



Marta Sofia Grilo Penedo

Licenciada em Engenharia Biomédica

Análise por componentes independentes dos exames de EEG/IfRM de epilepsia

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientador: Prof. Doutor Mário Forjaz Secca, Professor Associado da FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof^a Doutora Maria Adelaide de Almeida Pedro de Jesus

Arguente(s): Prof^a Doutora Carla Maria Quintão Pereira

Vogal(ais): Prof. Doutor Mário António Basto Forjaz Secca

Análise por Componentes Independentes dos Exames de EEG/IfRM de epilepsia

Direitos de Cópia reservados ao autor, Marta Sofia Grilo Penedo, à FCT/UNL e à UNL.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Prof. Doutor Mário Secca, orientador deste trabalho, pela disponibilidade e pela possibilidade que me concedeu de realizar este projecto, muito gratificante para mim.

Gostaria de agradecer à clínica de Ressonância Magnética de Caselas, por ter fornecido toda a informação referente aos exames clínicos realizados aos pacientes em estudo nesta dissertação.

Os meus sinceros agradecimentos a todos os intervenientes que me auxiliaram na resolução dos problemas existentes no decorrer deste trabalho, Henrique Fernandes e Miguel Gonçalves, antigos alunos do curso de Engenharia Biomédica, bem como ao apoio técnico do FSL.

Aos meus amigos e colegas de curso, pela motivação e companheirismo que tivemos ao longo destes anos.

A toda a minha família, em especial à minha mãe, pai e irmã, pela motivação e apoio nos momentos mais críticos, incentivando-me a nunca desistir. A ti, alma gémea, pela tua compreensão nos bons e maus momentos, e pelo apoio que me deste ao longo destes anos.

Mas em especial à minha querida avó, a quem dedico esta tese, pois sei que esteja onde estiver, estará muito orgulhosa de mim.

RESUMO

A associação de técnicas de imagem, para obter resultados mais fiáveis e reais, tem sido uma constante. Uma das associações com maior utilização e sucesso é EEG/IfRM, em especial na epilepsia. A aquisição simultânea EEG/IfRM na actividade epileptiforme interictal alia a elevada resolução temporal do EEG à grande resolução espacial da IfRM, permitindo obter a localização do foco epiléptico, necessária para o planeamento cirúrgico.

Neste trabalho pretende-se apresentar a Análise por Componentes Independentes (ICA), como um método de análise de dados de EEG/IfRM, capaz de extrair a topografia das descargas epileptiformes. Os objectivos passam pela análise da ocorrência de activações no sinal BOLD, relativas às descargas epilépticas, e da relação entre as sequências funcionais de cada indivíduo, segundo duas abordagens: (1) referente à localização das zonas de activação, com o modelo GLM, através dos dados de EEG e IfRM, e (2) recorrendo à ICA para obter as zonas de activação detectadas pela primeira abordagem.

Os resultados permitem sugerir a ICA como um método complementar com elevado potencial, possibilitando a obtenção das zonas de descarga epiléptica esperadas, bem como outras activações, apresentando algumas limitações que constituem objecto de estudo.

Palavras – chave: descarga epiléptica; BOLD; EEG/IfRM; GLM; ICA

ABSTRACT

The combination of imaging techniques, in order to obtain more reliable and real results, has been a constant. One of the most used and successful associations is EEG/IfRM, especially in epilepsy. The simultaneous acquisition EEG/IfRM in interictal epileptiform activity combines the high temporal resolution of EEG to the large spatial resolution of IfRM, allowing the location of the epileptic focus, needed for surgical planning.

This paper aims to present Independent Component Analysis (ICA) as a method of EEG/IfRM data analysis, able to extract the topography of epileptiform discharges. The objectives are the analysis of the occurrence of activations in BOLD signal, related to epileptic discharges, and the relation between the functional sequences of each individual, according to two approaches: (1) concerning the location of activation zones, with GLM model, through EEG and IfRM data, and (2) using ICA to obtain the activation zones detected by the first approach.

The results allow the suggestion of ICA as a complementary method with high potential, enabling the obtainment of expected areas of epileptic discharge, as well as other activations, showing some limitations that are subject of study.

Keywords: epileptic discharges; BOLD; EEG/IfRM; GLM; ICA

ÍNDICE DE MATÉRIAS

AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	v
ABSTRACT	vii
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE TABELAS	xv
LISTA DE ACRÓNIMOS	xvii
LISTA DE SÍMBOLOS	xviii
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2 – ANATOMIA E FISIOLOGIA DO CÉREBRO	3
2.1 – Anatomia do Cérebro	3
2.2 – Áreas Funcionais do Cérebro.....	4
CAPÍTULO 3 – EPILEPSIA	7
3.1. – Sintomatologia.....	7
3.2. – Classificação de Crises Epilépticas	7
3.3 – Tipos de Epilepsias	8
3.4 – Tratamento de Epilepsia	9
CAPÍTULO 4 – IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	13
4.1 – Princípios Físicos da Ressonância Magnética.....	13
4.2 – Origem do Sinal e Formação da IRM.....	14
4.3 – Imagem Ecoplanar (EPI)	17
CAPÍTULO 5 – IMAGEM FUNCIONAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	19
5.1 – Técnica BOLD – IfRM	19
5.2 – Paradigma de Activação	22
5.3 – Pré-Processamento das IfRM	22
5.4 – Processamento Estatístico das IfRM	23
5.5 – Vantagens e Limitações da IfRM	26
CAPÍTULO 6 - ELECTROENCEFALOGRAFIA	27
6.1 – Origem do Sinal de EEG	27
6.2 – Registo do EEG.....	28
6.3 – Vantagens e Limitações do EEG	28
CAPÍTULO 7 – AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA DE EEG – IfRM.....	31

7.1 – Relação entre o Sinal de EEG e IfRM.....	31
7.2 – Procedimento para a aquisição simultânea EEG/IfRM.....	32
CAPÍTULO 8 – METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	33
8.1 – Casos Clínicos	33
8.2 – Aquisição Simultânea EEG/IfRM	33
8.3 – Processamento de Dados	35
8.4 – Visualização dos Resultados do Pós – Processamento.....	37
CAPÍTULO 9 – APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS	39
9.1 – Resultados obtidos a partir dos dados de EEG/IfRM	39
9.2 – Resultados obtidos pela análise estatística ICA	43
9.3 – Abordagem comparativa entre resultados	55
CAPÍTULO 10 – DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	63
CAPÍTULO 11 – CONCLUSÕES	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
ANEXOS.....	69

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 2.1 – HEMISFÉRIOS E ORGANIZAÇÃO GERAL DO CÉREBRO. (A) HEMISFÉRIO ESQUERDO E DIREITO SEPARADO PELA FISSURA LONGITUDINAL. REPRESENTAÇÃO DOS GIROS E SULCOS PRESENTES NA SUPERFÍCIE DO CÓRTEX CEREBRAL. (B) ORGANIZAÇÃO DE CADA HEMISFÉRIO. REPRESENTAÇÃO DE ALGUMAS ESTRUTURAS, TAIS COMO O CÓRTEX E A SUBSTÂNCIA BRANCA	3
FIGURA 2.2 - REPRESENTAÇÃO DOS LOBOS. AS DIFERENTES CORES REPRESENTAM OS DIFERENTES LOBOS.....	4
FIGURA 2.3 – MARCAS CORTICAIS. REPRESENTAÇÃO DOS GIROS E SULCOS QUE COMPÕEM A SUPERFÍCIE DO CÓRTEX	4
FIGURA 2.4 - MAPA DE BRODMANN E IDENTIFICAÇÃO DAS FUNÇÕES DESEMPENHADAS DE ACORDO COM A ÁREA DE ACTIVAÇÃO.....	5
FIGURA 4.1 – DECAIMENTO LIVRE DE INDUÇÃO, CAUSADO POR APLICAÇÃO DE UM PULSO DE 90º.....	15
FIGURA 5.1 – REPRESENTAÇÃO DA FUNÇÃO DE RESPOSTA HEMODINÂMICA (HRF) DIVIDIDA EM SETE FASES. 1- LINHA DE BASE; 2 – QUEDA INICIAL; 3- AUMENTO DO SINAL BOLD; 4 – PICO DO SINAL BOLD; 5 – REDUÇÃO DO SINAL BOLD; 6 – QUEDA POSTERIOR; 7 – RETORNO À LINHA DE BASE.....	20
FIGURA 5.2 – EFEITO BOLD. O FORNECIMENTO EXCESSIVO DE SANGUE OXIGENADO PROVOCA UMA REDUÇÃO DA DEOXYHB NA ACTIVAÇÃO (B), QUANDO COMPARADO COM O ESTADO DE REPOUSO (A).....	21
FIGURA 6.1 – REPRESENTAÇÃO DA COLOCAÇÃO DOS ELÉCTRODOS SOBRE A SUPERFÍCIE DO ESCALPE – SISTEMA INTERNACIONAL 10-20.....	28
FIGURA 7.1 - TEMPORIZAÇÃO RELATIVA DA RESPOSTA DE EEG E RMF APÓS O ESTÍMULO. A RESPOSTA DO EEG OCORRE CERCA DE 1S APÓS O ESTÍMULO, ENQUANTO A RESPOSTA DE RMF DEMORA CERCA DE 2-3S A SUBIR, ATINGINDO UM MÁXIMO CERCA DE 5-6 S APÓS O ESTÍMULO.	31
FIGURA 9.1 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE GLM DO PACIENTE FF (REGIÃO A VERMELHO).....	39
FIGURA 9.2 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO FEAT E DA HRF DO PACIENTE FF. A REPRESENTAÇÃO GRÁFICA ILUSTRA A CORRELAÇÃO EXISTENTE ENTRE O SINAL DA INFORMAÇÃO IFRM (A VERMELHO) COM A CONVOLUÇÃO ENTRE O PARADIGMA DE ACTIVAÇÃO (EEG) E A FUNÇÃO DE RESPOSTA HEMODINÂMICA ESCOLHIDA (A AZUL).....	40
FIGURA 9.3 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE GLM DO PACIENTE LR (REGIÃO A VERMELHO).....	40
FIGURA 9.4 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO FEAT E DA HRF DO PACIENTE LR. A REPRESENTAÇÃO GRÁFICA ILUSTRA A CORRELAÇÃO EXISTENTE ENTRE O SINAL DA INFORMAÇÃO IFRM (A VERMELHO) COM A CONVOLUÇÃO ENTRE O PARADIGMA DE ACTIVAÇÃO (EEG) E A FUNÇÃO DE RESPOSTA HEMODINÂMICA ESCOLHIDA (A AZUL).....	40

FIGURA 9.5 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA EEG/IFRM DO PACIENTE MC (REGIÃO A VERMELHO).....	41
FIGURA 9.6 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO FEAT E DA HRF DO PACIENTE MC. A REPRESENTAÇÃO GRÁFICA ILUSTRA A CORRELAÇÃO EXISTENTE ENTRE O SINAL DA INFORMAÇÃO IFRM (A VERMELHO) COM A CONVOLUÇÃO ENTRE O PARADIGMA DE ACTIVAÇÃO (EEG) E A FUNÇÃO DE RESPOSTA HEMODINÂMICA ESCOLHIDA (A AZUL).....	41
FIGURA 9.7 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA EEG/IFRM DO PACIENTE IL (REGIÃO A VERMELHO).....	41
FIGURA 9.8 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO FEAT E DA HRF DO PACIENTE IL. A REPRESENTAÇÃO GRÁFICA ILUSTRA A CORRELAÇÃO EXISTENTE ENTRE O SINAL DA INFORMAÇÃO IFRM (A VERMELHO) COM A CONVOLUÇÃO ENTRE O PARADIGMA DE ACTIVAÇÃO (EEG) E A FUNÇÃO DE RESPOSTA HEMODINÂMICA ESCOLHIDA (A AZUL).....	42
FIGURA 9.9 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA EEG/IFRM DO PACIENTE GM (REGIÃO A VERMELHO).....	42
FIGURA 9.10 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO FEAT E DA HRF DO PACIENTE GM. A REPRESENTAÇÃO GRÁFICA ILUSTRA A CORRELAÇÃO EXISTENTE ENTRE O SINAL DA INFORMAÇÃO IFRM (A VERMELHO) COM A CONVOLUÇÃO ENTRE O PARADIGMA DE ACTIVAÇÃO (EEG) E A FUNÇÃO DE RESPOSTA HEMODINÂMICA ESCOLHIDA (A AZUL).....	42
FIGURA 9.11 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA EEG/IFRM DO PACIENTE AP (REGIÃO A VERMELHO).....	43
FIGURA 9.12 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO FEAT E DA HRF DO PACIENTE AP. A REPRESENTAÇÃO GRÁFICA ILUSTRA A CORRELAÇÃO EXISTENTE ENTRE O SINAL DA INFORMAÇÃO IFRM (A VERMELHO) COM A CONVOLUÇÃO ENTRE O PARADIGMA DE ACTIVAÇÃO (EEG) E A FUNÇÃO DE RESPOSTA HEMODINÂMICA ESCOLHIDA (A AZUL).....	43
FIGURA 9.13 – EXEMPLOS DE UMA SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS DE COMPONENTES INDEPENDENTES COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE FF (REGIÃO A VERMELHO).....	44
FIGURA 9.14 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE FF (REGIÃO A VERMELHO).....	45
FIGURA 9.15 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO ICA RELATIVOS À IC17 DO PACIENTE FF..	45
FIGURA 9.16 – EXEMPLOS DE UMA SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS DE COMPONENTES INDEPENDENTES COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE LR (REGIÃO A VERMELHO).....	46
FIGURA 9.17 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE LR (REGIÃO A VERMELHO).....	47
FIGURA 9.18 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO ICA RELATIVOS À IC60 DO PACIENTE LR..	47

FIGURA 9.19 – EXEMPLOS DE UMA SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS DE COMPONENTES INDEPENDENTES COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE MC (REGIÃO A VERMELHO).....	48
FIGURA 9.20 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE MC (REGIÃO A VERMELHO).....	49
FIGURA 9.21 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO ICA RELATIVOS À IC28 DO PACIENTE MC..	49
FIGURA 9.22 – EXEMPLOS DE UMA SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS DE COMPONENTES INDEPENDENTES COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE IL (REGIÃO A VERMELHO).....	50
FIGURA 9.23 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE IL (REGIÃO A VERMELHO).....	51
FIGURA 9.24 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO ICA RELATIVOS À IC8 DO PACIENTE IL.....	51
FIGURA 9.25 – EXEMPLOS DE UMA SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS DE COMPONENTES INDEPENDENTES COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE GM (REGIÃO A VERMELHO).....	52
FIGURA 9.26 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE GM (REGIÃO A VERMELHO).....	53
FIGURA 9.27 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO ICA RELATIVOS À IC15 DO PACIENTE GM..	53
FIGURA 9.28 – EXEMPLOS DE UMA SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS DE COMPONENTES INDEPENDENTES COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE AP (REGIÃO A VERMELHO).....	54
FIGURA 9.29 - SEQUÊNCIA DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES OBTIDAS PELA ANÁLISE ESTATÍSTICA ICA DO PACIENTE AP (REGIÃO A VERMELHO).....	55
FIGURA 9.30 -REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS DADOS DO ICA RELATIVOS À IC231 DO PACIENTE AP..	55
FIGURA 9.31 - REPRESENTAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES, OBTIDAS PELA AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA EEG/IFRM E A ANÁLISE ICA, RELATIVAS AO PACIENTE FF (REGIÕES A VERMELHO).....	56
FIGURA 9.32 - REPRESENTAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES, OBTIDAS PELA AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA EEG/IFRM E A ANÁLISE ICA, RELATIVAS AO PACIENTE LR (REGIÕES A VERMELHO).....	57
FIGURA 9.33 - REPRESENTAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES, OBTIDAS PELA AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA EEG/IFRM E A ANÁLISE ICA, RELATIVAS AO PACIENTE MC (REGIÕES A VERMELHO).....	58
FIGURA 9.34 - REPRESENTAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES, OBTIDAS PELA AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA EEG/IFRM E A ANÁLISE ICA, RELATIVAS AO PACIENTE IL (REGIÕES A VERMELHO).....	59

FIGURA 9.35 - REPRESENTAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES, OBTIDAS PELA AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA EEG/IFRM E A ANÁLISE ICA, RELATIVAS AO PACIENTE GM (REGIÕES A VERMELHO).....60

FIGURA 9.36 - REPRESENTAÇÃO DAS SEQUÊNCIAS DE CORTES AXIAIS COM REPRESENTAÇÃO DAS ACTIVAÇÕES, OBTIDAS PELA AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA EEG/IFRM E A ANÁLISE ICA, RELATIVAS AO PACIENTE AP (REGIÕES A VERMELHO).....61

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS E PSIQUIÁTRICAS DE DOENTES COM EPILEPSIA.....	9
TABELA 2 - PONDERAÇÃO NA IMAGEM EM SEQUÊNCIAS DE SPIN ECO.....	16
TABELA 3 - PRINCIPAIS VANTAGENS DA IFRM.....	26
TABELA 4 - PRINCIPAIS DESVANTAGENS DA TÉCNICA DE IFRM	26
TABELA 5 - INFORMAÇÃO CLÍNICA DOS CASOS DE ESTUDO	33
TABELA 6 - PARÂMETROS DE AQUISIÇÃO UTILIZADOS NOS EXAMES FUNCIONAIS E ANATÓMICAS	35
TABELA 7 - PARÂMETROS USADOS NO PRÉ-PROCESSAMENTO NO FEAT E MELODIC ICA	37

LISTA DE ACRÔNIMOS

AEDs – AntiEpileptic Drugs

ATP – Adenosine Triphosphate

BOLD – Blood Oxygen Level Dependent

DICOM - Digital Imaging Communications in Medicine

EEG – Electroencefalograma

EPI – Echo Planar Imaging

FEAT – FMRIB Expert Analysis Tool

FID – Free Induction Decay

GLM – General Linear Model

GBF – Gamma Basic Function

HRF – Hemodynamic Response Function

ICA – Independent Component Analysis

IfRM – Imagem funcional por Ressonância Magnética

ILAE – *International League against Epilepsy*

IRM – Imagem por Ressonância Magnética

PCA – Principal Component Analysis

rBF – regional Blood Flow

rBV – regional Blood Volume

RF - Radiofrequência

RM – Ressonância Magnética

TE – Tempo de Eco

TR – Tempo de Repetição

LISTA DE SÍMBOLOS

M – Magnetização total

M_{xy} – Magnetização transversal

M_z – Magnetização longitudinal

T₁ – Relaxação longitudinal

T₂ – Relaxação transversal

T₂^{*} - Decaimento livre de indução

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

Um dos maiores desafios da ciência centra-se no estudo das funções cerebrais humanas, integrando observações relativas à actividade cerebral, facultando um melhor conhecimento das mesmas. Eventos cerebrais podem desencadear diversos processos neurofisiológicos. Nos primórdios da ciência, as funções cerebrais eram estudadas recorrendo a animais ou a cérebros de seres humanos que tivessem sofrido alguma lesão cerebral. Nos dias de hoje, são aplicadas técnicas não-invasivas, encontrando-se em constante desenvolvimento.

Uma das técnicas desenvolvidas para análise anatómica do cérebro é a imagem por ressonância magnética (IRM), que se baseia no processamento de sinais de radiofrequência e desenvolvimento de protocolos de aquisição rápidos. Posteriormente, para análise dos aspectos funcionais, foi desenvolvida a imagem funcional por ressonância magnética (IfRM), que tem em consideração as modificações hemodinâmicas provenientes da actividade cerebral. Em relação à detecção de sinais eléctricos, surge a técnica de electroencefalografia (EEG).

Actualmente têm sido feitos novos avanços tecnológicos, no que diz respeito à conjugação de várias técnicas, em vez do seu uso isolado. A combinação da técnica de EEG com a IfRM constitui um desses avanços, permitindo aliar a boa resolução espacial proveniente da IfRM à alta resolução temporal obtida dos sinais bioeléctricos da EEG, para análise funcional do cérebro. Um dos casos em que este método pode e deve ser aplicado é à epilepsia, sendo o principal objectivo aumentar a capacidade de detecção da localização do foco epiléptico, obtida pelos dados de IfRM, com a observação simultânea do momento da actividade cerebral. Em estudos realizados anteriormente, relativos a esta patologia, tem-se verificado que os dados obtidos nos exames de IfRM, através da técnica BOLD, apresentam uma relação com os picos epileptiformes obtidos no EEG, traduzindo-se num método com vantagens em relação ao diagnóstico com uma técnica isolada, tratando-se de um suporte essencial no planeamento cirúrgico de cada caso.

No caso específico deste trabalho, será feito um processamento dos dados funcionais adquiridos de seis casos clínicos de epilepsia, avaliando-se a resposta BOLD de cada um dos casos, resultante da actividade epiléptica sofrida durante a aquisição dos dados. Será feita a análise dos dados recorrendo a duas formas diferentes de processamento de imagens: segundo o Modelo Linear Geral e a Análise de Componentes Independentes. Ambas as análises estatísticas serão realizadas recorrendo a uma ferramenta de estudo de dados funcionais, o FSL. Quando concluídas ambas as análises, será feita uma comparação detalhada e crítica dos resultados obtidos pelos dois métodos, de forma a validar o objectivo principal deste trabalho: Será possível recorrer apenas ao ICA para detecção de focos epilépticos, prescindindo do recurso ao EEG?

Complementando o trabalho, é apresentada toda a metodologia experimental e os resultados obtidos, bem como breves noções sobre o cérebro, a patologia em causa – epilepsia - e as técnicas em destaque (EEG e IfRM).

CAPÍTULO 2 – ANATOMIA E FISIOLOGIA DO CÉREBRO

O cérebro é considerado o órgão e o sistema mais complexo do ser humano, sendo composto por bilhões de neurónios que transmitem constantemente sinais eléctricos uns para os outros, constituindo a actividade cerebral.

2.1 – Anatomia do Cérebro

O cérebro constitui cerca de 80% da massa total do encéfalo e contém aproximadamente 77-78% de água. Este órgão é composto pelo *córtex cerebral*, camada fina externa de matéria cinzenta, que reveste o cérebro e contém os corpos celulares dos neurónios. Esta camada apresenta um padrão característico de protuberâncias – *giros* – sulcos rasos – *sulcos* – e sulcos mais profundos – as *fissuras* (figura 2.1 (a)). Debaixo do córtex encontra-se uma camada de substância branca, mais abundante que a de substância cinzenta, apresentando esta tonalidade devido aos feixes de axónios mielinizados que a constituem (figura 2.1 (b)). [1]

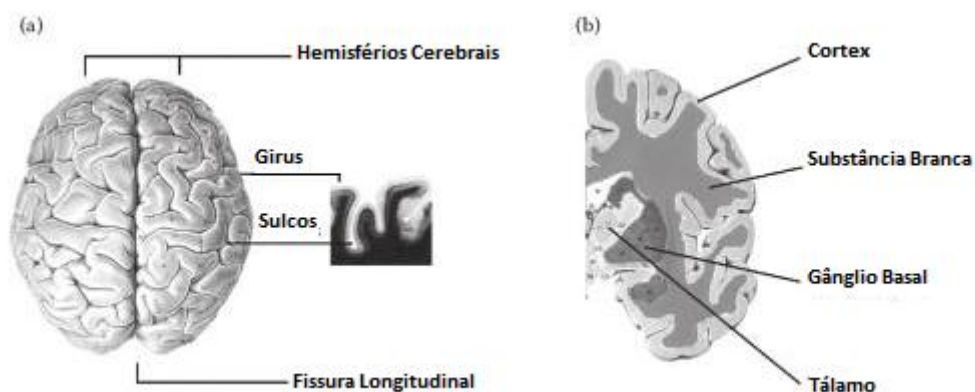


Figura 2.1 – Hemisférios e organização geral do cérebro. (a) Hemisfério esquerdo e direito separado pela fissura longitudinal. Representação dos giros e sulcos presentes na superfície do córtex cerebral. (b) Organização de cada hemisfério. Representação de algumas estruturas, tais como o córtex e a substância branca. (adap. 2)

O cérebro está dividido em duas partes – os *hemisférios esquerdo e direito* – pela fissura inter-hemisférica. Estes dois hemisférios estão interligados por uma “ponte” de fibras nervosas, o *corpo caloso*. Cada hemisfério, por sua vez, é composto por quatro lobos (figura 2.2) – *frontal, parietal, temporal e occipital* – os quais são especializados em diferentes tarefas, interligando-se e interagindo entre si. [1]

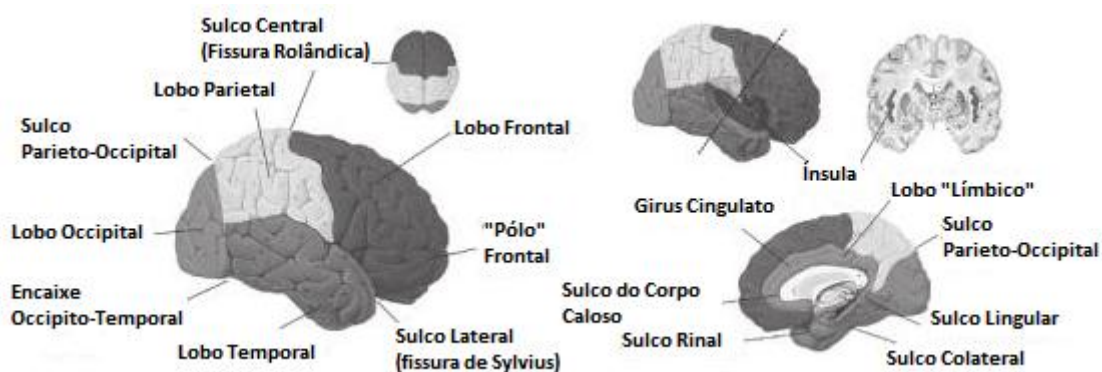


Figura 2.2 - Representação dos lobos. As diferentes cores representam os diferentes lobos. (adap. 2)

2.2 - Áreas Funcionais do Cérebro

O córtex, por se tratar de uma estrutura complexa, pode ser descrito de várias formas. Uma das formas é simplesmente pela sua anatomia, i.e. pela definição dos sulcos e giros presentes à superfície (figura 2.3). [1]

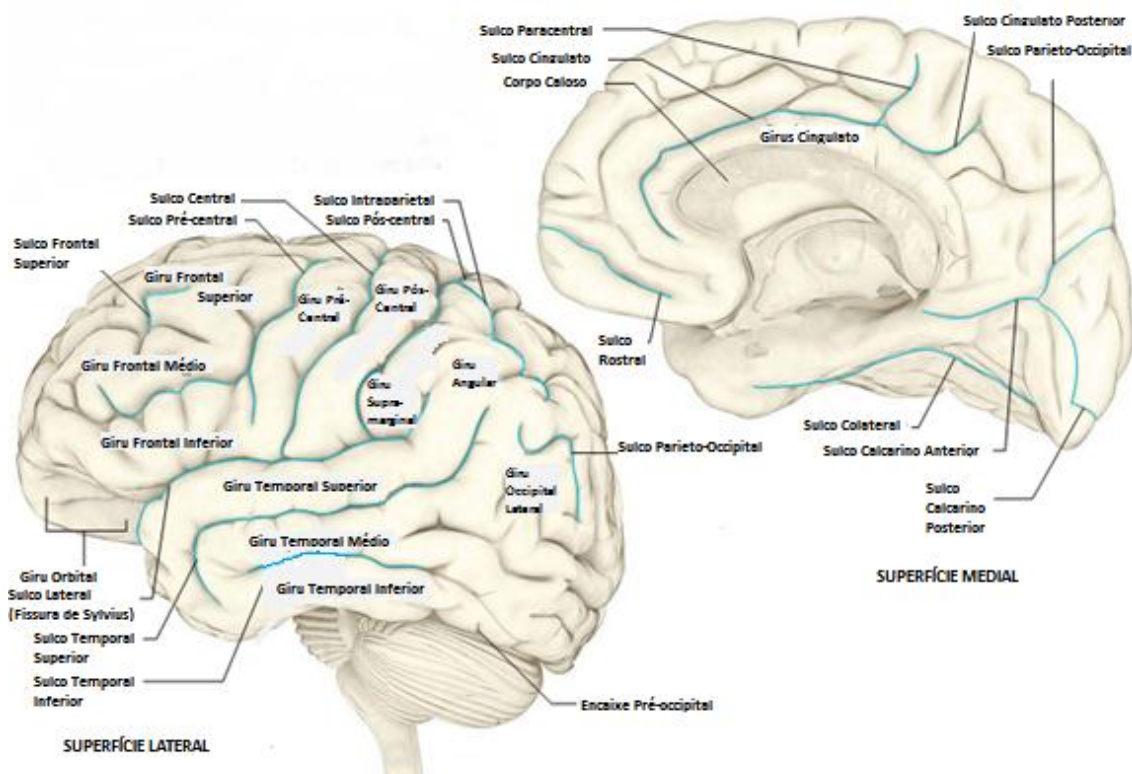


Figura 2.3 – Marcas corticais. Representação dos giros e sulcos que compõem a superfície do córtex (adap. 1)

Outra forma de descrever a superfície do córtex é através da sua anatomia microscópica, i.e. segundo a forma e tipo de células, bem como as suas ligações. Este método foi realizado pioneiramente pelo neurologista Korbinian Brodmann. Brodmann (1868-1918), ao

efectuar um estudo detalhado do córtex cerebral, observou a forma como as camadas, os tecidos, os neurónios e outras células variam em estrutura e tamanho. Posteriormente, identificou e numerou as diferentes áreas do cérebro de humanos, macacos e outros mamíferos, tornando mais acessível a identificação das diversas áreas do córtex. Na figura 2.4, observa-se o mapa das áreas do córtex, denominado com o seu nome. [1]

O terceiro método de descrição é segundo a função neurológica, i.e. estudando as sensações e movimentos produzidos quando pequenas áreas do córtex são estimuladas. A descrição das sensações e movimentos foi adaptada ao mapa de Brodmann, pela sua simplicidade de identificação. Na figura 2.4., encontra-se a descrição das funções desencadeadas de acordo com a área de activação. [1]

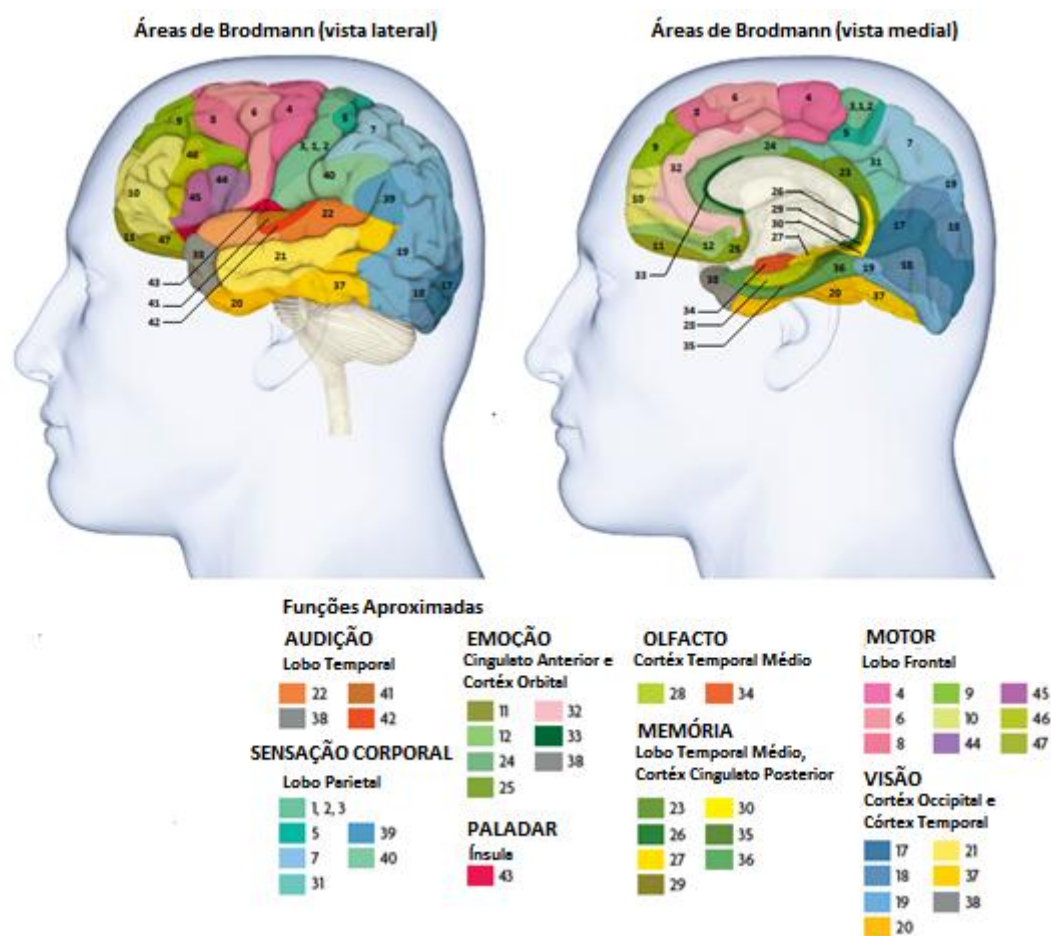


Figura 2.4 - Mapa de Brodmann e identificação das funções desempenhadas de acordo com a área de activação (adap. 1)

CAPÍTULO 3 – EPILEPSIA

A Epilepsia é a desordem neurológica mais comum em todo Mundo. Esta perturbação apresenta uma taxa de incidência de 100 a 190 novos casos por 100 000 habitantes/ano, em especial desde os primeiros anos de vida até à idade adulta e depois dos 65 anos, sendo que cerca de 50 % dos casos de epilepsia têm início antes dos 20 anos.

Existem diversas áreas que têm estudado a epilepsia, com os seus métodos de análise, diagnóstico e terapia, contribuindo para o conhecimento desta perturbação neurológica, cujos primeiros registos surgiram há mais de 2000 anos, através de Hipócrates por volta de 400 a.C., atribuindo-lhe o nome de *Epilambanein*. [3]

3.1. – Sintomatologia

A palavra “epilepsia” provém do grego e significa ser tomado, apreendido ou atacado. Trata-se de uma condição em que ocorrem crises repetidas devido a uma descarga eléctrica das células nervosas do cérebro. Embora as crises possam surgir a qualquer momento, é uma tendência ao longo da vida, podendo ocorrer esporadicamente ou frequentemente. Alguns tipos de epilepsia são reduzidos a determinados grupos etários, sofrendo alguns com isso a vida inteira e outros apenas durante um tempo limitado (aproximadamente 13 anos, em média).

Uma crise epiléptica, ou convulsão, é descrita como uma função súbita anormal do corpo, com ocorrência frequente de perda de consciência, excesso de actividade muscular, ou perda da mesma, ou uma sensação anormal. As descargas ou excitações excessivas de células nervosas podem permanecer apenas numa pequena área do cérebro, – tratando-se de uma lesão localizada ou foco epiléptico – dando origem a uma convulsão parcial (focal), ou ter início imediatamente em todo o cérebro e propagar-se desde o foco por todo o cérebro e medula espinhal, originando convulsões generalizadas. As descargas eléctricas, não só podem variar em local, como também em termos de gravidade e extensão, existindo por isso uma grande variação de formas clínicas. [4]

A epilepsia pode desenvolver-se sem nenhuma causa identificável, denominando-se por *epilepsia idiopática*, ou após um episódio específico de asfixia, traumatismo craniano ou meningite, por exemplo, chamando-se *epilepsia sintomática*. Os diferentes tipos de epilepsia estão classificados pela Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE, sendo discriminadas no subcapítulo abaixo. [4,5]

3.2. – Classificação de Crises Epilépticas

A Comissão de Classificação e Terminologia da Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) aprovou em Setembro de 1981, um conjunto de classificações para crises epilépticas baseado na expressão clínica da convulsão e na EEG durante e entre as convulsões. As crises epilépticas dividem-se principalmente em *crises parciais* e *crises generalizadas*.

Nas crises parciais, as descargas eléctricas anormais têm origem numa determinada área cerebral, existindo ou não uma sintomatologia específica, com presença de actividade electroencefalográfica restrita. As crises parciais podem ainda dividir-se em *crises parciais simples* ou *crises parciais complexas*.

As crises parciais simples têm esta designação quando não há interferência com o estado de consciência. Estas são ainda divididas tendo em atenção as manifestações clínicas, tais como motoras, sensoriais, autonómicas e psíquicas, sendo habitualmente referidas como *auras*¹. As crises parciais complexas detectam-se quando são observadas alterações do estado de consciência, podendo ser primariamente complexas ou derivarem de crises parciais simples.

Nas crises generalizadas, o evento epiléptico ocorre de forma dispersa por todo o cérebro, não evidenciando uma localização específica. Podem ser classificadas como primárias generalizadas ou despontar de crises parciais simples ou complexas.

Durante a vida, o doente poderá não sofrer necessariamente apenas de um tipo de epilepsia, podendo alterar após alguns anos, dependendo da idade e maturação do cérebro. Para além disso, podem existir doentes que tenham uma combinação de diferentes tipos de crises epilépticas. [4,5]

3.3 – Tipos de Epilepsias

Em relação à classificação quanto aos tipos de epilepsia, estes estão divididos em três grupos: *epilepsias idiopáticas*, *epilepsias sintomáticas* e *epilepsias criptogénicas*.

Na epilepsia idiopática há uma predisposição possível hereditária, não existindo nenhuma causa subjacente. Pode estar relacionada com a idade de início, com as características clínicas e EEGs, e uma presumível etiologia genética da epilepsia, não incluindo outros distúrbios cerebrais genéticos associados à epilepsia, tais como outras doenças congénitas e degenerativas.

Na epilepsia sintomática considera-se que esta é consequência de uma desordem conhecida ou suspeita do sistema nervoso central.

Em relação à epilepsia criptogénica, o termo refere-se a uma doença com uma causa oculta ou escondida. Este tipo de epilepsia é presumivelmente sintomática, apesar de não existir nenhuma evidência clara de um factor etiológico. Esta está também relacionada com a idade, embora muitas vezes não tenham características electro-clínicas bem definidas. [4,5]

Para além de se identificar e classificar tanto as crises epilépticas como os tipos de epilepsia, é também importante a classificação das manifestações neurológicas e psiquiátricas

¹ Conjunto de sensações que antecede uma crise epiléptica.

dos doentes com epilepsia. Através da análise da EEG, a classificação é feita da seguinte forma (tabela 1):

Tabela 1 - Classificação das manifestações neurológicas e psiquiátricas de doentes com epilepsia (adap.6)

Manifestações neurológicas e psiquiátricas	Descrição
Pré-ictais	Antes de ocorrer o momento propriamente dita da crise epiléptica
Ictais	Ocorrem no exacto momento da crise epiléptica
Pós-ictais	Manifestações que ocorrem após o término da crise epiléptica, surgindo no máximo após 48 horas
Interictais	Ocorrem entre o término do período pós-ictal e o início da crise seguinte

Num EEG típico de doentes com epilepsia parcial, as anormalidades epileptiformes habitualmente mais frequentes são as pontas e ondas agudas isoladas, que representam breves períodos de excitação seguida de inibição sináptica das células, provocando um desequilíbrio entre excitação e inibição na rede neuronal sujeita à epilepsia. Estas manifestações são, como referido anteriormente, paroxismos epileptiformes interictais, estando relacionados com a área cortical que habitualmente, embora não sempre, está próxima do foco primário originário das crises – *zona epileptogénica*. Desta forma, a localização da área cortical afectada permitirá identificar os circuitos neuronais iniciadores de crises epiléticas espontâneas. [6]

3.4 - Tratamento de Epilepsia

Antes de iniciar o tratamento a um doente que sofre de epilepsia, é necessário, primeiramente, perceber qual o tipo de crise e as razões para a sua ocorrência e, de seguida, proceder ao tratamento, devendo este ser o mais indicado para o caso em questão.

Ao contrário do que se possa pensar, a epilepsia não é, obrigatoriamente, uma doença para toda a vida. Existem vários tipos e métodos de tratamento, tais como: tratamento farmacológico, podendo haver monitorização dos níveis séricos dos medicamentos antiepilépticos; dieta cetogénica, usada em crianças com epilepsia refractária, e tratamento cirúrgico. [4]

3.4.1 - Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico tem como objectivo evitar completamente ou reduzir a frequência e gravidade de convulsões adicionais, diminuindo tanto quanto possível os efeitos colaterais adjacentes às convulsões. Geralmente, a medicação é administrada diariamente, podendo a sua administração variar entre alguns anos até mesmo ao longo da vida.

O tratamento deverá ser iniciado apenas com um único fármaco, dependendo a sua escolha do tipo de epilepsia e de crise. Uma vez que, inicialmente, é muito difícil conhecer o tipo de epilepsia, o tratamento é iniciado, em geral, de acordo com o tipo de crise apresentada pelo doente.

Existem várias razões para a monitorização dos níveis séricos dos medicamentos antiepilépticos, uma vez que a dosagem pode não corresponder com o nível de fármaco no soro. O metabolismo dos fármacos é um factor que difere de pessoa para pessoa. Por exemplo, no caso da fenitoína, caso o sistema enzimático que metaboliza o fármaco fique saturado, o nível poderá subir de repente, atingindo uma quantidade tóxica.

Outros factores que interferem com a dosagem do medicamento podem ser o esquecimento, por parte do doente, da toma do mesmo, ou ainda, factores gastrointestinais, que impedem a absorção do fármaco. Desta forma, para assegurar o nível de fármaco necessário no soro, este pode ser medido e doseado de acordo com cada doente. No entanto, este tipo de medidas são dispendiosas e não está acessível em todos os locais. [4]

3.4.2 – Dieta Cetogénica

Nos casos em que as crianças têm epilepsias refractárias aos AEDs, é necessário procurar alternativas para o tratamento da epilepsia. Uma das alternativas é a dieta cetogénica, aconselhada a crianças e adolescentes com epilepsia. Esta dieta, criada por Wilder, em 1921, consiste numa restrição de carboidratos, taxas mínimas adequadas de proteínas e alto teor de lípidos, mantendo uma produção hepática contínua de corpos cetónicos tanto no estado alimentado quanto em jejum. Num estado de cetose sanguínea contínua, existe uma fase de adaptação do metabolismo sanguíneo, passando os neurónios a utilizar, como principal gerador de energia, os corpos cetónicos em vez da glicose, existindo elevação do limiar convulsivo, o que funciona como efeito terapêutico. [7]

3.4.3 – Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico da epilepsia tem como principal objectivo a localização com precisão da zona epileptogénica e, em seguida, a sua eliminação completa sem causar *deficit* cognitivo ou neurológico. Um factor determinante na decisão do risco cirúrgico é a relação entre a lesão e a funcionalidade importante ou região eloquente do cérebro, porque a remoção destas áreas pode causar comprometimento neurológico irreversível. A localização de muitas áreas funcionais importantes pode ser aproximada usando marcos anatómicos. No entanto, a ocorrência de variações individuais e a presença de patologias no local podem distorcer esses marcos, apresentando localizações imprecisas. As regiões responsáveis pelo início das crises deve ser distinguida das regiões com funções corticais críticas e devem ser utilizadas uma variedade de estratégias, tanto no pré como no pós-operatório para otimizar a ressecção cirúrgica, minimizando o risco de lesão do córtex funcional. [8]

O tratamento cirúrgico pode ser realizado nas seguintes condições: a terapia anticonvulsivante a longo prazo não tenha controlado as convulsões; tenha sido demonstrada uma lesão focal claramente definida, sendo as lesões na parte frontal do lobo temporal especialmente as mais adequadas; ou no caso de ter sido demonstrada uma lesão focal claramente definida. Uma condição necessária e importante a ter em conta deve ser não introduzir outros problemas neurológicos (ex. Afasia ou paralisia), com a realização da cirurgia da lesão frontal. [4]

CAPÍTULO 4 - IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A imagem por ressonância magnética (IRM) foi introduzida na década de 1980, sendo o avanço mais importante em imagem médica desde a descoberta dos raios X, por Conrad Röntgen, em 1895. [9] Actualmente, a IRM apresenta-se como um método de diagnóstico clínico e em crescente desenvolvimento. É uma técnica não invasiva, permitindo o seu uso em pessoas de diferentes faixas etárias. [10]

Uma vez que possui uma capacidade muito elevada de diferenciação de tecidos moles, tem sido amplamente utilizada em diversas partes do corpo, explorando aspectos tanto anatómicos como funcionais. Apesar da utilização em diversas áreas do corpo, a sua utilização óptima obtém-se na aplicação deste método às estruturas cerebrais, obtendo-se imagens com informação anatómica e funcional de elevado detalhe. [10,11]

4.1 - Princípios Físicos da Ressonância Magnética

O fenómeno físico responsável pela imagem em ressonância magnética foi descoberto por Felix Bloch e Edward Purcell, após o término da Segunda Guerra Mundial, valendo-lhes o prémio Nobel da Física, em 1952. No entanto, a aplicação do fenómeno quântico à geração de imagens aconteceu apenas na década de 1970. [12]

A IRM baseia-se, de uma forma geral, na interacção do campo magnético externo, de forte intensidade, gerado pelo equipamento, com um núcleo, i.e. partículas com momento angular e momento magnético apresentam um movimento de precessão quando em contacto com um campo magnético. [11]

A interacção é feita do seguinte modo: quando um determinado tecido se encontra sob a acção de um campo magnético intenso, este adquire uma ligeira magnetização, proveniente do alinhamento dos *spins* nucleares com a direcção do campo magnético. No caso do átomo de hidrogénio, este possui um único protão, existindo apenas duas hipóteses de orientação: *paralela* e *antiparalela*. Quando um pulso de radiofrequência é aplicado à amostra, este altera a direcção dos *spins* predominantemente orientados, levando-os a um estado excitado. Após a excitação do pulso, os *spins* nucleares retornam a um estado de energia mais baixo, na sua posição inicial, emitindo um excesso de energia sob a forma de radiação electromagnética. Esse excesso de energia emitido é detectado pelo equipamento, permitindo obter a imagem de ressonância magnética. [12]

O átomo de hidrogénio é o utilizado por três razões básicas [11]:

- É o átomo mais abundante no corpo humano;
- As características da IRM diferem entre o hidrogénio existente no tecido normal e no tecido patológico;

- O momento magnético do próton de hidrogénio é o maior, em relação aos outros átomos, sendo mais sensível à IRM.

4.1.1. – Movimento de Precessão e Equação de Larmor

O movimento de precessão surge com o alinhamento do próton com o campo magnético, bem como pelo facto de possuir *spin*. Quando sob acção do campo magnético, os prótons de hidrogénio precessam com uma frequência ω obtida pela equação de Larmor (Equação 4.1).

$$\omega = \gamma \times B_0 \quad (4.1)$$

sendo:

γ – razão giromagnética; B_0 – valor do campo magnético externo aplicado;

O hidrogénio, com uma razão giromagnética de $42,58 \text{ MHz/T}$, se estiver sob influência de um campo magnético de intensidade igual a $1,5 \text{ T}$, a sua frequência de precessão será de $63,87 \text{ MHz}$. [11]

4.2 – Origem do Sinal e Formação da IRM

Os prótons tendem a localizar-se, maioritariamente, no estado de menor energia, quando sujeitos a um campo magnético externo B_0 . Nesse momento, a magnetização longitudinal, representada por M_z , produzida pelos prótons e paralela a B_0 , é máxima, enquanto a magnetização transversal - M_{xy} – é nula, uma vez que não existe coerência de fase entre eles. Quando é aplicado um pulso de radiofrequência, forçando os prótons a precessar em fase com a frequência de Larmor, são somadas todas as componentes transversais da magnetização, dando origem a uma componente de magnetização transversal total, possibilitando a sua medição.

Os pulsos mais utilizados para a formação da IRM são o pulso de excitação, ou pulso de 90° , que transfere a magnetização total para o plano transversal, gerando um sinal com intensidade máxima, e o pulso de inversão, ou pulso de 180° , que provoca a mudança do alinhamento dos prótons, excitando-os para um estado de energia mais elevado.

Quando é aplicado o pulso de RF de 90° , a magnetização passa para o plano transversal, induzindo uma tensão eléctrica à bobina com frequência ω , dando origem ao sinal de RM. Depois de desligar o pulso de RF, o sinal decai de forma gradual pelo processo de relaxação, i.e. com retorno do vector de magnetização ao seu estado de equilíbrio. O sinal está representado na figura 4.1, designando-se por decaimento livre de indução, FID². [11]

² Do inglês *Free Induction Decay*.

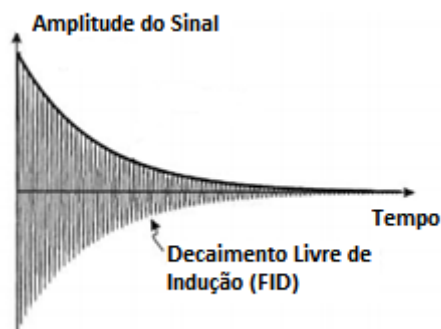


Figura 4.1 – Decaimento livre de indução, causado por aplicação de um pulso de 90°.

4.2.1 – Processos de Relaxação

Quando os pulsos de RF são desligados, o vector M retorna à posição inicial, correspondendo ao seu estado de equilíbrio. Para caracterizar os processos de relaxação longitudinal e transversal, existem duas constantes de tempo: T_1 e T_2 . A constante T_1 relaciona-se com o tempo que a magnetização demora a retornar ao eixo longitudinal, sendo influenciada pela interação dos spins com a rede (vizinhança). A constante T_2 está relacionada com a diminuição da magnetização transversal, influenciada pela interação spin-spin. [11]

4.2.1.1 – Recuperação da Magnetização Longitudinal – T_1

A recuperação da magnetização longitudinal M_z para o eixo longitudinal é descrita pela seguinte equação (Equação 4.2):

$$M_z = M_0 \times \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) \quad (4.2)$$

sendo:

M_z – magnetização no eixo z ; M_0 – magnetização inicial; t – tempo; T_1 – constante de relaxação longitudinal.

4.2.1.2 – Decaimento da Magnetização Transversal – T_2

O decaimento da magnetização transversal M_{xy} para o eixo transversal é descrito pela seguinte equação (Equação 4.3):

$$M_{xy} = M_0 \times e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (4.3)$$

sendo:

M_{xy} – magnetização no plano xy ; M_0 – magnetização inicial; t – tempo; T_2 – constante de relaxação transversal.

4.2.1.3 – Constante de Tempo T_2 versus T_2^*

A desfasagem dos momentos magnéticos provocada por variações locais do B_0 , origina um maior aumento da relaxação transversal, acelerando o decaimento do FID. Assim, é importante definir uma terceira constante de tempo, designada por T_2^* . Esta constante de tempo relaciona-se com a constante T_2 , através da equação 4.4.

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2\text{ inomog.}}} \quad (4.4)$$

sendo:

$T_{2\text{ inomog.}}$ – Representa o decaimento adicional no sinal relativo a inhomogeneidades do campo.

As inhomogeneidades de campo podem surgir devido a diferenças existentes na composição dos tecidos ou a imperfeições de fabrico ou ajustes do magneto. No capítulo seguinte será abordada a imagem funcional por ressonância magnética, que utiliza as alterações na constante de tempo T_2^* . [11]

4.2.3 – Gradientes de Campo Magnético

Só se tornou possível recorrer à RM como método de diagnóstico por imagem com a codificação espacial do sinal, recorrendo ao uso de gradientes de campo magnético. Existem três etapas para a codificação espacial do sinal, com aplicação de três gradientes: selecção de corte, codificação de fase e codificação de frequência. Inicialmente é ligado o gradiente de selecção de corte segundo o eixo z e, posteriormente, o gradiente de codificação de fase, segundo o eixo x ou y , que altera a fase dos spins. O gradiente de codificação de frequência é o último a ser ligado segundo a direcção restante (eixo x ou y), no momento da leitura do sinal.

4.2.4 – Ponderação de Imagem

As imagens de RM podem ter diferentes características relativas ao contraste, conforme o padrão de pulsos de sequência utilizado. O contraste está relacionado com as constantes de tempo referidas anteriormente, logo as imagens podem ser ponderadas em T_1 , T_2 e densidade protónica (DP).

A tabela 2 representa uma síntese dos valores de TR e TE utilizados para obter as imagens com as diferentes ponderações.

Tabela 2 – Ponderação na imagem em sequências de spin eco (adap. 11)

Tempo de repetição (TR)	Tempo de eco (TE)	Ponderação
TR curto (< 500 ms)	TE curto (5 a 25 ms)	T_1
TR longo (> 1500 ms)	TE longo (> 90 ms)	T_2
TR longo (> 1500 ms)	TE curto (5 a 25 ms)	DP

4.3 - Imagem Ecoplanar (EPI)

A sequência de pulso ecoplanar é uma forma extremamente rápida de aquisição de imagem, sendo possível adquirir uma imagem 2D em cerca de 20 ms. Por essa razão, constitui um papel essencial em aplicações como a lfRM, como será referido no próximo capítulo.

A diferença desta sequência para a sequência de spin eco é a forma como são aplicados os gradientes de codificação de fase e frequência, sendo esta uma sequência de eco de gradiente.

Como a aquisição dos ecos produzidos é feita dentro do tempo do FID, as imagens EPI apresentam uma ponderação baseada em T_2^* , sendo imagens bastante susceptíveis a inhomogeneidades de campo. Para a aquisição destas imagens é importante que os gradientes sejam rápidos e perfeitos para que se obtenha uma boa qualidade de imagem. [11]

CAPÍTULO 5 - IMAGEM FUNCIONAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A técnica de ressonância magnética funcional é uma técnica não invasiva, amplamente utilizada para o estudo localizado da actividade cerebral, de forma a detectar pequenas alterações hemodinâmicas localizadas em regiões envolvidas em determinadas funções cerebrais. [11,12]

Por permitir a localização de regiões do cérebro envolvidas na realização de certas tarefas, a IfRM permite auxiliar no planeamento cirúrgico e radioterapêutico de tumores cerebrais ou outras lesões, permitindo a sobreposição das imagens funcionais sobre as imagens anatómicas para evitar complicações cirúrgicas e pós-cirúrgicas, adoptando a melhor abordagem clínica possível. [13]

De entre as técnicas de IfRM utilizadas, a técnica mais adoptada actualmente baseia-se no denominado efeito BOLD³, ou dependência no nível de oxigenação do sangue. Esta técnica será abordada no subcapítulo seguinte.

5.1 - Técnica BOLD - IfRM

O método BOLD tem como fundamento o contraste obtido nas imagens, consoante o nível de oxigenação do sangue. Uma vez que o sangue é composto por hemoglobina Hb, metaloproteína responsável pelo transporte e difusão de oxigénio, são as suas variações nas propriedades magnéticas que definem o contraste das imagens. I.e., as imagens BOLD recorrem às diferenças intrínsecas entre a oxihemoglobina e desoxihemoglobina (isenta de oxigénio). Dependendo do estado de oxigenação, a hemoglobina pode ser *diamagnética* (no caso da oxihemoglobina) ou *paramagnética* (no caso da desoxihemoglobina), produzindo diferentes campos magnéticos locais. [11,14]

O processo consiste no aumento local da actividade neuronal, que acarreta um consumo de energia, ATP⁴, e desencadeia um aumento local no volume e no fluxo sanguíneo, de modo a transportar uma maior quantidade de glicose e oxigénio. Quando a oxihemoglobina liberta o oxigénio nos vasos sanguíneos, transforma-se em desoxihemoglobina, cujas propriedades paramagnéticas actuam de forma a reforçar os efeitos do campo magnético externo no local, levando a um aumento da concentração de desoxihemoglobina. O aumento do consumo de oxigénio desencadeia um aumento local no volume e no fluxo sanguíneo, havendo conseqüentemente uma diminuição dos níveis de desoxihemoglobina e na amplitude do sinal. As alterações sofridas na concentração de desoxihemoglobina durante a actividade neuronal desempenham o papel de agente de contraste endógeno, permitindo a aquisição de imagens funcionais. [10,12]

³ Do inglês *Blood Oxygenation Level Dependent*

⁴ Adenosina trifosfato

A desoxihemoglobina tem o efeito de susceptibilidade magnética em relação aos tecidos, i.e. a susceptibilidade magnética é maior nas veias e artérias do que no tecido envolvente, devido à existência de hemoglobina oxigenada. Assim, esta tem influência no contraste da imagem BOLD, tanto ao nível de T_2 como de T_2^* .

Em relação a T_2 , este aumenta com a redução do nível de desoxihemoglobina, diminuindo com a intensidade de campo na presença de gradientes de campo, devido à dinâmica de difusão. Em relação a T_2^* , os efeitos são ainda mais acentuados, sendo que a variação do campo magnético provoca uma perda no sinal T_2^* , devido ao desfaseamento do sinal. As alterações observadas no sinal dão origem à denominada resposta BOLD, sendo que a sua evolução temporal após actividade curta pode ser representada por uma função designada por função de resposta hemodinâmica, HRF⁵. [11; 15]

A HRF possui sete diferentes fases estando definida, para um voxel⁶ localizado na região onde ocorre a activação neuronal, na figura 5.1.

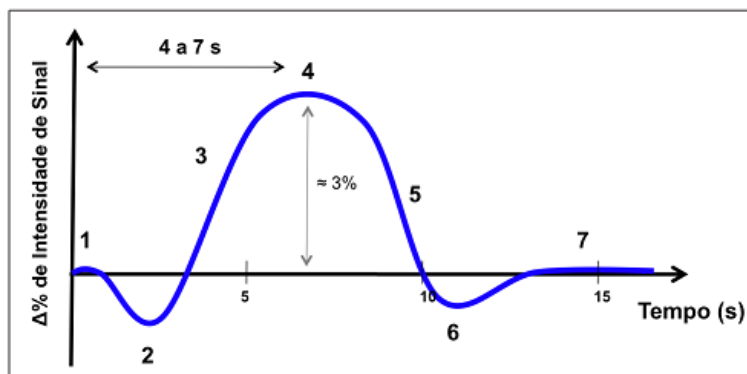


Figura 5.1 – Representação da função de resposta hemodinâmica (HRF) dividida em sete fases. 1- linha de base; 2 – queda inicial; 3- aumento do sinal BOLD; 4 – pico do sinal BOLD; 5 – redução do sinal BOLD; 6 – queda posterior; 7 – retorno à linha de base. (adapt. 11)

O início da actividade neuronal desencadeia um aumento do nível de desoxihemoglobina, diminuindo a concentração de oxihemoglobina, provocando a queda inicial da HRF (fase 2). É durante esta fase que ocorre uma diminuição do tempo de relaxação T_2^* . Uma vez que há um aumento da actividade neuronal, torna-se necessária a existência de um aumento do volume sanguíneo local, rBV⁷, e do fluxo sanguíneo local, rBF⁸, desencadeando um aumento da concentração de oxihemoglobina e uma diminuição da susceptibilidade magnética do sangue, levando a uma resposta positiva do sinal BOLD (fase 3). No final desta fase, o sinal permanece no nível de intensidade mais elevado, correspondendo ao pico da HRF (fase 4), que permanece neste nível de intensidade conforme o tempo de aplicação do estímulo. Quando o estímulo é desligado, o sinal BOLD sofre uma diminuição até um nível

⁵ Do inglês, *Hemodynamic Response Function*

⁶ Elemento tridimensional de volume

⁷ Do inglês, *regional Blood Volume*

⁸ Do inglês, *regional Blood Fluid*

negativo, traduzindo-se numa queda posterior com duração de alguns segundos, resultante do facto do fluxo sanguíneo local diminuir mais rapidamente que o volume sanguíneo local, existindo maior quantidade de desoxihemoglobina. [11]

5.1.1 – Contraste Funcional

Como referido anteriormente, a desoxihemoglobina assume um papel de agente de contraste endógeno interno, permitindo obter imagens funcionais do cérebro, com distinção entre as áreas activas e não activas. Assim, conforme o nível de concentração de desoxihemoglobina presente, a região cortical é considerada como activa, quando existe um aumento do consumo de energia, ou inactiva, de acordo com a variação de desoxihemoglobina. As regiões activas e inactivas estão representadas em mapas de activação BOLD. [16]

A figura 5.2 mostra uma representação dos dois estados, activo e em repouso, responsáveis pelo efeito BOLD.

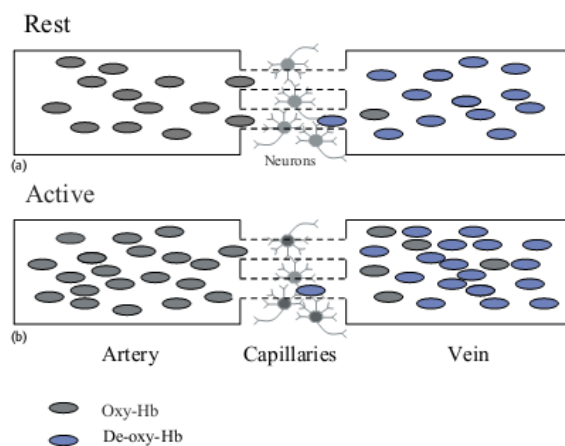


Figura 5.2 – Efeito BOLD. O fornecimento excessivo de sangue oxigenado provoca uma redução da deOxyHb na activação (b), quando comparado com o estado de repouso (a) (adap. 16)

5.1.2 – Resolução Espacial e Temporal

Em lfRM, a resolução espacial das imagens é relativamente alta, quando comparada com outras técnicas de aquisição de imagem funcional, sendo da ordem de $3 \times 3 \times 5 \text{ mm}^3$. No entanto, esta resolução espacial é baixa quando comparada com a das imagens anatómicas convencionais de RM, uma vez que esta é de cerca de 1 mm^3 . A unidade básica de amostragem para a resolução espacial é o *voxel* sendo que, quanto menor for o tamanho do *voxel*, maior será a capacidade de criar imagens de alta qualidade, com representação de estruturas mais pequenas do cérebro. [14,17]

Por sua vez, a resolução temporal em lfRM é considerada relativamente baixa, podendo distinguir eventos cerebrais separados por intervalos de tempo na ordem de alguns segundos. Esta está dependente do tempo entre a aquisição de cada imagem ou tempo de repetição TR, unidade básica de amostragem para a resolução temporal, podendo variar entre

500 ms e 4000 min, dependendo da experiência. No entanto, para melhorar a estimativa da resposta hemodinâmica, o valor de TR deve diminuir, melhorando as ilações a fazer sobre a actividade neuronal.

Para além destes factores, a resolução temporal está directamente relacionada com a resposta hemodinâmica, i.e. com as diferenças de tempo intrínsecas e com o tipo de estrutura vascular. O pico máximo da resposta hemodinâmica ocorre após 4 a 7 s, atingindo a intensidade máxima do sinal. Assim, quando os dados de IfRM são colectados, são medidas as mudanças no sistema vascular e não a actividade neuronal directa, obtendo-se uma estimativa indirecta da actividade. Em suma, a resolução temporal para este tipo de experiências é de cerca de 1 a 2 s. [17,18]

5.2 - Paradigma de Activação

O paradigma trata-se do conjunto de tarefas cognitivas executadas pelo indivíduo durante a realização do exame de RM. O tipo de paradigma mais eficiente em termos temporais é o *modelo de blocos*⁹, que separa as diferentes tarefas em intervalos de tempo, em geral, de cerca de 30 s. O paradigma mais simples é aquele que alterna entre um estado de repouso e um estado de activação, relativos ao desempenho de uma determinada actividade. [11]

Outro tipo de paradigma utilizado em estudos de IfRM é o aleatório, não apresentando uma alternância óbvia e regular. Este tipo de paradigma é o utilizado em estudos de epilepsia, por exemplo, uma vez que as crises epiléticas ocorrem sem previsão possível. Neste caso, o EEG é realizado antecipadamente ao doente, sendo utilizado como padrão para o paradigma de activação. Assim, os estados activados do paradigma corresponderão a crises epiléticas ocorridas no momento.

5.3 - Pré-Processamento das IfRM

Os dados de IfRM necessitam de sofrer um pré-processamento, antes de serem usados para análise estatística, de forma a minimizar a influência da aquisição de dados e artefactos fisiológicos, para validar os pressupostos estatísticos e padronizar as regiões cerebrais locais entre os indivíduos, atingindo uma maior validade e sensibilidade na análise de grupo.

Assim, para que a análise estatística resultante seja válida, é necessário assumir-se alguns pressupostos, tais como:

- Todos os voxels num determinado volume cerebral foram adquiridos em simultâneo;

⁹ Do inglês, *block design*.

- Cada ponto de dados numa série temporal de voxels específica consiste apenas num sinal daquele voxel, i.e. assume-se que o indivíduo não se movimentou entre as medições;

As principais etapas envolvidas no pré-processamento de IfRM são a correcção temporal dos cortes, realinhamento, co-registo das imagens funcionais e anatómicas, normalização e suavização. [14]

5.4 – Processamento Estatístico das IfRM

No processamento das imagens, os métodos utilizados procuram identificar associações entre a actividade experimental e as alterações no sinal. Existem vários métodos de processamento, sendo que os métodos utilizados no âmbito deste trabalho são o *Modelo Linear Geral* (GLM) e a *Análise de Componentes Independentes* (ICA). Actualmente, o GLM continua a ser o método mais utilizado sendo os seus resultados, por isso, usados para comparação com outros métodos. O GLM, ao contrário da ICA, é um método paramétrico, uma vez que os modelos e parâmetros da função de distribuição de probabilidade são estabelecidos *a priori*.

Existem vários *softwares* capazes de extrair informação do sinal BOLD por processamento matemático das imagens, que utilizam ambos os tipos de análise. No âmbito deste trabalho, o *software* escolhido foi o FSL, sendo um dos mais utilizados para o tratamento e análise de imagens.

5.4.1 – Modelo Linear Geral – GLM

O principal objectivo do GLM é explicar e prever a variação da série temporal de IfRM, variável dependente, em termos de uma combinação linear de funções de referência, que neste caso correspondem aos modelos das respostas de IfRM esperadas e determinadas pelo paradigma experimental, sendo que o GLM usa o mesmo modelo temporal em todos os voxels.

O conjunto de funções de referência específico forma uma matriz de plano experimental, também denominadas por modelo. O percurso temporal de uma função de referência é geralmente obtido pela convolução de um percurso temporal em blocos, tendo por base uma função de resposta hemodinâmica. Assim, o GLM ajusta o modelo aos dados, independentemente para cada voxel, associando a cada função de resposta X um coeficiente beta β , quantificando a contribuição de cada função de resposta na previsão do percurso temporal da variável dependente Y . Desta forma, o percurso temporal de um voxel Y é modelado como uma soma de funções de resposta hemodinâmicas, cada uma multiplicada pelo parâmetro β associado. Como a combinação linear não corresponde exactamente ao resultado obtido, devido às variações provocadas por ruído, é adicionado um parâmetro de erro ε ao modelo. O GLM é então dado pela equação 5.1. [19]

$$Y = X\beta + \varepsilon \quad (5.1)$$

Assim, o objectivo do GLM é extrair a HRF do sinal obtido, comparando-a com a HRF esperada, i.e. o paradigma de activação utilizado. Quanto melhor for a correlação entre a HRF do sinal e a HRF esperada, melhor serão os resultados obtidos e esperados.

5.4.2 – Análise de Componentes Independentes – ICA

A análise de componentes independentes (ICA¹⁰), foi inicialmente proposta como resolução do problema “*cocktail party*”, tratando-se de um modelo que permitia separar diferentes vozes faladas ao mesmo tempo. [13] Mais tarde, esta foi aplicada à análise de sinais físicos e biológicos provenientes de várias técnicas, como a electrocardiografia, electroencefalografia e a IfRM.

Esta técnica pode ser aplicada na análise de séries temporais de IfRM, identificar e eliminar artefactos dos sinais de EEG, podendo ser usada para estudar as descargas e crises epiléticas. [20]

5.4.2.1 – ICA como Modelo Generativo

A ICA caracteriza-se por ser um método de separação de uma mistura de sinais em componentes individuais, sendo necessário admitir que as fontes são estatisticamente independentes de momentos de ordens superiores, seguindo uma distribuição não – Gaussiana.

Este método de análise transforma a mistura de sinais de entrada, sem redução da sua dimensão inicial. No caso de se pretender alterar a sua dimensão, procede-se a um pré-processamento do sinal inicial com a análise de componentes principais (PCA¹¹). A PCA tem em atenção a variância da correlação espaço-temporal, sendo usada para variáveis com distribuição Gaussiana.

Assumindo que são observadas n misturas de sinais lineares x_1, \dots, x_n de n componentes, tem-se

$$x_i = a_{i1}s_1 + a_{i2}s_2 + \dots + a_{in}s_n; \forall i = 1, \dots, N \quad (5.2)$$

sendo:

x_i – mistura inicial de sinais; s_k – componente independente (variável aleatória)

Assim, os valores observados $x_i(t)$ resultam numa amostra das variáveis aleatórias s_k . Pode admitir-se que as variáveis de mistura x_i e os componentes independentes s_k têm média igual a zero. Porém, caso não se verifique, as variáveis observadas x_i podem ser centralizadas, subtraindo a média amostral, de forma a pôr a média a zero. Sendo x o vector dos elementos da mistura inicial de sinais x_1, \dots, x_n , s o vector dos elementos aleatórios s_1, \dots, s_n

¹⁰ Do inglês, *Independent Component Analysis*

¹¹ Do inglês, *Principal Component Analysis*

, e A a matriz de elementos a_{ij} . Todos os vectores são vectores coluna, logo x^T , ou transposta de x é um vector linha. Pela notação matricial, tem-se

$$x = As \quad (5.3)$$

sendo esta equação denominada por *modelo generativo*. Este modelo representa o vector x observado, devendo estimar-se tanto a matriz de mistura A como as fontes s . Como referido anteriormente, para que a estatística possa ser realizada, as componentes s devem assumir-se como estatisticamente independentes e com distribuição não – Gaussiana. Desta forma, depois de estimada a matriz A , é possível calcular a matriz inversa, W , sendo necessário que o número de misturas observadas i seja suficientemente grande como o número de componentes estimadas n , i.e. $i \geq n$. Assim, é possível obter as componentes independentes, dadas por:

$$s = Wx \quad (5.4)$$

A estimativa da matriz A é feita considerando uma combinação linear de x_i , demonstrada por $y = w^T x$, sendo w um vector que reconstrói cada um dos componentes independentes, existindo outras formas adequadas para estimar w .

Como incertezas na estimativa das componentes independentes, pode salientar-se: a impossibilidade de determinação das variâncias das componentes independentes, não sendo possível determinar o sinal das mesmas, bem como a impossibilidade de determinação da ordem das componentes independentes. [21]

5.4.2.2 – ICA na Análise de Sinais de EEG-lfRM

De entre as possíveis aplicações da ICA, a análise de sinais de EEG-lfRM de doentes com epilepsia tem representado uma aplicação com grandes possibilidades de sucesso. Nestes casos, a ICA permite identificar a actividade contínua da resposta BOLD existente nas séries temporais de lfRM relativas às descargas epileptiformes. Uma vez que o sinal BOLD apresenta uma grande variabilidade, torna-se desnecessário o recurso a hipóteses *a priori*, permitindo a identificação de uma grande proporção das variações deste sinal. Sendo as séries temporais representadas como um conjunto de componentes independentes, a ICA permite separar as fontes neurológicas dos artefactos. O facto de não ser necessária uma hipótese *a priori* e do número de componentes independentes obtido ser elevado, a interpretação dos resultados é algo complicado. Assim, para contornar estas questões, são propostos alguns métodos, tais como a técnica de caracterização automática, a qual diminui o número de componentes independentes significativas que carecem de interpretação. [22]

Assim, a ICA pode ser aplicada ao EEG/lfRM, para identificação de regiões com alterações de efeitos hemodinâmicos relacionados com as descargas epilépticas interictais, bem como descargas intermitentes rítmicas em diferentes tipos de epilepsia. [20]

5.5 - Vantagens e Limitações da IfRM

Como referido anteriormente, a técnica de IfRM apresenta inúmeras aplicações. Numa pesquisa das publicações efectuadas ao longo dos anos, é possível fazer a seguinte estatística: cerca de 43% dos artigos publicados abordam a localização funcional e/ou anatomia cognitiva associada a alguma tarefa cognitiva ou estímulo, que permitem construir mapas estatísticos paramétricos de alterações nas respostas hemodinâmicas de cada região do cérebro; 22% trata-se de artigos que estudam propriedades fisiológicas de diferentes estruturas cerebrais; 8% são artigos relacionados com neuropsicologia; 5% são sobre as propriedades do sinal de RM; os artigos restantes estão relacionados com diversos tópicos, como plasticidade, acção farmacológica, procedimentos experimentais e métodos de análise. [9]

Para além das várias aplicações, as principais vantagens que a IfRM apresenta estão presentes na tabela 3.

Tabela 3 - Principais vantagens da IfRM (adap. 9,23)

Vantagens da técnica de IfRM
Alta resolução espacial (da ordem de 3-6 milímetros)
Possibilidade de obtenção de imagens funcionais em poucos segundos, enquanto o paciente realiza a sequências de tarefas ou está sujeito a um determinado estímulo
Capacidade de apresentar as áreas cerebrais envolvidas na realização de determinadas tarefas específicas
Técnica não invasiva, que não envolve riscos de radiação associados, como a TC ¹²

Em relação às desvantagens da IfRM, podem referir-se as seguintes (tabela 4):

Tabela 4 - Principais desvantagens da técnica de IfRM (adap. 9,23)

Desvantagens da técnica de IfRM
Resolução temporal relativamente baixa, quando comparada com a de outras técnicas, como a EEG
Os mapas de IfRM produzidos não são criados em tempo real, tratando-se de representações estatísticas da actividade hemodinâmica do cérebro, em média, ao longo de um intervalo de tempo em relação à escala de processamento mental
Apresenta uma sensibilidade de cerca de 10 ⁻³ mol/L a 10 ⁻⁵ mol/L o que, comparando com outros tipos de imagem, pode ser bastante limitado, estando relacionado com a diferença entre os átomos no estado de energia mais alto e os átomos no estado de energia mais baixo ser muito pequena.
Técnica um pouco dispendiosa, devido ao preço dos equipamentos de RM

¹² Tomografia Computorizada

CAPÍTULO 6 - ELECTROENCEFALOGRAFIA

A técnica de electroencefalografia permite a medição de actividade eléctrica do córtex humano, de forma não invasiva, registando os sinais captados pelos eléctrodos colocados na superfície do escalpe ou, por vezes, no córtex cerebral. O resultado deste registo dá origem ao Electroencefalograma (EEG), representando a soma do sinal eléctrico de um determinado número de neurónios. Assim, a electroencefalografia mede as diferenças de potencial existentes entre as várias regiões do cérebro, permitindo o diagnóstico de doenças associadas ao sistema nervoso central (SNC).

O primeiro registo da actividade eléctrica do cérebro foi adquirido por Richard Caton, em 1875, através de uma sonda de campo magnético aplicada sobre a superfície de cérebros expostos de animais de pequeno porte. No entanto, só em 1924, Hans Berger conseguiu adquirir o primeiro electroencefalograma, existindo enormes avanços e desenvolvimentos tecnológicos relativos a esta e outras técnicas de medição da actividade eléctrica cerebral. [24,25]

6.1 - Origem do Sinal de EEG

Os eléctrodos utilizados no EEG são colocados no escalpe, sendo dispersos por toda a superfície, seguindo uma distribuição *standard*, sistema internacional 10-20. Esta técnica utiliza um número um pouco reduzido de eléctrodos, fornecendo uma resolução espacial relativamente baixa (da ordem de centímetros). No entanto, o EEG apresenta uma elevada resolução temporal, permitindo a medição de actividades eléctricas na ordem de milissegundos.

Devido à distância entre os eléctrodos colocados à superfície do escalpe e os neurónios, e à alta resistividade eléctrica da cabeça, apenas populações elevadas de neurónios são capazes de gerar potenciais eléctricos suficientemente intensos para serem detectados pelo EEG. Uma vez que os potenciais de acção apresentam uma duração curta (cerca de 1-2 ms), conclui-se que os potenciais pós-sinápticos são os geradores dos potenciais eléctricos registados pelo EEG.

Assim, a obtenção do EEG baseia-se na amplificação dos potenciais eléctricos captados na superfície do escalpe através de circuitos amplificadores de corrente eléctrica – amplificadores diferenciais. Estes amplificadores diferenciais permitem amplificar as diferenças de potencial provenientes de dois pontos do escalpe e, utilizando um conversor analógico-digital, obter-se uma representação digital do sinal amplificado, necessária para uma análise clínica.

A este sinal digital do EEG, são aplicados dois filtros, um passa-alto, para filtrar os ruídos associados ao movimento e aos sinais electro-galvânicos, e um filtro passa-baixo, associado aos sinais electro-miográficos, ruído de alta frequência. Para eliminar as

interferências da alimentação no sinal, recorre-se normalmente a um filtro passa-banda, para eliminar o ruído do sinal de entrada de cerca de 50 Hz (em geral). [24,25]

6.2 - Registo do EEG

Quando existem áreas corticais simultaneamente activas, o EEG regista as diferenças de potencial, em função do tempo, geradas entre eléctrodos posicionados à superfície do escalpe. Em geral, esses eléctrodos são colocados à superfície do escalpe, segundo o sistema internacional 10-20. O posicionamento dos eléctrodos é feito pela localização da divisão de uma linha entre *inion*¹³ e *nasion*¹⁴, e uma outra linha entre dois pontos imaginários pré-auriculares esquerdo e direito, seguindo-se intervalos de 10% ou 20% do comprimento original, atribuindo a cada eléctrodo uma designação. A figura 6.1 mostra uma representação da localização dos eléctrodos.

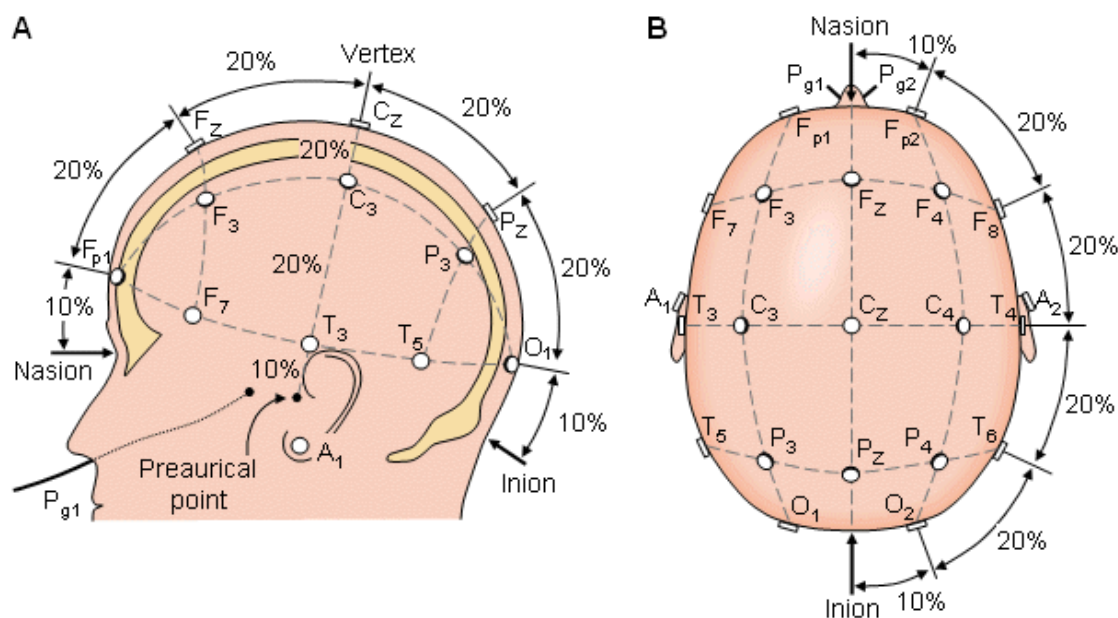


Figura 6.1 – Representação da colocação dos eléctrodos sobre a superfície do escalpe – Sistema Internacional 10-20 (adapt.26)

Hoje em dia, os equipamentos de aquisição de EEG fazem o registo do sinal de forma discreta, possuem uma taxa de amostragem que varia entre 100 Hz e 1 kHz e armazenam imediatamente o sinal amplificado. [24,25]

6.3 - Vantagens e Limitações do EEG

Outro tipo de limitações baseia-se na insuficiência na aquisição de informação acerca das funções cognitivas cerebrais, permitindo apenas o registo das diferenças de potencial eléctrico entre diferentes pontos da superfície. A resolução espacial também é insuficiente, uma vez que o número de eléctrodos colocados é limitado e, por mais eléctrodos que se

¹³ Ponto de referência localizado na base do crânio, atrás da cabeça.

¹⁴ Ponto de referência localizado no topo do nariz entre as sobrancelhas.

pudessem utilizar, não se conseguiria colocar uma quantidade suficientemente próxima das faces internas e inferiores dos hemisférios cerebrais. Existem, também, algumas limitações técnicas ao nível das várias camadas constituintes da cabeça, afectando a condutividade eléctrica dos tecidos. Por fim, a análise dos sinais eléctricos também não está totalmente esclarecida, uma vez que existem ainda algumas dificuldades em compreender algumas variações de sinal.

Como vantagens, o EEG é uma técnica não invasiva e com uma resolução temporal alta, apesar das limitações temporais, quando comparada com a IfRM. Trata-se, também, de uma técnica bastante útil para validação de diagnósticos de algumas doenças, como alguns tipos de epilepsia, chegando mesmo a níveis de especificidade de 78-98%, dependendo dos estudos. Como se trata de uma técnica pouco sensível, a existência de falsos positivos é muito reduzida, pelo que a probabilidade de confirmação do diagnóstico é elevada. No entanto, a falta de sensibilidade pode ser prejudicial, uma vez que podem surgir muitos falsos negativos. [12,24]

Conclui-se que, como qualquer técnica de imagem médica, apresenta vantagens e limitações. Porém, o recurso a técnicas multimodais surge como uma abordagem inovadora, permitindo a combinação de várias técnicas. Um bom exemplo da combinação de duas técnicas é a EEG-IfRM, como será descrito no capítulo seguinte.

CAPÍTULO 7 - AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA DE EEG - IfRM

Nos últimos anos, têm sido cada vez mais utilizadas as técnicas multimodais, que conciliam técnicas diferentes, com o objectivo de melhorar os resultados obtidos e melhorar a informação adquirida acerca das funções cerebrais. Uma das combinações com melhores resultados é EEG-IfRM, uma vez que associa a alta resolução temporal dos sinais bioeléctricos obtidos no EEG, com a elevada resolução espacial proveniente da IfRM.

Uma das aplicações possíveis da técnica de EEG-IfRM é utilizar a informação obtida de uma técnica na outra técnica, e.g. utilizar a informação temporal adquirida no sinal de EEG para construção do modelo de IfRM. Esta abordagem será a utilizada no decorrer da dissertação de mestrado.

7.1 - Relação entre o Sinal de EEG e IfRM

A associação de duas técnicas funcionais exige que exista uma relação directa, relativamente ao fenómeno fisiológico existente entre os sinais. No caso do cérebro, e uma vez que o EEG se correlaciona com o potencial de campo local, vários estudos têm demonstrado uma correlação linear entre a resposta hemodinâmica, proveniente da IfRM, e esse potencial de campo local, permitindo obter um maior nível de informação funcional cerebral.

Enquanto, o sinal de EEG está directamente relacionado com o processamento neuronal, as respostas de IfRM surgem após mudanças posteriores nos níveis de oxigenação do sangue, como se observa na figura 7.1.

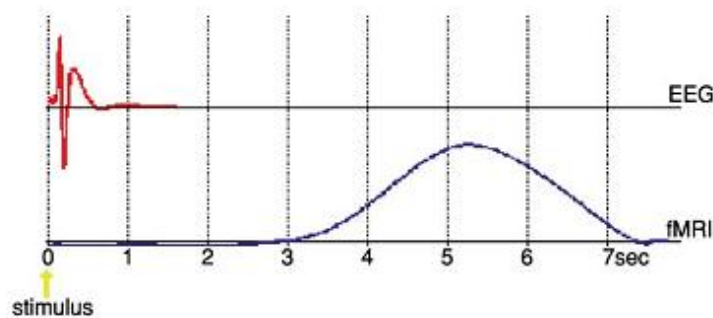


Figura 7.1 - Temporização relativa da resposta de EEG e RMf após o estímulo. A resposta do EEG ocorre cerca de 1s após o estímulo, enquanto a resposta de RMf demora cerca de 2-3s a subir, atingindo um máximo cerca de 5-6 s após o estímulo. (adap.27)

Existem, ainda, outras diferenças importantes relevantes para a combinação dos dois tipos de sinal. No caso do EEG, é necessário que as fontes estejam localizadas em estruturas cerebrais que podem gerar potenciais de campo local, para que as respostas neuronais possam ser gravadas. As estruturas do cérebro que contribuem de forma significativa para a detecção do sinal de EEG apresentam uma organização laminar, como o neocórtex, ao contrário das estruturas com organização radial ou não-colunar, como o tálamo, que têm uma

probabilidade mais baixa de contribuição significativa para o EEG, mesmo quando são registados grandes potenciais de campo locais.

Por outro lado, os sinais de lfRM não estão directamente dependentes da organização laminar ou radial das estruturas neuronais, estando mais relacionados com a estrutura vascular adjacente. Assim, é importante que todos estes aspectos sejam incorporados num modelo biofísico mais detalhado. [27]

Actualmente, e de uma forma geral, a principal aplicação clínica da técnica de EEG-lfRM é a avaliação de eventos neuropatológicos relacionados com a epilepsia, surgindo como uma ferramenta de extrema importância no auxílio do diagnóstico da patologia. Assim, e uma vez que a actividade interictal constitui um aspecto essencial na avaliação pré-cirúrgica, o EEG fornece a alta resolução temporal necessária para detectar as descargas epileptiformes e a lfRM permite localizar a zona epileptogénica, com a sua alta resolução espacial.

7.2 - Procedimento para a aquisição simultânea EEG/lfRM

A aquisição do EEG e da lfRM é realizada através da colocação de uma touca de eléctrodos na superfície do escalpe, compatível para a utilização simultânea no interior do equipamento de RM, e dois eléctrodos na superfície do peito (electrocardiograma), com uma determinada frequência de amostragem. No âmbito deste trabalho, o sistema comercial usado para a aquisição simultânea EEG/lfRM foi o *Maglink System for NEuroscan, El Paso, TX, USA*, certificado para a utilização simultânea no interior do equipamento de RM.

Para esta aquisição, é também utilizado um filtro passa-baixo com uma frequência de cerca de 70Hz e eléctrodos de AgCl, ligados ao amplificador, localizado no exterior da sala de aquisição, através de fios condutores de fibra de carbono. A passagem para o exterior da sala é feita por um filtro de radiofrequências colocado no painel de interface entre a sala de aquisição e a sala de controlo. Assim, ao iniciar a aquisição das lfRM, o registo da actividade neuronal pelo EEG é efectuado em simultâneo, obtendo-se no final o registo electroencefalográfico correspondente às imagens funcionais adquiridas.

CAPÍTULO 8 - METODOLOGIA EXPERIMENTAL

Neste capítulo é feita a descrição dos casos clínicos, i.e. a apresentação das características dos pacientes com epilepsia, assim como a explicação do procedimento e dos parâmetros de aquisição dos dois exames utilizados, EEG e IfRM. É, também, referido o método de processamento realizado no *software* FSL dos dados obtidos.

8.1 - Casos Clínicos

Neste projecto, a metodologia foi aplicada a seis pacientes com epilepsia refractária à medicação e com uma actividade paroxística singular localmente estável e recorrente. Estes foram seleccionados de um grupo de pacientes da Clínica de Ressonância Magnética de Caselas. Tanto a execução do estudo como a sua apresentação foram aprovados pelos pacientes e/ou pelos seus tutores (no caso de serem menores de idade).

Na tabela seguinte apresentam-se alguns dos dados clínicos de cada caso de estudo, relevantes para a realização do estudo.

Tabela 5 - Informação Clínica dos Casos de Estudo

Paciente	Diagnóstico	Lesão (RM)
MC	Epilepsia Frontal	Lesão Frontal inf. esq.
GM	Epilepsia Occipital	Sem lesão
LR	Epilepsia Parietal	Sem lesão
IL	Epilepsia Occipital	Lesão Occipital esq.
FF	Epilepsia Parietal	Lesão pré – rolândica esq.
AP	Atrofia Frontal	Lesão frontal

Antecedendo a aquisição simultânea de EEG/IfRM, cada doente foi submetido a um EEG de alta resolução. Foi, ainda, adquirida uma imagem de RM ponderada em T_1 , de cada caso de estudo, para permitir a identificação de lesões nas estruturas anatómicas do cérebro, bem como auxiliar no processamento dos dados obtidos com as duas técnicas.

8.2 - Aquisição Simultânea EEG/IfRM

A aquisição do EEG e da IfRM foi realizada em 2007, sendo os dados tratados neste trabalho desse ano. Assim, o procedimento da aquisição apresentado abaixo foi o utilizado nessa altura, tendo sido descrito na tese do antigo aluno de Engenharia Biomédica, Henrique Fernandes. Este permitiu a sua utilização no contexto deste trabalho.

Em relação ao EEG de alta resolução, este foi obtido com o recurso a uma touca (Easycap) com eléctrodos de AgCl e a um digitalizador electromagnético *PATRIOT* (Polhemus, Colchester), que auxilia no posicionamento correcto dos eléctrodos. O EEG foi realizado com 64 canais, com frequência de aquisição de 256Hz, sendo utilizados dois filtros, um passa-baixo a 70Hz e um passa-alto a 0.5Hz, com um tempo de aquisição de cerca de duas horas. Uma vez que este permite mapear a actividade epiléptica espacial do escalpe, o neurofisiologista clínico – Dr. Alberto Leal – procedeu à identificação de um paroxismo relevante para a caracterização da actividade interictal de cada paciente.

Após a realização do EEG, os pacientes foram submetidos a uma aquisição simultânea de EEG e IfRM, com uma duração de uma hora aproximadamente, sendo utilizado o sistema comercial *Maglink System for NEuroscan, El Paso, TX, USA*, certificado para a utilização simultânea no interior do equipamento de RM.

Foi colocada, em cada paciente, uma touca com 37 canais na superfície do escalpe, compatível com a utilização simultânea no interior do equipamento de RM, e dois na superfície do peito (electrocardiograma), à frequência de amostragem de 1000Hz. Foi, também, utilizado um filtro passa-baixo de 70Hz e eléctrodos de AgCl, ligados ao amplificador por fios condutores de fibra de carbono, localizado no exterior da sala de aquisição, sendo a sua passagem realizada por um filtro de radiofrequências colocado no painel de interface entre as duas salas.

Para remover os artefactos provocados pela variação de gradientes e pelo campo magnético do equipamento de RM, artefactos inerentes a este tipo de aquisição, recorreu-se ao software *Scan 4.3.3 (Neuroscan)*, que permite remover o ruído adicional.

Após a correcção do EEG, obtém-se o paradigma de activação necessário para o exame de IfRM. O Dr. Alberto Leal identificou os paroxismos associados à actividade epiléptica e, no momento onde se registou um aumento da actividade neuronal (activação) associou-se o valor 1, e aos períodos de inactivação associou-se o valor 0, criando uma sequência representativa da actividade paroxística.

As imagens funcionais foram adquiridas com um equipamento de 1.5T *GE CVi/NVi* com recurso a sequências de aquisição EPI de eco de gradiente. Estas sequências de aquisição foram repetidas várias vezes para cada caso, obtendo-se vários conjuntos de imagens funcionais cerebrais. Neste trabalho, as sequências foram adquiridas em blocos que variam entre 300 e 346 segundos, variando para cada caso.

Para além destas sequências, foi também adquirida uma sequência de aquisição rápida – SPGR¹⁵ –, resultando num exame anatómico de alta resolução, ponderado em T_1 , que permite evidenciar com maior detalhe a região anatómica com aumento e diminuição de actividade neuronal.

¹⁵ Do inglês, *Spoiled Gradient Recovery*

As imagens funcionais de todos os pacientes têm um campo de visão de 24x24 cm², matriz de aquisição de 64x64 e pulso de RF de 90°. A resolução espacial também possui o mesmo valor para cada caso (3.75 mm) e nenhuma delas apresenta espaçamento entre cortes. Relativamente às imagens anatómicas, a matriz de aquisição é de 256x256 e o pulso de RF de 20°. A tabela 6 apresenta os restantes parâmetros de aquisição relativos a cada paciente, tanto na aquisição de imagens anatómicas como funcionais.

Tabela 6 - Parâmetros de aquisição utilizados nos exames funcionais e anatómicas

Paciente	FF	LR	MC	IL	GM	AP
Imagens Funcionais						
Nº Sequências	4	4	4	5	4	6
Nº Volumes/sequência	140	140	100	150	100	150
Nº Cortes/volume	26	26	16	24	16	24
TR (ms)	2475	2475	3000	2275	3000	2275
TE (ms)	50	50	50	50	30	50
Imagens Anatómicas						
TR (ms)	9.2	9.2	275 ¹⁶	9.2	7.2	9.2
TE (ms)	4	4	2	4	3	4

8.3 - Processamento de Dados

O processamento e conversão dos dados obtidos foram compostos por várias etapas, havendo necessidade de recorrer a diferentes *softwares* de imagem. Todo o tratamento e análise dos dados foram realizados em várias fases, para que fosse possível obter os melhores resultados.

Inicialmente, foi necessário converter o formato das imagens, de forma a possibilitar a sua análise. Assim, as imagens iniciais que estavam em DICOM (.dcm) foram convertidas para NIfTI (.nii). Para isso, foi necessário recorrer a dois *softwares*, o *DicomBrowser 1.5.2* e o *dcm2nii*.

O *dcm2nii* é um programa que permite converter um conjunto de imagens DICOM para um único ficheiro NIfTI. No entanto, neste trabalho não foi possível utilizar somente este programa para conversão das imagens, uma vez que estas foram adquiridas num equipamento diferente dos utilizados actualmente. Actualmente, a aquisição das imagens é feita de uma forma sequencial, i.e. todas as imagens são armazenadas num só ficheiro, enquanto os equipamentos anteriores armazenavam as imagens em ficheiros com capacidade para 999 imagens. O ficheiro inicial continha (1000 - *n*) imagens, sendo *n* o número de cortes por

¹⁶ Este valor demonstra que este exame teve problemas na sua aquisição, pelo que não deverá ser utilizada a sua imagem anatómica.

volume, referentes a cada caso. As restantes imagens eram armazenadas em ficheiros com capacidade de 999 imagens.

Desta forma, para ser possível juntar todas as imagens referentes à mesma sequência, tornou-se necessário alterar alguns parâmetros do *Header*¹⁷. O *DicomBrowser 1.5.2* trata-se de um programa com capacidade de aceder ao *Header* das imagens e alterar os parâmetros pretendidos. Neste caso, foi necessário alterar o parâmetro *Image Number*¹⁸, *Series Number*¹⁹ e *Series Instance UID*²⁰, para que as imagens fossem reconhecidas pelo *dcm2nii* como uma única sequência. Este procedimento tem o objectivo de fazer uma abordagem de análise múltipla das várias sequências em simultâneo.

A análise e processamento da informação de IfRM foram efectuados no programa FSL, mais propriamente com o recurso às ferramentas de análise FEAT e MELODIC ICA. Estes têm como objectivo, em cada caso, reconhecer as regiões cerebrais com actividade epiléptica, recorrendo ao paradigma de activação. Alguns dos parâmetros utilizados em cada uma das análises foram os mesmos para todos os casos, existindo alguns parâmetros com diferente valor.

Relativamente ao FEAT, foram usados os seguintes parâmetros para a análise: correcção de movimento MCFLIRT, correcção temporal das sequências EPI “*Regular up*”, uma vez que os cortes foram adquiridos numa ordem crescente, remoção de estruturas não cerebrais com a opção BET, alisamento da resolução espacial por aplicação do *kernel* Gaussiano de largura a meia altura de 5.2 mm, aplicação de um filtro temporal passa-alto, execução de uma análise das séries temporais através do FILM com correcção local de auto correlação, um valor de significância P de 0.05, variando o *thresholding* dos *clusters* com um *Z-threshold* entre 2.0 e 2.6. Em relação ao modelo linear geral, a forma básica utilizada é o paradigma de activação adquirido com o EEG.

Na análise MELODIC ICA, para além dos parâmetros referidos anteriormente para o FEAT, dos quais se exclui a execução da análise pelo FILM e o valor do *thresholding* dos *clusters*, foram também utilizados os seguintes parâmetros: estimativa automática do número de componentes dos dados, análise ICA de sessão única, que executa uma análise 2D padrão a cada um dos ficheiros de entrada, variação do *threshold* dos mapas de componentes independentes entre 0.5 e 0.9, e a geração de um ficheiro de *output* com todos os resultados estatísticos.

Os parâmetros que diferem entre cada caso, quer na análise FEAT quer na MELODIC ICA, podem ser consultados na tabela 7.

¹⁷ Trata-se da parte que contém as informações suplementares de uma imagem, sendo colocado no início do bloco de dados onde estão armazenados

¹⁸ Número da Imagem

¹⁹ Número da Série

²⁰ Identificador único de instância da série

Tabela 7 - Parâmetros usados no pré-processamento no FEAT e MELODIC ICA

Paciente	FF	LR	MC	IL	GM	AP
Total de volumes	280	560	400	150	100	750
Volumes apagados	3	0	3	0	3	0
TR (s)	2.475	2.475	3.0	2.275	3.0	2.275
Modelo Linear Geral ²¹						
Função de convolução (HRF)	Gamma	GBF ²⁵	Gamma	Gamma	Gamma	GBF ²²
Fase (s)	0	0	0	3	0	0
Largura a meia altura "Stddev" (s)/Número	3	3	3	1	3	3
Atraso Médio (s)/Janela (s)	8	15	7	5	5	15

Finalmente, a última fase passa pela comparação dos resultados obtidos com cada uma das análises, com o objectivo de determinar as regiões que apresentam respostas BOLD mais evidentes em cada uma das análises, bem como obter as representações gráficas do EEG nas representações gráficas obtidas com a ICA.

É importante referir que, ao contrário do que seria teoricamente esperado, não foi possível fazer a junção de todas as sequências de um mesmo paciente, uma vez que não apresentam uniformidade de resultados. Assim, em certos casos, não foi possível realizar as análises sobre o ficheiro correspondente a todas as sequências, optando-se por utilizar apenas a sequência cujos resultados se aproximam mais do esperado.

8.4 - Visualização dos Resultados do Pós - Processamento

Tanto o processamento do FEAT como o do MELODIC ICA geram vários ficheiros, relativos aos resultados produzidos pelo tratamento da informação IfRM.

Para a validação destes resultados, deve ter-se em atenção a região onde é esperada a activação, bem como a relação entre o sinal da informação da IfRM e a convolução entre a função de convolução utilizada e o paradigma de activação, devendo existir uma boa correlação para um bom aproveitamento da informação IfRM. O programa *MRICron* foi utilizado para representação e visualização dos cortes cerebrais e das activações obtidas estatisticamente com os dois métodos.

Uma nota a salientar em ambas as análises foi a opção tomada em relação ao registo com as imagens de alta resolução com ponderação em T_1 , o qual não foi realizado, uma vez que o tempo de processamento aumentava significativamente, não se tratando de um factor importante neste tipo de estudo. Assim, o registo das imagens foi feito recorrendo ao modelo padrão disponibilizado no programa.

²¹ Do inglês, *General Linear Model*

²² Do inglês, *Gamma basis functions*

CAPÍTULO 9 - APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

Neste capítulo, serão apresentados os resultados obtidos com a metodologia adoptada anteriormente para processamento e análise dos dados resultantes da aquisição simultânea EEG/IfRM.

A apresentação dos resultados será dividida em três partes. Inicialmente, serão apresentados os resultados relativos à IfRM com a aplicação do paradigma de activação, proveniente do EEG. Os resultados tratam-se de sequências de cortes com a representação das activaões, relativas a cada caso de estudo. Na segunda parte são apresentadas as sequências com os mesmos cortes das sequências anteriores, com as activaões obtidas estatisticamente com a análise ICA. Para finalizar, os resultados sofrerão uma abordagem comparativa, com o intuito de validar uma possível concordância entre os resultados, de forma a gerar uma ideia consistente e válida acerca do recurso à análise ICA.

9.1 - Resultados obtidos a partir dos dados de EEG/IfRM

Dos vários resultados obtidos, foram adoptados aqueles que contêm informação mais relevante e concordante com os dados clínicos, não sendo considerados os restantes que apresentem activaões fora da região de interesse. As imagens seguintes representam, para cada caso de estudo, a sequência de cortes que apresenta maior conformidade com o diagnóstico, com representação das activaões adquiridas, bem como o padrão gráfico obtido.

9.1.1 - Paciente I: FF

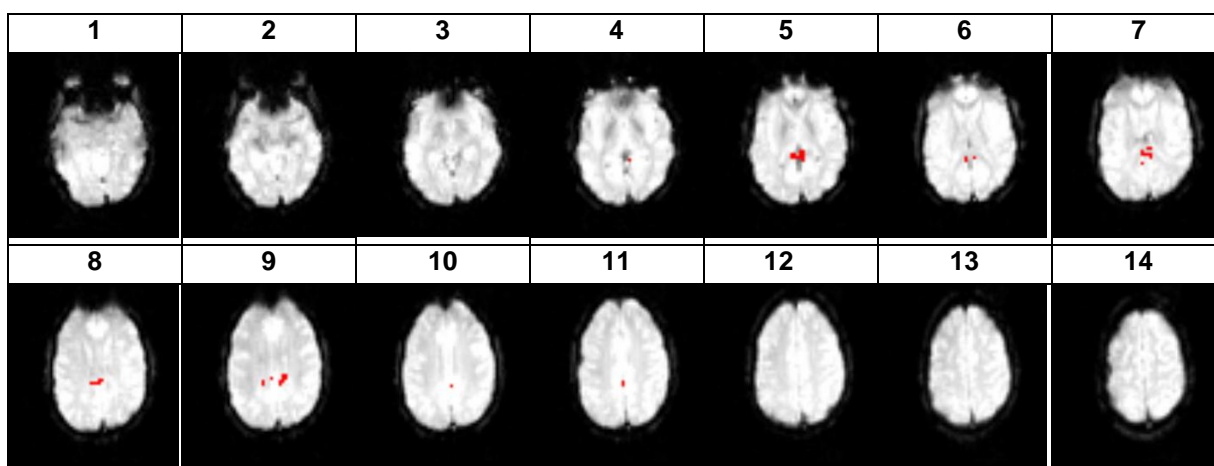


Figura 9.1 - Sequência de cortes axiais com representação das activaões obtidas pela análise estatística GLM do paciente FF (região a vermelho)

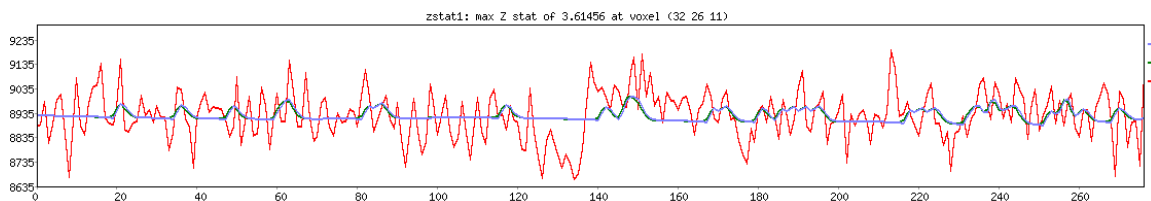


Figura 9.2 – Representação gráfica dos dados do FEAT e da HRF do paciente FF. A representação gráfica ilustra a correlação existente entre o sinal da informação lfRM (a vermelho) com a convolução entre o paradigma de activação (EEG) e a função de resposta hemodinâmica escolhida (a azul).

9.1.2 – Paciente II: LR

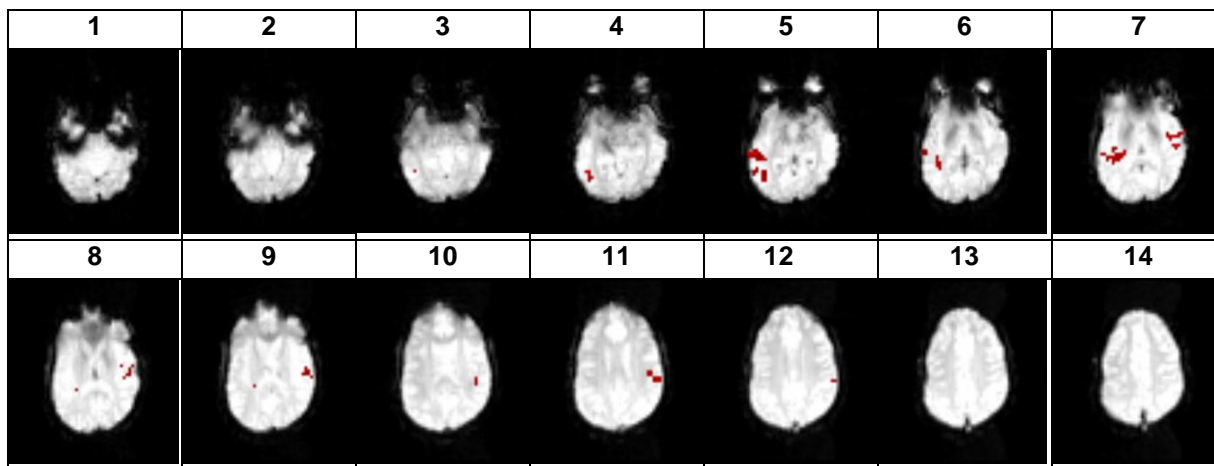


Figura 9.3 - Sequência de cortes axiais com representação das activações obtidas pela análise estatística GLM do paciente LR (região a vermelho)

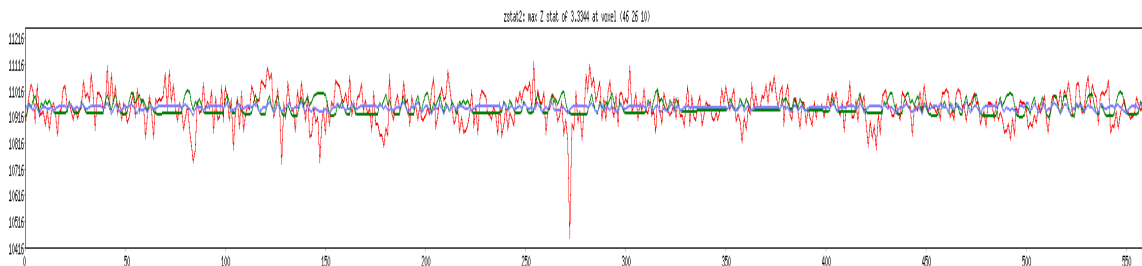


Figura 9.4 – Representação gráfica dos dados do FEAT e da HRF do paciente LR. A representação gráfica ilustra a correlação existente entre o sinal da informação lfRM (a vermelho) com a convolução entre o paradigma de activação (EEG) e a função de resposta hemodinâmica escolhida (a azul).

9.1.3 – Paciente III: MC

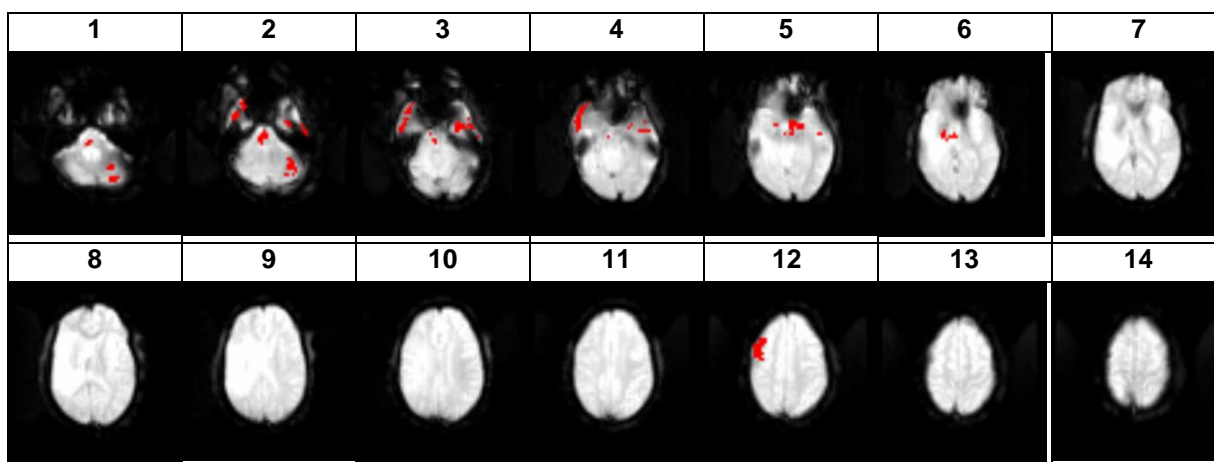


Figura 9.5 - Sequência de cortes axiais com representação das activações obtidas pela análise estatística GLM do paciente MC (região a vermelho)

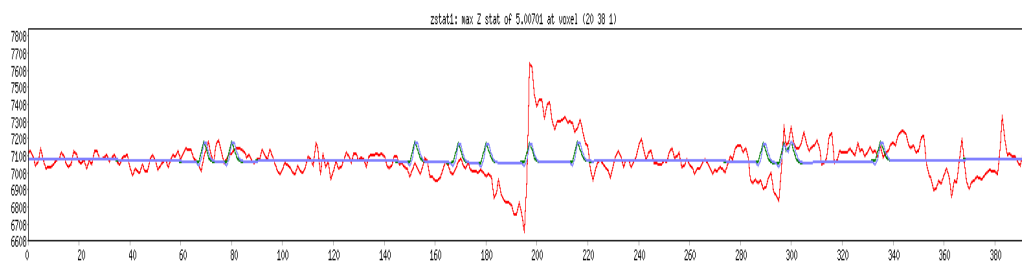


Figura 9.6 – Representação gráfica dos dados do FEAT e da HRF do paciente MC A representação gráfica ilustra a correlação existente entre o sinal da informação lFRM (a vermelho) com a convolução entre o paradigma de activação (EEG) e a função de resposta hemodinâmica escolhida (a azul).

9.1.4 – Paciente IV: IL

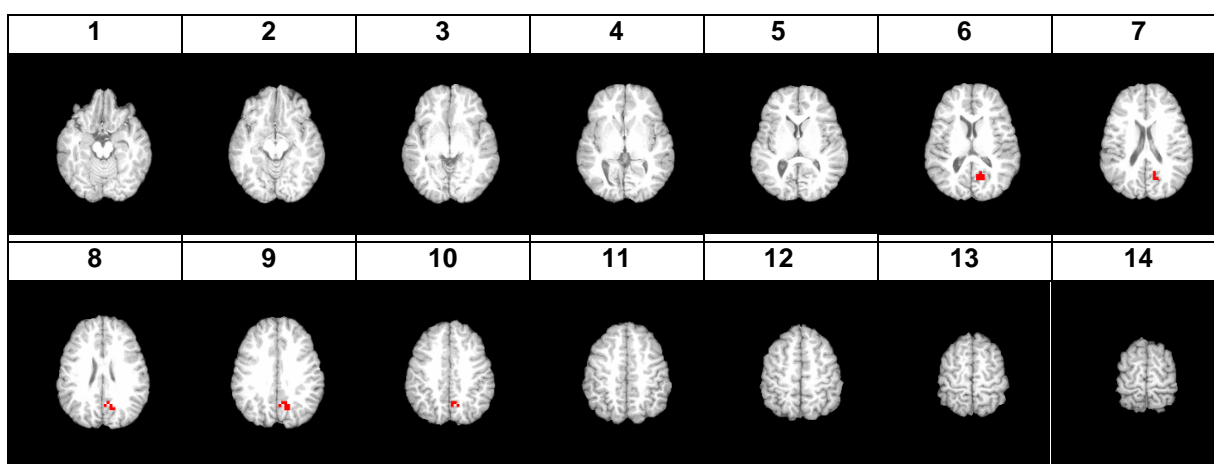


Figura 9.7 - Sequência de cortes axiais com representação das activações obtidas pela análise estatística GLM do paciente IL (região a vermelho)

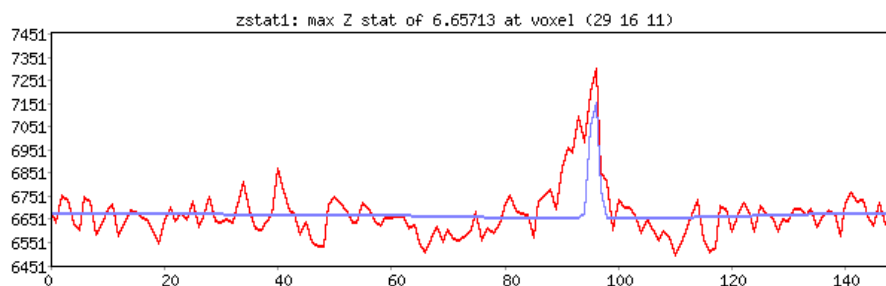


Figura 9.8 – Representação gráfica dos dados do FEAT e da HRF do paciente IL. A representação gráfica ilustra a correlação existente entre o sinal da informação lfRM (a vermelho) com a convolução entre o paradigma de activação (EEG) e a função de resposta hemodinâmica escolhida (a azul).

9.1.5 – Paciente V: GM

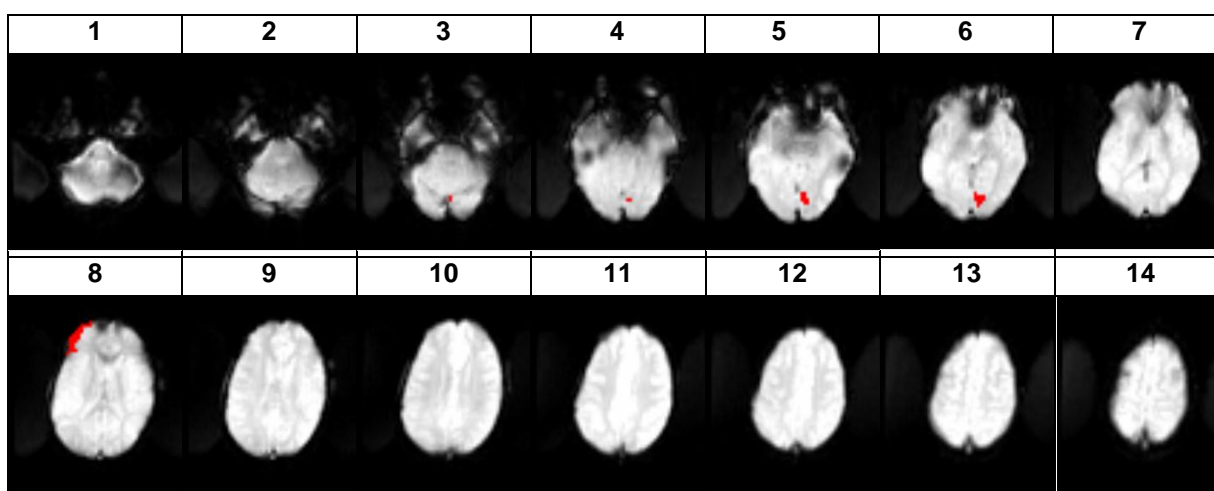


Figura 9.9 - Sequência de cortes axiais com representação das activações obtidas pela análise estatística GLM do paciente GM (região a vermelho)

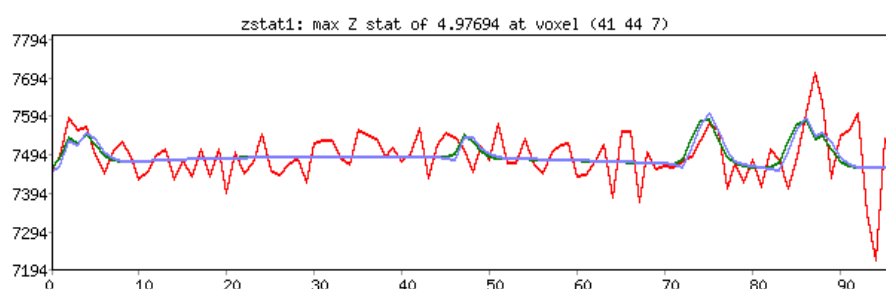


Figura 9.10 – Representação gráfica dos dados do FEAT e da HRF do paciente GM. A representação gráfica ilustra a correlação existente entre o sinal da informação lfRM (a vermelho) com a convolução entre o paradigma de activação (EEG) e a função de resposta hemodinâmica escolhida (a azul).

9.1.6 – Paciente VI: AP

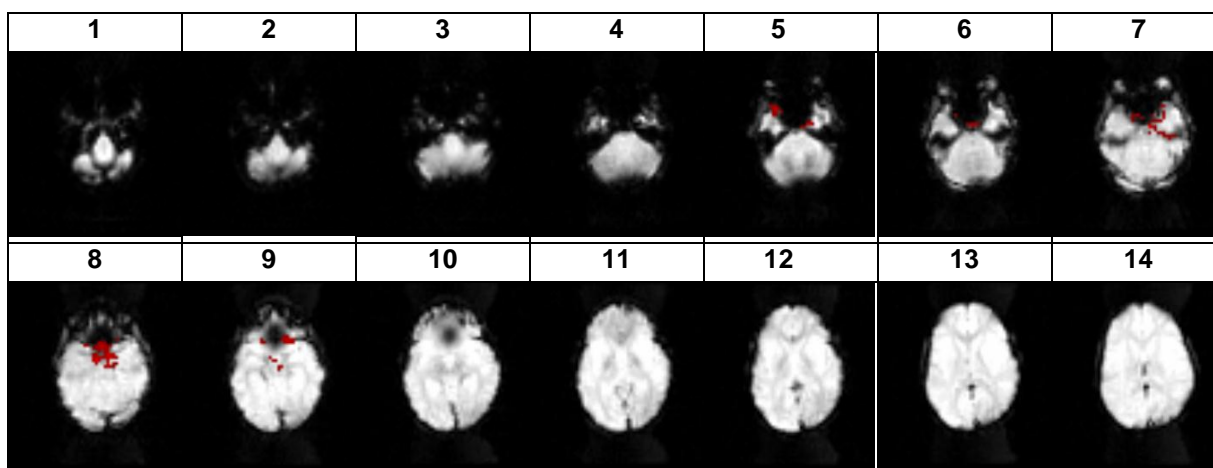


Figura 9.11 - Sequência de cortes axiais com representação das activações obtidas pela análise estatística GLM do paciente AP (região a vermelho)

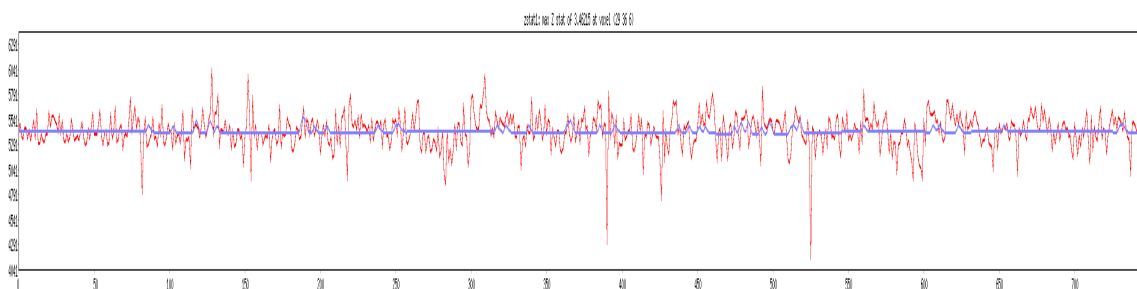


Figura 9.12 – Representação gráfica dos dados do FEAT e da HRF do paciente AP. A representação gráfica ilustra a correlação existente entre o sinal da informação IfRM (a vermelho) com a convolução entre o paradigma de activação (EEG) e a função de resposta hemodinâmica escolhida (a azul).

9.2 – Resultados obtidos pela análise estatística ICA

A execução da ICA, sobre os dados de cada um dos pacientes, resulta num conjunto de resultados - componentes independentes. De entre todos os resultados obtidos para cada caso, foi seleccionada a sequência de cortes que apresenta maior conformidade, tanto com o diagnóstico do paciente como com os resultados obtidos anteriormente, uma vez que, na fase seguinte, será feita uma análise comparativa dos resultados.

Inicialmente, são apresentados oito exemplos de sequências de cortes referentes a oito componentes independentes de um mesmo paciente e, posteriormente, a sequência de cortes relativa à componente que apresenta maior concordância com os dados clínicos e com os dados obtidos com o método GLM. É também apresentada uma pequena amostra do padrão gráfico obtido para a componente independente mais significativa, estando a totalidade de cada um dos padrões em anexo.

9.2.1 - Paciente I: FF

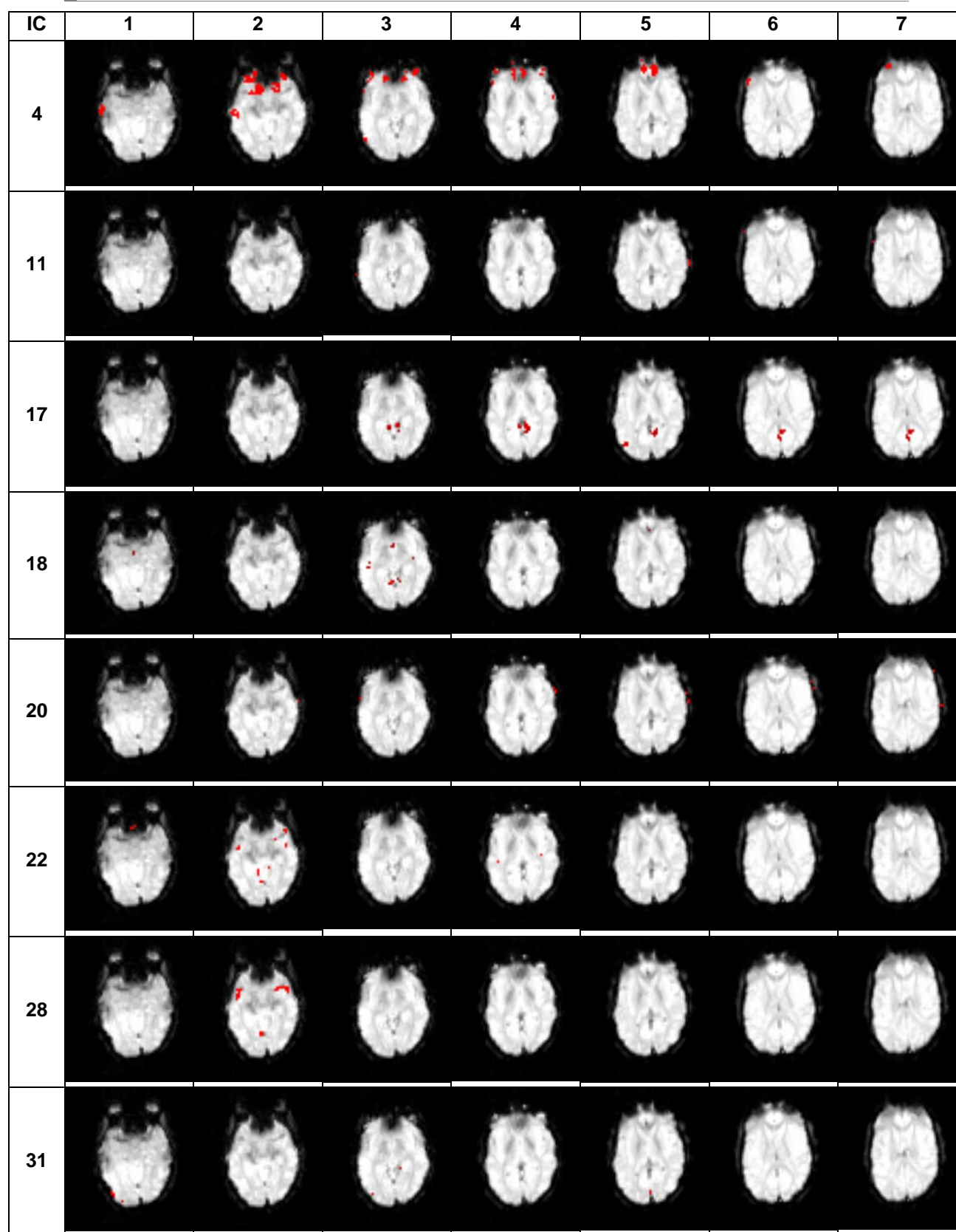


Figura 9.13 - Exemplos de uma sequência de cortes axiais de componentes independentes com representação das activações obtidas pela análise estatística ICA do paciente FF (região a vermelho)

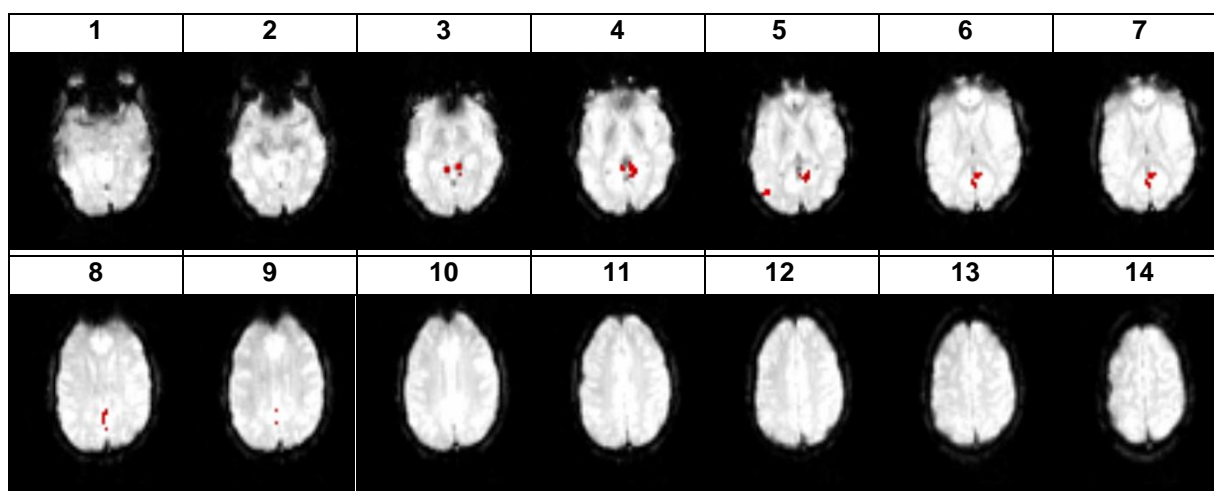


Figura 9.14- Sequência de cortes axiais com representação das ativações obtidas pela análise estatística ICA do paciente FF (região a vermelho)

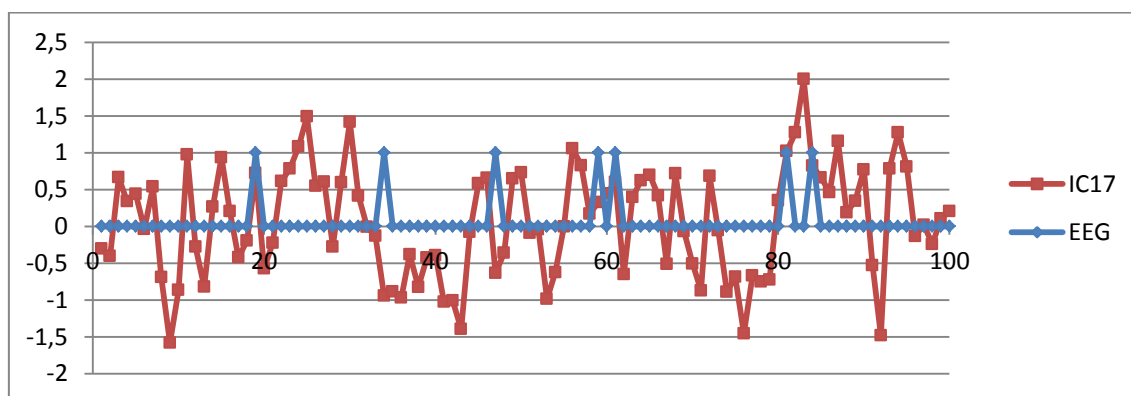


Figura 9.15- Amostra da representação gráfica dos dados do ICA relativos à IC 17 do paciente FF

- Número de componentes independentes estimados: **36**

9.2.2 - Paciente II: LR

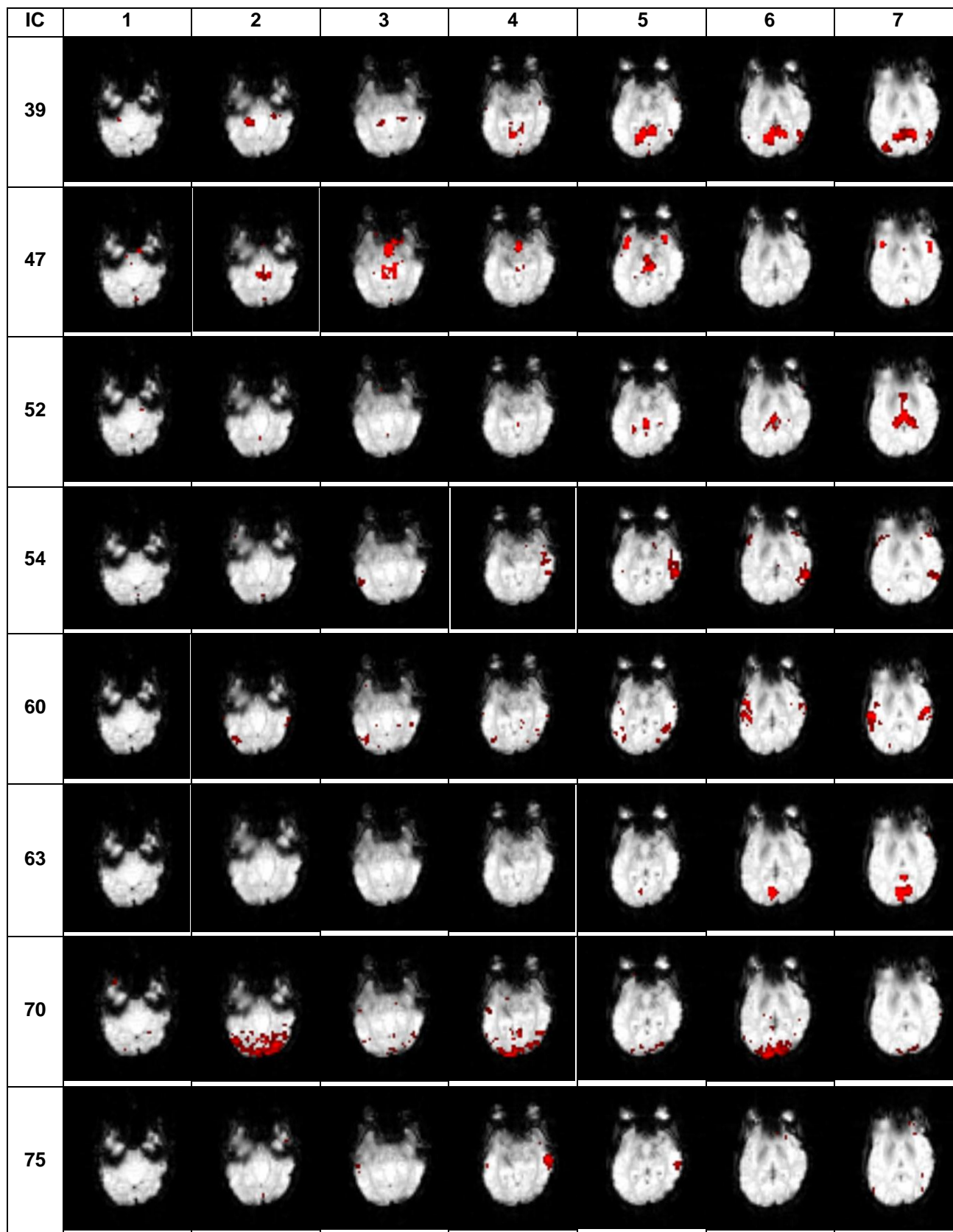


Figura 9.16 - Exemplos de uma sequência de cortes axiais de componentes independentes com representação das activaões obtidas pela análise estatística ICA do paciente LR (região a vermelho)

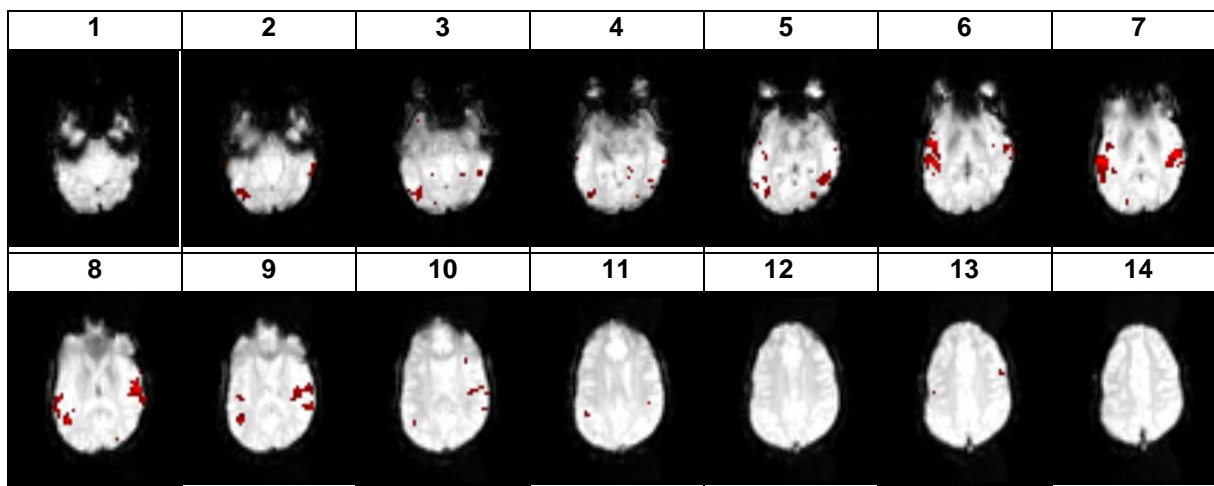


Figura 9.17 - Sequência de cortes axiais com representação das activações obtidas pela análise estatística ICA do paciente LR (região a vermelho)

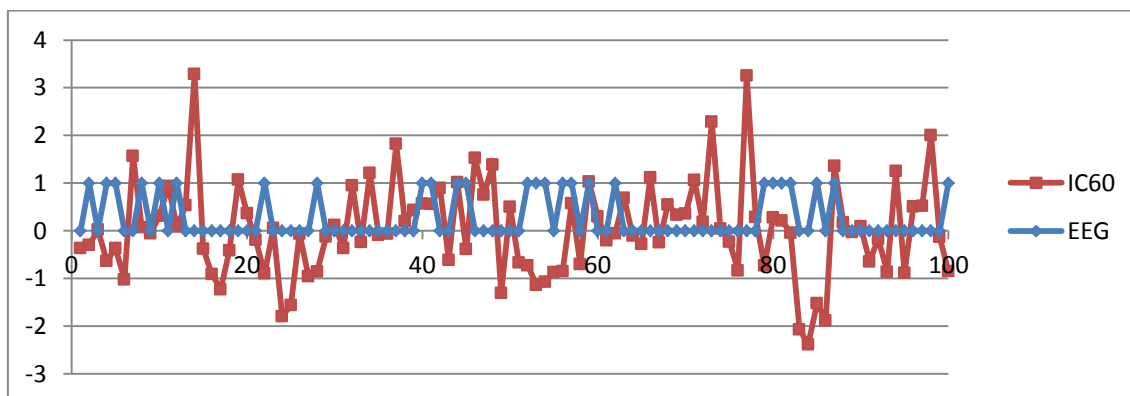


Figura 9.18 – Amostra da representação gráfica dos dados do ICA relativos à IC 60 do paciente LR

- Número de componentes independentes estimados: 121

9.2.3 – Paciente III: MC

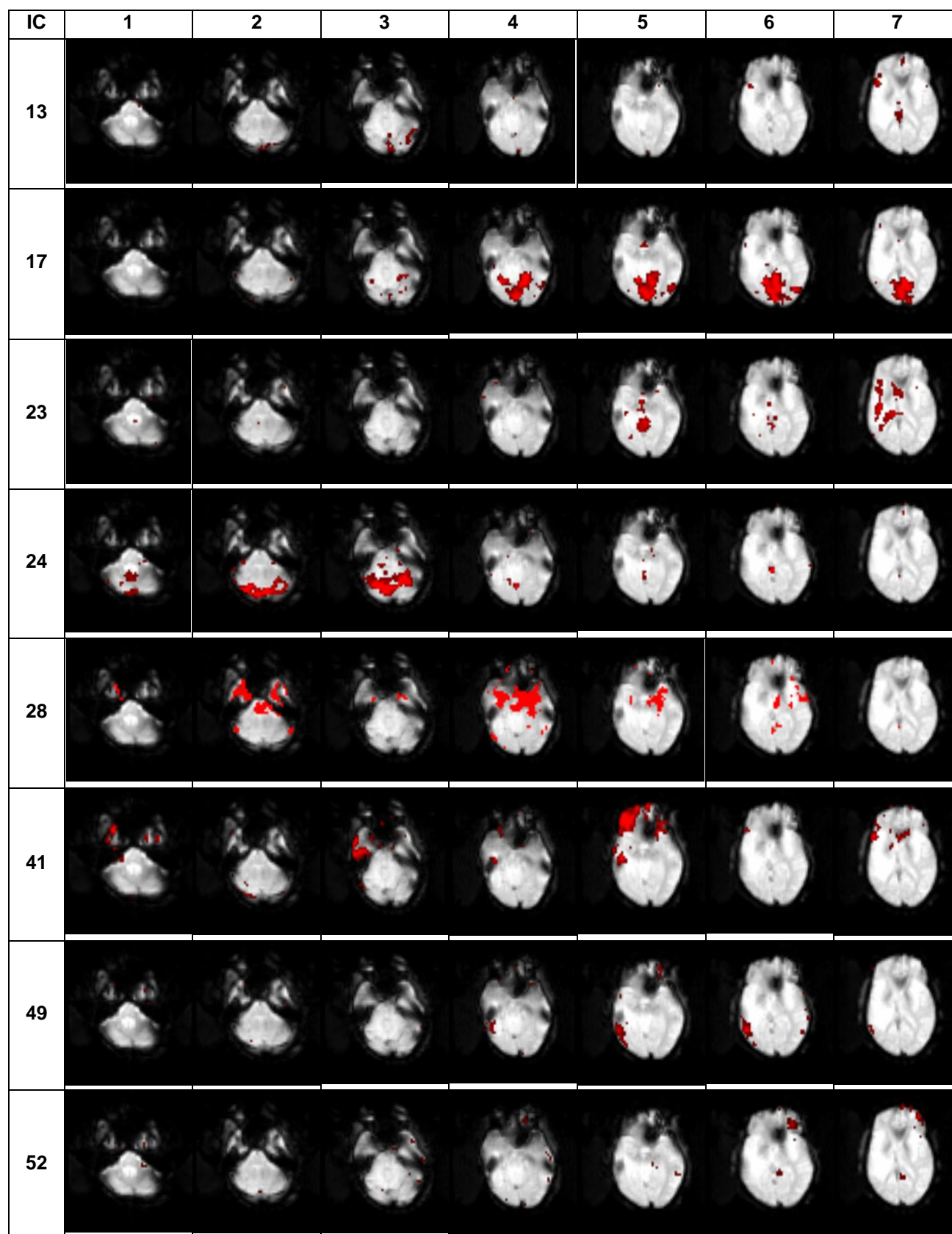


Figura 9.19- Exemplos de uma sequência de cortes axiais de componentes independentes com representação das ativações obtidas pela análise estatística ICA do paciente MC (região a vermelho)

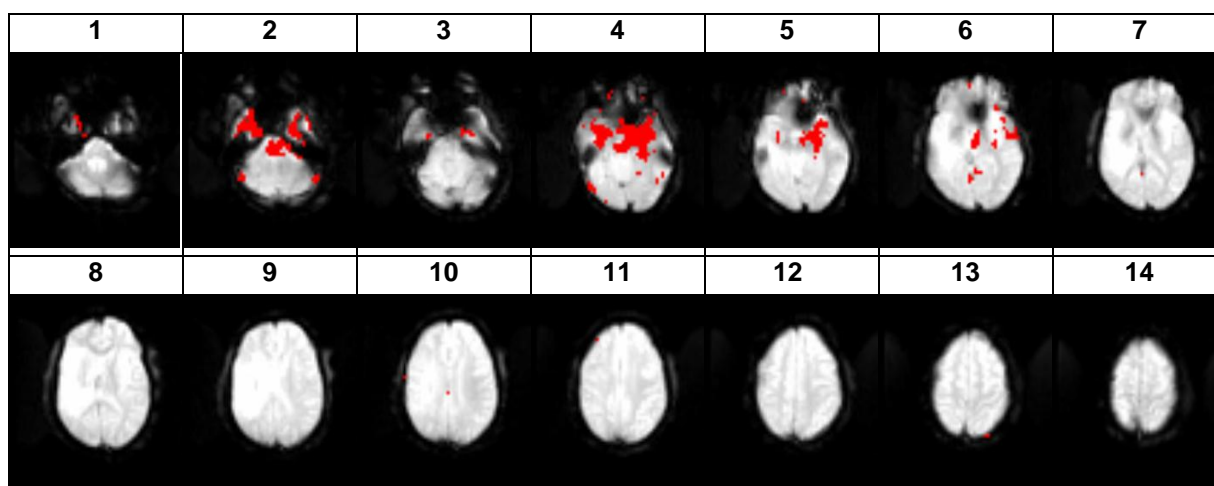


Figura 9.20 - Sequência de cortes axiais com representação das activações obtidas pela análise estatística ICA do paciente MC (região a vermelho)

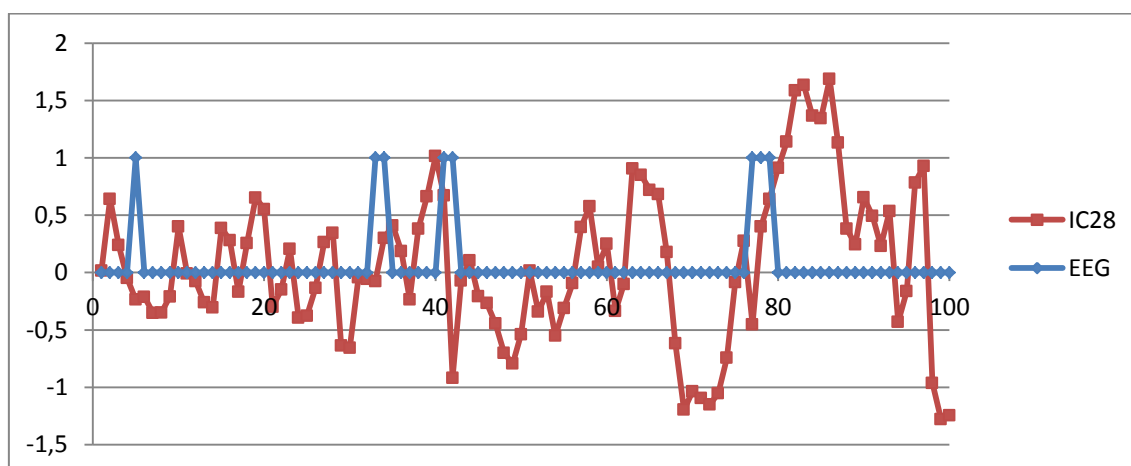


Figura 9.21 – Amostra da representação gráfica dos dados do ICA relativos à IC28 do paciente MC

- Número de componentes independentes estimados: 72

9.2.4 – Paciente IV: IL

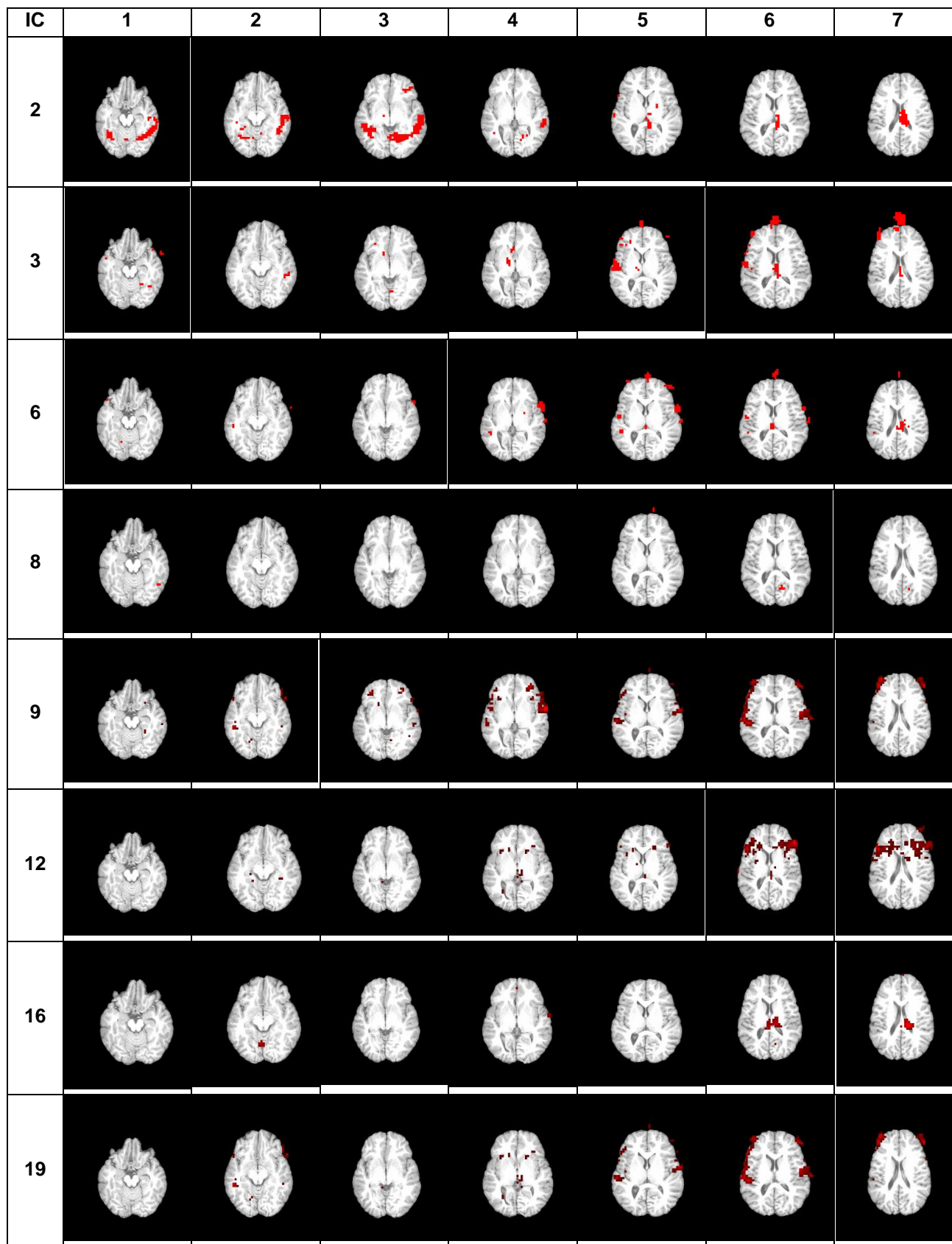


Figura 9.22- Exemplos de uma seqüência de cortes axiais de componentes independentes com representação das activações obtidas pela análise estatística ICA do paciente IL (região a vermelho)

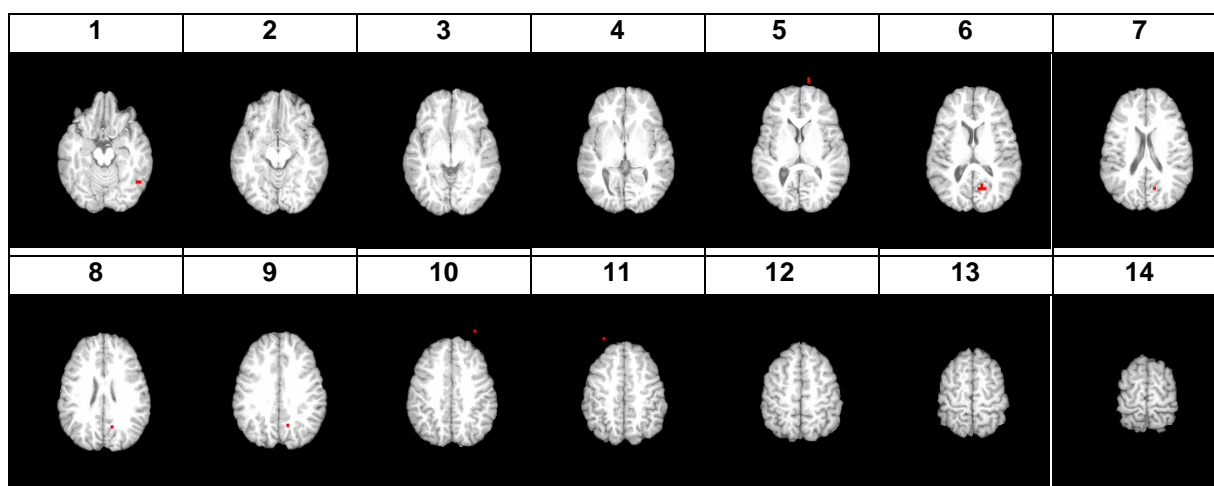


Figura 9.23 - Sequência de cortes axiais com representação das activações obtidas pela análise estatística ICA do paciente IL (região a vermelho)

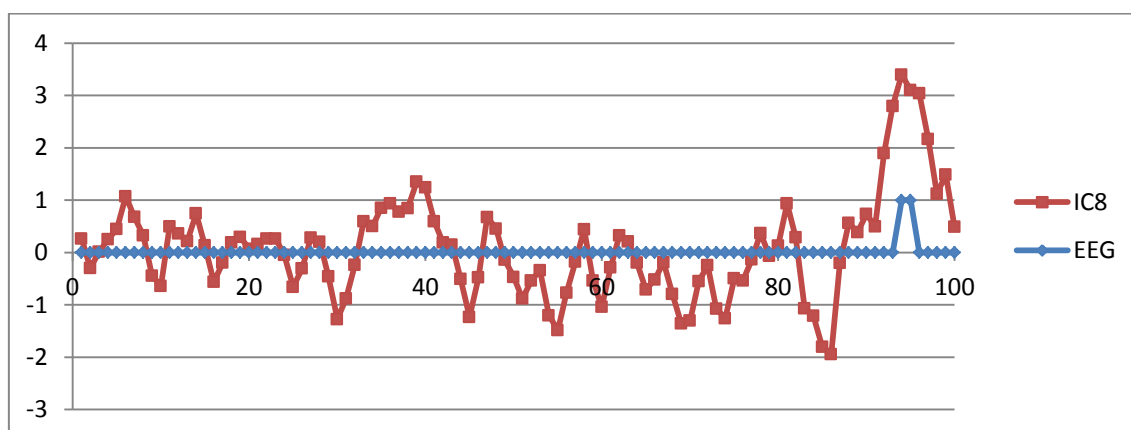


Figura 9.24 – Amostra da representação gráfica dos dados do ICA relativos à IC8 do paciente IL

- Número de componentes independentes estimados: 31

9.2.5 – Paciente V: GM

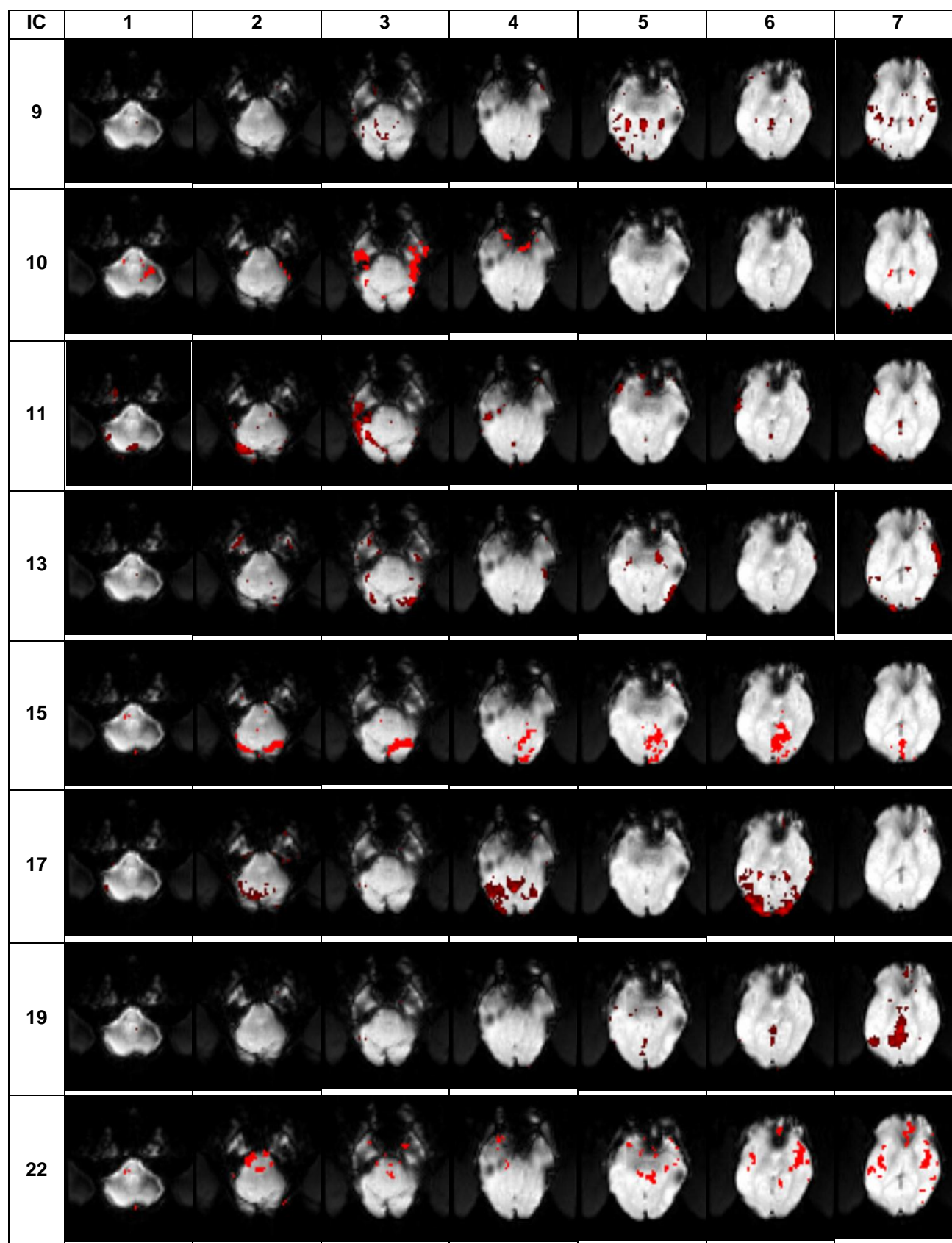


Figura 9.25- Exemplos de uma seqüência de cortes axiais de componentes independentes com representação das ativações obtidas pela análise estatística ICA do paciente GM (região a vermelho)

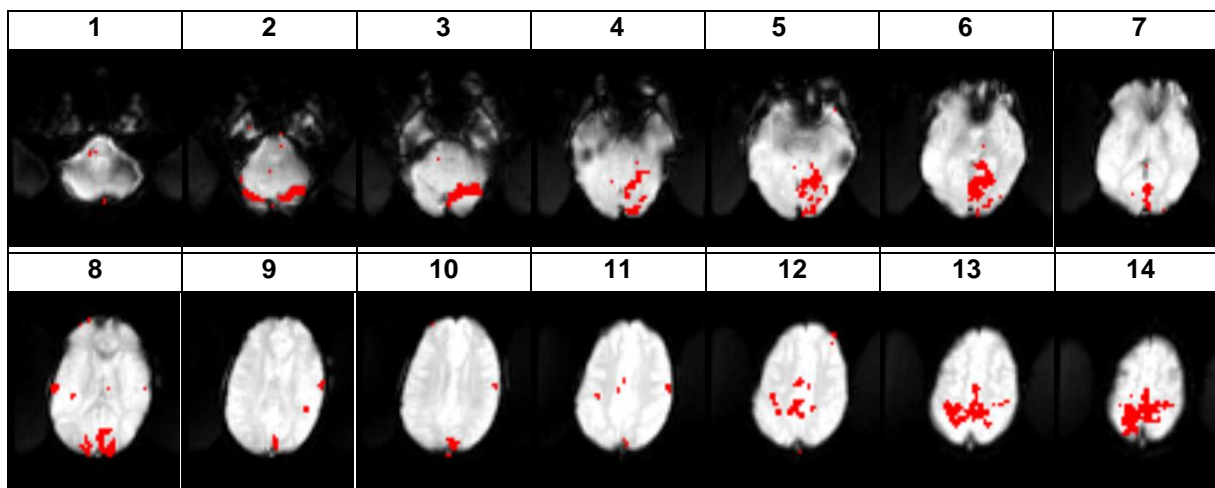


Figura 9.26 - Sequência de cortes axiais com representação das ativações obtidas pela análise estatística ICA do paciente GM (região a vermelho)

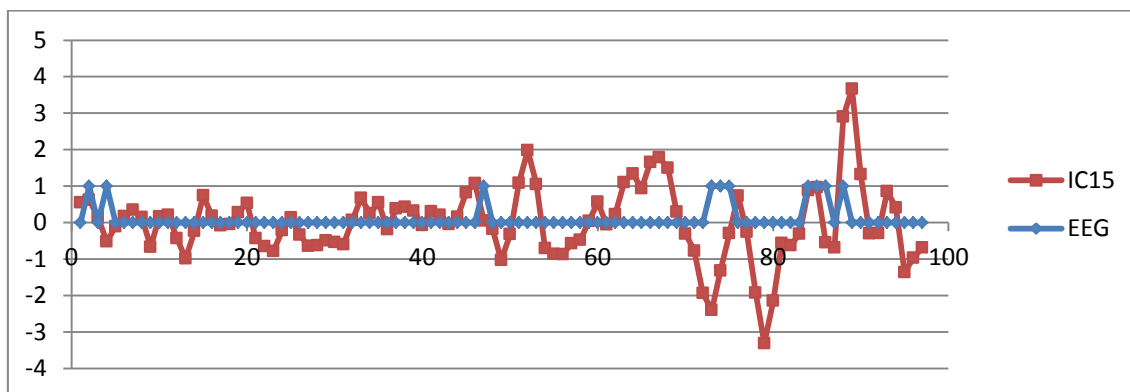


Figura 9.27 – Amostra da representação gráfica dos dados do ICA relativos à IC15 do paciente GM

- Número de componentes independentes estimados: 26

9.2.6 – Paciente VI: AP

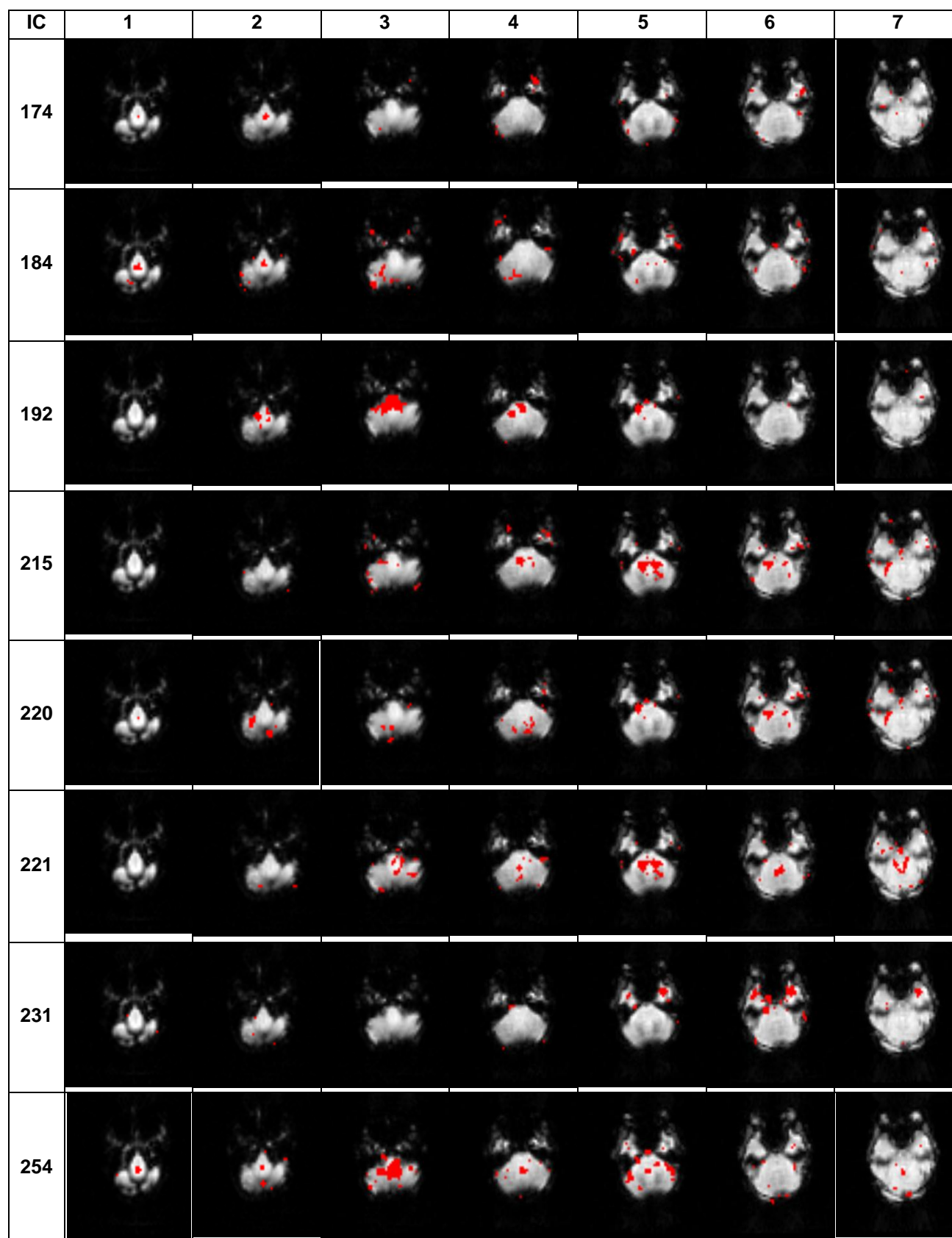


Figura 9.28- Exemplos de uma seqüência de cortes axiais de componentes independentes com representação das ativações obtidas pela análise estatística ICA do paciente AP (região a vermelho)

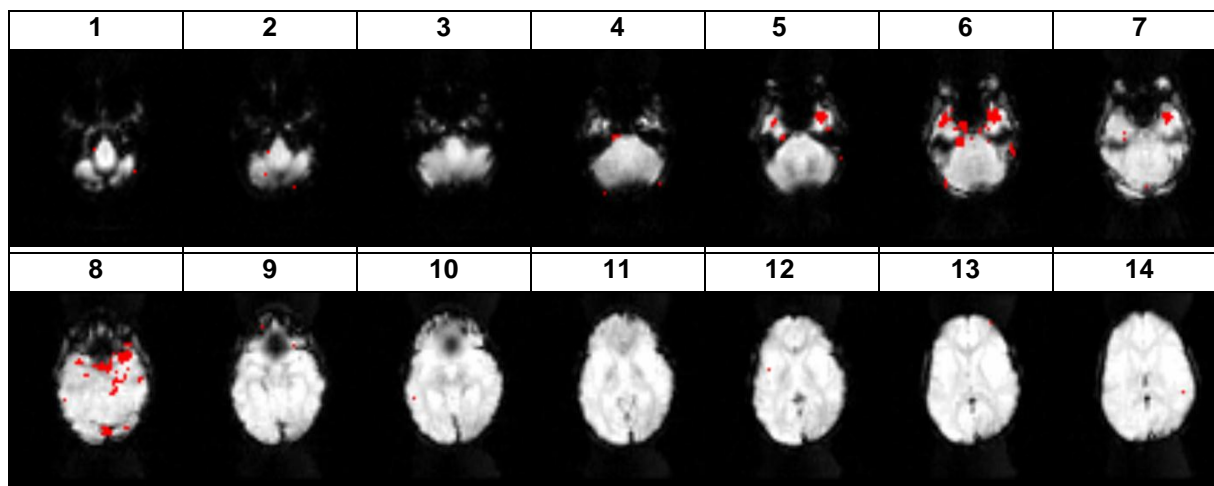


Figura 9.29 - Sequência de cortes axiais com representação das ativações obtidas pela análise estatística ICA do paciente AP (região a vermelho)

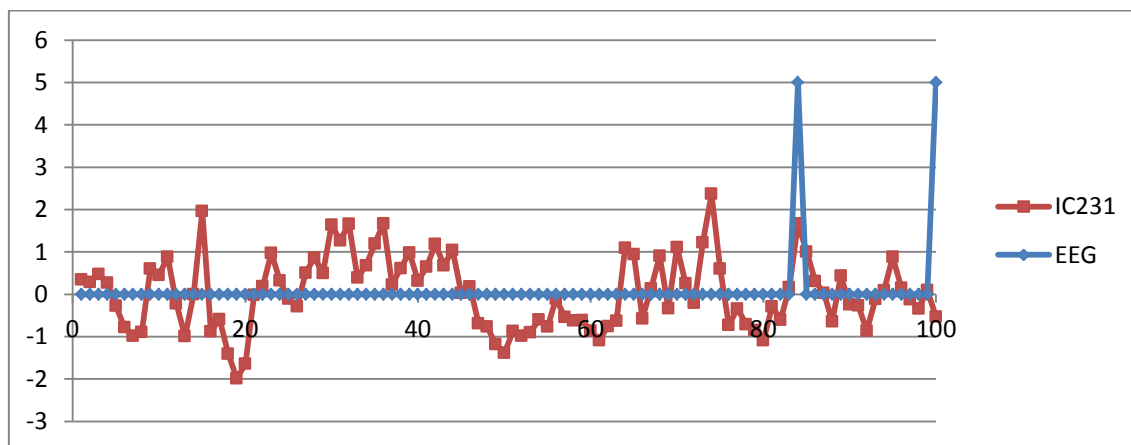


Figura 9.30 – Amostra da representação gráfica dos dados do ICA relativos à IC231 do paciente AP

- Número de componentes independentes estimados: 288

9.3 - Abordagem comparativa entre resultados

Depois de apresentados os resultados relativos a cada um dos métodos, procedeu-se à comparação entre os mesmos. Assim, os resultados obtidos com o método GLM serão agrupados com os respectivos resultados obtidos pela análise estatística ICA, de forma a obter uma relação de semelhança entre eles, para que seja possível identificar uma relação entre estes dois métodos de análise.

As figuras seguintes representam as duas sequências de cortes, apresentadas anteriormente, referentes a cada um dos pacientes. Encontram-se as regiões de activação mais significativas e que estão de acordo com o diagnóstico, e as quais se encontram presentes em ambos os cortes.

9.3.1 – Paciente I: FF

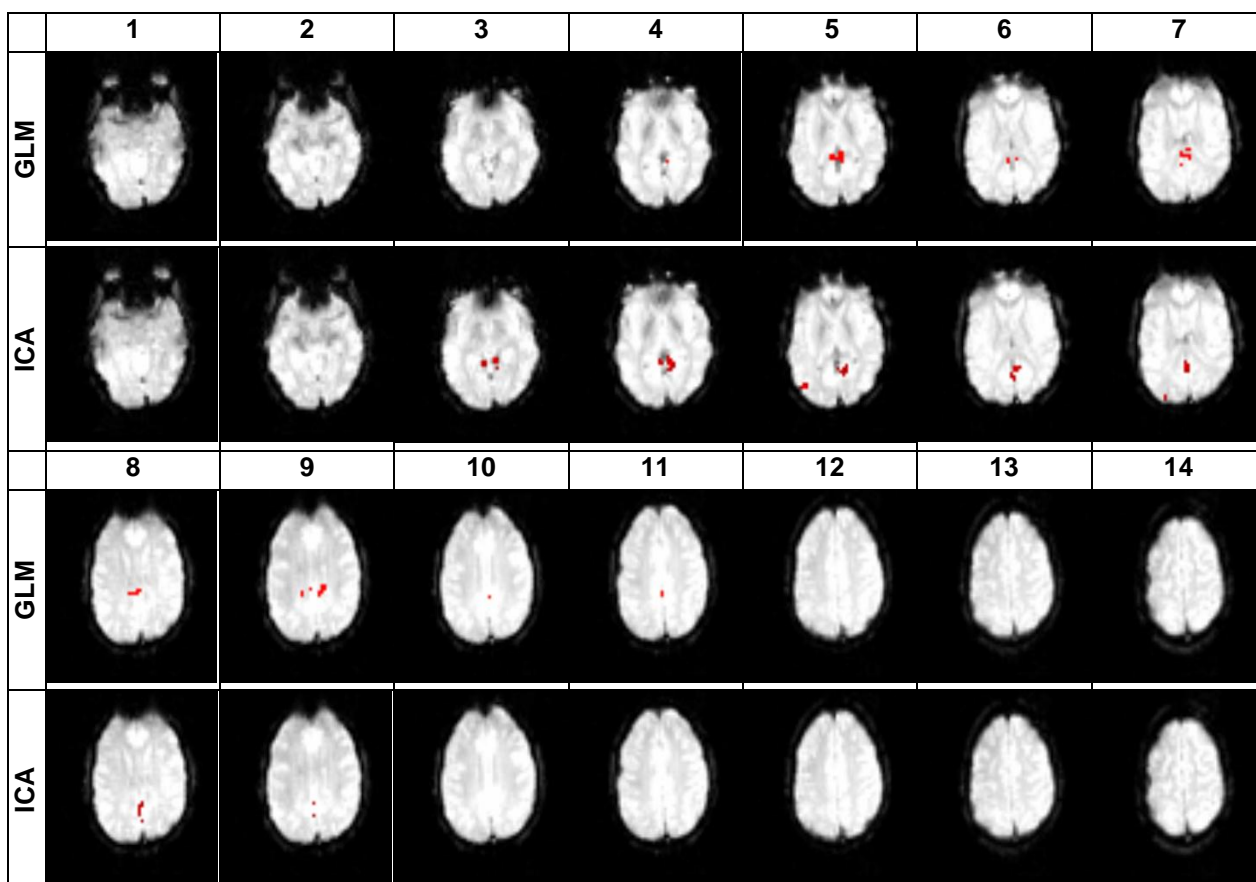


Figura 9.31 - Representação das seqüências de cortes axiais com representação das activaões, obtidas pela análise GLM e a análise ICA, relativas ao paciente FF (regiões a vermelho)

Por observação da seqüência de cortes, verifica-se que os mapas gerados por cada um dos métodos foram concordantes com os dados clínicos e electroencefalográficos esperados, indicando que o paciente apresenta uma crise ao nível do lobo parietal. A região afectada corresponde à área de Brodmann referente à sensibilidade corporal, confirmando as características do tipo de crise apresentadas nos dados clínicos (desequilíbrio, lentificação mental e riso anormal).

Com a ICA foi possível separar as descargas epilépticas interictais como uma componente independente, permitindo identificar a região de descarga epiléptica e o padrão semelhante ao EEG utilizado como paradigma de activação, sendo os melhores resultados obtidos.

Relativamente ao EEG e ao padrão obtido com a ICA, estes apresentam algumas semelhanças, sendo possível detectar alguns dos picos correspondentes às descargas epilépticas interictais.

9.3.2 – Paciente II: LR

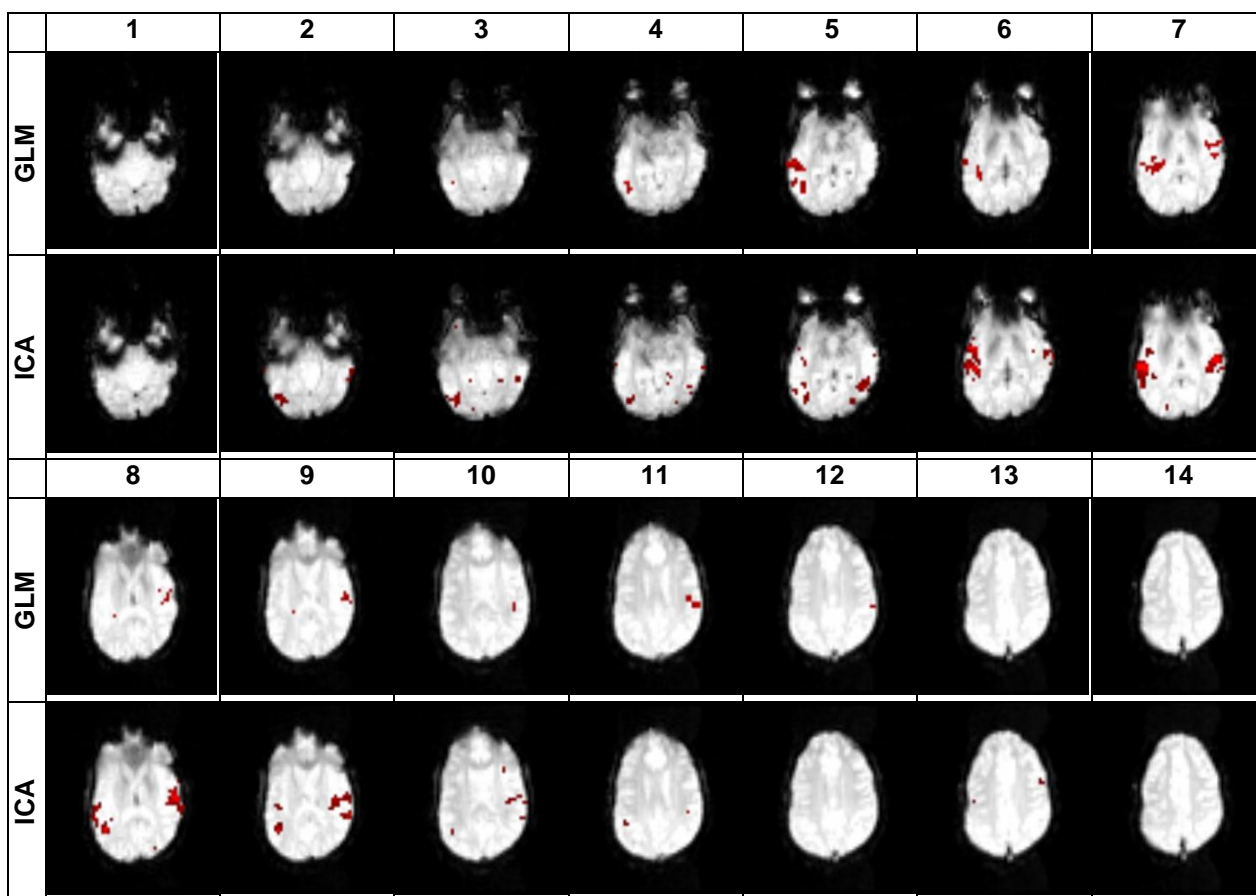


Figura 9.32 - Representação das sequências de cortes axiais com representação das activações, obtidas pela análise GLM e a análise ICA, relativas ao paciente LR (regiões a vermelho)

Por observação da sequência de cortes, verifica-se que os mapas gerados por cada um dos métodos foram concordantes com os dados clínicos e electroencefalográficos esperados, indicando que este paciente apresenta uma crise ao nível do lobo parietal, à semelhança do paciente anterior. A região afectada corresponde à área de Brodmann referente à sensibilidade corporal, confirmando as características do tipo de crise apresentadas nos dados clínicos, como a instabilidade postural.

Com a ICA foi possível separar as descargas epilépticas interictais como uma componente independente, permitindo identificar a região de descarga epiléptica e o padrão semelhante ao EEG utilizado como paradigma de activação, sendo os melhores resultados obtidos.

Relativamente ao EEG e ao padrão obtido com a ICA, estes apresentam algumas semelhanças, sendo possível detectar alguns dos picos correspondentes às descargas epilépticas interictais.

9.3.3 – Paciente III: MC

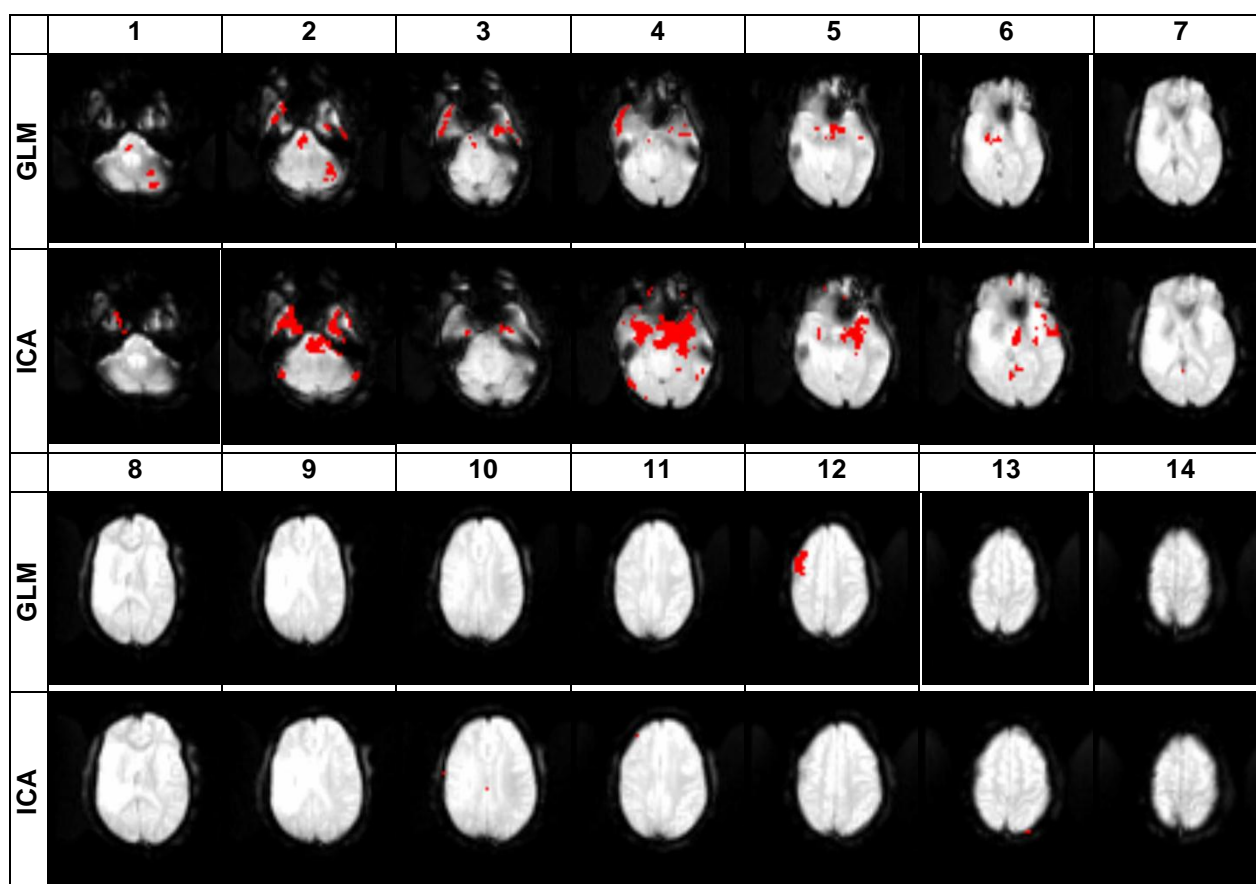


Figura 9.33 - Representação das seqüências de cortes axiais com representação das activaões, obtidas pela análise GLM e a análise ICA, relativas ao paciente MC (regiões a vermelho)

Por observação da seqüência de cortes, verifica-se que os mapas gerados por cada um dos métodos foram concordantes com os dados clínicos e electroencefalográficos esperados, indicando que o paciente apresenta uma crise ao nível do lobo frontal. Nos primeiros dois cortes observam-se, em ambas as análises, uma activação ao nível do lobo occipital, a qual não era prevista. A região afectada corresponde à área de Brodmann referente a distúrbios motores, confirmando as características do tipo de crise apresentadas nos dados clínicos.

Com a ICA foi possível separar as descargas epilépticas interictais como uma componente independente, permitindo identificar a região de descarga epiléptica e o padrão semelhante ao EEG utilizado como paradigma de activação, sendo os melhores resultados obtidos.

Relativamente ao EEG e ao padrão obtido com a ICA, estes apresentam algumas semelhanças, sendo possível detectar alguns dos picos correspondentes às descargas epilépticas interictais.

9.3.4 – Paciente IV: IL

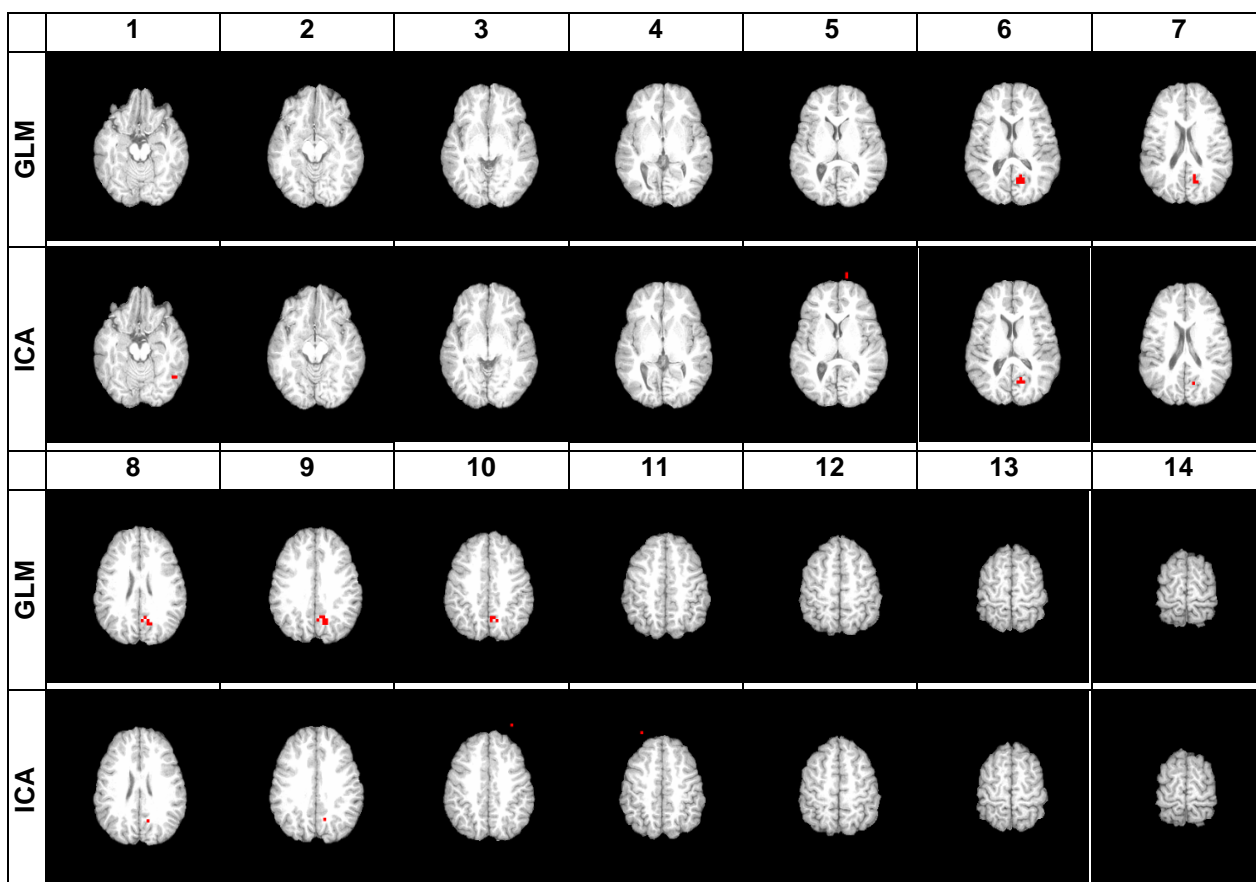


Figura 9.34 - Representação das seqüências de cortes axiais com representação das activações, obtidas pela análise GLM e a análise ICA, relativas ao paciente IL (regiões a vermelho)

Por observação da seqüência de cortes, verifica-se que os mapas gerados por cada um dos métodos foram concordantes com os dados clínicos e electroencefalográficos esperados, indicando que o paciente apresenta uma crise ao nível do lobo occipital. A região afectada corresponde à área de Brodmann referente ao campo da visão, confirmando as características do tipo de crise apresentadas nos dados clínicos, descritas como crises parciais complexas.

Com a ICA foi possível separar as descargas epilépticas interictais como uma componente independente, permitindo identificar a região de descarga epiléptica e o padrão semelhante ao EEG utilizado como paradigma de activação, sendo os melhores resultados obtidos.

Relativamente ao EEG e ao padrão obtido com a ICA, estes apresentam algumas semelhanças, sendo possível detectar alguns dos picos correspondentes às descargas epilépticas interictais.

9.3.5 – Paciente V: GM

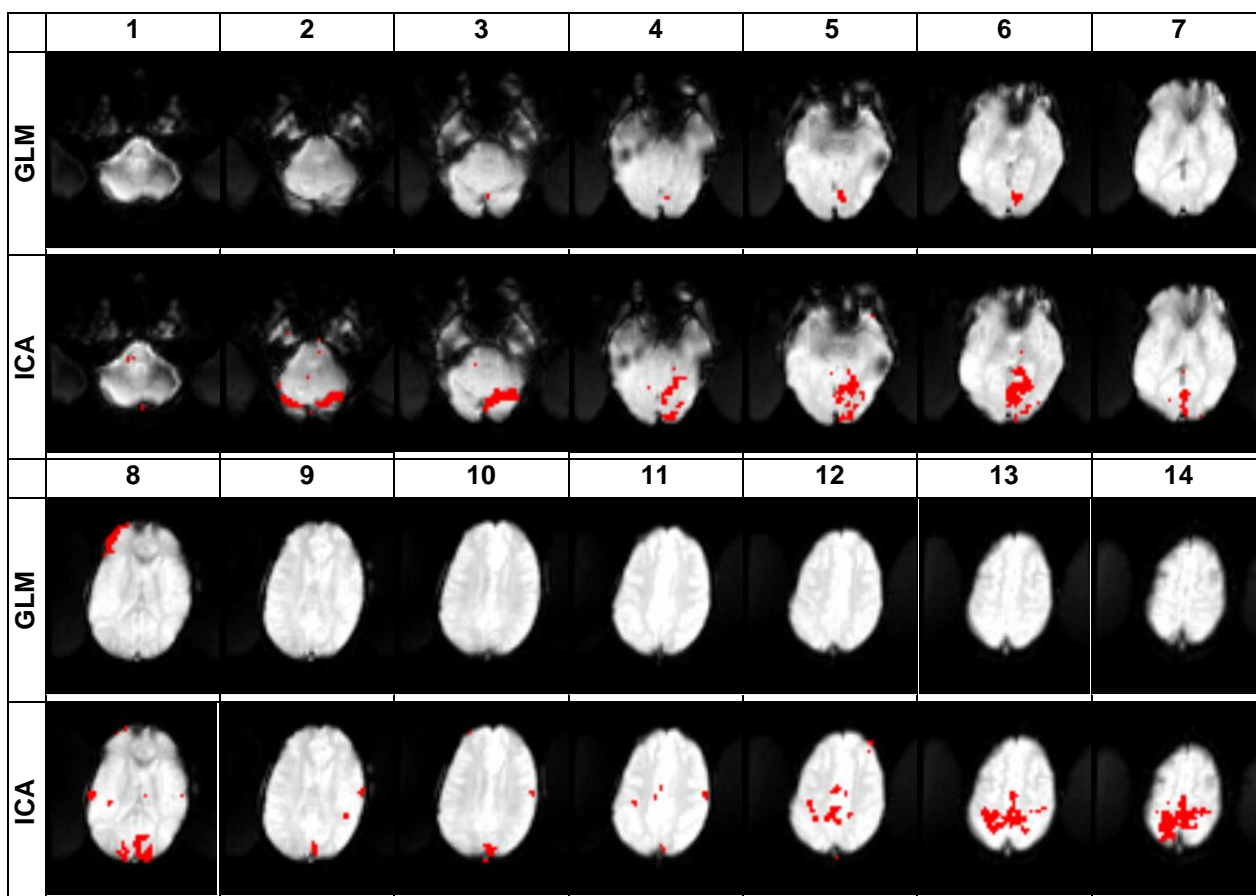


Figura 9.35 - Representação das sequências de cortes axiais com representação das activaões, obtidas pela análise GLM e a análise ICA, relativas ao paciente GM (regiões a vermelho)

Por observação da sequência de cortes, verifica-se que os mapas gerados por cada um dos métodos foram concordantes com os dados clínicos e electroencefalográficos esperados, indicando que o paciente apresenta uma crise ao nível do lobo occipital. A região afectada corresponde à área de Brodmann referente ao campo da visão, confirmando as características do tipo de crise apresentadas nos dados clínicos, descritas como crises parciais complexas.

Com a ICA foi possível separar as descargas epilépticas interictais como uma componente independente, permitindo identificar a região de descarga epiléptica e o padrão semelhante ao EEG utilizado como paradigma de activação, sendo os melhores resultados obtidos.

Relativamente ao EEG e ao padrão obtido com a ICA, estes apresentam algumas semelhanças, sendo possível detectar alguns dos picos correspondentes às descargas epilépticas interictais.

9.3.6 – Paciente VI: AP

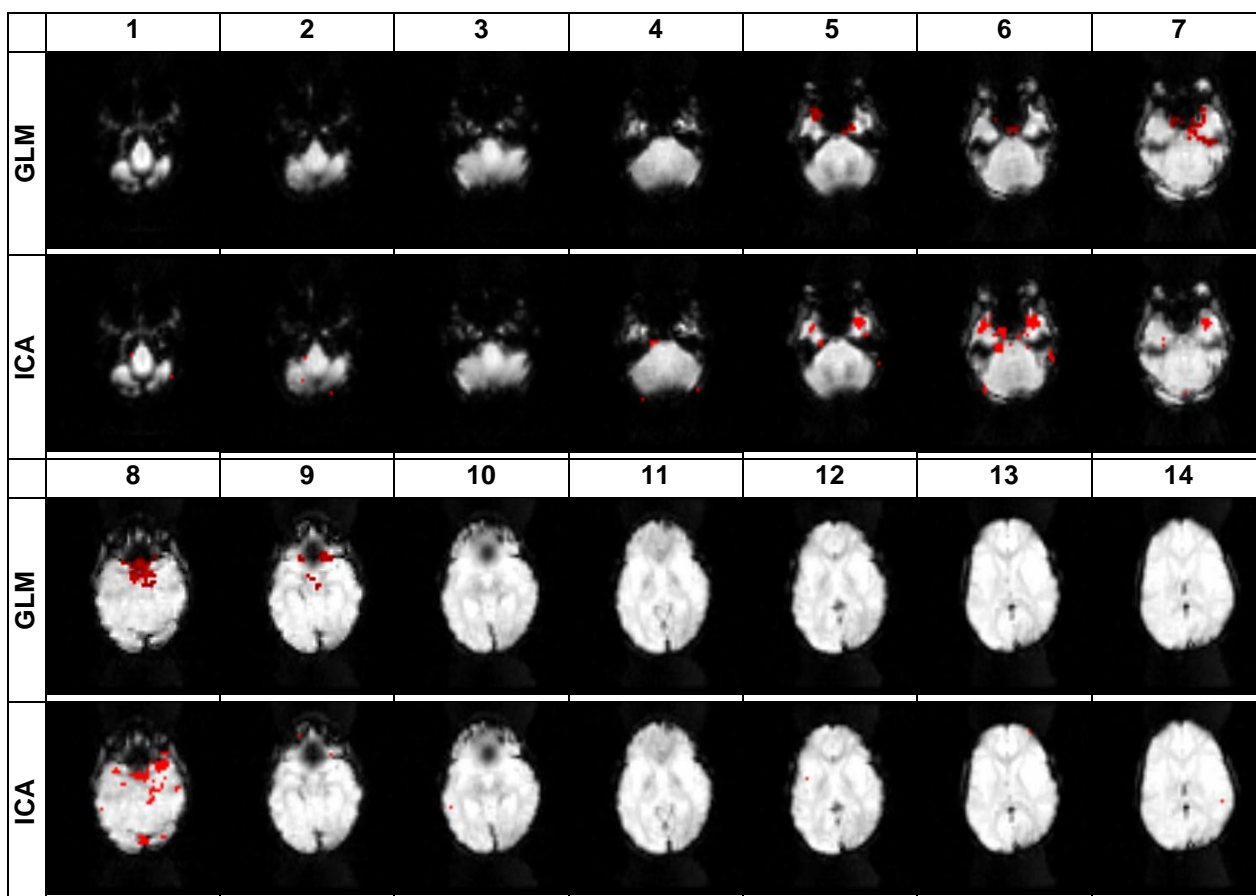


Figura 9.36 - Representação das sequências de cortes axiais com representação das activações, obtidas pela análise GLM e a análise ICA, relativas ao paciente AP (regiões a vermelho)

Por observação da sequência de cortes, verifica-se que os mapas gerados por cada um dos métodos foram concordantes com os dados clínicos e electroencefalográficos esperados, indicando que o paciente apresenta uma crise ao nível do lobo frontal. A região afectada corresponde à área de Brodmann referente à sensibilidade motora, confirmando as características do tipo de crise apresentadas nos dados clínicos, descritas como crises parciais simples motoras.

Com a ICA foi possível separar as descargas epilépticas interictais como uma componente independente, permitindo identificar a região de descarga epiléptica e o padrão semelhante ao EEG utilizado como paradigma de activação, sendo os melhores resultados obtidos.

Relativamente ao EEG e ao padrão obtido com a ICA, estes apresentam algumas semelhanças, sendo possível detectar alguns dos picos correspondentes às descargas epilépticas interictais.

Em suma, todos os seis pacientes que foram submetidos ao exame de EEG/IfRM e posterior análise de dados tiveram respostas BOLD positivas significativas, havendo

concordância com o EEG realizado anteriormente e com os dados clínicos. Estes resultados observam-se tanto ao nível do método ICA como ao nível do método segundo o Modelo Linear Geral (GLM), sendo que, na generalidade dos casos, o número de voxels detectados com o método ICA é mais elevado ou aproximadamente igual, que no método GLM, contribuindo para que a média do número de voxels detectados pelo método ICA seja maior.

Analisando cada caso individualmente, apesar do número de voxels detectados ser maior com o ICA, os resultados do método GLM parecem ser, de certa forma, mais definidos quanto à resposta BOLD, podendo obter-se informação complementar pela ICA, em especial em relação ao padrão gráfico obtido com a ICA.

CAPÍTULO 10 - DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Neste trabalho foram apresentados vários aspectos relativos aos métodos de análise utilizados no estudo dos dados de IfRM e EEG, sendo o objectivo principal o estudo comparativo dos métodos de análise GLM e ICA, de forma a validar o método ICA como abordagem alternativa na detecção de respostas BOLD, para avaliação da actividade neuronal em doentes com epilepsia.

Um dos objectivos em relação à aplicação do método ICA é a possibilidade de detectar os focos epilépticos sem recorrer ao EEG, de forma a obter um padrão de activação semelhante ao EEG, e encontrar eventuais características coincidentes e complementares dos sinais de EEG e dos resultados obtidos pelo sinal BOLD na aquisição simultânea EEG/IfRM.

Inicialmente, foi importante avaliar os parâmetros com os quais se obtinha a sequência de cortes com maior concordância em relação aos dados clínicos, de modo a poder utilizar os mesmos para comparação com os resultados provenientes da ICA. Uma questão importante a ter em conta é a utilização de exames pertencentes a doentes com uma determinada frequência na ocorrência de crises epilépticas, uma vez que a sensibilidade variável, devida à natureza espontânea e aleatória dos eventos, pode constituir uma dificuldade na obtenção de bons resultados. Os resultados obtidos estão dependentes da imprevisibilidade de ocorrência das crises, devendo realizar-se um EEG de rotina, antecedendo a aquisição simultânea de EEG/IfRM.

Em relação aos resultados obtidos na fase 1, estes apresentam uma concordância muito significativa com os dados clínicos e com a informação electroencefalográfica, obtendo-se activação nas regiões onde ocorrem as crises epilépticas, correspondendo ao foco epiléptico. Uma questão que sustenta os resultados obtidos nesta fase é a boa correlação entre o paradigma de activação, correspondente ao EEG, e a função de resposta hemodinâmica.

Relativamente à fase 2, a ICA apresenta-se como uma ferramenta promissora na identificação das descargas epileptiformes, tendo como possíveis vantagens a capacidade de extrair padrões de actividade do EEG interictal, permitindo detectar a resposta BOLD. Os resultados obtidos mostram a representação das regiões de activação referentes às descargas eléctricas, sendo, em todos os casos, concordantes com os dados clínicos apresentados.

Na fase 3, pode observar-se as zonas de resposta BOLD relativas aos dois métodos de análise: em primeiro, as regiões de activação relativas aos dados da análise GLM e, em seguida, as zonas de activação correspondentes à componente independente com maior concordância de resultados, obtida pela análise estatística ICA. Verifica-se que as regiões de activação, segundo o método ICA, apresentam um maior número de voxels, como esperado, reforçando a decisão sobre a componente independente escolhida.

Outro objectivo importante que se previa com a ICA era a obtenção do padrão de activação do EEG, associado à componente independente com as regiões mais concordantes, sendo apenas possível obter um padrão de activação que apresenta alguns dos picos de activação relativos às descargas epiléticas interictais. Este aspecto revelou-se mais complicado, não tendo sido possível obter um padrão gráfico que apresentasse exactamente os picos máximos do EEG correspondente ao doente. Contudo, e uma vez que os padrões gráficos obtidos com a ICA se apresentam muito próximos dos padrões resultantes dos dados provenientes do FEAT (fase 1), pode admitir-se que os padrões correspondentes às componentes independentes escolhidas são aqueles que mais se assemelham ao padrão de activação do EEG.

As dificuldades na obtenção do padrão de activação do EEG podem estar directamente relacionadas com o desfasamento existente entre a actividade eléctrica neuronal e a activação vascular, uma vez que se tratam de dois tipos de actividade com naturezas bastantes diferentes, sendo uma resultado da soma da actividade pós-sináptica e outra baseada em alterações hemodinâmicas. Para além disso, as interfaces onde ocorrem as activações apresentam diferentes susceptibilidades, podendo existir perda e distorção do sinal, influenciando os resultados finais. Outro factor pode ser a existência de populações celulares diferentes, podendo umas ser sensíveis a uma técnica e irrelevantes para a outra técnica.

CAPÍTULO 11 - CONCLUSÕES

Para diagnóstico e tratamento dos casos de epilepsia, torna-se essencial a definição do tipo de crise epiléptica e a localização do foco epiléptico para planeamento cirúrgico de remoção da zona afectada, sem risco de provocar problemas e distúrbios pós-cirúrgicos. Desta forma, este trabalho centrou-se nos resultados provenientes da associação de duas técnicas de imagem, EEG e lfRM, aliando uma boa resolução temporal originária do EEG a uma igualmente boa resolução espacial originária da lfRM.

Como objectivo principal tinha-se a validação de um método de análise estatístico com grande potencial em relação a este tipo de dados e a esta patologia, o método de análise ICA, que permite fazer a separação do sinal de lfRM obtido em vários componentes, obtendo-se a componente independente com as descargas epilépticas interictais. Os resultados obtidos com este método foram comparados com os resultados obtidos com o método do Modelo Linear Geral, utilizado com a análise FEAT, gerada pelo *software* FSL.

Os resultados provenientes das análises efectuadas mostram que a análise ICA permite mapear regiões mais extensas e com maior número de voxels, quando comparado com o método GLM. No entanto, este factor nem sempre é favorável, originando resultados errados e que dificultam a aplicação e validação do método. Logo, a ICA tem a capacidade de detectar as regiões de activação concordantes com os dados clínicos, embora também detecte activações não esperadas. Em relação ao padrão de activação do EEG, este método não consegue identificar com clareza os picos relativos às descargas epilépticas interictais, podendo dizer-se que esta não permite prescindir da realização inicial do EEG. Desta forma, pode dizer-se que esta análise pode ser utilizada como método complementar da análise convencional, uma vez que aumenta o poder de detecção da zona epiléptica.

Em suma, a combinação das duas técnicas de imagem, EEG/lfRM, apresenta-se como uma técnica segura e não invasiva, óptima para o diagnóstico de crises epilépticas, permitindo identificar as regiões que sofrem alterações hemodinâmicas durante a actividade epiléptica. A associação de métodos de análise como o apresentado neste trabalho, revela ser uma mais-valia para aumentar o poder de detecção e concordância com os dados clínicos.

Como perspectivas futuras destacam-se os seguintes aspectos:

- A importância de identificar os parâmetros ou factores que permitam obter o padrão gráfico do EEG, através do ICA, contornando os problemas observados neste trabalho.
- A optimização do equipamento para melhorar o conforto e imobilização da cabeça do paciente também parece ser uma das soluções para a uniformização das sequências do mesmo paciente.

- O recurso a imagens de fontes eléctricas (ESI) em diferentes momentos temporais poderia ser útil na identificação da dinâmica temporal das regiões de activação das IfRM, contornando o problema da existência de *clusters* distantes do foco epiléptico provável, aumentando a confiança da informação obtida em ambas as metodologias (BOLD e ESI).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carter, R, Aldridge, S, Page, M, Parker, S. *The Human Brain Book*. Great Britain: Darling Kindersley Ltd, 2009
2. Osorio, I, Zaveri, H, Frei, Mark G, Arthurs, S. *Epilepsy: The Intersection of Neurosciences, Mathematics, Engineering and Physics*, CRC Press, Taylor & Francis Group, 2011
3. Tomé, David, Jesus, Emiliana, Esteves, Manuel. *Potenciais evocados auditivos de média latência em adultos com epilepsia*. Volume 11, Nº1, Maio de 2011
4. Dekker, P.A., *Epilepsy – A manual for Medical and Clinical Officers in Africa*, World Health Organization, Geneva, 2002
5. Engel Jr., Jerome. *A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. UCLA School of Medicine, Los Angeles, California, USA, *Epilepsia*, 42(6): 796-803, 2001
6. Soares, Paulo José da Rocha. *Aspectos Psiquiátricos das Epilepsias*, Priory Lodge Education, *The International Journal of Psychiatry*, Volume 9, Nº11, Novembro de 2004
7. Vasconcelos, Marcio M, Azevedo, Patrícia M. Couto, Esteves, Livia, Brito, Adriana R, Oliveira, Maria Cecília D, Herdy, Gesmar V. Haddad, *Dieta Cetogénica para Epilepsia Intratável em Crianças e Adolescentes: Relato de Seis Casos*, *Ver Assoc Med Bras*, 2004; 50(4): 380-5
8. Cosgrove, G.Rees, Cole, Andrew J., *Surgical Treatment of Epilepsy*, Massachusetts General Hospital, 2005
9. Logothetis, Nikos K. *What we can do and what we cannot do with fMRI*, *Revista Nature*, Macmillan Publishers Limited, Vol. 453, 12 Junho 2008
10. Morris, Richard, Fillenz, Marianne. *Neurociências: Ciência do Cérebro - Uma Introdução para Jovens Estudantes*. Associação Britânica de Neurociências, versão traduzida de 2007, pp. 41-42
11. Mazzola, Alessandro A. *Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional*, *Revista Brasileira de Física Médica*, 2009, 3(1):117-29
12. Covolán, Roberto, Araújo, Dráulio B. de, Santos, António Carlos dos, Cendes, Fernando. *Ressonância Magnética Funcional: As funções do cérebro reveladas por spins nucleares*, *Neurociências Artigos*, pp. 40-42
13. Bai, Ping, Shen, Haipeng, Huang, Xuemei, Truong, Young. *A supervised singular value decomposition for independent component analysis of fMRI*, *Statistica Sinica* 18(2008), 1233-1252
14. Lindquist, Martin A. *The Statistical Analysis of fMRI Data*, *Statistical Science*, 2008, Vol.23, No.4, 439-464
15. Logothetis, Nikos K., Wandell, Brian A., *Interpreting the BOLD Signal*, *Annu. Rev. Physiol.* 2004. 66:735-69

16. McRobbie, Donald W., Moore, Elizabeth A., Graves, Martin J., Prince, Martin R. *MRI from picture to Proton*, 2ª Edição, Cambridge University Press, 2006
17. Buxton, Richard B. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging – Principles and Techniques*, 2ª Edição, Cambridge University Press, 2009
18. Kim, Scong-Gi. *Principles of Functional MRI*, fMRI Methods, University of Pittsburgh Medical School
19. Stippich C, et al., *Clinical Functional MRI*, Springer, Alemanha, 2007, pp. 10-38
20. Jann et al., *BOLD Correlates of continuously fluctuating epileptic activity isolated by independent component analysis*, Neuroimage, 15 Agosto 2005, 42(2): 635-48
21. Hyvärinen, Aapo, Oja, Erkki. *Independent Component Analysis: Algorithms and Applications*, Neural Networks, 2000, 13(4-5): 411-430
22. Rodionov, R., De Martino, F., Laufs, H., Carmichael, D.W., Formisano, E., Walker, M., Duncan, John S., Lemieux, L. *Independent Component Analysis of Interictal fMRI in Focal Epilepsy: Comparison with General Linear Model-based EEG-correlated fMRI*
23. Algoe, Sara. *Functional MRI*, HubPages, 27 Janeiro 2010. Pode ser consultado em: <http://saraalgoe.hubpages.com/hub/Functional-MRI>
24. Almeida, Rosalvo. *A utilidade do EEG*, Revista Portuguesa de Clínica Geral, 2005; 21: 301-6
25. Sanei, Saeid, Chambers, J.A., *EEG Signal Processing*, Wiley, 2007
26. Jutglà, Esteve Gallego. *Eliminació d'artefactes en EEG mitjançant l'ús de la Multivariate Empirical Mode Decomposition*, 16 de Setembro de 2011
27. Menon, V., Crottaz-Herbette, S., Combined EEG and fMRI studies of human brain function, International Review of Neurobiology, Vol. 66, 2005, Elsevier Inc.