPECT. As características e efeitos destes factores podem ser encontrados em diversos artigos de revisão^[60, 63]. Tal como já foi descrito, os fotões de raios *gamma* que emitem a partir de uma fonte interna podem experimentar a absorção fotoelétrica dentro do paciente sem contribuírem para os dados adquiridos, a dispersão de Compton com mudanças de direcção e perdas de energia, ou podem ainda não experimentar tipo de interacção antes de sair do corpo do paciente. Os fotões que saem serão posteriormente seleccionados através da resposta geométrica do colimador- detector. As interacções fotoeléctricas e as de Compton,

assim como as características do colimador-detector têm efeitos significativos na precisão qualitativa e quantitativa da imagem de SPECT^[49].

A atenuação dos fotões é definida como o efeito provocado pelas interacções fotoeléctricas e de Compton, resultando num número reduzido de fotões que seriam detectados sem eles. O grau de atenuação é determinado pelo coeficiente de atenuação linear que é uma função da energia do fotão, da quantidade e dos tipos de materiais contidos na atenuação do instrumento. A atenuação é o factor mais importante que afecta a precisão quantitativa da imagem do SPECT^[49, 58, 63].

O efeito de atenuação é complicado pelo facto de, dentro do paciente, o seu coeficiente poder ser muito diferente em função do órgão estudado. Na TC, o coeficiente de atenuação é o alvo para a reconstrução de imagem. No SPECT, contudo, a grande gama de distribuição do coeficiente de atenuação e as suas variações das distribuições ao longo dos pacientes são as maiores dificuldades na obtenção de imagens quantitativas precisas de SPECT. Portanto, a compensação da atenuação é importante para assegurar boa qualidade de imagem e alta precisão qualitativa no SPECT^[15, 49].

Os fotões que foram dispersos antes de atingirem o detector de radiação fornecem informação espacial deslocada sobre a origem da fonte radioactiva. Os resultados são informação quantitativa imprecisa e de contraste pobre nas imagens de SPECT.

Para os detectores de radiação com uma distribuição de energia perfeitos, os fotões dispersados podem ser completamente rejeitados. Numa câmara de cintilação típica, contudo, a energia de resolução é na ordem dos 10% dos 140 KeV. Com esta resolução de energia, o *ratio* de dispersão para os fotões dispersos detectados no total por um detector de cintilação típico é cerca de 20 a 30% em SPECT cerebrais para fotões com 140 KeV. Para além disso, o efeito da dispersão depende da distribuição dos radiofármacos, da energia do fotão e da resolução da energia do detector de cintilação. A compensação da dispersão é outro aspecto importante para que o SPECT obtenha boa qualidade de imagem e precisão quantitativa^[49, 60].

Os avanços no SPECT podem ser atribuídos ao desenvolvimento simultâneo de novos radiofármacos, da instrumentação, dos métodos de reconstrução e das respectivas aplicações clínicas. Muitos dos radiofármacos que são desenvolvidos para a Medicina Nuclear convencional podem de forma imediata ser usados no SPECT. Avanços recentes incluem, por exemplo, agentes novos que são rotulados com iodo e tecnécio

para os estudos da perfusão cerebral. Também o uso de agentes receptores e anticorpos rotulados está também a ser investigado. Estes desenvolvimentos resultaram em radiofármacos com distribuições de *uptakes* muito melhoradas, melhores propriedades biocinéticas, e proporcionaram a construção de novas aplicações clínicas^[2, 60].

3.3.3. A instrumentação do SPECT

A resolução espacial depende em larga medida do equipamento utilizado, podendo variar entre os 14 e os 17 mm para câmaras de cabeça única, entre os 8 e os 10 mm para câmaras com três cabeças e entre os 7 e os 8 mm para as câmaras com anel de detectores^[47].

Um sistema típico de SPECT consiste então em detectores de radiação simples ou múltiplos, arrançados numa configuração geométrica específica e num mecanismo para mover o(s) detector(es) de radiação ou colimadores especialmente desenhados para adquirir dados de diferentes vistas de projecção. Em geral, a instrumentação de SPECT pode ser dividida em 3 categorias gerais:

- (1) *array* de múltiplos detectores de cintilação;
- (2) uma ou mais câmaras de cintilação;
- (3) detectores híbridos de cintilação que combinam os dois primeiros.

Têm sido propostos desenhos especiais de colimadores para o SPECT com objectivos e aplicações clínicas específicos. Segue-se uma breve revisão destes sistemas e colimadores^[2, 47, 58, 60].

3.3.3.1. Sistema Multidetector de SPECT Cerebral

Como vimos o primeiro sistema de SPECT Cerebral completamente funcional foi desenhado e construído por Kuhl e Edwards^[56, 57] por volta de 1960, bem antes da concepção da TC. O sistema de SPECT cerebral MARK IV consistia em 4 *arrays* lineares de 8 detectores discretos de cintilação NaI reunidos num arranjo quadrado à volta da cabeça do paciente. A projecção dos dados era obtida pela rotação do *array* do detector quadrado à volta da cabeça do paciente. Apesar das imagens do MARK IV não poderem ser impressas sem o uso correcto de métodos de reconstrução que foram desenvolvidos alguns anos mais tarde, o desenho de multidetectores foi tema para o

desenvolvimento de outros sistemas de SPECT. Um exemplo foi o Gammatom-1 desenvolvido por Cho et al (1982)^[64]. O conceito do desenho também foi utilizado num sistema de SPECT dinâmico e sistemas multidetectores de SPECT comerciais^[64].

Têm sido propostas ao longo dos anos várias variações dos arranjos dos multidetectores para os sistemas de SPECT.

As vantagens dos sistemas de multidetectores de SPECT prendem-se com a sua sensibilidade elevada por cada fatia de imagem e a grande capacidade de taxa de contagem resultante do *array* de multidetectores que rodeiam completamente o paciente. Contudo, as desvantagens do SPECT multidetector incluem a sua capacidade de fornecer só uma ou poucas imagens de fatias de secção cruzada não contíguas. Estes sistemas são também relativamente mais caros quando comparados com outros sistemas. Com o avanço dos sistemas multicâmaras de SPECT, as desvantagens de sistemas multidetectores de SPECT pesaram mais do que as suas vantagens. Como resultado natural, são menos frequentemente encontrados^[49].

3.3.3.2. Sistemas de SPECT baseados em Câmaras

Os SPECTs mais populares neste domínio são baseados em câmaras de cintilação simples ou múltiplas montadas numa superfície rotativa. O desenho bem sucedido foi desenvolvido quase simultaneamente por três grupos separados. Em 1981, a General Electric Medical Systems ofereceu o primeiro sistema de SPECT comercial baseado em câmaras simples rotativa e permitiu o seu uso clínico^[49].

Uma das vantagens dos sistemas de SPECT baseados em câmaras é o seu uso fora das conchas das câmaras de cintilação que é extremamente utilizado na Medicina Nuclear convencional. Estes sistemas podem normalmente ser utilizados quer em imagens planares, quer em SPECT. Permitem também imagens verdadeiramente tridimensionais através do fornecimento de um conjunto grande de imagens transaxiais contíguas que cobrem o órgão de interesse. São facilmente adaptáveis para imagens de SPECT cerebral ou corporal simplesmente através da mudança do alcance da rotação da câmara^[49, 63].

A desvantagem destes tipos de sistemas é a sua relativamente baixa capacidade de taxa de contagem. O tempo de morte de uma câmara de cintilação aumenta para uma perda de 20% da sua verdadeira contagem de cerca de 80K de contagens por segundo.

Para sistemas de SPECT que usam câmaras de cintilação simples, a sensibilidade por fatia da imagem é relativamente baixa quando comparada com os sistemas de multidetectores de SPECT típicos^[49, 63].

Recentemente os sistemas de SPECT baseados em câmaras múltiplas tornaram-se muito populares. Sistemas com duas, três ou quatro câmaras forneceram sensibilidade aumentada, pois esta é proporcional ao número de câmaras. A utilização de multicâmaras eliminou virtualmente as desvantagens dos SPECTs baseados em câmara quando comparados com sistemas multidetectores de SPECT. A eficiência de um sistema de SPECT baseado em câmara pode ser posteriormente aumentada através do uso de colimadores de buracos convergentes tais como os colimadores *fan*, cone e astigmático^[49].

3.3.4. Métodos de Reconstrução

Tal como já foi discutido, o SPECT combina técnicas de imagem da medicina nuclear e métodos para reconstrução da imagem desde as suas projecções. Para além dos radiofármacos e da instrumentação, os métodos de reconstrução de imagem são um aspecto importante de engenharia e da tecnologia da técnica de imagem do SPECT^[23, 35, 41, 49, 60, 63].

Na TC, as imagens transaxiais precisas podem ser obtidas através do uso de algoritmos padrão para a reconstrução da imagem a partir das projecções. Os resultados são imagens do coeficiente de distribuição da atenuação dos vários órgãos do corpo do paciente. No SPECT, o objectivo da reconstrução da imagem é determinar a distribuição dos radiofármacos administrados ao paciente. Contudo, a presença de atenuação dos fótons afecta os dados das medidas de projecção. Se são usados algoritmos de reconstrução convencionais sem a compensação apropriada para os efeitos de atenuação, irão ser obtidas imagens reconstruídas inexatas. Efeitos de dispersão e de resposta finita do colimador-detector impõem dificuldades adicionais na imagem de reconstrução no SPECT^[49].

Para que se possam atingir imagens precisas, são necessários métodos especiais de reconstrução para o SPECT. Os métodos precisos de reconstrução de imagem quantitativa para o SPECT consistem em duas grandes componentes. São os algoritmos padrão para a reconstrução da imagem desde as projecções e métodos que compensam

os efeitos de degradação da imagem. Frequentemente, os algoritmos de reconstrução da imagem são inseparáveis dos métodos de compensação, resultando num novo conceito do método de reconstrução não encontrados noutras modalidades médicas imagiológicas tomográficas^[49].

A aplicação dos métodos de reconstrução de imagem desde as projecções foi uma grande componente no desenvolvimento da TC nos anos 1970. O objectivo foi o de resolver o problema da transformada inversa de Rádón. Existe uma vasta literatura sobre estes algoritmos de reconstrução^[60].

Os algoritmos utilizados são o da retro projecção simples, o da rectro projecção filtrada e os algoritmos de reconstrução iterativos^[49].

O algoritmo mais utilizado na reconstrução tomográfica dos dados clínicos obtidos em SPECT é a retro projecção filtrada que consiste em dois grandes passos:

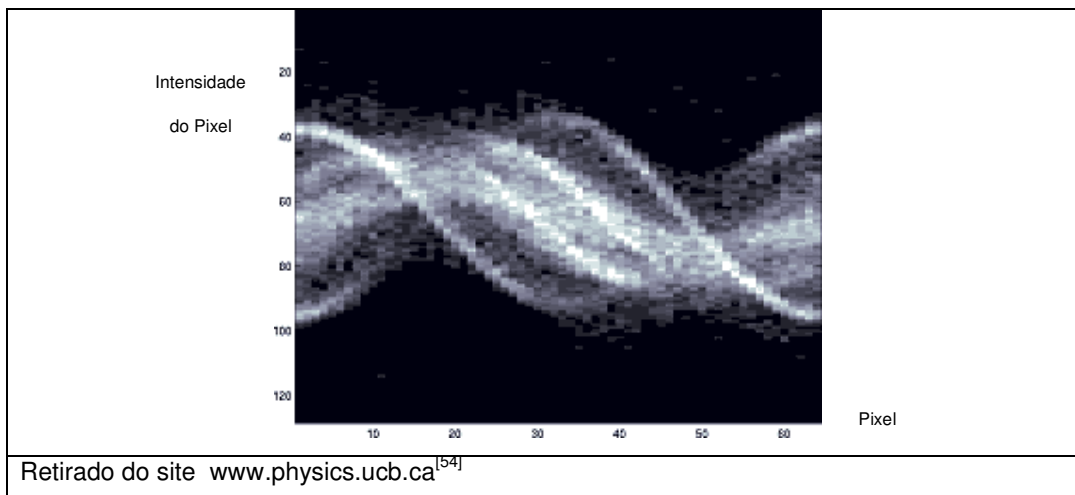
1. Filtrar os dados à medida que são projectados em ângulos diferentes com uma função espacial;
2. Rectroprojectar os dados das projecções filtradas para formar a imagem reconstruída.

3.3.4.1. Projecção dos dados

À medida que a câmara do SPECT vai rodando à volta da cabeça do paciente, vão sendo criadas séries de imagens planares denominadas projecções. Em cada paragem, só os fotões que se movem perpendicularmente à câmara conseguem passar através do colimador. Muitos destes fotões originam-se de diversos locais profundos no paciente, resultando numa sobreposição de todos os locais de emissão do radiofármaco ao longo de um determinado caminho, muito semelhante ao radiógrafo de raios X, que é uma sobreposição de todas as estruturas anatómicas de três dimensões para duas dimensões.

Um estudo de SPECT consiste na aquisição de muitas imagens planares em diferentes ângulos. Após todas as aquisições terem sido adquiridas, são subdivididas transformando todas as projecções numa fina fatia do paciente num determinado período de tempo. Todas as projecções para cada fatia são então ordenadas numa imagem que se denomina sinograma como está demonstrado na figura 4. O Sinograma representa a projecção da distribuição do radiofármaco no corpo para uma única fatia na câmara em todos os ângulos da aquisição^[60].

Figura 4: Exemplo de um sinograma



O objectivo do processo de reconstrução é de reconstruir a distribuição espacial do radiofármaco a partir dos dados obtidos pela projecção.

Se os dados do sinograma de projecção forem reconstruídos irão, por esta altura, aparecer diferentes artefactos nas imagens reconstruídas devido à natureza da operação de retro projecção subsequente. Adicionalmente, devido à natureza aleatória da radioactividade, existe um ruído inerente nos dados que tende a fazer com que as imagens reconstruídas tenham um aspecto áspero. Para que ambos os efeitos possam ser minimizados, ou mesmo eliminados, é necessária uma filtragem dos dados. Quando filtramos os dados, podemos filtrar directamente no espaço de projecção, que significa fazermos a convolução dos dados através de um tipo de alisamento de Kernel^[49].

A convolução é uma tarefa computacionalmente exigente, sendo por isso útil evitar a sua utilização sempre que for possível. O processo de convolução no domínio espacial é equivalente a uma multiplicação no domínio das frequências. Isto significa que qualquer filtro feito pela operação de convolução no domínio espacial normal pode ser efectuado por uma simples multiplicação quando transformado no domínio das frequências^[58, 60].

3.3.4.2. A Filtragem de Dados

Assim que os dados são transformados para o domínio das frequências, são então filtrados para que lhes possa ser retirado o ruído estatístico. Existem muitos filtros

diferentes disponíveis para a filtragem dos dados e todos têm características ligeiramente diferentes umas das outras. Alguns filtros típicos são usados como o filtro Hanning, filtro Butterworth, filtro passa-baixo do co-seno, filtro de Weiner, entre outros. Independentemente do filtro que é utilizado, o resultado final será sempre uma imagem que é relativamente livre do ruído e portanto agradável à visão ^[58, 60].

3.3.5. Métodos de Compensação

Num sistema de SPECT Cerebral típico, tal como foi anteriormente explicado, os dados medidos da projecção são grandemente afectados pela atenuação, dispersão e pela resposta do detector-colimador. A reconstrução directa dos dados das medidas de projecção sem a devida compensação destes efeitos produz imagens com diversos artefactos, distorções, e quantificações não precisas. Nos anos mais recentes, têm sido feitos esforços substanciais para o desenvolvimento de métodos de compensação para estes efeitos degradadores da imagem. Este desenvolvimento produziu precisões qualitativas e quantitativas muito melhoradas nas imagens reconstruídas ^[49].

3.3.6. Os radiofármacos utilizados no SPECT para o diagnóstico da Epilepsia

Os radiofármacos usados actualmente para a realização de SPECT em epilepsia incluem ⁹⁹TC-hexametil-propileneamina-oxima (HMPAO; exametazime; Ceretec[®]) e ⁹⁹TC-etil cisteinato dimero (ECD; Neurolite[®]). O HMPAO tem sido estudado mais exaustivamente e é útil em estudos interictais. A sua principal desvantagem prendia-se com o facto de ser necessário preparar o radiofármaco imediatamente antes da injeção. O desenvolvimento de formas estabilizadas de HMPAO eliminou este problema, podendo ser utilizado em exames ictais e pós-ictais. A popularidade da sua utilização tem crescido, já que 70% da sua absorção cerebral ser feita no primeiro minuto, sendo administrado intravenosamente. O ECD é mais estável e pode facilmente ser usado em estudos pós-ictais e estudos ictais. Existe alguma evidência de que a distribuição de ECD pode diferir da distribuição de HMPAO ^[2, 47]. Apesar disso, são necessários mais estudos no sentido de poder validar e otimizar a utilização dos radiofármacos.

Em suma, constatamos que o desenvolvimento do SPECT Cerebral tem sido uma combinação da evolução dos radiofármacos, da instrumentação, do processamento de imagem e dos métodos de reconstrução. Apesar de ter sido feito algum progresso substancial durante a última década, existem muitas oportunidades para que a engenharia biomédica possa aumentar o seu contributo no futuro.

A instrumentação futura do SPECT consistirá numa área de detecção maior que rodeie completamente o paciente, para uma maior eficiência de detecção e capacidades múltiplas de fatias transaxiais contíguas. Os SPECTs de multicâmaras continuarão a dominar o mercado comercial. A utilização de novos materiais de detecção de radiação e de sistemas detectores com grande resolução espacial receberão atenção aumentada. É necessária uma investigação continuada para pesquisar colimadores especiais, algoritmos de reconstrução tridimensionais e as suas respectivas aplicações clínicas^[5, 41, 45, 47, 49].

Melhorar a qualidade de imagem e aumentar a precisão quantitativa das imagens do SPECT continuarão a ser os objectivos do processamento da imagem e dos métodos de reconstrução da imagem. Uma importante direcção da pesquisa nos métodos de reconstrução analítica envolverá o problema inverso da transformada de Rádon, onde se incluem os efeitos da atenuação, a variante espacial da função resposta do colimador-detector, e a captação. O desenvolvimento dos métodos de reconstrução iterativa, irão requerer mais modelos precisos dos processos complexos da imagem de SPECT, algoritmos iterativos mais rápidos e mais estáveis, computadores mais poderosos e hardware computacional especial^[49].

Estas melhorias na instrumentação do SPECT e os métodos de reconstrução da imagem, combinados com novos radiofármacos desenvolvidos, trarão imagens de SPECT com qualidade crescente e quantificação mais precisa para os clínicos de medicina nuclear, proporcionando melhores diagnósticos e melhores cuidados dos pacientes.

Em seguida faremos uma breve descrição dos diferentes contextos onde o SPECT pode ser aplicado em Epilepsia, mostrando a sua utilidade e explicando os seus objectivos.

3.3.7. SPECT ictal

Só existe SPECT ictal quando a injeção do radiofármaco acontece no período de tempo em que a crise ainda está a decorrer.

O principal objectivo da realização do SPECT ictal é o de poder ser capaz de localizar a zona epileptogénica (EZ)^[3, 6, 9, 11, 17, 65]. Por definição, a zona epileptogénica é a área cerebral que deve ser removida para que o paciente deixe de ter crises epiléticas^[10].

É um método de diagnóstico não invasivo mas que é normalmente utilizado em pacientes com critérios candidatos à cirurgia da epilepsia.

As informações provenientes deste exame são complementadas com outros métodos de diagnóstico não invasivos tais como a semiologia das crises e o EEG ictal^[10, 35].

Quando o radiofármaco não é injectado no decorrer da crise, mas ainda não perfeitamente 24 horas sem obter qualquer crise epilética falamos de SPECT Peri-ictal. Os estudos ictais exploram o facto de as crises focais estarem associadas a um aumento do fluxo cerebral sanguíneo (hiperperfusão)^[47, 66].

Vários estudos têm sido publicados no sentido de validar a utilização deste método, comparando-o com os resultados obtidos por EEG intracaneano^[44], com os procedimentos e respectivos resultados cirúrgicos^[67].

Devido às formas estabilizadas dos radiofármacos actuais é possível mantê-los com segurança junto aos pacientes durante algumas horas de forma a proporcionar SPECTs ictais que revelem a actividade ictal presente o mais próximo do início da crise^[47].

3.3.8. SPECT interictal

O SPECT interictal é realizado nos períodos entre crises e pode delimitar áreas disfuncionais relacionadas ao foco epileptogénico. Essas áreas nem sempre são o foco primário, mas a sua extensão pode estar correlacionada topograficamente com ele. Está estabelecido, há já mais de uma década, que o marcador do foco epileptogénico nos períodos entre crises se caracteriza por uma redução do fluxo cerebral sanguíneo (Hipoperfusão)^[66]. Para se obter um verdadeiro SPECT interictal o doente não deve ter

tido qualquer crise há pelo menos 24 horas^[51].

Runge et al^[68] demonstraram que dois em cada três pacientes com hipoperfusão adicional em áreas remotas ao foco electrofisiológico apresentaram correlação do resultado do SPECT com alterações morfológicas evidenciadas à IRM. Algumas vezes, a área de hipoperfusão pode ser abrangente, envolvendo todo o lobo temporal ou hemisfério cerebral, e a crise ter início nas estruturas mesiais daquele lado, por exemplo.

No estudo de Andraus^[36] o SPECT interictal mostrou-se útil no auxílio ao diagnóstico topográfico da epilepsia do lobo temporal de difícil controlo, apresentando grau de correlação (lateralização) significativo com o EEG e a IRM.

Vários estudos demonstraram uma pobre especificidade e sensibilidade do SPECT interictal em Epilepsia^[47, 69, 70], sendo por isso pouco utilizados na prática clínica por rotina na investigação dos doentes com Epilepsia. No entanto, estes SPECTs têm proporcionado informação adicional quando combinados com os SPECTs ictais quer através da visualização lado a lado de SPECTs (mais antiga), quer mais recentemente pelas subtrações dos SPECTs (Ictais e interictais)^[47].

3.3.9. Relevância do Vídeo EEG no SPECT

O EEG de rotina possui limitações sérias, por isso outros métodos precisam ser empregues nas situações onde é importante fazer o diagnóstico ou localizar o ponto de início da crise. O Vídeo EEG prolongado é uma técnica útil que aumenta as possibilidades de captação de alterações. Contudo, como a questão mais importante é determinar se as crises são ou não epilépticas, a correlação clínica com as características do EEG é importantíssima. A combinação de vídeo e EEG tem sido de grande importância para identificar o modo de evolução das crises e os padrões que elas podem apresentar, sendo o método mais útil para verificar se um episódio clínico é crítico ou não. Todas estas técnicas requerem equipamentos sofisticados e equipas treinadas. Envolvem ainda trabalho intenso: 24 horas de registo de EEG requerem 3-4 horas para interpretação^[71].

Por outro lado, o vídeo-EEG é muito importante para o protocolo de aquisição de qualquer SPECT, pois permite verificar a duração da crise e o tempo de injeção do isótopo, podendo assim definir o início e o final da crise com clareza. O tempo de injeção é definido como o tempo em que foi administrado completamente o isótopo.

Com este procedimento podem-se dividir os SPECT's em que o radioisótopo foi injectado antes de a crise terminar (ictais) e aqueles no qual o radioisótopo foi administrado após a crise ter terminado (pós-ictal)^[5, 47], define-se assim o conceito de índice de injeção.

Permite também determinar o relacionamento entre o início da crise e a respectiva propagação do radiofármaco. Sem estes dados existiria um risco acrescido de confundir dados ictais com pós-ictais^[47].

Fala-se então do índice de injeção que nos é dado pelo tempo que medeia entre o início da crise epiléptica e a injeção do radiofármaco dividido pelo tempo total da crise. Se o resultado deste índice for inferior a 1, considera-se que o SPECT é ictal, se o resultado deste índice for superior a 1, considera-se que o SPECT é interictal, ou pós ictal^[11, 51].

3.3.10. Subtracção de SPECT

Devido às constantes evoluções a que se vêm assistindo quer nos diagnósticos, quer nas tecnologias e metodologias de apoio, a subtracção do SPECT Ictal pelo Interictal tem assumido um valor cada vez maior na localização da Zona Epileptogénica (EZ), sendo assim incorporada nos protocolos actuais para avaliação pré-cirúrgica^[10]. Surge em diversas publicações como um procedimento bem sucedido e recomendado no contexto da localização das áreas activas^[5-7]. A subtracção de SPECT consiste, então, na subtracção dos dados dos volumes dos SPECTs adquiridos durante uma crise epiléptica (SPECT ictal) e na ausência de crises (SPECT interictal, ou por outras palavras SPECT adquirido entre crises). Através desta subtracção é possível identificar áreas com maior ou menor actividade durante as crise epilépticas, contrapondo com a actividade normal^[3].

Do ponto de vista técnico, esta subtracção implica a realização de alguns passos cuidadosos, sobretudo devido a alguns problemas relacionados directamente com a técnica do SPECT, nomeadamente:

- A perfusão do SPECT não é constante ao longo da realização dos vários exames, logo a variação dos diferentes valores de perfusão de SPECT pode variar entre exames diferentes;
- A posição do paciente também pode diferir entre exames. Isto significa

que os exames irão ter orientações espaciais diferentes.

O primeiro problema é atenuado quando assumimos que é possível que os valores de perfusão máxima possam ser relacionados. Assumindo isto, podem-se usar os valores máximos como referência para efectuar um reescalonamento dos dados dos volumes para uma escala comum. Após este reescalonamento é possível subtrair ambos os volumes do SPECT e obter os dados da perfusão normalizada voxel por voxel^[3, 5-7, 12, 43].

Para a resolução do segundo problema utiliza-se a normalização espacial para mapear os voxel da matriz do exame no mesmo referencial^[3, 5, 6, 43], que no âmbito deste trabalho será o sistema referencial do atlas de Talairach e Tournoux^[72], já existente no pacote de *software* utilizado (SPM).

Deste modo a subtração de SPECT melhora a sensibilidade do SPECT ictal desde 39% até 88% em adultos com epilepsia extra temporal^[5], e desde 74% até 93% em crianças com epilepsia^[9].

Um estudo que Brinkman^[11] realizou permitiu observar que a subtração do SPECT ictal pelo SPECT interictal localizou a zona epiléptica com segurança em 98% dos pacientes. Neste estudo foram também abordadas as epilepsias focais onde a IRM se tinha revelado normal. Mais uma vez, a subtração de SPECT revelou uma sensibilidade da lateralização da EZ de 87%, superando mesmo os valores obtidos pelo PET (cerca de 55%).

A interpretação da subtração de SPECT depende então do objectivo clínico. Se quiser encontrar áreas de maior actividade durante as crises (hiperdébitos), deve subtrair a um SPECT ictal um SPECT interictal^[3, 5], podendo igualmente, noutros casos fazer-se o inverso: "Subtração Negativa"^[51].

3.3.11. Co-registo com IRM

Actualmente, a subtração de SPECT é realizada com o co-registo da IRM (SISCOM) para ter uma base estrutural anatómica de modo a poder-se identificar as zonas epileptogénicas com base nos padrões fornecidos pelo SPECT ictal e/ou pela subtração.^[6, 12, 43]

A subtração de SPECT com o co-registo de IRM tem sido referida em diversos estudos como um procedimento bastante útil na localização das zonas epileptogénicas

com elevados graus de sucesso ^[4, 17, 43]. Num estudo de O'Brien^[5] sobre a utilidade clínica da subtração de SPECT co-registada com IRM na localização de focos epilépticos para cirurgia concluiu-se que a sua utilização melhora a sua sensibilidade e especificidade na localização dos focos epilépticos das crises para cirurgia de epilepsia. Neste estudo, com a utilização da técnica de subtração de SPECT foi possível em 88.2% dos pacientes localizar zonas epileptogénicas, enquanto que sem a técnica de subtração só foi possível localizar zonas epileptogénicas na mesma amostra em 39.2% dos pacientes. Observou também que a concordância entre a técnica de subtração utilizada e o local de cirurgia é predictiva de um melhor resultado pós cirúrgico.

Por se tratar do assunto/tema central desta dissertação, no ponto a seguir discutiremos com maior atenção esta técnica de diagnóstico em Epilepsia.

3.4. Subtração de SPECT co-registado com IRM (SISCOM) em Epilepsia

Foi já referido ao longo deste trabalho de dissertação que uma das mais importantes e complicadas tarefas em Epilepsia consiste na localização da zona epileptogénica ^[3]. Esta tarefa assume-se fundamental para que boas classificações clínicas e consequentemente bons tratamentos farmacológicos possam ser realizados. Em certos casos permite adequar e programar os procedimentos cirúrgicos, diminuindo desta forma o número de casos com epilepsia resistente, o que permite uma franca melhoria da qualidade de vida do paciente ^[3, 11, 14].

Contudo, a localização da origem da zona epiléptica, a classificação da crise e mesmo a selecção de pacientes para determinada estratégia terapêutica é uma tarefa complicada pois implica a reunião de informações com diferentes origens: clínica, sinal biológico (EEG), imagem morfológica (TC, IRM), ou imagem funcional (SPECT /PET). É com base nesta diversidade de informação multimodal que os médicos tentam obter as respostas às questões que procuram: Onde é o foco? Existe alguma lesão funcional? Existe lesão estrutural? Estarão co-relacionadas com o foco? ^[3]. Ou o mesmo será dizer: Onde é a zona irritativa? Onde é a zona lesional? Onde é a zona de défice funcional? Onde é a zona semiológica das crises? Onde é a zona epileptogénica?... Questões que se tornaram fulcrais com o advento da cirurgia da

Epilepsia^[51].

Com a combinação das diversas técnicas existentes obtêm-se mais informações de que através da associação de informação tradicional ^[3, 17, 73]. No entanto, apesar deste reconhecimento, existem ainda alguns centros de epilepsia onde as potencialidades de todas estas técnicas não são integradas, sendo habitualmente utilizadas de uma forma individual ^[10, 13]. Salienta-se que a concordância das várias modalidades de diagnóstico acima descritas melhoram a localização da zona epileptogénica em 89.7% segundo o estudo de So EI^[17].

As imagens obtidas em SPECT são, como já discutimos, usadas frequentemente para, de uma forma não invasiva, visualizar a função cerebral. Estas imagens são muitas vezes de capital importância no diagnóstico pré-cirúrgico e na localização de disfunções neurológicas ^[5, 6, 9, 13, 14, 17]. Para que toda esta panóplia de informação possa ser maximizada, ou seja, para que possamos obter mais e melhor das potencialidades que as diferentes técnicas nos oferecem na localização de zonas epileptogénicas, o registo de imagem, quer estrutural, quer funcional é visto como uma tarefa essencial para os clínicos.

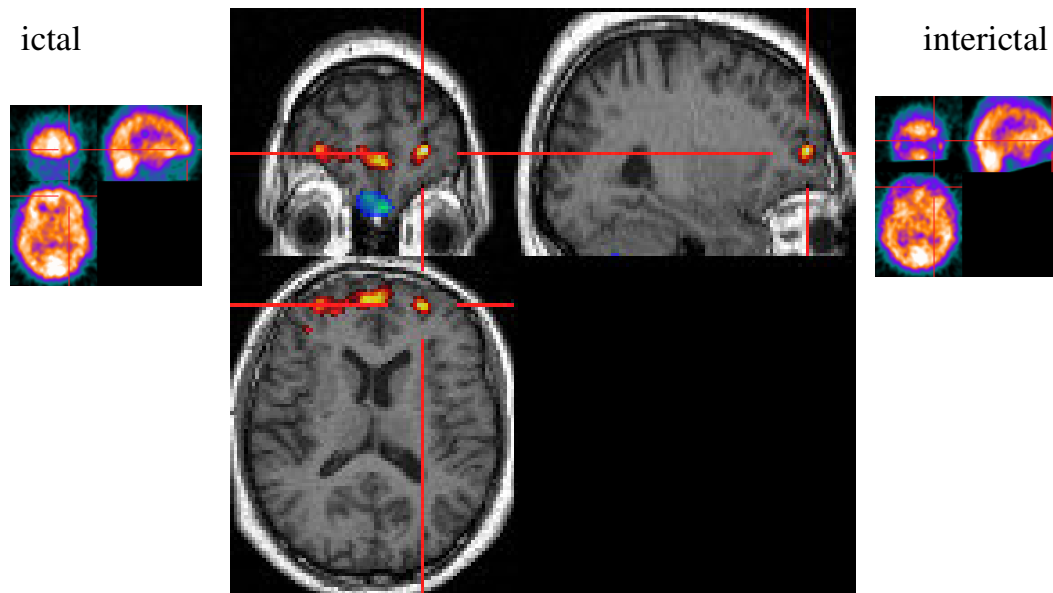
Vários autores apontam que o foco epiléptico é localizado com mais segurança sempre que são utilizadas técnicas de subtração de SPECT ^[3, 5, 6, 9, 13, 14, 17, 73]. Na secção 3.3.10 desta dissertação vimos que esta imagem é criada através da informação proveniente de dois estudos, onde um representa um SPECT interictal (entre as crises epilépticas) e o outro representa um estudo do cérebro durante a crise epiléptica (SPECT ictal) ^[5, 11]. A subtração acentua as variações que estão presentes no fluxo sanguíneo cerebral (perfusão) entre os dois estados. As regiões cerebrais que toleram maiores variações de perfusão são apresentadas como zonas epileptogénicas prováveis pelos respectivos médicos especialistas ^[5, 6, 11, 73]. O co-registo da IRM é importante para confirmar a localização anatómica destas perfusões ^[6, 9, 73], podendo também ser aproveitado para verificar se existem lesões estruturais coincidentes com o foco epileptogénico (descrito na secção 3.3.11).

A imagem resultante através da subtração de SPECTs ictais e interictais co-registada com a respectiva IRM denomina-se então por SISCOM (*Subtraction of Ictal SPECT Co-registered Over MRI*).

A figura 5 mostra um exemplo de uma imagem de subtração de SPECT co-registada com IRM (SISCOM) realizado no serviço de Neurofisiologia do Hospital

Geral de Santo António (HGSA), já com o respectivo foco epileptogénico seleccionado.

Figura 5: Imagem de subtração de SPECT corregistada com IRM (SISCOM)



Fonte: Serviço de Neurofisiologia do HGSA/ *Software SISCOM I* do IEETA^[3]
Imagens gentilmente cedidas pelo médico neurofisiologista especialista em SPECT do HGSA

A subtração de SPECT co-registada com IRM tem sido referida em diversos estudos como um procedimento bastante útil na localização das zonas epileptogénicas com elevados graus de sucesso ^[3, 5, 6, 9-11, 13, 14, 17, 43, 73].

Apesar de o entusiasmo envolvente com as técnicas não invasivas para a detecção dos focos epileptogénicos ter crescido consideravelmente, sendo objecto de diversos estudos de sensibilidade e especificidade, o teste *gold standard* para a delineação da zona epileptogénica continua a ser o registo intracraneario de EEG^[44]. Este permanece, por enquanto, o único método que provou ser eficaz na detecção correcta do foco epileptogénico quando a crise se inicia, assim como na observação da propagação da sua actividade cerebral enquanto a crise decorre, permitindo nas epilepsias com indicação cirúrgica uma precisão suficientemente boa para que a recessão cirúrgica possa ser feita com maior segurança eliminando correctamente os focos e as zonas epileptogénicas, o que permite fazer desaparecer as crises dos pacientes^[43].

Mesmo sendo o conhecimento deste facto absoluto, a investigação não tem parado. Assim, tem-se tentado recorrer a diversos métodos não invasivos, para tentar obter os mesmos resultados daqueles que são obtidos pelo *gold standard*, melhorando a

qualidade de tratamento ao paciente e facultando uma redução importante dos custos financeiros. Apesar de ser complicado aceder com fiabilidade suficiente às zonas epileptogénicas, a primeira validação do SPECT ictal como identificador da zona epileptogénica foi recentemente feita por Spanaki^[74], tendo por base a comparação com os dados obtidos por EEG intracranearno (o teste *gold standard*).

Por existirem diversas limitações na avaliação convencional dos métodos utilizados para os estudos de SPECT actuais, foram desenvolvidas diversas técnicas de subtração das imagens ictais pelas interictais. A imagem obtida desta subtração é co-registada com uma imagem de IRM (denominada SISCOM) para fornecer o detalhe anatómico necessário quer à localização do foco epileptogénico na crise epiléptica quer ao planeamento cirúrgico^[75, 76], se for caso disso.

O método que gera o SISCOM foi descrito pela primeira vez por O'Brien^[5]. Através das operações anteriormente descritas, conseguiu estabelecer um protocolo para a sua realização que actualmente é seguido, servindo de guia para toda a comunidade científica desta área de interesse, tendo revelado resultados muito interessantes no que diz respeito à avaliação não invasiva.

Para que a técnica de subtração e co-registo subsequente possam ser eficazmente realizados, é necessário executar diversos procedimentos sequenciais:

1. Co-registar os estudos de SPECT ictal e interictal através do encontro das superfícies cerebrais das duas aquisições. Isto é realizado através da normalização espacial das imagens^[43];
2. Fazer a normalização das intensidades dos estudos através do cálculo do valor médio e do valor do desvio padrão da matriz da imagem. Estes valores são necessários para subtrair o valor médio calculado a cada pixel da matriz e dividir pelo valor do desvio padrão, obtendo assim uma diferença de intensidades em desvios padrão em relação à média^[4, 5, 43];
3. Subtrair a imagem ictal normalizada pela interictal normalizada para obter a diferença da imagem de subtração em valores de desvios padrão^[4, 5, 43];
4. Limiar (*thresholding*) os pixel da imagem para só fornecer pixel com intensidades superiores a dois desvios padrão (superiores a zero)^[4, 5, 11, 43]. Este limiar não deve ser fixo, pois os valores correspondentes aos pixel das imagens variam de imagem para imagem, existindo a necessidade de adaptar os

limiares através dos desvios padrão condizentes com os valores suportados pela imagem;

5. Co-registar a imagem de subtração com uma imagem de IRM.

A figura 6 mostra uma imagem SISCOM tridimensional, partindo do processo anteriormente descrito.

Figura 6: Imagem SISCOM tridimensional

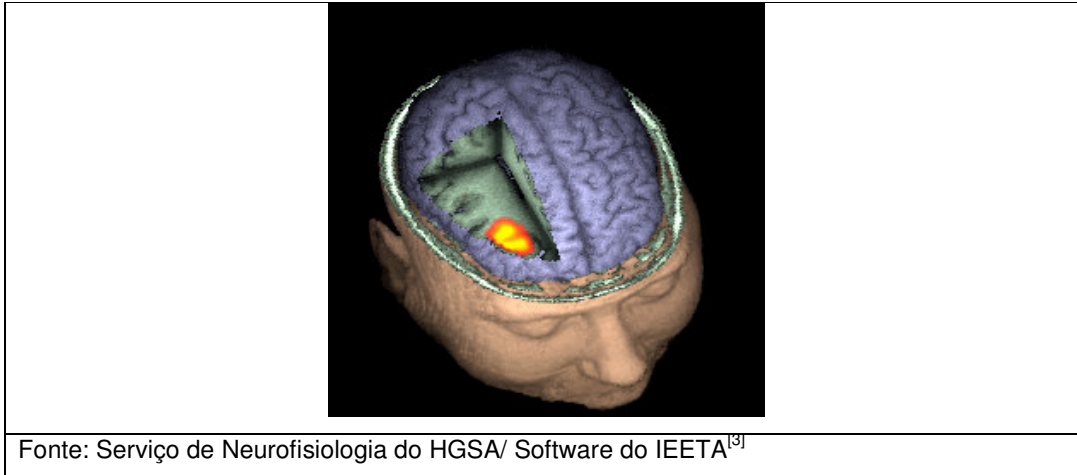
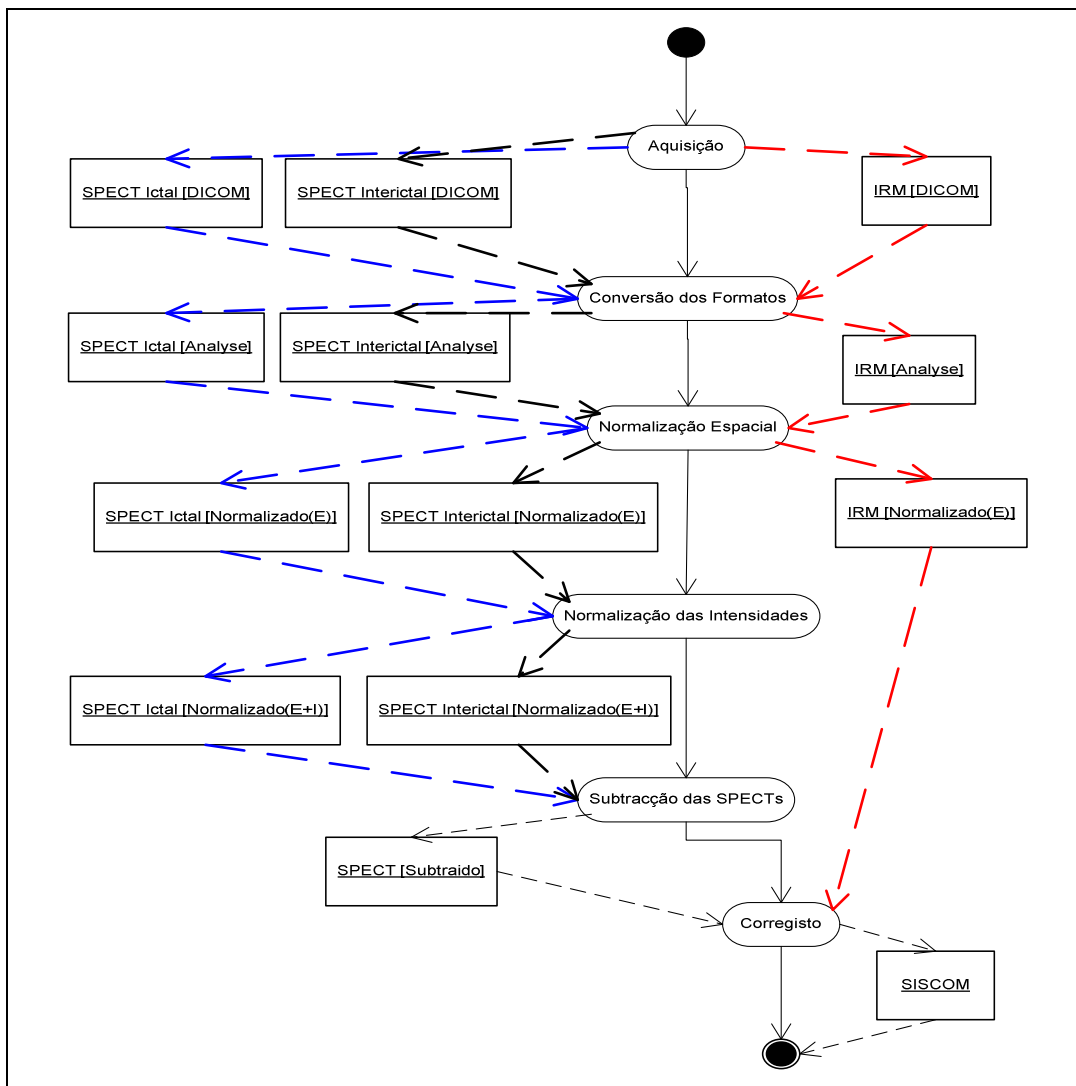


Diagrama 1: O Processo para gerar o SISCOM



O diagrama 1 resume o processo que gera o SISCOM de uma forma genérica. Analisando o diagrama pode constatar-se que após a conversão dos formatos DICOM das imagens (formato de aquisição) para o formato Analyse (formato de processamento), existe a necessidade de as colocar no mesmo referencial espacial, através de um processo computacional da normalização espacial, seguindo-se a normalização das intensidades.

A normalização da intensidade apenas é necessária para os SPECTs, uma vez que estes possuem medidas de perfusão diferentes, em função, por exemplo, das áreas activas e/ou da quantidade de radiofármaco administrado, que obriga este processamento para que possam ser comparados segundo uma medida objectiva das

intensidades de perfusões das diferentes imagens. Temos em seguida a subtração dos SPECTs para no final fazer o co-registo das imagens de SPECTs subtraídos com a IRM, finalizando, deste modo, o nosso processo de geração do SISCOM.

Existem estudos sobre o SISCOM que permitem perceber a verdadeira dimensão da utilidade que o protocolo de geração do SISCOM pode trazer na avaliação diagnóstica, e a utilização que este já tem na prática clínica.

Assim, no estudo de O'Brien^[6], num grupo de 51 pacientes nos quais era complicado localizar a epilepsia pelos testes padrão, tais como o protocolo de crises por IRM e pelo EEG, a concordância inter observador entre dois revisores com desconhecimento dos dados, foi significativamente melhor com o SISCOM do que com os métodos convencionais de comparação visual dos estudos de SPECT (84% *versus* 41%). A sensibilidade para detecção dos focos epilépticos anormais foi também ela marcadamente superior com a imagem SISCOM do que com os métodos de visualização convencionais (88% *versus* 39%). A sensibilidade de 88% do SISCOM é muito favorável quando comparada com os 50% de sensibilidade de IRM e os 64% de sensibilidade do EEG ictal. A significância destas descobertas deve ser consideradas à luz do facto de a aplicação do SISCOM neste estudo ser apenas reservado para pacientes com crises muito complexas que foram difíceis de localizar e lateralizar. A intenção de usar SISCOM é fornecer a informação da localização e lateralização que não é redundante àquela fornecida por testes padrão^[4]. A IRM em aproximadamente metade destes pacientes neste estudo foi negativa, e em cerca de um terço dos pacientes observaram-se inícios de crises indeterminados no EEG. Após terem sido realizados os testes padrão antes e após a avaliação dos resultados do SISCOM, a epilepsia intratável em cerca de 70% dos pacientes estudados foi julgada como tendo origem extratemporal. Apesar da complexidade das epilepsias avaliadas no estudo, a probabilidade de um excelente controlo das crises pós-cirúrgica foi em 62% no local onde a cirurgia foi condizente com a indicação fornecida pelo SISCOM, comparada com os 20% quando não foi de acordo com o local fornecido pelo SISCOM ou quando o SISCOM não foi sequer localizador. Por outro lado, os resultados obtidos por avaliação dos SPECTs por métodos convencionais não tiveram qualquer associação com o resultado pós-cirúrgico. Para além disso, a análise multivariada mostrada pela localização através da análise do SISCOM foi preditiva de excelentes resultados^[6].

O valor do SISCOM foi também avaliado em pacientes com cirurgia de epilepsia

extratemporal a decorrer^[5]. Metade dos pacientes não tinham qualquer lesão na IRM, e 40% tinham resultados indeterminados no EEG. O SISCOM foi mais uma vez localizador em 67% dos pacientes, incluindo naqueles 75% em que o resultado da IRM foi negativo. A probabilidade de obter excelentes resultados de controlo das crises pós-cirurgia foi cerca de 58% quando a cirurgia foi feita no local onde o SISCOM localizou o foco comparado com os 18% onde não foi no local localizado pelo SISCOM, ou quando o estudo com SISCOM não foi localizador^[5].

Quando se acedeu separadamente a um grupo de pacientes que tinham cirurgia extratemporal não lesional, a probabilidade de obter excelentes resultados foi também significativamente mais elevada quando a cirurgia envolveu o foco do SISCOM do que quando não o foi (55% *versus* 0%)^[5, 6].

A técnica que permite gerar o SISCOM pode também ser aplicada para investigar a hipoperfusão pós-ictal. Sem as técnicas de subtracção e co-registo a hipoperfusão é de complicada detecção visual, pois a mudança de perfusão pós- ictal desde o estado interictal é em média muito menor do que o aumento da perfusão ictal. Pelo menos 40% dos pacientes com epilepsias parciais terão também hipoperfusões focais no seu registo interictal. Assim, O' Brien (1999)^[6] descobriu que a taxa de detecção de um foco de hipoperfusão pós ictal com a técnica de subtracção era cerca do dobro daquela obtida com os métodos tradicionais que excluía a subtracção (76% *versus* 34%). Contudo, a interpretação do SPECT pós ictal era melhor quando quer as imagens de subtracção positiva, quer as imagens de subtracção negativa eram revistas para detectar as suas respectivas mudanças de hiperperfusão e hipoperfusão. Isto torna-se necessário porque a hiperperfusão ictal em algumas crises irá persistir no período pós-ictal, existindo uma sobreposição considerável nos pacientes entre os dois padrões de perfusão, mais acentuados nos períodos pós ictais precoces e menos nos períodos pós ictais tardios.

Posteriormente um estudo de Kaminska, Chiron, Vera, Dulac, et al ^[43] revelou que os resultados do SISCOM podem ser bastante diferentes em função do limiar escolhido. Para tal utilizou percentagens das diferenças de valores em relação à média encontrados (10%, 20%, 30% e 40%) para verificar a mudança dos resultados obtidos. Mais recentemente, O'Brien ^[4], com base nos seus estudos anteriores^[5, 6], chegou à mesma conclusão, mas instituiu que a melhor maneira de executar os limiares era através dos desvio padrão calculados, uma vez que estes são a medida inter-imagem mais objectiva, sendo que o limiar final que melhores resultados proporciona é o de 2 desvio-padrão do

valor médio das intensidades.

Apesar de os estudos mostrarem que o SISCOM suporta localizações não redundantes e informações prognósticas independentes, o SISCOM não deve ser usado como o único determinador da localização e extensão do local de recessão cirúrgica na cirurgia da epilepsia. Poderão por vezes acontecer localizações falsas devidas a injeções tardias do radiofármaco, quando a actividade da crise já se expandiu para locais distantes da sua origem ^[5, 77, 78]. Quando a localização dos focos por diferentes métodos de diagnóstico não é concordante, devem ser consideradas as diferentes limitações que cada teste apresenta. A semiologia das crises do paciente deve ser sempre considerada quando se determina a significância da localização de um foco dada por determinado método de diagnóstico. A concordância de localização dada por diferentes modalidades é sugestiva de um foco epileptogénico restrito, o qual deverá ser mais susceptível de recessão cirúrgica. Por outro lado, a não concordância é sugestiva de alterações epileptogénicas cerebrais mais extensas ou cirurgicamente inacessíveis. A decisão sobre quais e quantos testes devem ser usados para localizar o foco cirúrgico deve ser feito de uma forma individualizada, tendo em conta cada paciente. Apesar de os protocolos actuais apelarem para a necessidade de implantação de eléctrodos intracranianos ^[75], eles não são geralmente utilizados, pois as diversas instituições têm diferentes experiências e especialistas para o uso de cada teste, não estando acordado nenhum tipo de protocolo, nem instituído qualquer tipo de resultado final.

Apesar dos excelentes resultados que o SISCOM proporciona, convém lembrar sempre que o diagnóstico da Epilepsia deve ser fruto de uma combinação de dados de várias fontes. Assim, quanto mais informação de diferentes fontes tivermos, melhor será para o diagnóstico.

Assim um enquadramento multimodal onde se inclui naturalmente o SISCOM é fundamental para uma maior acuidade no diagnóstico.

4. SISCOM II: Implementação de um procedimento optimizado para auxílio ao diagnóstico em Epilepsia

Tal como já referimos, o SISCOM tem vindo a conquistar o seu espaço na prática clínica. No entanto, são necessárias melhorias constantes nos seus procedimentos de forma a optimizá-los consistentemente, ou, se for caso disso, de forma a criar novos procedimentos compatíveis com os protocolos instituídos nos locais de realização de SPECT, com propósitos de um melhoramento efectivo dos diagnósticos relacionados com a Epilepsia.

Neste capítulo é apresentado o trabalho desenvolvido ao longo da presente dissertação. Começamos por explicar a motivação para a realização deste trabalho, descrevemos em seguida, de uma forma sucinta, as ferramentas em que se baseou a construção do protocolo. Faz-se, então, uma breve descrição do complexo procedimento utilizado antes da intervenção, analisando as suas fraquezas e as suas virtudes. Após esta análise e descrição dos procedimentos anteriores, passa-se à descrição daquilo que foi feito para que existissem melhorias efectivas no protocolo construído, optimizado e implementado.

No final tentamos mostrar que, de facto, a nossa intervenção foi benéfica, permitindo a introdução de grandes melhorias para a prática clínica, beneficiando doentes e profissionais que interagem com esta técnica. Tal foi realizado no âmbito de tese com casos reais na prática clínica.

4.1. *Motivação e Objectivos*

Uma das tendências actuais da Engenharia Biomédica é encontrar novos métodos não invasivos de auxílio ao diagnóstico, e torná-las utilizáveis em massa nos ambientes clínicos, de forma a diminuir os custos do tratamento, o incómodo gerado e os riscos para o doente.

O co-registo de informação funcional sobre volumes de IRM é uma das linhas de trabalho actual que perseguem este objectivo da Engenharia Biomédica.

Desde 2000, o grupo de Sistemas de Informação na área da Saúde (SIAS) do

IEETA (Universidade de Aveiro) tem vindo a explorar esta linha de trabalho, tendo efectuado o co-registo da subtracção de SPECT em IRM pela primeira vez em Portugal em 2001^[79].

No âmbito deste projecto, do qual faz parte o Serviço de Neurofisiologia do Hospital Geral de Santo António, resultou um protocolo implementado na rotina clínica deste serviço. A sua utilização revelou entretanto diversas deficiências nas ferramentas de *Software* que o tornaram de difícil utilização.

Estas dificuldades tornavam a sua utilização na prática clínica dependente da presença de elementos técnicos com conhecimento das ferramentas necessárias, o que o tornou pouco utilizável.

Desta forma, o objectivo desta dissertação passa por melhorar o procedimento técnico do protocolo SISCOM existente, corrigindo os problemas identificados no seu procedimento anterior através de uma diminuição da sua complexidade, da construção de uma interface gráfica mais simplificada e de uma melhor organização do arquivo, para que a sua utilização passe a constar da rotina clínica em Epilepsia, podendo, deste modo, facultar uma ferramenta com maiores potencialidades de avaliação clínica e consequentemente proporcionar aos médicos a possibilidade de melhor documentarem e fundamentarem os seus diagnósticos.

A principal motivação deste trabalho reside então na expectativa de podermos melhorar e optimizar o processo SISCOM actualmente usado no protocolo clínico do Programa de Epilepsia do HGSA, contribuindo para uma melhor prestação de serviços clínicos nesta área e para um melhor tratamento dos doentes.

4.2. *Setup Técnico Utilizado*

A realização do SISCOM é da responsabilidade do serviço de Neurofisiologia do Hospital Geral de Santo António. Este serviço lidera um processo que implica a contribuição de mais dois serviços. Desta forma, o processo implica contribuição de três (3) serviços:

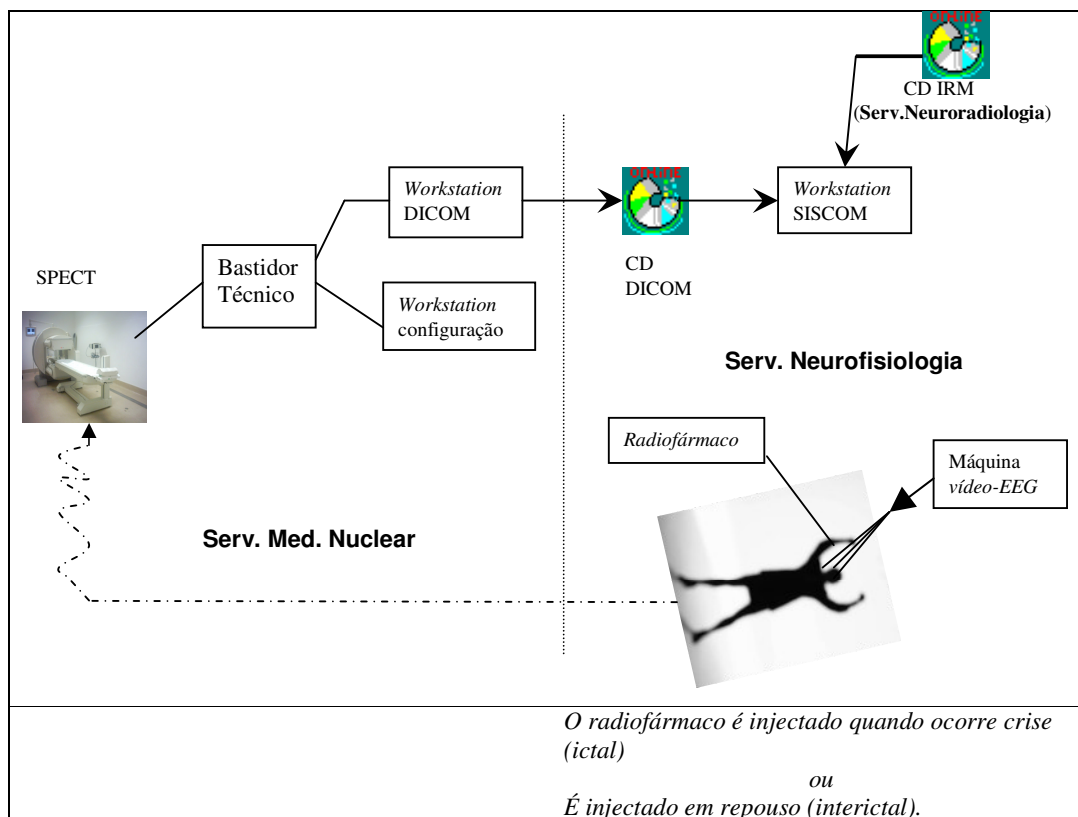
- Serviço de Neurorradiologia, onde são obtidas as IRMs tridimensionais do encéfalo dos pacientes;
- Serviço de Medicina Nuclear onde são adquiridos os SPECTs ictais e interictais, e onde é preparado o radiofármaco que será administrado;

- Serviço de Neurofisiologia onde decorre o exame SPECT com monitorização vídeo-EEG para obtenção de uma crise, e onde mais tarde são efectuados os processamentos dos volumes das imagens para a obtenção do SISCOM, onde é registada a crise através do vídeo-EEG para os registos ictais, e onde é injectado o radiofármaco assim que a crise é detectada pelo EEG.

Deste modo temos diferentes tipos de dados presentes no fluxo de trabalho: os de imagem médica (IRM e SPECT adquiridos em DICOM), e os de vídeo-EEG (Sinal electrofisiológico e vídeo sincronizado).

O diagrama 2 mostra de que forma contribuem para este protocolo de geração do SISCOM os diferentes serviços envolvidos.

Diagrama 2: Setup Técnico Utilizado



4.2.1. Equipamento SPECT

A câmara de SPECT utilizada é uma e.cam da Siemens (Siemens AG Medical Solutions, Erlangen- Alemanha)^[80] (figura 7) com um multidetector com dois colimadores de baixa energia e alta resolução.

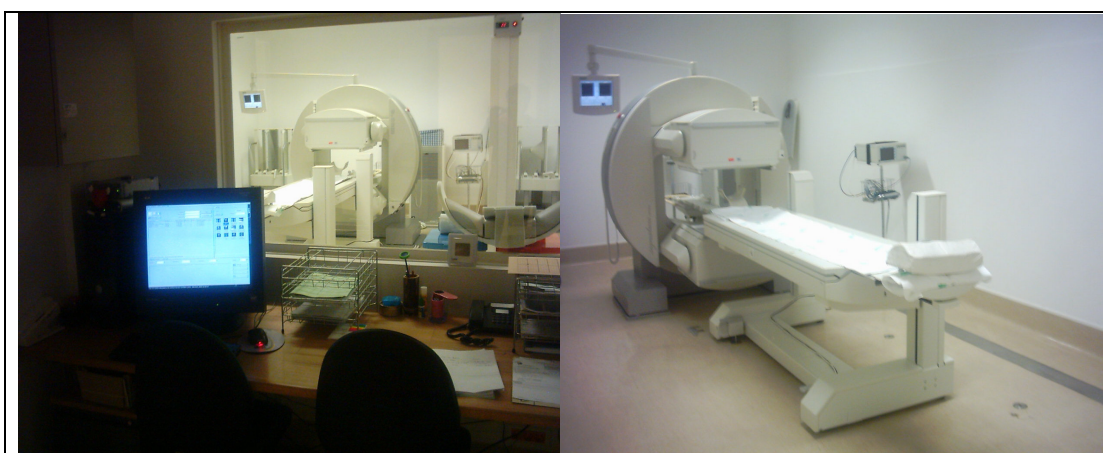
Os detectores são rectangulares com fotomultiplicadores organizados de forma circular, situando-se a resolução desta câmara entre os 1 e os 3 mm.

Na retro projecção filtrada é usado um filtro Butherword, enquanto que pelo processo iterativo não é utilizado qualquer filtro, sendo a aquisição da imagem realizada de uma forma directa.

Embora a espessura de corte possa variar, situa-se normalmente entre os 8 e os 11 mm.

Apesar de possuir correcção de atenuação não é usada para este protocolo, utilizando para os SPECT cerebrais um apoio da cabeça específico.

Figura 7: Câmara de SPECT utilizada no Protocolo da Epilepsia do HGSA



Fotografias autorizadas pelo serviço de Medicina Nuclear do HGSA

4.2.1.1. Protocolo do SPECT

Os SPECTs cerebrais para o estudo da Epilepsia obedecem a um protocolo específico. O paciente chega no dia anterior ao exame ao serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, onde começa a fazer o desmame da medicação anti-epiléptica, para que as probabilidades de ocorrer uma crise aumentem consideravelmente. Entretanto é-lhe então introduzido um cateter endovenoso, para facultar uma administração rápida de medicação que necessite, e cuja principal função é o de permitir a rápida injeção do radiofármaco aquando da crise durante a monitorização video-EEG.

Assim que é detectado o início da crise no vídeo-EEG, é administrado o

radiofármaco o mais rapidamente possível, para que as imagens de SPECT obtidas venham a reflectir o exacto momento do início da crise.

Quando não é possível o registo de crises, e por isso a obtenção de um SPECT ictal, é administrado igualmente o radiofármaco antes do final da sua semi-vida sendo então obtido um SPECT interictal.

O doente é encaminhado para o serviço de Medicina Nuclear do HGSA e o SPECT é então realizado num espaço de tempo máximo de 1 hora (se possível).

A tabela 1 resume a orientação do registo de imagem no protocolo da Epilepsia na câmara de SPECT presente no serviço de Medicina Nuclear.

Tabela 1: Protocolo da Câmara de SPECT para a Epilepsia

Radiofármaco: 25 mCi de ECD com Tecnécio;
Matriz utilizada= 128x128;
Zoom utilizado= 1,45;
Centrada para o fotopico do Tecnécio;
Número de detectores utilizados: 2 Detectores;
Orientação: Cabeça do Paciente para dentro da câmara;
Posição do Paciente: Supino;
Direcção de Rotação dos Detectores: <i>Clock Wise</i> (Sentido dos ponteiros do relógio);
Ângulo de Início da aquisição: 0°;
Graus de Rotação: 180°;
Número de Vistas: 32 (gera 32 imagens);
Tempo por Vista: 60 segundos (Tempo que fica parado na obtenção das imagens);
Configuração do detector: 180°;
Órbita: Circular;
Modo de Aquisição: <i>Step and shot</i> (Para e Dispara).
Fonte: Câmara de SPECT do Serviço de Medicina Nuclear do HGSA

Após a aquisição das imagens pretendidas, estas são orientadas, tratadas pelo médico Neurofisiologista clínico, e gravadas num CD em formato DICOM a partir da *Workstation* do SPECT no serviço de Medicina Nuclear. São então transferidas para o computador que contém as ferramentas de *software* necessárias para a concretização do

protocolo em causa (*Workstation* SISCOM) presente no serviço de Neurofisiologia. É também passado para este computador um CD com as imagens de IRM do paciente em formato DICOM (diagrama 2). Aqui, e antes de serem tratadas são primeiramente convertidas do formato DICOM para o formato *Analyse*.

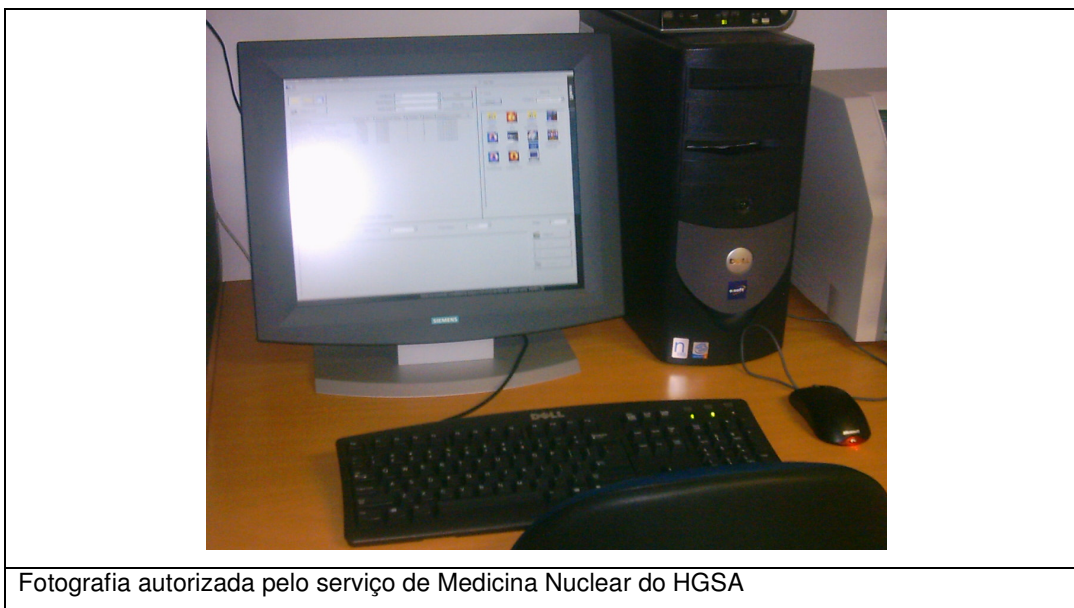
4.2.2. *Workstation* Siemens (DICOM)

O computador utilizado possui as seguintes características (figura 8):

- O *software* para aquisição das imagens é o e.soft 3.5.7.13 da Siemens;
- Intel (R) Pentium 4 com CPU de 2 GHz;
- 2GB de Memória RAM;
- 60 GB de espaço de armazenamento;
- Equipado com Microsoft Windows XP Professional, Versão 2002, Service Pack 1.

Este computador permite gravar as imagens originais num CD assim como a respectiva projecção e orientação das imagens fornecidas pelo médico em formato DICOM.

Figura 8: Workstation (DICOM) para a aquisição das imagens do SPECT



A impressora utilizada para a impressão das imagens de interesse é uma Xerox

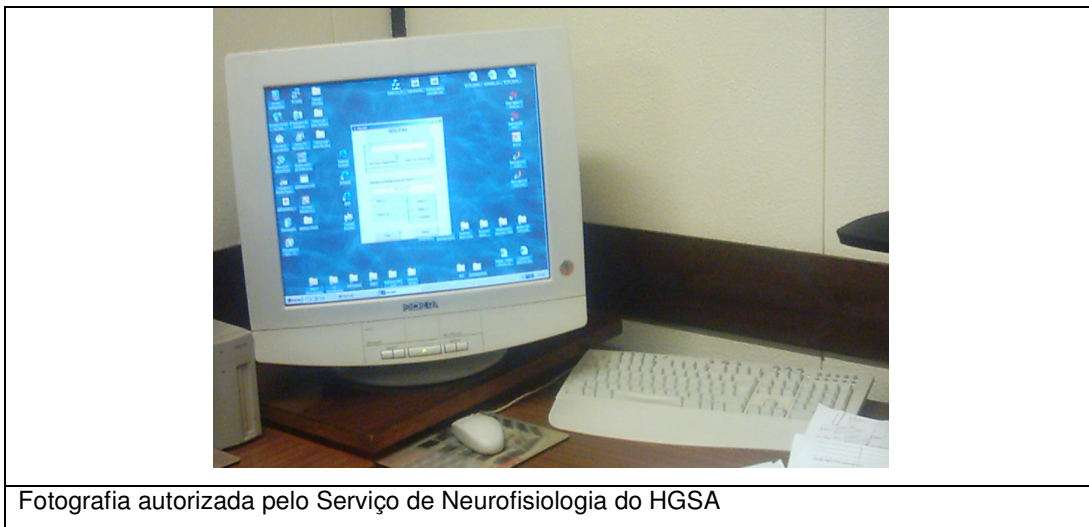
Docucolor 12.

4.2.3. Workstation SISCOM

A *workstation* SISCOM (figura 9) encontra-se no serviço de Neurofisiologia e possui as ferramentas de *software* necessárias à conclusão do protocolo da subtração de SPECTs. Apresenta as seguintes características:

- Intel (R) Pentium 4 de 1,70 GHz;
- 512 MB de Memória RAM;
- 60 GM de Memória de Armazenamento;
- Sistema Microsoft Windows 2000 5.00.2195 Service Pack 3.

Figura 9: Computador com as ferramentas de software necessárias à execução do protocolo SISCOM.



4.3. Ferramentas de Software

Actualmente existem numerosas ferramentas para o tratamento e análise em Neuroimagem que permitem diversas abordagens, que embora distintas, são muitas vezes complementares.

De entre todas as ferramentas disponíveis para a realização e concretização dos objectivos que propusemos atingir, optámos por utilizar as potencialidades de ferramentas como o MRICro e o SPM (*Statistical Parametric Mapping*).

Como plataforma de programação e de *scripting* usamos o Matlab (The MathWorks, Inc., Massachusetts)^[81].

A escolha recaiu nestes programas informáticos, pois para além de possuírem as potencialidades necessárias para a realização do trabalho, tinham também a vantagem de já estarem incluídas no protocolo anterior, havendo na equipa de investigação já experiência acumulada nestas vertentes. Assim, tornou-se mais cómodo e fácil realizar a automatização e consequente optimização/implementação do protocolo, uma vez que não foram alterados os processos base que serviam de sustentação ao protocolo anterior à nossa intervenção.

Em seguida passamos a descrever com algum detalhe algumas das potencialidades dos programas que usamos no trabalho.

4.3.1. Matlab

O Matlab^[81] (Mathworks Inc., Massachusetts-E.U.A) é um sistema para o cálculo científico que proporciona um ambiente de utilização fácil com uma notação intuitiva mas poderosa. Permite a realização de algoritmos numéricos sobre matrizes baseadas em funções disponíveis nas suas *toolboxes*, o que torna este tipo de programação muito eficiente. Além disso, no ambiente Matlab é possível a criação e manipulação de matrizes sem a necessidade de dimensionamento prévio e a manipulação das variáveis pode ser realizada de forma interactiva, desenhando gráficos, implementando algoritmos, criando interfaces gráficas, e criando interfaces com outras linguagens informáticas e programas. O termo “Matlab” tem origem na conjugação dos termos “MATrix” e “LABoratory”^[82].

A linguagem do Matlab foi inventada por Cleve Moler, nos finais dos anos de 1970, que na altura era o presidente do departamento de ciências de computadores da Universidade de Novo México. O objectivo inicial foi desenhar uma ferramenta para que os seus alunos tivessem acesso a Linpack^[83, 84] e Eispack^[83, 85] sem necessitarem de aprender Fortran. Rapidamente foi divulgado a outras universidades e descobriram uma forte audiência na sua utilização dentro da comunidade de matemática aplicada. O engenheiro Jack Little foi exposto ao Matlab durante uma visita a Cleve Moler efectuada em 1983 à Universidade de Standford. Reconhecendo o seu potencial comercial, juntou-se com Cleve Moler e Steve Bangert. Juntos reescreveram o Matlab

em linguagem C e fundaram a MathWorks em 1984 para continuarem o seu desenvolvimento^[86, 87].

A programação desta dissertação foi elaborada em Matlab na versão 6.5 Release 13 da Mathworks, inc. Para além de, como já foi explicado, ser uma óptima ferramenta de programação, é igualmente a base do pacote de *software* utilizado para a realização da normalização espacial- o *Statistical Parametric Mapping* (SPM) o que tornará o sistema final mais funcional e com menos dependências a outras ferramentas de programação.

4.3.2. SPM

A história do mapeamento cerebral é bastante mais recente do que aquilo que inicialmente poderíamos imaginar quando iniciamos o nosso estudo nestes domínios. A primeira utilização do *Statistical Parametric Mapping* (SPM), é datada de 1989 tendo sido utilizada para estabelecer uma especialização funcional para o processamento de cores^[88]. A descrição do suporte conceptual, da metodologia de utilização e das restantes potencialidades foram inicialmente descritas em dois artigos, um em 1990^[89] e outro em 1991^[90]. O grande desenvolvimento e a grande explosão do SPM aconteceram nos anos seguintes. Actualmente este *software* começa a ser olhado como uma primeira escolha na análise estatística funcional em geral^[91] e para o desenvolvimento de novas técnicas de análise de imagem dando um grande contributo para a normalização espacial das imagens, por exemplo^[92].

Criado com o grande objectivo de organizar e interpretar os dados funcionais provenientes da Neuroimagem, o SPM apresenta como principais funções o realinhamento, a padronização anatómica (também denominada normalização) e a comparação baseada em voxels com os respectivos dados de referência, mas o SPM é também baseado no Modelo Geral Linear que lhe permite análises estatísticas subsequentes, a segmentação da imagem, entre muitas outras^[93]. Foi então desenvolvido, não só para a normalização espacial das imagens de PET ou SPECT para um espaço estandardizado, mas também para a realização de análises estatísticas em grupos de imagens^[12, 33, 76, 92].

Este Pacote de *software* SPM é um acompanhamento das funções do Matlab e das suas sub rotinas.

Implementa assim algumas técnicas para o processamento de imagens volumétricas dentro de parâmetros estandardizados que permitem comparações e análises objectivas das imagens captadas.

É uma ferramenta cuja utilização tem crescido significativamente na análise da Neuroimagem para a localização de diferenças estatisticamente significativas nas imagens normalizadas voxel-por-voxel. Trabalhando dentro de um espaço estereostático padrão, o SPM é capaz de retirar a subjectividade inerente a uma quantificação baseada pela análise visual ^[94, 95].

Podemos então afirmar que o SPM se refere à construção e ao acesso de processos estatísticos espaciais expandidos, usados para testar hipóteses sobre dados de imagens funcionais.

A aproximação realizada no SPM é baseada numa aproximação voxel:

- As imagens são espacialmente normalizadas num espaço estandardizado e alisado.

- Os modelos estatísticos paramétricos são assumidos em cada voxel, usando o Modelo Geral Linear para descrever a variabilidade dos dados no que diz respeito à experiência, e efeitos confusionais, e à disponibilidade residual. As hipóteses descritas pelos parâmetros do modelo são acedidas em cada voxel com estatísticas univariáveis. Isto permite uma imagem cujos valores de voxel são estatísticas, uma Imagem Estatística, ou Mapeamento Paramétrico Estatístico (SPM).

- Os problemas de comparação múltipla do acesso simultâneo a todas as estatísticas são endereçados usando a teoria de campos aleatórios contínuos, assumindo a imagem estatística como sendo uma boa janela de representação de um campo aleatório contínuo estacionário subjacente. Os resultados obtidos pela adição da característica de *Euler* guiaram à correcção de valores p para cada hipótese de voxel. Adicionalmente, a teoria permite a computação de valores p corrigidos para clusters de voxels excedentes de um determinado limiar, e para conjuntos inteiros de supralimiais, guiando a testes estatísticos mais poderosos ^[12, 33].

No que diz respeito à sua aplicabilidade em Epilepsia, a utilização desta ferramenta nesta patologia tem demonstrado recursos valiosos na localização das zonas epileptogénicas extraída dos dados obtidos pelo SPECT. Foi demonstrado que, por vezes, o SPM pode fornecer informação adicional sobre imagens *standard* ^[66]. Tem sido bem sucedidamente aplicado à Epilepsia do Lobo Temporal, retirando a avaliação

subjectiva do SPECT^[94, 95].

4.3.2.1. O interesse do SPM para o trabalho desenvolvido

Como foi anteriormente descrito, o SPM apresenta inúmeras funções e vantagens de utilização no domínio da Neuroimagem e mais concretamente em Epilepsia. Neste trabalho, interessam sobretudo as suas potencialidades no domínio da normalização espacial das imagens^[96-98], uma vez que só através de imagens normalizadas espacialmente, estando assim dentro do mesmo referencial espacial, é possível efectuar o devido tratamento^[4, 6, 43], fundindo-as, subtraindo-as ou qualquer outro tipo de comparação entre elas que seja útil.

Na realização das normalizações espaciais, quer de IRM, quer de SPECT, utilizamos os *templates* de imagens dos exemplos que o SPM já possui para as respectivas modalidades (o SPM MRI e o SPM SPECT para a IRM e SPECT respectivamente), que são baseados numa aproximação ao atlas de Talairach e Tournoux^[72].

Este software também nos permite obter uma primeira visualização do SISCOM, embora para isso recorramos a outra ferramenta de software. Este pacote de *software* é, como vimos, suportado pelo Matlab, sendo portanto possível, manuseá-lo, e mesmo adaptá-lo e transformá-lo através do Matlab em função das necessidades e dos objectivos científicos gerados.

Este é um programa de *freeware* e pode ser obtido sem qualquer tipo de dificuldade em www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/^[99].

4.3.3. MRICro

O MRICro é um programa de *software* que permite a execução de diversas tarefas. De entre as suas funcionalidades mais conhecidas destacam-se as seguintes:

- Converte imagens médicas (de formato DICOM, por exemplo) para o formato Analyse (necessário para o tratamento das imagens noutros *softwares* no domínio da Neuroimagem, nomeadamente o SPM);
- Cria regiões tridimensionais de interesse (com volume e intensidade computadorizados);

- Sobre põe diversas regiões de interesse;
- Roda imagens para igualar as imagens dos *templates* do SPM;
- Exporta imagens para outros formatos de imagem, nomeadamente BMP, JPEG, PNG, ou TIF;
- Possui visões de imagens múltiplas em *link* simultaneamente (por exemplo consegue ver nas mesmas coordenadas os registos de SPECT e IRM).

Desta forma, permite aos profissionais que lidam com a Neuroimagem a possibilidade de, para além de visualizar e processar os volumes das respectivas imagens, identificar aquilo a que se denomina por regiões de interesse (ROI- *Region of Interest*: por exemplo a identificação das lesões)^[100]. Estas potencialidades são particularmente úteis, uma vez que existem situações em que pode ser importante alinhar a imagem estrutural de um cérebro lesionado com um cérebro normal tornando-se mais fácil a localização e identificação da zona da lesão em relação a outras estruturas anatómicas lesionais, sendo também mais fácil comparar a posição da lesão com uma outra lesão semelhante noutro paciente. Poderão, assim, existir dados funcionais que são registados na imagem funcional e que nos facultam a possibilidade de comparar a distribuição desses mesmos dados em vários pacientes, e através da sua capacidade de fusão de imagens, perceber claramente a estrutura anatómica subjacente a esta lesão^[101].

O MRIcro é assim um programa de edição de imagem que, em conjunto com o SPM, pois apesar de ser um *software* independente possui ferramentas complementares ao SPM, consegue colocar diferentes imagens no mesmo espaço real, ou seja dentro dos mesmos volumes, ficando assim espacialmente normalizadas^[102, 103].

Desta maneira, o MRIcro é uma excelente ferramenta para visualizar, corrigir e fundir as imagens pretendidas, necessárias à subtração de SPECT e ao co-registo com a IRM (para gerar o SISCOM) nas mesmas coordenadas de modo a poderem ser estudadas e comparadas com critérios objectivos e válidos^[102].

O MRIcro é um *freeware* que pode facilmente ser obtido no seguinte link:
<http://www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/mrinstall.exe>^[100].

4.3.3.1. O interesse do MRICro para o trabalho desenvolvido

O MRICro é, tal como já o afirmamos anteriormente, um programa informático independente com ferramentas complementares ao SPM.

Assim, no protocolo para gerar a imagem SISCOM, não era possível trabalhar apenas com o SPM, pois este não possuía as potencialidades para realização do protocolo completo.

A sua utilização é de interesse para o trabalho desenvolvido por três motivos essenciais. O primeiro prende-se com o formato da imagem médica adquirida, quer da IRM, quer do SPECT. Estas imagens são adquiridas em formato DICOM, e o MRICro permite a criação de *headers* para o formato Analyse, facultando assim exportação das imagens cerebrais para o tratamento noutros programas informáticos, por exemplo o SPM. O segundo motivo de interesse da utilização desta ferramenta de software diz respeito à sua possibilidade de visualização de imagens múltiplas, colocando todas as imagens no mesmo eixo de coordenadas, permitindo uma comparação fidedigna entre elas. No que diz respeito ao terceiro motivo de interesse, o MRICro permite-nos efectuar a fusão ou o co-registo das imagens, funcionando assim como a nossa ferramenta de visualização do SISCOM gerado.

4.4. Métodos de Normalização utilizados na obtenção do SISCOM

Um dos principais factores de sucesso para se poder gerar um SISCOM correctamente prende-se com a realização de uma correcta normalização das imagens.

Esta normalização das imagens passa por colocar, não só os dados no mesmo referencial (normalização espacial [96-98]) onde colocamos as imagens com as mesmas coordenadas, ocupando também o mesmo volume, permitindo assim uma comparação espacial fidedigna, como também por proporcionar uma comparação suficientemente efectiva e objectiva dos padrões de intensidades, para ser possível obter correctos discernimentos de hiperdébitos e hipodébitos independentemente da variabilidade inter

e intra sujeito (Normalização das intensidades ^[4]).

Os métodos de normalização espacial e de normalização das intensidades aplicados a um protocolo de Epilepsia para gerar o SISCOM, foram primeiramente descritos por O'Brien^[5] e Pierre Vera em 1999^[9]. O método foi validado testando a reprodutibilidade intra e inter observador das imagens analisadas lado a lado, comparadas com as imagens obtidas por processos de subtração e sobrepostas com a IRM do doente. Desde então, têm sido feitos outros estudos no sentido de também validar os métodos de normalização espacial e das intensidades^[4-6, 43], que têm constantemente adicionado informação e criado novos conhecimentos sobre os dados clínicos.

4.4.1. A Normalização Espacial

O conceito de Normalização Espacial é referido como sendo o alinhamento, o escalamento, a rotação e a consequente deformação da imagem cerebral para ficar alinhada com uma determinada imagem padrão publicada em determinado atlas. Assim que normalizamos espacialmente uma imagem podemos mostrar um conjunto de fatias da imagem que correspondem às fatias da imagem do atlas ^[102].

A realização deste procedimento é vantajosa por vários motivos: Primeiro porque, tal como já referimos, coloca as imagens no mesmo referencial permitindo o processamento das imagens (co-registá-las, fundi-las, subtrai-las, por exemplo); segundo porque permite uma comparação inter-sujeito mais objectiva, uma vez que as imagens padrão podem estar alinhadas pelo mesmo atlas; e terceiro porque facilita a execução das médias inter-sujeitos e faculta uma caracterização mais precisa da anatomia cerebral^[96, 102].

Este é um processo computacionalmente intensivo com muita investigação a suportar os achados para o melhoramento desta técnica ^[102].

Actualmente existem alguns pacotes de *software* que já possuem no seu código implementações da normalização espacial, como por exemplo o SPM2 utilizado nesta dissertação ^[91, 97, 102].

Para efectuar a normalização espacial, seguimos então o protocolo criado por Vera (1999)^[9], fazendo-a do seguinte modo: Através do SPM seleccionamos os ficheiros Analyse para normalizar os SPECTs ictais, interictais e das IRMs. A normalização é

feita segundo um espaço padrão definido por um modelo ideal ou por uma imagem de padrão em função do tipo de imagem utilizada. O padrão utilizado foi aquele que o SPM já possuía, que está conforme o espaço definido pelo projecto ICBM, NIH P-20, que se aproxima ao espaço descrito no atlas Talairach e Tournoux^[72, 96].

4.4.2. A Normalização das Intensidades

Já no que diz respeito à normalização das intensidades, recorremo-nos dos últimos trabalhos desenvolvidos por O'Brien (2004)^[4, 9]. Aqui a questão é sobretudo tratada do ponto de vista matemático.

Quadro 3: Algoritmo da Normalização das Intensidades dos SPECTs

Sendo I = Matriz das intensidades

I_{xyz} = Intensidade de um voxel (x, y, z) ,

$x = 1 \dots n$

$y = 1 \dots m$

$z = 1 \dots l$

h = Média (I)

s^2 = Desvio Padrão² (I)

N = número total de voxels = $n \cdot m \cdot l$

Determinamos:

$$h = \text{Média } (I) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \sum_{K=1}^l I_{ijk}$$

$$s^2 = \text{Desvio Padrão}^2 (I) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m \sum_{K=1}^l (I_{ijk} - h)^2$$

Obtemos a matriz normalizada:

$$I'_{ijk} = \frac{I_{ijk} - h}{s}$$

onde $i = 1 \dots n$,

$j = 1 \dots m$ e

$k = 1 \dots l$

A normalização das intensidades (algoritmo presente no Quadro 3) é de capital

importância para a análise dos SPECTs, pois estudos diferentes não têm sempre as mesmas condições de registo, uma vez que, ou a quantidade de radiofármaco administrado é diferente, ou o estado do paciente é diferente, ou existe qualquer outra variável parasita que não permite que as perfusões cerebrais sanguíneas mantenham valores constantes com os mesmos níveis de intensidades, permitindo comparações inter e intra-sujeito objectivas. Por isso mesmo, e no sentido de proporcionar um método capaz de comparar objectivamente as perfusões, O' Brien^[4-6], Véra^[7], Kaminska^[43] entre outros, chegaram à conclusão que a normalização das intensidades tinha de ser feita da seguinte maneira:

Após a escrita do volume da imagem sob a forma de matriz devemos achar o valor médio dessa matriz. Em seguida cria-se uma matriz com esse valor (matriz de média) e subtrai-se à matriz da imagem. Aquilo que iremos obter é uma matriz com valores de diferença em relação à média.

Apesar de melhorar a nossa objectividade, pois passamos a obter uma matriz com as diferenças em relação à média global, não é ainda um dado suficientemente objectivo para permitir comparações, pois as médias vão diferir de volume para volume em função da perfusão obtida e, assim, os valores obtidos vão ser distintos em função da imagem.

A solução passa então por calcular o desvio padrão e dividi-lo ao resultado anterior, passando a ter diferenças em relação à média em desvios padrão. Agora sim, já temos uma medida objectiva para permitir observar concretamente as diferenças relação à média em desvios padrão, e que pode ser comparada entre volumes.

O algoritmo que permite a normalização das intensidades dos SPECTs está representado no Quadro 3.

No Quadro 4 representamos o algoritmo da subtração dos volumes dos SPECTs, após terem sido normalizados de acordo com o algoritmo representado (Quadro 3) e descrito anteriormente.

Quadro 4: Algoritmo para a Subtração dos volumes dos SPECTs normalizados

Tendo os volumes C e D
C= SPECT ictal
D= SPECT Interictal
Calculamos os volumes normalizados das imagens recorrendo ao algoritmo presente no Quadro 3.
C'= SPECT ictal normalizado
D'= SPECT interictal normalizado
E determinamos o volume das subtrações das SPECTs normalizadas
$E = C' - D'$

Kaminska (2003)^[43] estudou quais as diferenças óptimas em percentagens de perfusão máxima para detectar os hiper e hipodébitos em crianças na avaliação pré cirúrgica. O objectivo passava por identificar qual o desvio padrão óptimo para a detecção de melhores locais de perfusão, compatíveis com os potenciais locais de remoção cirúrgica para o tratamento da epilepsia.

Mais recentemente, o estudo de O'Brien (2004)^[4] revelou que a medida mais objectiva para detectar as diferenças é em desvio padrão, sendo que o desvio padrão óptimo, que permite verificar com acuidade, quais os focos epileptogénicos condizentes com os reais numa avaliação pré-cirúrgica, com posterior confirmação na cirurgia da Epilepsia, seriam na ordem de dois desvios-padrão.

4.5. Protocolo SISCOM antes da optimização – SISCOM I

Neste ponto pretendemos abordar de uma forma objectiva e sucinta o processo de subtração de SPECT e o respectivo co-registo com a IRM existente antes da nossa intervenção no Serviço de Neurofisiologia do Hospital Geral de Santo António.

Após análise do protocolo, chegamos à conclusão que apresentava principalmente as seguintes limitações:

- Ambiente gráfico pouco amigável, que tornava a aplicação existente de difícil manuseamento para aqueles que não possuíam experiência no campo da

informática;

- Falta de autonomia do médico na realização deste protocolo para gerar o SISCOM (consequência do ponto anterior), sendo parte dos estudos dos casos clínicos realizados por técnicos do grupo de investigação SIAS da Universidade de Aveiro;
- Complexidade de procedimentos elevada, pois as aplicações onde o protocolo é realizado (SPM e MRIcro) têm, como já foi demonstrado, inúmeras outras funcionalidades paralelas, que dificultavam a escolha certa da função adequada para executar correctamente o procedimento pretendido;
- Tempo de execução do protocolo elevado, devido à complexidade dos processos e à execução de tarefas repetitivas para alcançar o resultado pretendido, originando, desta forma, um número elevado de interacções por parte do utilizador;
- Arquivo dos dados desorganizado e pouco inteligível, uma vez que não estava definida uma estrutura de armazenamento fixa e bem organizada.

Após a identificação destas limitações traçamos os seguintes objectivos para conduzirem à construção e implementação de um novo protocolo para gerar o SISCOM:

- Criar um ambiente gráfico mais amigável do ponto de vista do utilizador, com estruturas gráficas mais semelhantes àquelas que são normalmente utilizadas por um utilizador de informática vulgar;
- Reduzir a complexidade do procedimento através da redução do número de interacções, optimizando o processo de modo a eliminar todas as tarefas repetitivas. Com esta redução de complexidade e do número de interacções esperamos que o tempo necessário à realização do protocolo também diminua;
- Organizar o arquivo, implementando uma estrutura de ficheiros fixa e inteligível para servir mais facilmente o utilizador.

A concretização destes objectivos é fundamental, para que no final os utilizadores clínicos sejam capazes de funcionar autonomamente em todo o processo com o protocolo implementado.

Começamos então por analisar o fluxo geral dos dados do protocolo de SISCOM anterior a que chamamos SISCOM I.

Assim o procedimento iniciava-se logo que era adquirida a imagem do SPECT (ictal ou interictal) e a IRM 3D do respectivo doente. Os volumes tridimensionais gerados correspondentes a estas imagens eram então transportados num CD em formato

DICOM para a *workstation* do Serviço de Neurofisiologia do HGSA, a que denominamos *SISCOM workstation* que possui as ferramentas de *software* necessárias para a continuação do protocolo. Aqui eram realizados três processos fundamentais (diagrama 3):

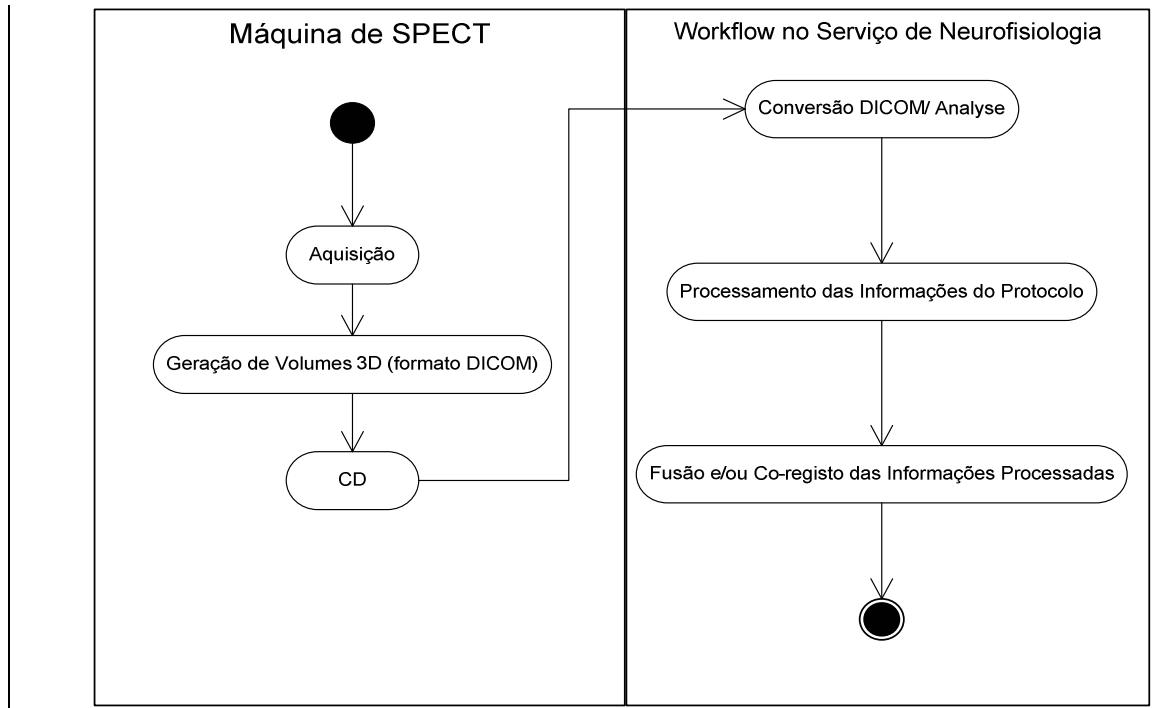
1. A Conversão das imagens do Formato DICOM para o formato Analyse;
2. O Processamento das informações do protocolo (realização das normalizações e subtrações necessárias);
3. A visualização através do co-registo e, quando necessário da fusão da imagem do SPECT subtraída, com a IRM do paciente.

O diagrama 3 é uma representação do fluxo dos dados desde a sua aquisição até à obtenção da imagem de *SISCOM* final.

Todos os diagramas utilizados seguem a nomenclatura fornecida pela norma UML^[104].

Quer a conversão inicial do formato das imagens (DICOM para Analyse), quer a sua visualização são realizadas através do MRICro, enquanto que o processamento das informações é efectuado pelo SPM. Os procedimentos necessários à conversão das imagens em MRICro^[101], e à visualização dos resultados obtidos são simples de realizar. Adicionalmente, verificamos que o médico não tinha qualquer tipo de dificuldade na sua utilização, quanto ao seu grau de complexidade e até quanto à sua interface gráfica.

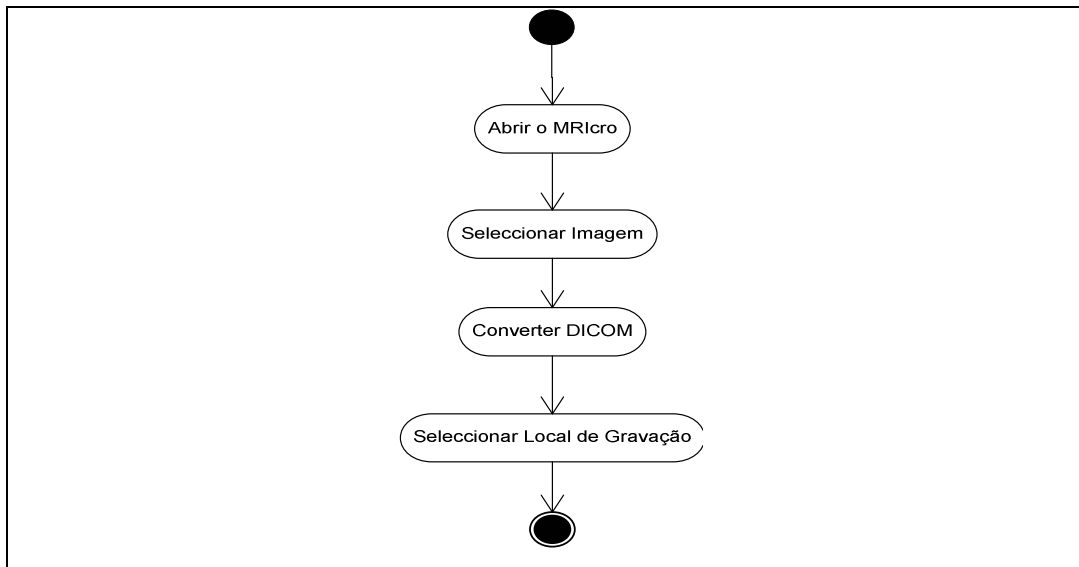
Diagrama 3: Fluxo geral do processamento dos dados do protocolo clínico da subtração de SPECTs



A grande dificuldade prendia-se com o processamento das informações necessárias ao protocolo através do SPM, pois para além de funcionar debaixo do ambiente Matlab, tinha um conjunto de possibilidades vasto que dificultavam a realização do protocolo, conferindo-lhe bastante complexidade. Este passo do protocolo será abordado separadamente na próxima secção.

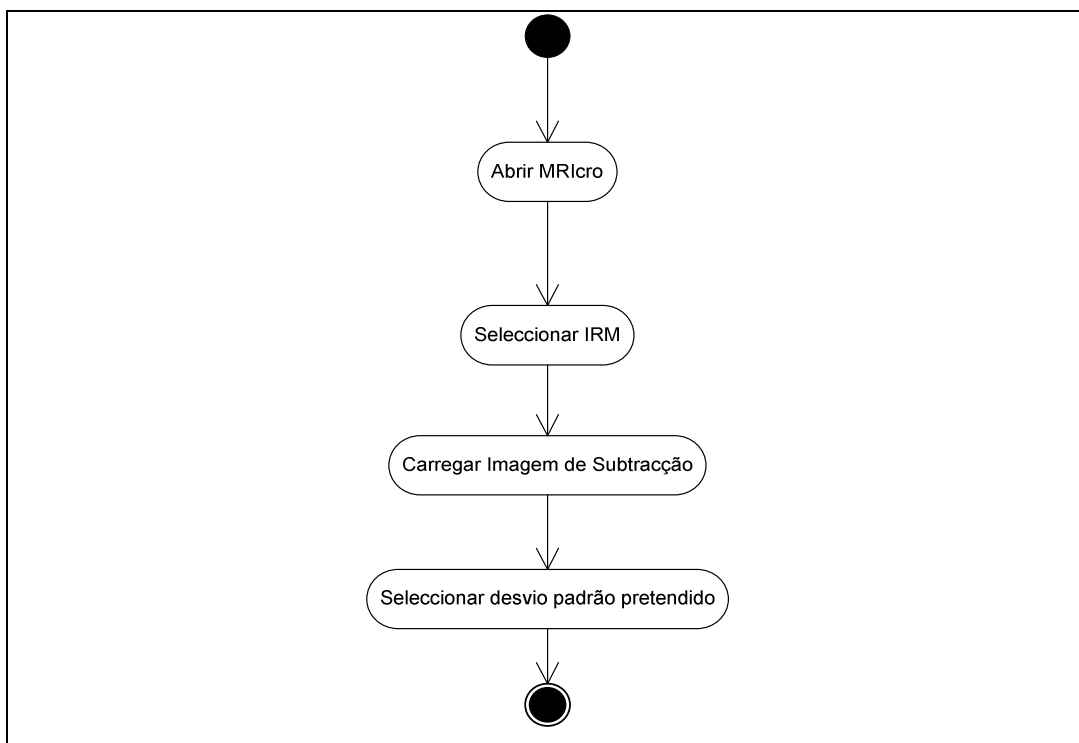
O Diagrama 4 mostra-nos uma representação esquemática da conversão dos formatos dos dados do formato DICOM para Analyse.

Diagrama 4: Conversão dos dados em formato DICOM para o formato Analyse no MRlcro



O diagrama 5 resume de forma sistemática os processos de fusão necessários à visualização do SISCOM.

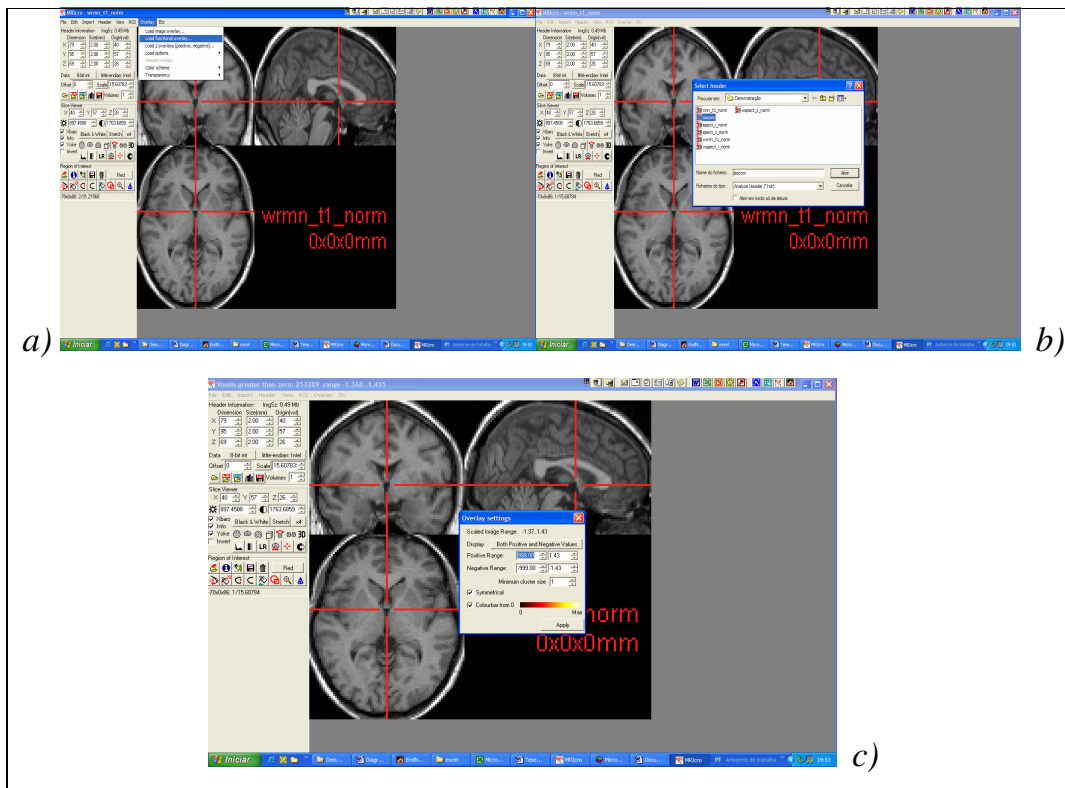
Diagrama 5: Diagrama de processos de fusão da imagem de subtracção com a IRM e respectiva escrita de limiares



A figura 10 mostra-nos o ambiente real onde a fusão era realizada com a selecção dos respectivos desvios padrão.

Assim, pretendemos facultar ao médico as mesmas ferramentas de que já dispunha com este protocolo, corrigindo-lhe as limitações identificadas de modo a permitir um trabalho autónomo com o protocolo SISCOM na sua prática clínica.

Figura 10: Fusão das imagens de Subtracção de SPECT com IRM



- a) *Seleção da função de fusão das imagens (load functional overlay);*
- b) *Seleção da imagem a fundir;*
- c) *Seleção dos limiares da fusão (threshold).*

Imagens gentilmente cedidas pelo médico Neurofisiologista do HGSA responsável pelo SPECT

Por ser tão complicada a utilização do protocolo SISCOM I pelo médico, e no sentido de tentar conferir a autonomia desejada ao clínico responsável, foi efectuado pelos investigadores da Universidade de Aveiro uma espécie de “Manual do Utilizador” (Anexo J), que descrevia detalhadamente todos os passos necessários para atingir de uma forma independente os objectivos pretendidos. No Quadro 5 reproduzimos parte desse “Manual do Utilizador” onde se descrevem alguns dos passos necessários para normalizar espacialmente uma imagem utilizando o SPM.

Quadro 5: Manual do Utilizador para a realização do anterior processo de subtracção

3) normalizar espacialmente o spect usando o SPM

- 1) Abrir matlab
- 2) escrever o comando SPM
- 3) seleccionar o botão "PET and SPECT"

Após surgirem 3 janelas

- 4) seleccionar o botão "Normalize"
(botão central no grupo "spatial pre-processing")
- 5) Na janela inferior seleccionar "determine parameters & write ..."

Uma janela "Template image(s)" surge.

Seleccionar o ficheiro SPECT.mnc (ou seja o template para SPECT)

O ficheiro fica seleccionado quando surge antes do seu nome "1:"

Carregar "done"

- 6) Uma janela "Source image, subj 1" surge.

Estamos a seleccionar o ficheiro que vamos usar para extrair os parametros para normalização.

Seleccionar o ficheiro de spect em formato analyze (neste caso 4318.img)

A selecção pode implicar localizar o ficheiro

O ficheiro fica seleccionado quando surge antes do seu nome "1:"

Carregar "done"

- 7) Uma janela "images to write, subj 1" surge.

Estamos a seleccionar o ficheiro que queremos normalizar.

...

Como podemos observar existem muitos procedimentos que tornavam a realização deste processo algo complexa. Na realidade, apesar da presença deste “Manual do Utilizador”, o processo continuava a não poder ser realizado de uma forma totalmente autónoma pelo médico especialista.

Como o diagrama 3 mostra, após a conversão, segue-se o processamento das respectivas imagens. Este processamento é efectuado por diferentes programas. No que diz respeito ao processamento da normalização espacial é realizado através do SPM. No que diz respeito à subtracção dos SPECTs e à respectiva normalização das intensidades eram efectuadas através de um script construído pelo grupo SIAS da Universidade de Aveiro em linguagem C++.

O co-registo inicial das imagens geradas era realizado também através do SPM, que possui funções específicas para essa funcionalidade, pese embora a fusão final das imagens obtidas (a imagem de subtracção dos SPECTs com a IRM do paciente) ser efectuada em MRICro. Este programa tem também a capacidade de seleccionar os

limiares dos desvios padrão pretendidos para visualizar as imagens. Desta forma, pode ser adaptado em função das necessidades de observação clínica do médico responsável pela obtenção do SISCOM.

4.5.1. Scripts utilizados para o processamento das imagens

No protocolo SISCOM I eram utilizados os recursos disponíveis pelos *softwares* que conduziam a construção da imagem SISCOM.

Assim, no que diz respeito à normalização espacial da imagem, era realizada com o SPM, embora de maneira complexa e com a execução de muitos passos (ver diagrama 6), sendo inclusivamente necessário repetir o passo tantas vezes, quantas imagens existissem para normalizar espacialmente.

Para além de complexo, também implicava um número elevado de interacções por parte do utilizador com o *software* para normalizar espacialmente as imagens. Estão descritos cerca de 1176 parâmetros possíveis diferentes para trabalhar no SPM ^[96, 98, 105]. Este facto aumentava a possibilidade de erros e falhas na utilização do protocolo.

Diagrama 6: Fluxo de Actividades para o processamento das imagens para gerar uma imagem SISCOM no protocolo SISCOM I



No sentido de mostrar o ambiente gráfico presente no SPM para a realização da normalização espacial, incluímos parte dos procedimentos necessários em ambiente real na figura 11.

O código do SPM que permite a execução do script desta normalização espacial é o `spm_normalize_ui.m`.

Figura 11: Ambiente real da normalização espacial das imagens médicas

a) ...

b) ...

c)

a) Selecção do tipo de imagens a tratar (PET / SPECT);

b) Escolha da função de normalização ("Normalize");

c) Visualização dos resultados.

Tal como já foi referido, é este o mecanismo que nos permite fazer a necessária

normalização espacial das imagens (IRM e SPECT) para um espaço standardizado através de um padrão apropriado (presente nos módulos SPECT e MRI do SPM), descrito, no nosso caso, segundo o atlas de Talairach e Tournoux^[72].

Neste script, os algoritmos trabalham através da minimização da soma dos quadrados da diferença entre a imagem que se pretende normalizar e uma combinação linear de uma imagem padrão. Para o menor registo dos quadrados necessários para produzir uma estimativa imparcial da transformação espacial efectuada, o contraste na imagem padrão deve ser semelhante àquele de onde a normalização espacial é derivada. O registo procura obter uma solução óptima. Se as estimativas iniciais não forem boas, ou não estiverem bem realizadas, então o resultado óptimo encontrado pode não ser o resultado óptimo global.

Assim, o primeiro passo desta normalização consiste na determinação dos 12 parâmetros óptimos de uma transformação linear. Inicialmente, o registo é efectuado fazendo coincidir a cabeça completa (com o escalpe incluído) ao padrão (*template*). Este é um procedimento completamente autónomo (não necessita de uma “edição de escalpe”) que desconta os efeitos de confusão das diferenças existentes no crânio e no escalpe. É utilizada uma *framework* Bayesiana tal que os registos pesquisam a solução que maximiza a probabilidade de estar correcto, ou seja maximiza o produto de função de probabilidade (derivada da diferença quadrada residual) e a função anterior (que é baseada na probabilidade de obtenção de um conjunto particular de amplificações e zonas cortadas).

À transformação linear segue-se uma estimativa das deformações não lineares, onde as deformações são definidas pela combinação de três funções de bases dimensionais da transformada discreta do co-seno^[91, 97, 101].

Depois deste processo executado no SPM podemos dizer que as imagens estão normalizadas espacialmente.

Segue-se então a normalização das intensidades e a respectiva subtração das imagens do SPECT, que como já foi dito no início, era feita através de um algoritmo programado em linguagem C++ (denominado por `SPECT_Process.exe`), que devido ao seu carácter técnico de utilização criava muitas dificuldades ao médico na sua realização.

Para a realização da Normalização das Intensidades e a respectiva subtração, era necessário abrir a aplicação correspondente e voltar a seleccionar as imagens

necessárias para o processo.

A visualização inicial da imagem SISCOM também era efectuada através do SPM. Desta feita, recorria-se ao seu script `spm_check_registration.m`, seleccionávamos a IRM e o ficheiro do SPECT subtraído e obtínhamos a imagem de SISCOM.

O Quadro 6 resume os scripts utilizados no processamento das imagens para obter o SISCOM no processo não optimizado (SISCOM I).

Quadro 6: Scripts utilizados no SISCOM I

Script Utilizado	Função Desempenhada
<code>Spm_normalize_ui.m</code>	Normalização Espacial das Imagens
<code>SPECT_Process.exe</code> (Aplicação em linguagem C++)	Subtração dos SPECTS e Normalização das intensidades
<code>Spm_check_registration.m</code>	Visualização Inicial do SISCOM

Passamos então a descrever a implementação da optimização do protocolo SISCOM que construímos para corrigir as limitações identificadas anteriormente.

4.6. Implementação do protocolo SISCOM optimizado – SISCOM II

O protocolo que propusemos optimizar teve por base o protocolo anteriormente descrito. Como vimos, após a aquisição das imagens o protocolo tem três fases fundamentais: a conversão dos formatos das imagens adquiridas para formatos tratáveis pelo nosso *software*, o processamento dessas imagens através da realização das normalizações e subtrações necessárias e finalmente a visualização do resultado final (Diagrama 3).

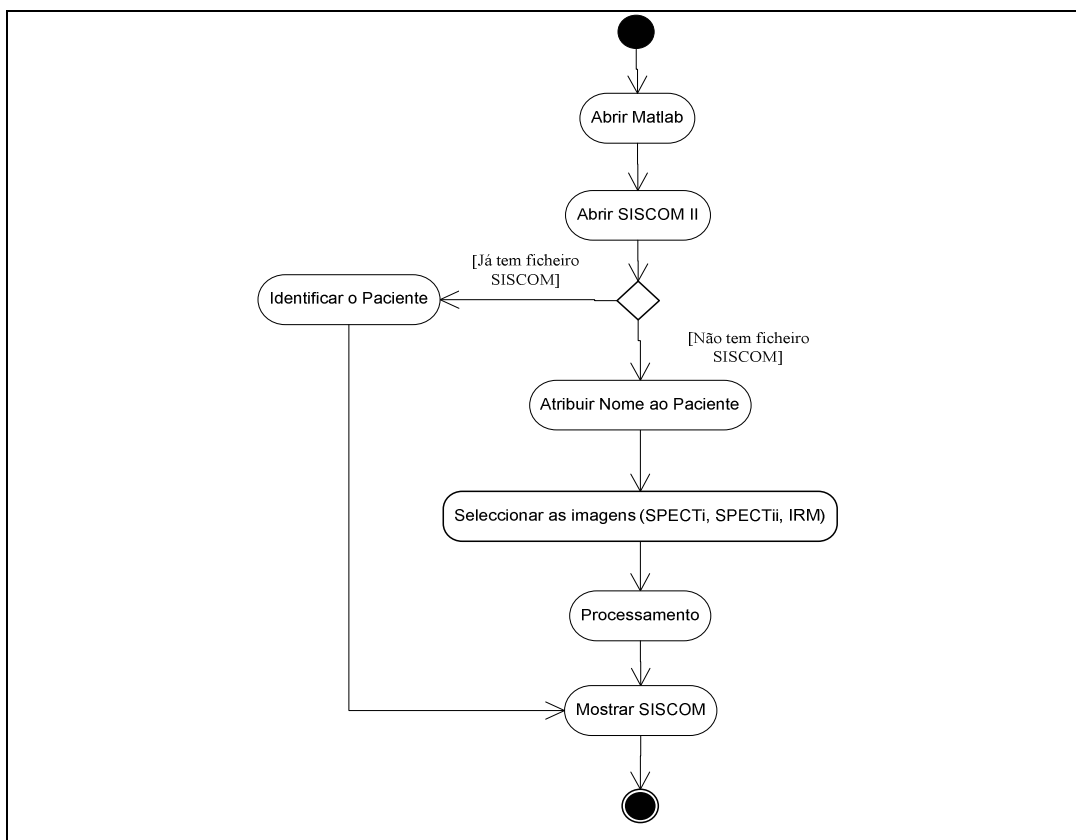
Perante as limitações identificadas no protocolo SISCOM I, a nossa intervenção centrou-se, como já referimos, no processamento das imagens, nomeadamente na optimização e automatização dos procedimentos que se referem à normalização espacial, à normalização das intensidades e à subtração dos SPECTs.

Aqui, em função das limitações identificadas aquando da sua avaliação, reunimos as informações necessárias e procedemos às tarefas inerentes ao processo de optimização necessário para realizar a respectiva implementação.

O diagrama 7 é uma representação esquemática da implementação do protocolo SISCOM II que optimizámos, mostrando as interacções necessárias para o seu funcionamento.

De referir que o programa criado, para além de construir os ficheiros de subtracção, que denominámos por ficheiro SISCOM, permite fazer uma visualização directa no caso de esses ficheiros já existirem e consequentemente os processos de normalização e subtracção já estarem realizados, dispensando a repetição de procedimentos desnecessários existentes no SISCOM I, permitindo a poupança de tempo na investigação dos casos já tratados.

Diagrama 7: Representação esquemática dos procedimentos necessários no protocolo SISCOM II



No ponto seguinte descrevemos o código fonte do protocolo SISCOM II que permitiu a sua implementação. Identificaremos e mostraremos todos os Módulos de Códigos (*scripts*) anteriormente utilizados que foi necessário modificar e todos os que foram desenvolvidos de raiz para um melhor conhecimento de todo o processo.

4.6.1. O Código Fonte: *Scripts* Modificados e *Scripts* Construídos

Na construção do código fonte que implementou a optimização do protocolo SISCOM II foi necessária a interacção de diversos *scripts*. Uns foram construídos de raiz, enquanto outros foram modificados partindo dos que já existiam, adaptando-os às necessidades encontradas no protocolo. Dentro de cada *script* existem algoritmos que efectuem diversas operações para fazer correr sequencialmente o programa ao longo de todo o processo do protocolo.

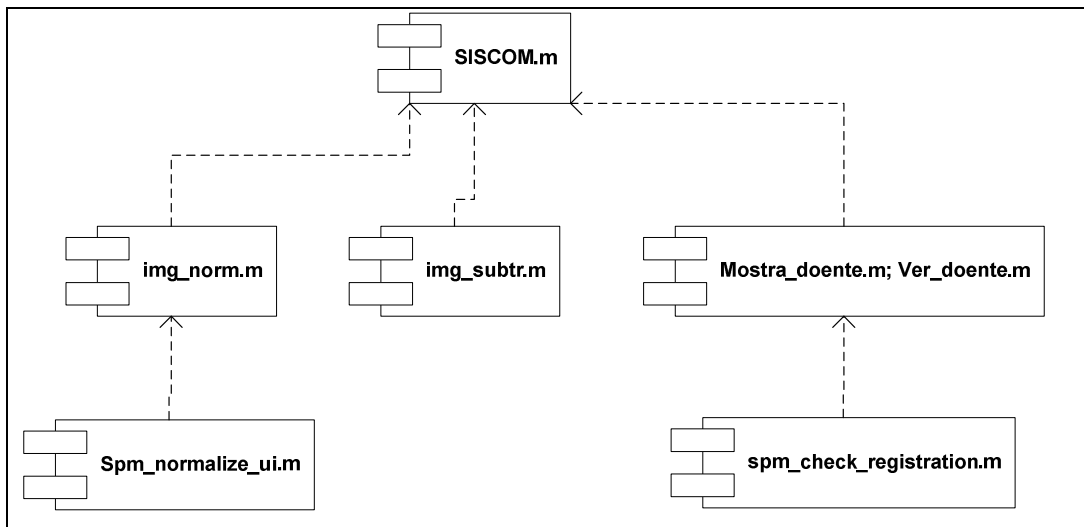
Como se observa no diagrama 7 existem, inicialmente, dois caminhos base fundamentais.

No caso de já termos efectuado anteriormente o processamento das informações, temos duas alternativas possíveis (*Mostra_doente.m* e *Ver_doente.m*) para de uma forma simples seleccionar o ficheiro SISCOM (que no nosso código equivale à imagem normalizada obtida pela subtração dos SPECTs) que se pretende observar, fazendo assim surgir a imagem do SPECT subtraído com a IRM (o SISCOM). A diferença entre estas possibilidades consiste no facto de enquanto através do *Mostra_doente.m* temos de introduzir o nome correcto do paciente para ir buscar os ficheiros necessários para gerar o SICOM, enquanto que no caso da opção *Ver_doente.m* abre-se uma janela de pesquisa que permite a navegação sobre os doentes realizados, e deste modo seleccionar o ficheiro SISCOM do paciente pretendido a fim de se obter o resultado SISCOM desse paciente. Mais adiante abordaremos com maior detalhe as funcionalidades destes *scripts*.

Caso não tenha ainda acontecido previamente o processamento da informação tem que se seguir os passos da normalização espacial das imagens (*img_norm.m*), seguida da normalização das intensidades e da respectiva subtração dos SPECTs (*img_subtr.m*) para posteriormente mostrar o respectivo co-registo das imagens processadas.

O diagrama 8 mostra como os componentes do código desenvolvido utilizados se relacionam, para que no final seja possível a visualização da imagem de subtração com o respectivo co-registo.

Diagrama 8: Diagrama da relação dos componentes do código desenvolvido para o funcionamento do programa construído para a subtração de SPECT e seu co-registo com a IRM no SISCOM II



Para atingirmos a organização pretendida e para sabermos os pontos fulcrais onde a optimização deveria incidir, tivemos de organizar várias tarefas. A primeira tarefa a concretizar foi efectuar uma análise exhaustiva dos procedimentos que eram necessários executar e estudar as potencialidades dos programas que já existiam, para perceber que tipo de construções e modificações era necessário efectuar.

Concluímos que as tarefas que requeriam a nossa intervenção eram a normalização espacial, a normalização das intensidades, a subtração das imagens, e evidentemente, a forma de a mostrar co-registada com a IRM.

O SPM possui, como vimos, as potencialidades necessárias para a realização correcta da normalização espacial^[96], sendo inclusive utilizada no protocolo SISCOM I com as limitações identificadas.

Deste modo, procedeu-se ao estudo das potencialidades do SPM na realização desta tarefa e recorremos ao *script* já implantado no SISCOM I, modificando-o de modo a que nos proporcionasse o mesmo resultado de uma forma mais automatizada e com o menor número de interacções possível.

Este estudo orientou-nos na construção do **img_norm.m** (Anexo B) que é baseado no algoritmo da normalização espacial presente no SPM (o **spm_normalize_ui.m**), mas que permite de uma forma mais simples e automática a normalização espacial das imagens de SPECT e IRM. O algoritmo da normalização

espacial manteve-se, deste modo, intacto em relação ao protocolo SISCOM I, estando já descrito no ponto 4.5.1. da presente dissertação, embora tenhamos modificado algumas das suas dependências de modo a automatizá-lo servindo assim os nossos objectivos.

Com a implementação deste *script* conseguimos, desde logo, uma redução significativa do número de interações necessárias para a realização da respectiva normalização espacial, através de uma automatização dos procedimentos repetitivos que encontramos, indicando os caminhos que teria de percorrer, e eliminando os parâmetros desnecessários à obtenção do SISCOM final.

Para as subtrações foi necessário construir um novo script. Deste modo, e segundo os princípios já descritos anteriormente (no ponto 4.4.2), construímos o `img_subtr.m` (Anexo C) que tem como principais funções a normalização das intensidades, fazendo logo de seguida a respectiva subtração das imagens de SPECT pretendidas (consultar quadro 3 e quadro 4).

O *script* `img_subtr.m` implementado foi então programado da seguinte maneira: Para proceder a qualquer tipo de tratamento e processamento das imagens é necessário ler e escrever os volumes de modo a poderem ser representados sob a forma de matriz.

O SPM possui essa ferramenta de leitura e escrita de volumes, pelo que a utilizamos. O algoritmo para a escrita de volumes sob a forma de matriz está presente no `spm_read_vols.m` (Anexo G), enquanto que o algoritmo para ler o volume a partir do ficheiro está presente no `spm_vol.m` (Anexo H).

Acedido ao volume da matriz da imagem, calculamos o seu valor da média e do desvio padrão da matriz, utilizando os comandos presentes no Matlab `mean ( : )` e `std ( : )` respectivamente.

Em seguida, criamos uma matriz de zeros com o tamanho da imagem de interesse (`[x,y,z]=size(img); h=zeros(x,y,z)` - com `img` a representar a imagem), adicionando valor da média da matriz em cada pixel da matriz (`h=h+media`).

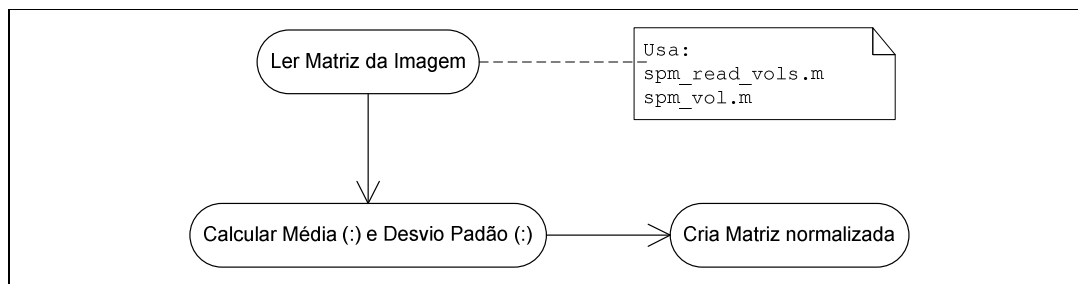
Assim, podemos subtrair o volume da imagem ao valor da matriz da média e dividi-lo pelo desvio padrão, cumprindo assim os passos já descritos anteriormente.

A partir deste momento temos então a imagem normalizada quer espacialmente, quer nas intensidades. De referir ainda que, com o objectivo de acentuar as diferenças verificadas, amplificamos o resultado da matriz obtida por um escalar (neste caso com Ganho 1000) exponenciando assim os hipo e hiperdébitos sem que se alterem os

critérios de selecção dos desvios padrão para os respectivos limiares.

O algoritmo acima descrito encontra-se esquematizado no diagrama 9.

Diagrama 9: Algoritmo presente no *script* `img_subtr.m`



Repetimos o mesmo procedimento para a outra imagem que pretendemos subtrair, obtendo no final os dois volumes na mesma ordem de grandeza.

A subtracção dos dois volumes obtidos é então realizada por um simples processo de subtracção matricial. Foi programado um ciclo “if” para permitir efectuar o co-registo do SPECT no caso de não haver as duas imagens, embora os objectivos clínicos inerentes ao protocolo desenvolvido nesta dissertação sejam outros. Assim, no SISCOM II podemos sobrepor à IRM apenas um dos SPECTS do doente.

No final necessitamos de voltar a escrever o volume, pois a informação que temos ainda está sob a forma de matriz e pretendemos visualizá-la sob a forma de imagens. Para isso fornecemos as informações necessárias, nomeadamente as dimensões do volume da imagem para que a imagem possa ser escrita correctamente em formato Analyse através do `spm_write_vol.m`.

Para a visualização do resultado inicial optamos por incluir o algoritmo presente no *Script* `spm_check_registration.m` (Anexo E) que faz parte das funções do SPM. Sempre que era necessário mostrar a imagem recorremos a este *script*. Deste modo, incluímos as suas funções no final do processamento das Imagens (Normalização espacial, Normalização das intensidades e Subtracção), e nas opções que incluímos de visualizar o SISCOM partindo das imagens já processados e que fazem parte do arquivo dos pacientes (os *Scripts* `Mostra_Doente.m` (Anexo D) onde existe a possibilidade de através da introdução correcta do nome do paciente visualizar o resultado final e `Ver_doente.m` (Anexo E) que permite pesquisar o ficheiro da subtracção pretendido, permitindo assim em ambas as situações visualizar o SISCOM).

São estes os scripts fundamentais para o funcionamento e o cumprimento dos

objectivos que foram propostos atingir, e que constituem o núcleo duro do código fonte do programa computacional que permitiu a elaboração desta dissertação.

Com a programação dos *scripts* realizada, continuamos a implementação da optimização do protocolo SISCOS II. Seguimos para a integração de todos *scripts* construídos. Programamos, então, o código fonte que rege o funcionamento de todos os *scripts* construídos.

Denominamos o código fonte por SISCOS (Anexo I). Com o Matlab como plataforma de programação integramos neste código as potencialidades de todos os *scripts* implementados.

O quadro 6 resume a função de cada *script* utilizado no protocolo SISCOS II comparativamente com os *scripts* utilizados no processo anterior. Indicámos também quais as funções cujos *scripts* foram criados de raiz e quais as funções que apenas necessitaram de uma modificação do que já era utilizado no protocolo SISCOS I.

Quadro 7: Relação entre os *scripts* utilizados no protocolo SISCOS I e os utilizados no protocolo SISCOS II

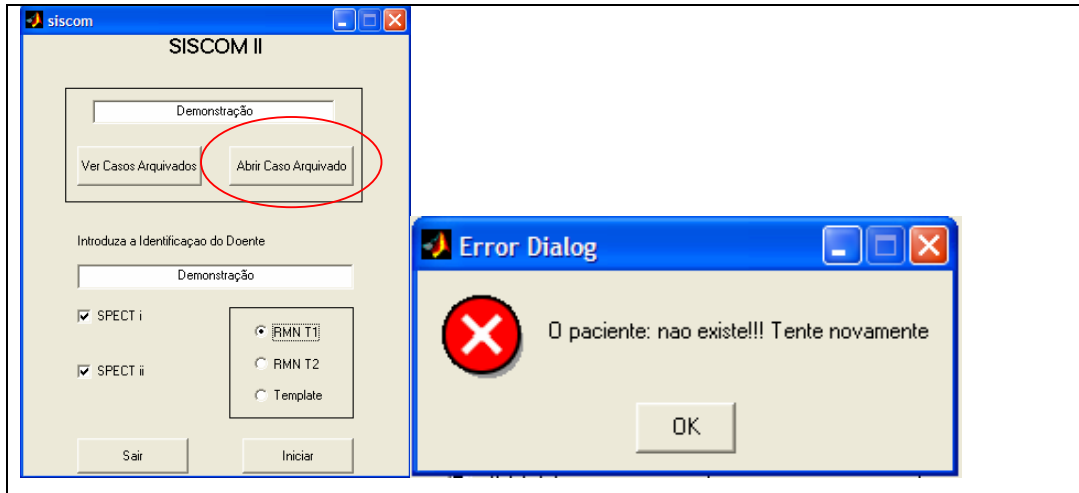
Função	Protocolo SISCOS I	Protocolo SISCOS II	Modificado/ Criado
Normalização Espacial	Spm_normalize_ui.m	Img_norm.m	Modificado
Normalização das Intensidades+ Subtração	SPECTProcess.exe (Aplicação em C++)	Img_subtr.m	Criado
Visualização SISCOS	Spm_check_registration.m	Mostra_doente.m; ver_doente.m; automática após a conclusão do processo	Criado
Código Fonte	Inexistente	SISCOS.m	Criado

De referir que, com a implementação deste protocolo deixou de ser necessária a saída da aplicação para realização de tarefas complementares, uma vez que estão todas encadeadas através do código fonte programado, permitindo ao médico apenas seleccionar os dados que pretende tratar no início da aplicação, aparecendo-lhe em consequência do que seleccionar um resultado no final do processamento.

O código fonte prevê, também, algumas situações de erro. Por exemplo, se

pretendemos pesquisar o SISCOM de determinado doente e introduzirmos mal o seu nome, gera uma mensagem de erro correspondente (figura 12).

Figura 12: Mensagem de erro gerada quando é introduzido o nome de forma incorrecta



Para a construção da interface gráfica correspondente à nossa aplicação, recorreremos às potencialidades do Matlab, que apresentaremos no ponto seguinte.

Desta forma, o código fonte `SISCOM.m` do protocolo SISCOM II rege também a interface gráfica do utilizador.

4.6.2. A programação do ambiente gráfico

Para a realização da interface gráfica desta aplicação foi utilizada a função “GUI” do Matlab ^[81] que permitiu a construção gráfica do protocolo anteriormente descrito, permitindo também fazer correlacionar os *Callbacks* de cada um dos botões e caixas de texto aos scripts que lhe dizem respeito, facultando assim uma interface gráfica mais amigável para o utilizador.

Na janela inicial do protocolo SISCOM II (figura 13) dividimos em duas grandes partes: Em cima existem dois botões, “Ver Casos Arquivados” e “Abrir Caso Arquivado”, que estão associados aos *scripts* `ver_doente.m` e `mostra_doente.m` respectivamente e constituem, como já explicamos as ferramentas de pesquisa dos casos já processados anteriormente.

Na divisão inferior da interface gráfica, introduzimos toda a informação necessária para por a funcionar o código fonte `SISCOM.m`. Desta maneira, optamos por colocar

uma caixa de texto para a identificação do paciente a quem vamos gerar a imagem SISCOM.

Figura 13: Aspecto gráfico da janela inicial do protocolo SISCOM II



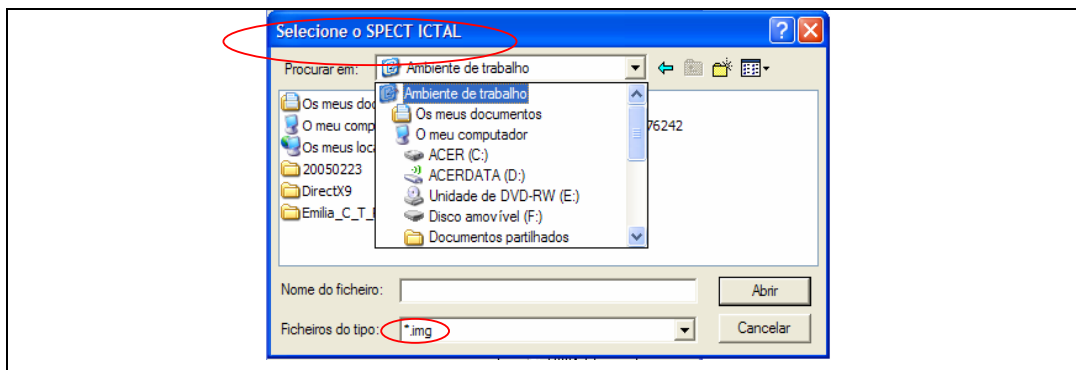
Esta identificação gera automaticamente uma pasta com o nome introduzido contendo todas as imagens relativas a este paciente de modo a facultar, quando necessário, uma pesquisa rápida e armazenando, desta maneira, eficientemente o arquivo.

Após a identificação do nome do paciente seleccionamos quais as imagens do paciente que pretendemos tratar, através de *checkboxes* (no caso dos SPECTs ictais e interictais) e de *radiobutons* para permitir seleccionar as IRM. De salientar que quando não é seleccionado qualquer volume de IRM, o código está programado para realizar o processo com um volume *template* que é fornecido com o SPM.

As caixas de pesquisa das imagens foram alteradas no sentido de também proporcionarem um ambiente gráfico mais harmonioso e de fácil utilização. Assim, utilizou-se na programação do código a função “*uigetfile*”, com o filtro pretendido, sempre que era necessário pesquisar alguma imagem. Como este comando utiliza as mesmas janelas de pesquisa do *Microsoft Windows*, proporcionamos um ambiente gráfico já familiar para o utilizador.

A figura 14 mostra um aspecto das janelas de pesquisa utilizadas. No caso exposto indica para seleccionar a imagem do SPECT ictal, e já possui o filtro “.img” para a respectiva selecção de modo a reduzir os possíveis erros.

Figura 14: Janela de diálogo de pesquisa utilizada no código SISCOM

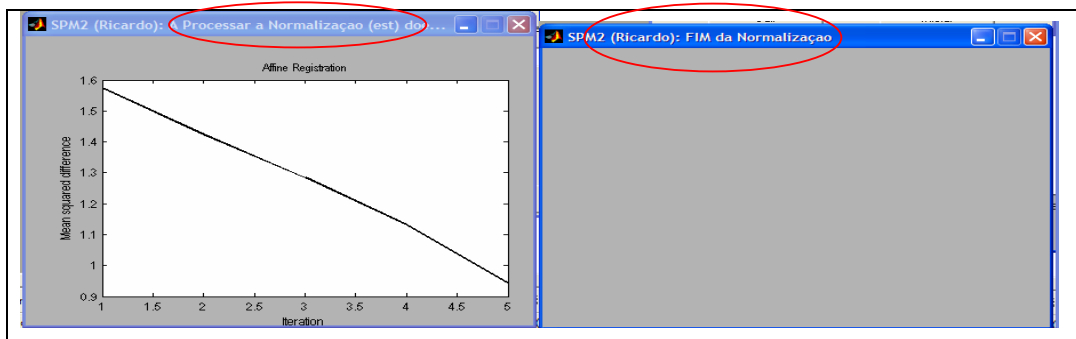


No que diz respeito ao ambiente gráfico do processamento da Normalização Espacial das imagens que, como vimos, é realizado através do SPM, optamos por modificar ligeiramente o *script* que vem implementado no SPM2.

Apesar de se manter a estrutura base do seu ambiente gráfico, introduzimos nas suas componentes gráficas (nomeadamente nos seus quadros de funções) a informação relativa à fase do processamento da imagem. Assim, apesar de o utilizador não ter qualquer tipo de intervenção a partir do momento em que selecciona as imagens para gerar o SISCOM, tem a possibilidade de saber a fase em que o processo se encontra.

A figura 15 mostra-nos esta função. Neste caso específico observamos duas situações diferentes: na imagem da esquerda encontra-se a realizar a Normalização Espacial, enquanto que na imagem da direita a Normalização Espacial está terminada

Figura 15: Informação relativa à fase do processo para gerar o SISCOM



Programámos, desta forma, o nosso ambiente gráfico, tornando-o mais amigável para o utilizador e facultando-lhe instrumentos de trabalho graficamente semelhantes a outros ambientes que já conhecia. Assim, para além de termos automatizado os processos do protocolo anterior, também o tornámos mais amigável para o utilizador.

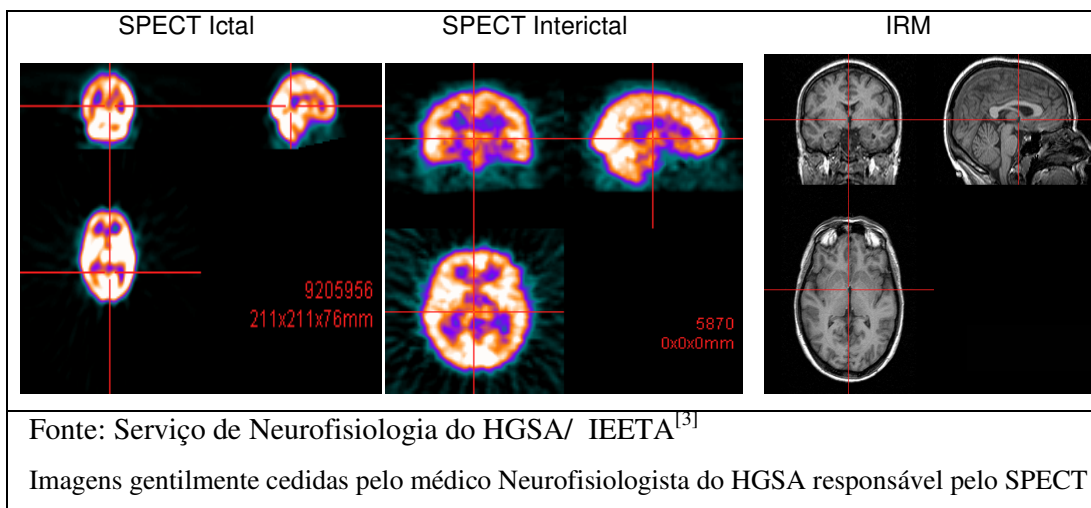
Construímos e optimizámos, desta maneira, um programa computacional de manuseamento fácil e intuitivo, que é baseado nos conhecimentos informáticos que o utilizador informático comum normalmente possui, de forma a torná-lo o mais *user friendly* possível.

4.6.3. Exemplo dum Resultado Obtido com o protocolo SISCOM II

Neste ponto pretendemos mostrar um resultado obtido com a utilização do protocolo SISCOM II.

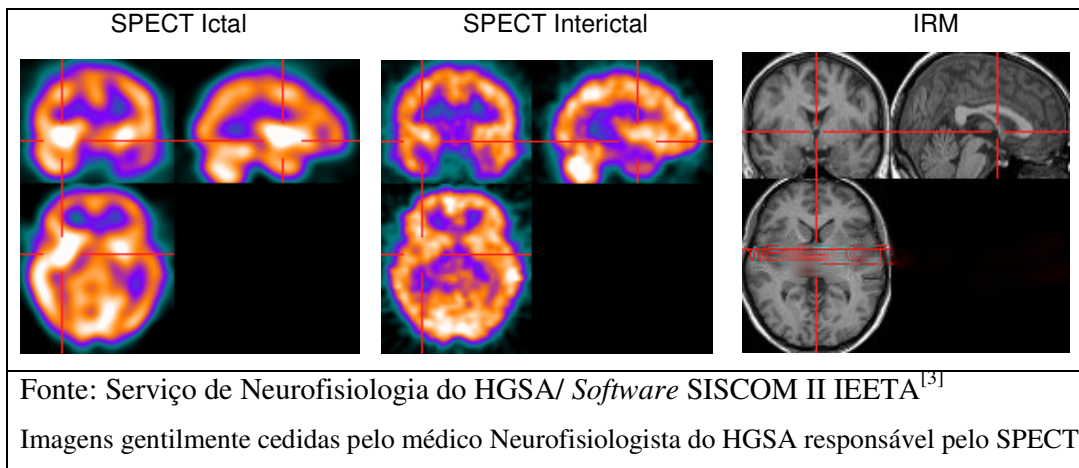
Desta forma, a figura 16 mostra cortes dos volumes do SPECT ictal, do SPECT interictal e da IRM de um paciente antes da normalização, em formato Analyse após a aquisição e respectiva conversão.

Figura 16: Imagem necessárias à obtenção do SISCOM não tratadas



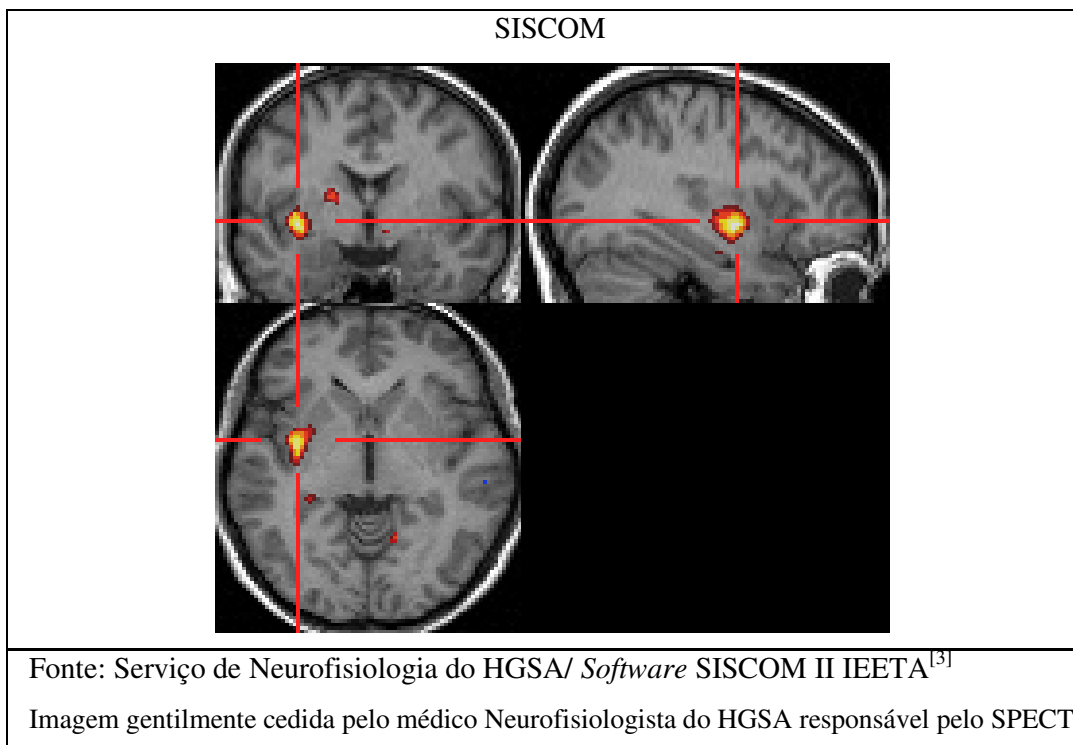
A figura 17 mostra as mesmas imagens já dentro do mesmo referencial anatómico (com a Normalização Espacial já realizada) obtido, recorrendo às potencialidades existentes no protocolo SISCOM II.

Figura 17: Imagens Necessárias à Obtenção do SISCOM Normalizadas Espacialmente



Finalmente e após estes dados podemos demonstrar na figura 18 a possibilidade de utilização do SISCOM no MRIcro, neste caso através da fusão com um desvio padrão de 1.15.

Figura 18: SISCOM obtido através do protocolo SISCOM II



Como observamos através da fusão realizada (figura 18), conseguimos determinar com maior facilidade as estruturas anatómicas, fazendo a sobreposição da IRM com a

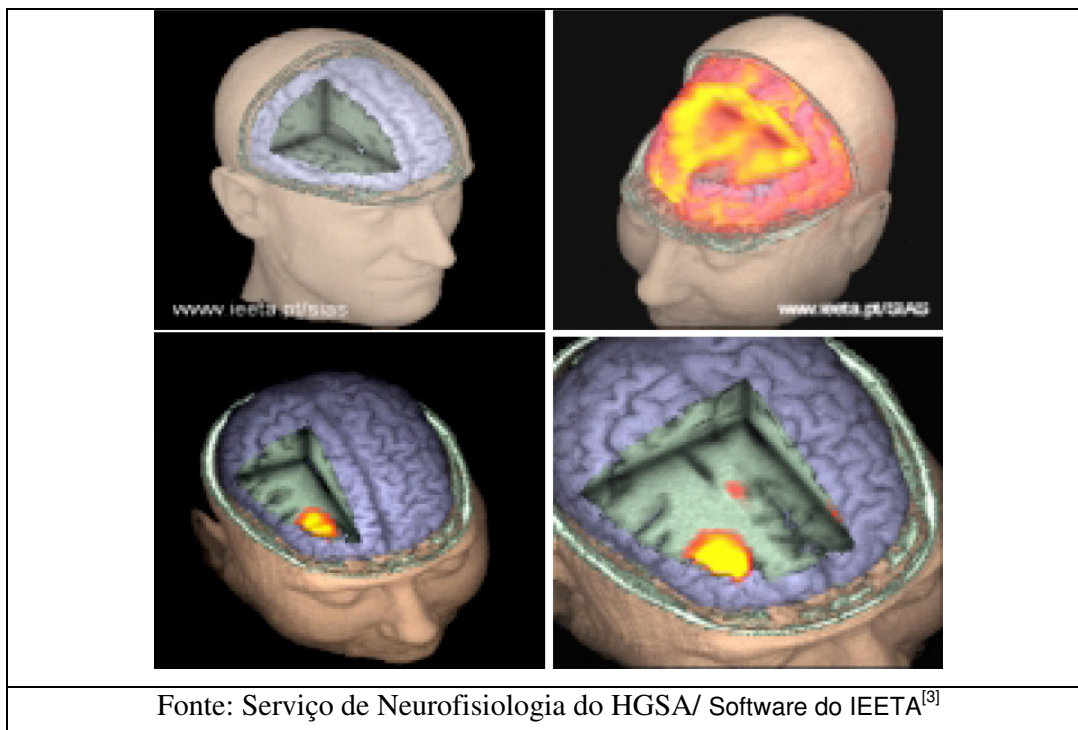
imagem da subtração do SPECT. Assim podemos mais facilmente localizar a lesão no respectivo hemisfério e lobo cerebral, comparando, se fosse esse o caso, a diferença relativamente a eventuais lesões que a IRM pudesse demonstrar. Em raros casos pode existir alguma dificuldade em discriminar a variação do débito na análise visual dos SPECTs ictais e interictais lado a lado. Também aqui a subtração, com eventual fusão pode ser uma mais valia.

4.6.4. Possibilidade de Visualização tridimensional

Uma das grandes possibilidades do processamento das imagens para gerar o SISCOM, consiste no facto de facultar, com maior facilidade os dados necessários para gerar uma imagem tridimensional, permitindo, desta forma, produzir resultados com uma apresentação mais facilitadora da interpretação dos resultados obtidos. A figura 19 é um exemplo das potencialidades de geração da informação tridimensional que o protocolo SISCOM II permite.

A imagem tridimensional é gerada partindo dos dados processados pelo SISCOM II, embora este não permita gerá-la de uma forma automática.

Figura 19: Imagem tridimensional partindo do SISCOM



4.7. Avaliação e Utilização Clínica

Após a concretização da construção do código fonte para o protocolo SISCOM II implementámo-lo e percebemos que foi claramente capaz de introduzir uma mudança qualitativa relativamente ao protocolo SISCOM I, presente anteriormente no serviço de Neurofisiologia do Hospital Geral de Santo António.

Como já explicámos, o protocolo SISCOM I tinha tantas interacções e era de tal forma complicado que era necessário ser realizado parcialmente por alguém especializado do grupo SIAS da Universidade de Aveiro relacionado com esta área de investigação.

Apesar de fornecer uma imagem SISCOM final, o método apresentava, como vimos, algumas desvantagens. Desde logo, o facto de não ser o médico especialista a conduzir o processo de subtracção autonomamente, limitava muitas vezes o resultado obtido, pois a sensibilidade clínica para a detecção dos hipo e hiperdébitos presentes numa subtracção é, como se compreende facilmente, substancialmente diferente da de pessoal não clínico, o que podia conduzir a erros de avaliação, obrigando à repetição de procedimentos.

Para além de complexo, outras das queixas do clínico que eram direccionadas ao SISCOM I prendiam-se com o ambiente gráfico. Na opinião do médico, o ambiente gráfico não era amigável (*user friendly*) e a interface era complexa.

Depois desta análise, tivemos a consciência plena das limitações que era necessário eliminar, corrigir e trabalhar para poder optimizar o protocolo pretendido.

O primeiro objectivo passou por reduzir o número de interacções necessárias para se obter os mesmos resultados. Para que esta redução fosse efectiva, foi necessário automatizar processos que careciam de tarefas repetitivas, cuja eliminação se tornava premente para abreviar o desenvolvimento de todo o processo. A automatização foi efectuada com sucesso pois, ao contrário do processo da normalização das intensidades, onde não existia nenhum algoritmo construído integrado, a normalização espacial já era efectuada por um programa computacional- o SPM, pelo que para a automatizar, efectuámos um estudo exaustivo dos seus procedimentos para retirar o maior número de interacções possíveis na realização da tarefa. Relembramos que o SPM possui para a normalização espacial cerca de 1176 parâmetros de diferentes escolhas, pelo que a sua redução era de facto essencial no sentido de poder optimizar o mais possível.

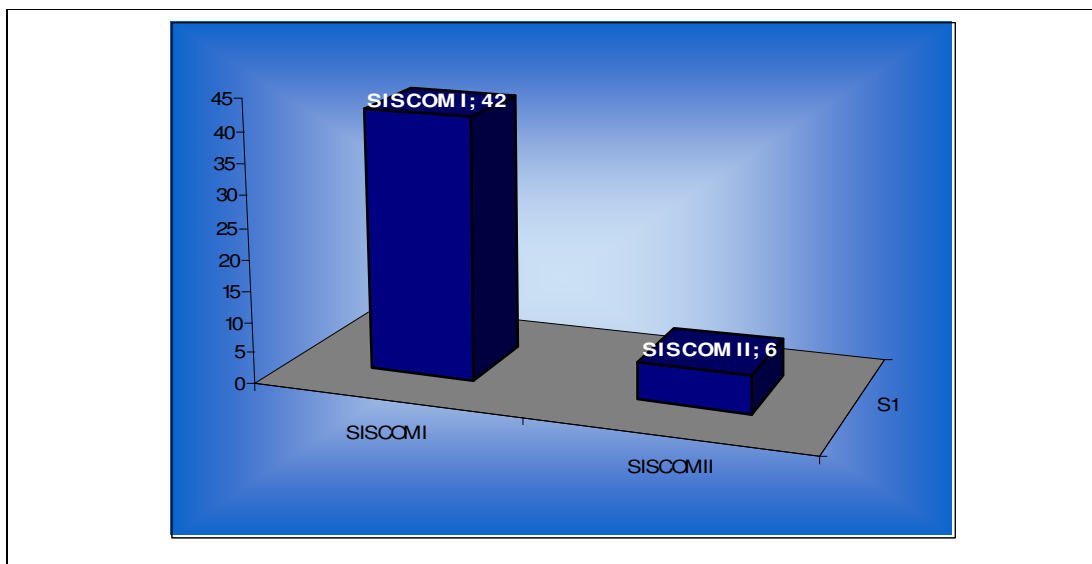
A nossa optimização residiu no processamento das imagens, na normalização dos seus volumes, pois a conversão dos formatos, e a visualização do SISCOM são relativamente simples de realizar, possuindo inclusive um ambiente gráfico bastante amigável (*user friendly*), onde o médico já trabalhava com alguma frequência estando ambientados aos seus procedimentos.

Pelo protocolo SISCOM I era necessário efectuar, como vimos, 42 interacções entre as diversas interfaces e o utilizador para a obtenção e visualização da imagem SISCOM. O número elevado das interacções necessárias devia-se à necessidade que existia em efectuar a normalização espacial dos volumes das imagens de uma forma individualizada, repetindo para um processo padrão o procedimento três vezes consecutivas (para o SPECT ictal, o SPECT interictal e a IRM).

Desta forma, quando um processo de normalização espacial terminava, tinha que ser repetido até que a normalização espacial de todas as imagens estivesse completa, pelo que o número de interacções nesta parte do processo era, então, a triplicar.

Já no protocolo SISCOM II implementado são necessárias apenas seis interacções, estando os restantes passos todos automatizados.

Gráfico 1: Número de interacções necessárias nos diferentes protocolos existentes



O gráfico 1 apresenta uma representação esquemática comparativa do número de interacções necessário aos protocolos existentes. Apenas por observação directa podemos constatar que de facto o SISCOM II simplificou muito os procedimentos.

Verificou-se uma redução na ordem dos 87% das interacções relativas ao protocolo SISCOM I.

Com o objectivo da eliminação de tarefas repetitivas e consequente optimização cumprido, necessitávamos de lhe conferir um ambiente gráfico agradável com todas as funções necessárias para a realização da subtração presentes nesse ambiente. Para isso recorremos à função GUI do Matlab e construímos uma plataforma com uma interface mais amigável para que fosse mais fácil trabalhar com o programa de uma forma autónoma, rápida e eficiente.

O código fonte implementado permite, tal como vimos, efectuar de uma forma rápida, fácil e intuitiva todos os passos inerentes ao protocolo SISCOM. Tem um ecrã principal onde pode introduzir o nome do doente que pretende registar, podendo depois seleccionar o tipo de IRM que possui de modo a também ser processada, seguidamente basta clicar em “Iniciar”, para começar o processo, ou em “Sair” para terminar o processo. Depois de iniciar o processo seguem-se um conjunto de tarefas para escolha das imagens necessárias ao processamento, também elas muito simples e intuitivas, com um ambiente semelhante àquele que um utilizador normal de um computador em ambiente *Microsoft Windows* está habituado.

Por estes motivos a adaptação à utilização foi muito fácil, e a compreensão dos processos foi igualmente intuitiva.

Adicionalmente ainda existe a possibilidade de ver em tempo real o que se está a passar, enquanto o processamento está a decorrer. Isto permite rentabilizar o tempo do utilizador, pois apenas precisa de estar à frente do computador para seleccionar as imagens e dar as ordens iniciais necessárias, sendo o tempo restante de processamento das informações pelo computador através do programa informático construído para o efeito.

Ao ter a informação do que está a ser processado em tempo real, o utilizador pode executar outras tarefas paralelas de seu interesse e, desta forma, rentabilizar o seu tempo.

Do ponto de vista do clínico, esta foi uma excelente inovação pois, para além de ter sido possível começar a realizar uma tarefa que anteriormente não realizava de forma totalmente autónoma, conseguiu adaptar-se com facilidade à interface gráfica, manejando-a sem dificuldade e considerando-a mais amigável para o utilizador (*user friendly*) (Anexo I).

Deste modo, a comparação com o SISCOM I torna-se algo óbvia de fazer, uma

vez que com o SISCOM I o clínico especialista responsável não conseguia realizar totalmente o protocolo de uma forma autónoma, enquanto que através da utilização do SISCOM II facilmente atinge os objectivos a que se propõe.

Com o intuito de ter uma medida objectiva da sua utilidade e da sua capacidade de, para além da utilização requerida, conseguir proporcionar aos utilizadores a poupança de tempo para permitir efectuar outras tarefas do seu interesse, mediu-se o tempo necessário na geração de SISCOM em cinco doentes que possuíam as imagens de SPECT ictal, interictal e de IRM e em outros cinco que não possuíam a IRM. Evidentemente que o ideal era que todos os doentes tivessem a sua IRM, mas como tal não foi possível, mediram-se os tempos desta forma, até porque, muitas vezes, como o que está em causa é uma localização anatómica mais precisa, se utiliza uma IRM padrão de modo a conseguir essa localização.

A tabela 2 apresenta os resultados obtidos de uma forma sumária.

Não foi possível uma comparação de tempos efectiva entre os diferentes protocolos (SISCOM I e II), porque o SISCOM I não era realizado de uma forma autónoma pelo médico assistente graduado/ consultor desta dissertação. Desta forma, a imagem SISCOM pretendida demorava por vezes várias semanas até que houvesse disponibilidade por parte dos intervenientes para a realizar. Implicava a recolha de dados no HGSA, muitas vezes o tratamento no IEETA, e a colocação à disposição do clínico novamente no HGSA.

Analizando o quadro podemos observar que foi introduzida uma melhoria significativa, uma vez que antes da introdução do protocolo, o médico não conseguia realizar autonomamente qualquer tipo de subtracção e neste momento, gasta apenas cerca de 45 segundos, em média, em frente ao computador para ter mais uma ferramenta que considera fundamental para a interpretação das imagens funcionais dos seus pacientes Epilépticos. A estes tempos adicionam, evidentemente, os tempos gastos no processamento da informação. No entanto, o tempo de processamento não é dependente da intervenção do médico, mas sim da capacidade de processamento do computador que está a ser utilizado.

De todo o modo, convém ainda relembrar e ressaltar que os 5 primeiros tempos foram maiores que os restantes porque se possuíam todas as modalidades de imagem disponíveis (SPECT ictal, interictal e de IRM), enquanto que os 5 últimos pacientes não possuíam IRM, pelo que foi normalizada menos uma imagem, repercutindo-se a falta do

processamento dessa normalização no tempo final e no tempo de pesquisa da imagem. Mesmo assim, o tempo de processamento foi em média 9,5 minutos que adicionando ao tempo de selecção dos parâmetros, que é da responsabilidade do médico, perfaz um tempo médio gasto de 10/11 minutos para a geração de cada ficheiro SISCOM, sendo que para a selecção das imagens apenas gasta cerca de 45 segundos. É de notar que este desempenho foi obtido pelo médico que já se encontra há muito familiarizado com estas técnicas, sendo o responsável pela introdução do SPECT em Portugal.

Tabela 2: Relação dos tempos de execução das tarefas necessárias ao script SISCOM.m e o respectivo tempo de processamento

Paciente	Introdução e Seleção das imagens (segundos)	Procura das Imagens (segundos)	Total de Tempo (segundos)	Processamento das imagens (minutos)
1	4	35	39	15
2	5	48	53	10
3	6	27	33	11
4	5	31	36	11
5	6	30	36	11
6	4	33	37	8
7	8	55	63	8
8	5	44	49	7
9	4	29	33	7
10	4	45	49	7
Total	51	377	428	95
Média	5,1	37,7	42,8	9,5
Desvio Padrão	1,3	9,6	10,1	2,6

Na literatura encontramos um artigo de Kariboriboon ^[106], onde também foi realizado um levantamento do tempo que demorava realizar de uma forma completa o processo SISCOM, dentro dos parâmetros também seguidos por esta dissertação. Descreveram que por cada paciente demorava-se cerca de 45 minutos a realizar todo o processo.

Esta informação forneceu-nos ainda mais certezas acerca da capacidade do sistema que implementámos no HGSA, uma vez que não só fomos capazes de melhorar consistentemente os processos anteriormente instituídos, como, quando comparamos com a literatura disponível, nos apercebemos que ainda tornamos o processo mais rápido do que aquele que já está instituído noutros locais (através de uma pesquisa efectuada no site www.b-on.pt, com as seguintes palavras chave: SISCOM+Epilepsy).

Na parte da visualização da imagem (no MRICro), optou-se por deixar a responsabilidade de escolher um limiar de intensidades (*threshold*) dos desvios padrão ao utilizador, uma vez que o programa utilizado (MRICro) possui essa potencialidade, deixando assim ser a sua experiência clínica a decidir quais os limiares que permitem localizar o foco epileptogénico com maior acuidade para que o diagnóstico seja realizado com maior correcção possível.

Adicionalmente, nos testes realizados o clínico foi capaz de, com a implementação do protocolo SISCOM II, fazer uma melhor localização anatómica do foco epileptogénico, descrevendo-o com uma maior precisão anatómica, nomeadamente na diferenciação dos hemisférios e lobos cerebrais. Assim, com a sobreposição dos resultados da subtração de SPECT na IRM, no paciente 3 onde existiram algumas dúvidas sobre a definição das fronteiras dos lobos cerebrais, foi mais fácil esclarecer, dizendo a localização anatómica com menor dificuldade.

Tabela 3: Comparação dos locais dos focos Epileptogénicos com o método de subtração anterior e o método implementado

Paciente	SISCOM II	SISCOM I	Concordante
1	Frontal Direito	Frontal Direito	Sim
2	Temporal Esquerdo	Temporal Esquerdo	Sim
3	Temporal Esquerdo	Temporal Esquerdo	Sim
4	Frontal Esquerdo	Frontal Esquerdo	Sim
5	Temporal Direito	Temporal Direito	Sim
6	Frontal Direito	Frontal Direito	Sim
7	Temporal Direito	Temporal Direito	Sim
8	Temporal Direito	Temporal Direito	Sim
9	Temporal Esquerdo	Temporal Esquerdo	Sim
10	Temporal Direito	Temporal Direito	Sim

Estando este processo todo completo, convinha comparar as subtrações obtidas

com os resultados anteriormente obtidos utilizando o SISCOM II. Forneceram-se as imagens ao médico consultor, pedindo-lhe que, sem qualquer tipo de informação adicional, nos dissesse qual a localização anatómica do foco Epileptogénico. Como mostra a tabela 3 os resultados obtidos com o método instituído foram concordantes com todas as subtrações anteriormente realizadas pelo SISCOM I. Isto é facilmente explicado devido ao facto de não termos modificado os procedimentos base que anteriormente eram realizados, mas apenas construímos e implementámos o código fonte que permite a execução de um protocolo (SISCOM II) de uma forma mais automatizada e consequentemente optimizada para a utilização prática pelo médico.

Optámos também por, em colaboração com o clínico que reviu os resultados, fazer ainda uma outra avaliação adicional. Como possuíamos os relatórios da observação independente do SPECT ictal e do interictal lado a lado, usámos os pacientes que também tinham a IRM, pesquisamos os seus relatórios e pedimos ao médico que, de uma forma cega (sem qualquer tipo de informação adicional), nos indicasse o local onde achava que existia o foco epileptogénico. Em seguida comparámos os resultados obtidos pela análise visual dos SPECTs lado a lado, com o resultado obtido pelo SISCOM.

A tabela 4 mostra os resultados obtidos, que foram concordantes em todos os pacientes estudados. Ou seja, a análise visual lado a lado dos SPECTs ictais e interictais coincidiu com a análise fornecida pelo SISCOM.

De referir que estes resultados não excluem a necessidade de realizar a fusão da subtração dos SPECTs com a IRM, uma vez que esta tem como principais vantagens:

1. Localização anatómica de todas as estruturas cerebrais mais precisa, com uma identificação mais fidedigna dos lobos, hemisférios e estruturas cerebrais;
2. Localização correcta relativamente a uma eventual lesão anatómica fornecida pela IRM;
3. No limite, pode existir alguma dificuldade em discriminar a variação do débito do SPECT ictal e interictal que através da subtração pode ser acentuado e melhor visualizado;
4. A lesão existente pode ser bastante extensa, e sabendo o local mais preciso do foco epileptogénico, podem-se poupar alguns tecidos cerebrais aquando da exérese na cirurgia da Epilepsia.

Tabela 4: Comparação dos resultados obtidos por SISCOM e por visualização lado a lado dos SPECTs

Paciente	SISCOM II	SPECT i	SPECT ii	Concordante
1	Frontal Direito	Hiperdébito Frontal Direito	Hipodébito Frontal Direito	Sim
2	Temporal Esquerdo	Hiperdébito Temporal Esquerdo	Hipodébito Temporal Esquerdo	Sim
3	Temporal Esquerdo	Hiperdébito Temporal Esquerdo	Hipodébito Temporal Esquerdo	Sim
4	Frontal Esquerdo	Hiperdébito Frontal Esquerdo	Hipodébito Frontal Esquerdo	Sim
5	Temporal Direito	Hiperdébito Temporal Direito	Hipodébito Temporal Direito	Sim

O protocolo SISCOM II provou desta maneira a sua utilidade e rentabilidade clínica, esperando que continue e se afirme como uma ferramenta que, para além de necessária, irá seguramente contribuir para uma melhor assistência aos doentes.

De referir ainda, que em toda a literatura pesquisada, não existe qualquer referência a um protocolo que faça todo este processo de uma maneira integrada e automatizada. Também por este motivo a construção e implementação do protocolo SISCOM II constitui uma verdadeira contribuição importante para permitir uma melhor prestação de cuidados nesta área clínica.

Após a concretização e implementação do nosso protocolo, foi pedido ao médico consultor especialista, que nos preenchesse um pequeno questionário (Anexo I). Neste questionário de apenas duas questões, inquirimos se o protocolo introduzido para a geração do SISCOM melhorou a sua utilidade e porquê. Na segunda questão inquirimos qual a frequência que estimava ter na utilização deste programa computacional no seu trabalho futuro.

À primeira questão, foi respondido que o nosso protocolo melhorou significativamente o que estava instituído, pois considera-o mais “*user friendly* e mais rápido”, concluindo no final que “existiu de facto uma grande mudança”.

Na segunda questão respondeu que a frequência da sua utilização depende sobretudo de factores externos, nomeadamente o número de exames pedidos aos doentes que dele necessitem de recorrer, entre outros.

5. Conclusão e Trabalho Futuro

Apesar da existência de uma ferramenta tão importante como a imagem SISCOM para ajudar no diagnóstico de Epilepsia, a sua utilização estava a ser subaproveitada, devido à presença de procedimentos demasiado complexos e maçadores no protocolo que estava instituído no serviço de Neurofisiologia do HGSA que o tornavam demasiado complexo, de difícil manuseamento e demasiado moroso na consecução dos seus objectivos.

Foi com base neste enquadramento prático que nos propusemos realizar a nossa investigação servindo de fio condutor para todo o trabalho realizado.

Após a análise exhaustiva das potencialidades do protocolo SISCOM I instituído anteriormente no HGSA, avaliando os seus pontos fortes e fracos, e estabelecemos os itens nevrálgicos do protocolo que careciam de melhoria. Procedemos então à sua optimização através da construção de novos algoritmos, com a modificação de outros algoritmos já instituídos para melhor servirem os objectivos, mas sempre com a automatização em mente de modo a poder simplificar o mais possível, permitindo uma fácil implementação.

Depois de implementado e da execução dos respectivos testes de avaliação e comparação necessários para que fosse inserido na rotina. Desta avaliação concluiu-se que o protocolo SISCOM II apresenta vantagens consideráveis em relação ao SISCOM I.

Desde logo, obtivemos o entusiasmo e a aprovação do médico consultor desta dissertação para a utilização do SISCOM II. De facto, passámos de uma situação em que o protocolo SISCOM I não era facilmente executável pelas razões que fomos descrevendo, para uma situação prática e real onde o protocolo SISCOM II demora cerca de 10 minutos a realizar, sendo o médico o responsável pela sua realização.

Esta redução do tempo deveu-se à máxima automatização das tarefas do protocolo SISCOM I. De facto, conseguimos optimizar e implementar um protocolo que permite ao médico identificar o paciente, criando uma pasta com o nome dessa identificação onde guarda todas as informações relativas ao doente, sendo que a sua intervenção no protocolo termina neste ponto. A partir daqui, é da responsabilidade do nosso programa computacional processar e organizar as informações de acordo com a estrutura de

ficheiros e pastas que foram definidas em conjunto com o médico, de modo a permitir uma organização do seu conhecimento que lhe faculte uma maior facilidade de processos.

A grande vantagem obtida no que diz respeito ao tempo residui, sobretudo, no facto de termos optado pela construção de um protocolo com base em ambiente gráfico do *Microsoft Windows*, facultando assim comandos que um utilizador normal deste ambiente informático usa rotineiramente. Desta forma, conseguimos obter uma relação entre a interface gráfica e o utilizador bastante amigável, com uma sequência de operações muito intuitiva, que permitiu uma franca operacionalidade do código fonte programado.

No que diz respeito à validade do método, fizemos uma comparação com o que já estava anteriormente feito e conseguimos obter os mesmos resultados que o SISCOM I, o que nos permitiu concluir que o método é válido.

Também achamos concordância quando foi feita a comparação com os métodos de análise visual lado a lado dos SPECTs (através dos relatórios anteriores), com a vantagem de, através da utilização do protocolo SISCOM II ter sido possível ao médico obter uma informação anatómica mais precisa devido ao facto de possuir a IRM do paciente. Constatou-se, inclusivé, que num dos casos onde existiam dúvidas sobre se o foco era frontal ou temporal (no paciente 3), quando se socorreu do programa informático implementado, essa dúvida desvaneceu-se com o esclarecimento da localização anatómica desse foco o que vai de encontro aos objectivos pretendidos com o SISCOM.

Adicionalmente o método institui novas e melhores perspectivas diagnósticas no serviço de Neurofisiologia do HGSA uma vez que, devido à sua utilidade clínica, passará com certeza a servir melhor os propósitos da avaliação pré-cirúrgica em Epilepsia, sendo certo que uma criteriosa avaliação imagiológica e clínica por parte dos médicos jamais poderá ser substituída, mas sim simplificada.

Em suma, foi conseguido uma automatização de um protocolo complexo e elaborado, com grande validade e utilidade clínica que faz agora parte da prática da avaliação pré-cirúrgica da Epilepsia.

Apesar de podermos concluir que fomos muito bem sucedidos na concretização dos objectivos, ainda existe algum trabalho pela frente. Desde logo, têm de ser feitos mais alguns estudos de modo a confirmar o foco epileptogénico obtido pelo método

SISCOM, comparando com aquele que é obtido através do EEG intracraniano. Embora esta comparação já tenha sido feita a nível internacional no estudo de Spanaki^[44]. Já demos um primeiro passo, optimizando e implementando um protocolo complicado, o que permitirá uma utilização muito mais frequente nos casos clínicos que o justifiquem.

Após o sucesso desta optimização SISCOM esperamos ter contribuído para que num futuro próximo outros trabalhos de investigação no domínio da Engenharia Biomédica e da clínica (Neurológica, Neurofisiológica, Neurorradiológica e até Neurocirúrgica e Neuropatológica) possam ser executados para desenvolver constantes melhorias no nosso processo base, o que permitirá, melhorar a qualidade de vida de todos aqueles que necessitem de recorrer a este procedimento clínico, com grandes vantagens para médico e doentes.

6. Bibliografia

1. John Gilroy, J.S.M., *Medical Neurology*. Third Edition ed. 1979, New York: Macmillan Publishing. 338-335.
2. Jerome Engel, J.T.A.P., *Epilepsy: A comprehensive Text book*. First Edition ed. Vol. 1. 1998, Philadelphia: Lippincott-Raven. 713-998.
3. Cunha JP, F.J., Silva AM, Ramalheira J, Pereira PMG, *Functional and Morfologic Data Fusion for Epileptogenic Foci Localization*. Revista do DETUA, 2002. **Vol. 2**: p. N°6, (5-7).
4. O'Brien TJ, S.E., B. Mullan, R. Marsh, Mary Hauser, G. Cascino, F. Meyer Mullan BP and F. Sharbrough, *Subtraction SPECT Coregistered to MRI in Focal Malformations of Cortical Development: Localization of the Epileptogenic Zones in Epilepsy Surgery Candidates*. Epilepsia, 2004. **45**(4): p. 367-376.
5. O'Brien TJ., S.E., Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohmen, Hanson D, Cascino GD, Jack CR Jr, Sharbrough FW, *Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus*. Neurology, 1998. **Vol 50**(2): p. 445-454.
6. O'Brien TJ., S.E., Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohmen, Hanson D, Cascino GD, Jack CR Jr, Sharbrough FW, *SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci*. Neurology, 1999. **Vol 52**: p. 137-146.
7. P. Vera, A.K., C. Cieuta, A. Hollo, J. Stievenart, I. Gardin, D. Ville, J. Mangin, P. Plouin, O. Dulac e C. Chiron, *Use of subtraction ictal SPECT co-registered to MRI for optimising the localization of seizure foci in children*. Journal of Nuclear Medicine, 1999. **40**: p. 786-792.
8. Viviane Bouilleret, M.P.V., Edouard Hirsh, Franck Semah, Izzie J Nammer, *Correlation Between PET and SISCOM in Temporal Lobe Epilepsy*. Journal of Nuclear Medicine, 2002. **43**: p. 991-998.
9. Vera P., A.K., C. Cieuta, A. Hollo, J. Stievenart, I. Gardin, D. Ville, J. Mangin, P. Plouin, O. Dulac e C. Chiron, *Use of subtraction ictal SPECT co-registered to MRI for optimising the localization of seizure foci in children*. Journal of Nuclear Medicine, 1999. **Vol 40**: p. 786-792.
10. Rosenow F., L.H., *Presurgical evaluation of epilepsy*. Brain, 2001. **124**(Pt 9): p. 1683-700;.
11. Brinkman B., e.a., *Subtraction ictal SPECT coregistered to MRI for seizure*

- focus localization in partial epilepsy*. Mayo Clinic Proc, 2000. **75** (6): p. 615-624.
12. Jason M. Brugeman., S.S., Lawsom JA, Haindi W, Cunningham AM, Bye AME, *Aplication of SPM to SPECT in the assessment of intractable childhood epilepsy*. Journal of Nuclear Medicine, 2004. **31**(3): p. 369-377.
 13. Kuzniecky R., M.J., Thomas F., *Ictal 99mTc HM-PAO brain single- photon emission computed tomography in electroencephalographic nonlocalizable partial seizures*. J Neuroimaging, 1993. **3**(2): p. 100-2.
 14. Diehl B., L.H., *Temporal lobe epilepsy: when are invasive recordings needed?* Epilepsia, 2000. **41 Suppl 3**: p. 61-74.
 15. Berkovic SF., D.J., Barkovich A, Cascino G, Chiron C, Engel J, Gadian D, Jackson G, Kuzniecky R, McLachlan R, Meencke H, Palmini A, Reynolds EH, Sadzot B, Stefan H, Theodore W, Wolf P, *ILAE neuroimaging commission recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy*. Epilepsia, 1997. **38**: p. 1-2, 1375-6, 1350-1356.
 16. Von Oertzen J, U.H., Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, Elger CE, *Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002. **73**(6): p. 643-647.
 17. So, E., *Integration of EEG, MRI, and SPECT in localizing the seizure focus for epilepsy surgery*. Epilepsia, 2000. **41 Suppl 3**: p. S48-54.
 18. Lemieux L, K.K., Fish DR, *Comparison of spike-triggered functional MRI BOLD activation and EEG dipole model localization*. Neuroimage, 2001. **14**(5): p. 1097-1104.
 19. Liu RSN, L.L., Bell GS, Sisodiya SM, Bartlett PA, Shorvon SD, Sander JW, Duncan JS, *The structural consequences of newly diagnosed seizures*. Ann Neurol, 2002. **52**: p. 573-80.
 20. Heilbrun MP, L.J., Alvord L., *Practical application of fMRI for surgical planning*. Stereotact Funct Neurosurg, 2001. **76**(3-4): p. 168-174.
 21. Victor, R.D.A.M., *Principles of Neurology*. Fourth Edition ed. 1989, Singapore: McGraw-Hill. 249-290.
 22. Goodridge DM., S.S., *Epileptic seizures in a population of 6000. I: Demography, diagnosis and classification, and role of the hospital services*. Br Med J (Clin Res Ed), 1983. **287**(6393): p. 641-644.
 23. Brodier, M.j., *European White Paper on Epilepsy*. Epilepsia, 2003. **44**(6): p. 12-75.
 24. Sander, J., *The epidemiology of epilepsy revisited*. Curr Opin Neurol, 2003.

- 16(2): p. 165-170.
25. Duchowny MS, e.a., *Indications and criteria for surgical intreviewtion*. 1997, Philadelphia: Lippincot-Raven. 590-605.
 26. Frank Gilliam, J.S., Victoria Vahle, Jewell Carter, Kelly Brown, Hrvoje Hecimovic, *Depression in Epilepsy: Ignoring Clinical Expression of Neuronal Network Dysfunction?* Epilepsia, 2004. **45**(Suppl. 2): p. 28-33.
 27. Gessner U, *The Cost of Epilepsy n Switzerland*. Int J Health Sci, 1993. **4**: p. 8-121.
 28. Lima, J.L., *Epilepsia- a abordagem clinica*. Rev Port Clinic Geral, 2005. **21**: p. 291-298.
 29. Lima, J.L., *Levantamento Epidemiológico das Epilepsias e dos Síndromes Epilépticos no Norte de Portugal*, in *Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar*. 1998, Universidade do Porto: Porto.
 30. Niedermeyer, E.L.d.S., F, *Electroencephalography basic principles, clinical applications, and related fields*. Third ed. 1993, Baltimore: Williams & Wilkins.
 31. Guillermo, A., *Manual de Terapia en epilepsias de adultos y ancianos*. Laboratorios Janssen- Cilag, 1998.
 32. P. David Adelson, M., *Neurosurgical management of epilepsy offers new hope in eliminating seizures*. Neurosurgery News, 2004. **6**(3): p. 2-10.
 33. Knowlton, R., *Multimodality imaging in partial Epilepsies*. Curr Opin Neurol, 2004. **17**: p. 165-172.
 34. Hoare P, e.a., *Psychosocial adjustment of children with cronic epilepsy and their families*. Dev Med Child Neurology, 1991(33): p. 201-215.
 35. Paesschen, W.V., *Ictal SPECT*. Epilepsia, 2004. **45**(Suppl. 4): p. 35-40.
 36. Maria Emilia Cosenza Andraus., e.a., *SPECT cerebral interictal em doentes com Epilepsia de difícil controlo*. Arq. Neuro-Psiquiatr, 2002. **60**(3B).
 37. Sander, J., *The cost of Epilepsy on United Kingdom*. Epilepsy, 1994. **18**: p. 60-249.
 38. Ogawa S, L.M., Kay AR, et al, *Brain Magnetic Ressonance Image with contrast dependent on blood oxigenation*. Proc Natl Acad Sci, 1990. **87**: p. 9868-9872.
 39. Maia M, P.J., Sunaert S, Secca M, Nunes B, Pais J, Reis A, Cravo I, Bento C, Cruz V, Vultos J, Mesquita P, *Ressonância Magnética Funcional: Princípios Físicos e Aplicações Clínicas*. SMIC, 2003. **1**: p. 5-131.
 40. L Hertz-Pannier, C.C., P Véra, PF Van de Mortelee, A Kaminska, M Bourgeois, A Hollo, D Ville C Cieuta, O Dulac F Brunelle, D LeBihan, *Functional Imaging in the work-up of childhood epilepsy*. Child's Nerv Syst, 2001. **17**: p. 223-228.
 41. Duncan., J., *Neuroimaging for epilepsy: quality and not just quantity is*

- important. J Neuro Neursurg Psychiatry, 2002. **73**: p. 612-613.
42. Jasper, H.H., *The ten-twenty electrode system of the International Federation*. Clinical Neurophysiology, 1958. **10**(Appendix): p. 371-374.
43. Kaminska A, C.C., Ville D, Dellatolas G, Hollo A, Cieuta C, Jalin C, Delalande O, Fohlen M, Vera P, Soufflet C, Dulac O., *Ictal SPECT in children with epilepsy: comparison with intracranial EEG and relation to postsurgical outcome*. Brain, 2003(126): p. 248-260.
44. MV Spanaki, I.Z.J.M., SS Spencer, *Periictal SPECT localization verified by simultaneous intracranial EEG*. Epilepsia, 1999b. **40**: p. 74-267.
45. Webster, J., *Medical Instrumentation- Application and Design*, i. John Wiley & Sons, Editor. 1998, John Wiley & Sons, inc: E. U. América. p. 140-173.
46. Holz, T.N., *Labeling Anatomical Structures in Medical Images*. EGES 510, 2004. **7**: p. 12-41.
47. Duncan, J.S., *Imaging and Epilepsy*. Brain, 1997. **120**(2): p. 339-377.
48. *Functional MRI*. 2000, Germany: Springer. 407-486.
49. Joseph Bronzino, J.E., Susan M Blanchard, *Introduction to Biomedical Engeneering*. 2º Edition ed. 2003, New York: Academic Press. 201-1076.
50. Lazeyras F, B.O., at al., *MRI, ¹H-MRS, and functional MRI during and after prolonged nonconvulsive seysure activity*. Neurology, 2000. **55**: p. 1677-1682.
51. Ramalheira, J. *Cerebral SPECT in Epilepsy*. in *V Simpósio Análise Multimodal em Epilepsia*. 2004. Aveiro.
52. Warwick, J., *Imaging of Brain Function Using SPECT*. Metabolic Brain Disease, 2004. **19**: p. 113-123.
53. Daniel Amen, J.W., Blake Carmichael, *The Clinical Use Of Brain SPECT Imaging in Neuropsychiatry*. Alasbimn Journal, 2003. **19**: p. 120-139.
54. www.physics.ucb.ca.
55. Anger, H., *Scintillation camera*. Rev Sci Instrum, 1958: p. 27-29.
56. Kuhl DE, E.R., *Image Separation radioisotope scanning*. Radiology, 1963. **80**: p. 5-653.
57. Kuhl DE, E.R., *Cylindrical and section radioisotope scanning of the liver and brain*. Radiology, 1964. **4**: p. 83-926.
58. Barret, *Perspectives on SPECT*. 1986, New York: SPIE. 178-671.
59. RD, E.s., *The Atomic Nucleus*. Malabar, 1955.
60. Jaszczak RJ, C.R., Lim CB, *SPECT*. IEEE Trans Nucl Sci, 1980(NS): p. 26-610.
61. Anger, H., *Scintillation Camera with multichannel collimators*. Journal of Nuclear Medicine, 1964. **5**: p. 7-515.
62. Keller, E., *Optimum dimensions of parallel-hole, multiaperture collimator for*

- gamma-ray camera*. Journal of Nuclear Medicine, 1968. **9**: p. 13-233.
63. BMW Tsui, H.H., DR Gilland, GT Gullberg, *Quantitative SPECT: Basic and clinical considerations*. Semin Nuclear Medicine, 1994. **24**(1): p. 2-38.
64. Cho ZH, Y.W., Jung KJ, et al., *Performance of single photon tomographic system-Gammatom.I*. IEEE Trans Nucl Sci, 1982. **29**(NS): p. 10-484.
65. Van Paesschen W, D.P., Van Heerden B, Vanbilloen H, Mesotten L, Maes A, Van Driel G, Mortelmans L, *Self-injection ictal SPECT during partial seizures*. Neurology, 2000. **54**(10): p. 1994-1997.
66. RC Knowlton, N.L., JM Mountz, RI Kuzniecky, *Ictal SPECT analysis in epilepsy*. Neurology, 2004. **63**: p. 10-15.
67. VM Thadani, A.S., P Lewis, AM Siegel, BC Jobst, KL Gilbert, T M Darcey, DW Roberts, PD Williamson, *Validation of ictal single photon emission computed tomography with depth encephalography and epilepsy surgery*. Neurosurgery Rev, 2004. **27**: p. 27-33.
68. Runge U, K.G., Petersen B, et al., *Ictal and interictal ECD-SPECT for focus localization in epilepsy*. Acta Neurol Scand, 1997(96): p. 271-276.
69. Jack CR Jr, T.M., Cascino GD, Hauser MF, et al, *Intractable nonlesion epilepsy of temporal lobe origin: lateralization by interictal SPECT versus MRI*. Neurology, 1994c. **44**: p. 1248-1250.
70. RM, D., *A review of interictal blood flow in the evaluation of patients for epilepsy surgery*. Seizure, 1992. **1**: p. 117-125.
71. Sander JW., S.S., *Epidemiology of the epilepsies*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1996. **61**(5): p. 433-443.
72. Talairach J, T.P., *Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain*. 1988, New York: Thieme Medical.
73. Stern E., S.D., *Advances in functional neuroimaging methodology for the study of brain systems underlying human neuropsychological function and dysfunction*. J Clin Exp Neuropsychol, 2001. **23**(1): p. 3-18.
74. MV Spanaki, S.S., M Corsi, J Macmullan, J Seibyl, IG Zubal, *Sensitivity and Specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization*. Journal of Nuclear Medicine, 1999a. **40**: p. 6-1730.
75. So, E.O.B., TJ; Brinkman BH, Mullan BP, *The EEG Evaluation of Single Photon Emission Computed Tomography Abnormalities in Epilepsy*. Journal of Clinical Neurophysiology, 2000. **17**: p. 10-28.
76. BH Brinkmann, T.O.b., DB Webster, BP Mullan, PD Robins, RA Robb, *Voxel significance mapping using local image variances in subtraction ictal SPECT*. Nuclear Medicine Communications, 2000. **21**: p. 545-551.

77. Gregory Cascino, J.B., Brian Mullan, Elson So, *Ictal SPECT in Nonlesion Extratemporal Epilepsy*. Epilepsia, 2004. **45**(Suppl. 4): p. 32-34.
78. MP Valenti, S.F., JP Armspach, MP Chenard, JL Dietemann, P Kerhli, C Marescaux, E Hirsch, IJ Namer, *Contribution of SISCOM Imaging in the Presurgical Evaluation of Temporal Lobe Epilepsy Related to Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumors*. Epilepsia, 2002. **43**(2): p. 270-276.
79. Cunha, J. *Integração e Fusão de Informação Multimodal em Epilepsia*. in *13º Encontro de Epileptologia*. 2001. Coimbra- Liga Portuguesa contra a Epilepsia (LPE): LPE.
80. Siemens, www.medical.siemens.com.
81. Mathworks, I., *Matlab 6.5 User's Guide*. 2002.
82. Vieira, J., *Matlab Num Instante*. 1.4 ed. 2004, Aveiro: Departamento de Electrónica e Telecomunicações.
83. Choy R, E.A., *Parallel Matlab: Doing it Right*. DRAFT, 2003. **15**.
84. J.J. Dongarra, J.R.B., C.B. Moler, G.W. Stewart, *LINPACK User's Guide*. 1979, Philadelphia: SIAM.
85. Smith B.T., B.J.M., Dongarra J.J., Garbow B.S., Ilebe Y., Kelma V.C., Moler C.B., *Matrix Eigensystem Routines- EISPACK guide*. 2nd Edition ed. 1976: Springer-Verlag.
86. www.mathworks.com.
87. www.mathworks.com.
88. Lueck CJ, Z.S., Friston KJ, Deiber NO, Cope P, Cunningham VJ, Lammertsma AA, Kennard C, and Frackowiak RSJ, *The colour centre in the cerebral cortex of man*. Nature, 1989. **340**: p. 386-389.
89. Friston KJ, F.C., Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, and Frackowiak RSJ, *The relationship between global and local changes in PET scans*. J Cereb Blood Flow Metab, 1990. **10**: p. 458-466.
90. Friston KJ, F.C., Liddle PF, and Frackowiak RSJ, *Comparing functional (PET) images: The assessment of significant change*. J Cereb Blood Flow Metab, 1991. **11**: p. 690-699.
91. Friston KJ, H.A., Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, and Frackowiak RSJ, *Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach Human*. Brain Mapping, 1995. **2**: p. 189-210.
92. Y Imon, H.M., M Ogawa, D Kogure, N Sunohara, *SPECT Image Analysis Using Ststistical Paremetric Mapping in Patients with Parkinson's Disease*. Journal of Nuclear Medicine, 1999. **40**(10): p. 1583-1589.
93. KJ Van Laere, J.W., J Versijpt, I Goethals, K Audenaert, B Van Heerden, R

- Dierckx, *Analysis of Clinical Brain SPECT Data Based on Anatomic Standardization and Reference to Normal Data: An ROC-Based Comparison of Visual, Semiquantitative, and Voxel-Based Methods*. Journal of Nuclear Medicine, 2002. **43**(4): p. 458-469.
94. M Hossain, Y.M., L Zhang, S Taura, Y Saitoh, H Mizuzawa, K Oda, E Matsusshima, Y Okubo, H Shibuya, *Brain Perfusion SPECT in Patients with Corticobasal Degeneration: Analysis Using Statistical Parametric Mapping*. Movement Disorders, 2003. **18**(6): p. 697-703.
95. DJ Chang, I.Z., C Gottschallk, A Necochea, R Stokking, C Studholme, M Corsi, J Slawski, S Spencer, H Blumenfeld, *Comparison of Statistical Parametric Mapping and SPECT: Difference imaging in Patients with Temporal Lobe Epilepsy*. Epilepsia, 2002. **43**(1): p. 68-74.
96. Friston K.J., J.A., C.D. Frith, J.B. Poline, J.D. Heather, and R.S.J. Frackowiak, *Spatial Registration and Normalization of Images*. Human Brain Mapping, 1995. **2**: p. 165-189.
97. Ashburner A., F.K., *Multimodal Image Coregistration and Partitioning- A Unified Framework*. Neuroimage, 1997. **6**: p. 209-217.
98. Ashburner A., N.P.C.D.L., Evans A., Friston K., *Incorporating Prior Knowledge into Image Registration*. Neuroimage, 1997. **6**(344-352).
99. www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/.
100. www.psychology.nottingham.ac.uk/.
101. Matthew Brett, L.A., Ashburner J, *Automated nonlinear coregistration of damage brains to normal template using cost function masking*. Neuroimage, 2000. **11**(5): p. 566-568.
102. Rorden C., B.M., *Stereotaxic display of brain lesions*. Behavioural Neurology, 2000. **12**: p. 191-200.
103. Hiroto K., T.T., Mamaru F., Masayaki E., Masatoy, Kensi I, Kunihiro Y., *Fusion of SPECT and Multidetector CT Images for Accurate Localization of Pelvic Sentinel Lymph Nodes in Prostate Cancer Patients*. Journal of Nuclear Medicine, 2005. **33**(2): p. 75-82.
104. Martin Fowler, K.S., Grady Booch, Ivar Jacobson, James Rumbaugh, *UML Distilled: Applying the Standard Object Modeling Language*, ed. Addison-Wesley. 1998, Reading Massachusetts.
105. Friston, J.A.a.K.J., *Nonlinear Spatial Normalization using Basis Functions*. Human Brain Mapping, 1999. **7**(4): p. in press.
106. Kitti Kaiboriboon, V.J.L., Sunanta I Chantarujikapong and R Edward Hogan, *The Usefulness of Subtraction Ictal SPECT Coregistered to MRI in Single- and*

Dual-headed SPECT Cameras in Partial Epilepsy. Epilepsia, 2002. **43**(4): p. 408-414.

7. Anexos

Anexo A:

Script SISCOM


```
function varargout = siscom(varargin)

% SISCOM M-file for siscom.fig
%
%   SISCOM, by itself, creates a new SISCOM or raises the existing
%   singleton*.
%
%
%   H = SISCOM returns the handle to a new SISCOM or the handle to
%   the existing singleton*.
%
%
%   SISCOM('CALLBACK', hObject,eventData,handles,...) calls the
local
%   function named CALLBACK in SISCOM.M with the given input
arguments.
%
%
%   SISCOM('Property','Value',...) creates a new SISCOM or raises
the
%   existing singleton*. Starting from the left, property value
pairs are
%   applied to the GUI before siscom_OpeningFunction gets called.
An
%   unrecognized property name or invalid value makes property
application
%   stop. All inputs are passed to siscom_OpeningFcn via varargin.
%
%   *See GUI Options on GUIDE's Tools menu. Choose "GUI allows
only one
%   instance to run (singleton)".
%
% See also: GUIDE, GUIDATA, GUIHANDLES

% Edit the above text to modify the response to help siscom

% Last Modified by GUIDE v2.5 30-Apr-2005 16:02:44

% Begin initialization code - DO NOT EDIT
gui_Singleton = 1;
gui_State = struct('gui_Name',       mfilename, ...
                  'gui_Singleton',  gui_Singleton, ...
```

```
'gui_OpeningFcn', @siscom_OpeningFcn, ...
'gui_OutputFcn', @siscom_OutputFcn, ...
'gui_LayoutFcn', [] , ...
'gui_Callback', []);

if nargin & isstr(varargin{1})
    gui_State.gui_Callback = str2func(varargin{1});
end

if nargout
    [varargout{1:nargout}] = gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
else
    gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
end
% End initialization code - DO NOT EDIT


% --- Executes just before siscom is made visible.
function siscom_OpeningFcn(hObject, eventdata, handles, varargin)
% This function has no output args, see OutputFcn.
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
% varargin   command line arguments to siscom (see VARARGIN)


% Choose default command line output for siscom
handles.output = hObject;


% Update handles structure
guidata(hObject, handles);


% UIWAIT makes siscom wait for user response (see UIRESUME)
% uiwait(handles.figure1);


% INICIALIZAR O SPM
spm


% --- Outputs from this function are returned to the command line.
```

```
function varargout = siscom_OutputFcn(hObject, eventdata, handles)
% varargout  cell array for returning output args (see VARARGOUT);
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Get default command line output from handles structure
varargout{1} = handles.output;

% --- Executes on button press in iniciar.
function iniciar_Callback(hObject, eventdata, handles)

imagens{1}=0;
imagens{2}=0;
imagens{3}=0;
imagens{4}=0;

%-----criar directoria do doente -----
X=handles.id_doente;
doente=get(X, 'String');

%MUDAR O CAMINHO
mkdir('c:\Siscom2\Pacientes\',doente);

PACIENTES_FOLDER = 'c:\Siscom2\Pacientes\';
%-----SPECT i -----
X=handles.spect_i;
if get(X, 'Value') == 1
    sprintf('SPECT_i=1')
    [file,path] = uigetfile('*.img','Selecione o SPECT ICTAL')
    raw_img = [path file];
    img_dest = [PACIENTES_FOLDER doente '\spect_i_norm.img'];
    copyfile(raw_img, img_dest);

    raw_hdr = [spm_str_manip(raw_img,'sd') '.hdr']
    hdr_dest = [PACIENTES_FOLDER doente '\spect_i_norm.hdr'];
```

```
        copyfile(raw_hdr, hdr_dest);
        imagens{1} = img_dest;
        %img_norm
    else
        sprintf('SPECT_i=0')
    end

%-----SPECT ii -----
X=handles.spect_ii;
if get(X,'Value') == 1
    sprintf('SPECT_ii=1')
    [file,path] = uigetfile('*.img','Selecione o SPECT INTER ICTAL')
    raw_img = [path file];
    img_dest = [PACIENTES_FOLDER doente '\spect_ii_norm.img'];
    copyfile(raw_img, img_dest);

    raw_hdr = [spm_str_manip(raw_img,'sd') '.hdr']
    hdr_dest = [PACIENTES_FOLDER doente '\spect_ii_norm.hdr'];
    copyfile(raw_hdr, hdr_dest);
    imagens{2} = img_dest;

else
    sprintf('SPECT_ii=0')
end

%-----RMN T1 -----
X=handles.rmn_t1;
if get(X,'Value') == 1
    sprintf('RMN T1=1')

    [file,path] = uigetfile('*.img','Selecione a RMN T1')
    raw_img = [path file];
    img_dest = [PACIENTES_FOLDER doente '\rmn_t1_norm.img'];
    copyfile(raw_img, img_dest);
```

```
raw_hdr = [spm_str_manip(raw_img,'sd') '.hdr']
hdr_dest = [PACIENTES_FOLDER doente '\rmn_t1_norm.hdr'];
copyfile(raw_hdr, hdr_dest);
imagens{3} = img_dest;

else
    sprintf('RMN T1=0')
end

%-----RMN T2 -----
X=handles.rm_n_t2;
if get(X,'Value') == 1
    sprintf('RMN T2=1')

    [file,path] = uigetfile('*.img','Selecione a RMN T2')
    raw_img = [path file];
    img_dest = [PACIENTES_FOLDER doente '\rmn_t2_norm.img'];
    copyfile(raw_img, img_dest);

    raw_hdr = [spm_str_manip(raw_img,'sd') '.hdr']
    hdr_dest = [PACIENTES_FOLDER doente '\rmn_t2_norm.hdr'];
    copyfile(raw_hdr, hdr_dest);
    imagens{4} = img_dest;

else
    sprintf('RMN T2=0')
end

X=handles.spect_i;
Y=handles.spect_ii;

img_norm(doente, imagens, get(X,'Value'), get(Y,'Value'));

% hObject    handle to iniciar (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
```

```
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% --- Executes on button press in sair.
function sair_Callback(hObject, eventdata, handles)

exit

%SAIDA

% hObject      handle to sair (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% --- Executes on button press in spect_i.
function spect_i_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to spect_i (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hint: get(hObject,'Value') returns toggle state of spect_i

% --- Executes on button press in spect_ii.
function spect_ii_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to spect_ii (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hint: get(hObject,'Value') returns toggle state of spect_ii

% --- Executes on button press in rmn_t1.
function rmn_t1_Callback(hObject, eventdata, handles)
```

```
set(handles.rmn_t1, 'Value', 1);
set(handles.rmn_t2, 'Value', 0);
set(handles.rmn_template, 'Value', 0);
% hObject    handle to rmn_t1 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles     structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hint: get(hObject,'Value') returns toggle state of rmn_t1

% --- Executes on button press in rmn_t2.
function rmn_t2_Callback(hObject, eventdata, handles)
set(handles.rmn_t2, 'Value', 1);
set(handles.rmn_t1, 'Value', 0);
set(handles.rmn_template, 'Value', 0);
% hObject    handle to rmn_t2 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles     structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hint: get(hObject,'Value') returns toggle state of rmn_t2

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function id_doente_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to id_doente (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles     empty - handles not created until after all CreateFcns
called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%         See ISPC and COMPUTER.
if ispc
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
else

set(hObject,'BackgroundColor',get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor')
);
```

end

```
function id_doente_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to id_doente (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of id_doente as text
%        str2double(get(hObject,'String')) returns contents of
id_doente as a double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit2_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit2 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    empty - handles not created until after all CreateFcns
called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%        See ISPC and COMPUTER.
if ispc
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
else

set(hObject,'BackgroundColor',get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
);
end
```

```
function edit2_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to edit2 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
```

```
% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit2 as text
%          str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit2
as a double

% --- Executes on button press in ver_doente.
function ver_doente_Callback(hObject, eventdata, handles)
X=handles.edit2;
doente=get(X,'String');

mostra_doente(doente)

% hObject    handle to ver_doente (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

% --- Executes on button press in rmn_t2.
function radiobutton4_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to rmn_t2 (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hint: get(hObject,'Value') returns toggle state of rmn_t2

% --- Executes on button press in rmn_template.
function rmn_template_Callback(hObject, eventdata, handles)
set(handles.rmn_t2, 'Value', 0);
set(handles.rmn_t1, 'Value', 0);
set(handles.rmn_template, 'Value', 1);
% hObject    handle to rmn_template (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)
```

```
% Hint: get(hObject,'Value') returns toggle state of rmn_template

% --- Executes on button press in Ver_caso.
function Ver_caso_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject    handle to Ver_caso (see GCBO)
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles    structure with handles and user data (see GUIDATA)

ver_doente
```

Anexo B:

Script IMG_NORM


```
function img_norm(doente,imagens, spect_i, spect_ii)
global doente_x
global imagem_sl
doente_x=doente;

global defaults
defs = defaults.normalise;

if imagens{1} ~= 0

    run_ui2(defs,imagens{1},'c:\Siscom2\Templates\SPECT.mnc');
end

if imagens{2} ~= 0

    run_ui2(defs,imagens{2},'c:\Siscom2\Templates\SPECT.mnc');
end

%---ressonancias---
ressonancias=0;
T1=0;
T2=0;
if imagens{3} ~= 0
    run_ui2(defs,imagens{3},'c:\Siscom2\Templates\T1.mnc');
    ressonancias=1;
    T1=1;
end

if imagens{4} ~= 0
    run_ui2(defs,imagens{4},'c:\Siscom2\Templates\T2.mnc');
    ressonancias=1;
    T2=1;
end

img_subtr(doente, spect_i, spect_ii);
```

```
if ressonancias==0
    img1='c:\Siscom2\Templates\T1.mnc'
elseif T1==1
    img1=['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\rmn_t1_norm.img'];
else
    img1=['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\rmn_t2_norm.img'];
end

img2=['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\siscom.img'];

s=char(img1,img2)

spm_check_registration(s)

sprintf('-----FIM-----')

%_____
function run_ui2(defs,imagem,Template)
sprintf('-----')
-----')
sprintf('A PROCESSAR IMAGEM %s COM O TEMPLATE %s',imagem,Template)
sprintf('-----')
-----')
global doente_x

SPMId = spm('FnBanner',mfilename,'2.9');
[Finter,Fgraph,CmdLine] = spm('FnUIsetup','Normalise');
spm_help('!ContextHelp',mfilename);

a1 = 3;

if a1 == 1 | a1 == 3,
    ok = 0;

    %Template='~/Siscom/Templates/SPECT.mnc';
    vv = spm_vol(Template);
```

```
        if prod(size(vv))==1,
            ok = 1;
        elseif prod(size(vv)) ~= 0,
            tmp1 = cat(1,vv.dim);
            tmp2                                     =
reshape(cat(3,vv.mat),4*4,prod(size(vv)));
            if ~any(any(diff(tmp1(:,1:3)))) &...
                ~any(any(diff(tmp2,1,2))),
                ok=1;
            end;
        %end;
    end;
end;

% Select images..
%-----
--
%for i=1:1000,
i=1

    if a1 == 1 | a1 == 3,

        %ATRIBUIR O VALOR DE P
        P = imagem;

        subj(i).P = P;
        % source weight
        if defs.estimate.wtsrc,
            subj(i).objmask = spm_get([0,1],'IMAGE',...
                ['Source weighting image (or Done for none)']);
        else,
            subj(i).objmask = '';
        end;
        subj(i).matname = [spm_str_manip(subj(i).P,'sd') '_sn.mat'];
    else,
        matname = spm_get([0,1],'_sn.mat',['Parameters (or Done),
```

```
subj ' num2str(i)];
    if isempty(matname), return; end;
    subj(i).matname = matname;
end;
if a1 == 2 | a1 == 3,

    %-----imagem para escrever-----

    str_folder=['c:\siscom2\Pacientes\' doente_x '\'];
    str_img=[str_folder spm_str_manip(imagem,'td')];
    subj(i).PP = str_img;
    subj(i).matname = [str_folder spm_str_manip(imagem,'rtd')
'_sn.mat'];
    sprintf('Imagem a escrever-> %s',str_img)
end;

if ~exist('subj'),
    spm_figure('Clear','Interactive');
    return;
end;

% Go and do the work
%-----
--
spm('Pointer','Watch')
if a1 == 1 | a1 == 3,
    for i=1:length(subj),
        spm('FigName',['A Processar a Normalizaçao (est) doente '
num2str(i)],...
            Finter,CmdLine);
        spm_normalise(Template, subj(i).P, subj(i).matname,...
            defs.estimate.weight, subj(i).objmask,defs.estimate);
    end;
end;

if a1 == 2 | a1 == 3,
    for i=1:length(subj),
```

```
spm('FigName', ['A escrever Parametros da Normalizaçao
(write) doente ' num2str(i)],...
    Finter,CmdLine);
spm_write_sn(subj(i).PP,subj(i).matname,defs.write);
end;
end;

fprintf('\n\n');
spm('FigName','FIM da Normalizaçao',Finter,CmdLine);
spm('Pointer');
return;
%_____

%_____

function defs = get_defs(defs)
% Change spatial normalisation defaults
% FORMAT defs = get_defs(defs)
if spm_input(['Defaults for..?'],1,'m',...
    ['Defaults for Parameter Estimation|'...
    'Defaults for Writing Normalised'],[1 0]),
    defs.estimate.weight = get_weight(defs.estimate.weight);
    defs.estimate.wtsrc = get_wtsrc(defs.estimate.wtsrc);
    defs.estimate.cutoff = get_cutoff(defs.estimate.cutoff);
    if ~isinf(defs.estimate.cutoff),
        defs.estimate.reg = get_reg(defs.estimate.reg);
        defs.estimate.nits = get_nits(defs.estimate.nits);
    end;
else,
    defs.write.preserve = get_preserve(defs.write.preserve);
    defs.write.bb = get_bb(defs.write.bb);
    defs.write.vox = get_vox(defs.write.vox);
    defs.write.interp = get_interp(defs.write.interp);
    defs.write.wrap = get_wrap(defs.write.wrap);
end;
return;
%_____
```

```
%  
function wtsrc = get_wtsrc(wtsrc)  
% ask for source image weighting  
% FORMAT wtsrc = get_wtsrc(wtsrc)  
  
wtsrc = spm_input('Weight source images when registering?',...  
    '+1', 'm','Dont weight sources|Weight sources',[0 1],...  
    find([0 1] == wtsrc));  
%  
  
%  
function nits = get_nits(nits)  
% Get number of nonlinear iterations  
% FORMAT nits = get_nits(nits)  
  
if prod(nits) > 0,  
    tmp2 = [1 3 5 8 12 16];  
    tmp = find(tmp2 == nits);  
    if isempty(tmp) tmp = length(tmp2); end;  
    nits = spm_input(['# Nonlinear Iterations?'],'+1','m',...  
        ['1  nonlinear iteration |3  nonlinear iterations'...  
        '|5  nonlinear iterations|8  nonlinear iterations'...  
        '|12 nonlinear iterations|16 nonlinear iterations'],tmp2,  
    tmp);  
else, nits = 0; end;  
return;  
%  
  
%  
function weight = get_weight(weight)  
% Get an image to weight the registration with  
% FORMAT weight = get_weight(weight)  
  
def_brainmask = fullfile(spm('Dir'),'apriori','brainmask.mnc');  
tmp = ~isempty(weight);  
if tmp, tmp = tmp + 1 - strcmp(weight,def_brainmask); end;  
tmp = spm_input('Weight template when registering?', '+1', 'm',...
```

```
'No Weighting|Default Brain Mask|Specified Weighting',[0 1 2],...
    tmp+1);
if ~tmp, weight = ''; end;
if tmp==1, weight = def_brainmask; end;
if tmp==2, weight = spm_get(1,'IMAGE','Specify Weighting Image'); end;
return;
%
%

function cutoff = get_cutoff(cutoff)
% Get cutoff frequency of DCT bases

tmp2 = [15 20 25 30 35 40 45 50 60 70 80 Inf];
tmp = find(tmp2 == cutoff);
if isempty(tmp) tmp = length(tmp2); end;
cutoff = spm_input('Cutoff','+1','m',...
    ['15mm cutoff|20mm cutoff|25mm cutoff|30mm cutoff|'...
    '35mm cutoff|40mm cutoff|45mm cutoff|50mm cutoff|'...
    '60mm cutoff|70mm cutoff|80mm cutoff|Affine only'], tmp2, tmp);
return;
%
%

function reg = get_reg(reg)
% Get amount of regularisation
% FORMAT reg = get_reg(reg)

tmp2 = [100 10 1 0.1 0.01];
tmp = find(tmp2 == reg);
if isempty(tmp) tmp = length(tmp2); end;
reg = spm_input('Nonlinear Regularization','+1','m',...
    ['Extremely Heavy regularization (100)|Heavy regularization
(10)|'...
    'Medium regularization (1)|Light regularization (0.1)|'...
    'Very Light regularization (0.01)'], tmp2, tmp);
return;
%
%
```

```
%  
  
function vx = get_vox(vx)  
% Allow bounding boxes to be modified  
% format vx = get_vox(vx)  
  
voxdims = [ 1 1 1 ; 1.5 1.5 1.5 ; 2 2 2 ; 3 3 3 ; 4 4  
4 ; 1 1 2 ; 2 2 4];  
voxprompts = ' 1 1 1 | 1.5 1.5 1.5 | 2 2 2 | 3 3 3 | 4 4  
4 | 1 1 2 | 2 2 4';  
if prod(size(vx)) == 3,  
    tmp = find(voxdims(:,1)==vx(1) & voxdims(:,2)==vx(2) &  
voxdims(:,3)==vx(3));  
    if isempty(tmp), tmp = size(voxdims,1)+1; end;  
else,  
    tmp = size(voxdims,1)+2;  
end;  
  
tmp = spm_input(...  
    ['Voxel Sizes?'], '+1','m', [ voxprompts '|Customise'],...  
    [1:size(voxdims,1) 0], tmp);  
if tmp>0, vx = voxdims(tmp,:);  
elseif tmp == 0,  
    Vox = [];  
    if (prod(size(vx)) ~= 3) vx = [2 2 2]; end  
    vx = spm_input('Voxel Sizes ', '+0', 'e', ...  
        sprintf('%d %d %d', vx(1), vx(2), vx(3)), 3);  
    vx = reshape(vx,1,3);  
end;  
return;  
%  
  
%  
  
function preserve = get_preserve(preserve)  
% Preserve amounts or concentrations during warping.  
  
preserve = spm_input('Preserve what?', '+1', 'm', ...
```

```
        ['Preserve Concentrations|Preserve Total'],...
        [0 1], preserve+1);
return;
%_____

%_____

function bb = get_bb(bb)
% Allow bounding box to be modified.
% FORMAT bb = get_bb(bb)

bboxes = [ -78 78 -112 76 -50 85
            -64 64 -104 68 -28 72
            -90 90 -126 90 -72 180
            -95 95 -112 76 -50 95];
bbprompt = [' -78:78 -112:76 -50:85 (Default)|'...
            ' -64:64 -104:68 -28:72 (SPM95) |'...
            ' -90:90 -126:90 -72:108 (Template)|'...
            ' -95:95 -112:76 -50:95 '];
if prod(size(bb)) == 6,
    tmp = find( bb(1) == bboxes(:,1) & bb(2) == bboxes(:,2)
& ...
               bb(3) == bboxes(:,3) & bb(4) == bboxes(:,4)
& ...
               bb(5) == bboxes(:,5) & bb(6) == bboxes(:,6));
    if isempty(tmp), tmp = size(bboxes,1)+1; end;
else,
    tmp = size(bboxes,1)+2;
    bb = reshape(bboxes(1,:),2,3);
end;

tmp = spm_input('Bounding Box?','+1','m',...
               [ bbprompt '|Customise'], [1:size(bboxes,1) 0],tmp);
if tmp>0,
    bb = reshape(bboxes(tmp,:),2,3);
elseif tmp == 0,
    if prod(size(bb)) ~= 6, bb = reshape(bboxes(1,:),2,3); end;
    directions = 'XYZ';
```

```
nbb = zeros(2,3);
for d=1:3,
    str = sprintf('%d %d', bb(1,d), bb(2,d));
    nbb(:,d) = spm_input(['Bounding Box '
directions(d) ],....
    '+1', 'e',str, 2);
end;
bb = nbb;
end;
return;
%_____

%_____
function interp = get_interp(interp)
% Get interpolation method (for writing images)
% FORMAT interp = get_interp(interp)

interp = spm_input('Interpolation Method?','+1','m',...
    ['Nearest Neighbour|Trilinear Interpolation|',...
    '2nd Degree B-spline|3rd Degree B-spline|4th Degree B-
spline|',...
    '5th Degree B-spline|6th Degree B-spline|7th Degree B-
spline'],...
    [0 1 2 3 4 5 6 7], interp+1);
return;
%_____

%_____
function wrap = get_wrap(wrap)
% Get image wrapping information
% FORMAT wrap = get_wrap(wrap)
wraps = [0 0 0 ; 1 0 0; 0 1 0; 1 1 0; 0 0 1; 1 0 1; 0 1 1; 1 1 1];
t = find(all(repmat(wrap(:)',8,1) == wraps, 2));
if isempty(t), t = 1; end;
p = spm_input('Way to wrap images?','+1','m',...
    ['No wrap|Wrap X|Wrap Y|Wrap X & Y|Wrap Z|Wrap X & Z|Wrap Y &
Z|Wrap X, Y & Z'],...
```

```
[1 2 3 4 5 6 7 8], t);  
wrap = wraps(p,:);  
return;
```


Anexo C:

Script IMG_SUBTR


```
function img_subtr(doente, spect_i, spect_ii) %P - Imagem ictal  
                                         %W - Imagem inter ictal
```

```
P=[];  
if (spect_i == 1)  
    P=['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\wspect_i_norm.img'];  
    Y=spm_vol(P);  
    img = spm_read_vols(Y);  
  
    %calcular a media  
    media=mean(img(:));  
  
    %calcula do desv padrao  
    desvp=std(img(:));  
  
    %subtrair a media ao img  
  
    %criacao da matriz da media  
    [x,y,z]=size(img);  
    h=zeros(x,y,z);  
    h=h+media;  
  
    %subtracao  
    resultado=img-h;  
  
    %dividir pelo desv padrao  
    Factor=1000;  
    resultado_final_1=(resultado/desvp)*Factor;  
end
```

```
W = [];  
if (spect_ii == 1)  
    W=['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\wspect_ii_norm.img'];  
    X=spm_vol(W);
```

```
img = spm_read_vols(X);

%calcular a media
media=mean(img(:));

%calculo do desv padrao
desvp=std(img(:));

%subtrair a media ao img

%criacao da matriz da media
[x,y,z]=size(img);
h=zeros(x,y,z);
h=h+media;

%subtracao
resultado=img-h;

%dividir pelo desv padrao
Factor=1000;
resultado_final_2=(resultado/desvp)*Factor;
end

resultado_final=[];
if size(P)>0 & size(W)>0
    resultado_final=resultado_final_1-resultado_final_2;
elseif size(P) > 0
    resultado_final=resultado_final_1;
elseif size(W) > 0
    resultado_final=resultado_final_2;
end

if size (W) >0
    K=X;
elseif size (P) > 0
    K=Y;
else
```

```
K=0;
end

if size(resultado_final)>0
    s=size(resultado_final);
    res = zeros(s(1),s(2),s(3));
    for i=1:s(3)
        res(:,:,i)=resultado_final(:,:,i);
    end
    K.fname=['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\siscom.img'];
    K.dim=[size(res) 4]
    K.pinfo=[1 ; 0; 0]
    K=spm_write_vol(K,res)
end
```


Anexo D:

Script Mostra_Doente


```
function mostra_doente(doente)
T1=0;
T2=0;
img2=['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\siscom.img'];

if exist(img2)==0
    sprintf('DOENTE NAO EXISTE')
    error_msg=['O paciente:' doente ' nao existe!!! Tente novamente']
    errordlg(error_msg)
    return;
end

if exist(['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\rmn_t1_norm.img'])==2
    img1=['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\rmn_t1_norm.img'];
    T1=1
end

if exist(['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\rmn_t2_norm.img'])==2
    img1=['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\rmn_t1_norm.img'];
    T2=1
end

if (T1==0)&(T2==0)
    img1='c:\Siscom2\Templates\T1.mnc'
end

img2=['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\siscom.img'];

s=char(img1,img2)
spm_check_registration(s)
```


Anexo E:

Script Ver_Doente


```
function ver_doente (doente)

T1=0;
T2=0;

[file,path]= uigetfile('*.img', 'Seleccione o ficheiro SISCOP do seu
Paciente');

img2= [path file];

if exist([path '\wrmn_t1_norm.img'])==2
    img1=[path '\wrmn_t1_norm.img'];
    T1=1
end

if exist([path '\wrmn_t2_norm.img'])==2
    img1=['c:\Siscom2\Pacientes\' doente '\wrmn_t1_norm.img'];
    T2=1
end

if (T1==0)&(T2==0)
    img1='c:\Siscom2\Templates\T1.mnc'
end

s=char(img1,img2);

spm_check_registration(s)
```


Anexo F:

Script spm_check_registration


```
function spm_check_registration(images)

if nargin==0,
    images = spm_get([1 15], 'IMAGE', ['Select images']);
    spm_check_registration(images);
elseif nargin==1,
    fg = spm_figure('Findwin', 'Graphics');
    if isempty(fg),
        fg=spm_figure('Create', 'Graphics');
        if isempty(fg),
            error('Cant create graphics window');
        end;
    else,
        spm_figure('Clear', 'Graphics');
    end;
    if ischar(images), images=spm_vol(images); end;

    mn = length(images);
    n = round(mn^0.4);
    m = ceil(mn/n);
    w = 1/n;
    h = 1/m;
    ds = (w+h)*0.02;
    for ij=1:mn,
        i = 1-h*(floor((ij-1)/n)+1);
        j = w*rem(ij-1,n);
        handle(ij) = spm_orthviews('Image', images(ij),...
            [j+ds/2 i+ds/2 w-ds h-ds]);
        if ij==1, spm_orthviews('Space'); end;
        spm_orthviews('AddContext', handle(ij));
    end;
else,
    error('Incorrect Usage');
end;
```


Anexo G:

Script spm_read_vols


```
function [Y,XYZ] = spm_read_vols(V,mask)

%-Argument checks
%-----
--
if nargin<2, mask = 0; end
if nargin<1, error('insufficient arguments'), end

%-Image dimension, orientation and voxel size checks
%-----
--
if length(V)>1 & any(any(diff(cat(1,V.dim),1,1),1)&[1,1,1,0]))
    error('images don''t all have the same dimensions'), end
if any(any(any(diff(cat(3,V.mat),1,3),3)))
    error('images don''t all have same orientation & voxel size'),
end

%-Read in image data
%-----
--
n = prod(size(V));          %-#images
Y = zeros([V(1).dim(1:3),n]); %-image data matrix

for i=1:n, for p=1:V(1).dim(3)
    Y(:, :, p, i) = spm_slice_vol(V(i),spm_matrix([0 0
p]),V(i).dim(1:2),0);
end, end

%-Apply implicit zero mask for image datatypes without a NaNrep
%-----
--
if mask
    %-Work out images without NaNrep
    im = logical(zeros(n,1));
    for i=1:n, im(i)=~spm_type(V(i).dim(4),'NaNrep'); end
    %-Mask
    Y(Y(:, :, :, im)==0)=NaN;
```

```
end

%-Return as 3D matrix if single image
%-----
--
if n==1; Y=Y(:,:,1); end

%-Compute XYZ co-ordinates (if required)
%-----
--
if nargout>1
    [R,C,P]=ndgrid(1:V(1).dim(1),1:V(1).dim(2),1:V(1).dim(3));
    RCP = [R(:)';C(:)';P(:)'];
    RCP(4,:)=1;
    XYZ = V(1).mat*RCP;
    XYZ=XYZ(1:3,:);
end
```

Anexo H:

Script spm_vol


```
function V = spm_vol(P)

% If is already a vol structure then just return;
if isstruct(P), V = P; return; end;

V = subfunc2(P);
return;

function V = subfunc2(P)
if iscell(P),
    V = cell(size(P));
    for j=1:prod(size(P)),
        if iscell(P{j}),
            V{j} = subfunc2(P{j});
        else,
            V{j} = subfunc1(P{j});
        end;
    end;
else
    V = subfunc1(P);
end;
return;

function V = subfunc1(P)
if size(P,1)==0,
    V=[];
else,
    V(size(P,1),1) = struct('fname','', 'dim', [0 0 0 0],
    'mat',eye(4), 'pinfo', [1 0 0]);
end;
for i=1:size(P,1),
    v = subfunc(P(i,:));
    if isempty(v),
        hread_error_message(P(i,:));
        error(['Can''t get volume information for ''' P(i,:) ''']);
    end;
    f = fieldnames(v);
```

```
for j=1:size(f,1),
    eval(['V(i).' f{j} ' = v.' f{j} ';'']);
    %V(i) = setfield(V(i),f{j},getfield(v,f{j}));
end;
end;
return;

function V = subfunc(p)
p = deblank(p);
[pth,nam,ext] = fileparts(deblank(p));
t = find(ext==' ');

n = [];
if ~isempty(t),
    if length(t)==1,
        n1 = ext((t+1):end);
        if ~isempty(n1),
            n = str2num(n1);
            ext = ext(1:(t-1));
        end;
    end;
end;
p = fullfile(pth,[nam ext]);

if strcmp(ext,'.img') & exist(fullfile(pth,[nam '.hdr'])) == 2,
    if isempty(n), V = spm_vol_ana(p);
    else, V = spm_vol_ana(p,n); end;
    if ~isempty(V), return; end;
else, % Try other formats

    % Try MINC format
    if isempty(n), V=spm_vol_minc(p);
    else, V=spm_vol_minc(p,n); end;
    if ~isempty(V), return; end;

    % Try Ecat 7
    if isempty(n), V=spm_vol_ecat7(p);
```

```
        else,          V=spm_vol_ecat7(p,num2str(n)); end;  
        if ~isempty(V), return; end;  
end;  
return;
```

```
%  
function hread_error_message(q)  
  
str = {...  
    'Error reading information on:',...  
    ['      ',spm_str_manip(q,'k40d')],...  
    ' ',...  
    'Please check that it is in the correct format.'};  
  
spm('alert*',str,mfilename,sqrt(-1));  
  
return;  
%  
%
```


Anexo I:

Questionário realizado ao Médico após a instituição do protocolo optimizado

Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

Mestrado em Engenharia Biomédica

Dissertação: Técnicas de subtração de SPECT e seu co-registo com RMN: Análise
e optimização dum protocolo clínico e sua utilidade clínica em doentes epilépticos

Questionário

1. O método introduzido no protocolo para a subtração do SPECT melhorou,
piorou ou manteve a sua utilidade? Porquê?

O método actual melhorou significativamente, embora a experiência actual que tenho com a utilização deste método na prática, seja ainda limitada. O sistema disponível anteriormente era muito complexo, difícil de utilizar por um médico. Era complexo, demorado, e permitia facilmente se introduziam erros na análise clínica dos exames. O método actual é mais "user friendly", mais rápido, (é mais rápido porque o computador utilizado tem mais memória, e é mais desactualizado). Já se viu um grande

2. Como prevê que seja a frequência da sua utilização no seu trabalho para o futuro?

A frequência depende de vários factores externos. Desde logo do número de exames pedidos pelos Neurologistas e dos doentes dissecados/ analisados em Neuroradiologia de Emergência e Epilepsia. Este não é um método rotineiro já o SPECT também não o é, e o SPECT já não é mais que sempre a existência de valores exactos dos exames no mesmo doente: IRM-3D (imagem estrutural), SPECT local e SPECT integral (imagem funcional). Já se viu a utilização deste método sempre que estes exames existem, permitindo um "re-olhar", uma reanálise do caso clínico, do doente, que sempre já comparece com a interpretação dos exames, já realizados, lado-a-lado.

JOÃO E.P. RAMALHEIRA
Médico, Neurologista e Neurofisiologista

ATO 22/24/05/2005

Anexo J:

Manual do utilizador do protocolo SISCOM I

1) identificar ficheiro *.idb (assumimos neste caso o 4268.idb)

2) converter para format analyze

spect2Analyze 4318.idb 2604 n 128 128 128 4318

spect2Analyze 4321.idb 2604 n 128 128 128 4321

ou

spct2Analyze 4321.idb 4321

spct2Analyze 4318.idb 4318

3) normalizar espacialmente o spect usando o SPM

1) Abrir matlab

2) escrever o comando SPM

3) seleccionar o botão "PET and SPECT"

Após surgirem 3 janelas

4) seleccionar o botão "Normalize"

(botão central no grupo "spatial pre-processing")

5) Na janela inferior seleccionar "determine parameters & write ..."

Uma janela "Template image(s)" surge.

Seleccionar o ficheiro SPECT.mnc (ou seja o template para SPECT)

O ficheiro fica seleccionado quando surge antes do seu nome "1:"

Carregar "done"

6) Uma janela "Source image, subj 1" surge.

Estamos a seleccionar o ficheiro que vamos usar para extrair os parametros para normalização.

Seleccionar o ficheiro de spect em formato analyze (neste caso 4318.img)

A selecção pode implicar localizar o ficheiro

O ficheiro fica seleccionado quando surge antes do seu nome "1:"

Carregar "done"

7) Uma janela "images to write, subj 1" surge.
Estamos a seleccionar o ficheiro que queremos normalizar.

Seleccionar o ficheiro de spect em formato analyze (neste caso 4318.img)

A selecção pode implicar localizar o ficheiro
O ficheiro fica seleccionado quando surge antes do seu nome "1:"

Carregar "done"

8) Uma janela "images to write, subj 2" surge.

Carregar "done"

9) o processamento começa neste momento...

Numa das janelas surgirá um gráfico ... sinal que o processamento começou...

Várias alterações surgem durante o processo

O fim do processo pode ser reconhecido quando:

- a janela onde surgiram os gráficos tem no título "normalise: done"
- numa terceira janela surgem graficamente as projecções do template de SPECT e do ficheiro normalizado

10) Se necessário repetir o processo para outros ficheiros

O resultado do processo são:

- um ficheiro em formato analyze com um "w" acrescentado no início em relação ao ficheiro original. No exemplo w4318.img.
- um ficheiro com os parametros da normalização. No exemplo 4318_sn.mat

4) subtração

Para efectuar a subtração são necessários dois ficheiro em formato analyze
já normalizados espacialmente

suponhamos que temos w4318.img e o w4321

Para efectuar a subtração do ficheiro w4318 ao ficheiro w4321 executamos

spectprocess w4318 w4321 sub_4321_4318

ficheiros que resultam da subtração

