

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

Ricardo Filipe Oliveira, José Maria Fernandes, João E. P. Ramalheira<sup>1</sup> e João Paulo Silva Cunha

1- Serviço Neurofisiologia H.G. Santo António/ IBMC;

**Resumo-** A correlação de dados de diversas proveniências em Epilepsia tem registado alguns avanços na detecção do foco/zona Epileptogénica. A subtracção de SPECT co-registado com IRM (SISCOM) tem-se assumido como uma valiosa técnica, localizando a área lesional para recessão cirúrgica através de uma boa localização da zona Epileptogénica.

Neste trabalho apresentamos a automatização e optimização do protocolo de realização da SISCOM em Epilepsia do serviço de Neurofisiologia do Hospital Geral de Santo António que era demasiado complexo, não permitindo uma utilização autónoma aos clínicos deste serviço.

**Summary -** The correlation of data from several proveniences in Epilepsy has registered some progresses in the detection of the Epileptogenic focus/zone. The subtraction of SPECT co-registered to MRI (SISCOM) has been assuming as a valiant technique, localising the lesion area for surgical recession through a good location of the Epileptogenic zone.

In this paper we present the automation and improvement performed to the Epilepsy SISCOM protocol used at the Neurophysiology Department of Santo António General Hospital that was previously too complex, not allowing an autonomous use by the clinician responsible to perform it.

## **I. INTRODUÇÃO**

Existe uma preocupação crescente pela combinação das técnicas, em prol da obtenção de dados em maior qualidade, permitindo averiguar com maior exactidão os diagnósticos clínicos em geral, e os da Epilepsia em particular. Os dados provenientes do EEG, do SPECT, e da Imagem de Ressonância Magnética (IRM) são então combinados exponenciando as possibilidades de detecção do foco epileptogénico. A esta integração das diferentes modalidades, designamos por análise multimodal[1-4].

A literatura mostra que a combinação das diferentes técnicas parece fornecer mais informação do que a sua associação individualizada tradicional [1, 5], resultando inclusivamente numa melhor qualidade de vida do

paciente, poupando-o, em muitos casos, de procedimentos invasivos.

A imagem obtida através da subtracção de SPECT (ictal com interictal) co-registada com IRM (referido na literatura com a sigla SISCOM) tem sido referida por diversos autores como um procedimento útil numa das tarefas mais complicadas em Epilepsia: a detecção da zona epileptogénica[1, 5-14].

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

Desde 2000, o grupo de Sistemas de Informação na Área da Saúde (SIAS) tem vindo a explorar esta linha de trabalho, tendo efectuado o co-registo da subtracção de SPECT em IRM pela primeira vez em Portugal em 2001[3].

No âmbito deste projecto resultou um protocolo implementado na rotina clínica do Serviço de Neurofisiologia do Hospital Geral de Santo António (HGSA) que denominámos SISCOM I. A sua utilização revelou entretanto diversas deficiências de funcionamento das ferramentas de *Software* que o tornaram de difícil utilização.

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

Desta forma, o objectivo desta investigação passa por melhorar o procedimento técnico do protocolo SISCOM existente, corrigindo os problemas identificados através de uma diminuição da sua complexidade, da construção de uma interface gráfica mais simplificada e de uma melhor organização do arquivo, para que a sua utilização passe a constar da rotina clínica em Epilepsia, independentemente da presença dum elemento técnico, aumentando a sua utilização na avaliação clínica e, consequentemente, proporcionar aos médicos a possibilidade de melhor documentarem e fundamentarem os seus diagnósticos.

## II. MATERIAL E MÉTODOS

O co-registo das informações provenientes das diferentes modalidades coloca vários problemas, nomeadamente devido à diferente natureza das fontes envolvidas, e devido à diferença das suas características morfológicas, sendo necessário, por exemplo, que as imagens estejam dentro do mesmo referencial espacial.

### A. A utilidade do SISCOM

A subtracção dos SPECTs tem surgido em diversos estudos como um procedimento recomendado e bem sucedido na localização das zonas epileptogéneas [6, 10-12, 14]. Este procedimento consiste na subtracção de volumes de SPECT adquiridos durante uma crise epiléptica (SPECT ictal) e entre crises epilépticas (SPECT interictal). É esta subtracção que permite identificar as áreas com maior ou menor perfusão sanguínea durante a crise, contrapondo com a actividade cerebral normal.

Para efectuar esta subtracção devemos ter em conta alguns cuidados técnicos relacionados com a normalização das imagens, nomeadamente:

A perfusão do SPECT não é constante ao longo dos diversos exames. Deste modo, o alcance dos valores das intensidades varia entre exames;

A posição do paciente pode diferir entre exames, o que significa que os diversos exames irão ter orientações espaciais distintas.

O primeiro problema pode ser resolvido pela normalização das intensidades. Assume-se, então, que é possível rotular os valores máximos da perfusão dos SPECTs, fazendo-se um reescalamento por alinhamento destes valores. Esta operação permite uma comparação, pois estes valores podem ser utilizados como referência para reescalonar os dados dos volumes para uma escala comum a todos os volumes. Depois deste reescalamento é possível subtrair os volumes do SPECT, obtendo o volume das diferenças voxel por voxel.

Quanto ao segundo problema, é resolvido utilizando os princípios da normalização espacial, que permite colocar os dados dos volumes no mesmo referencial anatómico, com as mesmas dimensões e orientações, facultando assim o co-registo e a fusão de volumes das imagens obtidas.

O co-registo da IRM com a subtracção dos SPECTs (SISCOM) surge para poder fornecer uma localização anatómica mais precisa dos resultados obtidos pela subtracção, indicando se existem lesões estruturais coincidentes com determinado foco identificado[5, 10, 12, 15].

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

Co-registar os estudos de SPECT ictal e interictal através do encontro das superfícies cerebrais das duas aquisições (normalização espacial das imagens)[6];

Fazer a normalização das intensidades dos estudos [6, 10, 11];

Subtrair a imagem ictal normalizada pela interictal normalizada para obter a diferença da imagem de subtracção em valores de desvios padrão[6, 10, 11];

Definir um filtro de limiar (*thresholding*) dos pixels dos tomogramas a visualizar para representar apenas pixels com intensidades superiores a dois desvios padrão (superiores a zero)[6, 7, 10, 11], melhorando a inteligibilidade da imagem. Este limiar não deve ser fixo, pois os valores correspondentes aos pixels das imagens variam de volume para volume, existindo a necessidade de adaptar os limiares através dos desvios padrão condizentes com os valores suportados pela imagem;

Co-registar a imagem de subtracção com a uma imagem de IRM.

### B. Atlas de referência utilizado

Para o registo em simultâneo dos diferentes volumes das imagens, de modo a permitir a sua fusão e/ou co-registo, é necessário ter o mesmo padrão anatómico de referência. Para este efeito foi utilizado como padrão anatómico o atlas de Tailarach e Tournoux [16], mapeando as imagens no mesmo referencial anatómico.

Com base neste atlas podemos ajustar as diferentes modalidades (no caso o SPECT e a IRM) para o mesmo eixo de coordenadas.

### C. Normalização dos dados

O processo de co-registo e/ou fusão implica sempre a realização de uma normalização dos volumes dos dados das diferentes modalidades. É necessário realizar dois processos de normalização distintos: a normalização espacial e a normalização das intensidades [6, 10-12, 14].

A normalização espacial consiste em, através da realização das transformações em função da média dos volumes, tentar minimizar as diferenças entre os dados dos volumes e a respectiva imagem padrão (no caso do atlas de Tailarach e Tournoux). A minimização envolve técnicas de transformação linear [17, 18].

Após se ter efectuado esta normalização espacial, já é possível um alinhamento e escalonamento preciso dentro do atlas referido.

A normalização das intensidades surgiu no sentido de proporcionar um método capaz de comparar objectivamente as perfusões dos SPECTs. O'Brien[10-12], Véra[5] e Kaminska[19] chegaram à conclusão que a normalização das intensidades tinha de ser feita da seguinte maneira: Após a escrita do volume da imagem devemos achar o valor médio global de todo o volume. Em seguida cria-se uma matriz tridimensional com esse

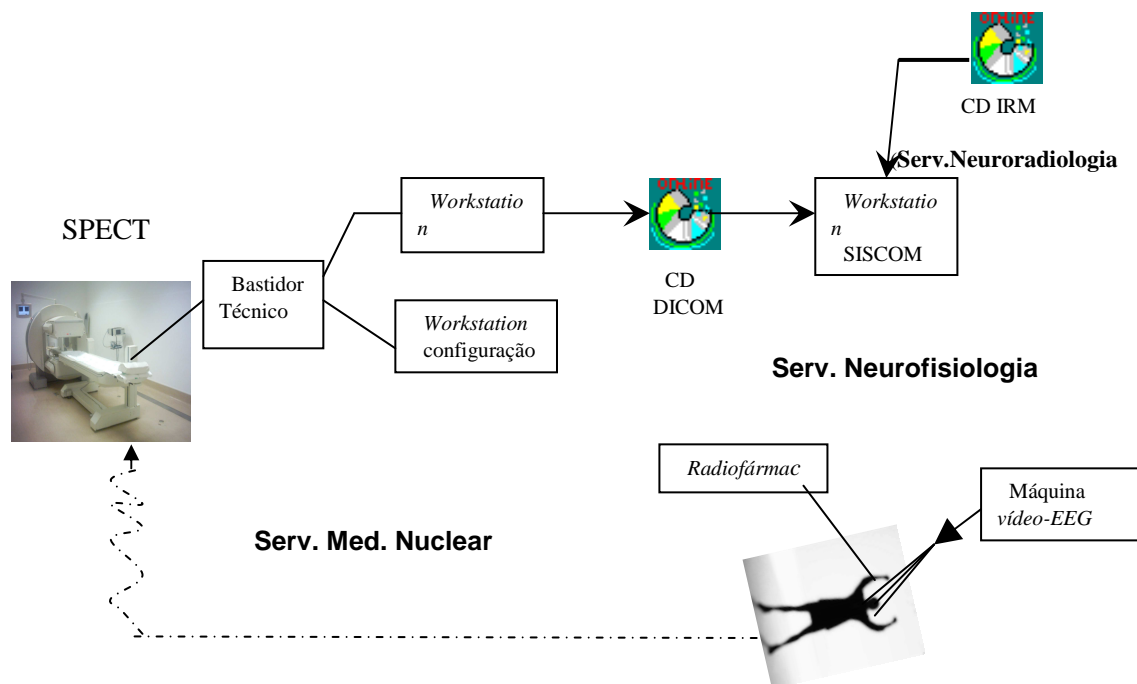


Fig.1: Setup Técnico Utilizador

**Quadro 1:** Algoritmo de representação da normalização das intensidades

Sendo  $I$  = Matriz das intensidades  
 $I_{xyz}$  = Intensidade de um voxel  $(x, y, z)$ ,  
 $x = 1 \dots n$   
 $y = 1 \dots m$   
 $z = 1 \dots l$

$h$  = Média  $(I)$   
 $s^2$  = Desvio Padrão<sup>2</sup>  $(I)$   
 $N$  = número total de voxels =  $n.m.l$   
 Determinamos:

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

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

Obtemos a matriz normalizada:

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

onde  $i = 1 \dots n$ ,  
 $j = 1 \dots m$  e  
 $k = 1 \dots l$

valor (matriz de média) e subtrai-se ao volume da imagem. Aquilo que iremos obter é uma matriz com valores de diferença em relação à média.

Apesar de melhorar a nossa objectividade, pois passamos a obter uma matriz com as diferenças em relação à média, não é ainda um dado suficientemente objectivo, pois as médias vão diferir de imagem para

imagem em função da perfusão obtida e, assim, os valores obtidos vão ser distintos em função da imagem.

A solução passa então por calcular o desvio padrão e dividi-lo pela média calculada. A partir desse momento, passamos a ter diferenças em relação à média em desvios padrão. Aí sim, temos uma medida objectiva para permitir observar concretamente as diferenças em relação à média em desvios padrão [6, 11]. O algoritmo responsável pela normalização das intensidades do SPECT está representado em baixo no Quadro 1.

No Quadro 2 representamos o algoritmo da subtracção dos volumes dos SPECTs, após terem sido normalizados de acordo com o algoritmo representado no Quadro 1 e descrito anteriormente.

**Quadro 2:** Algoritmo para a Subtracção dos volumes dos SPECTs normalizados

Tendo os volumes  $C$  e  $D$   
 $C$  = SPECT ictal  
 $D$  = SPECT Interictal  
 Calculamos os volumes normalizados das imagens recorrendo ao algoritmo presente no Quadro 1.  
 $C'$  = SPECT ictal normalizado  
 $D'$  = SPECT interictal normalizado  
 E determinamos o volume das subtracções dos SPECTs normalizado  
 $E = C' - D'$

### III. IMPLEMENTAÇÃO DUM PROTOCOLO SISCOM OPTIMIZADO (SISCOM II)

A realização do SISCOM no HGSA é da responsabilidade do Serviço de Neurofisiologia, contribuindo também os serviços de Neurorradiologia, onde são obtidas as IRM tridimensionais (IRM 3D); e o Serviço de Medicina Nuclear, onde é feita a aquisição das imagens dos SPECTs ictais e interictais. No Serviço de Neurofisiologia são processados os volumes para a obtenção do SISCOM, e é registada a crise através de vídeo EEG (Diagrama 1).

Os dados provenientes dos serviços de Neurorradiologia e Medicina Nuclear são inicialmente gravados em CD em formato DICOM, para depois serem copiados e enviados para o serviço de Neurofisiologia, onde se faz a respectiva conversão para um formato compatível de processamento (Analyse).

#### A. Equipamento SPECT

A câmara de SPECT utilizada é uma e.COM da Siemens (Siemens AG Medical Solutions, Erlangen-Alemanha)[20] com um multidetector com dois colimadores de baixa energia e alta resolução.

Os detectores são planos e rectangulares com fotomultiplicadores organizados de forma circular.

A resolução desta câmara situa-se entre os 1 e os 3 mm. Na retro projecção filtrada utiliza um filtro Butherword, enquanto que pelo processo iterativo não é utilizado qualquer filtro, sendo a aquisição da imagem realizada de uma forma directa.

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

Nos SPECTs cerebrais utilizados não é efectuado qualquer tipo de correcção de atenuação, sendo utilizado um apoio da cabeça específico.

#### B. Ferramentas de Software

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

De entre todas as ferramentas disponíveis para a realização e concretização dos objectivos que foram propostos atingir, optámos por utilizar as potencialidades de ferramentas como o MRICro [21] e o SPM (*Statistical Parametric Mapping*)[18, 22, 23].

Como plataforma de programação e de *scripting* usamos o Matlab (The MathWorks, Inc., Massachusetts) [24, 25].

A escolha recaiu nestes programas informáticos, pois para além de possuírem as potencialidades necessárias para a realização do trabalho, tinham também a vantagem de já estarem incluídas no protocolo SISCOM

I, havendo na equipa de investigação já experiência acumulada nestas vertentes.

#### C. SISCOM I

O SISCOM I representou a primeira implementação de um protocolo de co-registo de SPECT com IRM em Portugal. No entanto, devido a algumas dificuldades técnicas, este protocolo tornou-se pouco exequível para utilizadores clínicos, tendo por isso de ser realizado por investigadores com maiores conhecimentos informáticos.

Após análise do protocolo SISCOM I, chegámos à conclusão que apresentava as seguintes limitações principais:

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

Falta de autonomia do médico na realização deste protocolo para gerar o SISCOM (consequência do ponto anterior), sendo parte do protocolo realizado por técnicos do grupo de investigação SIAS da Universidade de Aveiro;

Complexidade de procedimentos elevada, pois as aplicações onde o protocolo é realizado (SPM e MRICro) têm inúmeras funcionalidades paralelas, que dificultavam a escolha certa da função adequada para executar o procedimento pretendido;

Tempo de execução do protocolo elevado, devido à complexidade dos processos e à elaboração de tarefas repetitivas para alcançar o resultado pretendido, originando, desta forma, um número elevado de interações por parte do utilizador;

Arquivo dos dados aleatório, uma vez que não estava definida uma estrutura de armazenamento organizada.

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

Criar um ambiente gráfico mais amigável do ponto de vista do utilizador, com estruturas gráficas semelhantes às que são normalmente utilizadas por um utilizador de informática vulgar;

Reduzir a complexidade do procedimento através da redução do número de interações, optimizando o processo de modo a eliminar todas as tarefas repetitivas. Com esta redução de complexidade e do número de interações esperamos que o tempo necessário à realização do protocolo também diminuísse;

Organizar o arquivo, colocando todos os dados associados a um determinado doente com o seu nome numa pasta específica, onde seria fácil o seu acesso.

A concretização destes objectivos é fundamental, para que no final o utilizador médico seja capaz de funcionar autonomamente com o protocolo.

Por ser tecnicamente tão complicada a utilização do protocolo SISCOM I, e no sentido de tentar conferir a

autonomia desejada ao clínico, foi efectuado pelos investigadores da Universidade de Aveiro uma espécie de “Manual do Utilizador”, onde se descreviam detalhadamente todos os passos necessários para atingir de uma forma independente os objectivos pretendidos.

Apesar disso, o clínico continuava a encontrar dificuldades de ordem técnica para realizar o protocolo de uma forma completamente autónoma.

O Quadro 3 resume os scripts utilizados no processamento das imagens para obter o SISCOM no processo não optimizado (SISCOM I).

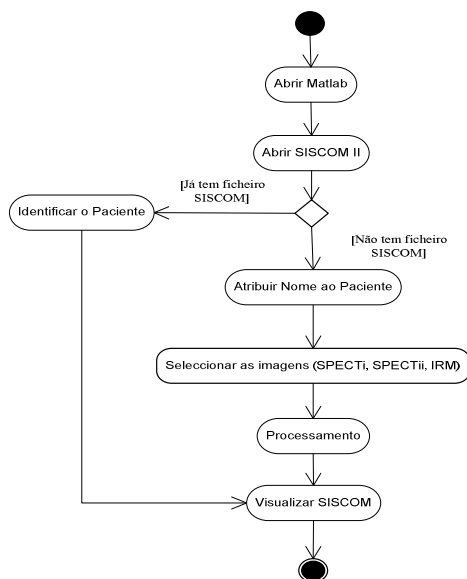
**Quadro 3:** Scripts utilizados no SISCOM I

Script Utilizado	Função
Spm_normalize_ui.m	Normalização Espacial das Imagens
SPECT_Process.exe (Aplicação em linguagem C++)	Subtracção dos SPECTs e Normalização das intensidades
Spm_check_registration.m	Visualização Inicial do SISCOM

#### D. SISCOM II

O protocolo que nos propusemos optimizar teve por base o protocolo SISCOM I.

**Diagrama 1:** Representação esquemática dos procedimentos necessários no protocolo SISCOM II



Perante as limitações identificadas, a atenção foi dirigida para a optimização nos processamentos das imagens, nomeadamente na optimização e automatização dos procedimentos que se referem à normalização espacial, à normalização das intensidades e à subtracção dos SPECTs.

O diagrama 1 é uma representação esquemática do SISCOM II, mostrando as interacções necessárias ao seu funcionamento. Através da implementação deste código foi possível reduzir significativamente o número de interacções. Todos os diagramas utilizados seguem a nomenclatura fornecida pela norma UML [26].

No que diz respeito à construção do código fonte que implementou a optimização do protocolo SISCOM foi necessário recorrer à interacção de diversos *scripts*. Uns foram construídos de raiz, enquanto outros foram modificados, partindo dos que já existiam, adaptando-os às necessidades encontradas no protocolo.

O diagrama 2 mostra de que forma o código fonte construído rege os scripts que fazem parte do SISCOM II.

O *script* *img\_norm.m* foi modificado partindo do *spm\_normalize\_ui.m* que está presente no SPM e permite fazer a normalização espacial das imagens[23]. No protocolo SISCOM I quando o executávamos tínhamos cerca de 1176 parâmetros possíveis de escolha, o que originava erros frequentes de selecção das opções adequadas. Com a construção final do *img\_norm.m*, foi possível eliminar todos os processos repetitivos e dar as informações necessárias de modo a funcionar autonomamente e a buscar as informações necessárias, reduzindo de uma forma bastante significativa a complexidade e o número de interacções exigidas ao utilizador.

Quanto aos *scripts* *mostra\_doente.m* e *ver\_doente.m*, recorreu-se também ao *script* presente no SPM o *spm\_check\_registration.m*, sem no entanto o modificar, mas integrando-o no seu funcionamento. Estes *scripts* permitem fazer a visualização do co-registo SISCOM partindo de ficheiros já processados. A diferença entre eles consiste no facto de no *mostra\_doente.m* ser necessário escrever o nome do paciente na pesquisa, enquanto que o *ver\_doente.m* abre uma janela de pesquisa para se poder escolher o paciente que desejamos rever.

Para a normalização das intensidades e subtracção dos SPECTs foi necessário construir um *script* de raiz: o *img\_subtr.m*. Este foi construído segundo os princípios da normalização das intensidades anteriormente descritos.

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

O SPM possui essa ferramenta de leitura e escrita de volumes, pelo que a utilizamos. O algoritmo para a

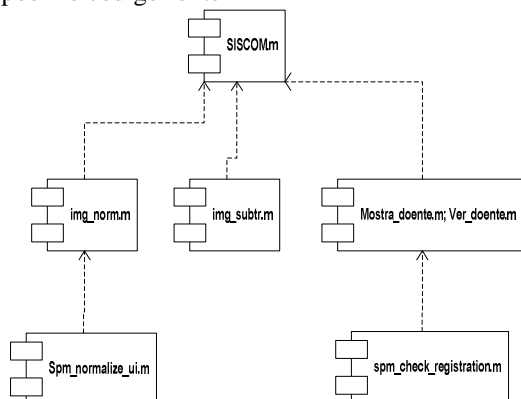
escrita de volumes sob a forma de matriz está presente no `spm_read_vols.m`, enquanto que o algoritmo para ler o volume a partir do ficheiro está presente no `spm_vol.m`.

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

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

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

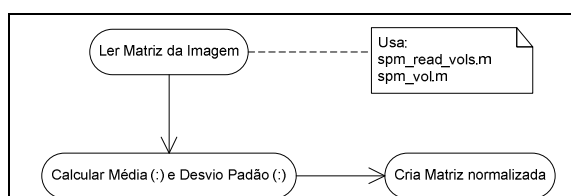
**Diagrama 2:** Interação dos diferentes scripts que compõem o código fonte



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

O algoritmo acima descrito encontra-se esquematizado no diagrama 3.

**Diagrama 3:** Algoritmo presente no script `img_subtr.m`



Repetimos o mesmo procedimento para a outra imagem que pretendemos subtrair, obtendo no final os dois volumes que podem ser subtraídos.

Foi programado um ciclo "if" para permitir efectuar o co-registo apenas dum SPECT no caso de não haver as

duas imagens, embora os objectivos clínicos inerentes ao protocolo desenvolvido neste trabalho sejam outros. Assim, no SISCOM II podemos sobrepor à IRM apenas um dos SPECTs do doente.

No final necessitamos reescrever o volume em formato Analyse através do `spm_write_vol.m`.

Com a programação dos *scripts* realizada, continuámos a implementação da optimização do protocolo SISCOM II. Programámos, então, o código fonte que rege o funcionamento de todos os *scripts* construídos.

Denominámos o código fonte principal por `SISCOM.m`. Com o Matlab como plataforma de programação integrámos neste código as necessárias chamadas a todos os *scripts* implementados permitindo o acesso fluído a todas as funcionalidades.

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

O código fonte prevê, também, algumas situações de erro. Por exemplo, se pretendemos pesquisar o SISCOM de determinado doente e introduzirmos mal o seu nome, gera uma mensagem de erro correspondente.

Para a construção da interface gráfica da aplicação, recorremos às potencialidades do Matlab através do comando "guide". A figura 1 mostra o aspecto da interface gráfica do protocolo SISCOM II. Procurámos munir o ambiente gráfico com um interface semelhante à do *Microsoft Windows* de modo a facilitar a adaptação e utilização pelo Médico. Incluímos também informações relativas ao estado em tempo real em que se encontra o processamento do SISCOM II, de modo a facultar ao clínico uma gestão de tempo mais eficiente.

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

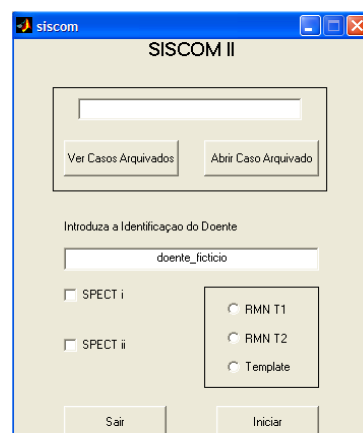


Fig2: Aspecto gráfico da janela inicial do protocolo SISCOM II

#### IV. RESULTADOS

A figura 2 mostra uma imagem de SISCOM tradicional (à esquerda) gerada pelo protocolo SISCOM II. Os seus resultados podem ainda ser usados em visualizações mais ricas por terceiras aplicações como é mostrado à direita da figura 2.

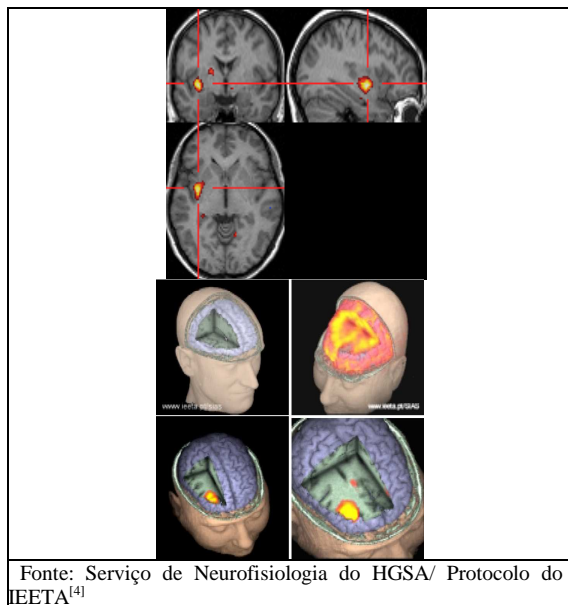


Fig3: SISCOM obtido através do protocolo SISCOM II

#### V. DISCUSSÃO

O primeiro objectivo do trabalho passou por reduzir o número de interacções necessárias para se obter os mesmos resultados. Para que esta redução fosse efectiva, automatizámos processos que careciam de tarefas repetitivas, cuja eliminação se tornava premente para abreviar o desenvolvimento de todo o processo.

A optimização residuiu principalmente no processamento das imagens, na normalização dos seus volumes, pois a conversão dos formatos, e a visualização do SISCOM são relativamente simples de realizar, possuindo inclusivé um ambiente gráfico amigável, onde o médico responsável por este exame já trabalhava com alguma frequência estando ambientado aos seus procedimentos.

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

Já no protocolo SISCOM II são necessárias apenas 6 interacções, estando os restantes passos automatizados.

O SISCOM II simplificou, então, muito os procedimentos, reduzindo-os em 87% dos procedimentos presentes no SISCOM I.

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

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

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

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

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

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

Com o intuito de se obter uma medida objectiva da sua utilidade e da sua capacidade de, para além da utilização requerida, conseguir proporcionar ao médico a poupança de tempo para permitir efectuar outras tarefas do seu interesse, mediu-se o tempo necessário na geração de SISCOM em cinco doentes que possuíam as imagens de SPECT ictal, interictal e de IRM e em outros cinco que não possuíam a IRM.

A tabela 1 apresenta os resultados obtidos de uma forma sumária.

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

Tabela 1: Relação dos tempos de execução das tarefas necessárias ao script SISCOM e o respectivo tempo de processamento

Analisando a tabela pode observar que foi introduzida uma melhoria significativa, uma vez que antes da introdução do protocolo, o médico só com alguma dificuldade e morosidade realizava qualquer tipo de subtracção e neste momento gasta apenas 45 segundos em média, em frente ao computador, para ter mais uma ferramenta que considera fundamental para a interpretação correcta das imagens relativas aos seus pacientes epilépticos. A estes tempos adicionam-se, evidentemente, os tempos gastos no processamento da informação. No entanto, o tempo de processamento não é dependente da intervenção do médico, mas sim da capacidade de processamento do computador que está a ser utilizado.

De todo o modo, convém ainda lembrar e ressaltar que os 5 primeiros tempos foram maiores que os restantes porque possuíam todas as modalidades de imagem disponíveis (SPECT ictal, interictal e IRM), enquanto que os 5 últimos pacientes não possuíam IRM, pelo que foi normalizada menos uma imagem, repercutindo-se o tempo de processamento dessa normalização no tempo final e no tempo de pesquisa da imagem. Mesmo assim, o tempo de processamento foi em média 9,5 minutos que quando adicionado ao tempo de selecção dos parâmetros, que é da responsabilidade do médico perfaz, um tempo médio gasto de 10 minutos para cada ficheiro SISCOM, sendo que para a selecção das imagens apenas necessitou de 45 segundos.

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

Adicionalmente, o clínico consegue com a implementação do protocolo SISCOM II, fazer uma

melhor localização anatômica da zona epileptogénica, descrevendo-a com uma maior precisão anatômica, nomeadamente na diferenciação dos lobos cerebrais. Mesmo no doente 3, onde existiam dúvidas sobre a definição das fronteiras dos lobos cerebrais, a sobreposição permitiu esclarecer a localização anatômica da activação identificada.

Estando este processo completo, convinha comparar as subtracções obtidas com os resultados anteriormente obtidos utilizando o SISCOM I. Forneceram-se as imagens ao médico consultor, pedindo-lhe que, sem qualquer tipo de informação adicional, nos dissesse qual a localização anatômica do foco Epileptogénico. Como mostra a tabela 2 os resultados obtidos com o método instituído foram concordantes com todas as subtracções anteriormente realizadas pelo SISCOM I. Isto é facilmente explicado devido ao facto de não termos modificado os procedimentos base que anteriormente eram realizados, mas apenas construímos e implementámos o código fonte que permite a execução de um protocolo (SISCOM II) de uma forma mais automatizada e consequentemente optimizada para a utilização prática pelo médico. Outro factor que poderá ter contribuído para a obtenção da reprodução de resultados usando o SISCOM I ou o SISCOM II, prende-se com o facto de ter sido o mesmo observador a interpretar os resultados, apesar de o ter feito de forma cega.

Optámos também por, em colaboração com o clínico que reviu os resultados, fazer ainda uma outra avaliação adicional. Como possuíamos os relatórios da observação independente do SPECT ictal e do interictal lado a lado, usámos os pacientes que também tinham a IRM, pesquisámos os seus relatórios e pedimos ao médico para que, de uma forma cega (sem qualquer tipo de informação), nos indicasse o local onde estava localizado o hiperdébito. Em seguida comparámos os resultados obtidos pela análise visual dos SPECTs lado a lado, com o resultado obtido pelo SISCOM (tabela 3).



## VI. CONCLUSÃO E TRABALHO FUTURO

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

Tabela 2: Comparação dos locais dos focos Epileptogénicos com o método de subtração anterior e o método implementado

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

Tabela 3: Comparação dos resultados obtidos por SISCOM e por visualização lado a lado dos SPECTs

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

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

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

Alcancámos os objectivos a que nos propusemos ao otimizar um protocolo para realização de uma ferramenta específica baseada no co-registo e na fusão de diversos dados, que é usada na avaliação pré-cirúrgica em epilepsia. Como conclusão genérica podemos afirmar que cumprimos com todos os objectivos técnicos propostos.

Acreditamos, no entanto, que esta linha de investigação pode ter mais proveitos na sensibilidade e especificidade deste protocolo se houver mais trabalhos de comparação da utilização desta ferramenta com outras técnicas de localização dos focos epileptogénicos, nas epilepsias mais graves, com grandes vantagens para médicos e doentes.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos Directores do Serviço de Neurofisiologia e Medicina Nuclear, Dr. Viana Pinheiro e Dra. Inês Amorim, respectivamente, a autorização do uso das suas instalações para a realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. So, E., Integration of EEG, MRI, and SPECT in localizing the seizure focus for epilepsy surgery. *Epilepsia*, 2000. **41** Suppl 3: p. S48-54.
2. So, E.O.B., TJ; Brinkman BH, Mullan BP, *The EEG Evaluation of Single Photon Emission Computed Tomography Abnormalities in Epilepsy*. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2000. **17**: p. 10-28.
3. Cunha, J. *Integração e Fusão de Informação Multimodal em Epilepsia*. in *13º. Encontro de Epileptologia*. 2001. Coimbra- Liga Portuguesa contra a Epilepsia (LPE): LPE.
4. Cunha, J., et al., *Functional and Morfologic Data Fusion for Epileptogenic Foci Localization*. *Revista do DETUA*, 2002. **Vol. 2**: p. Nº6, (5-7).
5. P. Vera, A.K., C. Cieuta, A. Hollo, J. Stievenart, I. Gardin, D. Ville, J. Mangin, P. Plouin, O. Dulac e C. Chiron, *Use of subtraction ictal SPECT co-registered to MRI for optimising the localization of seizure foci in children*. *Journal of Nuclear Medicine*, 1999. **40**: p. 786-792.
6. A. Kaminska., e.a., *Ictal SPECT in children with epilepsy: comparison with intracranial EEG and relation to postsurgical outcome*. *Brain*, 2003(126): p. 248-260.
7. Brinkman B., e.a., *Subtraction ictal SPECT coregistered to MRI for seizure focus localization in*

- partial epilepsy. Mayo Clinic Proc, 2000. **75** (6): p. 615-624.
8. Kitti Kaiboriboon, V.J.L., Sunanta I Chantarujikapong and R Edward Hogan, *The Usefulness of Subtraction Ictal SPECT Coregistered to MRI in Single- and Dual-headed SPECT Cameras in Partial Epilepsy*. Epilepsia, 2002. **43**(4): p. 408-414.
  9. MV Spanaki, I.Z.J.M., SS Spencer, *Periictal SPECT localization verified by simultaneous intracranial EEG*. Epilepsia, 1999b. **40**: p. 74-267.
  10. O'Brien TJ., S.E., Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohmen, Hanson D, Cascino GD, Jack CR Jr, Sharbrough FW, *Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus*. Neurology, 1998. **Vol 50**(2): p. 445-454.
  11. O'Brien TJ, S.E., B. Mullan, R. Marsh, Mary Hauser, G. Cascino, F. Meyer Mullan BP and F. Sharbrough, *Subtraction SPECT Coregistered to MRI in Focal Malformations of Cortical Development: Localization of the Epileptogenic Zones in Epilepsy Surgery Candidates*. Epilepsia, 2004. **45**(4): p. 367-376.
  12. O'Brien TJ., S.E., Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, Bohmen, Hanson D, Cascino GD, Jack CR Jr, Sharbrough FW, *SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci*. Neurology, 1999. **Vol 52**: p. 137-146.
  13. Rosenow F., L.H., *Presurgical evaluation of epilepsy*. Brain, 2001. **124**(Pt 9): p. 1683-700;.
  14. Vera P., A.K., C. Cieuta, A. Hollo, J. Stievenart, I. Gardin, D. Ville, J. Mangin, P. Plouin, O. Dulac e C. Chiron, *Use of subtraction ictal SPECT co-registered to MRI for optimising the localization of seizure foci in children*. Journal of Nuclear Medicine, 1999. **Vol 40**: p. 786-792.
  15. Stern E., S.D., *Advances in functional neuroimaging methodology for the study of brain systems underlying human neuropsychological function and dysfunction*. J Clin Exp Neuropsychol, 2001. **23**(1): p. 3-18.
  16. Talairach J, T.P., *Co-Planar stereotaxic atlas of the human brain*. 1988, New York: Thieme Medical.
  17. Friston K.J., J.A., C.D. Frith, J.B. Poline, J.D. Heather, and R.S.J. Frackowiak, *Spatial Registration and Normalization of Images*. Human Brain Mapping, 1995. **2**: p. 165-189.
  18. Friston, J.A.a.K.J., *Nonlinear Spatial Normalization using Basis Functions*. Human Brain Mapping, 1999. **7**(4): p. in press.
  19. Kaminska A, C.C., Ville D, Dellatolas G, Hollo A, Cieuta C, Jalin C, Delalande O, Fohlen M, Vera P, Soufflet C, Dulac O., *Ictal SPECT in children with epilepsy: comparison with intracranial EEG and relation to postsurgical outcome*. Brain, 2003(126): p. 248-260.
  20. Siemens, [www.medical.siemens.com](http://www.medical.siemens.com).
  21. Brett, M., *Automated nonlinear coregistration of damage brains to normal template using cost function masking*. Neuroimage, 2000. **11**(5): p. 566-568.
  22. [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/).
  23. Friston KJ, H.A., Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, and Frackowiak RSJ, *Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach Human*. Brain Mapping, 1995. **2**: p. 189-210.
  24. Vieira, J., *Matlab Num Instante*. 1.4 ed. 2004, Aveiro: Departamento de Electrónica e Telecomunicações.
  25. Inc., M., *Matlab 6.5 User's Guide*. 2002.
  26. Martin Fowler, K.S., Grady Booch, Ivar Jacobson, James Rumbaugh, *UML Distilled: Applying the Standard Object Modeling Language*, ed. Addison-Wesley. 1998, Reading Massachusetts.