

Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

**Desenvolvimento de uma ferramenta para análise de imagens
SPECT em pacientes com Descargas Periódicas em
Eletroencefalografia.**

Christianne Gonçalves de Barros Teixeira

Orientadores:

Professora Doutora Rita Gouveia Nunes, Instituto Superior Técnico

Professora Doutora Maria João Raminhas Carapinha, ESTeSL - Escola Superior de
Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Lisboa, 2022

Instituto Politécnico de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Desenvolvimento de uma ferramenta para análise de imagens da SPECT em pacientes com Descargas Periódicas em Eletroencefalografia.

Christianne Gonçalves de Barros Teixeira

Orientadores:

Professora Doutora Rita Gouveia Nunes, Instituto Superior Técnico

Professora Doutora Maria João Raminhas Carapinha, ESTeSL - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Lisboa, 2022

*“ Kel ki nu ta simia
Ki nu ta kodji
Um bom manhã é fetu hoji ”*

DEDICATÓRIA

Aos meus pais pela oportunidade de estudar, pelo apoio incondicional, pelos conselhos, pelo incentivo, pela amizade e pela ajuda na superação dos obstáculos que surgidos ao longo desta caminhada. A vós dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Rita Nunes, pela confiança, dedicação, e, pela forma brilhante de transmitir os seus conhecimentos e saberes e todo o apoio concedido, sem os quais, este trabalho não seria realizado.

À Doutora Ana Rita Peralta, uma dedicada e incansável conselheira, por ter disponibilizado todo o material, o que tornou possível a realização deste trabalho, como ainda a sua própria ilustração.

À Professora Doutora Maria João Carapinha pela sua disponibilidade em orientar.

Aos meus familiares e amigos, pelo afeto, carinho e estímulos, e, conforto emocionais, na persecução dos objetivos idealizados/preconizados.

Aos meus Professores e, finalmente, a todos aqueles, que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste objetivo.

RESUMO

As imagens de Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) da cintigrafia de perfusão cerebral (CPC) podem desempenhar um papel importante como meio auxiliar de diagnóstico, em doentes com Estado do Mal Epilético Não convulsivo (EMNC). Em particular, no caso em que a eletroencefalografia (EEG) apresenta padrões que não permitem um diagnóstico definitivo desta patologia, como as descargas periódicas (DP) com frequência inferior a 2,5 Hz.

O recurso a este tipo de exame tem crescido ultimamente, mas a sua interpretação visual é por vezes difícil e sujeita a vieses de interpretação.

O objetivo deste trabalho é desenvolver um método automático de análise das imagens de SPECT da CPC em doentes com DPs, permitindo desta forma identificar áreas neuroanatômicas de hiperatividade e as respectivas assimetrias.

Materiais e Métodos: Estudo prospectivo transversal, numa amostra por conveniência de 18 doentes. Foi feito o co registo de imagens de SPECT da CPC com as imagens anatómicas de imagiologia por ressonância magnética (IRM). Foram delimitadas catorze áreas neuroanatômicas para a segmentação e realizada análise quantitativa no SPECT. Calculou-se a diferença quantitativa inter-hemisférica de atividade e foi calculado o Z scores das diferenças inter-hemisféricas. Foram consideradas diferenças significativas as que apresentassem um Z score > 1,96. Garantiu-se os princípios éticos

Resultado: Com as áreas definidas foi possível determinar de forma automática as áreas neuroanatômicas de interesse no SPECT co-registado com imagens de RM. Quinze (15) regiões apresentavam uma diferença estatisticamente significativa na CPC. Quatro (4) correspondiam à lesão cerebral e onze (11) correspondiam a provável hipermetabolismo, concordantes com a topografia das DP no EEG.

Conclusão: Foi possível quantificar a perfusão cerebral por SPECT nas diferentes regiões anatómicas e determinar, de forma automática, precisa e com validação estatística a assimetria nas zonas de perfusão. Com o método utilizado também foram documentadas áreas extensas de hipometabolismo relacionadas com as lesões cerebrais.

Palavra-chave: Epilepsia, SPECT, IRM, Status Epilepticus, PLEDs, descargas periódicas, continuum ictal-interictal, análise quantitativa, cintigrafia de perfusão cerebral.

ABSTRACT

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) images of cerebral perfusion scintigraphy (CPC) may play an important role as a diagnostic tool in patients with Non Convulsive Epileptic Status (NCSE). In cases for which the electroencephalography (EEG) presents patterns that do not allow a definitive diagnosis of this pathology, such as periodic discharges (PD) with a frequency below 2.5Hz.

The use of this type of examination has grown lately, but its visual interpretation is sometimes difficult and subject to interpretation bias.

This work aims to develop an automatic method for analyzing the CPC of SPECT images in patients with PD, thus allowing the identification of neuroanatomic areas of hyperactivity and their respective asymmetries.

Materials and Methods: The study was conducted on 18 patients. SPECT images were co-registered with Magnetic Resonance Imaging (MRI) images. The activity level was quantified in fourteen neuroanatomical regions. Interhemispheric differences in activity were calculated with the respective Z scores. Z scores $> 1,96$ were considered a significant difference in inter-hemispheric activity.

Results: With the defined areas, it was possible to automatically determine the neuroanatomical areas of interest in SPECT co-registered with anatomical MRI images. Fifteen (15) areas showed significant interhemispheric differences. Four (4) corresponds to the lesioned areas (significant hypometabolism) and eleven (11) possible hypermetabolism, congruent with the EEG PD topography.

Conclusion: It was possible to quantify the cerebral perfusion scintigraphy of SPECT in the different anatomical regions and to determine automatically, precisely, and with statistical validation the asymmetry of their activity levels.

Keywords: Epilepsy, SPECT, MRI, Status Epilepticus, PLEDs, Periodic discharges, continuum ictal-interictal, quantitative analysis, brain perfusion, cerebral perfusion scintigraphy.

Índice

AGRADECIMENTOS	vii
RESUMO	ix
ABSTRACT	xi
Índice	xii
Índice de Tabelas	xv
Índice de Figuras	xvii
Lista de Siglas e Acrónimos	xviii
INTRODUÇÃO	1
1.1. Problema	2
1.2. Hipótese:	2
1.3. OBJETIVO	2
Capítulo 2. Enquadramento Teórico	3
2.1. Doença Estado do Mal Epilético	3
2.2. Classificação do EME	3
2.3. Diagnóstico	6
2.4. Cintigrafia de perfusão cerebral na epilepsia	8
Capítulo 3. Materiais e Métodos	11
3.1. Caracterização de amostra	11
3.2. Metodologia	11
3.3. Protocolo da cintigrafia de perfusão cerebral	11
3.4. Protocolo da RM	12
3.5. 2.2 Co registo das imagens	13
Capítulo 4. RESULTADOS	19
4.1. Caracterização da amostra	19
4.2. Segmentação em áreas anatómicas	19
4.3. Determinação das assimetrias inter-hemisféricas	23
4.4. Valores das assimetrias da atividade em SPECT em cada área	23
4.5. Quantificação da atividade em SPECT	31
Capítulo 5. Discussão	32

Capítulo 6. Limitações e futuras diretrizes	37
Capítulo 7. Conclusão	39
Capítulo 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
Capítulo 9. ANEXO	45

Índice de Tabelas

Tabela 1: Áreas cerebrais segmentadas de acordo com o atlas de Harvard – Oxford.	14
Tabela 2: Valores da Assimetria..	24
Tabela 3 : Comparativo entre os dados clínicos e as diferenças esquerda e direita.	29
Tabela 4: Z score das áreas de segmentação	31

Índice de Figuras

Figura 1: Critérios de Salzburg para diagnóstico de EME por EEG.	7
Figura 2: Classificação dos LPDs no EEG.	10
Figura 3: Extração Cerebral	13
Figura 4: FSL software.	16
Figura 5: Primeira tentativa de segmentação das áreas neuroanatômicas	20
Figura 6: Segmentação das áreas corticais neuroanatômicas.	22
Figura 7: A. Imagem SPECT do P01 e P06 para comparação com a análise quantitativa.	30

Lista de Siglas e Acrónimos

AVC	-----	Acidente Vascular Cerebral
ADR	-----	Atividade delta rítmica
CPC	-----	Cintigrafia de Perfusão Cerebral
DP	-----	Descargas Periódicas
DR	-----	Descargas Rítmicas
EEG	-----	Eletroencefalografia
EME	-----	Estado do Mal Epilético
EMEC	-----	Estado do Mal Epilético Convulsivo
EMENC	-----	Estado do Mal Epilético Não Convulsivo
IRM	-----	Imagem de Ressonância Magnética
PET	-----	Tomografia por emissão de positrão
SPECT	-----	Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único

INTRODUÇÃO

O Estado do Mal Epilético é uma emergência médica com alta mortalidade e morbidade. Enquanto o Estado do Mal Epilético Convulsivo (EMEC) é muito fácil de identificar clinicamente, o Estado do mal epilético Não convulsivo (EMNC), que representa 25% dos casos, requer um exame de eletroencefalografia (EEG). O EMENC ocorre em 14-20% dos doentes após o estado convulsivo e em 8% - 50% dos doentes em coma com etiologia desconhecida. O diagnóstico de EMENC é alcançado se as crises não convulsivas forem detetadas ou se o padrão EEG atender a critérios específicos. Infelizmente, esta abordagem não é muito sensível e pode impedir o diagnóstico adequado dos doentes, tendo um impacto no seu tratamento.

Um dos padrões epileptiformes mais frequentes, mas não claramente ictais, são as descargas periódicas (DPs). Existe um grande número de tratamentos poderosos para doentes com este tipo de atividade no EEG, mas alguns apresentam riscos substanciais, como hipotensão, imunossupressão, comprometimento respiratório e imobilização prolongada. O desafio está em pesar o risco de que um determinado padrão de EEG seja prejudicial contra o risco de terapia agressiva.

Os estudos das imagens de Tomografia Computorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) de cintigrafia de perfusão cerebral permitem a visualização, após injeção de um radiofármaco, de áreas com aumento do fluxo sanguíneo cerebral regional e desempenham um papel importante na localização do foco da crise, com 90 - 95% de sensibilidade na localização da região epilética.

1.1. Problema

A interpretação do SPECT em doentes com DPs no EEG é sujeita a vieses, como ausência de um exame interictal, presença de lesões cerebrais concomitantes e a influência da "expectativa" do observador na análise da imagem.

1.2. Hipótese:

É possível realizar uma análise quantitativa nas imagens de SPECT da CPC em doentes com PDs no EEG através do co-registo do SPECT com a RM e esses dados permitirão detectar áreas de hipercaptação sugestivas de crises nos doentes em que o padrão de EEG corresponde de fato a um EMENC.

1.3. OBJETIVO

O objetivo do trabalho é criar uma ferramenta que permita a análise automática de imagens de SPECT da CPC em doentes com PLEDS. Para que a análise seja automática, resolvemos tirar partido de um atlas definido num espaço referência (MNI), realizando o co registo das imagens SPECT e, utilizando, quando possível, imagens anatómicas de RM de cada doente, para propagar as regiões de interesse para o SPECT individual de cada doente.

Capítulo 2. Enquadramento Teórico

2.1. Doença Estado do Mal Epilético

O estado do mal epilético (EME) é definido como uma convulsão contínua com duração superior a 30 minutos, ou duas ou mais convulsões sem a recuperação da consciência entre eles. O EME é considerado uma emergência médica, com uma alta taxa de mortalidade e morbilidade, e como outros estudos demonstraram essa taxa varia de 3% a 50%. (1-3). Há 150.000 casos de EME, e destes 150.000, 55.000 levam à morte. Um EME prolongado pode acarretar complicações como arritmia cardíaca, anomalias do metabolismo, edema pulmonar e danos neurológicos permanentes. (3). É por isso de suma importância que os médicos tenham a capacidade de identificar casos de EME, para que o tratamento seja adequado e eficiente. (4)

Por causa desses efeitos graves do EME, considera-se como definição operacional de EME quando as crises tónicas clónicas generalizadas têm durações de mais de 5 minutos. É de extrema importância reconhecer um EME, para poder ser tratado antes de atingir o estado refratário. (1)

2.2. Classificação do EME

O EME pode classificar-se pela apresentação clínica (semiologia) ou pela resposta ao tratamento. De acordo com a Liga internacional contra a epilepsia (*International League Against Epilepsy – ILAE*), o EME pode apresentar-se com sintomas motores proeminentes ou sem sintomas motores proeminentes (5).

O EME com sintomas motores proeminentes inclui o EME convulsivo, que se caracteriza pela presença de atividade muscular intensa e violenta. De acordo com Treiman et. al., (1998), este tipo de EME é o mais comum e perigoso (4, 6).

O EME sem sintomas motores proeminentes é também chamado EME não convulsivo (EMENC). Este tipo de EME tem dois comportamentos principais: alterações do estado mental e do comportamento e presença de atividade epileptiforme num registo de eletroencefalografia (EEG). (7) Este tipo de EME é o mais difícil de diagnosticar, porque nesses casos os sinais motores estão ausentes ou são de pequenas amplitudes. Estes doentes têm por vezes sinais motores subtis, como pequenos movimentos oculares ou dos membros. Este tipo de patologia pode ser

suspeitado em pessoas que apresentam uma confusão pós ictal prolongada ou que se encontram em estado de coma com etiologia desconhecida. (8)

A prevalência do EMNC anualmente nos Estados Unidos da América é de 50.000 a 60.000 novos casos (18-41 casos por 100.000 habitantes), enquanto, na Europa a incidência é 10-16 casos por 100.000 habitantes. (1) Portugal apresenta uma incidência média de 18 a 61 casos / 100.000 habitantes / ano, equivalente à 0.1 % das referidas emergências. (9)

A realização de registos de EEG é de suma importância no diagnóstico e seguimento do estado do mal epilético generalizado convulsivo (EMEGC), pois são usados para confirmar se o EME já terminou ou se pode haver crises eletrográficas (sem tradução clínica). Entretanto, no caso do EMENC, o EEG é o único meio de diagnóstico disponível, uma vez que os clínicos não se podem valer da semiologia epilética para o diagnóstico. No entanto, só a análise do EEG pode por si só, não ser suficiente para diagnosticar, uma vez que podem surgir padrões que são equívocos e que dependem de outros critérios clínicos para o diagnóstico definitivo. Incluem-se nestes padrões equívocos as descargas periódicas (DP) tais como: descargas periódicas lateralizadas (*Periodic Lateralized Epileptiform Discharges* – PLEDs), descargas periódicas lateralizada bilaterais independentes (*Bilateral Periodic Lateralized Epileptiform Discharge* - BiPLEDs) e descargas periódicas generalizadas (*Generalised Periodic Epileptiform Discharge* - GPED). Como estes padrões podem surgir em resposta a diversas lesões cerebrais, existe uma enorme discussão na literatura sobre se devem ser consideradas ictais ou interictais e quais os critérios que devem ser utilizados nesta distinção. (1)

A cintigrafia de perfusão cerebral (CPC) desempenha um papel importante como meio auxiliar de diagnóstico em pacientes com o quadro clínico do EMNC com DP, no EEG. O recurso a este tipo de exame tem crescido ultimamente, devido à sua fiabilidade diagnóstica.

O CPC na fase ictal é um exame amplamente utilizado na avaliação de doentes com epilepsia. O racional da sua utilização prende-se com a deteção de um foco hipermetabólico localizado na área cerebral que está a ser anormalmente recrutada durante uma crise epilética. Segundo Correia *et al.*, (2018), o uso de imagens de SPECT ictal co-registradas com as imagens de RM permite uma melhoria na sensibilidade da localização do foco epilético. Este estudo demonstrou ainda que, o SPECT ictal desempenha um papel importante na localização e identificação da

lateralização do foco da crise epilética, especialmente em pacientes que não apresentam lesões com indicação para cirurgia ressetiva. (2) (10)

Com isso Correia et. al. (2018) concluíram que as imagens do SPECT ictal e interictal são sensíveis na demonstração do foco epilético e proporcionam uma adequada interpretação, mediante um conhecimento prévio das sintomatologias clínicas e interpretação do registo de EEG. (10)

No estudo, de Paesschen et. al (2004), compartilham da opinião que o SPECT ictal tem o potencial de localizar o foco exato da epilepsia. A subtração das imagens de SPECT interictal com as de SPECT ictal co-registada à imagem de RM (SISCOM) trouxe uma melhoria substancial na localização e visualização das regiões de hiperperfusão. (5) O resultado a que chegou Paesschen et. al., (2004) está na linha de raciocínio do estudo realizado por Garcí et. al., (2019), de que as imagens de SPECT ictal garantem uma alta resolução na detecção do foco epilético caracterizado por um aumento na perfusão sanguínea cerebral. (11)

Relativamente ao alinhamento das imagens SPECT com imagens de referências de RM, no estudo realizado por Visser et. al. (2020)., foi demonstrado que o co-registo não linear permite um alinhamento mais preciso das imagens, na presença de lesões como por exemplo tumores cerebrais. Uma vez que esse alinhamento foi mais preciso em gliomas de baixo grau do que em glioblastomas. (13)

Após a inspeção visual dos resultados dos registos não lineares, os autores daquele estudo, optaram por considerá-los uma vez que forneceram uma representação razoável das estruturas cerebrais normais distantes do tumor, sem deformação grosseira. A precisão dos registos do tumor dependia do seu volume e da extensão do efeito de massa. Tal, não é surpreendente, uma vez que regiões nas imagens do paciente sem análogo no espaço de referência podem - por definição - não estar alinhadas corretamente. (3)

No EMENC, a CPC como meio complementar de diagnóstico tem por base este conhecimento prévio da importância do SPECT ictal na detecção do foco epilético em pessoas com epilepsia. No caso do EMENC, espera-se também que este exame permita demonstrar que existe um foco de hipermetabolismo. Em pessoas em que o padrão de EEG corresponde apenas a uma resposta inespecífica à lesão cerebral, o SPECT não deverá documentar um foco cortical de hipermetabolismo e poderá ser normal ou revelar uma hipoperfusão coincidente com uma lesão cerebral subjacente.

No entanto, a interpretação dos resultados obtidos nesses exames, não é uma tarefa fácil. Por um lado, neste caso não é possível a subtração das imagens de SPECT Interictal, uma vez que estes doentes fazem exame apenas na fase aguda da sua patologia. Por outro lado, existem alterações no exame em decorrência das alterações causadas por lesão aguda de etiologias variadas.

Para ultrapassar este constrangimento na interpretação desses exames e proporcionar uma melhor qualidade de cuidados dos doentes, pretende-se desenvolver um método automático de análise das imagens de SPECT. Pretende-se que esta metodologia permite identificar áreas neuroanatômicas de hiperatividade e as respectivas assimetrias entre hemisférios cerebrais.

2.3. Diagnóstico

Quando os sinais motores com crises tônicas clônicas generalizadas contínuas são evidentes, o diagnóstico do EME convulsivo pode ser realizado apenas pela observação clínica. No entanto, no EMNC, o diagnóstico é difícil. Nestes casos o diagnóstico tem de ser feito por EEG, de acordo com os critérios de Salzburg apresentados na **Figura 1**.

Diversos padrões de EEG podem surgir em doentes agudos, que incluem DP generalizadas, lateralizadas, bilaterais independentes, padrões de delta rítmica. (14) Em vários doentes, no entanto, o padrão de realização do EEG que é encontrado não cumpre os critérios de Salzburg para diagnóstico de EME por EEG acima referidos. Nesses doentes, não é possível saber apenas pelo EEG. (15) Estes são os doentes que são classificados como EME possível, no esquema representados na Figura 1.

Um dos padrões encontrados são as DP, que consistem em descargas com um a três fases, isto é, não cruzar a linha de base mais do que duas vezes, ou qualquer onda com duração de menos de 0,5 segundos independentemente do número de fases que possui. A existência de periodicidade é identificada quando existe uma repetição periódica onde as ondas apresentam morfologia e duração relativamente uniformes e o intervalo entre duas ondas não varia mais de 50% dos intervalos adjacentes. (14)

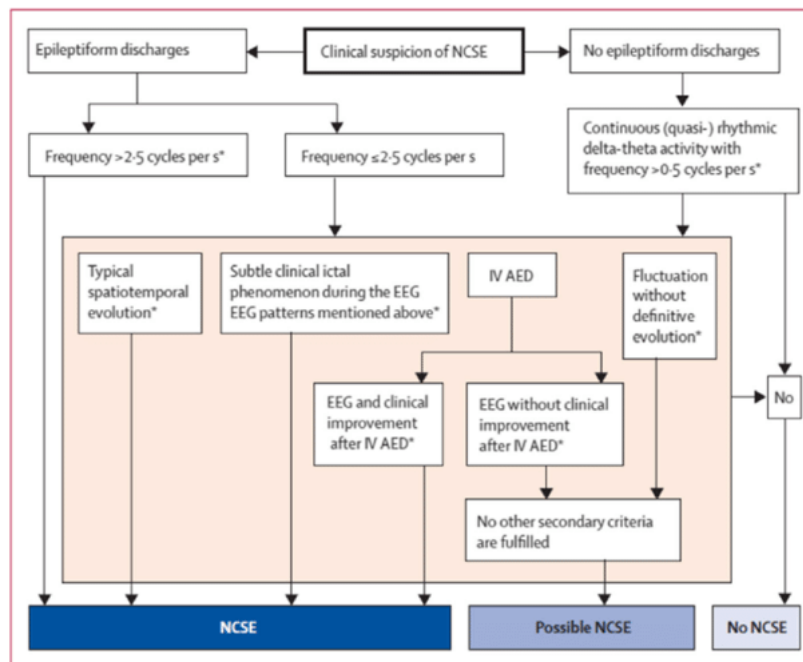


Figura 1: Critérios de Salzburg para diagnóstico de EME por EEG. Leitinger et. al. (2015)

No estudo realizado por Thomas et al., (1960), as DPs foram citadas, pela primeira vez, como padrões peculiares de EEG. As DPs são observadas geralmente em associação com lesões agudas do cérebro, com diferentes etiologias. (5) (7) (14). Apesar da sua fisiopatologia ser desconhecida, nos últimos anos, tem-se considerado que as DPs podem corresponder a um padrão ictal na EEG. (16) No entanto, não existem aspetos morfológicos de EEG das DPs que permitam definir com certeza se se trata de padrões ictais, a não ser quando apresentam uma frequência superior a 2,5 Hz (**Figura 1**).

Nestes casos, tem de ser utilizados critérios adicionais, como a presença de crises epiléticas no EEG (evolução espaço temporal nos padrões eletroencefalográficos), a presença de sinais síncronos com as descargas que indiquem um fenómeno motor associado à DP, ou resposta a terapêutica antiepiléptica. Mesmo assim, há vários casos em que não é possível diagnosticar EMENC com certeza.

O EMNC é uma emergência médica com alta taxa de morbidade e mortalidade. (12) O seu diagnóstico requer um exame de EEG. Para identificar o EMNC, é necessário satisfazer determinados critérios específicos, aquando da realização de exame de EEG. No entanto, é comum surgirem padrões de EEG equívocos, que não

permitem distinguir padrões continuum ictal-interictal (17), podendo induzir a erros de diagnóstico, com impacto na instituição de uma conduta terapêutica adequada. Um destes padrões do continuum ictal-interictal são DPs.

2.4. Cintigrafia de perfusão cerebral na epilepsia

Os estudos cerebrais do SPECT permitem a visualização, após a injeção de um marcador radioativo, de áreas com aumento do fluxo sanguíneo cerebral regional e desempenham um papel importante na localização do foco ictal. Os dois radiofármacos amplamente usados em SPECT cerebral na União Europeia, ^{99m}Tc-HMPAO e ^{99m}Tc-ECD, diferem em termos de sua estabilidade in vitro, mecanismo de captação, distribuição cerebral e dosimetria. No entanto, as suas propriedades cinéticas são muito parecidas. Eles conseguem atravessar a barreira hematoencefálica devido a suas propriedades lipofílicas.

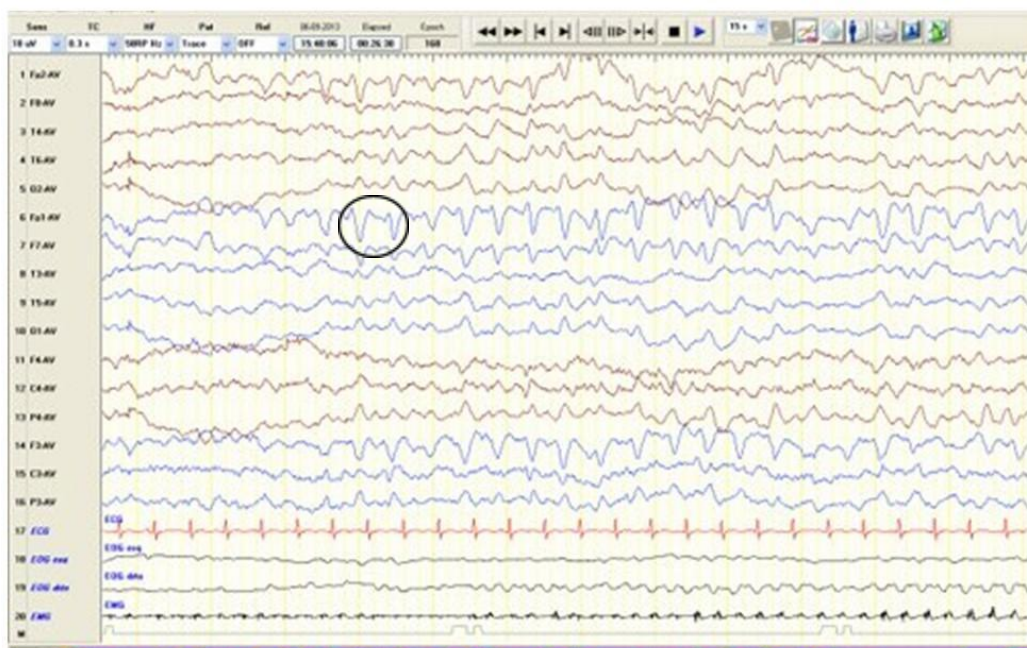
Segundo Correia et al(2018), o SPECT ictal desempenha um papel importante na localização e lateralização do foco da crise epiléptica, especialmente em pacientes que não apresentam lesões com indicação para cirurgia ressetiva. (11) (18).

A determinação de focos hipercaptantes em doentes com DPs permite confirmar a sua origem ictal, contribuindo para uma melhor definição da estratégia terapêutica a seguir.

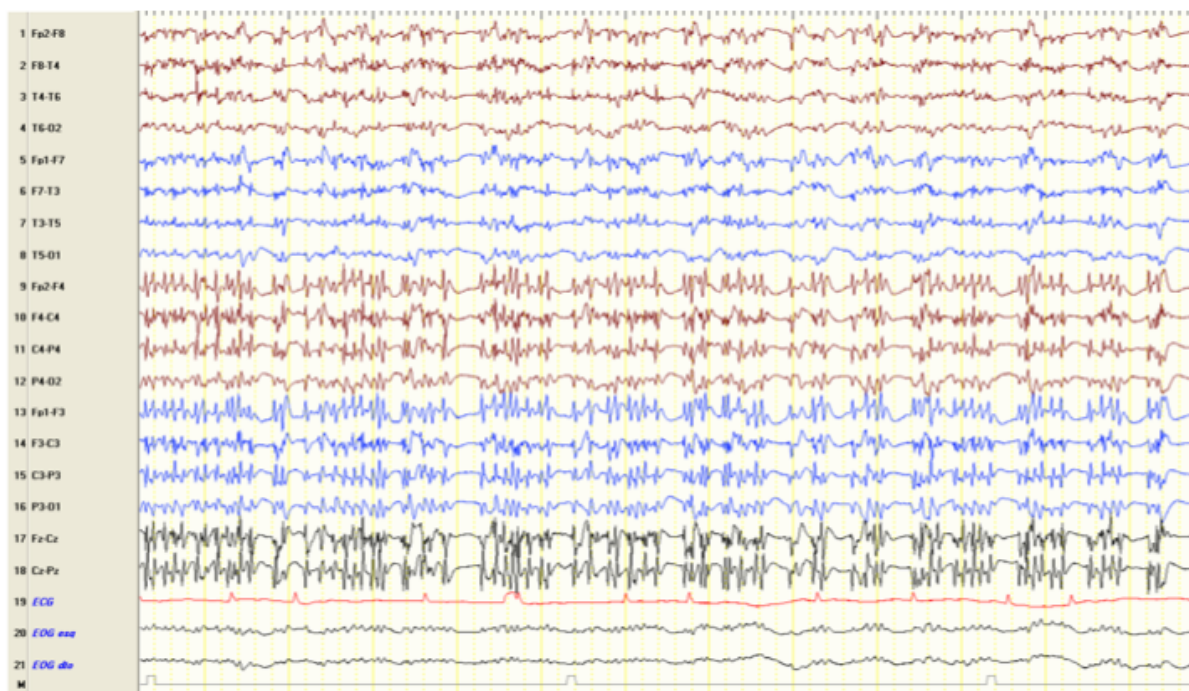
Este tipo de metodologia foi já aplicado em alguns estudos de casos individuais, demonstrando que as DPs podem ter focos hipercaptantes associados. No estudo realizado por Narayan et al., foram estudados 10 doentes com LPDs, 50% dos que tinham lesões visíveis em RM e apresentavam convulsões nos registos de EEG, enquanto os restantes apresentavam IRM normais. A ausência de achados provenientes da técnica de difusão poderá ser indicativa de que as LPDs não são ictais, por isso o doente não necessitará de um tratamento tão agressivo. (14) Estes autores demonstraram que 10 pacientes tinham um foco captante nas imagens de SPECT, o que contribuiu para reforçar o diagnóstico de EME.

No entanto, a interpretação dos resultados obtidos nesses exames, não tem revelado ser uma tarefa fácil. Um dos constrangimentos na análise deste exame é a ausência de SPECT interictal, que é geralmente utilizado para comparar com a ativação produzida durante uma crise (SPECT ictal) em pessoas com epilepsia. (19).

Outros constrangimentos incluem as alterações causadas pela lesão aguda de etiologias variadas e a presença frequente de lesões crônicas, que impossibilitam a comparação com mapas padronizados de captação do radiofármaco. (20)



(A)



(B)

Figura 2: **A:** O registro de EEG representa descargas periódicas bilaterais (indicadas pelo círculo) e independentes na região frontal, com 2 Hz. Este tipo de registro, sem critérios adicionais, permite apenas um diagnóstico de estado de mal possível. É quando se obtém este tipo de registro que a observação de uma imagem de SPECT com hipermetabolismo pode reforçar o diagnóstico de EME. **B.** Registro de EEG com atividade epilética do tipo ponta e poliponta generalizada de alta frequência. Este tipo de registro corresponde a um diagnóstico de EME definitivo."

Capítulo 3. Materiais e Métodos

3.1. Caracterização de amostra

Realizou-se um estudo prospectivo transversal, numa população de doentes que apresentam DP lateralizadas ou bilaterais independentes no EEG sem critérios definitivos de EMENC. Participaram 18 doentes do laboratório de EEG sono, do HSM. Tivemos acesso a IRM de 15 pacientes e de TC de 3 pacientes, esses dados foram adquiridos conforme a necessidade clínica. Participaram doentes de ambos os sexos sendo 12 mulheres e 6 homens.

Critério de inclusão: Foram selecionados pacientes que apresentavam DP lateralizadas ou bilaterais independentes no EEG com frequência <2.5 Hz, sem crises epiléticas no EEG.

Critério de exclusão: Foram excluídos doentes com múltiplas lesões cerebrais agudas, AVC agudo, encefalopatia hipóxico-isquémica e tóxico-metabólica.

3.2. Metodologia

Foram usadas imagens de SPECT e RM dos doentes, cuja metodologia se passa a descrever.

3.3. Protocolo da cintigrafia de perfusão cerebral

Os doentes encontravam-se monitorizados por EEG, sendo que caso se observasse o doente administrava-se por via endovenosa do radiofármaco ^{99m}Tc-HMPAO, a atividade média administrativa foi 740 MBq. Posteriormente o doente era transferido para o serviço de Medicina Nuclear, onde se procedia à aquisição das imagens.

- O doente era colocado na cama da câmara gama, posicionado em decúbito dorsal com a cabeça apoiada num suporte dedicado, o qual permite o correto posicionamento da cabeça e sua imobilização.
- As condições técnicas de aquisição de imagem foram: colimador de baixa energia alta resolução: matriz 128X128 voxels: zoom 1.33; 60 projeções; 25 seg por projeção; órbita 360° circular.

- O processamento de imagens realizou-se na estação XELERIS, com reconstrução por OSEM 3D *evolution*.

3.4. Protocolo da RM

A ressonância magnética crânio encefálico (RM CE) foi realizada de acordo com a necessidade clínica. Os exames foram realizados em sistemas de RM CE de 1,5 ou 3 Tesla (T). Os protocolos utilizados não foram uniformes, mas incluíram sempre uma sequência T1 axial que foi utilizada para o exame atual. A RM foi realizada em diferentes períodos temporais relativamente à data da realização da CPC.

3.5. 2.2 Co registo das imagens

Para o registo, selecionou-se os pacotes de software mais usados: FMRIB Software Library (FSL). Antes de ser realizado o co-registo, foi utilizada a ferramenta BET, que é uma ferramenta utilizada para “extração cerebral”, isto é, remove tudo aquilo que não é tecido cerebral, como demonstra a **Figura 3**.

Dando continuidade ao co-registo foi utilizado ferramentas como o *FLIRT* (*FMRIB's Linear Image Registration Tool*), que nos permite movimentos de rotação e translação e em pacientes que devido a presença de lesões cerebrais foi utilizado a ferramenta *FNIRT* (*FMRIB's Non Linear Image Registration Tool*) que nos permite considerar deformações locais mais finas de forma que as duas imagens fiquem alinhadas. Sendo necessário trabalhar com o formato NIfTI.

No pré-processamento, as imagens T1 no formato DICOM foram convertidas utilizando o comando `dcm2niix`. (6)

No caso dos doentes que não dispunham das imagens da RM, o co registo foi realizado com recurso a uma imagem de referência SPECT, que se encontra já no espaço MNI52, disponível no pacote SPM. Com base no Atlas Harvard/Oxford, foi possível delimitar 14 áreas neuroanatômicas. Estas foram definidas a partir das regiões originais do atlas por forma a quantificar as assimetrias na hiperperusão. O atlas é constituído por 69 (sessenta e nove) áreas, sendo 48 (quarenta e oito) corticais e 21 (vinte e uma) subcorticais.

Como algumas áreas do atlas original eram muito pequenas para serem determinadas as assimetrias, tendo em conta a baixa resolução das imagens de SPECT. Resolvemos agrupar várias áreas por forma a considerar uma divisão mais grosseira. (Tabela 1).

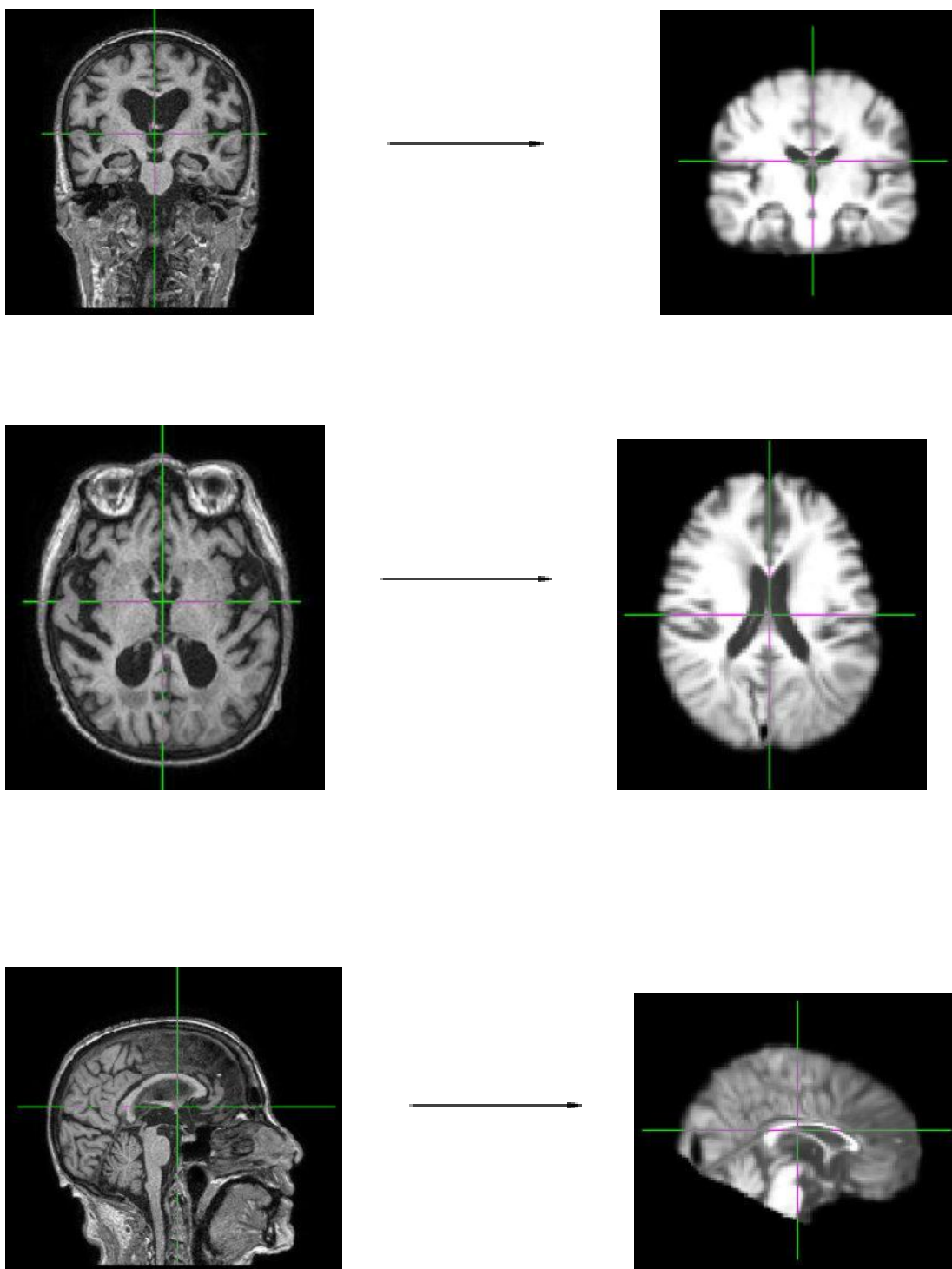


Figura 3: Exemplo da utilização da ferramenta BET. (20)

Tabela 1: Áreas cerebrais segmentadas. No lado direito estão descritas as áreas de acordo com o atlas de Harvard – Oxford que foram agrupadas formando as áreas para a segmentação utilizadas tal como listado na coluna da esquerda.

Regiões Finais	Áreas do atlas Harvard - Oxford
Lobo temporal mesial	Left hippocampus; Left amygdala; Right hippocampus; Righth amygdala; Parahippocampal gyrus anterior and posterior gyrus; Temporal fusiform cortex anterior and posterior division; Inferior temporal gyrus temporo occipital part.
Lobo temporal lateral	Superior temporal gyrus anterior e posterior division; Middle temporal gyrus anterior e posterior division; Middle temporal gyrus temporo occipital part.
Occipital medial	Cuneal cortex; Intra calcarine córtex; Lingual gyrus; Occipital fusiform córtex; Supracalcarine córtex; Occipital pole.
Occipital lateral	Lateral occipital cortex anterior and posterior division
Frontal superior	Superior frontal gyrus
Frontal médio lateral	Middle frontal gyrus
Frontal inferior lateral	Inferior frontal gyrus pars opercularis; Frontal operculum córtex; Inferior frontal gyrus, pars triangularis; Frontal pole.
Frontal orbitário	Frontal orbital cortex
Frontal mesial	Frontal medial cortex; Juxtapositional lobule cortex; Subcallocal cortex; Paracingulate gyrus; Cingulate gyrus anterior division.
Região sensitivo motora primário	Precentral and poscentral gyrus
Parietal superior	Superior parietal lobule
Parietal lateral	Supramarginal gyrus anterior and posterior division; Angular gyrus; Parietal operculum cortex.
Parietal mesial	Cingulate cortex posterior division
Insula	Insular cortex

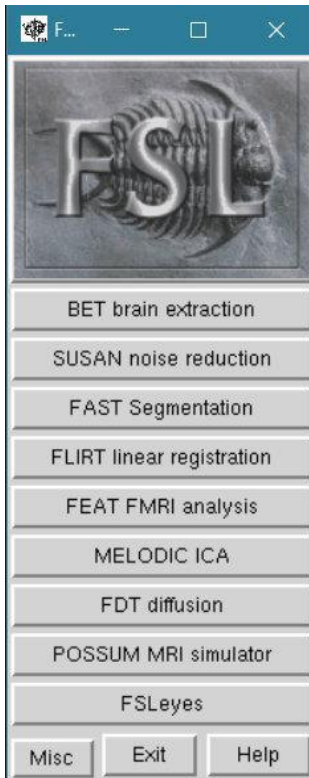
Para fazer a segmentação utilizou-se o programa FSL (**Figura 4**).⁽¹⁶⁾ Aproveitou-se o fato de que o atlas de MRI, o MNI52 e o atlas de SPECT do SPM se encontrarem no mesmo espaço, para escolher a melhor via para realizar o co-registo de forma a tirar o maior proveito das imagens e do atlas disponíveis.

Antes de proceder para o co registo, com o software de FSL, usamos a ferramenta de extração cerebral (Brain extraction - BET) que remove tudo aquilo que não é tecido cerebral, como demonstrada na **Figura 3**.

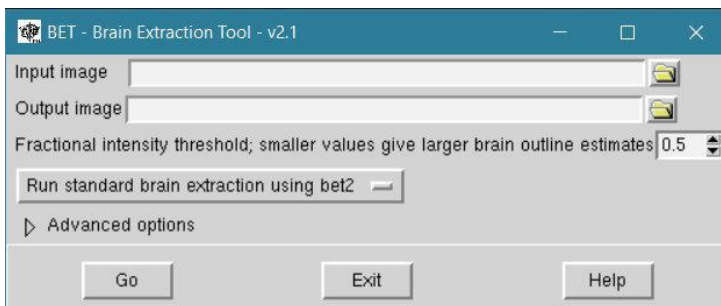
Outra fonte potencial de imprecisão no registo foi o aumento ventricular, observado em alguns casos. ⁽³⁰⁾ Uma vez que a imagem referência não apresenta os ventrículos dilatados, foi realizado o co registo não-linear para melhorar o alinhamento e subsequente a segmentação obtida para as imagens SPECT. Assim, após o primeiro passo em que foi considerada uma transformação linear utilizando o programa FLIRT, o alinhamento foi depois refinado através do programa FNIRT que considera também deformações locais (alinhamento não-linear).

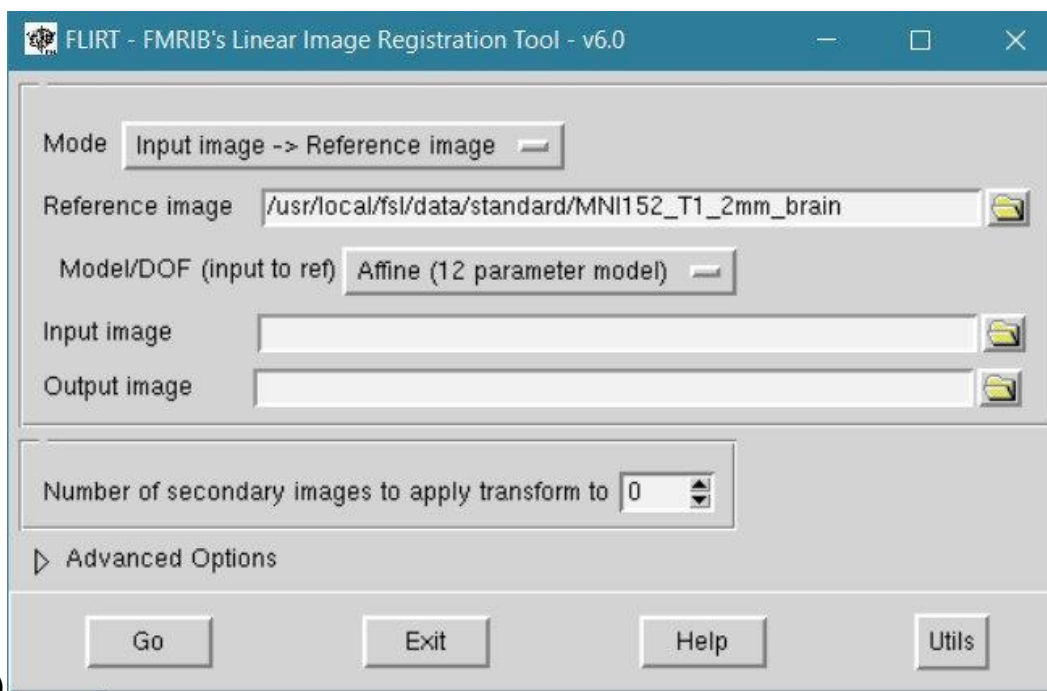
De forma a melhor organizar as regiões do atlas para a segmentação criou-se scripts (**Anexo I**). Criaram-se scripts para as regiões corticais e subcorticais para que estivessem no mesmo espaço. Também foi criado um script para o co-registo não linear, foi adaptado para cada paciente, isto é, quando possível foi utilizada a IRM do paciente para o co-registo e para aqueles que não tinha imagens de RM foi utilizado o MNI_T1_2mm_ brain que vem disponível no FSL. Foram segmentadas as áreas anatómicas para cada doente.

A)



B)





C)

Figura 4: FSL software (A) onde encontramos ferramentas como a BET (B), que é uma ferramenta que nos permite separar o tecido cerebral do tecido não cerebral e FNIRT (C) que é uma outra ferramenta que nos permite-nos realizar o registo linear, às vezes, as diferenças entre as imagens são tais que a transformação linear não é suficiente para obter um bom registo, neste caso o melhor a utilizar se são métodos não-lineares utilizados deformar volumes T1w no espaço MNI.

Outro script criado foi o mean rois, que nos permitiu uniformizar o cálculo das assimetrias, em que em cada paciente obtínhamos os valores inter-hemisféricos e da assimetria, que mais tarde foram utilizados para calcular os z-scores.

Para o cálculo das assimetrias inter-hemisférica a fórmula usada foi: $(\text{Captação E} - \text{Captação D}) / (\text{Captação E} + \text{Captação D}) / 2 \times 100 \%$

, onde a captação E, é a captação do hemisfério esquerdo e captação D, do hemisfério direito respetivamente.

Para determinar que valores de assimetria podem ser considerados estatisticamente significativos, foi usado o z-score. Este permite comparar os resultados individuais com os de uma população. É uma medida de quantos desvios padrões (s) acima ou abaixo do valor médio para uma população (\bar{x}) se encontra este valor.

A fórmula utilizada foi: $z_i = (x_i - \bar{x}) / s$, e os valores de z-score foram considerados significativamente diferentes da média e o seu valor absoluto fosse superior a 1,96.

Para obter os valores de Z (Z scores), os cálculos foram baseados nos valores absolutos (direito e esquerdo). Os valores foram normalizados com a perfusão do tronco encefálico. Para o cálculo do z-score, foram consideradas a média e desvio padrão dos valores de atividade para todas as áreas cerebrais de cada doente, normalizadas pela atividade registada no tronco encefálico.

Durante a pesquisa, todas as imagens e dados clínicos foram atribuídos a um código numérico único por paciente. Este projeto foi aprovado pela comissão de ética do Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN).

Capítulo 4.RESULTADOS

4.1. Segmentação em áreas anatómicas

Com as áreas de segmentação, baseadas no atlas de Harvard – Oxford, já delineadas, testou-se a possibilidade de fazer o co registo das imagens de SPECT de cada doente com imagem referência de SPECT no espaço MNI, disponível no SPM e, posteriormente com imagem de referência de MRI, o MNI152. Constatou-se que as máscaras não abrangiam as áreas delineadas na sua totalidade e nem todas coincidiam com a localização espacial das áreas neuroanatômicas correspondentes, como demonstra a **Figura 5**.

Com a análise feita dessas imagens, e tendo em vista que não correspondiam ao que se queria, resolveu-se ajustar a metodologia. Desta vez, fez-se o co registo das imagens de SPECT de cada doente com as respetivas IRM. No caso dos doentes que tinham imagens de tomografia computadorizada (TC).

Após feito o co registo, e de verificar se as imagens de SPECT e imagens de RM estavam alinhadas corretamente, foi feita a segmentação das áreas neuroanatômicas, e confirmou-se que abrangiam todo o córtex como pretendido. (**Fig - 6**)

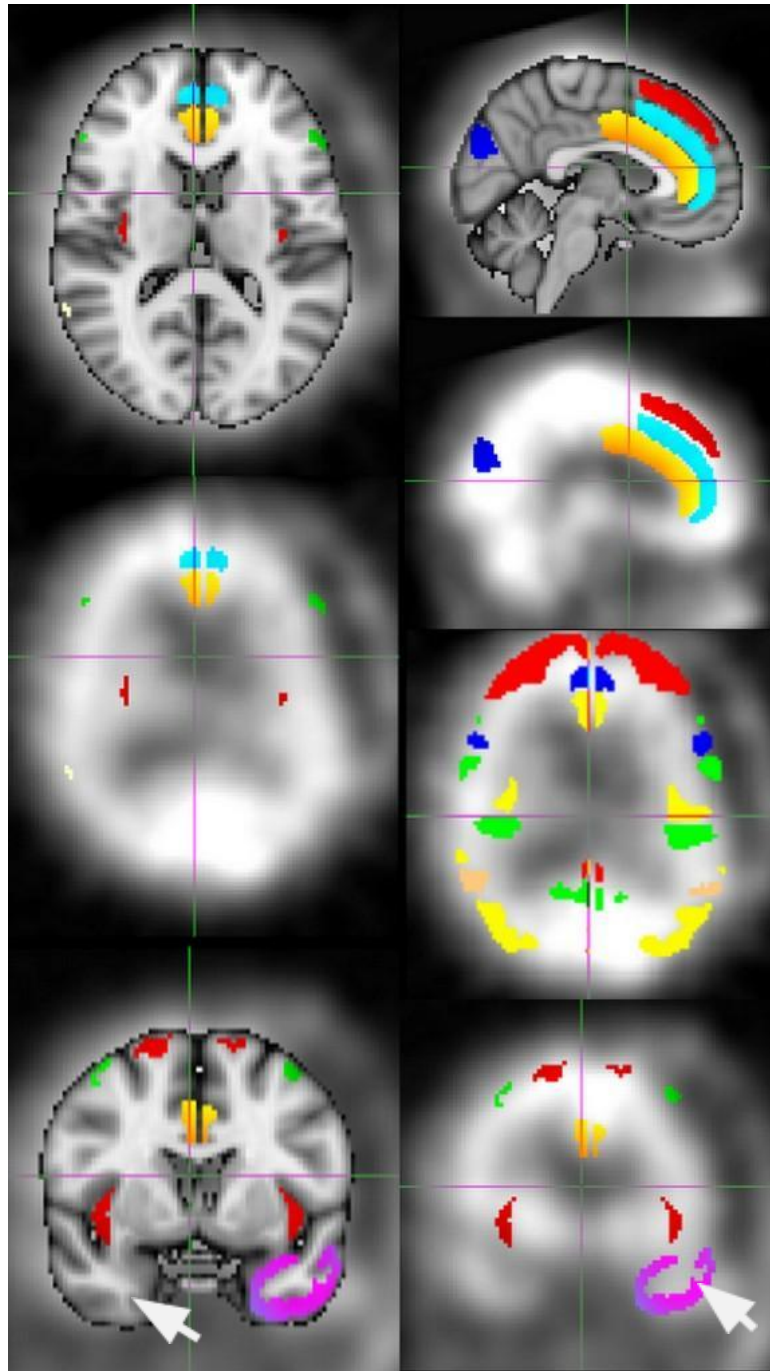
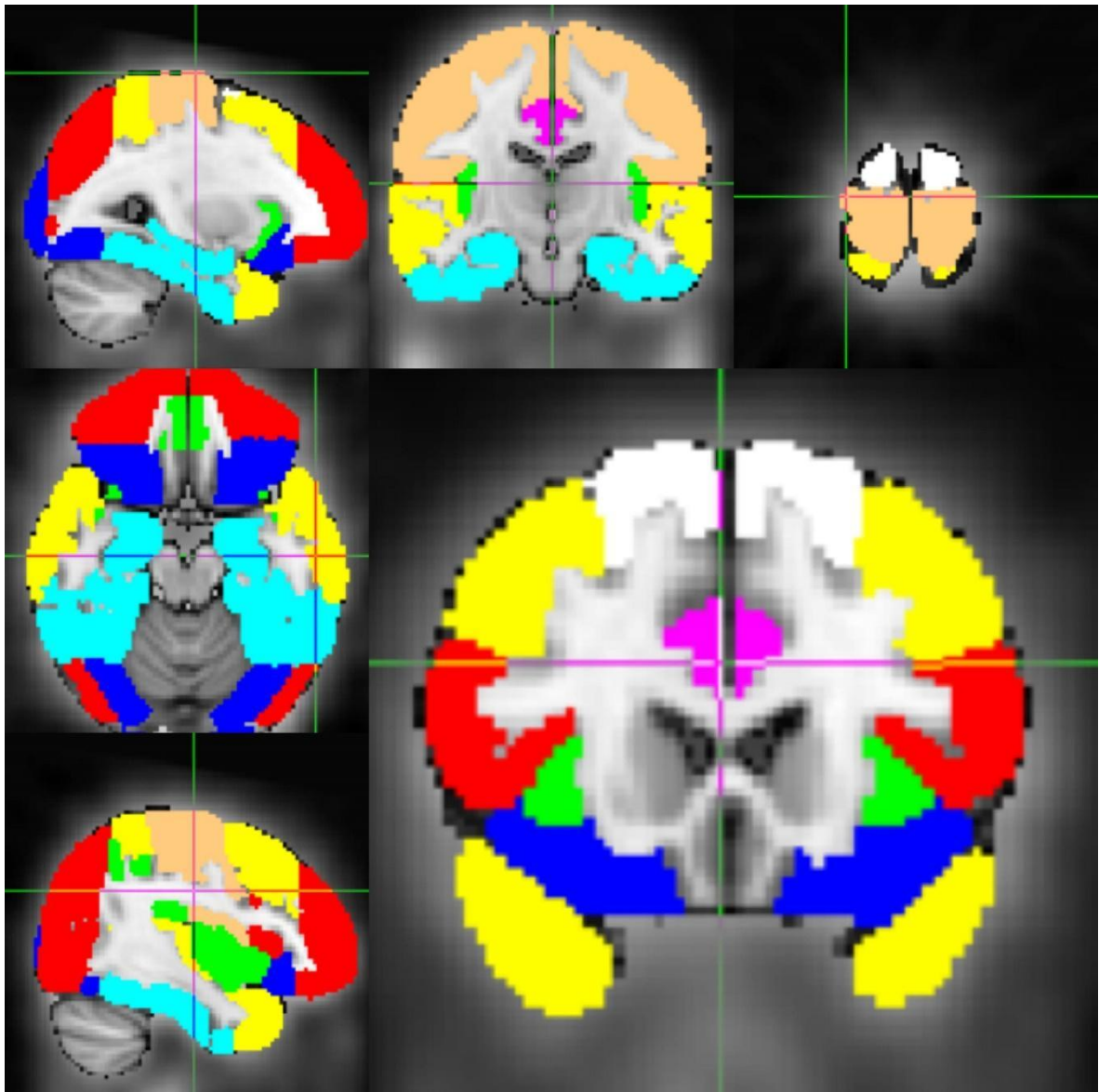
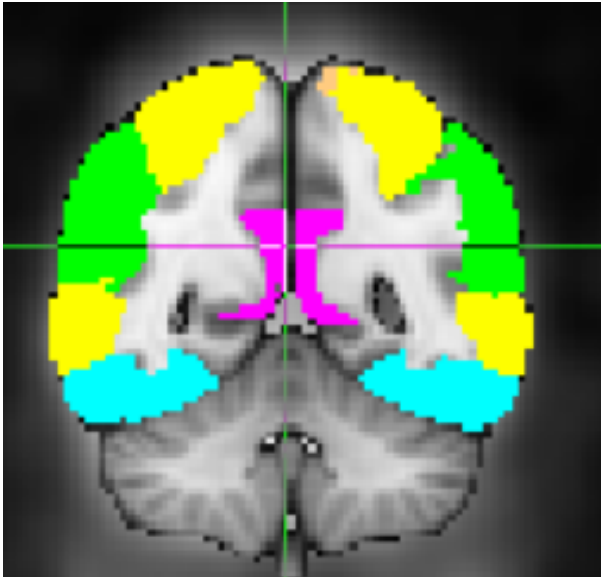
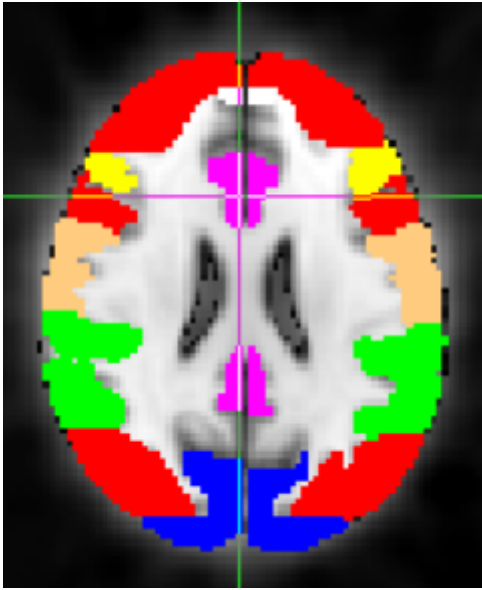


Figura 5: Primeira tentativa de segmentação das áreas nas imagens de SPECT de cada doente com o atlas de RM MNI52. Por exemplo, o lobo temporal mesial está incompleto (seta).





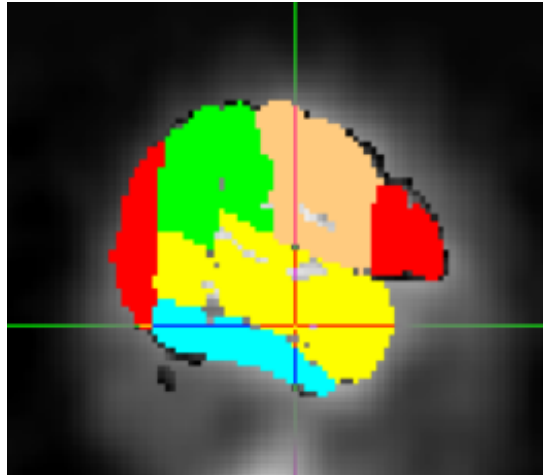


Figura 6: Segmentação das áreas corticais neuroanatômicas. Lobo temporal lateral (amarelo), lobo temporal mesial (azul-claro), occipital lateral (vermelho), occipital medial (azul), parietal inferior lateral (verde), parietal medial (roxo), parietal superior (amarelo), região sensitivo motora primária (castanho), insula (verde), frontal superior (branco), frontal medial lateral (amarelo), frontal inferior lateral (vermelho), frontal medial (verde), frontal orbitário (azul).

4.2. Determinação das assimetrias inter-hemisféricas

Na **tabela 2** encontram-se os valores das assimetrias inter-hemisféricas para cada uma das áreas corticais em termos de variação percentual.

4.3. Valores das assimetrias da atividade em SPECT em cada área

ID doentes	Temporal mesial	Temporal lateral	Occipital medial	Occipital lateral	Frontal superior	Frontal médio lateral	Frontal inferior lateral
P01	13.69	-7.83	0.03	6.92	9.53	12.99	-26.68
P03	-1.16	-21.16	1.02	-10.21	20.61	-2.5	29.29
P04	0.42	-1.2	-2.14	14.92	-6.5	-1.09	-2.89
P05	12.3	17.94	-5.64	3.18	-14.96	-17.72	-7.34
P06	49	11.91	32.24	38.47	0.38	-39.02	-21.12
P07	10.83	-4.60	0.31	-3.08	-8.77	7.39	-2.89
P09	3.19	-8.39	2.49	-0.87	26.81	6.23	3.28
P10	1.11	-39.6	-28.48	-35.55	22.63	29.72	10.5
P12	-2.04	-1.46	1.82	6.46	-1.04	-7.19	0.49
P13	1.50	-5.65	0.13	-8.91	-4.91	0.67	-16.34
P14	-4.34	4.6	-2.88	5.25	-27.84	-18.9	-15.35
P15	1.42	-7.24	2.38	-4.27	-15.83	-21.08	-3.41
P16	0.30	6.3	-4.95	-4.15	7.18	20.16	0.78
P18	-1.25	-27.76	-7.82	-4.95	31.96	6.32	0.67
P19	-11.84	-23.14	7.84	-1.99	-24.79	-25.31	-84.74
P20	-2.76	4.54	-13.68	-12.71	0.79	0.21	-1.58
P21	8.43	-2.20	6.41	8.14	-9.14	-25.91	20.49
P22	30.3	-3.06	0.10	7.07	-8.04	-52.71	-12.31

Con tinu açã o	Frontal orbitário	Frontal medial	Região sensitivo motora	Parietal superior	Parietal lateral	Parietal medial	Insula
P01	11.73	2.20	9.88	-11.81	23.01	1.76	8.88
P03	-12.97	6.12	-10.81	-14.48	-1.34	-5.11	-38.77
P04	-4.62	-2.91	-2.32	9.55	-27.61	-0.43	-1.82
P05	4.99	-0.03	-16.37	7.1	15.39	11.09	-2.62
P06	10.33	2.09	-32.26	-48.26	13.15	6.89	-13.54
P07	-7.96	-5.09	-12.54	1.06	-28.72	-1.02	-1.08
P09	-3.77	9.76	-17.75	4.62	5.4	4.17	-9.28
P10	-41.66	8.49	-41.21	-54.72	-28.44	-7.98	-60.18
P12	-2.43	0.28	0.24	12.75	14.06	-2.04	-4.19
P13	-3.81	2.93	22.1	-27.46	-1.93	3.42	1.89
P14	-5.99	-2.06	13.84	13.85	-8.17	8.71	-3.38
P15	9.51	-4.48	-6.23	8.78	-6.77	-2.88	-10
P16	8.06	0.73	2.40	13.6	-7.35	4.98	18.03
P18	-2.62	16.47	-3.55	-11.83	15.09	2.21	-9.33
P19	-117.13	-30.68	-32.7	-1.24	-23.57	7.18	-45.62
P20	-8.95	-0.88	4.74	-10.09	-3.06	-1.71	-1.32
P21	40.3	9.46	3.57	10.27	0.94	0.82	-0.46
P22	30.3	-3.06	0.10	7.07	-8.04	-52.71	-12.31

Tabela 2: Valores da Assimetria.

Na **tabela 3** encontram-se resumidos: o foco determinado por EEG, a topografia da lesão cerebral nos casos em que foi documentada e a assimetria de metabolismo em SPECT, após análise conjunta dos dados da análise quantitativa, interpretação visual do SPECT e topografia das alterações de EEG.

Foram identificados 10 doentes com áreas de hipermetabolismo significativo, 4 com áreas de hipometabolismo e 2 doentes sem diferenças inter-hemisféricas significativas. Num doente (doente nº 6) havia simultaneamente uma área de hipometabolismo na região temporal mesial direita, em relação com uma lesão isquémica, e uma área de hipermetabolismo adjacente à lesão, na região parietal direita. Nos doentes com hipermetabolismo, a área era concordante com o EEG e a lesão (3 doentes), com o EEG (4 doentes) ou apenas com a lesão (2 doentes). Em 4 doentes esta assimetria não tinha relação com outros dados clínicos. Os 4 doentes com áreas hipermetabólicas tinham concordância com as lesões documentadas no exame de imagem estrutural.

A comparação entre os dados clínicos e as diferenças esquerda e direita (z scores) apresenta-se na Tabela 3. Onde se pode observar que, as imagens de SPECT finais em cor vermelho representam os doentes em que os valores de z score foi concordante com os achados no EEG e os em cor azul pacientes em que o z score ficou entre 1,5 – 1,92 foi concordante com a existência de uma lesão e indicativo de hipometabolismo. No caso dos valores indicados a laranja, considerou-se que há uma tendência para a assimetria, mas que ainda não é significativa.

ID doente	Lesão	Topografias das DP no EEG	Descrição visual do SPECT	Diferença inter-hemisférica significativa	Análise qualitativa do SPECT
P01	Hematoma subdural esquerdo.	Frontal direito e centro parietal direita	NA	Occipital lateral D>E (2,430)	Hipermetabolismo occipital lateral D
P03	AVC temporal direito	Multifocal	Hipoperfusão temporal posterior esquerdo, hiperperfusão próximo dos gânglios base à direita.	Insula D>E (2,28)	Hipermetabolismo insular direito
P04	AVC occipital esquerdo	Centro-parieto-occipital esq.	Hiperfusão parieto-occipital esquerda	Parietal Lateral D>E (2,93)	Hipermetabolismo parietal lateral esquerdo
P05	Lesão temporal esq. não especificada	Frontal e anterior temporal esquerda	Hipoperfusão temporal esquerda; Possível hiperperfusão hemisférica esquerda com predomínio frontal.		None
P06	Meningioma e AVC tempo-parieto occipital direito.	Frontal bilateral	Hipoperfusão temporal esquerda e parieto-occipital dto; ligeira hiperperfusão	Temporal mesial E>D; parietal superior D>E (1,97;1,92)	Hipometabolismo Temporal mesial dto e hipermetabolismo

			parietal esquerda parietal direita de significado indeterminado		parietal superior dto (TREND)
P07	AVC talâmico bilateral.	Frontal bilateral	Ligeira hipoperfusão parieto-temporal esquerda.	Parietal Lateral D>E (2,95)	Hipometabolismo parietal lateral esquerda
P09	AVC frontal esquerdo.	Frontal esq., central temporal e linha média.	Hipoperfusão parietal esquerda; hiperperfusão frontal esquerda.	Frontal Superior E>D (2,75)	Hipermetabolismo frontal superior esq.
P10	AVC temporo-occipito parietal direito	Parieto-occipital dto.	Hipoperfusão temporal esquerda com uma hiperperfusão adjacente nos gânglios da base; Hipoperfusão occipital direita, com hiperperfusão no córtex occipital interno adjacente		None
P12	Glioma temporal esquerdo	Temporal-parietal esq.	Hiperperfusão temporo-occipital esquerda; Ligeira hiperperfusão dos gânglios da base à direita	Parietal Lateral E>D (2,22)	Hipermetabolismo parietal lateral esq.
P13	Glioma temporal esquerda	Anterior e mesial temporal dto.	Hipometabolismo temporal inferior esquerda.	Parietal Superior D>E	Hipermetabolismo parietal superior direito

				(2,25)	
P14	Sem lesão	Bilateral central, parietal e temporal	Hiperperfusão occipital mediana esquerda.	Frontal Superior D>E (2,44)	Hipermetabolismo frontal superior dto.
P15	Sem lesão	Bilateral frontal		Frontal Lateral D>E (2,22)	Hipermetabolismo lateral frontal dto.
P16	Sem lesão	Frontal e central dto.	Hipoperfusão parieto-occipital bilateral mais evidente à direita.	Frontal Lateral E>D (2,11)	Hipermetabolismo frontal lateral esq.
P18	AVC insular esquerdo	Bilateral occipital e parietal	Hipoperfusão hemisférica esquerda, predominantemente na região parieto-occipital e menos evidente na região frontal esquerda, hipoperfusão occipital parietal direita, hiperperfusão temporal direita relativa.	Frontal Superior E>D (2,25)	Hipermetabolismo frontal superior esq.
P19	Glioma frontal esquerdo.	Frontal esq., e temporal anterior e mesial.	Hipoperfusão frontal e parietal temporal esquerda. Hiperperfusão nas	Frontal Orbital D>E (2,62)	Hipometabolismo frontal orbital esq.

			regiões adjacentes, sobretudo na região temporal superior e transição temporo-parietal.		
P20	Sem lesão	Bilateral occipital e parietal	Hiperperfusão temporal direita.	Occipital Medial D> E (1,92)	Hipermetabolismo occipital mesial dto (TREND)
P21	Meningioma frontal direito.	Occipital e parietal dto	Hipoperfusão frontal direita, hiperperfusão occipital inferior direita.	Frontal Orbital E>D (2,64)	Hipoperfusão frontal orbital
P22	Cancro e AVC frontal bilateral	Bilateral frontal	Deformação na região frontal esq.	Frontal Lateral D>E (2,62)	Hipometabolismo frontal lateral

Tabela 3:Comparativo entre os dados clínicos e as diferenças esquerda e direita (z scores).

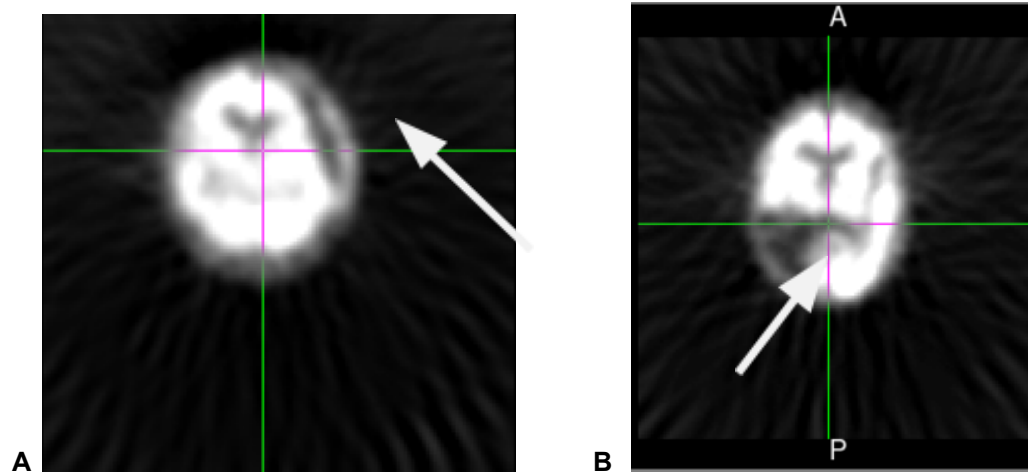


Figura 7: A. Imagem SPECT do P01 onde podemos ver o hematoma subdural esquerdo e ao fazer a comparação com a análise quantitativa mostra ser concordante com os dados do EEG. B. Imagem do P06 onde o doente apresentava um AVC tempo-parietal occipital direito e a comparação com a análise mostrou ser concordante com a lesão e consideramos tendência por apresentar um hipermetabolismo parietal superior.

4.4. Quantificação da atividade em SPECT

PACIENTES	T_MESIAL	T_LAT	Occ_MED	Occ_LAT	F_SUP	F_LAT	F_LAT_INF	F_ORB	F_MED	SM	P_SUP	P_LAT	P_MED	Ins	
P01	0.093	-0.472	-1.230	2.430	-0.307	0.029	1.359	-0.093	-1.019	-0.273	-0.085	1.003	-1.06	-0.370	OCCIPITAL LATERAL R>L
P03	-0.998	0.749	-1.011	-0.146	0.701	-0.881	1.459	0.033	-0.565	-0.155	0.165	-0.983	-0.653	2.287	INSULA R>L
P04	-0.690	-0.586	-0.457	1.240	0.119	-0.600	-0.361	-0.131	-0.358	-0.436	0.524	2.930	-0.689	-0.503	PARIETAL LATERAL R>L
P05	0.415	1.341	-0.677	-1.081	0.853	1.306	-0.398	-0.783	-1.597	1.084	-0.432	0.923	0.217	-1.172	
P06	1.973	-0.442	0.881	1.287	-1.194	1.323	0.157	-0.545	-1.082	0.883	1.926	-0.361	-0.770	-0.336	T mesial L>R; Parietal superior R>L (TREND) *
P07	0.545	-0.292	-0.871	-0.558	0.268	0.082	-0.523	0.159	-0.227	0.775	-0.770	2.954	-0.775	-0.766	PARIETAL LATERAL R>L
P09	-0.628	0.116	-0.728	-0.961	2.759	-0.192	-0.616	-0.545	0.313	1.460	-0.423	-0.311	-0.488	0.244	FRONTAL SUPERIOR L>R
P10	-1.583	0.578	-0.046	0.351	-0.374	0.023	-1.056	0.693	-1.169	0.668	1.427	-0.048	-1.197	1.734	
P12	-0.443	-0.571	-0.492	0.538	-0.664	0.699	-0.785	-0.356	-0.831	-0.840	1.932	2.222	-0.441	0.034	PARIETAL LATERAL L>R E PARIETAL SUPERIOR L>R (TREND)
P13	0.712	-0.2941	-0.937	0.085	-0.380	-0.875	0.951	-0.508	-0.611	1.624	2.249	-0.728	-0.554	-0.732	PARIETAL SUPERIOR R>L
P14	-0.715	-0.680	-0.912	-0.594	2.449	1.245	0.767	-0.493	-1.023	0.563	0.564	-0.199	-0.127	-0.845	FRONTAL SUPERIOR R>L
P15	-1.105	-0.120	-0.943	-0.624	1.332	2.223	-0.768	0.263	-0.587	-0.290	1.332	-0.200	-0.858	0.347	FRONTAL LATERAL R>L
P16	-1.090	-0.124	-0.340	-0.471	0.017	2.110	-1.013	0.159	-1.021	-0.752	1.052	0.044	-0.3367	1.766	FRONTAL LATERAL L>R
P18	-0.939	1.820	-0.254	-0.554	2.258	-0.411	-0.792	-0.796	0.644	-0.699	0.161	0.501	-0.839	-0.098	FRONTAL SUPERIOR L>R
P19	-0.593	-0.248	-0.716	-0.895	-0.198	-0.182	1.634	2.625	-0.017	0.043	-0.918	-0.235	-0.736	0.438	FRONTAL ORBITAL R>L
P20	-0.438	-0.053	1.922	1.710	-0.863	-0.988	-0.692	0.900	-0.844	-0.010	1.146	-0.372	-0.665	-0.749	OCCIPITAL MEDIAL R> I (TREND)
P21	-0.180	-0.731	-0.359	-0.205	-0.117	1.367	0.887	2.642	-0.089	-0.610	-0.017	-0.843	-0.854	-0.886	FRONTAL ORBITAL L>R
P22	1.045	-0.870	-1.077	-0.588	-0.519	2.621	-0.219	0.153	-0.393	0.941	-0.293	-0.989	-0.294	0.482	FRONTAL LATERAL R>L

Tabela 4: Valores de z-score obtidos para as diferentes áreas para cada doente. São indicados a vermelho os valores considerados significativos (superiores a 1,96) e a laranja destacam-se os z score com valores entre 1,5 – 1,96, considerados indicativos de tendências

Capítulo 5. Discussão

Este estudo permitiu desenvolver uma ferramenta automática para co-registar e segmentar as áreas corticais em doentes com DP no EEG sem critérios de EME. Com esta segmentação foi possível quantificar de forma automática as atividades nas imagens de SPECT da CPC.

Foi possível ainda documentar assimetrias nas áreas corticais delimitadas em 16 dos 18 doentes em que foi possível realizar esta análise. A análise das assimetrias inter-hemisféricas não permite determinar o sentido da alteração, ou seja, não permite avaliar se a assimetria se deve a um hipermetabolismo contralateral. Para essa determinação, a integração com os restantes dados clínicos e com a análise visual das imagens de SPECT é fundamental. Nesta análise conjunta, foi possível determinar que em 4 doentes esta assimetria permitiu apenas detectar a lesão cerebral, mas em 12 foram identificados potenciais focos hipermetabólicos que podem contribuir para reforçar a hipótese diagnóstica de EME. Na maioria dos doentes a análise quantitativa foi concordante ou com a topografia da lesão ou das descargas periódicas no EEG (9/12 doentes com hipermetabolismo), reforçando a sua relevância clínica.

No estudo realizado por Duncan et. al., (2000) a CPC é um exame onde os agentes de fluxo sanguíneo cerebral são proficientes no suporte da localização do foco da epilepsia durante a monitorização numa crise ictal ou pós ictal. Ainda neste exame uma outra mais-valia da técnica de imagem por SPECT é a pesquisa que inclui o estudo de padrões de propagação nas regiões corticais e subcorticais e correlacioná-los com características clínicas e de EEG nas fases ictal e pós ictal, tendo em conta as alterações no fluxo sanguíneo. (23)

Conforme Desikan et. al., (2005), a técnica de obtenção de imagem, por IRM faculta informações detalhadas relativas à estrutura anatómica do cérebro, razão por que é hoje uma ferramenta essencial no tratamento clínico de pacientes portadores de patologias cerebrais. (24)

E a junção dessas técnicas, com o co registo das imagens de SPECT e MRI, permite-nos ter uma localização precisa do foco epilético e as assimetrias.

Outros métodos que podem ser utilizados para confirmar se existe um foco de hipermetabolismo/ hiperperfusão quando há um estado de EME possível é a RM com estudo de perfusão uma vez que, se houver aumento de perfusão, é provável que seja um fenômeno ictal em vez de interictal. Existe a hipótese que um aumento no fluxo sanguíneo cerebral (CBF – cerebral blood flow) em áreas que mostram LPDs. Apresentaram dois casos em que o uso da RM com perfusão, ajudaram no tratamento, onde o primeiro paciente teve déficits neurológicos focais, com LPDs no EEG concordante com os achados na RM. O segundo paciente foi internado com movimentos mioclônicos unilaterais e com LPDs no EEG sincronizados com os movimentos mioclônicos. A RM não demonstrou hiperperfusão, logo os medicamentos anticonvulsivos foram reduzidos e/ou interrompidos. Posteriormente, o EEG demonstrou resolução de LPDs.

A perfusão MR é uma modalidade promissora quando acoplada com DWI, FLAIR e ADC. A principal desvantagem é o tempo de realização do exame, principalmente para um paciente criticamente mal. (25)

Estudos que medem a perfusão e o metabolismo bioquímico de marcadores tem mostrado que LPDs podem estar associados com o aumento do metabolismo da glicose e falha metabólica, semelhante às convulsões. Foram investigados se dados eletrográfico de LPDs podem ser usados para prever a atividade, e seria medida por Tomografia por Emissão de Positrões (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*) com fluorodeoxiglicose (FDG) marcada com flúor-18 ([18F]-FDG)

Neste estudo, constatou-se que um aumento na frequência de LPDs é associado ao aumento da atividade metabólica espacialmente localizada. Estudos anteriores usando fluxo sanguíneo cerebral, consumo de oxigênio e microdiálise demonstraram independentemente crise metabólica associada temporalmente ocorrendo com LPDs que são dependentes da frequência. Nosso estudo confirma esses relatórios anteriores e supera o viés de amostragem espacial inerente a essas técnicas.

Como o PET com [18F-FDG] avalia o metabolismo cerebral, permitindo assim a quantificação da distribuição espacial bem como o grau de atividade metabólica. Estes resultados demonstraram que o hipermetabolismo contínuo relacionado ao LPDs existe ou pelo menos em parte pela frequência LPDs, garantindo um tratamento para LPDs abaixo do tradicional limiar de 3 Hz. (26)

O que vai na linha de pensamento do Herlopian et al., onde o PET com [18F]-FDG é uma modalidade de neuroimagem que pode ajudar em definir a natureza dos PDs e a necessidade de tratamento, uma vez que mede o metabolismo cerebral avaliando a captação de glicose. Frequentemente exhibe hipermetabolismo durante as convulsões e EMENC.

Numa análise de 18 pacientes, 78% tinham PDs, dos quais 36% tinham GPDs e 74% tinham LPDs. 29% dos pacientes com PDs (dois LPDs e dois GPDs) tiveram hipometabolismo em PET, enquanto o resto exibiu hipermetabolismo. Este estudo concluiu que em pacientes com padrões de EEG que se enquadram no ictal-interictal continuum (IIC), o hipermetabolismo FDG-PET pode servir como um biomarcador comum de EMENC. (25)

A CPC permite medir o fluxo sanguíneo cerebral, e este tem sido amplamente utilizado para localizar padrões de hiperfusão no foco epilético durante uma crise em pacientes que apresentam resistência aos medicamentos anticonvulsivos. Portanto, a técnica SPECT na CPC pode ser útil para detectar hiperfusão em pacientes com EMENC como já foi relatado em alguns estudos.

Dentre os pacientes que realizaram SPECT com ^{99m}Tc-HMPAO como parte da investigação diagnóstica no centro deles, recrutam consecutivamente pacientes com suspeita de EMENC. Todos os pacientes foram admitidos na enfermaria de neurologia e submetidos a uma avaliação completa, incluindo o EEG.

Conforme Leitinger et al., classificaram os pacientes com EMENC e não EMENC, seguindo uma decisão de consenso entre diferentes avaliadores inferidos de todos os dados clínicos incluindo dados de EEG, laboratoriais, resposta terapêutica, acompanhamento e resultado. Foram incluídos pacientes com EMENC e não EMENC, e excluíram pacientes com registros de EEG abaixo do ideal e etiologia hipóxico-anóxica.

Neste estudo foram incluídos 55 pacientes com a média da idade de 62 anos (faixa 25-84), onde o diagnóstico final foi que 36 pacientes apresentavam o EMENC.

EEG foram considerados definitivos para o diagnóstico de EMENC, de acordo com os critérios de Salzburg, em 4/55 pacientes (7,2%) é possível em 20/55 (36,6%). Vinte e quatro pacientes obtiveram o diagnóstico de EMENC com EEG, com diagnóstico correto em 22 e incorreto em 2. A sensibilidade do primeiro EEG usando

os critérios de Salzburg foi 22/36 (61,1%), enquanto a especificidade foi de 17/19 (89%).

A SPECT na CPC foi considerada positiva em 31/55 pacientes. Onde 29 tinham diagnóstico de EMENC após avaliação completa (80,5%). No grupo não EMENC, o SPECT foi negativo em 17/19 (89,5%).

Esses dois SPECTs positivos foram considerados falso-positivos, correspondendo a um paciente com um tumor e outro com ataques de enxaqueca semelhantes a derrame após a síndrome da terapia de radiação (SMART). De 24 SPECT negativo, 7 pacientes foram diagnosticados como EMENC. A sensibilidade foi de 80,5% e a especificidade foi de 89,5%.

Com isso concluíram que a SPECT na CPC com ^{99m}Tc -HMPAO é uma mais valia no diagnóstico de EMENC, uma vez que o método mostrou uma alta sensibilidade e especificidade. (27)

A interpretação das DPs e da atividade delta rítmica (ADR), além das crises de EEG, estabeleceu o marco para a EMENC no campo da terapia intensiva.

Arterial spin labeling (ASL) é um dos métodos usados em estudos de perfusão na RM. A ASL pode fornecer avaliação não invasiva da perfusão cerebral sem a necessidade de administração de um marcador exógeno. ASL demonstrou hiperperfusão cortical cerebral em crises agudas durante os períodos ictal e peri-ictal de crises durante o EME.

A SPECT na CPC revelou que a hipoperfusão talâmica estava associada a comprometimento da consciência durante as convulsões. O estudo de perfusão por RM demonstrou que a hipoperfusão talâmica foi associada a atividades epiléticas prolongadas em pacientes com comprometimento da consciência. No entanto, a hiperfusão talâmica pode ser associada com o comprometimento da consciência concordante com os achados específicos no EEG durante o EMENC.

Este estudo investigou a associação de ASL com achados de EEG em pacientes com suspeita do EMENC usando os critérios de Salzburg. A hipótese é que a hipoperfusão talâmica em ASL é um biomarcador e representa a hiperexcitabilidade talâmica, modulando as DPs e ADR associados à pacientes com EMENC.

DPs e ADR foram identificados usando dados do EEG de cuidados intensivos padronizados da Sociedade Americana de Neurofisiologia. As DPs foram classificadas

como: lateralizadas, bilaterais independentes e generalizadas. A ADR como: lateralizado, bilateral independente e generalizado. As crises de EEG foram identificadas como mudança de frequência e padrão de evolução espaço-temporal aparente de descargas epileptiformes com frequência > 2,5 Hz.

A hiperperfusão talâmica demonstrada por ASL associada com EMENC, EEG com DPs e ADR com alta sensibilidade e especificidade em pacientes que apresentaram comprometimento da consciência sem convulsões, enquanto, a hiperperfusão cortical cerebral mostrou alta sensibilidade em pacientes com EMENC e DPs no EEG, mas uma menor especificidade e não houve associação com a ADR. Apesar da diferença não ser significativa.

As DPs e ADR foram significativamente mais associadas com hipoperfusão talâmica do que hiperperfusão cortical cerebral.

Os achados de hiperperfusão no tálamo e no córtex cerebral podem ser um novo biomarcador do EMENC de acordo com os critérios de Salzburg em pacientes com nível de consciência prejudicado sem convulsões. A hiperexcitabilidade talâmica pode modular as DPs e ADR associados ao EMENC. Podendo ser importante para identificar e tratar casos de EMENC. (28)

Capítulo 6. Limitações e futuras diretrizes

A aplicação desta metodologia permitiu-nos determinar as áreas neuroanatômicas de interesse e, quantificar a perfusão cerebral por SPECT na CPC valorizando diferenças inter-hemisféricas significativas. Contudo a validação pelo z score de uma área ampla é pouco sensível para detectar pequenas variações de intensidade ou que ocupem apenas uma pequena área. Por exemplo, numa lesão, é possível que o foco hipermetabólico esteja nas margens, mas a atividade global daquela região seja menor que a contralateral. A definição de uma metodologia com uma resolução espacial mais fina é fundamental para detectar pequenas zonas de alteração do metabolismo. Por outro lado, esta abordagem baseada nas diferenças inter-hemisféricas não permite detectar alterações que afetem de forma simétrica áreas cerebrais bilaterais. Outra importante limitação da técnica utilizada é que o z-score da diferenças inter-hemisféricas numa amostra com poucos valores (avaliámos 14 áreas anatómicas) é facilmente enviesado por uma área com uma diferença muito significativa, anulando as diferenças que possam ser relevantes na restante amostra.

Estudos futuros deverão procurar criar uma base de dados de perfusão cerebral com ^{99m}TC -HMPAO feito idealmente em pessoas em condições de internamento hospitalar, com patologias que são neurológicas para que se possa fazer uma análise das variações de perfusão cerebral relativa quantificada em doentes com suspeitas de estado de mal e avaliar toda as áreas até ao limite da resolução espacial da SPECT, incluindo áreas corticais e subcorticais que são fundamentais na manutenção destes padrões de EEG.

Capítulo 7. Conclusão

Foi possível delimitar de forma automática as áreas neuroanatômicas de interesse em SPECT com registro com RM-CE. Foi quantificada a perfusão cerebral com ^{99m}TC -HMPAO por SPECT nas diferentes regiões anatómicas e determinada, de forma automática, precisa e com validação estatística, eventuais assimetrias inter-hemisféricas ou sub-lobares, que contribuam para o diagnóstico mais célere do EMNC.

Este trabalho foi apresentado no 32º Encontro Nacional de Epilepsia Virtual da Liga Portuguesa Contra Epilepsia (LPCE), que foi realizado nos dias 18 e 19 de setembro de 2020. (**Anexo III**).

Capítulo 8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milena A de, Fábio A, Antoniuk SA, Bruck I, Santos LC dos. Tratamento do estado de mal epiléptico em pediatria: revisão e proposta de protocolo. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2005;11(4):183–8.
2. Design S. *The New England Journal of Medicine* A Comparison of four treatments for generalized convulsive. 1998; 339:792-798
3. Cherian A, Thomas S V. Status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(3):140–53.
4. Handforth A, Cheng JT, Mandelkern MA, Treiman DM. Markedly Increased Mesiotemporal Lobe Metabolism in a Case with PLEDs : Further Evidence that PLEDs are a Manifestation of Partial Status Epilepticus. 1994;(4):876–81.
5. Paesschen V. Ictal SPECT. *Epilepsia*. 2004;45(SUPPL. 4):35–40.
6. Leitinger M, Beniczky S, Rohracher A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus - approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158–63.
7. Furlan ALB, Figueiredo EG, Nogueira AB, Welling L, Teixeira MJ. Estado de Mal Não-Convulsivo em UTI Neurológica. *Jbnc - J Bras Neurocir*. 2018;21(1):39–42.
8. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline : Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults : Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. 2016;16(1):48–61.
9. Bentes CC, Pimentel JG. Estado de mal convulsivo. Aspectos fisiopatológicos e clínicos. *Acta Med Port*. 2003;16(2):77–80.
10. Correia P, Vollmar C, Rémi J, la Fougere C, Noachtar S. Ictal SPECT reveals different epileptogenic zones in frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2018;20(5):447–50.
11. Batista García-Ramó K, Sanchez Catusus CA, Morales Chacón L, Aguila Ruiz A, Sánchez Corneaux A, Rojas López P, Bosh Bayard J. A Novel Noninvasive Approach Based on SPECT and EEG for the Location of the Epileptogenic Zone

- in Pharmacoresistant Non-Lesional Epilepsy. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 14;55(8):478. doi: 10.3390/medicina55080478. PMID: 31416172; PMCID: PMC6722599.
12. Tatum WO, Feyissa AM, ReFaey K, Grewal SS, Alvi MA, Castro-Apolo R, et al. Periodic focal epileptiform discharges. *Clin Neurophysiol [Internet]*. 2019;130(8):1320–8.
 13. Visser M, Petr J, Müller DMJ, Eijgelaar RS, Hendriks EJ, Witte M, et al. Accurate MR Image Registration to Anatomical Reference Space for Diffuse Glioma. *Front. Neurosci.* 14:585. doi: 10.3389/fnins.2020.00585
 14. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. Classificação da ILAE das epilepsias: artigo da posição da Comissão de Classificação e Terminologia da International League against Epilepsy. *Liga Bras Epilepsia [Internet]*. 2017;1–25. Available from: <http://epilepsia.org.br/wp-content/themes/moqueca/docs/Classificação da ILAE das epilepsias 2017.pdf>
 15. Narayanan J. Can diffusion-weighted imaging be used as a tool to predict seizures in patients with PLEDS ? 2016;18(4):440–6.
 16. Baykan B, Kinay D, Gökyigit A, Gürses C. Periodic lateralized epileptiform discharges: Association with seizures. *Seizure*. 2000;9(6):402–6.
 17. Kalamangalam GP, Pohlmann-Eden B. Ictal-interictal continuum. *J Clin Neurophysiol*. 2018;35(4):274–8.
 18. Duncan JS, Ali R, Barkovich J, Berkovic S, Chiron C, Henry T, et al. Commission on diagnostic strategies recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(10):1350–6.
 19. Hirsch LJ, Kaplan PW, Pressler R, Bauer G, Aurlien H, Brøgger JC, Trinka E. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013 Sep;54 Suppl 6:28-9. doi: 10.1111/epi.12270. PMID: 24001066.
 20. Laliberte JF, Meunier J, Mignotte M, Soucy JP. Detection of diffuse abnormal perfusion in SPECT using a normal brain atlas. *Neuroimage*. 2004;23(2):561–8.
 21. Popescu V, Battaglini M, Hoogstrate WS, Verfaillie SCJ, Sluimer IC, Schijndel RA Van, et al. *NeuroImage* Optimizing parameter choice for FSL-Brain

- Extraction Tool (BET) on 3D T1 images in multiple sclerosis. *Neuroimage* [Internet]. 2012;61(4):1484–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.074>
22. Kazemi K, Noorizadeh N. Quantitative Comparison of SPM, FSL, and Brainsuite for Brain MR Image Segmentation. *J Biomed Phys Eng* [Internet]. 2014;4(1):13–26.
 23. Hammers A, Chen CH, Lemieux L, Allom R, Vossos S, Free SL, et al. Statistical neuroanatomy of the human inferior frontal gyrus and probabilistic atlas in a standard stereotaxic space. *Hum Brain Mapp*. 2007;28(1):34–48.
 24. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–80.
 25. Herlopian A, Struck AF, Rosenthal E, Westover BM. Neuroimaging correlates of periodic discharges. *J Clin Neurophysiol*. 2018;35(4):279–94.
 26. Rai S, Drislane FW. Treatment of Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Neurotherapeutics*. 2018;15(3):697–712.
 27. Jaraba S, Reynés-Illompart G, Sala-padró J, Veciana M, Miró J, Pedro J, et al. Epilepsy & Behavior Usefulness of HMPAO-SPECT in the diagnosis of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2019;106544. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106544>
 28. Ohtomo S, Otsubo H, Arai H, Shimoda Y, Homma Y, Tominaga T. Hyperperfusion in the thalamus on arterial spin labelling indicates non-convulsive status epilepticus. *Brain Commun*. 2020 Dec 28;3(1):223. doi: 10.1093/braincomms/fcaa223. PMID: 33501426; PMCID: PMC7811763.
 29. Furlan ALB, Figueiredo EG, Nogueira AB, Welling L, Teixeira MJ. Estado de Mal Não-Convulsivo em UTI Neurológica. *Jbnc – J Bras Neurocir*. 2018;21(1):39-42.
 30. Lin L, Drislane FW. Lateralized Periodic Discharges: A Literature Review. 2018;35(3):189–98.
 31. Thomas S V, Cherian A. Status epilepticus. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(3):140–53

32. Treiman G, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline : Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. 2016;16(1):48–61.
33. Trinka E, Cook H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.

Capítulo 9.ANEXO

```
nonlinreg.sh
/home/SpectData/SPECTPLEDSNEW

mean_rois.sh
nonlinreg.sh

1 #!/bin/bash
2
3 subjnumb='20'
4
5 #imagens individuais - adaptar a cada sujeito
6 T1subj=/home/SpectData/RMN/PS(subjnumb)/PS(subjnumb)_T1_3D.nii
7 SPECTsubj=PS(subjnumb)/SPECTPLEDSNEW_BRAIN.nii
8
9
10 msk=(mask_temporal_mesial_L mask_temporal_mesial_R mask_temporal_lateral_L mask_temporal_lateral_R mask_occipital_medial_L mask_occipital_medial_R
    mask_occipital_lateral_L mask_occipital_lateral_R mask_frontal_superior_L mask_frontal_superior_R mask_frontal_middle_lateral_L mask_frontal_middle_lateral_R
    mask_frontal_inferior_lateral_L mask_frontal_inferior_lateral_R mask_frontal_orbital_L mask_frontal_orbital_R mask_frontal_medial_L mask_frontal_medial_R
    mask_sensori_motor_cortex_L mask_sensori_motor_cortex_R mask_parietal_superior_L mask_parietal_superior_R mask_parietal_lateral_L mask_parietal_lateral_R
    mask_parietal_medial_L mask_parietal_medial_R mask_insular_cortex_L mask_insular_cortex_R mask_Brain-Stem.nii.gz)
11
12 Outputdir=/home/SpectData/SPECTPLEDSNEW/PS(subjnumb)
13
14 # referencias - nao mudar
15 SPECTref=/home/SpectData/spm12templates/SPECT.nii
16 T1ref=${FSLDIR}/data/standard/MNI152_T1_2mm_brain
17
18 if [ ! -e $Outputdir ]; then
19     echo a criar directoria $Outputdir
20     mkdir $Outputdir
21 fi
22 if [ -f "$T1subj" ]; then
23     echo "$T1subj exists."
24 # usar reorient, autocrop, biasfield correction e bet
25 echo a correr FSLanat
26 # reorient, crop to robust FOV, bet
27 fsl_anat --nobias --noreg --noseg --nosubcortseg --clobber -o $Outputdir -i $T1subj
28 T1brain=${Outputdir}.anat/T1_biascorr_brain
29 # co-registos lineares
30 echo a correr co-registos lineares
31 #T1subj -> MNI
32 flirt -in $T1brain -ref $T1ref -out ${Outputdir}/T1brain_to_MNI_lin -omat ${Outputdir}/T12ref.mat
33
34 #SPECTsubj -> SPECT ref
35 flirt -in $SPECTsubj -ref $SPECTref -out ${Outputdir}/SPECTsubj_to_ref -omat ${Outputdir}/SPECTsubj2ref.mat
36 #T1subj -linear-> T1subj_MNI -nao linear-> MNI
37
38 # registo não-linear
```

```
nonlinreg.sh
/home/SpectData/SPECTPLEDSNEW

mean_rois.sh
nonlinreg.sh

39 echo a correr co-registo não-linear
40 #T1subj (lin) -> MNI (não linear)
41 flirt -in=${Outputdir}/T1brain_to_MNI_lin --ref=$T1ref --fout=${Outputdir}/T1brain_to_MNI_nonlin_field --iout=${Outputdir}/T1brain_to_MNI_nonlin --cout=${Outputdir}/
    T1brain_to_MNI_nonlin_coeff --config=${FSLDIR}/etc/flirtsch/T1_2_MNI152_2mm.cnf
42 # inverter transformações
43 echo a inverter transformações
44 #MNI -> T1subj (lin)
45 invwarp --ref=${Outputdir}/T1brain_to_MNI_lin --warp=${Outputdir}/T1brain_to_MNI_nonlin_coeff --out=${Outputdir}/MNI_to_T1ref_nonlin_coeff
46 #T1subj (lin) -> T1subj
47 convert_xfm -omat ${Outputdir}/ref2T1.mat -inverse ${Outputdir}/T12ref.mat
48 #MNI SPECT (lin) -> SPECTsubj
49 convert_xfm -omat ${Outputdir}/SPECTref2subj.mat -inverse ${Outputdir}/SPECTsubj2ref.mat
50 else
51     echo "$T1subj does not exist."
52 # co-registos lineares
53 echo a correr co-registos lineares
54 #SPECTsubj -> SPECT ref
55 flirt -in $SPECTsubj -ref $SPECTref -out ${Outputdir}/SPECTsubj_to_ref -omat ${Outputdir}/SPECTsubj2ref.mat
56 #MNI SPECT (lin) -> SPECTsubj
57 convert_xfm -omat ${Outputdir}/SPECTref2subj.mat -inverse ${Outputdir}/SPECTsubj2ref.mat
58 fi
59
60 # transformar mascara input (MNI) para SPECT e T1brain
61 ind=0
62 while [ $ind -le 28 ]
63 do
64     echo a transformar a mascara ${msk[$ind]}
65     msk_base=${msk[$ind]}
66     if [ -f "$T1subj" ]; then
67         #MNI (nao linear) -> MNI
68         applywarp --ref=$SPECTref --in=${msk[$ind]} --warp=${Outputdir}/MNI_to_T1ref_nonlin_coeff --out=${Outputdir}/${msk_base}_warped --interp=nn
69         #MNI SPECT (lin) -> SPECTsubj
70         flirt -in ${Outputdir}/${msk_base}_warped -ref $SPECTsubj -out ${Outputdir}/${msk_base}_SPECTsubj -applyxfm -init ${Outputdir}/SPECTref2subj.mat -interp
            nearestneighbour
71         #MNI T1subj (lin) -> T1subj
72         flirt -in ${Outputdir}/${msk_base}_warped -ref $T1brain -out ${Outputdir}/${msk_base}_T1brain -applyxfm -init ${Outputdir}/ref2T1.mat -interp nearestneighbour
73     else
74         #MNI SPECT (lin) -> SPECTsubj
75         flirt -in ${msk[$ind]} -ref $SPECTsubj -out ${Outputdir}/${msk_base}_SPECTsubj -applyxfm -init ${Outputdir}/SPECTref2subj.mat -interp nearestneighbour
76     fi
77
78 ind=`expr $ind + 1`
```

```

mean_rois.sh
~/home/SpectData/SPECTPLEDSNEW

1 #!/bin/bash
2 labels=(mask_temporal_medial mask_temporal_lateral mask_occipital_medial mask_occipital_lateral mask_frontal_superior mask_frontal_middle_lateral
mask_frontal_inferior_lateral mask_frontal_orbital mask_frontal_medial mask_sensory_motor_cortex mask_parietal_superior mask_parietal_lateral mask_parietal_medial
mask_insular_cortex)
3
4 #masks, patients to process
5 indmax=13
6 patmax=12
7 #initialization
8 ind=13
9 pat=12
10
11 echo "SPECT stats" > stats
12
13 while [ $pat -le $patmax ]
14 do
15 echo "patient: $pat" >> stats
16 while [ $ind -le $indmax ]
17 do
18 echo patient: $pat
19 echo mask: ${labels[$ind]}
20
21 if [ $pat -le 9 ]; then
22 fsImaths ./P$pat/SPECTPLEDSNEW_BRAIN -mas ./P$pat/${labels[$ind]}_L_SPECTsubj 0${pat}_${labels[$ind]}_L
23 fsImaths ./P$pat/SPECTPLEDSNEW_BRAIN -mas ./P$pat/${labels[$ind]}_R_SPECTsubj 0${pat}_${labels[$ind]}_R
24 iML=0${pat}_${labels[$ind]}_L
25 iMR=0${pat}_${labels[$ind]}_R
26 else
27 fsImaths ./P$pat/SPECTPLEDSNEW_BRAIN -mas ./P$pat/${labels[$ind]}_L_SPECTsubj ${pat}_${labels[$ind]}_L
28 fsImaths ./P$pat/SPECTPLEDSNEW_BRAIN -mas ./P$pat/${labels[$ind]}_R_SPECTsubj ${pat}_${labels[$ind]}_R
29 iML=${pat}_${labels[$ind]}_L
30 iMR=${pat}_${labels[$ind]}_R
31 fi
32 actMeanL=`fslstats $iML -M`
33 echo "${labels[$ind]}_L $actMeanL" >> stats
34
35 actMeanR=`fslstats $iMR -M`
36 echo "${labels[$ind]}_R $actMeanR" >> stats
37
38 echo "scale=2;200*($actMeanL-$actMeanR)/($actMeanL+$actMeanR)"
39 asymlR `echo "scale=2;200*($actMeanL-$actMeanR)/($actMeanL+$actMeanR)" |bc`
40 echo "asymlR $asymlR" >> stats
41 echo "asymlR $asymlR"
42 ind=`expr $ind + 1`
43 pat=`expr $pat + 1`

```

```

mean_rois.sh
~/home/SpectData/SPECTPLEDSNEW

5 indmax=13
6 patmax=12
7 #initialization
8 ind=13
9 pat=12
10
11 echo "SPECT stats" > stats
12
13 while [ $pat -le $patmax ]
14 do
15 echo "patient: $pat" >> stats
16 while [ $ind -le $indmax ]
17 do
18 echo patient: $pat
19 echo mask: ${labels[$ind]}
20
21 if [ $pat -le 9 ]; then
22 fsImaths ./P$pat/SPECTPLEDSNEW_BRAIN -mas ./P$pat/${labels[$ind]}_L_SPECTsubj 0${pat}_${labels[$ind]}_L
23 fsImaths ./P$pat/SPECTPLEDSNEW_BRAIN -mas ./P$pat/${labels[$ind]}_R_SPECTsubj 0${pat}_${labels[$ind]}_R
24 iML=0${pat}_${labels[$ind]}_L
25 iMR=0${pat}_${labels[$ind]}_R
26 else
27 fsImaths ./P$pat/SPECTPLEDSNEW_BRAIN -mas ./P$pat/${labels[$ind]}_L_SPECTsubj ${pat}_${labels[$ind]}_L
28 fsImaths ./P$pat/SPECTPLEDSNEW_BRAIN -mas ./P$pat/${labels[$ind]}_R_SPECTsubj ${pat}_${labels[$ind]}_R
29 iML=${pat}_${labels[$ind]}_L
30 iMR=${pat}_${labels[$ind]}_R
31 fi
32 actMeanL=`fslstats $iML -M`
33 echo "${labels[$ind]}_L $actMeanL" >> stats
34
35 actMeanR=`fslstats $iMR -M`
36 echo "${labels[$ind]}_R $actMeanR" >> stats
37
38 echo "scale=2;200*($actMeanL-$actMeanR)/($actMeanL+$actMeanR)"
39 asymlR `echo "scale=2;200*($actMeanL-$actMeanR)/($actMeanL+$actMeanR)" |bc`
40 echo "asymlR $asymlR" >> stats
41 echo "asymlR $asymlR"
42 ind=`expr $ind + 1`
43 pat=`expr $pat + 1`
44 done
45 done
46 echo "EBAAAAHHHHHHH"
47
48
49|

```

Nossa Refª, Nº 175/15

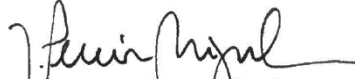
Assunto: Projecto de Investigação "SPECT e EEG de alta densidade em doentes com descargas periódicas. Contribuição para uma melhor definição do contínuo ictal-interictal" - *Adenda*

Relator - *Dr. Mário Miguel Rosa*

Pela presente informamos que a Adenda ao projecto citado em epígrafe aprovado na reunião de 6 de Dezembro de 2012, obteve, na reunião realizada em 13 de Maio de 2015, parecer favorável da Comissão de Ética.

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente da Comissão de Ética do CAML



Lisboa, XXXXXXXX

32º
eENE
CONGRESSO VIRTUAL DA LPCE

Desenvolvimento de uma ferramenta para análise automática de imagens de SPECT cerebral para avaliação de doentes com descargas periódicas em EEG

Christianne Teixeira,
Ana Rita Peralta, Inês Cordeiro, Ana Franco, Pedro Viana,
Rita G. Nunes, Guilhermina Cantinho, Carla Bentes