



Carolina Nogueira Guedes

Licenciatura em Ciências de Engenharia Biomédica

**Mapeamento do Perfil Metabólico Cerebral
em indivíduos normais e com patologias do
Sistema Nervoso Central**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia
Biomédica

Orientador: Pedro Miguel Dinis de Almeida, Professor Doutor, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Co-orientador: Durval Campos Costa, Professor Doutor, Fundação Champalimaud

Co-orientador: Nuno Miguel de Pinto Lobo Matela, Professor Doutor, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Júri:

Presidente: Prof. Doutor Mário António Forjaz Secca

Arguente: Prof. Doutor Hugo Alexandre Ferreira

Vogais: Prof. Doutor Pedro Miguel Dinis de Almeida
Prof. Doutor Durval Campos Costa
Prof. Doutor Nuno Lobo Matela



**FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA**

Novembro 2013

Carolina Nogueira Guedes

Licenciatura em Ciências de Engenharia Biomédica

**Mapeamento do Perfil Metabólico Cerebral em
indivíduos normais e com patologias do
Sistema Nervoso Cerebral**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientador: Pedro Miguel Dinis de Almeida, Professor Doutor, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Co-orientador: Durval Campos Costa, Professor Doutor, Fundação Champalimaud

Co-orientador: Nuno Miguel de Pinto Lobo Matela, Professor Doutor, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Constituição do júri

Presidente: Prof. Doutor Mário António Forjaz Secca

Arguente: Prof. Doutor Hugo Alexandre Ferreira

Vogal: Pedro Miguel Dinis de Almeida, Professor Doutor, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Vogal: Durval Campos Costa, Professor Doutor, Fundação Champalimaud

Vogal: Nuno Miguel de Pinto Lobo Matela, Professor Doutor, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Mapeamento do Perfil Metabólico Cerebral em indivíduos normais e com patologias do Sistema Nervoso Cerebral

Copyright© Carolina Nogueira Guedes, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

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.

Aos meus Avós, Pais e Irmãos.

Agradecimentos

É com muito gosto que aproveito a óptima oportunidade para agradecer a todos os que me acompanharam no meu percurso académico e em muito contribuíram para a concretização desta etapa.

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao professor Pedro Almeida por toda a sua orientação, experiência, apoio, boa disposição e confiança no meu trabalho. Agradeço-lhe também a oportunidade de ter trabalhado nesta maravilhosa casa, o Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica. Ao professor Nuno Matela um especial agradecimento pelo apoio e disponibilidade em todas as fases desta dissertação. À professora Rita Nunes e ao professor Alexandre Andrade agradeço por toda a paciência e sugestões na resolução de inúmeros problemas. Não esqueço todos os restantes colegas e amigos do IBEB com quem partilhei vários momentos não só de trabalho mas também de diversão.

Quero dirigir um enorme agradecimento à colaboração da Fundação Champalimaud na presente dissertação, mas em especial, ao Doutor Durval Costa por toda a orientação, profissionalismo e motivação que me deu desde o primeiro dia. Queria também mencionar o quão fantástica foi a restante equipa de Medicina Nuclear, sempre tão acolhedora e simpática, criando um óptimo ambiente de trabalho. Um agradecimento especial ao técnico Bruno por toda a paciência e por ser sempre tão prestável.

Ao professor Mário Secca agradeço a contagiante paixão pela Engenharia Biomédica que nos transmitiu ao longo destes 5 anos.

Quero deixar as minhas palavras de apreço às minhas duas grandes amigas, Raquel Henriques e Inês Reis, pela sua amizade e companheirismo desde crianças. É difícil descrever o quão me sinto grata por todos os momentos partilhados. Quero também agradecer a todo o meu divertido e carismático grupo de amigos que tanto prezo: Tiago Baptista, Flávio Ferreira, Inês Pascoal, Ricardo Silva e Rita Alhandra.

A todas as pessoas especiais que conheci nesta extraordinária Faculdade, mas em particular às minhas excelentes companheiras de Erasmus Inês Santos, Ana Catarina e Joana Lobato, à minha grande amiga Sara Ferreira e ao eterno companheiro de viagens de comboio Ricardo Ribeiro. Um agradecimento ainda ao resto do nosso grupo que se formou ao longo desta jornada.

Nunca me poderei esquecer de todos os que acompanharam a minha vida desportiva tornando-a tão especial e importante. Agradeço a toda minha equipa, mas acima de tudo, em especial aos meus colegas de treino, pelos bons momentos em cada treino, pela partilha desta paixão pelo Atletismo, pelo apoio, pelas vezes que gritaram o meu nome em cada competição ao longo do país e pelos óptimos momentos proporcionados. Muito devo também aos meus treinadores pela sua compreensão e amizade, ensinando-me e ajudando-me sempre a lutar pelos meus objectivos.

Como não poderia deixar de ser, um grande agradecimento à minha família que sempre procurou estar presente: à minha mãe, ao meu pai, aos meus irmãos e aos meus avós, de quem tanto me orgulho.

Resumo

A imagiologia através da Tomografia por Emissão de Positrões (do inglês, Positron Emission Tomography, PET) utilizando o radiofármaco 2-fluordesoxi-D-glicose (do inglês Fluorodeoxyglucose, ^{18}F -DG) é uma das técnicas mais utilizadas na avaliação do metabolismo cerebral. Assim, desenvolveu-se um algoritmo que permite a comparação de determinada imagem a outra considerada de referência. O objectivo é avaliar e quantificar o metabolismo cerebral nas diferentes áreas corticais do cérebro. Estas são comparadas segundo uma matriz desvio padrão calculada.

A amostra utilizada foi dividida em dois grupos: Grupo 1 – indivíduos que, de forma qualitativa, apresentam uma distribuição Normal de ^{18}F -DG e Grupo 2 – indivíduos que apresentam focos de híper e hipometabolismo e defeitos regionais bem visíveis classificados pelo especialista. Foi necessário o Processamento das Imagens para que a análise fosse possível. Este realizou-se com recurso ao SPM (do inglês, Statistical Parametric Mapping).

Realizaram-se essencialmente dois tipos de estudo com os grupos acima referidos. Avaliaram-se as diferenças entre os exames realizados em dois distintos momentos após a injeção (p.i) do radiofármaco (inicial e tardio, respectivamente, 30 minutos e 3 horas p.i) para alguns indivíduos em particular. Em ambos os grupos foram identificadas diferenças semelhantes: é notável o desaparecimento do fundo extracerebral e da substância branca, todavia as zonas relativas aos músculos esqueléticos tornam-se mais visíveis na imagem tardia. Foram ainda realizadas duas imagens de controlo resultantes da média dos vários indivíduos do Grupo 1, para ambos os momentos de realização do exame. A comparação entre a imagem de Controlo-Inicial e Controlo-Tardio voltou a confirmar os resultados descritos anteriormente mas de forma menos evidente devido ao menor contraste destas. A imagem de Controlo-Tardio foi ainda utilizada como imagem de referência para a análise do metabolismo cerebral nos diferentes indivíduos do Grupo 2.

Esta mostrou-se assim uma técnica que permite mapear o metabolismo cerebral de ^{18}F -DG com avaliação quantitativa voxel a voxel, permitindo a análise estatística grupo a grupo e de cada indivíduo a um grupo de normais.

Palavras Chave: Metabolismo Cerebral, retenção de ^{18}F -DG, PET

Abstract

A Positron Emission Tomography (PET) scan is an imaging test that often uses ^{18}F -DG (Fluorodeoxyglucose) to evaluate the brain metabolism. Thus, an algorithm has been developed that allows comparison between a particular image and a reference image. The aim of this algorithm is to evaluate and quantify the cerebral metabolism in the different cortical areas. These images are compared according to a calculated matrix of standard deviation values.

The sample has been divided into two different groups: Group 1 – subjects that, qualitatively, show a normal distribution of ^{18}F -DG; Group 2 – subjects with foci of hyper/hypometabolism and regional defects clearly visible classified by the physician. Image processing is required for the analyses to be possible and SPM (Statistical Parametric Mapping) has been used for this image processing.

There were essentially two studies with the groups mentioned above. The differences between the scans done in two different post-injection (p.i) moments of radiotracer (early and late, respectively, 30 minutes and 3 hours p.i) have been evaluated for any particular patients. Similar differences were identified in both groups: What was remarkable was the disappearance of background outside the brain and white matter, but on the other areas related to the skeletal muscles became more visible in the later scan. Two Control images (the early one and the later) were executed as a result of the average of several patients in Group 1. The comparison between the two Control Images reconfirmed the results described above but less obvious due to the lower contrast. The later Control-Image was also used as a reference image to analyse the brain metabolism in the patients of Group 2.

This technique will enable quantification of the ^{18}F -DG distribution in brain on a voxel by voxel basis. In addition it opens up new avenues for statistical analysis to be performed, in particular by calculation and discrimination differences between groups. Moreover it will permit each individual to be classified according to identified groups via the use of z-scores (standard deviations from the normal or other groups).

Key Words: Brain Metabolism, ^{18}F -DG retention, PET

Índice de Conteúdos

Agradecimentos	ix
Resumo.....	xi
Abstract	xiii
Índice de Conteúdos	xv
Índice de Figuras.....	xix
Índice de Tabelas.....	xxiii
Siglas e Acrónimos.....	xxv
1. Introdução Geral	1
1.1 Enquadramento.....	1
1.2 Estrutura da Dissertação.....	2
2. Fundamentos de Anatomofisiologia Cerebral.....	3
2.1 Sistema Nervoso Central.....	3
2.1.1 Cérebro.....	3
2.1.2 Áreas Corticais: Classificação Anatômica, Filogenética, Estrutural e Funcional	5
2.1.3 Assimetria das Funções Corticais.....	7
2.2 Sistemas funcionais da substância branca no cérebro	8
2.3 Atlas de Talairach & Tournoux	9
2.4 Cérebro MNI.....	11
3. Metabolismo Cerebral.....	13
3.1 Barreira Hematoencefálica.....	13
3.2 Quantificação	14
3.2.1 Modelo compartimental cinético	15
3.3 Metabolismo Cerebral nas Doenças Neurológicas	16

4. Tomografia por Emissão de Positrões	19
4.1 Princípios Físicos.....	20
4.1.1 Dispersão de Compton	21
4.2 Detecção de Coincidências	23
4.3 Características de Equipamentos PET.....	24
4.3.1 Sensibilidade de Detecção.....	24
4.3.2 Resolução Espacial, Energética e Temporal.....	25
4.3.3 Time-of-Flight.....	25
4.4 Reconstrução	26
4.5 Radionuclídeo	26
4.5.1 Decaimento Radioactivo.....	26
4.5.2 ^{18}F -DG.....	27
4.6 Quantificação.....	29
5. Metodologia	33
5.1 Casos Clínicos.....	33
5.1.1 Critérios de Selecção.....	33
5.1.2 Critérios de Exclusão.....	34
5.2 Aquisição das Imagens.....	34
5.2.1 Características do Equipamento.....	35
5.2.2 Protocolo utilizado	36
5.3 Processamento de Imagens	37
5.3.1 Reorientação.....	37
5.3.2 Co-registo.....	38
5.3.2.1 Co-registo de Collignon et al [56].....	39
5.4 Interface.....	40
5.4.1 Imagens de Controlo	44
6. Resultados e Conclusões.....	49

6.1 Análise do Grupo 1	49
6.1.1 Comparação das imagens de Controlo	49
6.1.2 Imagens Iniciais e Tardias – Grupo 1.....	50
6.1.2.1 Indivíduo 1.B.....	50
6.2 Análise do Grupo 2	52
6.2.1 Imagens Tardias – Grupo 2	52
6.2.1.1 Indivíduo 2.A	52
6.2.1.2 Indivíduo 2.B.....	54
6.2.1.3 Indivíduo 2.C.....	55
6.2.1.4 Indivíduo 2.D	57
6.2.1.5 Indivíduo 2.E.....	59
6.2.1.6 Indivíduo 2.F.....	60
6.2.2 Imagens Iniciais e Tardias - Grupo 2 e 3	62
6.2.2.1 Indivíduo 2.D	62
6.3 Conclusões Finais.....	63
7. Originalidades e Trabalho Futuro.....	65
8. Bibliografia.....	67
Anexo	72
Apêndice.....	75

Índice de Figuras

Figura 2.1: Estrutura anatómica cerebral com representação dos lobos temporal (amarelo), occipital (verde), parietal (azul) e frontal (rosa). Adaptado de [12].	4
Figura 2.2: Representação das vistas Dorsal, Ventral, Lateral e Medial do cérebro humano. Adaptado de [6].	4
Figura 2.3: Áreas citoarquitecturais do córtex na face supra-lateral (imagem de cima) e face medial do cérebro (imagem de baixo) segundo Brodmann. Adaptado de [13].	6
Figura 2.4: Esquema da classificação funcional das áreas corticais. Adaptado de [13].	7
Figura 2.5: Fibras de substância branca do lado esquerdo do cérebro. Adaptado de [14].	9
Figura 2.6: Sistema de referência para o Atlas de Talairach & Tournoux. As três dimensões são: linha CA-CP (anterior commissure –posterior commissure) = plano horizontal; linha vertical VCA = plano vertico-frontal; linha média = plano sagital [18].	10
Figura 2.7: Imagens de alguns dos cortes no plano vertico-frontal do Atlas de Talairach & Tournoux. Adaptado de [18].	10
Figura 2.8: Diferenças entre o cérebro de Talairach e MNI305. Adaptado de [20].	12
Figura 3.1: Ilustração do Modelo Compartimental para a retenção de ^{18}F -DG. $C_p(t)$, $C_1(t)$ e $C_2(t)$ são a concentração do marcador no plasma, no compartimento livre (reversível) e no compartimento metabolizado respectivamente. Adaptado de [31].	15
Figura 4.1: Imagem de PET/CT com ^{18}F -DG de um indivíduo da Fundação Champalimaud com zonas hipermetabólicas a 180 min pós-injecção. O indivíduo foi injectado com 185MBq (5mCi) de ^{18}F -DG. A imagem mostra uma secção axial do PET scan.	20
Figura 4.2: Ilustração da distribuição média de positrões considerando a captação de ^{18}F -DG. Adaptado de [42].	21
Figura 4.3: Representação da (a) Dispersão de Compton e (b) Efeito Fotoeléctrico. Adaptado de [43].	22
Figura 4.4: Os quatro tipos de coincidências registados num detector PET. A linha a tracejado nas coincidências aleatória e dispersa representam a LOR e o ponto preto identifica o local de aniquilação do positrão. Adaptado de [41].	24
Figura 4.5: Bioquímica da molécula de ^{18}F -DG: (A) Estrutura química do FGD em comparação com a Glucose. (B) Diagrama do metabolismo do ^{18}F -DG em comparação com a Glucose. O ^{18}F -DG	

fosforilado pela hexocinase é metabolicamente “presa”, aumentando a sua captação e respectiva retenção no tecido metabolicamente activo. Adaptado de [37].	28
Figura 5.1: A: Representação no plano Coronal da linha média que une a comissura anterior (CA) à comissura posterior (CP) e da linha mediana (ML). B: Representação volumétrica do sistema de referência com alusão à CA, CP, VCA, VCP e ML. Adaptado de [18].	37
Figura 5.2: Interface gráfica do <i>software SPM8</i> com a opção <i>Check Reg</i> seleccionada. A imagem de interesse (imagem superior) foi alinhada relativamente ao template (imagem inferior).	39
Figura 5.3: Parte inicial da interface que permite seleccionar a imagem de referência (<i>Reference Image</i>) e a imagem a analisar (<i>Other Image</i>). Matriz: 91x109.	41
Figura 5.4: Escala de cores utilizada para representar a verificação das diferentes condições explicitadas na Tabela 5.4.	42
Figura 5.5: Imagem do resultado da comparação sem (A) e com a aplicação do filtro (B). Matriz: 91x109.	43
Figura 5.6: Exemplo ilustrativo da funcionalidade que permite converter a escala de unidades SUV para Bq/mL, no caso em que o indivíduo em questão tem 80 Kg e onde foi injectado 19.91 MBq de radiofármaco.	43
Figura 5.7: Exemplo ilustrativo da marcação de uma ROI de forma elíptica numa zona metastizada. Identificação da respectiva média de actividade (em SUVs) e do número de píxeis que a constitui.	44
Figura 5.8: Imagem média a 30min (A) e 3 horas (B) após a injeção do radiofármaco nas vistas Coronal, Sagital e Axial (da esquerda para a direita).	45
Figura 5.9: Imagem da matriz desvio padrão a 30 minutos (A) e 3 horas após a injeção do radiofármaco (B) nas vistas Coronal, Sagital e Axial (da esquerda para a direita).	46
Figura 5.10: Esquema explicativo do funcionamento da interface, onde \bar{x}_A é o valor médio de intensidade do píxel da imagem de referência e σ_A o seu valor de desvio padrão. \bar{x}_B é o valor médio de intensidade do píxel da imagem a analisar. 1: matriz respectiva à imagem a analisar; 2: matriz respectiva ao desvio padrão; 3: matriz respectiva à imagem de referência.	47
Figura 6.1: Imagem resultado da comparação da média de imagens do Grupo 1 a 30min p.i (inicial) e 3 horas p.i (tardia). Cortes: 11-13; Matriz: 91x109.	50
Figura 6.2: Imagem resultado da comparação da imagem inicial e imagem tardia do indivíduo 1.B. Cortes: 12-14 (A); 55-57 (B); Matriz: 91 x109.	51

Figura 6.3: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.A e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1 que evidencia Depressão. Cortes: 28-30 (A); 45-47 (B); 50-52 (C); Matriz: 91x109.	53
Figura 6.4: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.B, com Demência fronto-temporal (DFT), e a média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1. Cortes: 38-40 (A); 58-60 (B); Matriz: 91x109.	54
Figura 6.5: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.C e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1 com zonas metastizadas representadas a vermelho. Cortes: 28-31 (A); 59-66 (B); Matriz: 91x109.....	56
Figura 6.6: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.D e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1 que evidencia o defeito frontal Esquerdo Polar anterior. Cortes: 26-28 (A); 45-47 (B); 51-53 (C); Matriz: 91x109.....	58
Figura 6.7: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.E, com Degenerecência Cortico-basal, e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1. Cortes: 41-43 (A); 52-54 (B); Matriz: 91x109.....	59
Figura 6.8: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.F e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1. Cortes: 18-19 (A); 42-43 (B); 60-61 (C); Matriz: 91x109.	61
Figura 6.9: Imagem resultado da comparação da imagem inicial e da imagem tardia do indivíduo 2.D. Cortes: 12-14 (A); 51-53 (B); Matriz: 91 x109.....	63
Figura A1: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.D e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo. Cortes: 17 e 18; Matriz: 91x109.....	75
Figura A2: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.E e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1. Cortes: 17-19; Matriz: 91x109.....	75

Índice de Tabelas

Tabela 4.1: Radionuclídeos mais utilizados e respectivos tempos de semi-vida. Adaptado de [38]..	28
Tabela 5.1: Informação do sexo dos indivíduos de ambos os grupos	33
Tabela 5.2: Informações das patologias encontradas pelo médico especialista e dos respectivos momentos de realização dos exames.	34
Tabela 5.3: Resumo das características do equipamento de PET.	35
Tabela 5.4: Condições referentes a cada uma das seis diferentes cores, onde A é a imagem em estudo e B a imagem de referência.	42

Siglas e Acrónimos

AC	Comissura Anterior (do inglês, Anterior commissure)
AD	Doença de Alzheimer (do inglês, Alzheimer Disease)
AFOV	Campo de visão axial (do inglês, Axial Field of View)
BBB	Barreira Hematoencefálica (do inglês, Blood-Brain Barrier)
CSF	Do inglês, Cerebrospinal Fluid
CT	Tomografia Computorizada (do inglês, Computed Tomography)
CTAC	Do inglês, CT-based attenuation correction
CTDI	Computed tomography dose index
DCB	Degenerescência Cortico-basal (do inglês, Corticobasal Degeneration)
DFT	Do inglês, Dementia of the frontal type
DUR	Do inglês, Dose Uptake Ratio
¹⁸ F-DG	Fluor-desoxi-glucose (do inglês Fluorodeoxyglucose)
FBP	Retroprojecção Filtrada (do inglês, Filtered Backprojection)
FWHM	Largura a meia-altura (do inglês, Full Width at Half Maximum)
GLUT1	Transportador de Glicose 1 (do inglês, Glucose transporter 1)
LOR	Linha de resposta (do inglês, Line of response)
ML	Linha mediana (do inglês, Midline)
MNI	Do inglês, Montreal Neurological Institute
MRI	Ressonância Magnética (do inglês, Magnetic Resonance Imaging)
OSEM	Do inglês, Ordered Subsets Expectation Maximization
PET	Tomografia por emissão de positrões (do inglês, Positron Emission Tomography)
PC	Comissura Posterior (do inglês, Posterior commissure)
ROI	Região de Interesse (do inglês, Region of Interest)
SNC	Sistema Nervoso Central
SPM	Do inglês, Statistical Parametric Mapping
SUR	Do inglês, Standard Uptake Ratio
SUV	Do inglês, Standardized Uptake Value
TC	Tomografia Computorizada (do inglês, Tomography Computerized)
TB	Do inglês, Talairach Brain

ToF Do inglês, Time-of-flight

1. Introdução Geral

1.1 Enquadramento

Actualmente a imagiologia tem um lugar de destaque na área da Medicina, pois permite a realização de variados tipos de diagnóstico através de diversas técnicas imagiológicas. A imagiologia por Tomografia por Emissão de Positrões (do inglês, Positron Emission Tomography, PET) utilizando 2-fluordesoxi-D-glicose (do inglês Fluorodeoxyglucose, ^{18}F -DG) é uma das técnicas mais utilizadas em diversos estudos, como por exemplo, os oncológicos.

Com a presente dissertação pretende-se avaliar o perfil metabólico do Sistema Nervoso Central (SNC) em casos onde se evidenciem zonas com hipermetabolismo (como por exemplo em tumores ou metástases) e outras com hipometabolismo, tais como demências (Doença de Alzheimer ou Demência fronto-temporal) e também em casos de depressão. Desta forma, utilizaram-se imagens PET com ^{18}F -DG de modo a avaliar as alterações regionais do metabolismo do Sistema Nervoso pretendidas. A localização regional dos defeitos encontrados permitirá várias comparações entre os vários grupos existentes.

A farmacocinética de ^{18}F -DG é relativamente longa, não atingindo um perfeito equilíbrio entre os compartimentos extracelular e intracelular, o que segundo alguns autores leva a que geralmente se realizem aquisições de dados em dois momentos diferentes o exame de PET: cerca de 30 minutos após a injeção (p.i.) e cerca de 3 horas p.i.[1] Enquanto no primeiro caso se encontra bastante presente a componente vascular, no segundo esta componente vascular é muito menos importante e passa o componente metabólico (fixação intracelular de ^{18}F -DG) a ser predominante. A aquisição de imagens em dois diferentes momentos permitirá analisar as fundamentais diferenças encontradas entre ambas em cada caso em particular.

De forma a contribuir para uma melhor avaliação de doenças neurológicas é importante existir um conhecimento sólido de anatomofisiologia, assim como, dos factores farmacodinâmicos e farmacocinéticos que afectam a distribuição e retenção do radiofármaco por parte do Sistema Nervoso e, em particular, do cérebro.[2]

O trabalho que se apresenta foi desenvolvido no Instituto de Biofísica e Biomédica (IBEB) da Universidade de Lisboa em colaboração com a Fundação Champalimaud (FC).

1.2 Estrutura da Dissertação

Esta dissertação encontra-se organizada em sete capítulos distintos, onde neste primeiro são apresentados os principais objectivos da mesma e a sua estrutura, assim como, uma breve introdução ao tema.

Após esta introdução no capítulo 2 serão descritos os vários Fundamentos de Anatomofisiologia do cérebro considerados fundamentais para a compreensão e análise de resultados realizada posteriormente. É dada especial ênfase às várias áreas corticais e à sua localização, assim como, ao atlas e respectivo sistema de coordenadas de Talairach.

No capítulo 3 é feita uma breve abordagem de alguns aspectos relacionados com o Metabolismo Cerebral considerados relevantes para a compreensão desta dissertação, como, a importância da Barreira Hematoencefálica (do inglês, Blood-Brain Barrier, BBB) e a aplicação do modelo compartimental cinético à cinética de um radiofármaco. O capítulo 4 é dedicado aos fundamentos básicos relacionados com a Tomografia por Emissão de Positrões, em particular, aos princípios físicos interligados com a técnica de PET e características essenciais do equipamento. É ainda feita uma breve referência ao processo de reconstrução. Sendo que a presente dissertação está fortemente ligada ao conceito do metabolismo cerebral, neste capítulo são descritos os fundamentos do radiofármaco utilizado neste estudo, o ^{18}F -DG.

A metodologia seguida para a análise de resultados é explicitada no capítulo 5. Neste capítulo encontrar-se-á o processamento de imagem realizado, bem como, a organização da interface que permitiu a avaliação de cada caso de estudo. Desta forma, no capítulo seguinte apresentam-se os resultados obtidos neste trabalho e respectiva discussão.

Finalmente, no capítulo 7 são propostas algumas ideias a implementar de forma a tornar o projecto mais enriquecido. São apontados também alguns aspectos a melhorar, assim como sugestões de diferentes aplicações da interface criada. Neste capítulo é ainda referido sucintamente o que de original se realizou, distinguindo-o de trabalhos anteriores.

2. Fundamentos de Anatomofisiologia Cerebral

Desde há muito que o cérebro é uma das áreas da anatomia humana que mais desperta interesse na comunidade científica. Desde então, muitos estudos têm surgido no sentido de conhecer a sua anatomia e fisiologia, de forma a compreender as mais diversas patologias cerebrais. Na presente dissertação a localização das várias estruturas corticais é essencial para a análise de resultados realizada posteriormente.

2.1 Sistema Nervoso Central

O Sistema Nervoso é constituído por três diferentes componentes que actuam de forma conjunta para controlar as actividades motoras, sensoriais e comportamentais do organismo. Estes três componentes distintos são: central, periférico e autónomo. O Sistema Nervoso Central (SNC) é composto pelo encéfalo e pela medula espinal.

O SNC é protegido por quatro diferentes estruturas: o crânio, o líquido cefalorraquidiano (do inglês, Cerebrospinal Fluid, CSF), as meninges e a Barreira Hematoencefálica. No capítulo 3 é explorado o conceito de Barreira Hematoencefálica e a sua função relativamente ao Metabolismo Cerebral. Outro dos componentes essenciais para o funcionamento do cérebro é o líquido cefalorraquidiano. O CSF é um líquido bastante semelhante ao plasma sanguíneo, uma vez que fornece nutrientes ao cérebro, que preenche o espaço e as cavidades localizadas no interior do cérebro. [3-5]

2.1.1 Cérebro

O cérebro é um órgão húmido e esponjoso, que tipicamente pesa entre 1 a 1.5 kg, e tem um volume de 1600 cm³. Segundo alguns autores, o córtex cerebral divide-se em seis lobos: lobo frontal, lobo occipital, lobo parietal, lobo temporal, lobo ínsular e lobo límbico; contudo, por vezes o lobo límbico e o lobo insular não são considerados, pelo facto de não serem visíveis à superfície do cérebro.[5-11]. Esta é uma divisão anatómica, uma vez que no mesmo lobo se poderão encontrar áreas corticais de funções e estruturas muito diferentes. Na Secção 2.1.2 são especificadas classificações do ponto de vista filogenético, estrutural e funcional.

O cérebro é dividido longitudinalmente pela fenda inter-hemisférica em dois hemisférios. Em cada hemisfério podem-se encontrar os pólos: frontal ou anterior, occipital ou posterior e o temporal. A estrutura anatômica básica do cérebro está representada pela Figura 2.1:

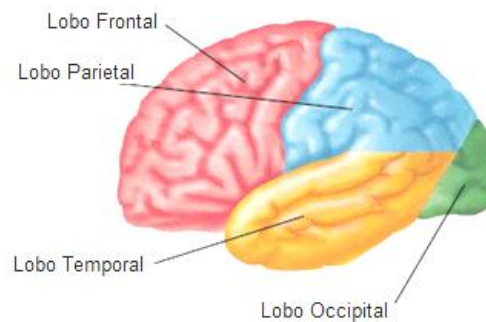


Figura 2.1: Estrutura anatômica cerebral com representação dos lobos temporal (amarelo), occipital (verde), parietal (azul) e frontal (rosa). Adaptado de [12].

O seu aspecto e, em particular a sua complexa superfície são perceptíveis através das várias vistas: Dorsal, Ventral, Lateral e Medial – ver Figura 2.2.

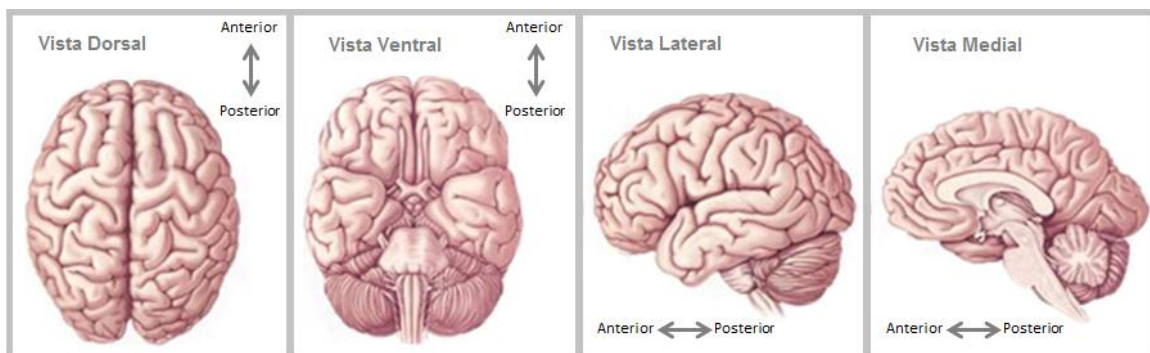


Figura 2.2: Representação das vistas Dorsal, Ventral, Lateral e Medial do cérebro humano. Adaptado de [6].

O cérebro encontra-se revestido por várias estruturas para além dos ossos cranianos, nomeadamente pelas três meninges: dura-máter, aracnóide-máter e pia-máter. A dura-máter é a mais extensa das três meninges que envolvem o cérebro e a medula espinal. O tentório do cerebelo é uma extensão da dura-máter que separa o cerebelo e o tronco cerebral dos lobos occipitais do cérebro. Esta cobre a superfície superior do cerebelo e suporta os lobos occipitais. A região supra e infratentorial localizam-se, respectivamente, acima e abaixo do tentório do cerebelo. A região supratentorial contém o cérebro e as respectivas estruturas, já a infratentorial o cerebelo.

2.1.2 Áreas Corticais: Classificação Anatômica, Filogenética, Estrutural e Funcional

Na presente dissertação, o estudo realizado centra-se essencialmente na análise de todas as estruturas localizadas no interior do córtex cerebral. O córtex cerebral é a fina camada de substância cinzenta que reveste o centro medular do cérebro composto por substância branca. É uma estrutura responsável pelas funções cerebrais superiores, como o pensamento, a linguagem/fala, a memória e os processos cognitivos, ou seja, acolhe diversas funções em variadas áreas complementares e coordenadas entre si.

É possível fazer a distinção de várias áreas corticais do córtex cerebral, uma vez que não é uma estrutura homogénea. Esta distinção é feita segundo critérios anatómicos, filogenéticos, estruturais e funcionais. Tal como mostra a Figura 2.1, a divisão do ponto de vista anatómico é bastante simplista, e talvez por este motivo seja a mais utilizada na prática médica na localização de lesões corticais.

Neste trabalho a localização das várias áreas corticais, ao analisar os resultados obtidos, é feita segundo a classificação anatómica, uma vez que a utilização de qualquer outra classificação se tornaria demasiado complexa.

A classificação filogenética individualiza o córtex em arquicórtex, paleocórtex e neocórtex, em que este último representa praticamente a totalidade da superfície do córtex cerebral. Uma outra classificação conhecida é a do neurologista alemão Brodmann em que o cérebro humano é representado através de um mapa que integra as vistas medial e lateral – ver Figura 2.3.[13-15] É apresentada uma lista de algumas das 52 áreas distinguidas por Brodmann no Anexo que se encontra no final da dissertação. As áreas de Brodmann são vastamente utilizadas na prática e investigação médica, em particular, em estudos funcionais.

O lobo frontal inclui o córtex motor e pré-motor, assim como, o córtex pré-frontal. O córtex pré-frontal (CPF) é a parte anterior do lobo frontal – área de Brodmann 19–11 e 44–47 – ver Figura 2.3. Em particular a área 10 de Brodmann é a porção do córtex pré-frontal mais anterior do cérebro humano e designa-se por polo do córtex pré-frontal. As três grandes subdivisões do córtex pré-frontal são a orbitofrontal, dorsolateral e medial-frontal. As áreas mais dorsais do CPF parecem processar funções cognitivas, entre elas o cíngulo anterior, pois mostram um aumento do fluxo sanguíneo durante a realização destas mesmas tarefas de cariz cognitivo. [13-16]

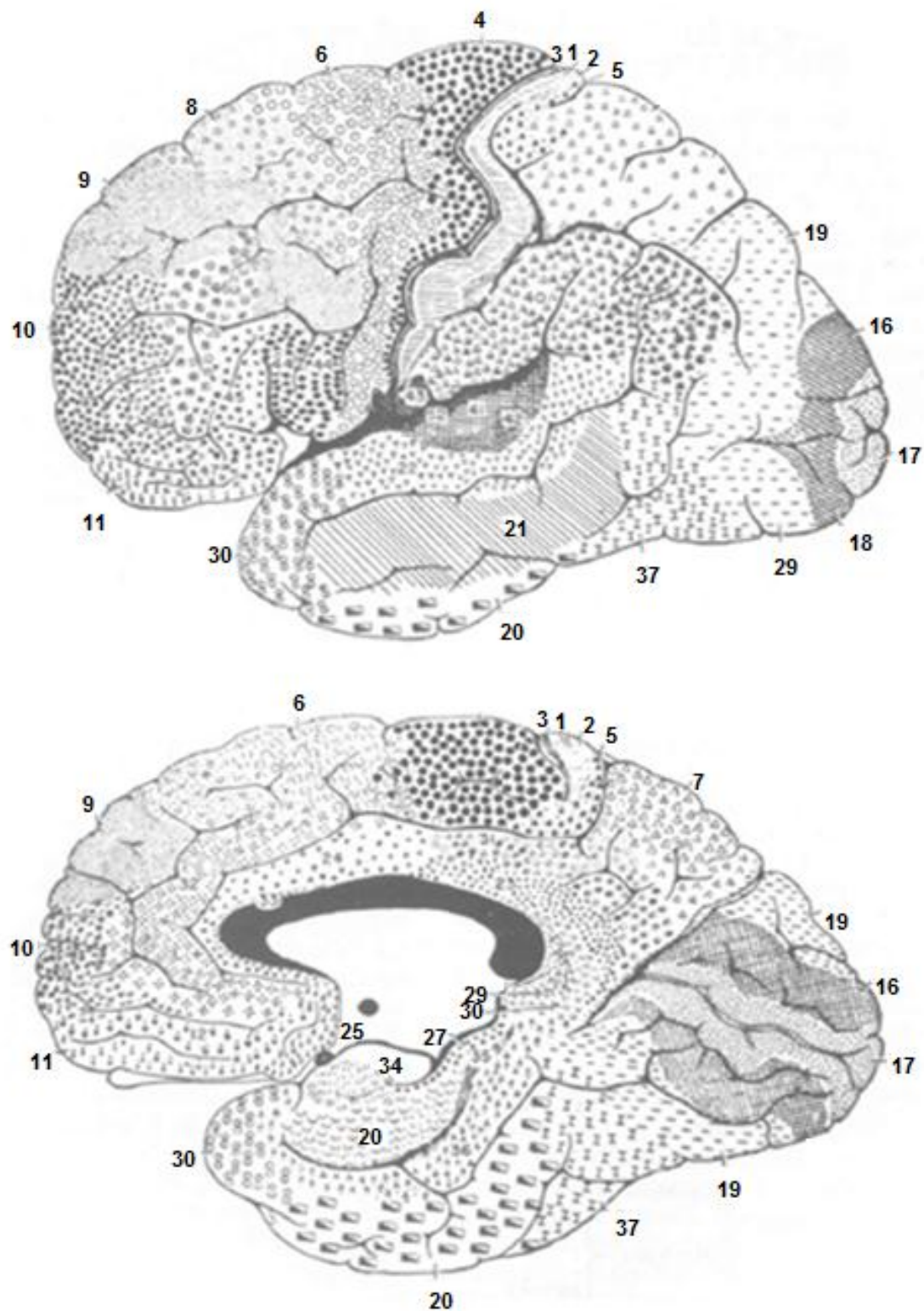


Figura 2.3: Áreas citoarquiteturais do córtex na face supra-lateral (imagem de cima) e face medial do cérebro (imagem de baixo) segundo Brodmann. Adaptado de [13].

O pré-cúneo é a parte superior do lobo parietal à frente do lobo occipital e é muitas vezes descrito como a região média do córtex parietal superior. Localiza-se na parte interna entre ambos os hemisférios cerebrais, sendo uma das áreas com localização menos precisa. Brodmann mapeou esta zona como a continuação medial da área parietal lateral 7.

O cirurgião francês Broca foi o primeiro a comprovar que, do ponto de vista funcional, as áreas corticais não eram homogéneas. Assim, a divisão do córtex cerebral pode ser feita através de dois grandes grupos: Áreas de projecção e áreas de associação, onde as áreas de projecção podem ser sensitivas ou motoras. [13]

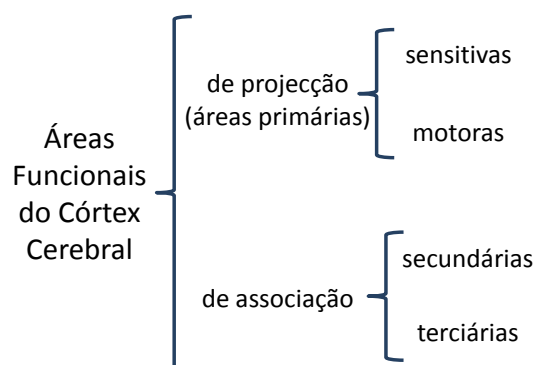


Figura 2.4: Esquema da classificação funcional das áreas corticais. Adaptado de [13].

As áreas primárias relacionam-se directamente com a sensibilidade ou com a motricidade. As que, pelo contrário, não se relacionam directamente com a motricidade ou a sensibilidade podem considerar-se de associação. Contudo considera-se que o topo da hierarquia funcional do córtex cerebral pertence às áreas terciárias. Estas recebem e integram as informações sensoriais já elaboradas por todas as áreas sensoriais.

2.1.3 Assimetria das Funções Corticais

De facto, os hemisférios cerebrais não são simétricos do ponto de vista funcional. O hemisfério esquerdo desempenha um papel relacionado com a linguagem e o raciocínio matemático; por outro lado, o hemisfério direito diz respeito às habilidades artísticas, como a música e pintura, à

percepção de relações espaciais ou reconhecimento de fisionomia de pessoas. De salientar que a assimetria funcional dos hemisférios cerebrais é relativa exclusivamente às áreas de associação. O funcionamento das áreas de projecção, tanto motoras como sensitivas, é semelhante em ambos os lados. [13]

2.2 Sistemas funcionais da substância branca no cérebro

O cérebro é constituído por dois tipos de substância: substância cinzenta e substância branca. Cada hemisfério possui uma camada superficial de substância cinzenta, que reveste a substância branca, formando o córtex cerebral. A substância cinzenta é constituída essencialmente pelo corpo celular dos neurónios e a substância branca pelos axónios que conectam os neurónios. [7, 9, 14, 17]

Existe um grupo de núcleos de substância cinzenta interligados com o córtex cerebral, que se localiza na região profunda do encéfalo denominados gânglios da base. Um dos seus principais constituintes é o corpo estriado, que conseqüentemente é formado pelo núcleo caudado e o putâmen. Os gânglios da base têm uma forte importância no controlo do movimento ou de outras funções como as cognitivas e comportamentais.

Podem ser distinguidos três tipos de sistemas funcionais de substância branca ou conexão nos hemisférios cerebrais: as fibras comissurais, as fibras de associação e as fibras de passagem (ou projecção).

As fibras comissurais permitem a comunicação entre os dois hemisférios cerebrais, uma vez que unem áreas corticais semelhantes de ambos os hemisférios. As principais fibras comissurais são o corpo caloso, a comissura anterior e posterior. [8, 10, 14] Na região central do cérebro está localizada uma fissura mais proeminente, a fissura longitudinal, que separa o hemisfério cerebral direito do esquerdo. Estes ligam-se entre si através do corpo caloso, uma estrutura de substância branca.[4]

As fibras de associação são fibras intra-hemisféricas, pois ligam as diferentes regiões corticais do mesmo hemisfério. As fibras de passagem ligam o córtex a centros subcorticais, isto é, estendem-se entre o córtex cerebral e os núcleos cinzentos do SNC, ou entre o córtex e os núcleos cinzentos situados noutras porções mais baixas do cérebro. [10, 13]

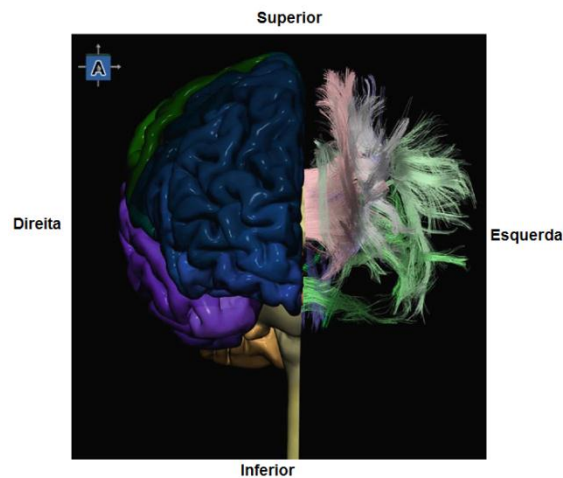


Figura 2.5: Fibras de substância branca do lado esquerdo do cérebro. Adaptado de [14].

2.3 Atlas de Talairach & Tournoux

O atlas de Talairach é o sistema mais utilizado para identificar e localizar estruturas cerebrais, tentando ultrapassar as dificuldades relativas às diferenças da forma e tamanho do cérebro que existem de indivíduo para indivíduo. O sistema de coordenadas de Talairach é um sistema tridimensional de divisão cúbica que tem como base três linhas de referência anatomicamente identificadas. A primeira referência é a linha intercomissural CA-CP, Comissura Anterior – Comissura Posterior; a segunda diz respeito à linha VCA, que identifica o plano vertico-frontal; e a terceira é a linha média, isto é, a fissura inter-hemisférica no plano sagital.

VCA-VCP são as linhas de orientação vertical perpendiculares a AC e PC, respectivamente, delineadas consoantes as periferias dos ventrículos de ambas as comissuras – ver Figura 2.6.

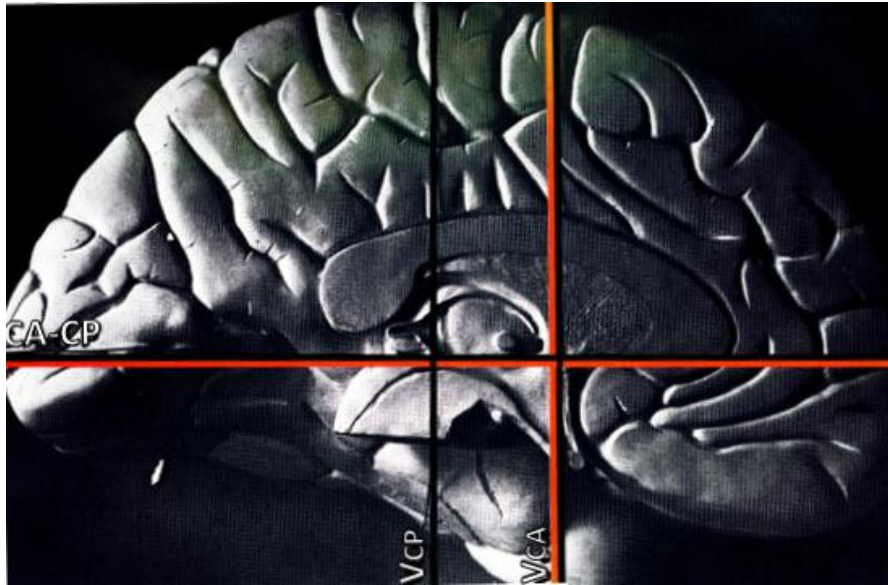


Figura 2.6: Sistema de referência para o Atlas de Talairach & Tournoux. As três dimensões são: linha CA-CP (anterior commissure –posterior commissure) = plano horizontal; linha vertical VCA = plano vertico-frontal; linha média = plano sagital [18].

Neste atlas as medidas são realizadas considerando a comissura anterior como ponto de origem. As coordenadas de Talairach são ainda conhecidas como coordenadas estereotáxicas.

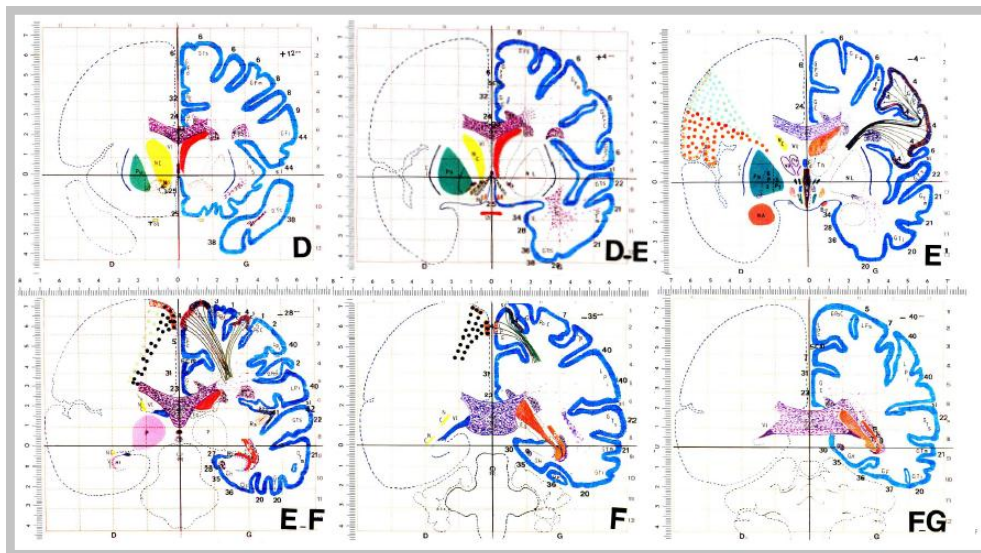


Figura 2.7: Imagens de alguns dos cortes no plano vertico-frontal do Atlas de Talairach & Tournoux. Adaptado de [18].

Muitas das estruturas cerebrais podem ser facilmente identificadas através de um exame neurorradiológico. No entanto, o mesmo não se verifica com outras estruturas que apenas podem ser identificadas através de uma relação espacial com outras estruturas visíveis. Este é o caso de alguns núcleos cerebrais ou algumas zonas de substância branca.

Uma análise dos giros cerebrais dos dois hemisférios do mesmo cérebro, ou até de diferentes cérebros demonstram uma enorme variação nas várias estruturas. No entanto, existem linhas corticais envolventes que dão uma morfologia mais ou menos constante independentemente do cérebro que se esteja a considerar.

A relação entre as linhas, como CA-CP ou VCA-VCP, e os principais sulcos (central ou de Rolando, lateral, parieto-occipital) parece ser relativamente constante. Mesmo que existam algumas variações na forma dos sulcos, estas não aparentam ser consideráveis e mantêm-se praticamente com a mesma orientação. No entanto, todas as convoluções cerebrais têm uma típica orientação relativamente aos lobos cerebrais. Desta forma, pode-se dizer que a forma geral do cérebro se mantém aproximadamente constante.

2.4 Cérebro MNI

O Instituto Neurológico de Montreal (do inglês, Montreal Neurological Institute, MNI) definiu um modelo cerebral *standard* baseando-se em imagens cerebrais de Ressonância Magnética (do inglês, Magnetic Resonance Imaging, MRI) de indivíduos normais. Estas imagens foram linearmente alinhadas a uma orientação comum semelhante à de Talairach.

Embora as imagens de MNI tenham sido ajustadas às do cérebro do atlas de Talairach, estes têm diferenças significativas, principalmente quanto ao tamanho e à forma, como por exemplo o template MNI ser ligeiramente maior. De salientar que o modelo de MNI é mais representativo da população mundial, uma vez que o cérebro do atlas de Talairach apresenta uma morfologia pouco comum. É importante ter em conta que os dois modelos referidos foram adquiridos em diferentes situações: o MNI *in vivo* e o de Talairach *post mortem*, sendo baseado num só indivíduo do sexo feminino.

Muitos estudos, incluindo os realizados com o *software* SPM (do inglês, Statistical Parametric Mapping), são normalizados com o modelo cerebral do MNI. Embora este template difira do TB (do inglês, Talairach Brain), é comum interpretar-se as coordenadas do cérebro MNI utilizando o atlas de Talairach.[19]

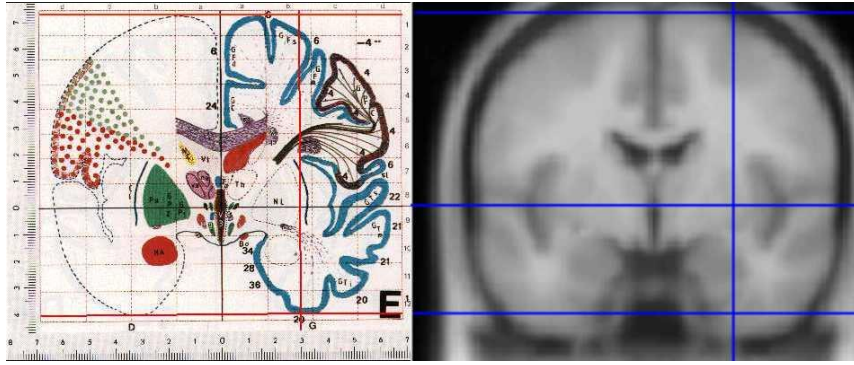


Figura 2.8: Diferenças entre o cérebro de Talairach e MNI305. Adaptado de [20].

3. Metabolismo Cerebral

Neste capítulo é explorado o conhecimento básico da vascularização do cérebro em imagens cerebrais aquando a fixação de determinado radioisótopo. Será dada especial ênfase à Barreira Hematoencefálica (do inglês, Blood-Brain Barrier, BBB) e à aplicação do Modelo compartimental para a descrição da cinética de um radiofármaco. Tal como referido no Capítulo 2, a BBB é uma das estruturas que protege o SNC.

É de extrema relevância entender os factores farmacocinéticos e farmacodinâmicos que afectam a distribuição dos radioisótopos no cérebro. Neste sentido, a farmacocinética descreve o percurso de um determinado composto desde a sua administração. No caso dos radioisótopos utilizados, estes são directamente depositados na corrente sanguínea através da injeção intravenosa, não existindo absorção. Após a injeção intravenosa os radioisótopos (1) chegam ao cérebro de acordo com o fluxo de sangue através do sistema arterial, (2) atravessam a barreira hematoencefálica, (3) ligam-se às células em locais específicos ou não específicos, dependendo do caso, (4) são metabolizados pelos neurónios ou noutro lugar, e por fim (5) são excretados pelas vias hepatobiliares e renais. [2]

3.1 Barreira Hematoencefálica

O conceito de Barreira Hematoencefálica surgiu no final do século XIX por Paul Ehrlich. Paul Ehrlich observou que após a injeção de determinados corantes em animais, todos os órgãos apresentariam evidências dessa mesma injeção intravenosa, à excepção do Sistema Nervoso Central (cérebro e medula espinal). [21, 22]

A barreira hematoencefálica é estruturalmente formada por células endoteliais rodeadas e suportadas por outras células, nomeadamente astrócitos, perícitos e neurónios. [21-23] A BBB é responsável pela separação do sangue presente no lúmen capilar dos neurónios e é caracterizada pela sua particular permeabilidade.

Esta complexa estrutura regula a passagem de solutos, nutrientes e outros transportadores químicos desde o lúmen capilar até aos neurónios. A barreira hematoencefálica intacta não é

permeável a moléculas de grande dimensão, contudo a água, os gases, a glucose e os aminoácidos passam de modo relativamente fácil, para que cheguem aos neurónios e ao espaço extracelular: A difusão passiva é o processo responsável pela passagem da água e gases, enquanto o transporte activo é responsável pela glucose e o transporte facilitado pelos aminoácidos. Pode-se deste modo afirmar que a presença da Barreira Hematoencefálica tem um papel fundamental na sobrevivência do cérebro, uma vez que é responsável pela manutenção do ambiente restrito e controlado que este requer para a realização das suas tarefas.

É fundamental que se continue permanentemente a investir em estudos relacionados com a Barreira Hematoencefálica e particularmente com a sua estrutura, pois têm-se mostrado conceitos essenciais na compreensão das mais diversas doenças que afectam o Sistema Nervoso Central. Os processos inflamatórios são um dos exemplos de causa de ruptura da BBB, que conseqüentemente desorganizam as suas respectivas propriedades de permeabilidade, mudando drasticamente as concentrações intra e extracelular de água, electrólitos e proteínas. [2, 24, 25]

3.2 Quantificação

Existe um interesse crescente na quantificação em Medicina Nuclear. Esta é muitas vezes dificultada por diversos factores, tais como, a correcção de atenuação ou os algoritmos de reconstrução. Assim, é de extrema importância a realização de estudos dinâmicos da modalidade de PET, constituídos por sequências de cortes tomográficos em função do tempo a partir do instante em que o ^{18}F -DG é administrado no indivíduo. [26]

Idealmente a quantificação realizada deveria ser absoluta, o que nem sempre é uma tarefa assim tão simples. A estimativa de taxa de retenção de ^{18}F -DG pode ser feita de distintas formas.

O SUV (do inglês, Standardized Uptake Value) é um parâmetro semi-quantitativo que surge no sentido de calcular a taxa metabólica de ^{18}F -DG em imagens da modalidade de PET – explorado mais detalhadamente na Secção 4.6. No entanto, a medida deste parâmetro não permite a diferenciação entre a concentração do radiofármaco metabolizado e não-metabolizado. Ora vejamos o seguinte exemplo: caso determinado indivíduo tenha disfunção renal, a depuração plasmática de ^{18}F -DG pode ser significativamente reduzida, e por esse mesmo motivo, a quantidade de ^{18}F -DG no plasma sanguíneo disponível para absorção será bastante superior à prevista pela dose injectada. Neste caso a taxa de glucose que apresentaria por um eventual tumor estaria sobrestimada. [27-30]

O mesmo não sucede caso seja realizada uma aquisição dinâmica de imagens PET ao longo do tempo e conjuntamente forem aplicadas técnicas de modelação cinética, sendo desta forma possível obter uma estimativa quantitativa mais precisa.

O modelo compartimental cinético é um dos modelos que permite a quantificação descrita.

3.2.1 Modelo compartimental cinético

Desenvolveram-se diversos métodos baseados no modelo compartimental para as mais variadas aplicações, tais como, a quantificação do fluxo sanguíneo, a taxa de metabolismo cerebral da glucose ou a utilização de oxigénio cerebral. Num estudo da modalidade de PET, as imagens são obtidas após a injeção intravenosa do radiofármaco ao longo do tempo e são representadas pela concentração desse mesmo radiofármaco (Bq/ml) num determinado instante. Para que seja possível a interpretação das mesmas ao longo do tempo, é também utilizado o modelo cinético, assumindo-se a existência de diversos grupos fisiológicos representados por compartimentos. [23, 31]

Com o objectivo de ser descrita a cinética de ^{18}F -DG são considerados três compartimentos e quatro parâmetros cinéticos, onde um dos compartimentos é irreversível ($k_4 = 0$). Assim, de um modo sucinto pode-se dizer que a cinética do radiofármaco pode ser modelada em três compartimentos: $C_p(t)$, $C_1(t)$ e $C_2(t)$ – modelo representado na Figura 3.1.

$C_p(t)$ é a concentração do radiofármaco no plasma, $C_1(t)$ a concentração do radiofármaco no compartimento livre (reversível) e $C_2(t)$ a concentração do radiofármaco no compartimento metabolizado (irreversível, ou seja, $k_4 = 0$).

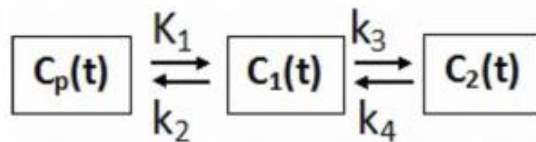


Figura 3.1: Ilustração do Modelo Compartimental para a retenção de ^{18}F -DG. $C_p(t)$, $C_1(t)$ e $C_2(t)$ são a concentração do marcador no plasma, no compartimento livre (reversível) e no compartimento metabolizado respectivamente. Adaptado de [31].

Karakatsanis *et al.* [31] definiram a concentração de actividade do radiofármaco no plasma sanguíneo, $C_p(t)$, e no tecido de interesse, $C(t)$. Estes foram medidos através de uma sequência de *frames* e posteriormente foi estimada a taxa metabólica através da aplicação de métodos simples de regressão linear (ver Equação 3.1) para $t \geq t^*$ (t^* é definido como o tempo após o qual o equilíbrio entre o espaços vascular e o compartimento reversível no tecido é atingido). K_i é o declive da regressão linear e representa a captação do radiofármaco constante no tecido.

$$\frac{C(t)}{C_p(t)} = K_i \frac{\int_0^t C_p(\tau) d\tau}{C_p(t)} + V, \quad t \geq t^* \quad \text{Equação 3.1}$$

Este modelo revelou-se bastante útil no sentido que permite não só uma semi-quantificação, mas uma quantificação da concentração de determinado composto tendo em conta a função da Barreira Hematoencefálica. Mostra-se assim vantajoso para estudos clínicos que utilizem a modalidade de PET, e em particular neuropatológicos onde é importante uma avaliação da actividade e metabolismo cerebral.

3.3 Metabolismo Cerebral nas Doenças Neurológicas

Como mencionado ao longo deste capítulo, a Barreira Hematoencefálica tem de facto um papel fundamental no metabolismo cerebral, sendo responsável pelo controlo da composição química do que rodeia os neurónios. O cérebro é um órgão com um alto consumo de energia se se considerar o seu volume, pois tarefas como a manutenção da carga eléctrica nas membranas dos neurónios têm um elevado consumo energético.

A aplicação das várias técnicas de imagiologia, e em particular da modalidade de PET, permite estudar este mesmo metabolismo cerebral e localizar quais as regiões que efectivamente apresentam um metabolismo diferente do esperado. Usualmente estas anomalias metabólicas são características de determinadas doenças do foro neurológico, como a epilepsia, a depressão ou a Demência. De seguida é feita uma breve abordagem de como se manifestam e podem identificar estas mesmas doenças analisando o seu metabolismo.

Segundo a literatura, quando comparados indivíduos com sintomas de depressão com indivíduos com um metabolismo considerado normal, é notável uma taxa de retenção metabólica

significativamente menor na região frontal. Em particular, a depressão é fortemente associada ao hipometabolismo das regiões do córtex pré-frontal dorsolateral. [32, 33]

Outra das doenças do foro neurológico usualmente falada é a demência. Esta consiste na perda de funções cerebrais que ocorre como consequência de certas patologias. Envolve danos nas células nervosas do cérebro, podendo ocorrer em diversas áreas do cérebro. A forma como afecta cada pessoa é dependente da área afectada. Os danos provocados levam a sintomas como a apatia, a dificuldade na linguagem ou distúrbios de movimento. Um tipo de demência é a demência fronto-temporal ou a doença de Alzheimer (do inglês, Alzheimer Disease, AD).

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa e é definida clinicamente como uma diminuição gradual da memória e défice das funções intelectuais que afectam o dia-a-dia. Podem existir casos onde estejam presentes delírios, alucinações, ansiedade, irritabilidade e até depressão. Em casos particulares de indivíduos com AD e sintomas psicóticos, existem resultados divergentes que mostram alterações corticais a nível parietal, temporal, frontal e na região do tálamo. O mapeamento do metabolismo de FDG cortical revela como achados mais frequentes hipometabolismo temporo-parietal, confirmando patologia degenerativa de tipo temporo-parietal do SNC, a apresentação mais típica desta doença. [34-36]

A degenerescência cortico-basal (do inglês, corticobasal degeneration, CBD) é uma doença neurodegenerativa caracterizada por distúrbios a nível motor e cognitivos. Segundo estudos realizados com PET e ^{18}F -DG observa-se a redução do consumo de glicose em estruturas corticais e subcorticais. [34-36] Estudos demonstram ainda que indivíduos com CBD apresentam substancialmente um hipometabolismo em todas as regiões cerebrais, mas em particular no lobo parietal, quando comparados com indivíduos considerados normais. Existem também assimetrias encontradas no metabolismo da glicose no lobo frontal e no giro cingulado.

4. Tomografia por Emissão de Positrões

A tomografia por emissão de positrões tem-se tornado uma importante ferramenta de diagnóstico pois permite a obtenção de imagens funcionais. Esta técnica baseia-se essencialmente na medição de emissão de pares de fótons gama provenientes da injeção intravenosa de um composto radioactivo. Os radionuclídeos utilizados nesta técnica são caracterizados pela emissão de positrões que posteriormente se aniquilam com um electrão, originando um par de fótons com 511 keV cada. A câmara PET consiste essencialmente num conjunto de detectores que convertem estes fótons de 511 keV em sinal eléctrico. [37, 38] O radiofármaco mais utilizado em PET é o ^{18}F -DG, uma molécula análoga à glucose marcada com o isótopo ^{18}F , cujo metabolismo é explicado na Secção 4.4.2.

A posterior reconstrução das imagens é feita através de algoritmos de reconstrução. A Retro projecção Filtrada (do inglês, Filtered Backprojection, FBP) e o OSEM (do inglês, Ordered Subsets Expectation Maximization), algoritmo iterativo, são exemplos de dois algoritmos frequentemente utilizados para a reconstrução de imagens PET.

Depois das correcções e da respectiva reconstrução, é obtida uma imagem tridimensional, onde a intensidade do sinal em cada voxel é proporcional à quantidade de radionuclídeo nesse mesmo voxel. Desta forma, a imagem resultante de PET permite obter informação quantitativa.[38, 39]

A tomografia computadorizada (do inglês, Tomography Computerized, TC) é uma forte aliada à técnica de PET, sendo um complemento anatómico e ajudando desta forma na localização das lesões produzidas nos tecidos por metástases cancerígenas.[40] Contudo, a sua grande aplicação em PET relaciona-se com a correcção de atenuação.

Neste capítulo apresentam-se os principais fundamentos teóricos da modalidade de PET. São descritas algumas características de equipamentos relevantes para as especificações apresentadas na Secção 5.2.1 de Metodologia. Na parte final deste capítulo são abordados alguns aspectos relativos aos radionuclídeos e o seu decaimento radioactivo, assim como, ao radiofármaco utilizado neste estudo – ^{18}F -DG – e à respectiva Quantificação.

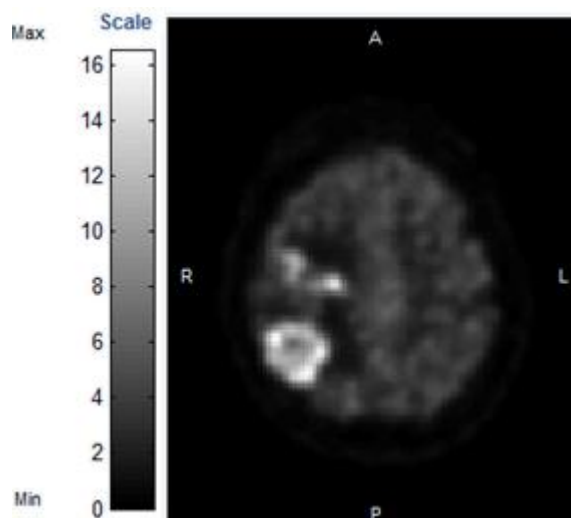
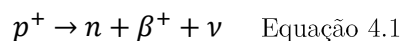


Figura 4.1: Imagem de PET/CT com ^{18}F -DG de um doente da Fundação Champalimaud com zonas hipermetabólicas a 180 min pós-injecção. O indivíduo foi injectado com 185MBq (5mCi) de ^{18}F -DG. A imagem mostra uma secção axial do PET scan.

4.1 Princípios Físicos

Os radionuclídeos utilizados em diagnóstico PET são caracterizados pela emissão de positrões, e^+ - partículas subatómicas idênticas aos electrões, com igual massa mas carga oposta. Neste decaimento, denominado β^+ , existe a conversão de um próton (p^+) num neutrão (n), com simultânea emissão de um positrão (β^+) e um neutrino (ν) – Equação 4.1. Um neutrino é uma partícula electricamente neutra e com massa aproximadamente nula.



Após a emissão do positrão, este percorre no tecido uma pequena distância (aproximadamente 1mm), perdendo energia ao excitar e ionizar os átomos próximos. Uma vez perdida a energia cinética, o positrão aniquila-se com um electrão. Como produto desta aniquilação são produzidos dois fótons de 511 keV que são emitidos com um ângulo de 180° . Este valor de energia corresponde à massa de cada partícula em repouso, pois existe conservação de energia. Existe, ainda, conservação do momento linear, uma vez que no momento em que ocorre a aniquilação o positrão e o electrão estão em repouso.

Os fótons provenientes da aniquilação podem interagir com os tecidos envolventes, provocando desvios no seu percurso original. Os três principais efeitos segundo os quais os fótons interagem com a matéria são: dispersão de Compton, efeito fotoeléctrico e produção de pares. A produção de pares não é um efeito com relevância em PET, uma vez que ocorre para energias superiores a 1,022MeV. [38, 41]

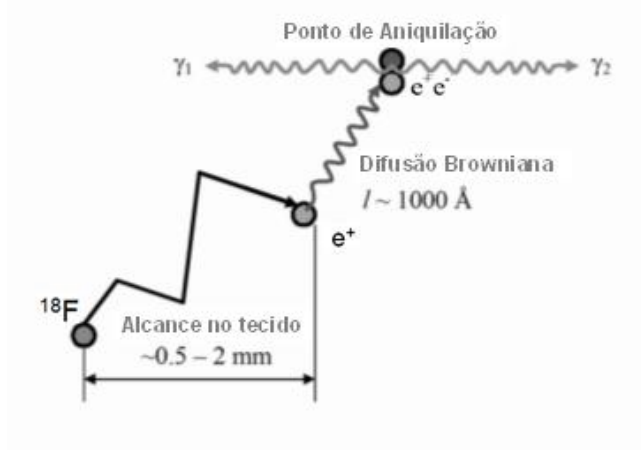


Figura 4.2: Ilustração da distribuição média de positrões considerando a captação de ^{18}F -DG. Adaptado de [42].

4.1.1 Dispersão de Compton

Na dispersão de Compton o fóton de aniquilação, ao colidir com um electrão de valência de um átomo do tecido envolvente, cede parte da sua energia. Caso a energia seja suficiente, o electrão pode escapar do átomo ou ser excitado para um nível atómico não ocupado. Caso contrário, o electrão permanece ligado na sua orbital. Por este motivo, a trajectória do fóton é deflectida num ângulo (θ_c) proporcional à energia perdida. A energia do fóton após a dispersão de Compton pode ser calculada através da Equação 4.2:

$$E'_\gamma = \frac{E_\gamma}{1 + \frac{E_\gamma}{m_0 c^2 (1 - \cos(\theta_c))}} \quad \text{Equação 4.2}$$

onde E_γ é a energia inicial do fóton, E'_γ a energia do fóton após a interacção e θ_c o ângulo com que o fóton é deflectido.

No caso do fóton de aniquilação ter uma energia inicial de 511keV, é possível a seguinte simplificação da equação anterior:

$$E'_\gamma = \frac{511}{2 - \cos(\theta_c)} \quad \text{Equação 4.3}$$

Este efeito é o mais significativo em PET, uma vez que é dominante no tecido do corpo humano para energias aproximadamente entre 100 keV e 2 MeV. É o efeito responsável pelas coincidências dispersas. [41]

4.1.2 Efeito Fotoelétrico

No efeito fotoelétrico, um fóton é absorvido por um átomo e um dos seus electrões é ejectado com uma determinada energia cinética, isto é, o fóton transfere toda a sua energia para esse mesmo electrão causando a ionização do átomo. Desta forma, o efeito fotoelétrico provoca a absorção completa do fóton de aniquilação, reduzindo o número de coincidências registadas.[41, 43] Este é um efeito dominante a baixas energias (<100keV).

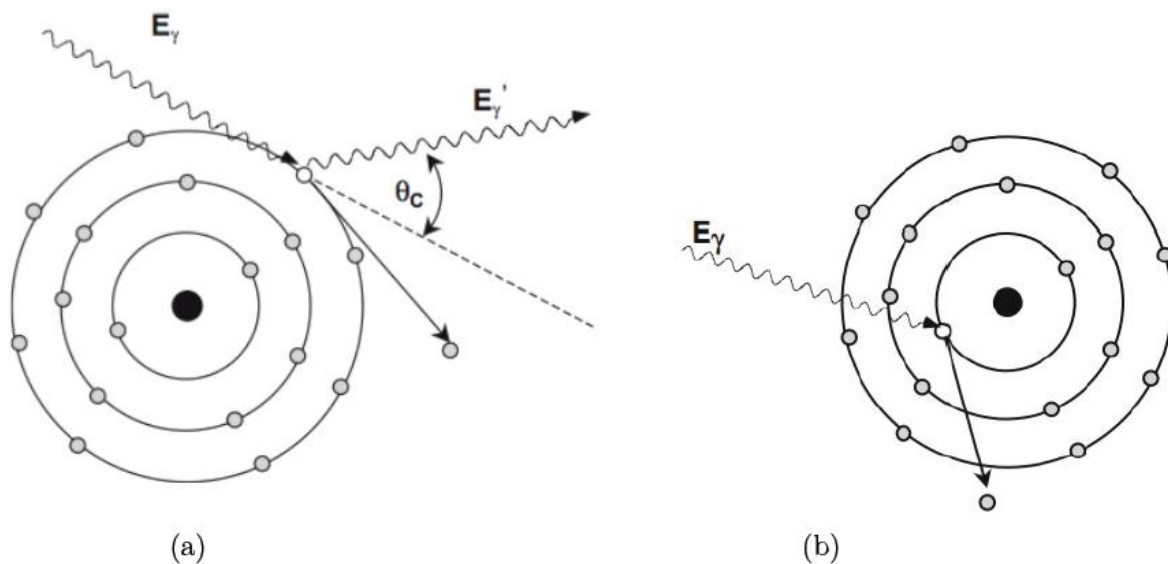


Figura 4.3: Representação da (a) Dispersão de Compton e (b) Efeito Fotoelétrico. Adaptado de [43].

4.2 Detecção de Coincidências

A formação simultânea de dois pulsos eléctricos é associada a uma aniquilação e permite a definição de uma determinada linha-de-resposta (do inglês, *Line of Response*, LOR). Uma LOR é uma linha imaginária que une os dois cristais onde são detectados os fótons provenientes de uma determinada aniquilação, identificando-se desta forma uma determinada coincidência.[37-39] A combinação de várias LORs permite estimar a localização da aniquilação associada e consequentemente da emissão do positrão, que deverá ser bastante próxima. No caso do ^{18}F estima-se que a distância percorrida em água (componente mais abundante do corpo humano) seja aproximadamente $0,22\text{ mm}$ FWHM (Largura a meia-altura, do inglês *Full Width at Half Maximum*).[44]

Somente as coincidências verdadeiras contribuem para a formação da imagem que traduz a real distribuição do radiofármaco. Uma coincidência diz-se verdadeira caso ambos os fótons sejam provenientes de uma única aniquilação e atinjam os detectores em lados opostos do tomógrafo, sem interagir significativamente com os átomos vizinhos, e dentro dos limites de uma janela temporal pré-definida.

Contudo, durante a aquisição são detectados outros eventos que não contribuem para a formação da imagem, tais como, os eventos únicos (*singles*), as coincidências múltiplas, as coincidências aleatórias (*random*) e as coincidências dispersas (*scatter*). Estes não têm qualquer correlação espacial com a distribuição do radiofármaco.[38]

Os eventos únicos acontecem caso seja detectado um fóton desemparelhado que acaba por ser rejeitado pois não permite a formação de uma linha de resposta (do inglês, *Line of response*, LOR). As coincidências múltiplas acontecem caso exista uma detecção simultânea de mais que dois fótons, onde a coincidência é rejeitada por não permitir a formação de uma LOR única. As coincidências aleatórias sucedem caso duas aniquilações diferentes ocorram aproximadamente ao mesmo tempo e dois fótons de aniquilações diferentes sejam emparelhados. Quanto às coincidências dispersas, acontecem quando algum dos fótons de aniquilação perde energia e desvia-se da sua trajectória original devido a uma ou mais dispersões de Compton.[37, 39]

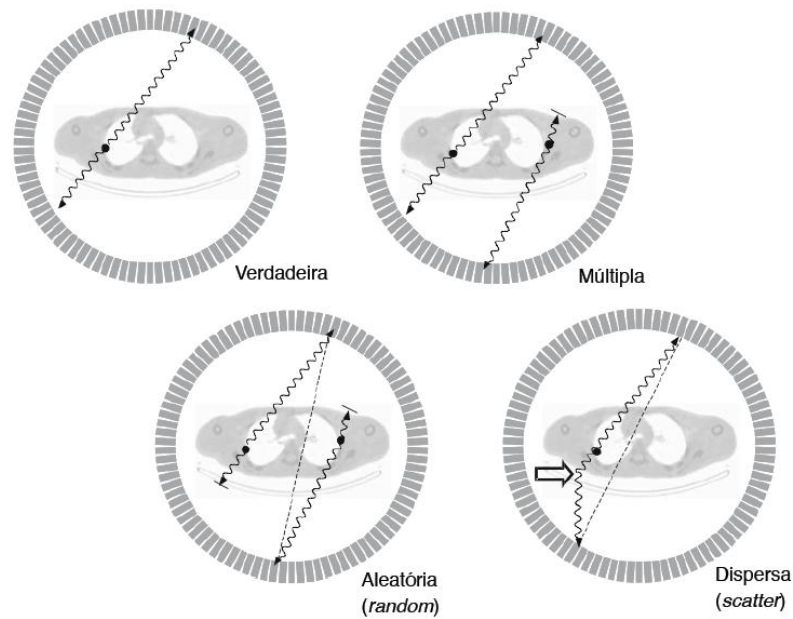


Figura 4.4: Os quatro tipos de coincidências registados num detector PET. A linha a tracejado nas coincidências aleatória e dispersa representam a LOR e o ponto preto identifica o local de aniquilação do positrão. Adaptado de [41].

Durante o *scan* é feita a contagem de coincidências relativas a cada LOR, que se relaciona com a quantidade de radioactividade presente nessa linha durante o scan.

4.3 Características de Equipamentos PET

4.3.1 Sensibilidade de Detecção

Num equipamento PET pode-se definir a sua sensibilidade de detecção como a fracção de fótons de aniquilação detectados do total de fótons emitidos após a injeção do radiofármaco no indivíduo – Equação 4.4. A sensibilidade é dependente das características geométricas do detector e do seu modo de detecção. É tanto maior a sensibilidade quanto maior o número de anéis de detectores.

$$\text{sensibilidade} = \frac{N_{\text{detectados}}}{N_{\beta^+}} \quad \text{Equação 4.4}$$

Uma imagem com maior sensibilidade permite que exista menor ruído nas imagens.

4.3.2 Resolução Espacial, Energética e Temporal

Em medicina nuclear, o termo resolução de uma imagem pode ser definido como a capacidade de um sistema de detectar separadamente dois eventos no espaço, tempo, ou energia.

A resolução espacial de uma imagem PET traduz a distância mínima em que dois pontos da mesma imagem podem ser distinguidos pelo equipamento PET. Esta resolução é tanto melhor quanto menor o tamanho do píxel do detector.

A resolução energética é a precisão com que um sistema consegue medir a energia dos fótons incidentes, ou seja, a capacidade que apresentam os detectores para distinguir fótons com diferentes energias. Uma boa resolução energética é essencial para a redução de coincidências aleatórias. Esta pode ser quantificada através da largura a meia-altura (FWHM) do fotopico – ver Equação 4.5.

$$PHR = \frac{FWHM \text{ (channels)}}{\text{Photopeak center (channel number)}} \times 100\% \quad \text{Equação 4.5}$$

Uma boa resolução energética é necessária num detector de PET de forma a conseguir um bom contraste e reduzir o ruído de fundo da imagem. É tanto melhor a resolução energética quanto mais estreitas puderem ser as janelas de coincidências, permitindo o detector distinguir com maior eficiência coincidências verdadeiras de dispersas.

A resolução temporal define-se pela capacidade de um equipamento de determinar a diferença temporal na detecção de dois fótons de aniquilação.[41]

4.3.3 Time-of-Flight

O conceito Time-of-Flight (TOF) baseia-se no facto de para cada aniquilação se registar o preciso momento em que cada coincidência de fótons foi detectada e calcular a respectiva diferença. Esta diferença ajuda a definir a localização da aniquilação ao longo da linha entre os dois detectores.

É importante ter-se em consideração que a informação obtida através do TOF não é perfeita. No entanto, esta melhora significativamente a imagem uma vez que permite uma melhor aproximação da localização do respectivo evento. Por exemplo, uma coincidência com resolução temporal de 600ps (FWHM) traduz-se numa incerteza posicional de 9cm (FWHM) ao longo da LOR. [45]

4.4 Reconstrução

A reconstrução das imagens em PET consiste na aplicação de um algoritmo de reconstrução após a organização dos dados adquiridos. As contagens detectadas ao longo das várias LORs podem ser organizadas num sinograma, o que permitirá a posterior representação espacial da distribuição do radiofármaco no corpo humano, tendo em conta as projecções adquiridas. Existem fundamentalmente duas classes de reconstrução: a analítica e a iterativa. Os algoritmos analíticos, como a Retro projecção Filtrada (FBP, do inglês *Filtered Backprojection*), baseiam-se na inversão da transformada de *Radon*. São algoritmos rápidos, lineares, previsíveis e com propriedades bem conhecidas. [46] Contudo, ao serem algoritmos que simplificam a física inerente aos processos de emissão e detecção em PET, a precisão das imagens reconstruídas torna-se limitada.

Em alternativa aos algoritmos de reconstrução analítica podem ser usados algoritmos de reconstrução iterativa. Neste caso a distribuição da actividade é estimada através de um processo que termina quando a respectiva estimativa for tão próxima quanto possível da distribuição real. É o caso do algoritmo utilizado pelo equipamento utilizado neste estudo – RAMLA 3D.

4.5 Radionuclídeo

A combinação específica de prótons e neutrões formam um radionuclídeo instável com alguma tendência a decair. A nomenclatura mais comum dos nuclídeos especifica o nome do elemento ou símbolo químico e o número de massa. Cada radionuclídeo apresenta um tempo de semi-vida característico, que se define como o tempo necessário para que decaia metade da substância.

4.5.1 Decaimento Radioactivo

Um decaimento de uma amostra com núcleos instáveis ocorre de forma exponencial. O número de átomos que decaem em qualquer instante do tempo é determinado pelo número de núcleos instáveis presentes na amostra e a constante de decaimento (λ) do nuclídeo em questão. A taxa de decaimento a qualquer instante de tempo denomina-se Actividade e é dada pela Equação 4.6. A constante de decaimento é dada pela Equação 4.7:

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t} \quad \text{Equação 4.6}$$

$$\lambda = \frac{\log_e(2)}{t_{1/2}} \quad \text{Equação 4.7}$$

Onde A_0 representa a quantidade de actividade presente inicialmente e A_t é a quantidade presente depois de um determinado intervalo de tempo t .

As unidades SI de λ são tempo⁻¹, e da actividade da amostra Bq. De referir que uma amostra corresponde ao número de átomos que decai por segundo e não ao número de partículas originadas.

O número total de átomos presente na amostra, N , pode ser obtido através da actividade e da constante de decaimento λ , ou seja, através da Equação 4.8:[41]

$$N = \frac{A_t}{\lambda} \quad \text{Equação 4.8}$$

4.5.2 ¹⁸F-DG

Apenas alguns dos radionuclídeos podem ser utilizados nas imagens PET. O radionuclídeo que mais se destaca em ambiente clínico é o ¹⁸F, utilizado para marcar a molécula de 2-fluorodeoxi-D-glicose (do inglês, Fluorodeoxyglucose, ¹⁸F-DG). Representando desta forma o radiofármaco com principal papel na imagem de PET.[38, 47] Na tabela 4.1 são representados alguns dos radionuclídeos mais utilizados.

O ¹⁸F-DG é uma molécula análoga à molécula de glucose captada pelas células, contudo ao invés de um grupo hidroxilo na posição 2' apresenta um grupo ¹⁸F. A molécula de ¹⁸F-DG é transportada até às células pelo transportador GLUT1 (do inglês, Glucose transporter 1). Após a absorção celular, o ¹⁸F-DG é fosforilado em desoxiglucose-6-fosfato (FDG-6-PO4) por uma enzima denominada hexocinase. Ao contrário da glucose, o FDG-6-PO4 não pode ser metabolizado, o que leva a que a molécula fique retida na célula devido à sua carga negativa. [48, 49] O seu comportamento bioquímico é ilustrado pela Figura 4.5.

De uma forma geral, as células tumorais apresentam um elevado consumo de glucose em relação às células saudáveis. Assim sendo, é possível a determinação dos locais com metabolismo anormal ou proliferação celular indevida uma vez que os tumores malignos e respectivas metástases

apresentam uma maior fixação de ^{18}F -DG. Sendo que esta retenção é proporcional à taxa de captação, existe uma maior actividade em tecidos com taxas metabólicas elevadas. Consequentemente obtém-se uma imagem diferenciada dos vários tecidos e, em particular, com contraste entre a lesão e os restantes tecidos.

Nuclídeo	Tempo de semi-vida
C-11	20.3 min
N-13	10 min
O-15	124 s
F-18	110 min
Rb-82	75 s

Tabela 4.1: Radionuclídeos mais utilizados e respectivos tempos de semi-vida. Adaptado de [38]

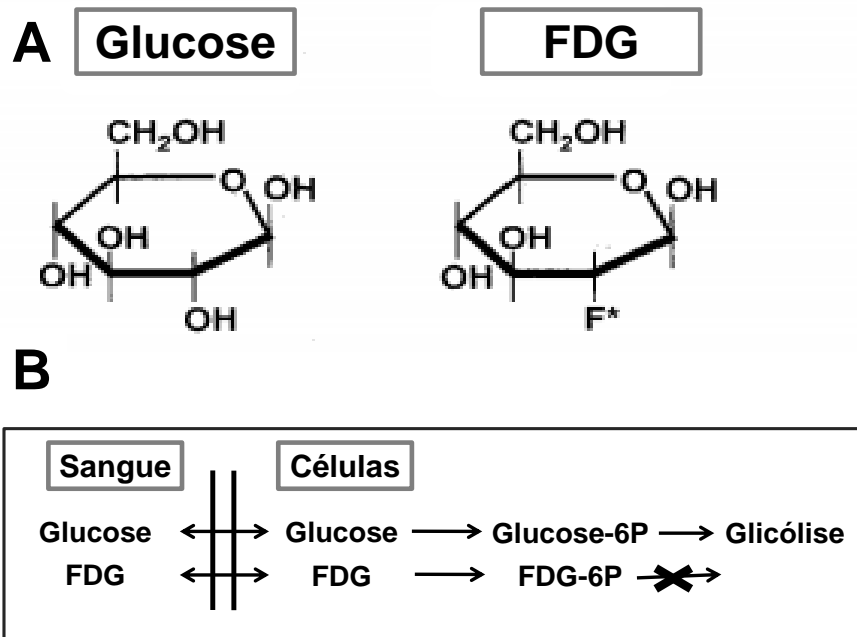


Figura 4.5: Bioquímica da molécula de ^{18}F -DG: (A) Estrutura química do FGD em comparação com a Glucose. (B) Diagrama do metabolismo do ^{18}F -DG em comparação com a Glucose. O ^{18}F -DG

fosforilado pela hexocinase é metabolicamente “presa”, aumentando a sua captação e respectiva retenção no tecido metabolicamente activo. Adaptado de [37].

Embora a vasta utilização do ^{18}F -DG, particularmente em estudos oncológicos, muitos hospitais equipados com PET *scanners* não têm um ciclotrão para que o radiofármaco seja produzido. Nestes casos, o radiofármaco é produzido num ciclotrão distante e a distribuição pode ser feita através de transportes aéreos, marítimos ou terrestres consoante a distância entre o ciclotrão e o hospital. De certa forma, este facto pode representar um obstáculo, tendo em conta o seu curto tempo de semi-vida de 110min.[50, 51] No entanto, permite que a dose de radiação e o tempo a que o indivíduo está exposto a esta sejam controlados, para que a sua utilização não represente um elevado risco.

Desta forma, este é um radioisótopo que se distingue pela obtenção de imagens com uma grande sensibilidade e diagnósticos precisos.[52]

4.6 Quantificação

A imagem PET é uma ferramenta de imagem quantitativa, uma vez que as imagens reconstruídas podem ser calibradas em unidades absolutas de concentração de radioactividade com razoável precisão.[41]

O SUV (do inglês, Standard Uptake Value) é um parâmetro semi-quantitativo frequentemente utilizado na medicina nuclear, também conhecido como DUR (do inglês, Dose Uptake Ratio) ou SUR (do inglês, Standard Uptake Ratio). Esta grandeza define-se como a captação de um determinado tecido ($\mu\text{Ci}/\text{mL}$) dividido pela dose de actividade administrada no corpo do indivíduo e multiplicada pelo factor de calibração, onde é frequentemente utilizado o peso do indivíduo ($\mu\text{Ci}/\text{kg}$) – ver Equação 4.9. Como factor de normalização pode também ser utilizada a massa magra ou a superfície corporal. Na verdade esta grandeza tem dimensão g/mL , mas pelo facto de o corpo ter uma densidade de aproximadamente $1.0 \text{ g}/\text{mL}$, é considerada adimensional.

$$SUV = \frac{\text{Captação no tecido } (\mu\text{Ci}/\text{mL})}{\text{Actividade admnistrada } (\text{mCi}/\text{kg})} \times \text{Factor de Normalização} \quad \text{Equação 4.9}$$

Este parâmetro permite que, muitas vezes, através de uma análise visual se avalie se uma determinada região com maior captação de radiofármaco é benigna ou maligna.

Contudo é importante ter em conta que o valor de SUV é afectado por diferentes factores. Um dos inconvenientes mencionados na literatura relaciona-se com a sua dependência temporal, isto é, do tempo entre a injeção do radiofármaco e a realização do exame. Tal como o metabolismo da glucose, o ^{18}F -DG é fosforilado e retido com maior intensidade nos tecidos metabolicamente mais activos. Enquanto o ^{18}F -DG percorrer a corrente sanguínea, este continuará a ser retido, e consequentemente o SUV do tumor aumentará por algumas horas. Assim, o valor de SUV não é constante, o que torna a comparação entre estudos que se realizem em diferentes tempos de aquisição pouco precisa. A realização do exame pode realizar-se após 50 minutos como 3 horas após a injeção do radiofármaco, dependendo da clínica em causa. Por vezes, o exame é realizado em dois momentos distintos.

O SUV_{max} é o maior valor de SUV encontrado num local de grande captação. Este valor é de extrema importância no estudo clínico, uma vez que permite a delimitação de um eventual tumor. Contudo, uma das desvantagens relaciona-se com a sua dependência da resolução da reconstrução da imagem, ou do nível de ruído na determinação, não permitindo uma grande precisão do mesmo.

Por outro lado, o facto do ^{18}F -DG e a glucose serem retidos no tecido através do mesmo transportador, significa que competem entre si. Sendo que os tumores não são sensíveis à insulina, caso os níveis de glucose estejam altos, existirá uma menor captação, não permitindo uma correcta análise da imagem.

A massa do indivíduo é também um factor relevante quanto à captação de ^{18}F -DG. Uma vez que o tecido adiposo não permite uma captação tão eficaz, existe uma maior quantidade de ^{18}F -DG disponível para ser captado nos tumores em indivíduos obesos, levando consequentemente a valores demasiado elevados que, de certa forma, não são verdadeiros. De modo a contornar esta situação alguns investigadores utilizam a massa corporal magra como factor de normalização. Existem outras causas para uma avaliação incorrecta do valor de SUV, como o facto de existirem regiões não malignas com elevada captação, como por exemplo o cérebro.

Desta forma, pode-se dizer que a captação de SUV é um método simples e robusto que permite conhecer a taxa de metabolismo tumoral e quantificar as imagens de PET. Permite avaliar se o tumor é maligno e analisar a reacção do indivíduo a uma determinada terapia. Utilizado conjuntamente com uma análise visual e informação clínica adequada, mostra-se uma ferramenta de extrema importância na interpretação de estudos de PET/ ^{18}F -DG. [38, 50]

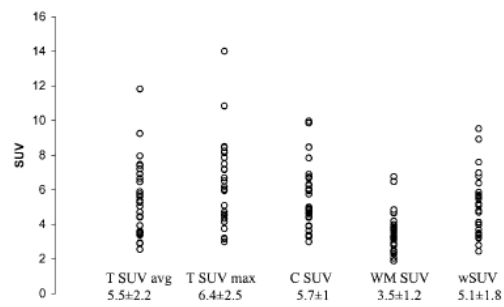


Figura 4.6: A - Valores de SUV em tumores cerebrais (TSUV avg= valor médio, T SUVmax = valor máximo), no córtex contra-lateral (C SUV) e substância branca (WM SUV), e em todo o cérebro (wSUV). São também representados os valores médios e desvios padrão. Adaptado de [53].

5. Metodologia

5.1 Casos Clínicos

Neste estudo foram recrutados indivíduos da *Fundação Champalimaud* (FC), aos quais foi administrado ^{18}F -DG para estudo oncológico e, deram consentimento escrito informado para realizar um exame PET. Os estudos clínicos realizaram-se no Departamento de Medicina Nuclear – Radiofarmacologia da FC. A amostra é constituída por 26 indivíduos, 20 do sexo feminino e 6 do sexo masculino, organizados em dois grupos de estudo – Grupo 1 e 2.

O **grupo 1**, Grupo de Controlo, é constituído por 20 indivíduos. O **grupo 2** é constituído por 6 indivíduos com metabolismo cerebral característico, causado por diversas patologias especificados na Tabela 5.2, como por exemplo em casos de Demência Frontotemporal ou doença de Alzheimer.

GRUPO	Nº DE INDIVÍDUOS		Nº TOTAL DE INDIVÍDUOS
	FEMININOS	MASCULINOS	
1	14	6	20
2	6	0	6
Total	20	6	26

Tabela 5.1: Informação do sexo dos indivíduos de ambos os grupos

5.1.1 Critérios de Selecção

Os estudos cerebrais escolhidos foram classificados clinicamente pelo especialista de Medicina Nuclear e de acordo com a informação clínica fornecida pelos referentes. O grupo de Controlo é constituído por sujeitos que, de forma qualitativa, apresentam uma distribuição Normal de ^{18}F -DG, isto é, sem focos de híper e hipocaptação. Para o grupo 2 foram seleccionados estudos que apresentem focos de híper e hipometabolismo e defeitos regionais bem visíveis classificados pelo especialista, ou seja, com características metabólicas bem definidas de forma a avaliar a qualidade da interface de Matlab desenvolvida – ver Seccção 5.4.

5.1.2 Critérios de Exclusão

Contrariamente ao Grupo 1, para o grupo 2 não foram considerados casos de estudo em que não possam ser classificados pelo especialista com híper e hipometabolismo e defeitos regionais bem visíveis.

INDIVÍDUO	PATOLOGIA	MOMENTO DE REALIZAÇÃO DO EXAME (P.I.)	
		30 Minutos	3 Horas
GRUPO			
1	A-Q	-	
	A	Depressão	X
	B	Demência fronto-temporal (DFT)	X
	C	Metástases Cerebrais	X
2	D	Demência fronto-temporal (DFT)	X
	E	Degenerescência cortico-basal	X
	F	Doença de Alzheimer	X

Tabela 5.2: Informações das patologias encontradas pelo médico especialista e dos respectivos momentos de realização dos exames.

5.2 Aquisição das Imagens

As imagens de PET utilizadas neste estudo foram adquiridas na Fundação Champalimaud (FC) através do equipamento Philips, GEMINI TF TOF 16.

As imagens são realizadas desde a calote craniana até à região cervical, de forma a abranger todo o cérebro. A matriz de aquisição é 128 x128 píxeis, com um FOV (do inglês, Field of View) = 256 mm e uma espessura de corte = 2mm. Posteriormente as imagens são reconstruídas através do algoritmo de reconstrução 3D-RAMLA.

5.2.1 Características do Equipamento

De seguida é apresentada uma tabela com as especificações do equipamento utilizado para a aquisição das imagens de PET utilizadas neste estudo:

GEMINI TF TOF 16 – PHILIPS MEDICAL SYSTEMS	
Tipo de Cristal de Cintilação	LYSO: Ce
Dimensão do Cristal	4x4x22 mm
Configuração dos Detectores	Píxelar
Área de cobertura	190 cm
Modo de Aquisição	3D
Aquisição de Imagens TOF?	Sim
Resolução Espacial transversal	4,7 mm
Resolução Energética (a 511 keV)	12% FWHM
Sensibilidade no centro	7.0 cps/kBq
Fracção Dispersa	40%
Algoritmo de Reconstrução	3D-RAMLA
Matriz	128 x128 píxel
Tamanho do píxel (em x e y)	2 mm
Espessura do Corte	2 mm
FOV	256 mm
<i>Axial FOV*</i>	18cm

Tabela 5.3: Resumo das características do equipamento de PET.

*O último parâmetro diz respeito ao Campo de visão axial (do inglês, Axial Field of View)

O sistema Gemini TF TOF 16 é um sistema integrado de tomografia computadorizada (CT) e tomografia por emissão de positrões (PET). Este é composto pelos seguintes componentes: Tabela do indivíduo, gantry do sistema de CT, gantry do sistema de PET e gantry do sistema de separação. O Gemini TF TOF tem um design aberto que permite que o indivíduo veja o exterior, melhorando substancialmente o seu conforto durante o exame. Este permite a separação da componente de PET e CT, sendo que neste trabalho somente as imagens de PET foram utilizadas.

O sistema de PET utiliza LYSO (Ortosilicato de Lutécio) como material de cintilação e uma nova tecnologia quanto à configuração do detector – Píxelar – desenhada em específico para uma aquisição 3D. Esta tecnologia contribui para a óptima resolução energética, que consequentemente permite uma óptima resolução de contraste na detecção de lesões com baixo contraste. De salientar que o cristal utilizado é dopado com Cério. O algoritmo de reconstrução 3D-RAMLA permite uma melhor qualidade e definição da imagem, assim como, uma diminuição do número de artefactos e do ruído, o que também contribui para a visualização de lesões de baixo contraste.

O CTAC (do inglês, CT-based attenuation correction) é o sistema responsável pela correcção de atenuação. É importante que o indivíduo não se mova entre a aquisição de PET e CT para evitar erros de resultados de correcção de atenuação, co-registo e posterior fusão das imagens.

As imagens adquiridas foram posteriormente processadas através do SPM.

5.2.2 Protocolo utilizado

De seguida encontra-se descrito o protocolo utilizado na Fundação Champalimaud na administração do radiofármaco ^{18}F -DG para a realização do exame PET. É tido em conta que o órgão de interesse neste estudo é o cérebro:

Protocolo de PET cerebral:

Antes de mais, é explicado ao indivíduo todo o procedimento e medido o respectivo nível de glicémia. Posto isto, o indivíduo é encaminhado para a sala de repouso onde posteriormente é administrado o radiofármaco ^{18}F -DG e, de seguida medido o resíduo da seringa e registada a actividade. De uma forma geral, o protocolo seguido para o exame de ^{18}F -DG-PET scan passa pela injeção de 185MBq (5mCi) de ^{18}F -DG, com 30 minutos de período de captação e posterior posicionamento do indivíduo no *scanner*.

Nota: Na repetição de exames no mesmo indivíduo, especialmente no contexto de avaliação de resposta à terapia e cálculo SUV, é essencial manter a duração do período de repouso e utilizar os mesmos parâmetros do estudo tanto quanto possível.

O procedimento deste protocolo inclui várias indicações clínicas, tais como: o diagnóstico de doença maligna primária, a diferenciação entre lesões benigna e maligna, o estadiamento tumoral, a classificação de lesões malignas, a diferenciação entre doenças maligna recorrente e residual, a

monitorização da resposta à terapia ou a informação morfo-funcional para planeamento de radioterapia.

5.3 Processamento de Imagens

5.3.1 Reorientação

O Statistical Parametric Mapping 8 teve um papel essencial no desenvolvimento deste estudo na medida em que foi a principal ferramenta utilizada no processamento de imagem. O SPM desenvolve-se em ambiente Matlab e foi criado por membros e colaboradores do *Wellcome Department of Imaging Neuroscience* na *University College London*.

Ao longo do estudo, o formato de imagem utilizado foi o NIFTI, sendo que todos os ficheiros DICOM foram individualmente convertidos em formato NIFTI através da opção *DICOM Import* no SPM.

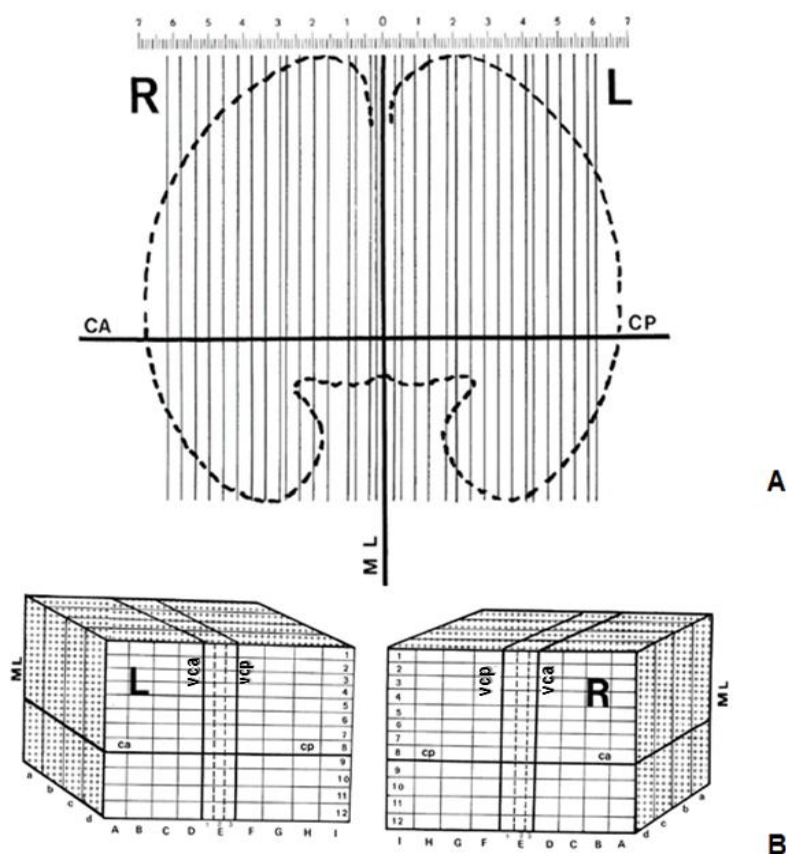


Figura 5.1: **A:** Representação no plano Coronal da linha média que une a comissura anterior (CA) à comissura posterior (CP) e da linha mediana (ML). **B:** Representação volumétrica do sistema de referência com alusão à CA, CP, VCA, VCP e ML. Adaptado de [18].

Todas as imagens analisadas neste estudo foram individualmente reorientadas tendo em conta o sistema de Talairach. A reorientação foi realizada segundo os três planos anatómicos: No plano transversal foi considerada a linha média que une a comissura anterior (AC) à comissura posterior (PC); No plano sagital foi tida em conta a linha mediana (do inglês, Midline, ML); já no Plano Coronal considerou-se a linha vertical que passa no centro da comissura anterior (VCA). A Figura 5.1 ilustra o sistema de referência utilizado.

O facto de fazer este realinhamento de imagens de cérebros individuais através de um cérebro *standard*, como é o caso do mapa de Talairach, traz alguns inconvenientes, uma vez que as coordenadas de áreas cerebrais bem conhecidas não coincidem exactamente de indivíduo para indivíduo. [54]

5.3.2 Co-registo

As imagens reorientadas foram de seguida co-registadas recorrendo à opção *Coregister (Est&Res)* do SPM8. O co-registo tem como objectivo descobrir qual o conjunto de parâmetros que melhor descrevem a transformação espacial de forma a fazer coincidir as imagens que se pretende. O *template PET.nii,1* é uma matriz 91x109 com 91 cortes e foi a imagem de referência utilizada - *template* disponível no SPM. Esta é a imagem que se assume como estacionária. Desta forma, foi aplicada individualmente, a cada caso de estudo, uma transformação de corpo rígido (em 3D) que pode ser parametrizada por três translações e três rotações nos diferentes eixos. Os parâmetros relativos ao co-registo são guardados nos cabeçalhos das imagens.[55] Após a realização do co-registo cada imagem a passa a ser uma matriz 91x109 com 91 cortes, tal como a imagem de referência.

O método de co-registo usado no SPM é baseado no estudo realizado por Collignon et al [56]. Contudo a interpolação foi modificada e as imagens suavizadas, de forma a tornar a função de custo tão suave quanto possível.

A opção *Check Reg* permitiu a comparação entre a imagem realinhada e a do *template*, por forma a assegurar o correcto co-registo.



Figura 5.2: Interface gráfica do *software* SPM8 com a opção *Check Reg* seleccionada. A imagem de interesse (imagem superior) foi alinhada relativamente ao template (imagem inferior).

5.3.2.1 Co-registo de Collignon et al [56]

Em 1948 Shannon introduziu o conceito de informação mútua como taxa de transmissão de informação. De uma forma simplificada é a quantificação da qualidade com que uma imagem explica outra e define-se pela Equação 5.1. O seu valor máximo verifica-se quando as imagens estão correctamente alinhadas.

$$S(f, g) = \sum_{i=0}^N \sum_{j=0}^N p_{f,g}(i, j) \log \left(\frac{p_{f,g}(i, j)}{p_f(i)p_g(j)} \right) \quad \text{Equação 5.1}$$

onde $p_f(i)$ é a probabilidade de existir um píxel com intensidade i na imagem f , e a probabilidade conjunta $p_{f,g}(i, j)$ representa a probabilidade de um píxel na imagem f ter a intensidade i e o seu correspondente na imagem g ter intensidade j . [57]

Regra geral f e g representam regiões de interesse que usualmente não são fixas.

Assim, baseado no conceito de informação mútua foi desenvolvido por Collignon *et al.* [56] um algoritmo de alinhamento multimodal de imagens médicas que pode ser descrito pela Equação 5.2:

$$\alpha^* = \arg \min_{\alpha} \left(\Leftrightarrow \sum_s p(f_1(T_{\alpha}s), f_2(s)) \log_2 \left[\frac{p(f_1(T_{\alpha}s), f_2(s))}{p(f_1(T_{\alpha}s)) p(f_2(s))} \right] \right) \quad \text{Equação 5.2}$$

onde s é um conjunto de coordenadas dentro de um volume da imagem f_2 , $f_1(T_{\alpha}s)$ é o conjunto das intensidades da imagem f_1 sujeitos à transformação $T_{\alpha}s$, e $p(f_1, f_2)$ é obtido através da normalização do histograma conjunto das intensidades, $H(f_1, f_2)$, presentes na região comum de f_1 e f_2 .

Este método baseia-se somente nos valores intensidade e não requer qualquer tipo de segmentação. As transformações geométricas realizadas restringem-se às transformações de um corpo rígido T_{α} , isto é, à sobreposição de uma rotação 3D e uma translação 3D: $T_{\alpha}s = R_{\alpha}s + t_{\alpha}$. O alinhamento através de translações de corpo rígido é, de facto, uma ferramenta fundamental utilizada em processamento de imagens médicas tridimensionais com o intuito de alinhar duas ou mais aquisições 3D realizadas em diferentes alturas ou geradas por diferentes métodos. Contudo é importante ter presente que nem sempre uma transformação rígida é suficientemente eficiente.

No SPM as coordenadas de origem $(0, 0, 0)mm$ correspondem à comissura anterior (AC), tal como no atlas de Talairach. A linha CA-CP define o plano XY quando Z=0.

5.4 Interface

No intuito de realizar um estudo comparativo entre uma imagem pertencente a um caso de estudo e a uma determinada imagem de referência, desenvolveu-se uma interface através do funcionalidade Guide do Matlab.

O resultado desta análise apresenta a diferença de intensidade encontrada nas zonas cerebrais entre ambas as imagens. Estas podem ser seleccionadas através das opções *Other Image*, para a imagem a analisar, e *Reference Image*, para a imagem de referência. Caso se verifiquem diferenças superiores a um desvio padrão a zona em questão é apresentada por cores quentes, caso apresentem inferiores a um desvio padrão, é colorida com cores frias – ver Figura 5.4.

Cada imagem é uma estrutura constituída por 91 cortes axiais. Na interface encontram-se identificados os lados direito (R) e esquerdo (L), assim como, a parte anterior (A) e posterior (P). Os cortes de cada uma das duas imagens podem ser percorridos através das barras que se encontram por baixo da imagem ou através das caixas *Slice*. É necessário que após a escolha da imagem de referência, o utilizador seleccione se está perante uma análise inicial ou tardia, uma vez que é aplicada uma imagem de desvio padrão para cada um dos casos - explicado na Secção 5.4.1.

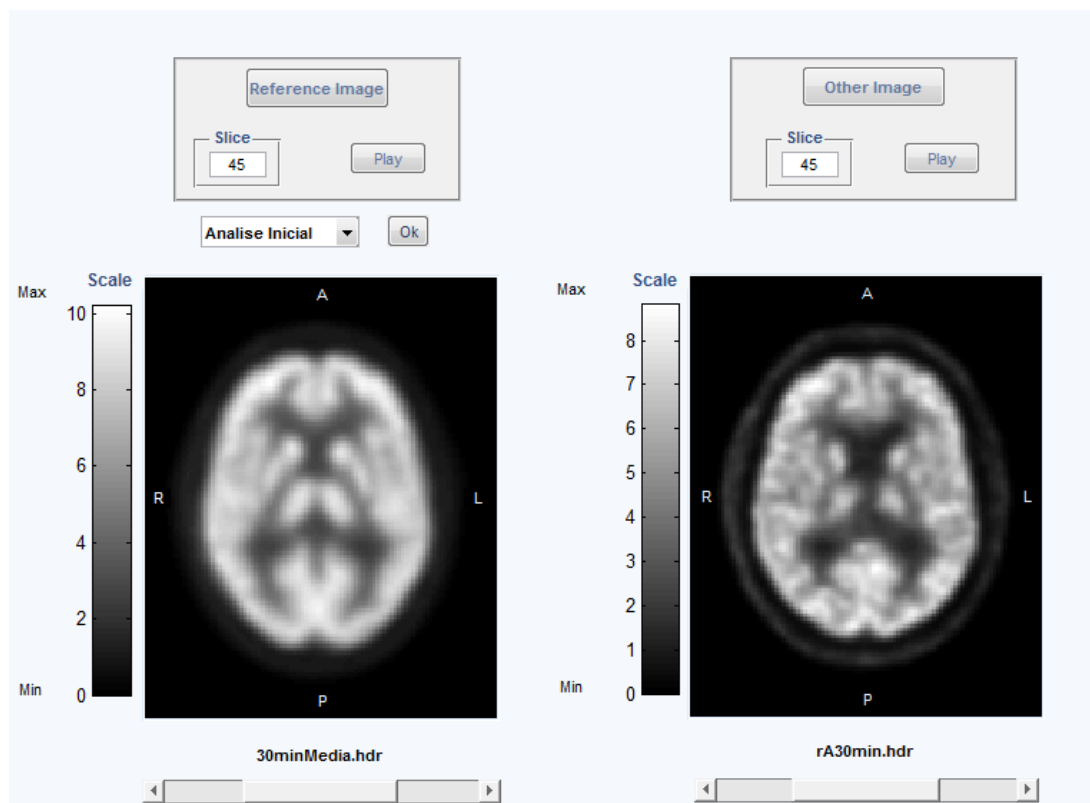
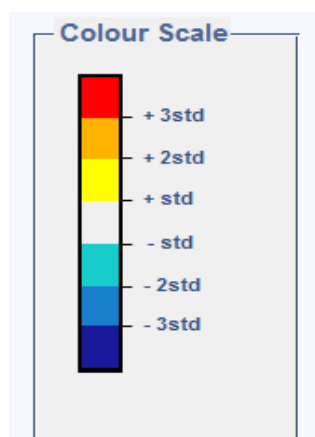


Figura 5.3: Parte inicial da interface que permite seleccionar a imagem de referência (*Reference Image*) e a imagem a analisar (*Other Image*). Matriz: 91x109.

Desta forma, é possível compreender a diferença entre duas imagens através de uma rápida análise visual. A comparação, como referido anteriormente, é sempre feita relativamente ao valor de desvio padrão que o respectivo píxel apresenta. Para cada condição definida existe uma cor correspondente. Desta forma, se por exemplo, um determinado píxel da imagem em estudo for mais de 3 vezes superior ao valor do desvio padrão somado ao valor desse mesmo píxel na imagem de

referência, esta é colorida a vermelho, e assim sucessivamente para as restantes condições. As sete condições definidas estão explicitadas na Tabela 5.4.

Caso se verifique a condição $B - \sigma \leq A \leq B + \sigma$, a área não é colorida e é somente representada a imagem de referência, onde A é a imagem em estudo e B a imagem de referência. Desta forma é possível obter um resultado semelhante ao da Figura 5.5 (B).



COR	CONDIÇÃO
Red	$A > B + 3\sigma$
Orange	$B + 2\sigma < A \leq B + 3\sigma$
Yellow	$B + \sigma < A \leq B + 2\sigma$
White	$B - \sigma \leq A \leq B + \sigma$
Cyan	$B - 2\sigma \leq A < B - \sigma$
Blue	$B - 3\sigma \leq A < B - 2\sigma$
Dark Blue	$A < B - 3\sigma$

Figura 5.4: Escala de cores utilizada para representar a verificação das diferentes condições explicitadas na Tabela 5.4.

Tabela 5.4: Condições referentes a cada uma das seis diferentes cores, onde A é a imagem em estudo e B a imagem de referência.

Esta análise é realizada píxel a píxel e o resultado é apresentado por uma imagem tal como a da Figura 5.5 (A). Para que seja eliminado o ruído que se gera junto à calota craniana é possível aplicar dois filtros através da opção *Noise Filter*. Isto é, esta opção aplica um filtro mediano ao qual é subtraído um filtro laplaciano, ou seja, um filtro de detecção de bordos.

A aplicação do filtro mediano foi feita através da função *medfilt2*, o que significa que cada píxel resultante irá conter o valor mediano dos m-por-n píxeis vizinhos (nesta caso utilizou-se $m = n = 25$). Ao resultado da aplicação do filtro foi subtraído um filtro laplaciano, onde o parâmetro alfa (parâmetro que controla a forma do filtro) utilizado foi 0.1.

Desta forma, foi possível obter o resultado do tipo semelhantes ao da Figura 5.5 (B) e eliminar o ruído pretendido.

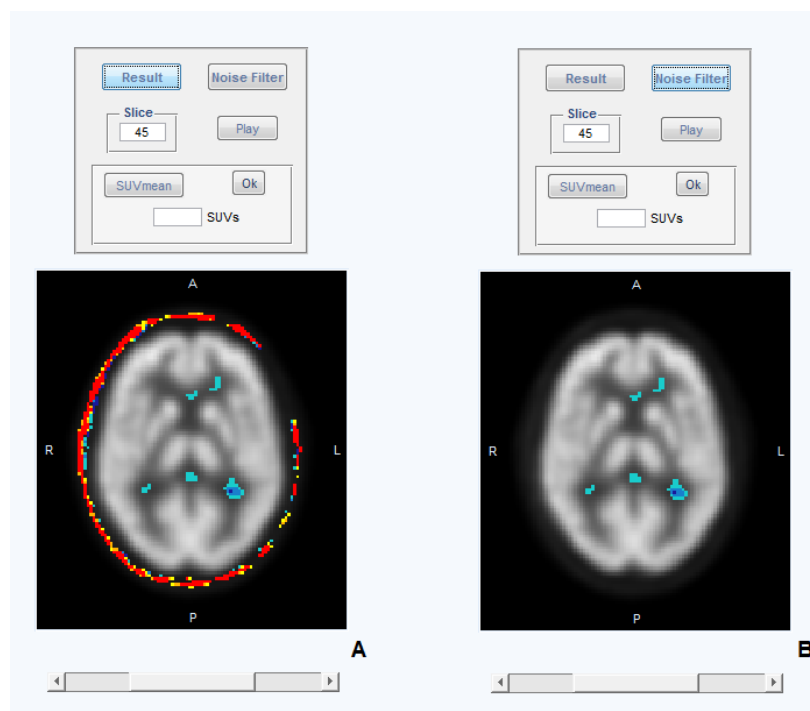


Figura 5.5: Imagem do resultado da comparação sem (A) e com a aplicação do filtro (B). Matriz: 91x109.

Do lado esquerdo de cada uma das duas imagens encontra-se uma escala de cinzentos que corresponde à intensidade em SUV de cada píxel. Por defeito, a análise de intensidade de píxeis é feita em unidades de SUV. Contudo, a interface permite que no seu canto superior direito a escala seja convertida para Bq/mL caso o utilizador introduza o peso do indivíduo (Kg), factor de normalização, e a dose de radiofármaco que foi injectada inicialmente (MBq) – ver Figura 5.6.

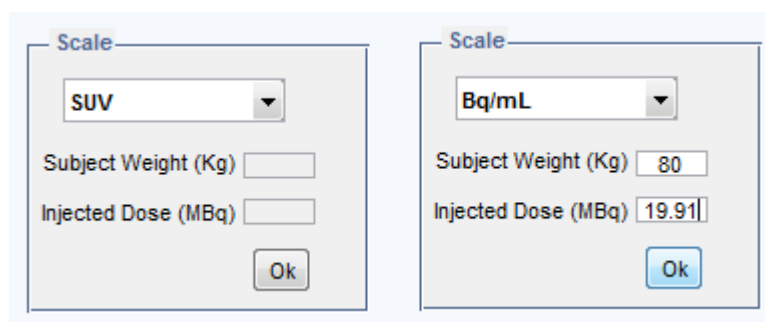


Figura 5.6: Exemplo ilustrativo da funcionalidade que permite converter a escala de unidades SUV para Bq/mL, no caso em que o indivíduo em questão tem 80 Kg e onde foi injectado 19.91 MBq de radiofármaco.

De forma a analisar o metabolismo das áreas que se considerem relevantes, é possível marcar uma ROI (do inglês, Region of Interest) elíptica na zona pretendida. Após a sua marcação, pode-se saber a média de intensidade dos píxeis, assim como, o número de píxeis presentes na ROI desenhada – ver Figura 5.7.

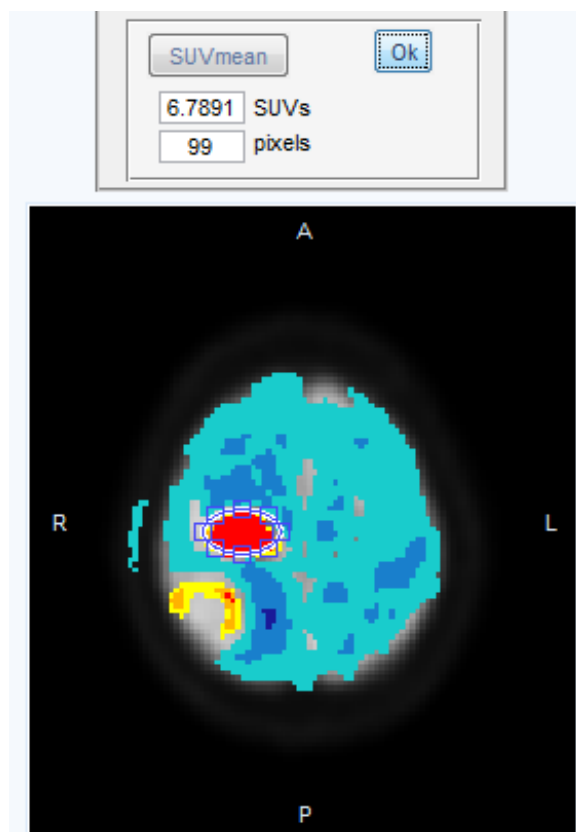


Figura 5.7: Exemplo ilustrativo da marcação de uma ROI de forma elíptica numa zona metastizada. Identificação da respectiva média de actividade (em SUVs) e do número de píxeis que a constitui.

5.4.1 Imagens de Controlo

As imagens de referência utilizadas foram resultado de uma média de 20 indivíduos com uma distribuição Normal de ^{18}F -DG (análise qualitativa) pertencentes ao Grupo 1 - Grupo de Controlo. Após o seu processamento descrito na secção anterior (5.3) reorganizaram-se estas imagens em dois subgrupos: **A** - Grupo Inicial e **B** - Grupo Tardio. Através da opção *ImCalc* disponível no SPM, realizou-se uma imagem média dos 20 indivíduos, respectiva ao metabolismo apresentado a ~

30 minutos e ~ 3 horas após injeção do radiofármaco. Desta forma, foi possível uma análise comparativa do metabolismo cerebral numa fase mais inicial e numa mais tardia.

Para isso, após o normal co-registo com o template do SPM em cada uma das imagens, foi feita uma média entre as diferentes imagens em ambos os casos. Tendo em conta a definição de média amostral introduziu-se no no *ImCalc* a expressão da Equação 5.1.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad \text{Equação 5.1}$$

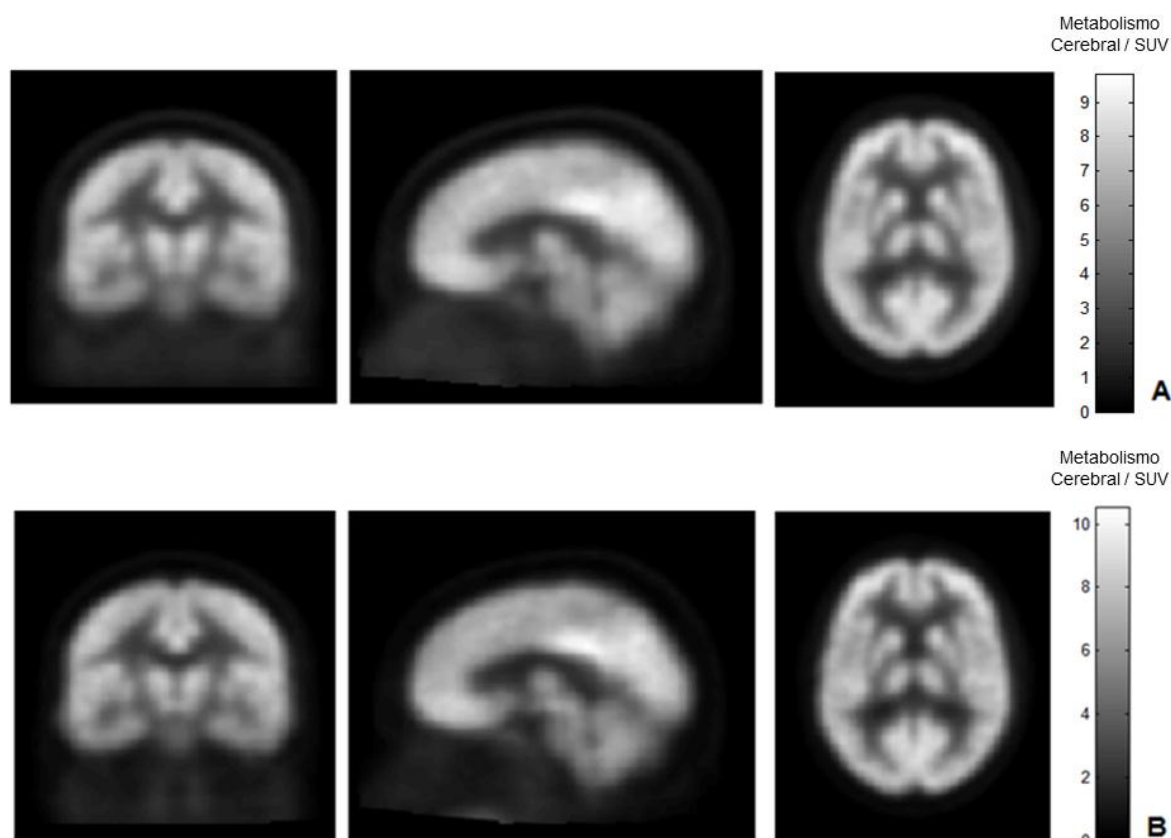


Figura 5.8: Imagem média a 30min (A) e 3 horas (B) após a injeção do radiofármaco nas vistas Coronal, Sagital e Axial (da esquerda para a direita).

Para efeitos de utilização posterior das duas imagens obtidas serão utilizadas as seguintes designações: Imagem de Controlo-Inicial e Controlo-Tardio, para exames realizados a ~ 30 minutos e ~ 3 horas após a injeção do radiofármaco, respectivamente.

De igual forma realizaram-se duas imagens respectivas ao desvio padrão inicial e tardio – ver Figura 5.9. Foi introduzido no ImCalc a Equação 5.2, relativa à definição de desvio padrão amostral.

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{Equação 5.2}$$

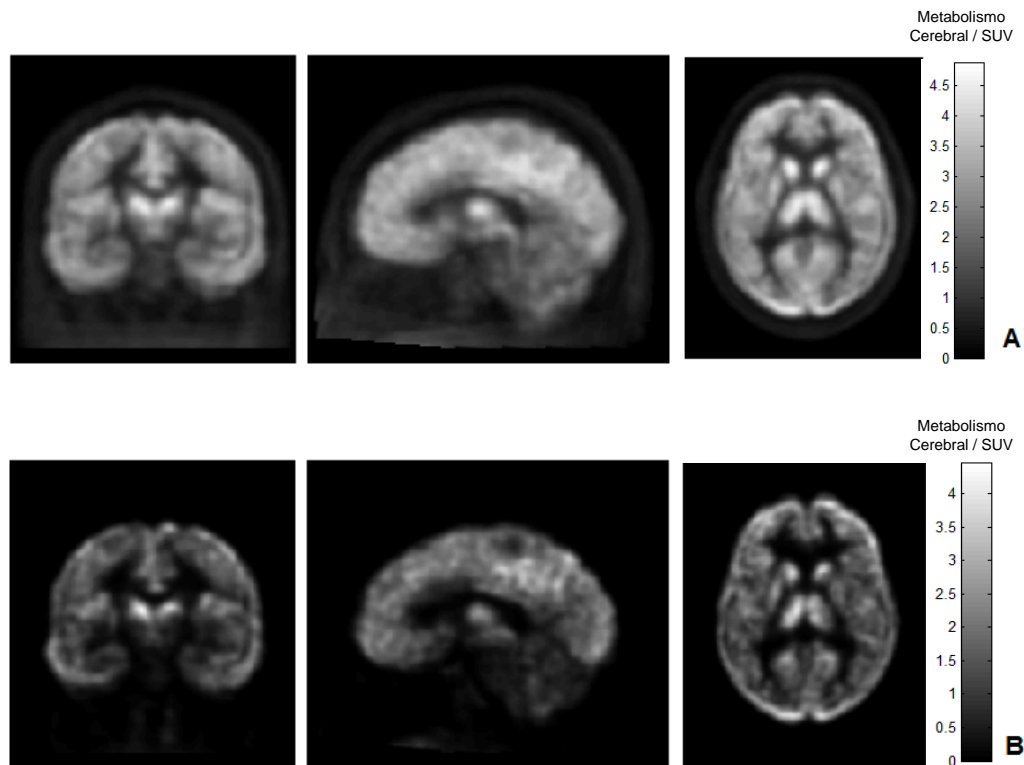


Figura 5.9: Imagem da matriz desvio padrão a 30 minutos (A) e 3 horas após a injeção do radiofármaco (B) nas vistas Coronal, Sagital e Axial (da esquerda para a direita).

A Figura 5.10 esquematiza o raciocínio realizado nesta interface. É sempre comparado o valor de intensidade de um determinado píxel (x_A) e do seu respectivo valor de desvio padrão (σ_A) ao valor de intensidade desse mesmo píxel na imagem do caso de estudo (x_B).

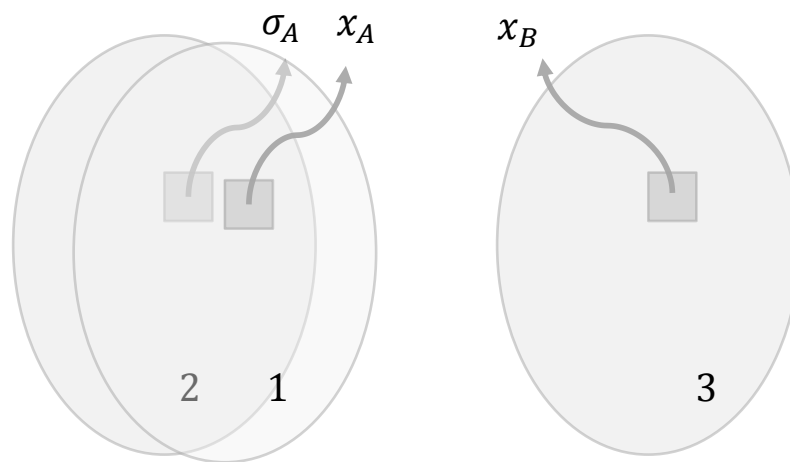


Figura 5.10: Esquema explicativo do funcionamento da interface, onde x_A é o valor médio de intensidade do píxel da imagem de referência e σ_A o seu valor de desvio padrão. x_B é o valor médio de intensidade do píxel da imagem a analisar. 1: matriz respectiva à imagem de referência; 2: matriz respectiva ao desvio padrão; 3: matriz respectiva à imagem a analisar.

Em suma, a matriz do desvio padrão utilizada na análise pode ser referente a um estudo inicial ou tardio. Esta é sempre escolhida em concordância com o momento em que foi realizado o exame da imagem de referência.

Todas imagens apresentadas na interface são apresentadas com Zoom 250%.

6. Resultados e Conclusões

Nesta secção são apresentados os resultados obtidos segundo a metodologia explicitada no capítulo anterior. Realizou-se uma análise individual do córtex cerebral para cada caso de estudo disponibilizado.

Em primeira instância analisaram-se os resultados relativos ao Grupo 1 – indivíduos que não apresentam nenhuma patologia associada – e posteriormente do Grupo 2 onde, pelo contrário, se identificam focos de híper e hipocaptção do radiofármaco injectado. Num dos estudos analisaram-se os diversos casos de estudo utilizando como referência as imagens médias descritas na Secção 5.4.1 da Metodologia – Imagem de Controlo-Inicial e Controlo-Tardio – de forma a avaliar o respectivo metabolismo cerebral. Por outro lado, para alguns dos indivíduos foi também avaliada a diferença entre os dois diferentes momentos de realização do exame.

Para a secção 6.2 correspondente a análise do grupo 2, cada caso de estudo é sempre introduzido pela justificação clínica pela qual o indivíduo realizou o exame de PET. De forma a compreender melhor as diferenças encontradas foram marcadas ROIs nos diversos locais com alterações metabólicas consideradas relevantes. Assim, ao longo da análise são apresentados os intervalos de actividade em que aquelas mesmas zonas se encontram, SUV_i . Estes são apresentados na seguinte forma: $SUV_i = SUV \pm [a; b]$, onde i é o índice do corte no qual a ROI foi colocada, SUV a média de intensidade encontrada na ROI na imagem referência e, a e b os limites inferior e superior, respectivamente, deste mesmo intervalo.

6.1 Análise do Grupo 1

6.1.1 Comparação das imagens de Controlo

Neste primeiro caso utilizaram-se as duas imagens de controlo: Imagem de Controlo-Inicial e Controlo-Tardio. A análise realizada baseou-se na comparação da imagem média tardia relativamente à inicial, isto é, a imagem de Controlo-Inicial foi considerada a imagem de referência. Quando feita uma análise comparativa de ambas as imagens é perceptível que as diferenças são praticamente irrelevantes, pois somente nos cortes iniciais (aproximadamente até ao corte 30) se

verifica a diferença de um a dois desvios padrão abaixo – áreas a azul claro, com actividade pertencente ao intervalo $SUV_{13} = 2.03 - [2\sigma; \sigma]$, intervalo calculado numa ROI de 339 píxeis, colocada no corte 13. Esta diminuição evidencia-se sobretudo com o desaparecimento do fundo extracerebral, que se deve ao esperado metabolismo do radiofármaco, levando conseqüentemente à diminuição da intensidade dos píxeis da imagem nas zonas de grande aporte vascular. Existe assim, de forma geral, um *washout* do ^{18}F -DG nos tecidos envolventes, em particular no tecido subcutâneo.

Por outro lado, são também perceptíveis pequenas zonas de músculos esqueléticos que captam o radiofármaco e que, desta forma, apresentam uma maior actividade após 3 horas da injeção do radiofármaco – zona fundamentalmente com intensidade superior a um a dois desvios padrão : $SUV_{12} = 1.51 + [\sigma; 2\sigma]$. Os valores de actividade cerebral em unidades SUV apresentados foram calculados através da marcação de ROI's no corte 12 com 47 píxeis– ver ambas as diferenças na Figura 6.1.

A interface não detecta quaisquer diferenças pertencentes ao intervalo $\bar{X}_{tardia} =] \bar{X}_{inicial} - \sigma_{inicial}; \bar{X}_{inicial} + \sigma_{inicial}[$, por se considerarem significativas. É o exemplo dos cortes superiores ao corte 30 onde não se verificam de facto grandes desvios.

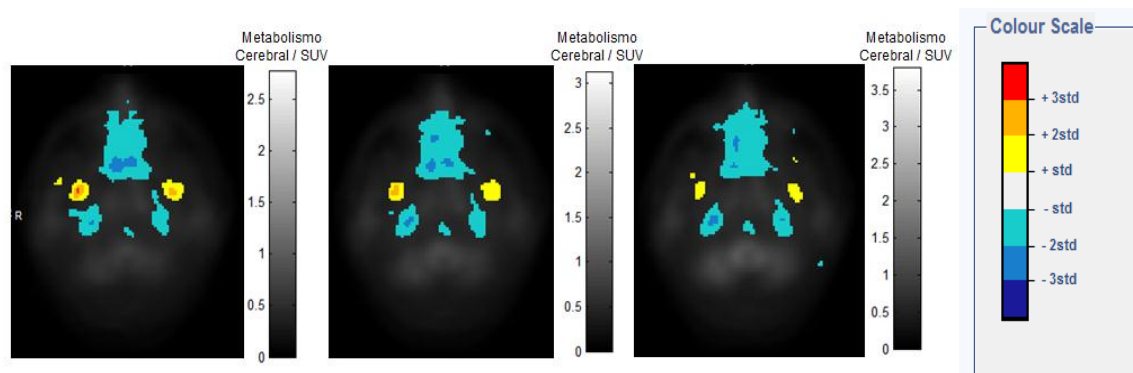


Figura 6.1: Imagem resultado da comparação da média de imagens do Grupo 1 a 30min p.i (inicial) e 3 horas p.i (tardia). Cortes: 11-13; Matriz: 91x109.

6.1.2 Imagens Iniciais e Tardias – Grupo 1

6.1.2.1 Indivíduo 1.B

Sendo esta uma análise em que ambas as imagens utilizadas pertencem exclusivamente a um indivíduo, é de salientar o facto de existir um maior contraste por parte de ambas as imagens

comparativamente com as imagens de controlo. O facto de estarmos a comparar duas imagens do mesmo indivíduo permite uma análise mais minuciosa por parte do algoritmo.

Nos cortes 12 a 15 encontram-se visíveis tanto zonas onde aumenta, como contrariamente diminui a captação do radiofármaco. Isto é, se por um lado existem zonas que ao longo do tempo vão deixando de ser visíveis na imagem tardia por outro, áreas com grande aporte vascular tendem a ser representadas por cores quentes, pois existe um metabolismo mais evidente do radiofármaco. Analisando em particular o corte 12, colocou-se uma ROI na zona de substância branca com 50 píxeis na qual é possível identificar uma actividade de $SUV_{12} > 1.70 + 3\sigma$ relativamente à imagem inicial – ver Figura 6.2 (A). Em cortes superiores (corte 55-57) torna-se perceptível a diminuição da visualização da substância branca, o que significa que esta ao longo do tempo vai também deixando de captar ^{18}F -DG. Desenhando uma ROI de 157 píxeis no corte 56 obtem-se uma actividade pertencente ao seguinte intervalo: $SUV_{56} = 4.88 - [2\sigma ; \sigma[$ – ver Figura 6.2 (B).

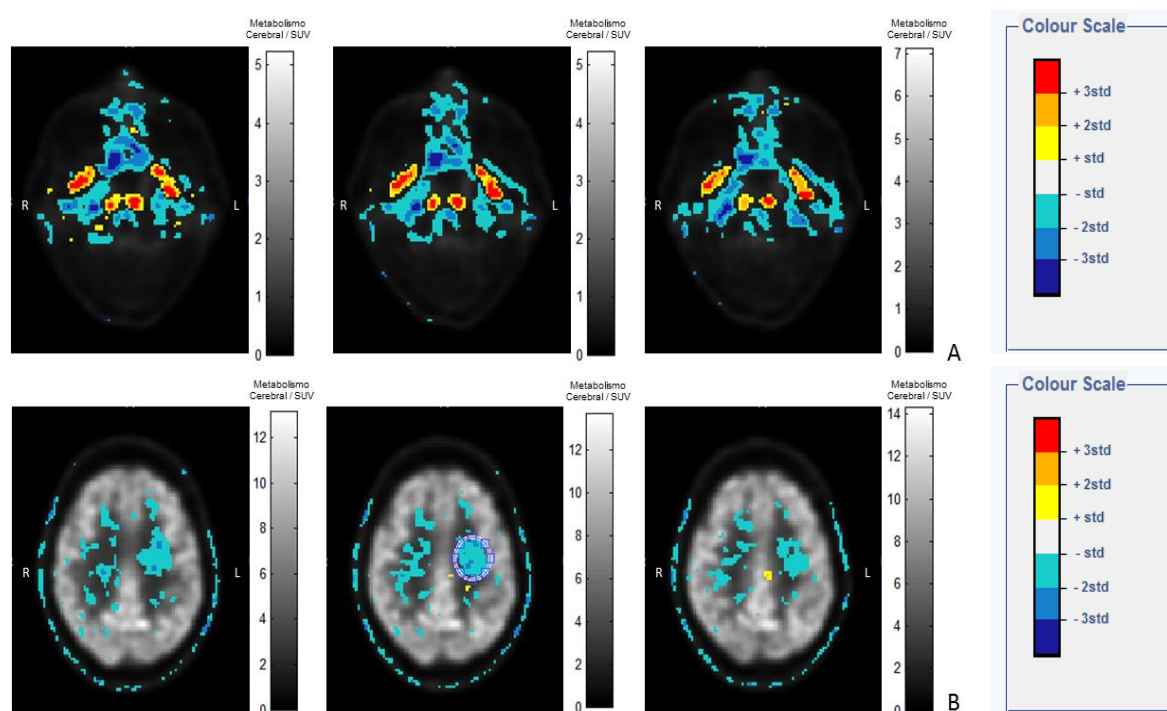


Figura 6.2: Imagem resultado da comparação da imagem inicial e imagem tardia do indivíduo 1.B. Cortes: 12-14 (A); 55-57 (B); Matriz: 91 x109.

6.2 Análise do Grupo 2

À semelhança do que foi feito anteriormente, na análise dos casos de estudo pertencentes ao grupo 2 realizaram-se fundamentalmente dois tipos de estudo. Em primeira instância comparou-se cada imagem tardia (realizada 3 horas p.i) de cada caso de estudo com a Imagem de Controlo-Tardio (imagem de referência), com o intuito de perceber quais as principais diferenças de captação do radiofármaco que podem, ou não, estar relacionadas com uma determinada patologia. Posto isto, para o indivíduo 2.D foi ainda possível a realização da comparação da imagem obtida inicialmente e tardiamente, 30 minutos p.i e 3 horas p.i respectivamente, para o mesmo indivíduo. Esta última análise esteve condicionada à realização, ou não, de ambos os exames na Fundação Champalimaud.

6.2.1 Imagens Tardias – Grupo 2

6.2.1.1 Indivíduo 2.A

INFORMAÇÃO E JUSTIFICAÇÕES CLÍNICAS: Quadro clínico sugestivo de defeito cognitivo ligeiro de tipo fronto-temporal; fase muito inicial de degenerescência fronto-temporal, variante comportamental.

As imagens desta investigação cerebral com PET e ^{18}F -DG revelam uma diminuição generalizada da captação do radiofármaco no córtex cerebral, com ligeiro predomínio na zona anterior. Analisando a Figura 6.3 (B), corte 46, é perceptível a existência de uma área com menos um a dois desvios padrão de actividade que se encontra numa parte posterior do córtex frontal, com uma actividade de: $SUV_{46} = 3.82 - [2\sigma ; \sigma]$, numa ROI de 60 píxeis. Através de uma análise visual da imagem correspondente ao indivíduo 2.A, assume-se que esta mesma área deveria estar localizada mais posteriormente, mais precisamente no córtex frontal, em particular no cíngulo superior, nos polos frontais. Assume-se que este resultado é fruto de um erro de co-registo – ver Figura 6.3 (B).

É ainda perceptível um ligeiro hipometabolismo nos polos temporais anteriores, contudo de forma mais evidente no córtex temporal mesial/medial bilateralmente e sem lateralização, porém mais evidente no hemisfério esquerdo – Figura 6.3 (C). O corte 51 indica que a actividade nesta zona mesial é pertencente ao seguinte intervalo $SUV_{51} = 3.62 - [2\sigma ; \sigma]$, numa área de 125 píxeis.

A conclusão da análise do médico especialista indica que o padrão de hipometabolismo generalizado e ligeiro observado é mais sugestivo de depressão do que de degenerescência de tipo fronto-temporal. Os defeitos hipometabólicos relatados anteriormente no cíngulo corroboram o diagnóstico encontrado, ainda que junto do córtex frontal existam erros de co-registo.

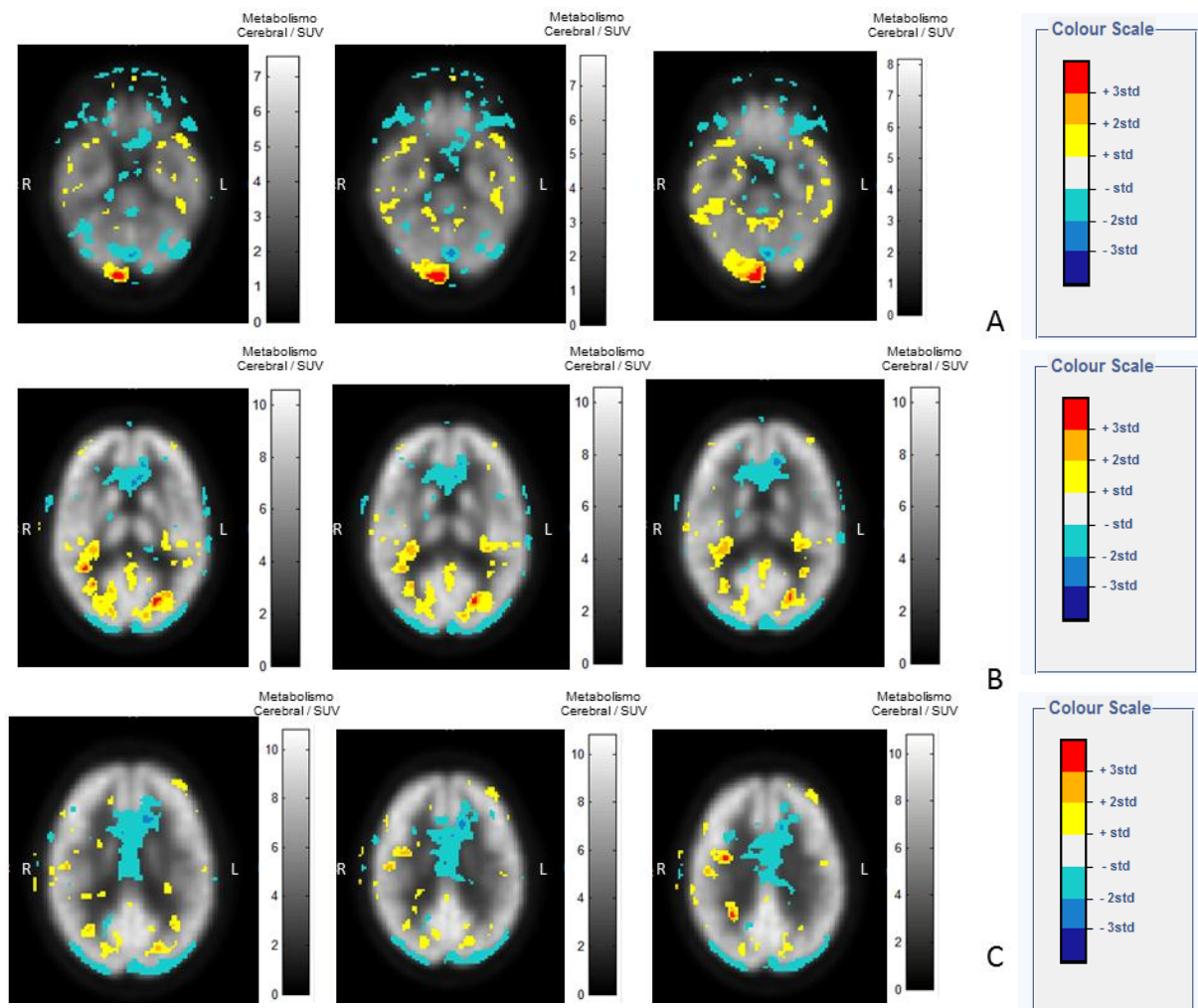


Figura 6.3: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.A e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1 que evidencia Depressão. Cortes: 28-30 (A); 45-47 (B); 50-52 (C); Matriz: 91x109.

6.2.1.2 Indivíduo 2.B

INFORMAÇÃO E JUSTIFICAÇÕES CLÍNICAS: Quadro sugestivo de defeito cognitivo de tipo fronto-temporal; avaliação do perfil metabólico do SNC.

Sendo que neste caso estamos perante uma comparação de um só específico exame com uma imagem média, é esperada uma diferença de contraste entre ambas, pois as imagens médias *a priori* apresentarão sempre um menor contraste. É importante ter presente que muitas das diferenças encontradas podem ser provenientes das referidas diferenças de contraste, e não de uma eventual patologia. Assim sendo, assume-se que zonas que apresentam intensidades entre menos dois desvios padrão a mais dois desvios padrão, aproximadamente nos 25 primeiros cortes da imagem, são consequência desta diferença de contrastes.

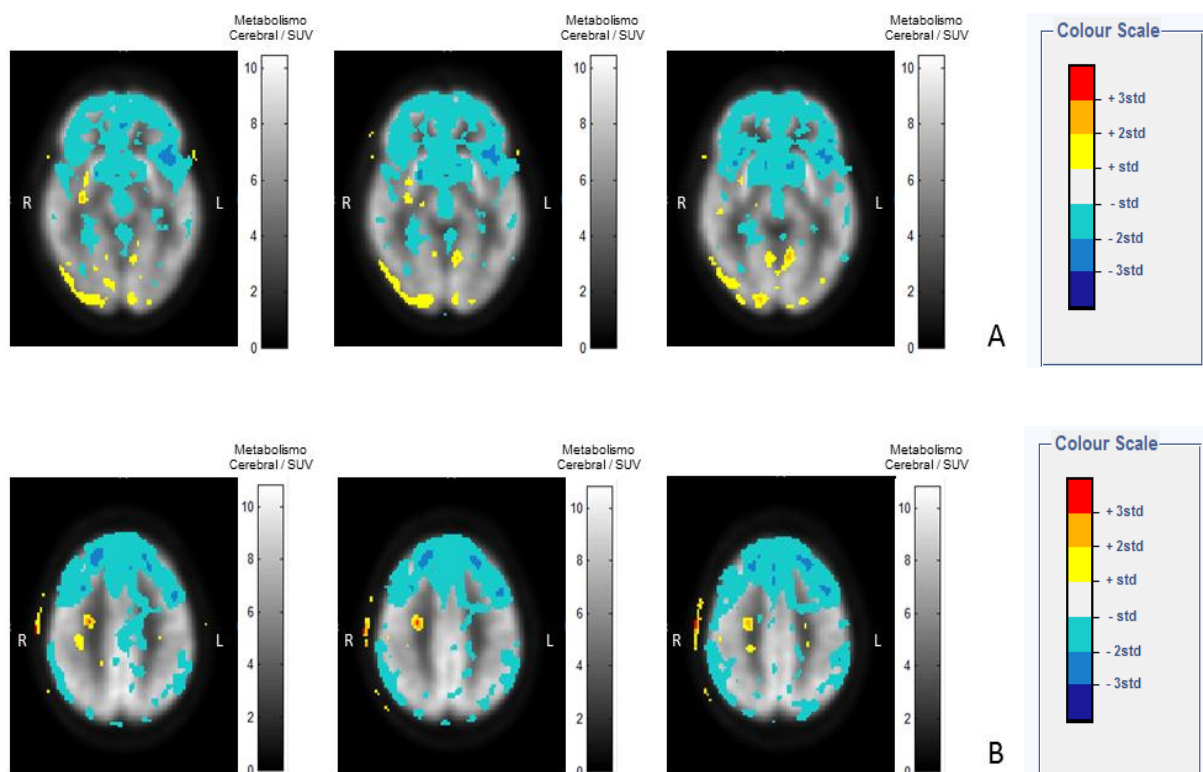


Figura 6.4: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.B, com Demência fronto-temporal (DFT), e a média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1. Cortes: 38-40 (A); 58-60 (B); Matriz: 91x109.

Na análise da imagem-resultado do indivíduo 2.B é fácil a identificação do presente hipometabolismo na zona do córtex frontal dorso-lateral com extensão ao corte polar anterior temporal, relativamente à zona mais posterior do cérebro. Embora do lado direito se verifique uma diminuição de cerca de um a dois desvios padrão relativamente aos ~ 6 SUV encontrados no córtex frontal da imagem de referência, no lobo temporal esquerdo conseguem-se distinguir zonas com menos dois a três desvios padrão (actividade: $SUV_{40} = 6.25 - [3\sigma; 2\sigma[$, numa ROI de 308 píxeis), – ver Figura 6.4 (A). Este défice de metabolismo em praticamente todos os cortes indica uma Demência fronto-temporal (DFT) ligeiramente mais evidente do lado esquerdo. A Figura 6.4 (B) evidencia o usual desaparecimento da substância cinzenta à medida que é metabolizado o radiofármaco. É interessante referir também a diminuição de captação de ^{18}F -DG nos núcleos caudados com a seguinte actividade no exame realizado 3 horas p.i $SUV_{39} = 2.87 - [2\sigma; \sigma[$, numa ROI de 40 píxeis.

Uma vez que a interface permite comparar simultaneamente o mesmo corte de ambas as imagens é perceptível que as pequenas zonas coloridas a amarelo são consequência de um mau registo, e não hipermetabolismo, como se pensaria numa primeira análise.

Desta forma podemos considerar que os resultados vão ao encontro das conclusões do especialista, revelando de facto um marcado hipometabolismo fronto-temporal sugestivo de patologia degenerativa do SNC do tipo fronto-temporal, em particular Demência fronto-temporal (DFT).

6.2.1.3 Indivíduo 2.C

INFORMAÇÃO E JUSTIFICACÕES CLÍNICAS: Carcinoma da mama com metastização óssea e cerebral; avaliação da extensão da doença para planear tratamento sistémico.

Na presente dissertação, este é o único caso onde se encontram de forma evidente zonas de hipermetabolismo. É possível a identificação de três áreas distintas com focos de captação anormal e muito intensa de ^{18}F -DG relativamente aos tecidos envolventes. A sua identificação torna-se simples, pois as zonas em causa estão coloridas a laranja, mas sobretudo a vermelho, o que significa que têm uma actividade superior a três desvios padrão relativamente à Imagem média de Controlo-Tardio nas correspondentes zonas.

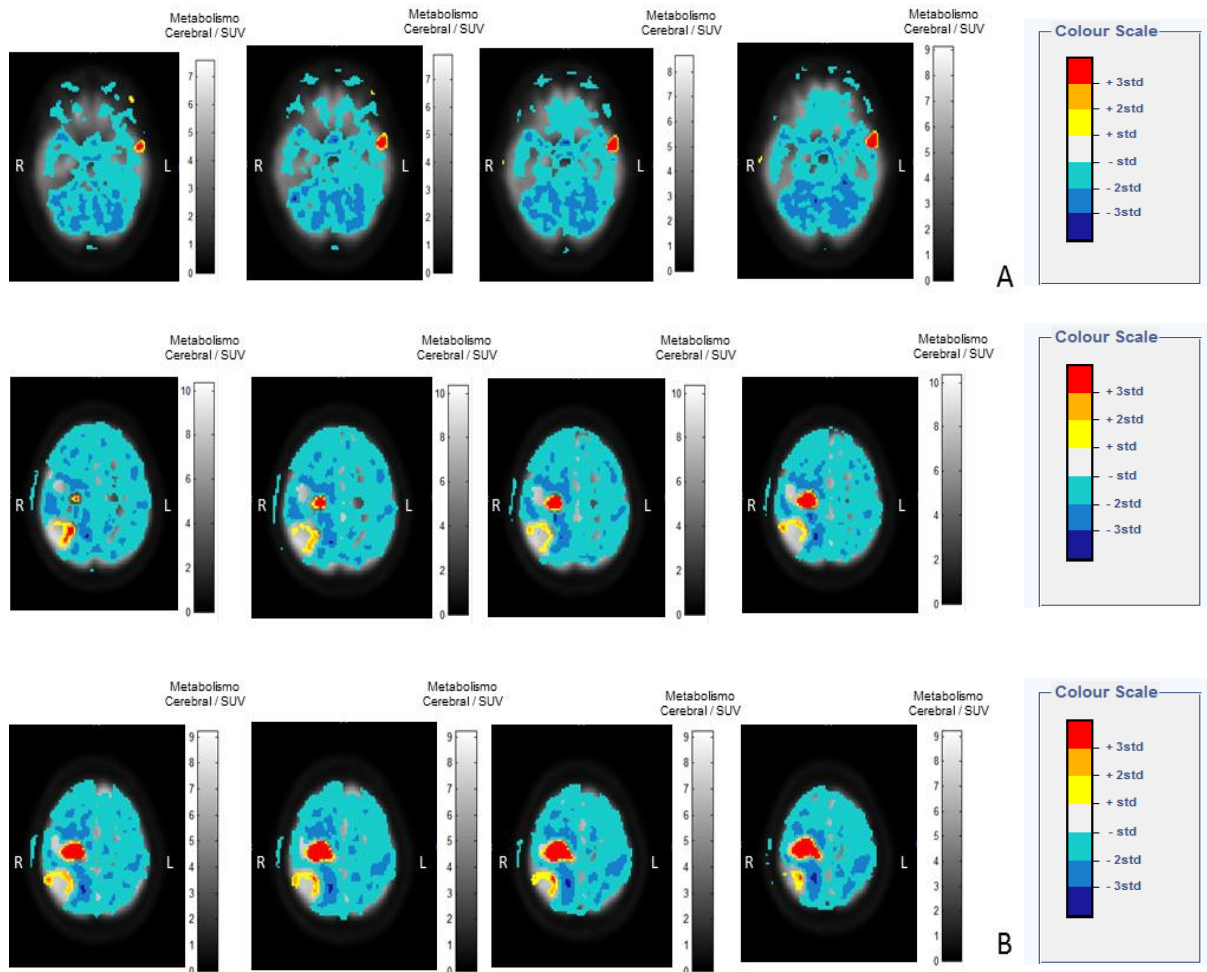


Figura 6.5: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.C e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1 com zonas hipermetabólicas representadas a vermelho. Cortes: 28-31 (A); 59-66 (B); Matriz: 91x109.

O primeiro foco de hipercaptção encontra-se entre os cortes 28 e 33 – alguns dos cortes representados na Figura 6.5 (A) – e situa-se no polo anterior do lobo temporal, com uma actividade de $SUV_{30} > 5,45 + 3\sigma$ calculada numa ROI de 34 píxeis. Progredindo na análise de cortes superiores é evidente a existência de mais duas zonas metastizadas: a primeira área em cortes ligeiramente inferiores (corte 56-59, no frontal posterior) enquanto que a segunda se encontra em cortes superiores (corte 61-71, no parietal anterior), no hemifério direito – ver Figura 6.5 (B). As actividades encontradas são respectivamente $SUV_{57} > 8,01 + 3\sigma$, numa área de 81 píxeis e $SUV_{66} > 7,62 + 3\sigma$, numa área de 105 píxeis. De realçar que esta não é uma avaliação tão exacta

como se esperaria. É difícil comparar quantitativamente as diferentes zonas metastizadas, uma vez que as três têm uma actividade superior a 3 desvios padrão. A existência de mais intervalos na escala usada poderia permitir uma informação mais precisa a este nível.

À excepção das zonas hipermetabólicas relatadas anteriormente, existe um défice de intensidade de píxeis de maioritariamente um a dois desvios padrão. Este défice é geral e homogéneo ao longo do cérebro e dos diversos cortes, podendo-se também encontrar zonas com diferenças mais evidentes (áreas a azul mais escuro).

O estudo do indivíduo 2.C coincide com a conclusão do especialista quanto à existência de metastização cerebral múltipla supra e infratentorial.

6.2.1.4 Indivíduo 2.D

INFORMAÇÃO E JUSTIFICAÇÕES CLÍNICAS: Quadro sugestivo de degenerescência fronto-temporal, variante comportamental.

Para além da visível diminuição de intensidade dos píxeis nos 20 cortes iniciais relativamente à zona do fundo extracerebral, são também visíveis reduções marcadas de captação do radiofármaco em diferentes outras localizações – ver Figura A1 do Apêndice. Não só é perceptível o desaparecimento do tecido subcutâneo mas por outro lado, também o aumento da actividade nos músculos esqueléticos em cerca de um a três desvios padrão superior à imagem de referência – ver corte 26. Neste caso em particular, existe uma diminuição de intensidade dos píxeis não tão difusa como em casos anteriores, mas sim bem delimitada. Esta é uma diminuição consideravelmente acentuada, uma vez que existem zonas com uma diferença de menos dois a três desvios padrão.

Na análise da Figura 6.6 (A) pode-se perceber o hipometabolismo presente no córtex frontal esquerdo polar e dorsolateral, com actividade $SUV_{26} = 5.19 - [3\sigma ; \sigma]$ (ROI colocada no corte 26 com uma área de 310 píxeis). É possível também localizar uma menor captação de ^{18}F -DG no cíngulo anterior (superior e inferior) bilateralmente, de forma mais acentuada do lado esquerdo, com actividade $SUV_{55} = 5.72 - [3\sigma ; \sigma]$, numa ROI de 194 píxeis.

A Figura 6.6 (B) permite ainda a visualização da diminuição de essencialmente cerca de um a dois desvios padrão abaixo da imagem de referência na região do tálamo. É possível, ainda, identificar a diminuição bilateral de metabolismo na zona do lobo temporal polar anterior e mesial, que se mostra mais acentuada do lado esquerdo. No lado esquerdo do lobo temporal a actividade encontrada na ROI de 66 píxeis é pertencente ao intervalo $SUV_{55} = 6.72 - [2\sigma; \sigma]$.

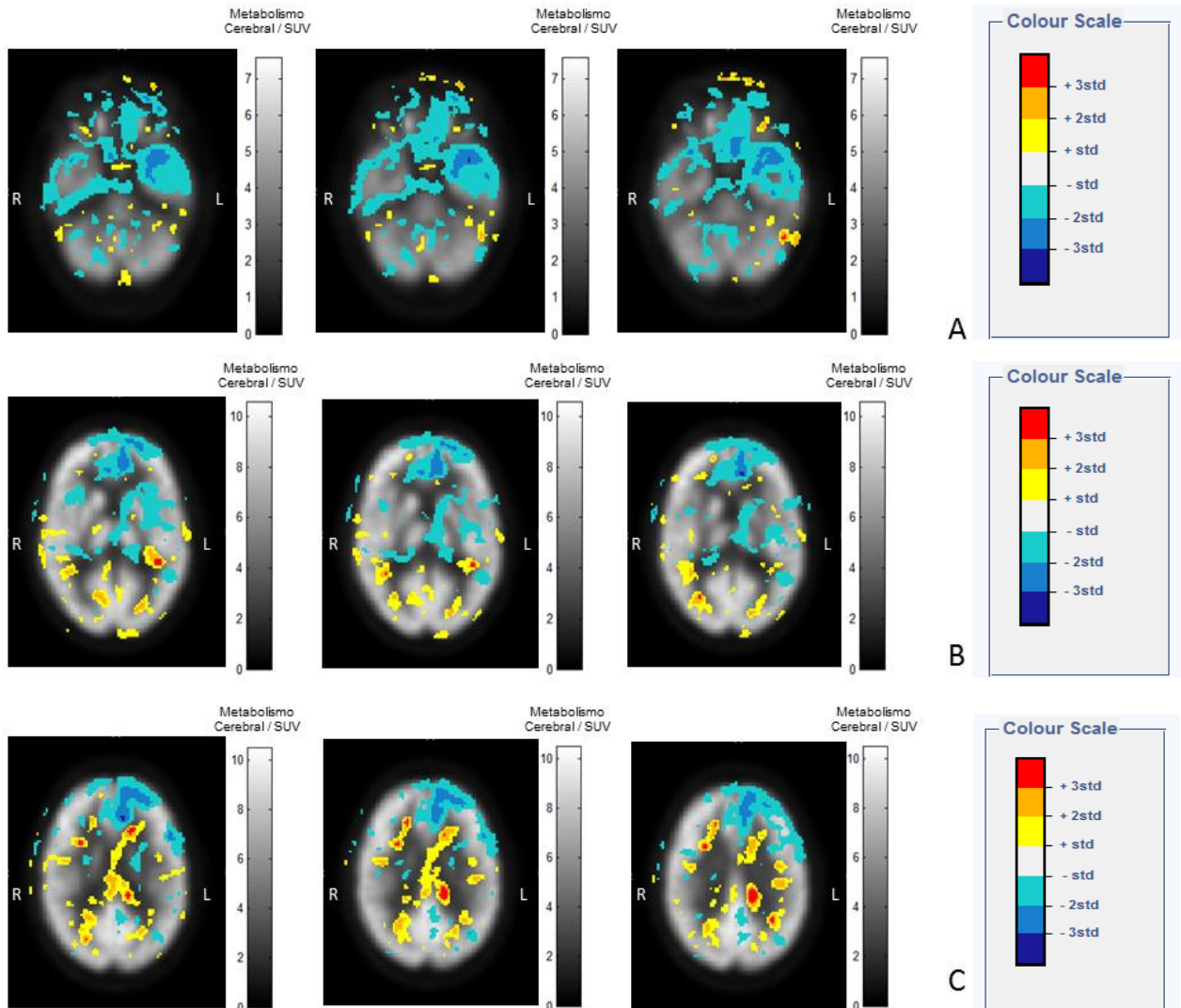


Figura 6.6: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.D e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1 que evidencia o defeito frontal Esquerdo Polar anterior. Cortes: 26-28 (A); 45-47 (B); 51-53 (C); Matriz: 91x109.

6.2.1.5 Indivíduo 2.E

INFORMAÇÃO E JUSTIFICAÇÕES CLÍNICAS: Avaliação do perfil metabólico do SNC em doente com tremor de diagnóstico indefinido.

O resultado obtido relativamente ao indivíduo 2.E permite identificar nos cortes iniciais (particularmente do 17 ao 20 – ver Figura A2 do Apêndice) um co-registo não correcto, visível nas zonas coloridas a amarelo, tendo em conta que não se esperaria um aumento de actividade cerebral naquelas áreas. Ao longo dos vários cortes cerebrais vão-se encontrando pequenas áreas espalhadas por toda a imagem cerebral sombreadas a azul claro que não aparentam ter grande relevância. Contudo, o estudo de PET revela anomalias ligeiras metabólicas, nomeadamente hipometabolismo no córtex frontal (em particular no cíngulo anterior, superior e inferior) e parietal dorso-lateral. Esta distribuição heterogénea e irregular é mais acentuada do lado esquerdo. A actividade no lobo parietal foi registada através da ROI de 372 píxeis colocada no corte 53: $SUV_{53} = 5.19 - [2\sigma; \sigma[$ – ver Figura 6.7 (B).

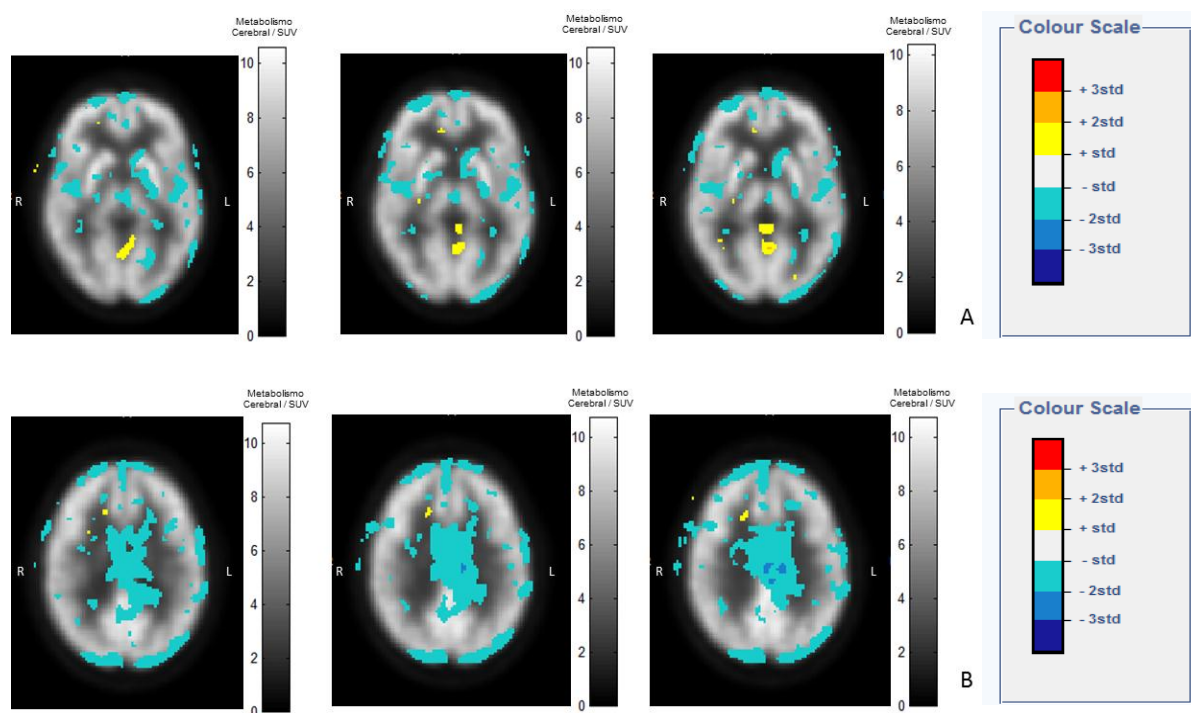


Figura 6.7: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.E, com Degenerescência Cortico-basal, e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1. Cortes: 41-43 (A); 52-54 (B); Matriz: 91x109.

É também evidente a redução de captação de ^{18}F -DG no córtex temporal, no tálamo e nos núcleos caudados de ambos os estriados, que apresentam uma zona mais significativa com a diferença de um a três desvios padrão abaixo. Esta evidência é notável em qualquer um dos cortes 39 a 44 – ver Figura 6.7 (A) e tem uma actividade pertencente ao seguinte intervalo: $SUV_{39} = 7.07 - [2\sigma; \sigma]$, numa ROI de 26 píxeis.

As evidências descritas corroboram as conclusões descritas pelo especialista que passam pela existência de uma Degenerescência cortico-basal.

6.2.1.6 Indivíduo 2.F

INFORMAÇÃO E JUSTIFICAÇÕES CLÍNICAS: Défice cognitivo ligeiro. Avaliação de padrão de metabolismo cerebral.

Ao percorrer os cortes iniciais do estudo do indivíduo 2.F torna-se visível, a partir do corte 33, a diminuição geral da visualização da substância branca, o que significa uma menor actividade relativamente à imagem de referência de menos um a três desvios padrão – ver alguns dos cortes na Figura 6.8 (B). As imagens desta investigação cerebral revelam uma marcada diminuição de captação do radiofármaco no córtex temporal (anterior, inferior, mesial e lateral). A diferença encontrada é bilateral e não excede um a dois desvios padrão – ver Figura 6.8(C). Para o córtex temporal anterior colocou-se uma ROI de 139 píxeis que demonstrou ter a seguinte actividade: $SUV_{60} = 8.24 - [2\sigma; \sigma]$; já o córtex temporal mesial apresentou uma actividade $SUV_{60} = 5.89 - [2\sigma; \sigma]$, numa área de 51 píxeis. Existe também um défice metabólico no parietal dorso-lateral com extensão ao Cíngulo posterior e pré-cúneo. Esta captação hipometabólica é ligeiramente mais evidente no lado direito – a três desvios abaixo – ver Figura 6.8 (B) – com uma actividade de: $SUV_{42} = 5.16 - [3\sigma; 2\sigma]$, numa área de 38 píxeis. Existe ainda uma redução menos marcada de actividade no cíngulo anterior de ambos os hemisférios.

As diferenças anteriormente assinaladas corroboram o hipometabolismo marcado temporo-parietal, mas assimétrico (de predomínio direito) e do cíngulo posterior, sugestivo de doença degenerativa do SNC de tipo temporo-parietal identificado pelo médico especialista. É considerada provável a existência da doença de Alzheimer.

Na Figura 6.8 (A) identificam-se pequenas áreas com um aumento de actividade não esperada, representadas a amarelo (mais de um a dois desvios padrão), que se consideram consequência de um mau co-registo.

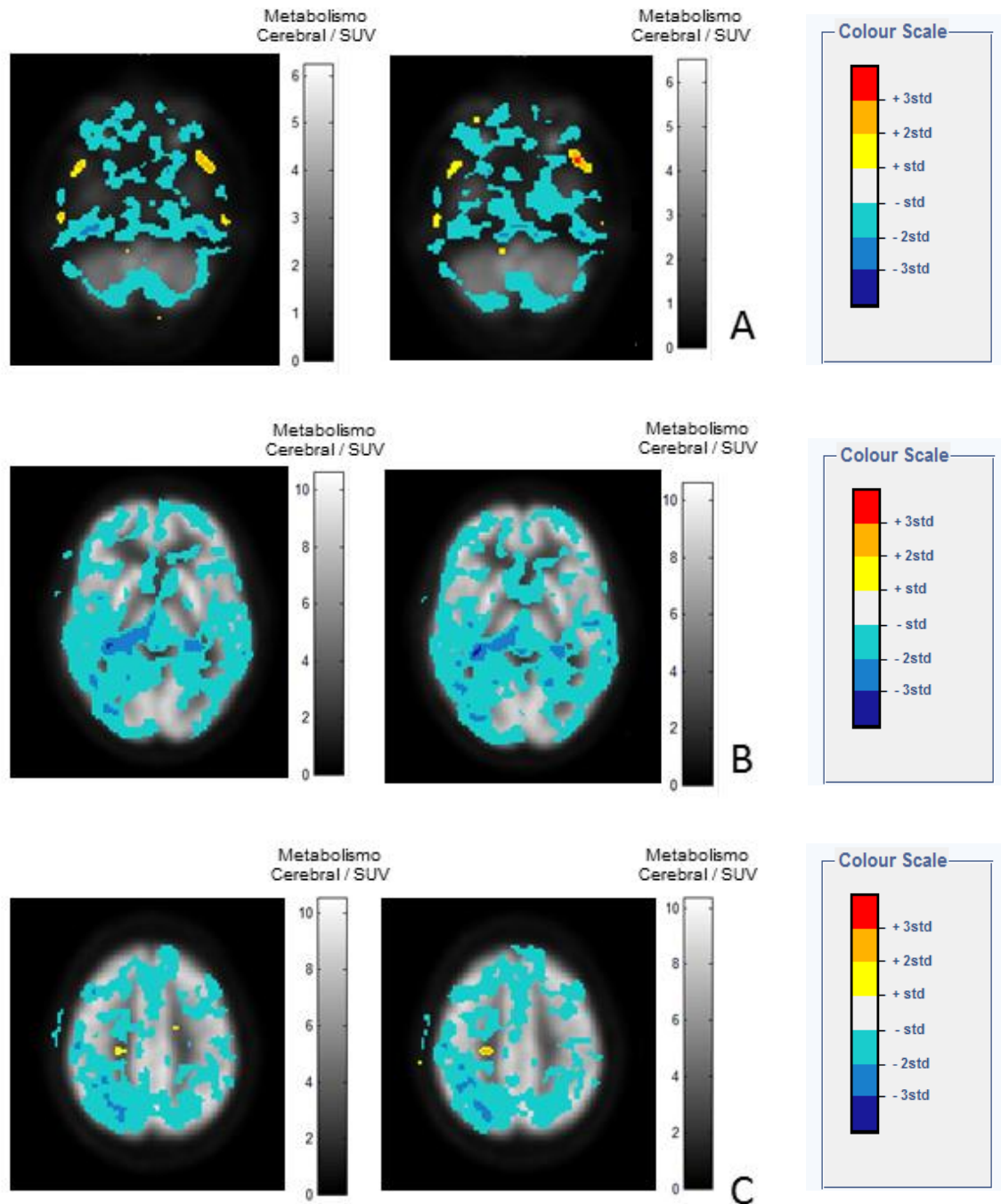


Figura 6.8: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.F e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1. Cortes: 18-19 (A); 42-43 (B); 60-61 (C); Matriz: 91x109.

6.2.2 Imagens Iniciais e Tardias - Grupo 2 e 3

6.2.2.1 Indivíduo 2.D

Neste caso estamos perante uma análise de duas imagens pertencentes exclusivamente a um indivíduo mas realizadas em momentos diferentes. Esta análise permite que nos foquemos fundamentalmente no metabolismo do ^{18}F -DG, e não nas variadas patologias como anteriormente. Nestes casos é sempre utilizada a imagem tardia relativamente à inicial, sendo desta forma, esta última considerada a imagem de referência.

Quando comparadas as duas imagens pertencentes ao mesmo indivíduo torna-se bastante claro que após cento e cinquenta minutos (tempo que decorreu entre ambos os exames) existem zonas que vão sendo menos perceptíveis nas imagens e outras que, pelo contrário, captam o radiofármaco, aumentando a sua actividade. As zonas essencialmente a amarelo, com pequenas áreas a laranja e vermelho, localizam-se nas zonas com maior aporte vascular, ou seja, é possível afirmar que os músculos esqueléticos apresentam uma maior captação após um certo tempo – ver Figura 6.9 (A) – com uma actividade de: $SUV_{12} > 1.85 + 3\sigma$, numa ROI de 54 píxeis. Por outro lado, existe um efeito de *washout* do radiofármaco que faz com que o tecido subcutâneo desapareça. Este desaparecimento não se pode considerar significativo, uma vez que é essencialmente de um a dois desvios padrão relativamente à imagem inicial. Nos cortes superiores continua a evidenciar-se o diminuição de intensidade do fundo extracerebral.

Centrando-nos na análise do lobo parietal são notáveis pequenas áreas que evidenciam o ligeiro desaparecimento da substância branca na imagem – ver Figura 6.9 (B). Neste caso não é significativo o mau co-registo pois o resultado é próximo do que se esperaria. De salientar que o resultado obtido vai de encontro ao descrito na Secção 6.1.2.1, isto é, as diferenças encontradas num indivíduo onde é possível detectar determinada patologia e outro que, contrariamente, tem uma distribuição Normal de ^{18}F -DG (avaliação qualitativa) são essencialmente as mesmas.

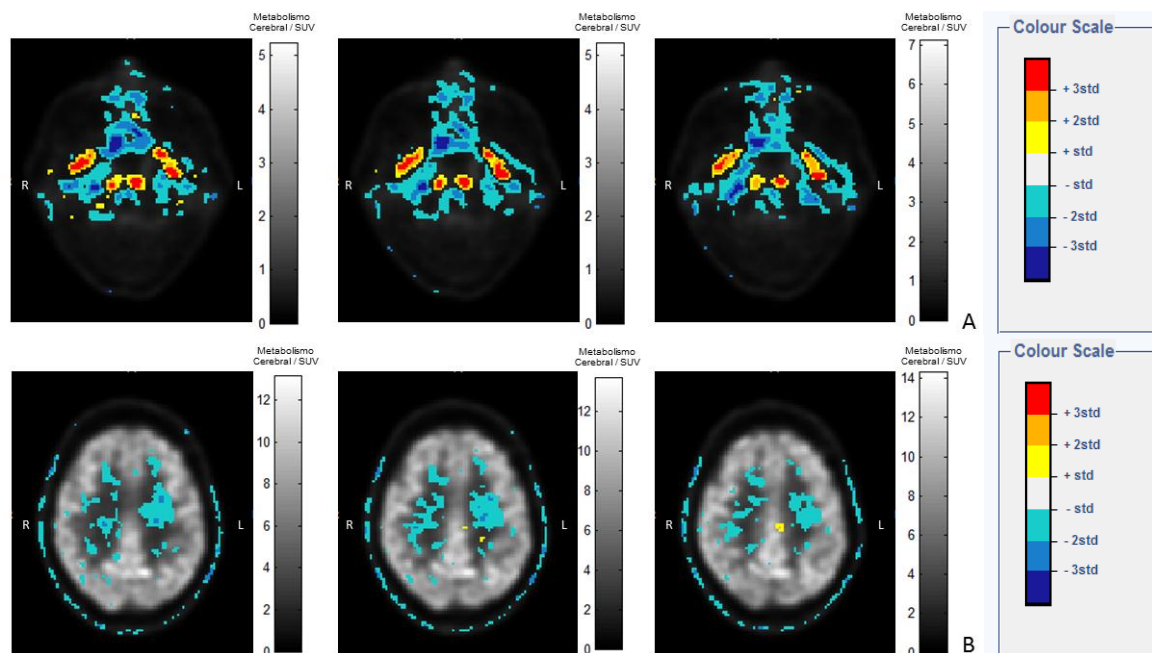


Figura 6.9: Imagem resultado da comparação da imagem inicial e da imagem tardia do indivíduo 2.D. Cortes: 12-14 (A); 51-53 (B); Matriz: 91 x109.

6.3 Conclusões Finais

De acordo com os resultados obtidos, quando comparadas as imagens de Controlo conclui-se que as principais diferenças encontradas nas Imagens de Controlo pertencem aos cortes inferiores. Em particular, é evidente a diminuição da intensidade dos píxeis relativos ao fundo extra-cerebral de aproximadamente um a dois desvios padrão. Pelo contrário, zonas de grande aporte vascular aumentam a sua actividade em mais de três desvios padrão na imagem de Controlo-Tardia relativamente à Inicial. De salientar que por se tratarem de imagens médias apresentam um baixo contraste, o que consequentemente dificulta a identificação de eventuais diferenças. A análise de um só indivíduo em particular permite identificar outras diferenças entre ambos os exames, já que existe um maior contraste entre as imagens. No exame tardio identifica-se, de forma generalizada, uma menor intensidade de um a dois desvios padrão correspondente à substância branca. A análise dos diversos doentes que apresentam focos de hipo ou hipercaptação, do Grupo 2, seguem a tendência descrita para os doentes do Grupo 1.

A análise dos vários indivíduos do Grupo 2 relativamente à imagem de Controlo-Tardia foi realizada com sucesso, pois permitiu a quantificação das diversas diferenças encontradas em cada

caso em particular. Em todas as situações caracterizadas pelo hipometabolismo presente – indivíduo A, B e D-F – as diferenças encontradas são essencialmente entre um a três desvios padrão abaixo relativamente à imagem de referência.

No caso do indivíduo 2.C, identificam-se zonas metastizadas com metabolismo superior a três desvios padrão relativamente à imagem de Controlo-Tardia. De salientar que para além desta evidência, os tecidos envolventes apresentam uma actividade de aproximadamente um a três desvios padrão menor em praticamente todos os cortes. Este facto seria dificilmente identificável somente com recurso a uma análise visual.

Como já referido anteriormente, os principais erros de detecção centram-se no processamento de imagem, mas em particular no co-registo, uma vez que não foram utilizadas transformações não-lineares. Esta limitação leva a que por vezes não sejam comparadas precisamente as mesmas áreas, não sendo feita uma análise tão correcta como se desejaria.

7. Originalidades e Trabalho Futuro

Embora baseado num conceito simples, este trabalho apostou em alguns aspectos de avaliação do metabolismo cerebral ainda nunca abordados em estudos anteriores. Foi possível a quantificação da diferença metabólica em diversas patologias e conseguiu-se obter algumas conclusões relativas ao metabolismo cerebral para diferentes momentos de realização do exame de PET. O grupo de controlo permitiu conhecer as actividades das diferentes estruturas cerebrais em dois momentos após a injeção do radiofármaco, identificando-se quais tendem a ter uma actividade crescente ou, pelo contrário, decrescente quando comparadas ambas as imagens.

De seguida são apresentadas algumas sugestões consideradas relevantes que poderiam enriquecer o projecto. Uma das limitações encontrada na realização deste projecto esteve relacionada com o co-registo das imagens utilizadas. Seria desejável investir neste aspecto, de forma a obter uma melhor correspondência entre vóxeis e cortes nas imagens em comparação. No co-registo realizado apenas foram utilizadas transformações de corpo rígido, que acabam por se mostrar demasiado simples para o pretendido. A realização de transformações não-lineares (*warping*) melhoraria bastante este aspecto.

Toda a análise feita ao longo deste trabalho é realizada ao longo dos diversos cortes da imagem. Seria extremamente interessante transformar esta visualização 2D em 3D, isto é, conseguir realizar um modelo tridimensional em vidro do cérebro. Seria importante a existência da possibilidade de distinção dos diversos lobos cerebrais, assim como de outras estruturas, para que em casos de grandes diferenças metabólicas fosse viável uma melhor localização espacial das mesmas. Desta forma, poder-se-ia apenas visualizar especificamente uma estrutura em que incidisse o estudo em questão.

Uma diferente aplicação deste algoritmo passaria pelo estudo de um novo conceito, o *chemobrain*. Este é um termo que se refere a mudanças cognitivas que ocorrem como efeitos colaterais da quimioterapia. Durante o tratamento diversos indivíduos identificaram problemas de concentração e memória, no entanto só uma minoria relatou persistência dos sintomas após o fim do tratamento. Na literatura, podem-se também encontrar relatos de mudanças da estrutura cerebral em indivíduos sujeitos a quimioterapia, como por exemplo, mudanças de densidade na substância

cinzenta da zona cortical, particularmente na região frontal. Assim, num trabalho futuro seria interessante correlacionar as alterações metabólicas encontradas com resultados de testes de oncopsicologia estandardizados, de forma a orientar o apoio e o tipo de tratamento de patologias associadas à patologia oncológica inicial. A comparação entre os dois momentos de realização do exame PET poderá também ajudar a compreender algumas diferenças de influência de medicamentos quimioterápicos com acções farmacológicas diferentes. Isto é, poder-se-ia realizar a comparação entre os vários tipos de quimioterapia, de forma a compreender se diferentes quimioterápicos apresentariam apetência para promover alterações metabólicas regionais. Podem antecipar-se futuras aplicações deste algoritmo em variados estudos, onde exista um grupo de casos clínicos com características bem definidas e explicitadas.

Sendo este um projecto que permite a visualização do metabolismo cerebral, outro estudo interessante passaria pela comparação do cérebro do sexo feminino e masculino de forma a justificar algumas diferenças já conhecidas.

8. Bibliografia

1. Acton, P.D., *Dynamic Imaging of Transient Metabolic Processes: PDT Is Just the Beginning*. Journal of Nuclear Medicine, 2006. **47**(7): p. 1067-1069.
2. Costa, D.C., et al., *New Trends in Nuclear Neurology and Psychiatry*. 1993: John Libbey Eurotext Limited.
3. Afifi, A.B.R., *Functional Neuroanatomy: Text and Atlas*. 1998.
4. Tortora, G.J.D., B. H., *Principles of anatomy and physiology*. Wiley, 2008.
5. Crossman, A.R. and D. Neary, *Neuroanatomia: um texto ilustrado em cores*. 2000: Churchill Livingstone.
6. Bear, M., et al., *Neuroscience: Exploring the Brain*. Lippincott Williams & Wilkins. 2007.
7. Kandel, E., et al., *Principles of Neural Science, Fifth Edition*. 2012: McGraw-Hill Education.
8. Saladin, K., *Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function*, ed. r. ed. 2003, New York, NY: McGraw.
9. Greenstein B, G.A., *Color atlas of neuroscience: neuroanatomy and neurophysiology*. Thieme, 2000.
10. Esperança Pina, A., *Anatomia Humana da Relação - Parte II*, ed. ed. 1998, Lisboa: Lidel.
11. Squire, L., et al, *Fundamental Neuroscience*, ed. r. ed. 2008, Massachusetts, MA: Elsevier.
12. Hansen, B.M.K.J.T., *Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology*. Special Edition ed. 2004.
13. Ângelo, M., *Neuroanatomia Funcional*. Atheneu, 1981: p. 257-274.
14. Miller, K., *Biomechanics of the Brain*. 2011: Springer New York.
15. Zilles, K. and K. Amunts, *Centenary of Brodmann's map - conception and fate*. Nature Reviews Neuroscience, 2010. **11**(2): p. 139-145.
16. Bodani, M. and M.D. Kopelman, *NEUROPSYCHIATRY AND BEHAVIOURAL NEUROSCIENCE*. Brain, 2004. **127**(4): p. 944-946.
17. Kenneth, S.S., *Anatomy and physiology: The unity of form and function*, 2004.
18. Talairach, J.T.P., *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme ed. 1988.

19. Brett, M., et al., *Using the Talairach atlas with the MNI template*. Neuroimage, 2001. **13**(6): p. 85-85.
20. Brett, M. <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>. 1999.
21. Bechmann, I., Galea, I., Perry, V. H., *What is the blood-brain barrier (not)?* Trends in Immunology, 2001. **28**(1).
22. Cruz, J.M., *A barreira hematoencefálica*. Arquivo da Biblioteca Nacional, 1914.
23. Pardridge, W.M., *Introduction to the Blood-Brain Barrier: Methodology, Biology and Pathology*. 2006: Cambridge University Press.
24. George, M.S., *Neuroactivation and neuroimaging with SPET*. 1991: Springer-Verlag.
25. Davson, H., *An Introduction to the blood-brain barrier*. 1993: CRC Press.
26. Kim, C.K., et al., *Standardized Uptake Values of FDG: Body Surface Area Correction is Preferable to Body Weight Correction*.
27. *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Radiology, 2004. **232**(3): p. 888.
28. Zasadny, K.R. and R.L. Wahl, *Standardized Uptake Values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction*. Radiology, 1993. **189**(3): p. 847-850.
29. Kim, C.K. and N.C. Gupta, *Dependency of standardized Uptake Values of fluorine-18 fluorodeoxyglucose on body size: comparison of body surface area correction and lean body mass correction*. Nuclear medicine communications, 1996. **17**(10): p. 890-894.
30. Huang, S.-C., *Anatomy of SUV*. Nuclear Medicine and Biology, 2000. **27**(7): p. 643-646.
31. Karakatsanis, N.A., et al. *Dynamic Multi-Bed FDG PET imaging: Feasibility and optimization*. in *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC), 2011 IEEE*. 2011.
32. Bromfield, E.B., et al., *Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures*. Archives of Neurology, 1992. **49**(6): p. 617-623.
33. Holthoff, V.A., et al., *Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression*. Biological Psychiatry, 2005. **57**(4): p. 412-421.
34. Blin, J., et al., *Corticobasal degeneration: Decreased and asymmetrical glucose consumption as studied with PET*. Movement Disorders, 1992. **7**(4): p. 348-354.
35. Litvan, I., J.L. Cummings, and M. Mega, *Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1998. **65**(5): p. 717-721.

36. Juh, R., et al., *Cerebral glucose metabolism in corticobasal degeneration comparison with progressive supranuclear palsy using statistical mapping analysis*. Neuroscience Letters. **383**(1–2): p. 22-27.
37. Mankoff, D.A. and J.R. Bellon, *Positron-emission tomographic imaging of cancer: Glucose metabolism and beyond*. Seminars in Radiation Oncology, 2001. **11**(1): p. 16-27.
38. Shreve, P. and D.W. Townsend, *Clinical Petct in Radiology*. Springer New York.
39. Cherry, S.R. and M.E. Phelps, *Pet: Physics, Instrumentation, and Scanners*. 2006: Springer Science+Business Media, LLC.
40. Workman, J.R.B. and R.E. Coleman, *Pet/ct: Essentials for Clinical Practice*. 2006: Springer Science+Business Media, LLC.
41. Bayley, D.L., et al, *Positron Emission Tomography: Basic Sciences*. Springer ed. 2005.
42. Ganguly, B.N., et al., *Some physical aspects of positron annihilation tomography: A critical review*. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, 2009. **279**(2): p. 685-698.
43. *Medical Imaging Signals And Systems*. 2008: Pearson Education.
44. Humm, J.L., A. Rosenfeld, and A. Del Guerra, *From PET detectors to PET scanners*. Vol. 30. 2003. 1574-97.
45. Karp, J.S., *Time-of-Flight PET*. Journals of the Society of Nuclear Medicine, 2006. **3**(3).
46. Defrise., D.T.a.M., *Image reconstruction methods in positron tomography*. In Lectures given in the Academic Training Programme of CERN 1992-1993. CERN, Geneva, 1993.
47. Tewson, T.J. and K.A. Krohn, *PET radiopharmaceuticals: state-of-the-art and future prospects*. Seminars in Nuclear Medicine, 1998. **28**(3): p. 221-234.
48. Kostakoglu, L., H. Agress, and S.J. Goldsmith, *Clinical Role of FDG PET in Evaluation of Cancer Patients*¹. Radiographics, 2003. **23**(2): p. 315-340.
49. Wahl, R.L., *Current status of PET in breast cancer imaging, staging, and therapy*. Seminars in Roentgenology, 2001. **36**(3): p. 250-260.
50. Saha, G.B., *Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations*. Springer New York.
51. Leslie, W.G., I., *Nuclear Medicine*, ed. L. Bioscience. 2001.
52. Araújo, E.L., Tatiana; Colturato, M.; Mengatti, J., *Quality assurance in radiopharmaceutical production*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008. **44**(1): p. 1-12.
53. Roland, H.e.a., *Can the standardized Uptake Value characterize primary brain tumors on FDG-PET?* European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 1999. **26**(11).

54. Hanson, S.J. and M. Bunzl, *Foundational Issues of Human Brain Mapping*. 2010: MIT Press.
55. John Ashburner, e.a. *SPM8 Manual*. 2013; Available from: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.
56. A. Collignon, F.M., D. Delaere, D. Vandermeulen, P. Suetens, and G. Marchal, *Automated multi-modality image registration based on information theory*. Proc. Information Processing in Medical Imaging, 1995: p. 263-274.
57. Shannon, C.E., *A mathematical theory of communication*. Bell system technical journal, 1948. 27.
58. Brodmann, K. and L.J. Garey, *Brodmann's: Localisation in the Cerebral Cortex*. 2006: Springer.

Anexo

De seguida apresentam-se algumas das 52 áreas distintas por Brodmann, algumas das quais se encontram representadas na Figura 2.3. [58]

Área(s)

1-3	Córtex somatossensorial primário
4	Córtex motor primário
5 e 7	Córtex de associação somatossensorial
6	Córtex pré-motor e córtex motor suplementar
8	Inclui campos oculares frontais
9	Córtex dorsolateral pré-frontal
10	Córtex pré-frontal anterior (parte mais rostral e superior do giro frontal meio superior)
11 e 12	Área orbito-frontal
13 e 14	Córtex insular
15	Lobo temporal anterior
17	Córtex visual primário
18	Córtex visual secundário
19	Córtex visual associativo
20	Giro temporal inferior
21	Giro temporal médio
22	Giro temporal superior
23	Córtex ventral cingulado posterior
24	Córtex ventral cingulado anterior
25	Córtex subgenua
26	Porção ectosplenial da região retrosplenial do córtex cerebral
27	Córtex piriforme
28	Córtex entorrinal posterior
29	Córtex retrosplenial cingulado
30	Parte do córtex cingulado
31	Córtex dorsal cingulado posterior

32	Córtex dorsal cingulado anterior
33	Parte do córtex cingulado anterior
34	Córtex anterior entorrinal
35	Perirrinal córtex
36	Córtex Hipocampal
37	Giro fusiforme
38	Área temporopolar
39	Giro angular
40	Giro supramarginal
41 e 42	Córtex primário e de associação auditiva
43	Córtex gustativo primário
44	Pares operculares
45	Pares triangulares área de Broca
46	Córtex pré-frontal dorsolateral
47	Giro prefrontal Inferior
48	Área retrosubicular

Apêndice

Neste Apêndice apresentam-se algumas das imagens obtidas que ilustram os Resultados descritos no Capítulo 6.

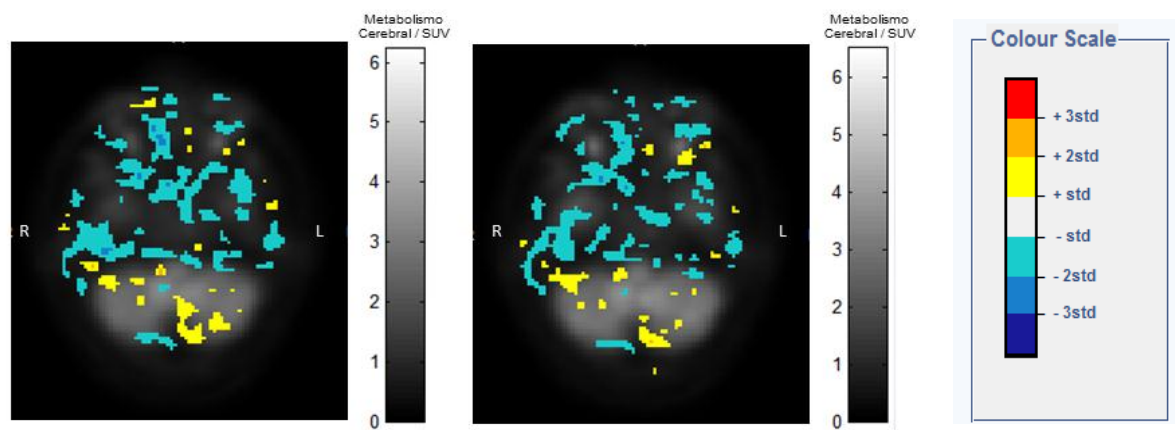


Figura A1: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.D e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1. Cortes: 17 e 18; Matriz: 91x109.

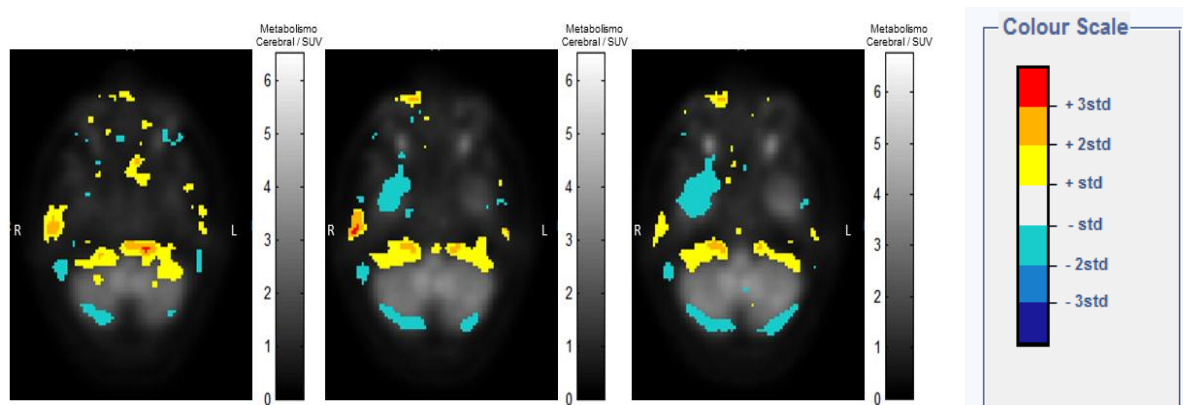


Figura A2: Imagem resultado da comparação da imagem tardia do indivíduo 2.E e média de imagens a 3 horas p.i (tardia) do Grupo 1. Cortes: 17-19; Matriz: 91x109.