

**ESTUDO DA EVOLUÇÃO DE
TUMORES CEREBRAIS**

~

Cálculo de Volumes a Partir de
Imagens de Ressonância Magnética

Elsa Trindade Agostinho

Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve

2007

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

ESTUDO DA EVOLUÇÃO DE TUMORES CEREBRAIS
Cálculo de Volumes a partir de Imagens de Ressonância
Magnética
MESTRADO EM IMAGIOLOGIA MÉDICA

ELSA TRINDADE AGOSTINHO

FARO
2007

O homem deve saber que de nenhum outro lugar, mas do encéfalo, vem a alegria, o prazer, o riso e a diversão, o pesar, o ressentimento, o desânimo e a lamentação. E por isto, de uma maneira especial, adquirimos sabedoria e conhecimento, e enxergamos e ouvimos e sabemos o que é justo e injusto, o que é bom e o que é ruim, o que é doce e o que é amargo... E pelo mesmo órgão tornamo-nos loucos e delirantes, e medos e terrores nos assombram... Todas estas coisas suportamos do encéfalo quando não está sadio... Neste sentido sou da opinião de que o encéfalo exerce o maior poder sobre o homem.

Hipócrates, Acerca das doenças sagradas (séc. IX a.C.) –foi o primeiro a reconhecer que a epilepsia era uma doença do cérebro

DEDICATÓRIA

Quando decidi dedicar este trabalho a uma pessoa, pensei logo que tinha de ser alguém que tivesse estado presente, todos os dias, desde o primeiro dia do Mestrado até hoje, alguém que tal como eu, nestes três anos, foi crescendo; alguém que partilhou as minhas angústias, alegrias e também um pouco da responsabilidade na morosa entrega da tese, devido à insaciável procura de companhia, brincadeira e manifestações do mais puro e verdadeiro afecto e amor.

Deste modo, dedico todo este trabalho e o conhecimento subjacente a ele, à LARA, a filha mais linda, querida e amorosa, a princesa do meu reino que tantas vezes, durante a escrita da tese me deliciou com tão bons momentos como aquele em que cantava para mim...”Eu não sei o que me aconteceu foi feitiço o que é que me deu, pra gostar tanto assim de alguém como TU!...como TU!”

A todos os familiares, amigos, colegas e professores, que me apoiaram cientificamente e emocionalmente ao longo da minha vida, expresso aqui o meu profundo agradecimento, esperando que estas poucas palavras consigam traduzir os sentimentos de gratidão, respeito e admiração que tenho por todos vós.

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo o cálculo de volumes tumorais cerebrais através de imagens de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Assim sendo, desenvolveu-se um programa em *IDL* que permitisse, através da delimitação de regiões de interesse em imagens planares de RMN, adquiridas digitalmente, determinar o valor do volume de lesões e visualizá-las em imagens tridimensionais.

Para testar a fiabilidade do *software* desenvolvido, foram processadas imagens de casos reais de indivíduos com tumores cerebrais e efectuados diversos testes no sentido de verificar a reprodutibilidade dos resultados perante várias situações. Assim sendo, o programa desenvolvido foi corrido para as seguintes situações: 1) cálculo do erro em função da região inicial escolhida pelo utilizador; 2) estudo do volume em função do plano escolhido; 3) cálculo do erro em função do espaçamento entre planos na região do tumor; 4) exequibilidade do programa para diferentes ponderações dos planos e 5) evolução temporal do tumor. A par do programa de cálculo de volumes foi também desenvolvido um programa para o cálculo do centro de massa das lesões tornando permissível a determinação da direcção preferencial de crescimento/diminuição do tumor. Este cálculo permitirá ainda estabelecer uma possível relação entre a direcção de crescimento dos tumores cerebrais e a localização dos focos de epilepsia que lhes estão, em grande parte dos casos, subjacentes.

ABSTRACT

This work aims to calculate the volume of brain tumours through the image of Nuclear Magnetic Resonance (NMR). Therefore, we developed an IDL program that allows us to determine the extent of the damages through the delimitation of regions of interest in planar images digitally acquired of NMR. These images allow us to visualize the extent of the damages in tridimensional image.

In order to test the veracity of the software, we processed images of real cases of individuals with brain tumours and we runned different tests with the aim to verify the constance of the results in different situations. Therefore the developed program was tested in the following situations: 1) calculation of the error concerning the appointed initial region; 2) study of the volume using the appointed region; 3) error calculation concerning the space between plans in the tumour region; 4) exequibility of the program to different ponderations of the plans; 5) temporal evolution of the tumour. Runned with the volume calculation program, we developed another program to calculate the core of the damage volume which enables us to determine the preferential direction of the growth or remission of the tumour. This calculation will allow us to establish an hipotetical relation between the tumour growth direction and the localization of the epileptic focus which are usually connected in the majority of the cases.

ÍNDICE

	Pág.
INTRODUÇÃO.....	10
I PARTE	13
CAPÍTULO 1.....	13
Anatomia e Tumores do Sistema Nervoso	13
1.1. Termos Anatômicos.....	14
1.2. Sistema Nervoso Central	15
1.3. Tumores Cerebrais.....	18
1.4. Tumores Cerebrais Versus Epilepsia.....	20
CAPÍTULO 2.....	21
Ressonância Magnética Nuclear.....	21
2.1. Princípios Físicos.....	22
2.2. Detecção do Sinal e Formação da imagem.....	34
2.3. Sequências de Aquisição Clássicas	36
2.4. Vantagens e Desvantagens	41
II PARTE.....	43
Trabalho Desenvolvido.....	43
CAPÍTULO 3.....	44
Cálculo de Volumes	44
3.1. Desenvolvimento dos Programas	45
3.1.1. Desenvolvimento do Programa para o Cálculo do Volume	45
1) Entrada de Dados	45
2) Visualização das imagens bidimensionais disponíveis.....	46
3) Escolha da região de interesse.....	46
4) Cálculo e visualização do volume.....	48
3.1.2. Centro de Massa	49
3.2. Validação dos Programas com dados Reais	49
3.2.1. Procedimentos	50
3.2.2. Resultados e Discussão.....	52
3.2.2.1 Cálculo do erro em função da região inicial escolhida pelo utilizador	53

3.2.2.2. Estudo do volume em função do plano escolhido	58
Caso 1	58
Caso 2	63
Caso 3	64
3.2.2.3. Cálculo do erro em função do espaçamento entre planos na região do tumor.....	67
3.2.2.4. Exequibilidade do programa para diferentes ponderações das imagens.....	70
3.2.2.5. Evolução Temporal do Tumor	72
III PARTE	77
CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	77
Bibliografia -	81

INTRODUÇÃO

Uma das preocupações constantes do ser humano é a procura de técnicas não invasivas de observação do interior dos organismos, encontrando-se entre estas a Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Esta técnica baseia-se nas propriedades magnéticas dos núcleos atômicos, sendo capaz de mostrar extraordinários detalhes anatómicos do interior dos organismos e de fornecer informações estruturais e fisiológicas acerca dos mesmos, tendo ainda a vantagem de não utilizar radiações ionizantes e não exigir o uso de meios de contraste, embora possam evidentemente ser utilizados.

Estes factores, aliados ao excelente contraste da técnica RMN, tornam-na uma das técnicas imagiológicas com maior utilidade no diagnóstico de lesões cerebrais e uma excelente ferramenta de estudo no que se refere à investigação científica e tecnológica, nesta área.

Neste contexto, cada vez mais as equipas dos serviços hospitalares necessitam de ferramentas que potenciem os recursos das técnicas de imagiologia, com vista a um melhor diagnóstico de tumores, lesões e outras sequelas do foro cerebral. É primordial para o diagnóstico poder visualizar e/ou calcular o volume tumoral, porém, muitas das vezes, os profissionais restringem-se apenas à observação bidimensional das imagens de ressonância magnética, visto que os programas de aquisição de imagem não trazem, por defeito, estas ferramentas e a sua aquisição é, na maioria das vezes, demasiado onerosa, tendo em conta os orçamentos disponíveis. No sentido de tentar preencher esta lacuna, surgiu este trabalho, tendo como principal objectivo criar um programa semi-automático de cálculo de volumes tumorais, que pudesse ir ao encontro das necessidades dos clínicos. Para além desta utilização imediata pretende-se que esta ferramenta venha a ser utilizada de uma forma sistemática para explorar uma possível correlação entre a

direcção de crescimento dos tumores cerebrais e a localização dos focos epilépticos que poderão ocorrer associados à presença da lesão.

Este trabalho encontra-se dividido em três partes. A primeira parte, engloba os fundamentos teóricos relacionados com o próprio trabalho, onde se podem encontrar os capítulos: 1) anatomia e tumores do sistema nervoso e 2) ressonância magnética nuclear. No que diz respeito à segunda parte, esta refere-se ao trabalho desenvolvido, contendo o capítulo 3) cálculo de volumes. A terceira parte refere-se às conclusões e perspectivas futuras.

No primeiro capítulo, encontra-se uma descrição, não muito aprofundada, do sistema nervoso, uma vez que ele é o objecto de estudo de todo o nosso trabalho. Começa-se por fazer uma breve descrição dos termos anatómicos, referindo o sistema nervoso periférico e o sistema nervoso central. De seguida, passa-se a uma descrição das cinco partes mais relevantes, para este projecto, do sistema nervoso central: o encéfalo, o cérebro, o cerebelo, o tronco encefálico e a medula espinhal. Na continuidade deste ponto aparece a referência aos tumores cerebrais, baseando-se essencialmente na classificação qualitativa dos mesmos e da relação da sua localização com as funções cerebrais afectadas.

No segundo capítulo, intitulado “Ressonância Magnética Nuclear”, começa-se por descrever os princípios físicos subjacentes a esta técnica, referindo alguns conceitos de física nuclear e os diferentes processos de relaxação da magnetização, assim como os diferentes tipos de ponderação de imagem. De seguida, passa-se para uma breve referência ao modo de detecção do sinal e formação da imagem. Outro ponto importante referenciado neste capítulo é o das sequências de aquisição clássicas o qual permite a escolha na ponderação de cada imagem. Por último são apresentadas as vantagens e desvantagens desta técnica de imagiologia.

O terceiro capítulo, diz respeito ao trabalho desenvolvido, onde se pode encontrar os passos referentes ao programa desenvolvido, assim como a validação do mesmo com dados reais e os resultados obtidos para as diferentes situações de teste.

Por último, mas não menos importante, apresenta-se a terceira parte, onde se aborda as “Conclusões e Perspectivas Futuras” alcançadas com este estudo.

I PARTE

CAPÍTULO 1

ANATOMIA E TUMORES DO SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso de qualquer mamífero é constituído por duas divisões: o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP). O sistema nervoso central é constituído pelo encéfalo e pela medula espinhal enquanto que o sistema nervoso periférico inclui as células nervosas e os receptores que abrangem todas as estruturas nervosas situadas fora do SNC (fig. 1.1). Neste capítulo, serão identificados os componentes mais relevantes para este estudo de ambos os sistemas. Além disso, serão discutidas algumas questões relacionadas com as lesões cerebrais e suas classificações, bem como com a epilepsia, enquanto possível doença neurológica associada aos tumores cerebrais.

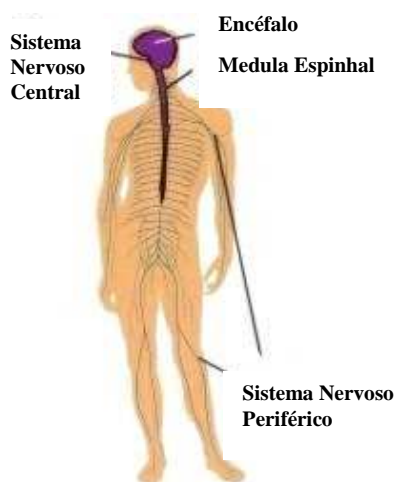


Figura 1. 1 – Principais Componentes do Sistema Nervoso [9].

1.1. TERMOS ANATÓMICOS

Para descrever a anatomia cerebral é necessário recorrer a alguns conceitos. Considerando o encéfalo de um ser humano, temos que a direcção que aponta para o nariz será denominada **anterior**, enquanto que a de sentido contrário será chamada **posterior**.

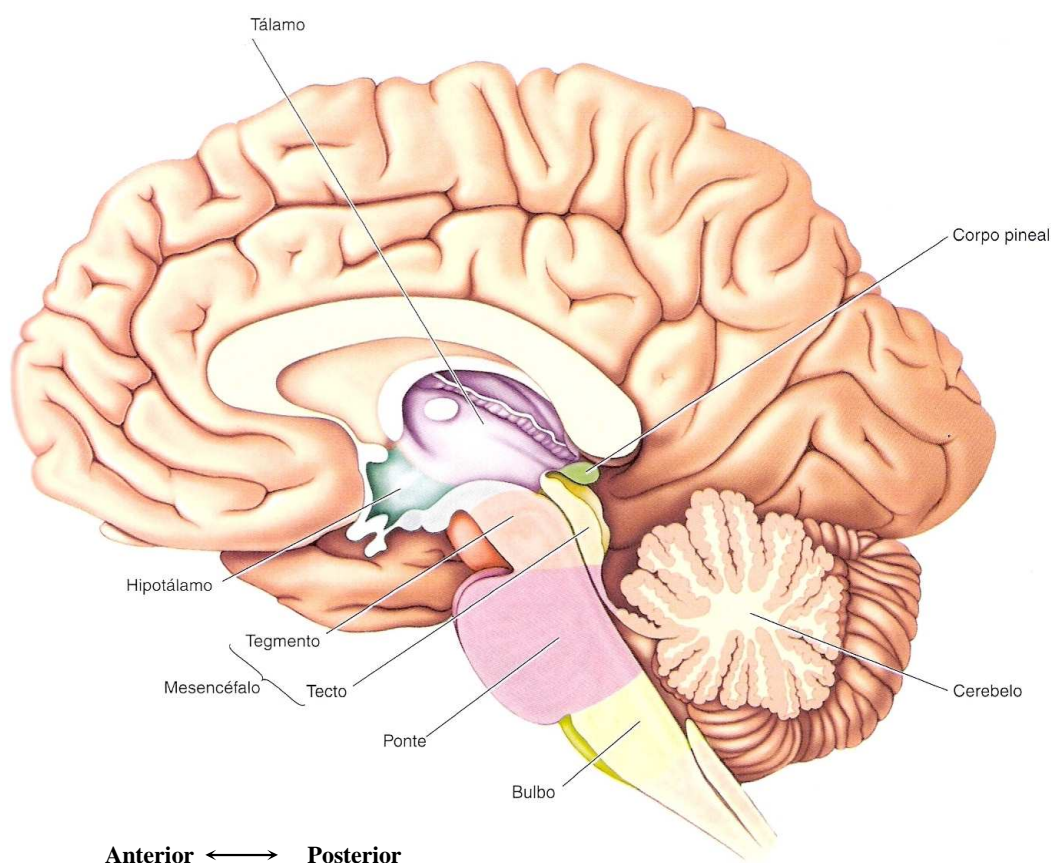


Figura 1. 2 – Esquema sagital de um cérebro humano [1].

Ao observar uma imagem do sistema nervoso, percebemos que, salvo raras exceções, todas as suas estruturas ocorrem em pares, uma do lado esquerdo e a outra do lado direito, ou seja, o lado esquerdo é uma imagem especular do lado direito podendo-se dividi-lo em metades simétricas – **simetria bilateral cerebral**.

A visualização interna do encéfalo é, usualmente, feita por secções, planos ou cortes (termo usado pelos anatomistas para designar fatias). Existe um número infinito

de formas de seccionar o encéfalo, contudo, a abordagem padrão consiste em realizar cortes paralelos num dos três planos de secção anatómicos: sagital, transversal e coronal. O plano **sagital** é aquele que divide o encéfalo em dois lados: o direito e o esquerdo, tendo a direcção anterior-posterior (ver figura 1.3). Os outros dois planos são perpendiculares ao plano sagital e um em relação ao outro. O plano **transversal** é paralelo ao chão quando o indivíduo se encontra de pé (figura 1.4), ou seja, um corte neste plano pode passar através dos olhos e das orelhas, em simultâneo. Por último, o plano **coronal** divide o encéfalo em partes anterior e posterior, por exemplo, uma secção deste plano passa por ambos os olhos, ou por ambas as orelhas (figura 1.5).

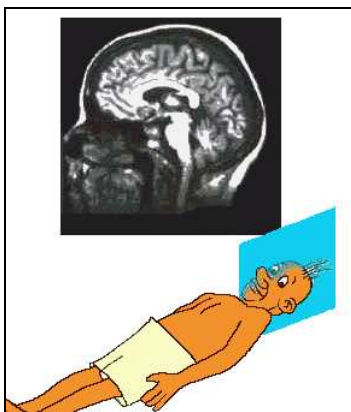


Figura 1.3 – Plano Sagital

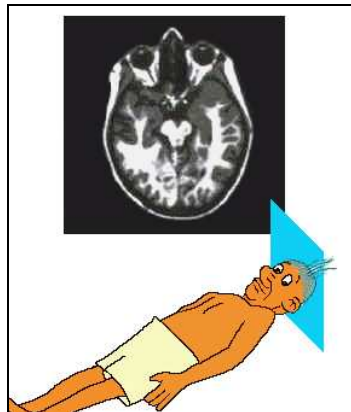


Figura 1.4 – Plano Transversal

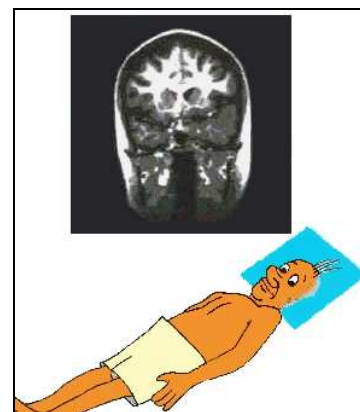


Figura 1.5 – Plano Coronal [45].

1.2. SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Como já foi referido no início deste capítulo, o SNC é constituído pelas porções do sistema nervoso que se encontram envolvidas por revestimento ósseo: o encéfalo (que se encontra no interior do crânio) e a medula espinhal (que se encontra no interior de um canal existente na coluna vertebral). Quando nos referimos ao sistema nervoso central é comum usar-se os termos **substância branca** e **substância cinzenta**. Estes termos surgem devido ao facto da camada mais externa do encéfalo ter cor cinzenta e ser formada principalmente por corpos celulares de neurónios. Por outro lado, a região encefálica mais interna de cor branca é constituída principalmente por fibras nervosas

(dendrites e axónios), devendo-se a cor branca à mielina que reveste estas fibras. Na medula espinal, a disposição das substâncias cinzenta e branca inverte-se em relação ao encéfalo; a camada cinzenta é interna e a branca, externa.

ENCÉFALO

O encéfalo é o órgão do sistema nervoso que está contido no crânio. É a maior massa de tecido nervoso do corpo, e contém literalmente biliões de células nervosas. O encéfalo é constituído por três partes: o cérebro, o cerebelo e o tronco encefálico (ver figura 1.6).

CÉREBRO

Esta é a maior e mais larga porção do encéfalo, encontrando-se dividida ao meio em dois hemisférios cerebrais, o direito e o esquerdo. Hemisférios estes, separados pela profunda *fissura sagital* que se estende da região posterior para a região anterior. Cada hemisfério engloba um conjunto completo de centros de actividades sensitivas, motoras e ainda outras onde, em regra geral, o hemisfério cerebral direito controla o lado esquerdo do corpo, e, analogamente, o hemisfério esquerdo relaciona-se com o lado direito do corpo. Cada hemisfério apresenta quatro divisões, os lobos principais, os quais têm o mesmo nome dos ossos do crânio sobrepostos a eles: lobo frontal, lobo parietal, lobo temporal e lobo occipital. No que se refere à funcionalidade de cada um destes lobos, temos que no lobo frontal localizam-se os córtices motor e pré-motor, no lobo parietal os córtices somato-sensoriais, no lobo occipital os córtices visuais e o lobo temporal engloba os córtices auditivos.

CEREBELO

O cerebelo ocupa a fossa craniana posterior, e divide-se em dois hemisférios e uma região central denominada *vermis*. Tem uma forma oval e embora seja menor que o cérebro contém tantos neurónios quanto ambos os hemisférios cerebrais juntos. O cerebelo é primariamente um centro especializado no controlo dos movimentos que possui extensivas conexões com todas as outras partes do sistema nervoso central. Contrariamente aos hemisférios, o lado direito do cerebelo relaciona-se com os movimentos do lado direito do corpo e o seu lado esquerdo com os movimentos do lado esquerdo do corpo.

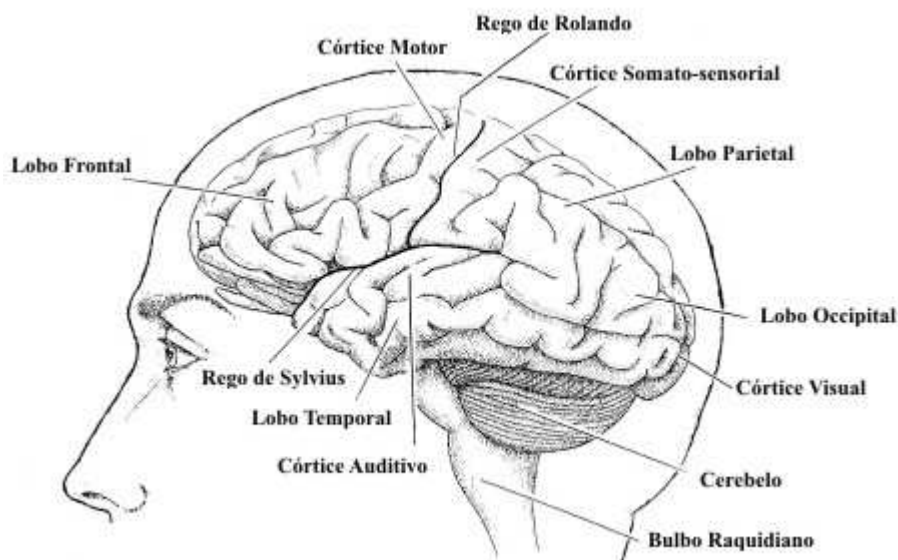


Figura 1. 6 – Figura esquemática dos diferentes lobos e dos principais constituintes do sistema nervoso central [4].

TRONCO ENCEFÁLICO

O tronco encefálico refere-se às partes do encéfalo que restariam após a remoção do cérebro e do cerebelo. Esta parte do sistema nervoso central é um conjunto complexo de fibras e células que serve de ponte para a transmissão de informação do cérebro até à medula espinhal e ao cerebelo, assim como de ambos ao cérebro. Para além disto, o tronco encefálico regula certas funções vitais, como a respiração, o estado de alerta consciente e a temperatura corporal. Esta região é de extrema importância, uma vez que, em geral, lesões do tronco encefálico significam morte rápida enquanto que é possível sobreviver a lesões do cérebro ou do cerebelo.

MEDULA ESPINHAL

A medula espinhal apresenta-se sob a forma de uma massa alongada cilíndrica de tecido nervoso, que se encontra envolvida pelos ossos da coluna vertebral e na continuidade do tronco encefálico. A principal função da medula espinhal é transmitir informação da pele, músculos e articulações ao encéfalo e vice-versa, através de vias aferentes e eferentes, respectivamente. A medula espinhal comunica com o resto do corpo por intermédio dos nervos espinhais, que formam parte do sistema nervoso periférico.

1.3. TUMORES CEREBRAIS

Lesões cerebrais, é um termo usualmente aplicado quando os tecidos sofrem algum tipo de alteração. Tumores, inflamações, hemorragias, infecções ou necroses (células mortas), são apenas alguns exemplos de lesões cerebrais. Neste sub-capítulo, debruçar-nos-emos apenas sobre alguns dos tumores cerebrais mais usuais.

Designa-se habitualmente por tumor, toda a lesão ou massa que cresce, em qualquer parte do corpo, devido à multiplicação desordenada ou desnecessária de células normais ou anormais.

Os tumores podem ser classificados, quanto à sua malignidade, em dois grupos: os benignos (não cancerosos) e os malignos (cancerosos). Já no que se refere à sua origem, são agrupados em: tumores primários e tumores metastáticos. A designação de tumor primário é atribuída ao seu primeiro local de aparecimento, sendo que, neste caso, serão os que têm origem no interior do cérebro. Os metastáticos, são tumores cancerosos que têm origem em qualquer outro órgão ou tecido do corpo humano, mas que se disseminam através da corrente sanguínea para outras partes do corpo humano, no caso presente para o cérebro, produzindo metástases numa única, ou em várias áreas cerebrais (fig. 1.7). Por essência, os tumores metastáticos são classificados como malignos, enquanto os primários podem ser benignos ou malignos, como veremos em seguida.

Para se poder distinguir entre um tumor cerebral primário benigno ou maligno é necessário ter em atenção vários fatores:

- **Benignos:** são tumores em que a multiplicação das células é lenta; têm fronteiras distintas e raramente se alastram.

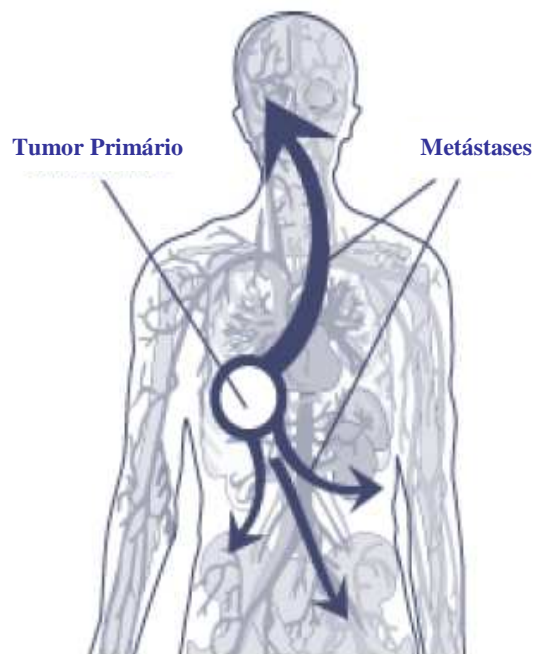


Figura 1.7 – Figura representativa dos tumores primários e da sua possível disseminação [44].

- **Malignos:** são tumores caracterizados por terem um crescimento rápido, serem infiltrativos e provocarem danos potencialmente fatais para o doente. No que se refere mais propriamente ao tumor cerebral deve-se ainda ter em atenção as características das células cancerosas ou se está localizado nalguma parte crítica do cérebro.

Os tumores cerebrais não podem ser classificados quanto aos sintomas gerados, uma vez que estes dependem da localização do tumor e, por sua vez, diferentes zonas cerebrais controlam diferentes funções (ver fig. 1.8).

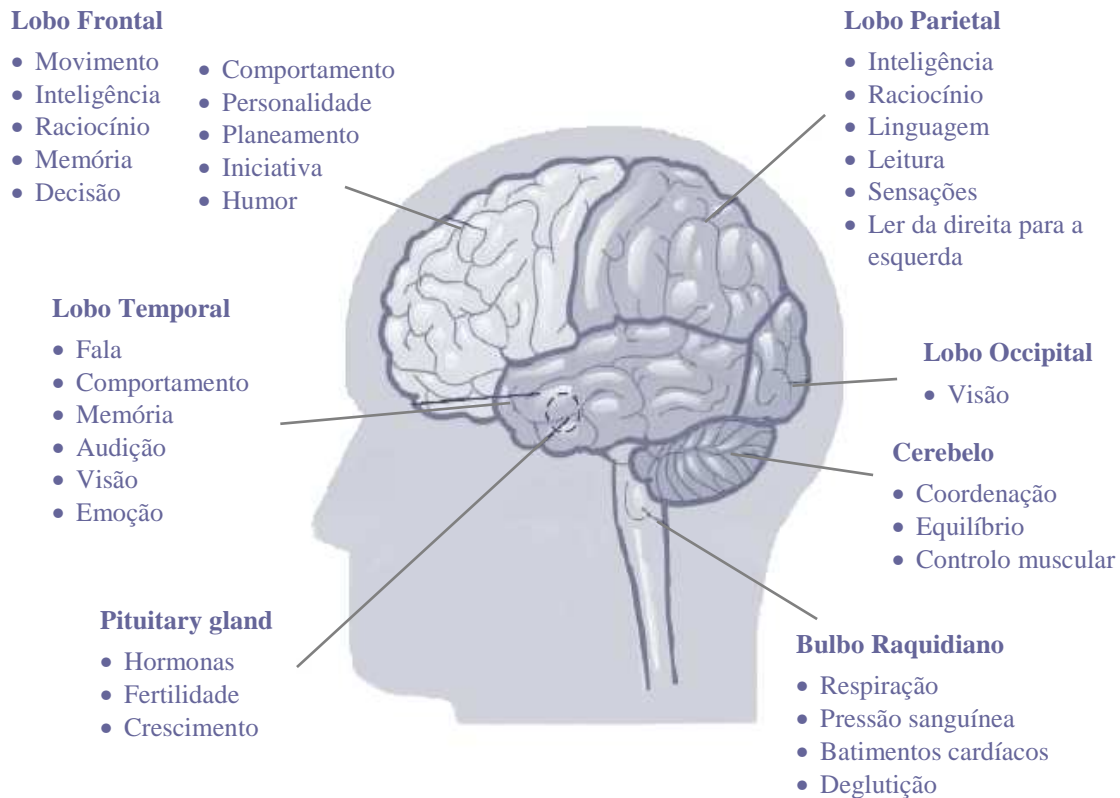


Figura 1.8 – Funções cerebrais [44].

Para o diagnóstico dos tumores cerebrais são efectuados diversos testes neurológicos, e fundamentalmente recorre-se à realização de exames imagiológicos do interior do cérebro, como a Tomografia Axial Computorizada (TAC) e a RMN, e à realização de biopsias, para determinar a histologia da lesão.

1.4. TUMORES CEREBRAIS VERSUS EPILEPSIA

A epilepsia é definida como uma repetição espontânea de crises epiléticas ao longo da vida. As crises, por sua vez, são consequências de uma actividade eléctrica cerebral anormal, podendo causar, na maioria das vezes, movimentos não usuais e involuntários (“ataques”), estados de inconsciência ou distorções ao nível sensorial, dependendo da área cerebral que regista actividade eléctrica anormal.

As crises epiléticas são muitas vezes um dos sintomas dos tumores cerebrais, ou da sua remoção. Existem dados que constataam que aproximadamente 60% dos pacientes com tumores cerebrais sofreram, pelo menos uma vez, uma crise epilética no decurso da sua doença. Os tumores cerebrais envolvidos neste tipo de sintomas são usualmente os meningiomas localizados nas convexidades do cérebro, os gliomas de crescimento lento e os tumores cerebrais metastáticos. Resta referir que a presença de crises não é obrigatoriamente uma indicação da presença de tumores, contudo, poderá alertar para um possível diagnóstico.

A este respeito, pensa-se que possa existir uma correlação entre a direcção de crescimento das lesões anteriormente referidas e a localização desses focos de epilepsia. Embora se saiba que existem outros factores que influenciam a direcção de crescimento dos tumores, tais como a direcção das vias constituintes da substância branca, as quais se tornam cruciais no que respeita à evolução dos gliomas. Existem evidências que o ciclo do glutamato desempenha um importante papel quer nesse crescimento [8], quer na epileptogénese [6]. Por esse motivo parece-nos defensável que possa existir uma correlação entre os dois fenómenos, a qual, no futuro, se pretende explorar.

CAPÍTULO 2

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Devido à grande evolução tecnológica, hoje em dia, existem inúmeras técnicas que permitem visualizar o interior do cérebro nos seus aspectos estruturais e funcionais, contudo, e embora se possa usar outras técnicas como complemento, a RMN, conhecida desde 1946, inventada por Purcell e Bloch, é a técnica mais corrente para a avaliação imagiológica dos tumores cerebrais. Neste capítulo, serão referidos os fundamentos físicos básicos para a obtenção de imagens utilizando esta técnica, as sequências clássicas e ponderadas as vantagens e desvantagens desta técnica relativamente a outras.

2.1. PRINCÍPIOS FÍSICOS

A formação das imagens de RMN está assente nos princípios da Física Nuclear, e, conseqüentemente, da Mecânica Quântica, no entanto, iremos fazer uma abordagem, tanto quanto possível, clássica para compreender facilmente a obtenção das imagens.

A Ressonância Magnética é um método de imagem que aproveita as propriedades naturais dos átomos existentes no corpo humano para criar uma imagem de diagnóstico.

Toda a matéria, e por conseguinte os tecidos orgânicos, é constituída por diversos elementos químicos. De todos os elementos, entre os biologicamente mais abundantes, encontram-se o hidrogénio (^1H), o carbono (C), o sódio (^{23}Na) e o fósforo (^{31}P).

Os elementos químicos são constituídos, como se sabe, por átomos, os quais possuem, no seu núcleo, prótons e neutrões (também denominados nucleões) e em torno dele giram os electrões. Classicamente, assume-se que os nucleões apresentam um movimento rotacional em torno de um eixo (*spin*), com valor de 0; $\pm 1/2$; 1..., movimento este responsável por gerar, em cada átomo, um campo magnético nuclear, ou seja, o equivalente a um dipolo magnético, comportando-se como um íman (ver figura 2.1).

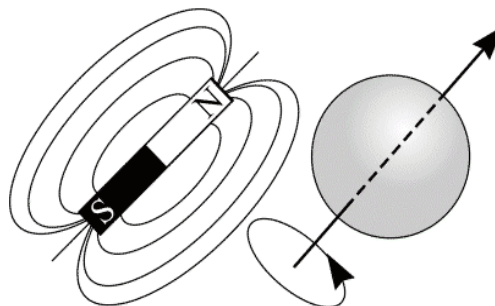
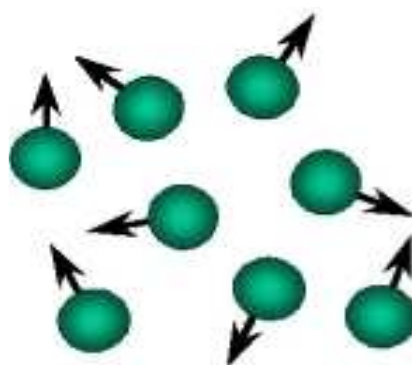


Figura 2. 1 - Figura representativa da analogia do *spin* com o íman [30].

Porém, os nucleões têm tendência a formar pares, o que implica o cancelamento dos campos magnéticos individuais e o momento angular passar a ser zero. Devido a este facto, os núcleos utilizados em imagens de RMN encontram-se entre os que possuem um número ímpar de prótons e/ou neutrões no seu núcleo [30]. Entre os mais utilizados encontra-se, preferencialmente, o núcleo de hidrogénio por ter apenas 1 próton, o que lhe confere um momento magnético que pode ter apenas 2 valores: $\pm 1/2$ e, para além disso, por ser um elemento em grande abundância nos tecidos biológicos.

Por razões quânticas, a energia dos núcleos com *spin* diferente de zero só é diferenciada quando estes se encontram na presença de um campo magnético. Considerando, por simplicidade, os núcleos com *spins* $\pm 1/2$, e estabelecendo, uma vez mais, uma analogia com os ímanes, também a magnetização nuclear é caracterizada por uma direcção (nos ímanes trata-se do eixo que une os dois pólos: norte sul). Ora, essa orientação, na ausência de um campo magnético exterior, é completamente aleatória, o que dá origem a uma magnetização total nula (figura 2.2).

Quando se sujeitam os núcleos ao campo magnético estático externo (\vec{B}_0), o qual possui valores entre 0.5 T (Tesla) – 2.0 T (Tesla) para RMN convencional e 3T/4T – 14 T para imagens funcionais e investigação [1], seus campos magnéticos tendem a alinhar-se com o campo externo, podendo fazê-lo paralela ou antiparalelamente. Os núcleos de energia mais baixa (*spin* $+1/2$, denominados de *spin up*) alinham-se paralelamente, enquanto que os de energia mais alta alinham-se antiparalelamente (*spin* $-1/2$, denominados de *spin down*) (fig 2.3).



$$\vec{B}_0 = \vec{0} \Rightarrow \vec{M} = \vec{0}$$

Figura 2.2 – Na ausência de campo magnético as direcções dos *spins* distribuem-se aleatoriamente [47].

Classicamente, aceita-se que os spins podem ser vistos como campos magnéticos que giram, com um determinado ângulo, em torno do eixo do campo magnético externo.

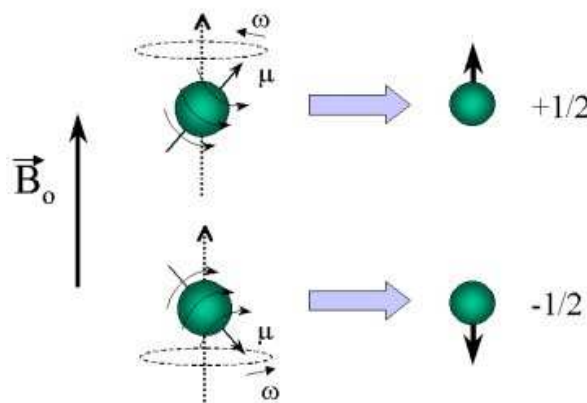


Figura 2.3 – Alinhamento dos *spins* com a aplicação do campo magnético externo [47].

É, pois, possível estabelecer uma diferença de energia nos dois estados, diferença esta directamente proporcional ao campo magnético aplicado (fig. 2.4).

$$\Delta E = \gamma h B_0, \quad (2.1)$$

onde, γ é a constante giromagnética (trata-se de uma constante de proporcionalidade que é característica de cada núcleo), h é a constante de Plank e B_0 é a amplitude do campo magnético estático externo.

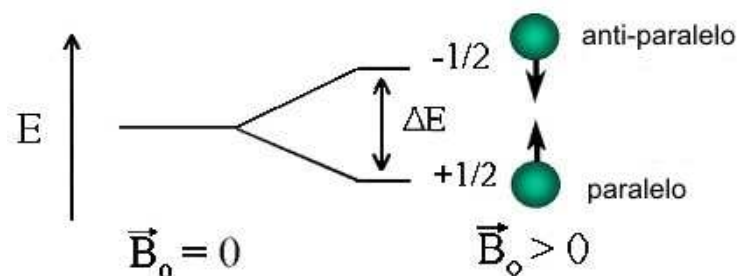


Figura 2.4 – Distinção entre os *spins up* e *down* de acordo com a energia [47].

Como noutros sistemas físicos, a população no estado de energia mais baixa é maior do que no estado de energia mais alta. É, contudo, de notar que, neste caso, a diferença é apenas ligeira, sendo o número de spins no estado de energia mais baixa de apenas 1 em cada 10^6 . É, porém, devido a este facto, que a magnetização total (\vec{M}) deixa de ser zero e passa a ter a direcção do campo aplicado (figura 2.5).

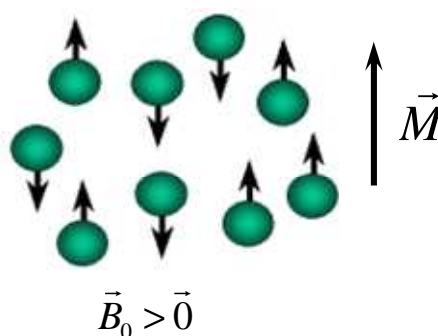


Figura 2.5 – Criação de uma magnetização mensurável, devido à diferença entre o número de *spins up* e *down* [47].

Recordando um aspecto simples, mas dos mais fundamentais da Mecânica Quântica, podemos aplicar a quantificação da energia para obter:

$$\Delta E = h\omega \Leftrightarrow \omega = \gamma B_0. \quad (2.2)$$

Ou seja, associado a este fenómeno é possível definir a frequência de Larmor (ω) que, classicamente é interpretada como sendo a frequência de precessão (frequência à qual o eixo de rotação dos núcleos gira em torno da direcção do campo).

No que toca ao espectro electromagnético, a frequência de Larmor do átomo de hidrogénio quando sujeito a um campo magnético na ordem do tesla corresponde à gama das rádio-frequências. Cumpre referir que, como noutros fenómenos quânticos, a passagem de um nível energético para outro ocorre quando o sistema é excitado através de uma perturbação cuja energia coincide com a diferença de energia entre os dois estados. Ou seja, neste caso, observa-se um fenómeno de ressonância quando se induz, através de campos exteriores, transições entre estados energéticos do núcleo por absorção de energia. Na prática, são aplicados pulsos de rádio-frequência (RF), \vec{B}_1 , com a frequência de Larmor, que provocam a transferência de núcleos inicialmente no estado de spin $1/2$ para o estado de spin $-1/2$. Isto é, quando se aplica um destes pulsos, os núcleos

absorvem energia e transitam do estado paralelo para o anti-paralelo, aumentando assim a população deste estado. Além disso, a sua precessão passa a ocorrer em fase o que origina uma componente transversal da magnetização susceptível de ser medida (ver fig.2.6).

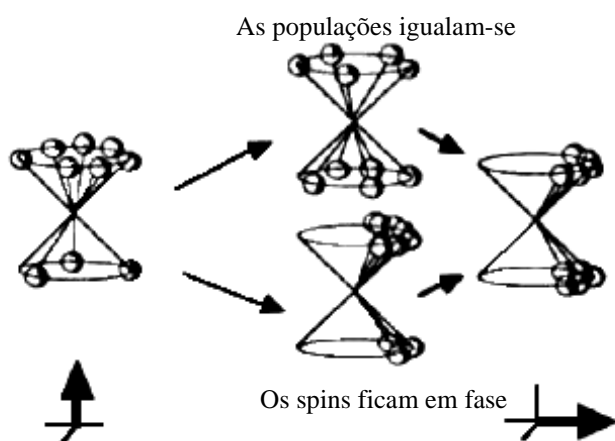


Figura 2.6 – Criação de uma magnetização transversal mensurável [15].

Os efeitos dos pulsos de RF aplicados dependem das suas características, sendo controlados através da sua amplitude e da sua duração [15]. Um dos pulsos mais usados é o de 90°, ou seja, a magnetização move-se 90° em relação a \vec{B}_0 o que corresponde à transição da magnetização da direcção z (do campo exterior) para o plano xy (fig. 2.7), devido ao facto das populações de spin +1/2 e -1/2 se igualarem.

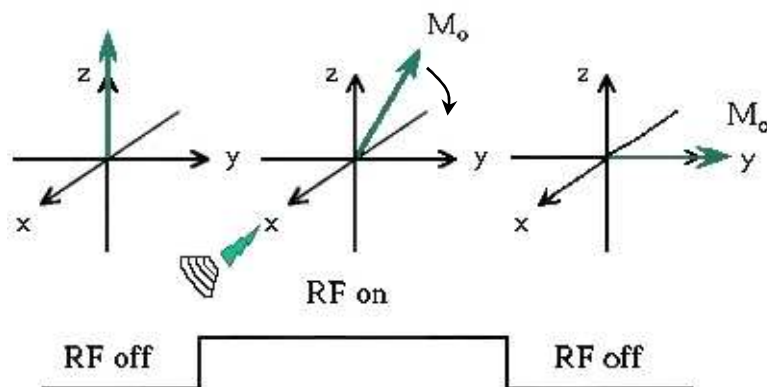


Figura 2.7 – Efeito da aplicação de um pulso de RF de 90°, na magnetização transversal [47].

Os sistemas de RMN medem a magnetização transversal ao longo do tempo, sendo as bobines receptoras, em regra geral, as mesmas que emitem os pulsos de RF, e que são sensíveis apenas à componente transversal do campo magnético (figura 2.8).

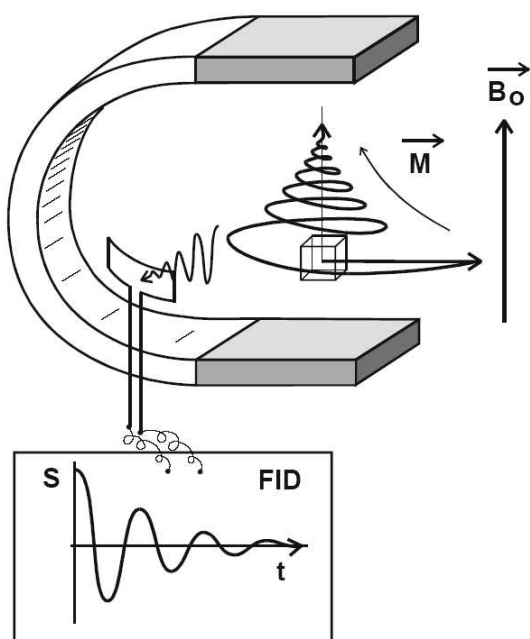


Figura 2.8 – Sinal eléctrico (neste contexto designado por FID-*free induction decay*) obtido durante a relaxação numa antena receptora [2].

Com base no que já foi referido, é fácil perceber que o sinal medido seja proporcional à densidade protónica do meio, ou seja, quanto maior for o número de spins por volume presentes no meio maior será o sinal medido. Desta forma, este será um dos factores responsáveis pelo contraste desta técnica, contudo não será o principal, uma vez que a concentração de átomos de hidrogénio não difere muito nos tecidos biológicos.

Processo de Relaxação

Quando a energia do pulso RF cessa, a rotação no plano transversal termina, o núcleo tende a libertar-se da energia absorvida e regressa ao seu estado inicial. Ou seja, dá-se uma reorganização da distribuição dos spins (caracterizado por um tempo de relaxação spin/rede, T_1) e ocorre a desfasagem dos mesmos (caracterizada por um tempo de relaxação spin/spin, T_2). Como este processo não ocorre instantaneamente, a intensidade do sinal, directamente relacionada com a magnetização transversal, irá decair gradualmente até zero. Este decaimento tem a denominação de “*Free Induction Decay*” (FID).

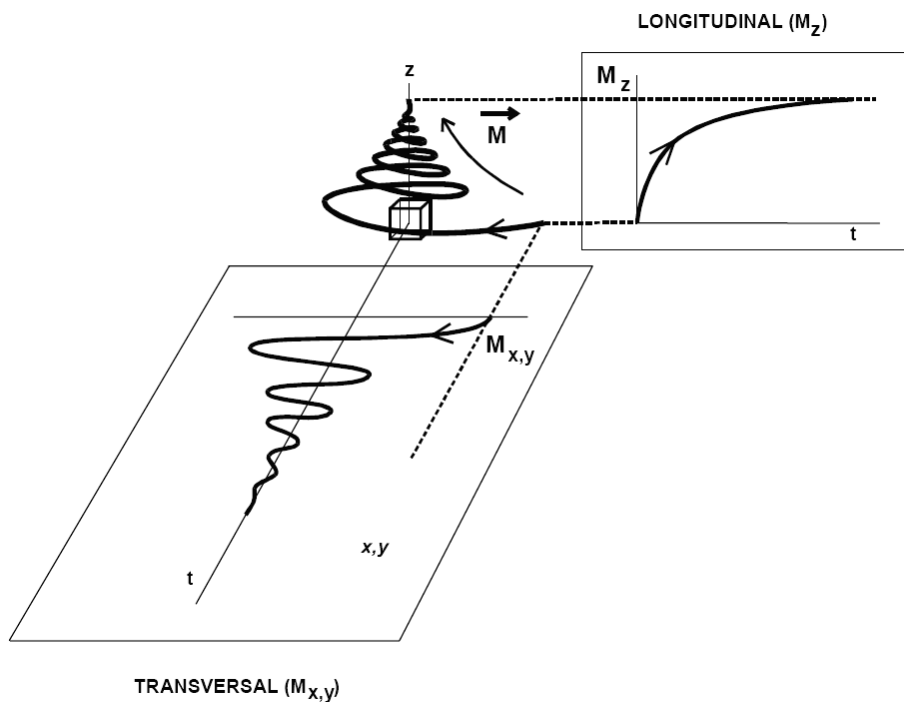


Figura 2.9 – Evolução temporal da relaxação das componentes de magnetização longitudinal e transversal [2].

O decaimento apresentado pela magnetização transversal (FID) deve-se ao facto das frequências de precessão de cada spin serem diferentes, ou seja, como o campo magnético estático imposto não é perfeitamente uniforme, apresentando heterogeneidades no espaço, e como o próprio meio onde os spins se encontram apresenta campos locais que são gerados pela presença de outros spins então, o conjunto dos dois factores origina diferentes frequências de precessão de spin para spin e, conseqüentemente, a desfasagem dos mesmos.

O decaimento da magnetização transversal até zero e o aumento exponencial da magnetização longitudinal dão origem a dois parâmetros novos da RMN que irão ser estudados separadamente, os tempos de relaxação T_1 e T_2 .

- Relaxação spin/rede (T_1)

Este mecanismo de relaxação, do ponto de vista biofísico, corresponde à transferência de energia dos núcleos excitados para a rede (moléculas vizinhas), no sentido de repor as populações iniciais respeitantes aos níveis energéticos de spin. Este é um processo exponencial (figura 2.9) descrito por:

$$M_z = M_0(1 - e^{-t/T_1}), \quad (2.3)$$

onde T_1 é a constante de tempo, a qual corresponde ao tempo necessário para a recuperação de 63% do valor máximo da magnetização longitudinal, ou seja, para que 63% dos spins que mudaram de estado durante a aplicação do impulso de RF, \vec{B}_1 , voltem ao seu estado inicial com orientação paralela ao campo magnético estático, \vec{B}_0 . Desta maneira, T_1 é utilizado para obter contraste entre os tecidos, uma vez que a maior ou menor facilidade com que os spins libertam energia para o meio e, conseqüentemente, a duração desse processo está relacionada com a estrutura do meio onde se encontram. Podemos observar, na tabela 2.1, alguns valores típicos de T_1 em diferentes meios.

Tecido	T ₁ (ms)	
	0.5 T	1.0 T
Gordura	220	220
Cérebro	600	860
LCR	3000	3000

Tabela 2.1 - Valores característicos de T₁ em função do meio [13].

Pela observação do gráfico da fig. 2.10 pode-se verificar que quanto menor é o valor de T₁ mais rapidamente é alcançado o estado de equilíbrio, ou seja, a relaxação é mais rápida. Em termos energéticos, a um T₁ curto

corresponde, então, uma rápida libertação de energia.

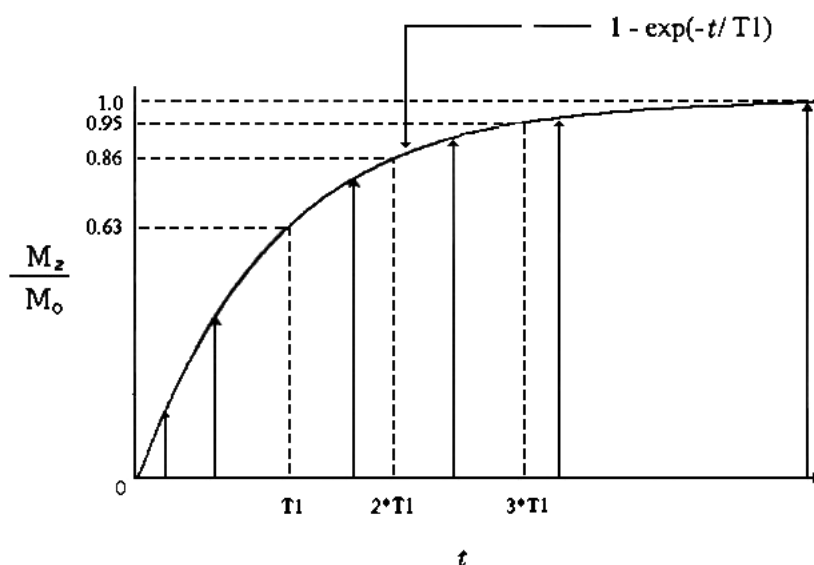


Figura 2.10 – Gráfico esquemático da relaxação da magnetização longitudinal [46].

A intensidade do sinal é inversamente proporcional à facilidade de relaxação, assim, em termos de imagem, e a título de ilustração, pode-se observar na fig. 2.11 a escala de cinzentos numa imagem padrão ponderada em T₁. Como a gordura apresenta uma grande facilidade de relaxação (T₁ curto) aparece hipertensa (a branco na imagem), enquanto que a água livre, com grande dificuldade de relaxação (T₁ longo) aparece hipotensa (a escuro). A substância branca tem maior facilidade de relaxação que a substância cinzenta, assim aparece mais clara.

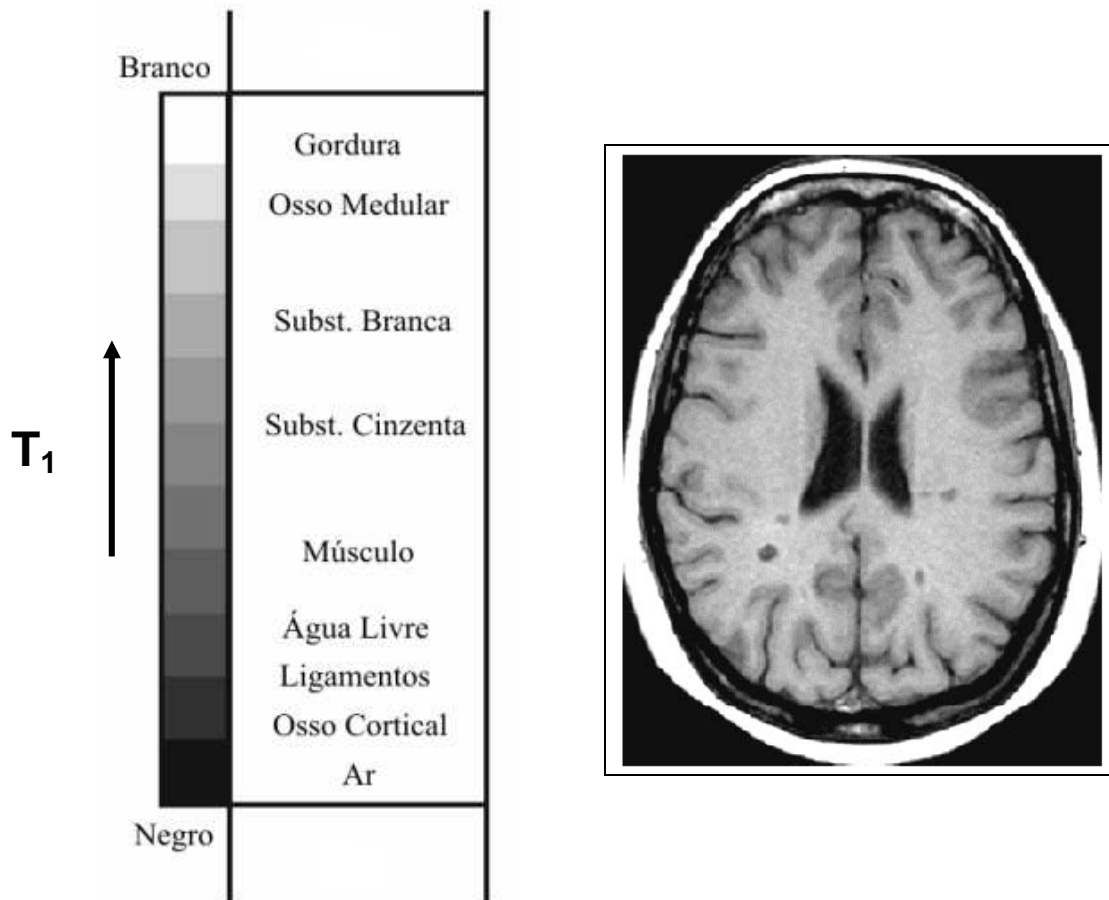


Figura 2.11 – Escala de cinzentos numa imagem ponderada em T1 [2].

- Relaxação spin/spin (T_2)

Ao processo de relaxação spin/spin está associado o mecanismo de desfasagem dos spins. No momento em que a magnetização M_z é zero e M_{xy} é máxima, após o pulso RF de 90° os spins encontram-se todos em fase, mas passado alguns instantes a coerência vai-se perdendo, visto que as frequências de precessão de cada spin vão ser ligeiramente diferentes devido às diferenças do campo magnético a que cada um está sujeito. O campo magnético estático imposto não é completamente uniforme, apresentando heterogeneidades devido a pequenas imperfeições no fabrico das bobines. Por outro lado, a presença de outros spins gera campos locais no próprio meio onde os spins se encontram, factos estes que provocam as diferenças no campo magnético e

posteriormente a desfasagem dos spins (figura 2.12). Com a desfasagem dos spins a magnetização xy vai ficando com menor amplitude e o sinal medido sofre um decaimento (FID – *Free Induction Decay*).

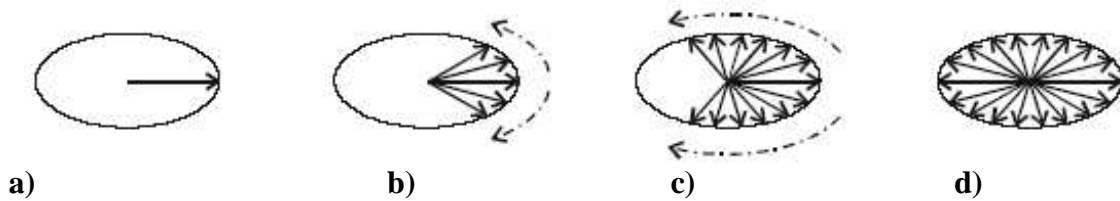


Figura 2.12 – Representação esquemática da evolução temporal da projecção dos spins no plano transversal, após um pulso RF de 90° . **a)** Imediatamente após o pulso (spins em fase); **b)** e **c)** dois instantes posteriores (progressão do desfasamento); **d)** orientação ao acaso dos spins [2].

O decaimento exponencial da magnetização transversal é regido pela seguinte equação:

$$M_{xy} = M_0 e^{-(t/T_2^*)}, \quad (2.4)$$

e caracterizado por uma constante de tempo T_2^* . Ou seja, T_2^* é o tempo de relaxação que tem em conta a falta de homogeneidade do campo magnético B_0 e as flutuações locais devidas aos próprios spins. Esta constante, representa o tempo necessário para que a magnetização transversal decaia para 37% do seu valor máximo inicial, como se pode observar na figura 2.13.

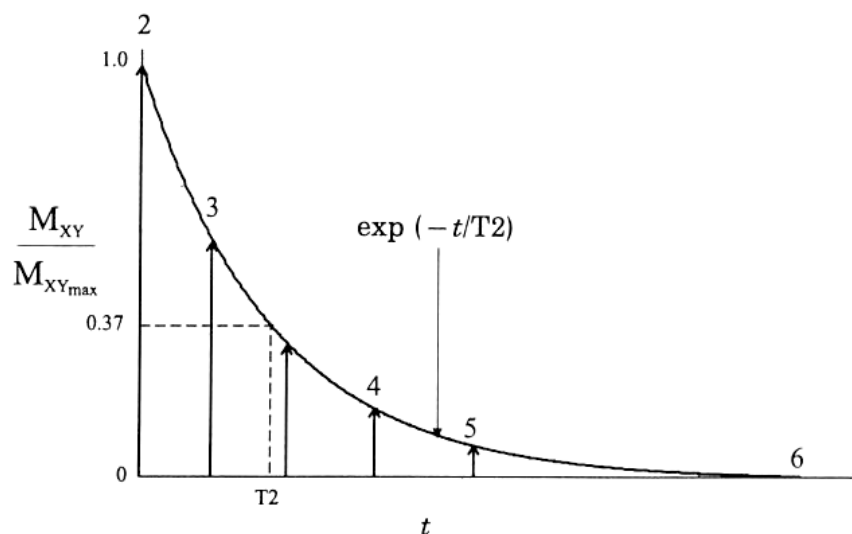


Figura 2.13 – Gráfico do decaimento exponencial da magnetização transversal [46].

Para eliminar a contribuição das heterogeneidades do campo em T_2^* , é necessário recolocar os spins em fase, através da aplicação de um pulso de 180° . Deste modo, consideremos os instantes posteriores à aplicação do impulso RF de 90° em que os spins se encontram a girar com diferentes velocidades angulares, devido às diferenças no valor de campo magnético a que cada um está sujeito. Se passado um tempo τ se aplicar novamente um pulso RF, mas de 180° , terá como consequência a inversão no sentido do movimento (os que estavam a rodar com maior velocidade, encontram-se agora mais atrasados), implicando que passado algum tempo os spins se recolorem em fase, produzindo novamente um sinal possível de ser medido na bobine receptora, ou seja, um novo aumento da magnetização transversal – spin-eco¹.

Associada a esta noção de spin-eco surge agora a constante de tempo T_2 que tem o mesmo significado que T_2^* , só que $T_2 \gg T_2^*$, ou seja, este valor de T_2^* é encurtado, uma vez que as contribuições das heterogeneidades do campo magnético estático foram eliminadas, restando apenas as interações entre os spins (figura 2.14).

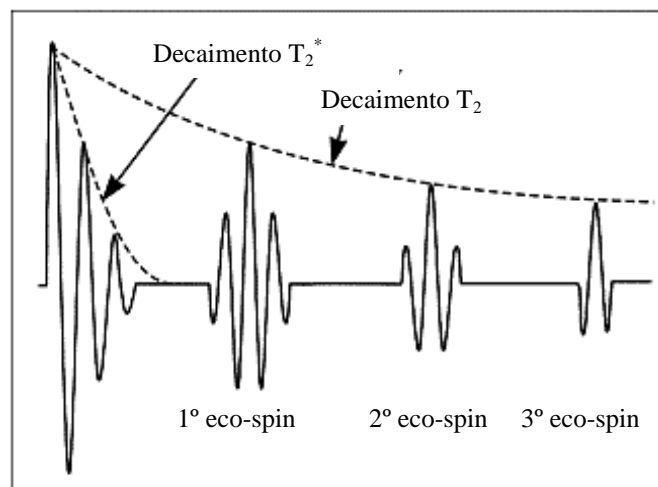


Figura 2.14 – Diagrama demonstrativo da diferença entre o decaimento T_2^* e T_2 , através da utilização da técnica de ecos de spin [30].

No que diz respeito a uma imagem ponderada em T_2 , ou seja, em que o contraste entre os *voxels* potencie a diferença dos valores de T_2 , a intensidade do sinal é directamente proporcional aos valores de T_2 . Deste modo, uma imagem em que os

¹ Para explicar melhor esta situação recorre-se à imagem de uma prova entre indivíduos que correm a velocidades diferentes. Se num determinado instante, em que se encontram escalonados, for dado um sinal para todos regressarem ao local de partida e se mantiverem as mesmas velocidades, então chegarão todos ao mesmo tempo.

líquidos aparecem com um sinal elevado é uma imagem ponderada em T_2 , uma vez que estes, quando se encontram em repouso, apresentam um valor de ressonância elevado. Contudo, quando numa imagem se observa os líquidos hipertensos, então estamos perante uma situação em que as heterogeneidades do campo magnético externo e as contribuições dos campos locais não foram corrigidas, por conseguinte será uma imagem com contraste em T_2^* (adapt. “Introducción Biofísica a la Resonancia Magnética en Neuroimagen”). Na tabela 2.2 podem-se observar valores característicos de T_2 em diferentes meios.

Tecido	T_2 (ms)
Gordura	60
Cérebro	70
LCR	2000

Tabela 2.2 - Valores característicos de T_2 em função do meio [13].

Em termos de imagem os tons de cinzento dos *voxels* são obtidos de acordo com a estrutura molecular da região. Assim sendo, numa imagem padrão ponderada em T_2 aparece a negro o ar e a branco a água e o líquido cefálico raquidiano (LCR).

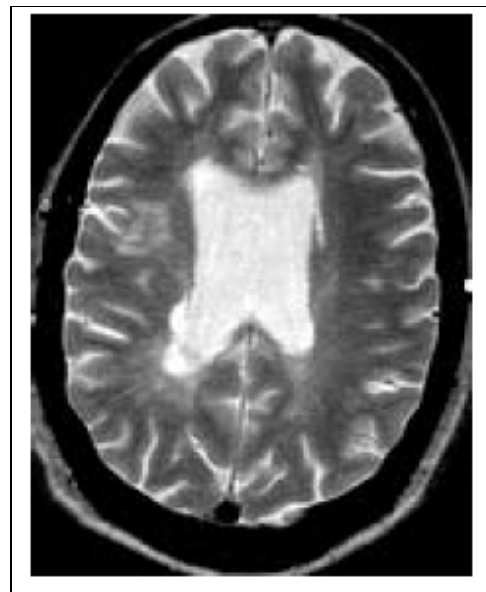
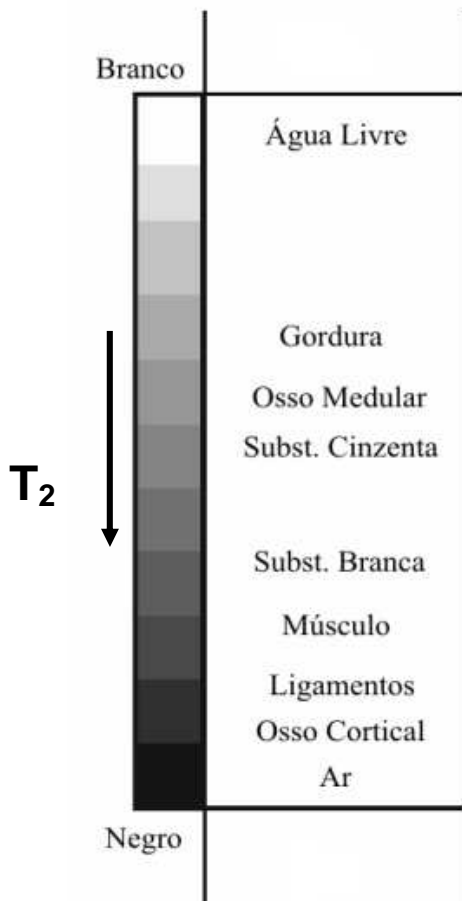


Figura 2.15 - Escala de cinzentos numa imagem ponderada em T_2 [2].

Em termos de intensidade do sinal esta depende, maioritariamente, da densidade protónica ($N(H)$) de T_1 e T_2 . A expressão que traduz esta dependência do sinal com os parâmetros de ponderação da imagem é dada por:

$$I \propto N(H) \left(1 - e^{-T_R/T_1} \right) \left(e^{-T_E/T_2} \right), \quad (2.5)$$

onde T_R é o intervalo de tempo entre dois impulsos consecutivos de 90° e T_E é o intervalo entre dois impulsos consecutivos de 180° .

Verifica-se que a intensidade do sinal é directamente proporcional à densidade protónica, e que varia com T_1 e T_2 de acordo com as respectivas expressões, o que permite manipular o contraste das imagens, enfatizando os parâmetros que se pretende.

2.2. DETECCÃO DO SINAL E FORMAÇÃO DA IMAGEM

Como já foi referido, a RMN baseia-se na medição da componente transversal da magnetização ao longo do tempo, sendo para isso necessário ter uma bobina receptora (geralmente, a mesma que emitiu o pulso de RF) disposta de maneira a ser sensível apenas à componente da magnetização segundo um dos eixos (figura 2.16).



a)



b)

Figura 2.16 – Imagens exemplificativas de bobinas de superfície, **a)** bobine de cérebro, **b)** bobines circulares, para melhor adaptação, ex.: pulso, dedos, etc [31].

O facto de esta componente variar ao longo do tempo leva à criação de uma força electromotriz. Basicamente, o que acontece é que a criação de campos implica o aparecimento de correntes eléctricas que vão ser detectadas através das bobinas.

O sinal medido, FID, depende da contribuição dos vários tecidos da região de interesse, ou seja, é a sobreposição dos sinais individuais, regidos por constantes de tempo T_1 e T_2 específicas de cada tipo de tecido; sendo que as regiões anatómicas são tipicamente heterogéneas, e contêm fundamentalmente água, gordura e tecido muscular.

No que se refere à formação da imagem, os gradientes de campo são a chave que permite localizar o sinal no espaço, de maneira que se consiga distinguir os diversos pontos de um tecido. Assim sendo, um gradiente de campo magnético é uma variação provocada linearmente, e em função da distância, no campo magnético estático (figura 2.17).

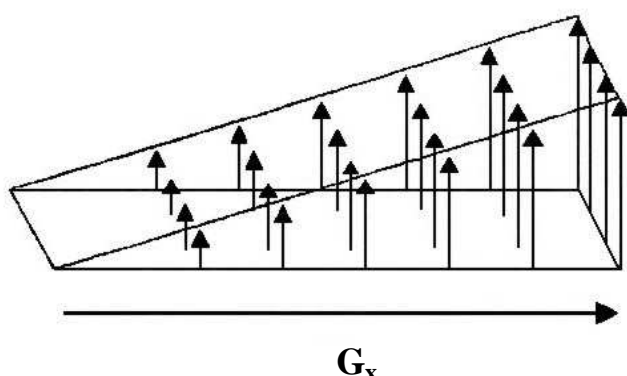


Figura 2.17 – Representação do gradiente de campo magnético a uma dimensão [13].

Ao aplicar um gradiente de campo magnético numa determinada direcção — x —, os spins vão começar a rodar com velocidades diferentes e, conseqüentemente, a frequência da radiação medida vai ser diferente para cada ‘fatia’ perpendicular a x , tornando possível a localização espacial.

Contudo, hoje em dia as modernas técnicas de reconstrução da imagem envolvem procedimentos um pouco mais complexos, baseados também na codificação em fase e em frequência, mas pensamos que, neste momento, será suficiente entender a construção da imagem como uma generalização a três dimensões do princípio dos gradientes de campo magnético explicado no parágrafo anterior. Ou seja, a possibilidade de seleccionar um ponto, utilizando gradientes de campo segundo as três direcções do espaço.

2.3. SEQUÊNCIAS DE AQUISIÇÃO CLÁSSICAS

As sequências de aquisição, em RMN, são conjuntos de gradientes e pulsos de rádio-frequência de valores concretos, aplicados segundo uma temporização bem definida que permitem ter a ponderação pretendida na imagem. Durante a aquisição da imagem, a sequência é repetida inúmeras vezes com um tempo de repetição (TR).

Existem diversas sequências de aquisição, contudo abordaremos apenas as denominadas sequências clássicas: a *spin-echo* (SE) e a *gradiente-echo* (GE), que traduziremos por eco de spin e eco de gradiente.

Eco de Spin (SE)

A sequência de eco de spin (SE) consiste em enviar um primeiro pulso de RF de 90° , seguido de um ou mais pulsos de 180° , conforme o número de ecos pretendido. O envio do primeiro pulso origina uma magnetização transversal possível de ser detectada, depois os spins relaxam durante um tempo $TE/2$ (TE - tempo de eco) e nesse instante é enviado o pulso de 180° , o qual irá inverter a orientação dos *spins*. Decorrido um novo intervalo de tempo de $TE/2$, é adquirido o sinal (ver fig. 2.18). A sequência é, então, repetida passado um tempo TR. Alternativamente, após a aquisição do sinal, espera-se um intervalo de tempo $TE/2$, envia-se novo pulso de 180° , adquirindo novo sinal após o tempo $TE/2$. Este procedimento é repetido tantas vezes quantos os ecos que se pretendam e só depois ocorre outra sequência, cujo início é determinado por um pulso de 90° (ver figura 2.19).

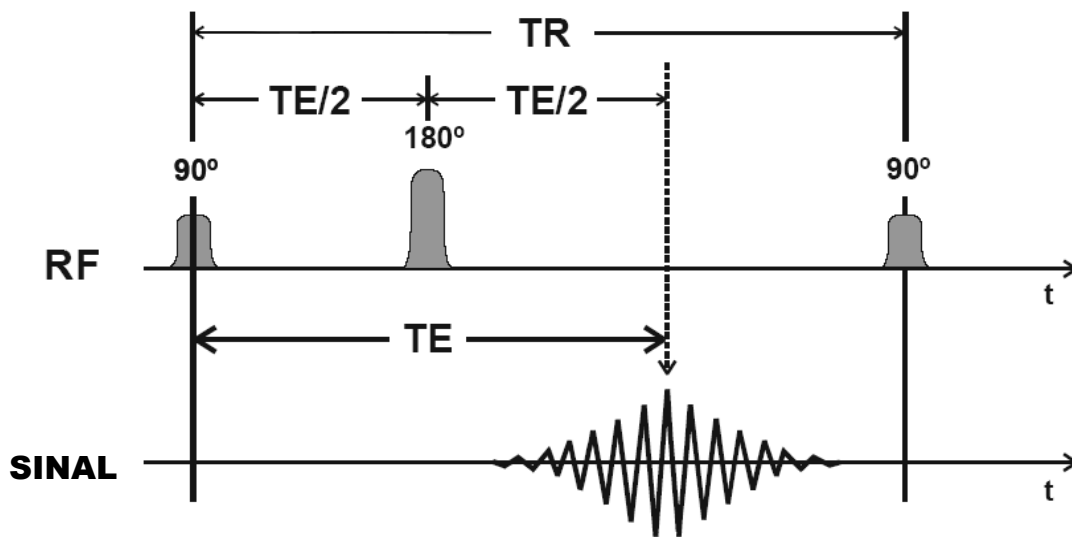


Figura 2.18 – Esquema da sequência SE [2].

Uma das possibilidades desta técnica prende-se com o facto, tal como referido anteriormente, de ser possível obter vários ecos na mesma sequência, isto porque o tempo de repetição TR é muito maior que TE. Este facto permite adquirir uma imagem obtida no segundo ou no décimo eco. Por exemplo, uma imagem com um TE de 60ms pode ser obtida no primeiro eco de 60ms ou com um segundo eco de numa sequência SE com um TE de 30ms.

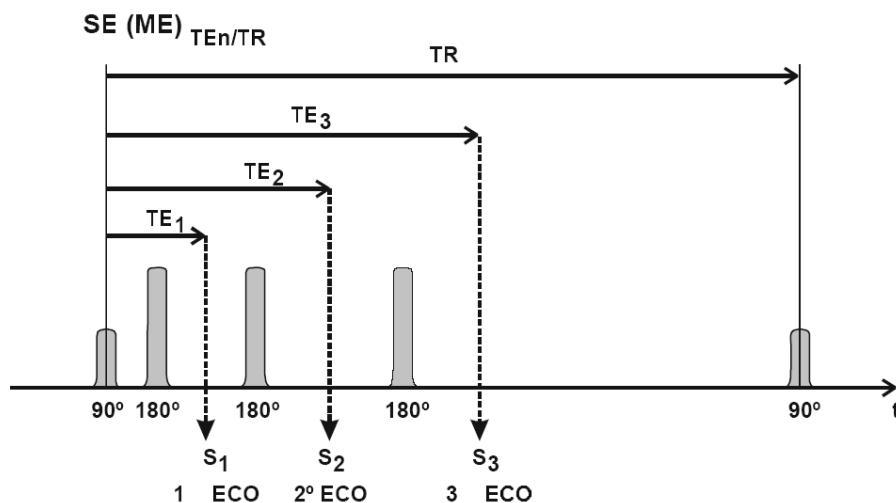


Figura 2.19 – Esquema da sequência SE com múltiplos ecos (ME) [2].

As imagens obtidas por meio desta sequência são ponderadas em densidade protónica (DP), T_1 ou T_2 consoante os valores de TE e TR.

	TE Curto	TE Longo
TR Curto	Imagem Ponderada em T_1	Contraste misto
TR Longo	Imagem Ponderada em DP	Imagem Ponderada em T_2

Tabela 2.3 – Ponderação da imagem *versus* tempos TE e TR [2].

Com base na tabela anterior e na figura 2.20, pode-se observar que quanto maior é o valor de TE maior é a ponderação em T_2 e quanto menor é o valor de TR maior é a ponderação em T_1 .

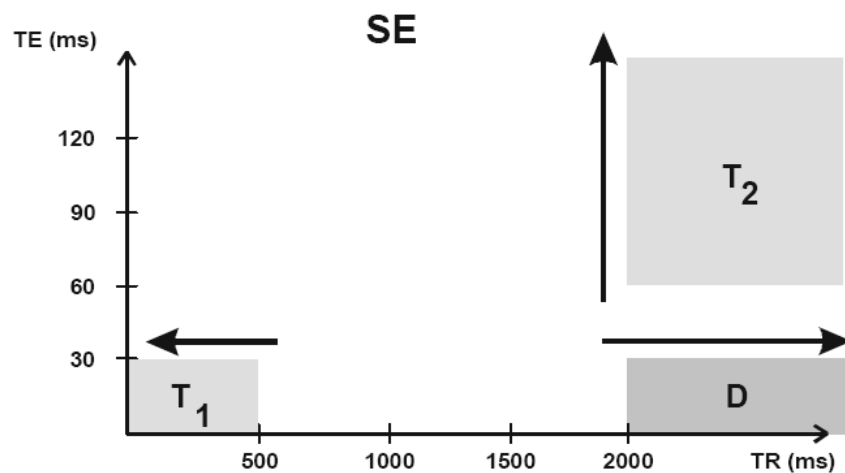


Figura 2.20 – Ponderação ilustrativa das sequências SE [2].

Como se tem vindo a discutir, o contraste entre os tecidos depende essencialmente dos parâmetros (TE, TR) escolhidos e na figura 2.21 encontram-se ilustradas as diferenças nas imagens obtidas com as possíveis ponderações numa mesma sequência de aquisição SE num campo magnético de 1,5T.

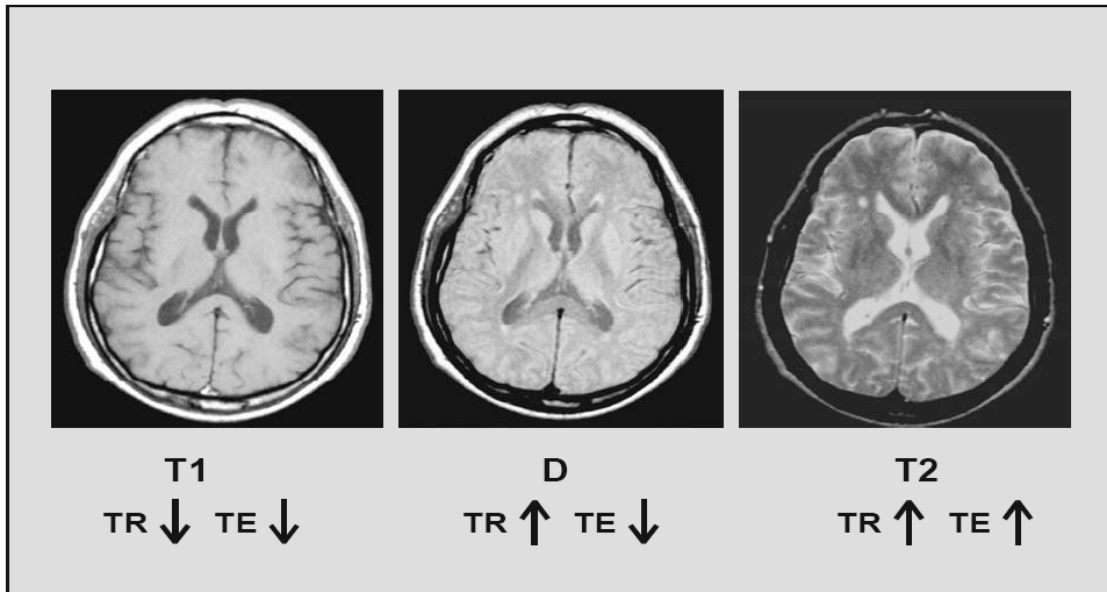


Figura 2.21 – Imagens ilustrativas das ponderações clássicas, adquiridas através da sequência SE, para um mesmo plano tomográfico [2].

Eco de Gradiente (GE)

Para uma melhor compreensão desta sequência é necessário detalhar um pouco mais a noção de gradiente de campo. Os gradientes de campo são gerados em torno de bobinas, quando estas são atravessadas por uma corrente eléctrica. Pretende-se com o uso destes gradientes de campo, aumentar ou diminuir, linearmente, o valor do campo magnético estático principal, numa determinada direcção (x, y, z).

$$\vec{B} = \vec{B}_0 \pm \vec{G}_{(x,y,z)}. \quad (2.6)$$

Estes gradientes são utilizados não apenas para modificar a frequência de precessão dos núcleos, mas também para alterar a sua fase.

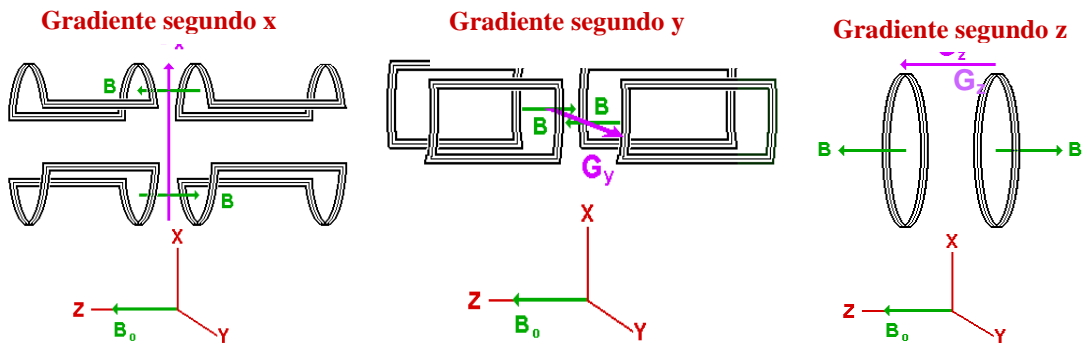


Figura 2.22 – Esquema das bobinas responsáveis pelos gradientes de campo aplicados segundo as 3 direções possíveis do espaço [31].

O objectivo principal da sequência de gradiente-eco é reduzir o tempo de aquisição de imagem. Este facto é alcançado porque em vez do pulso RF de 90° , como na SE, é usado um *flip angle* ($\alpha < 90^\circ$), que faz com que a magnetização longitudinal recupere mais rapidamente (possibilidade de usar TR's mais curtos) e o pulso de 180° (SE) é trocado pelos gradientes de campo, um inicial que leva os núcleos ao desfaseamento, num tempo t , e um segundo gradiente invertido que os leva à refocagem num tempo $2t$ (figura 2.23).

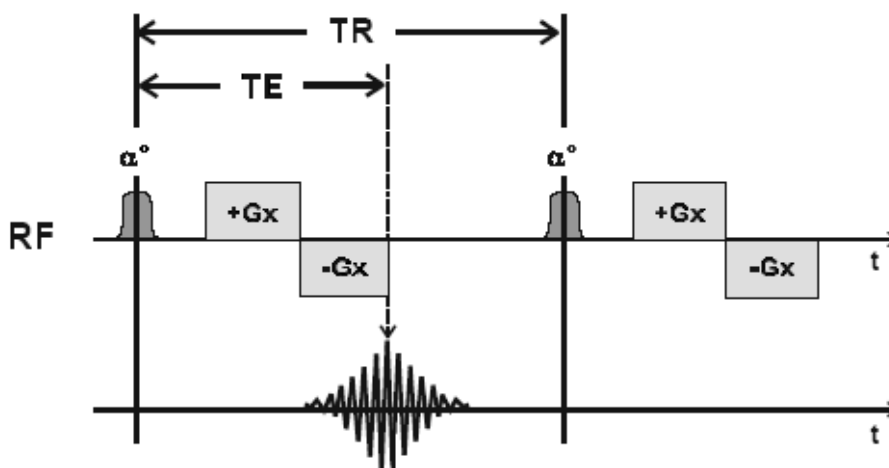


Figura 2.23 – Esquema da sequência GE Clássica [2].

As imagens adquiridas através desta sequência podem apresentar contraste em DP, T1 ou T2*. As sequências GE são muito utilizadas não só pela sua rapidez, mas também, devido a serem muito sensíveis às variações de susceptibilidade magnética.

Contudo, ficam a perder relativamente à SE quando se comparam em termos de ruído e de correcção das heterogeneidades do campo magnético (ver figura2.24).

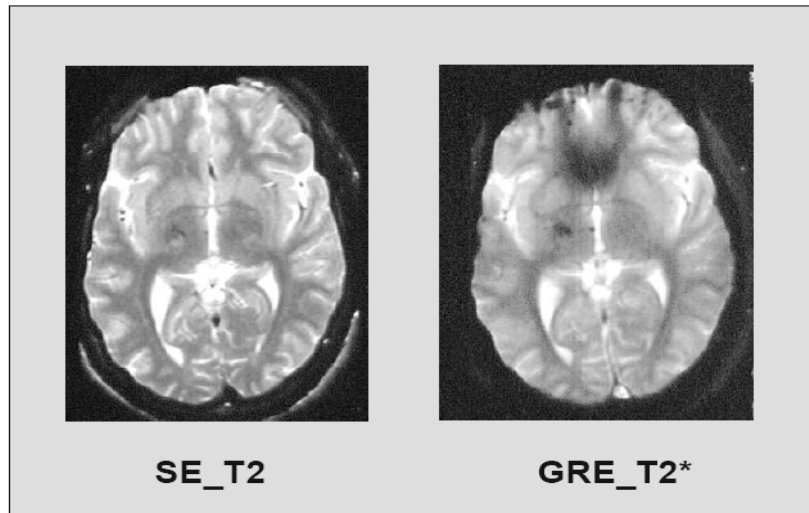


Figura 2.24 – Comparação das sequências SE e GE através de imagens de uma lesão demonstrando a sensibilidade à variação na susceptibilidade magnética [2].

2.4. VANTAGENS E DESVANTAGENS

Tal como em qualquer outra técnica imagiológica, a prescrição de um exame de RMN é sempre avaliada segundo as suas vantagens e desvantagens, uma vez que também esta técnica apresenta algumas restrições na sua utilização.

Vantagens

- A não utilização de radiações ionizantes, sendo, desta forma, considerada inócua;
- A obtenção de imagens segundo qualquer orientação do espaço, definida pelo *software* existente no próprio equipamento;

- Grande diversidade de parâmetros para a obtenção da imagem (T1, T2, T2*, DP,...) no mesmo plano tomográfico;
- Dimensionamento da imagem tomográfica de modo a obter a melhor ampliação da zona em estudo;
- Grande contraste em tecidos moles;
- Alta sensibilidade às alterações patológicas;
- Grande variabilidade de substâncias de contraste;
- Possibilidade de fazer estudos angiográficos (visualização dos vasos sanguíneos) e outros sem utilização de produtos de contraste.

Desvantagens

- Custo elevadíssimo de instalação e manutenção do equipamento de RM;
- Precaução constante no ambiente de trabalho, em relação ao controle de objectos paramagnéticos que possam ser atraídos pelo íman responsável pelo campo magnético estático \vec{B}_0 ;
- Surgimento de possíveis artefactos na imagem devido a outros emissores que operem na mesma banda de frequências;
- Surgimento de artefactos devido aos movimentos voluntários e involuntários dos indivíduos, desvantagem esta comum a todas as outras técnicas de imagem;
- Elevado número de imagens, com o intuito de obter uma elevada resolução, o que leva a consumir muito tempo no processamento;
- O ruído dos gradientes pode se tornar insuportável para alguns pacientes;
- Possível sensação de claustrofobia;
- ...E outras desconhecidas associadas aos elevados campos magnéticos a que os indivíduos ficam sujeitos.

II PARTE

TRABALHO DESENVOLVIDO

Um dos intuitos dos investigadores é conceber procedimentos que respondam de uma forma fácil, precisa e pouco dispendiosa às necessidades dos profissionais, neste caso, aos profissionais da saúde. Assim sendo, é neste âmbito que surge o presente projecto, o qual se insere no seguimento de um trabalho anterior desenvolvido cujo objectivo foi a criação de um programa de cálculo de volumes a partir da digitalização manual de imagens de RMN. Desta forma, a finalidade deste projecto é o cálculo de volumes de lesões tumorais, observadas em IRMN, a partir de imagens digitais, utilizando um procedimento semi-automático, sendo possível comparar os seus resultados com os alcançados anteriormente com um procedimento completamente manual. O *software* escolhido para processar as imagens foi o *Interactive Data Language* (IDL), *software* este que dispõe de rotinas específicas para o processamento de imagem. Neste capítulo, serão discutidas as duas fases fundamentais deste trabalho: o desenvolvimento do equipamento informático em si e os testes efectuados com dados reais que permitiram testar o seu desempenho em diferentes situações.

CAPÍTULO 3

CÁLCULO DE VOLUMES

O principal objectivo na elaboração do programa de cálculo de volumes (Volume.pro) foi utilizar e aumentar as potencialidades das rotinas já existentes no IDL, tornando-as adaptadas às aplicações pretendidas. O desenvolvimento deste programa assenta na rotina, GroupRoiMesh, já desenvolvida que, a partir da escolha manual de regiões de interesse em imagens digitais bidimensionais e sequenciais, gera um volume tridimensional. Essa rotina permite que o volume obtido seja representado no monitor e manuseado pelo utilizador, de modo a ser visualizada segundo uma direcção à escolha. Contudo, esta pré-rotina teve que ser significativamente alterada no decorrer do nosso projecto, para que cumprisse os objectivos propostos. Foi necessário implementar novas rotinas e comandos, nomeadamente, no que se refere à quantificação do volume, ao cálculo do seu centro de massa e à visualização do volume tumoral.

3.1. DESENVOLVIMENTO DOS PROGRAMAS

3.1.1 Desenvolvimento do Programa para o Cálculo do Volume

Tal como ficou já claro na introdução deste capítulo, no que se refere ao desenvolvimento do programa, foi necessário alterar alguns pontos de maneira a satisfazer os nossos requisitos.

A pré-rotina existente apenas permite a visualização de uma imagem tridimensional obtida através do agrupamento de regiões de interesse, escolhidas a partir de imagens bidimensionais, não estando preparada para o cálculo desse volume. Portanto, para que o objectivo fosse concretizado foi necessário proceder a diversas alterações, tais como: 1) tornar o programa versátil, de maneira que possibilite ao utilizador introduzir as entradas necessárias; 2) escalar e dimensionar a imagem, para que o contraste entre pixéis seja o melhor possível e a escolha da região de interesse seja feita nas melhores condições, ou seja, naquelas em que a distinção entre as fronteiras da lesão e as zonas circundantes seja máxima; 3) fazer o crescimento da região de interesse e visualizá-la, possibilitando a sua aceitação ou rejeição; e 4) guardar as áreas de cada região de interesse (ROI) para calcular o volume do tumor.

1) Entrada de dados no programa

Em relação à interactividade do programa, esta foi alcançada com a possibilidade do utilizador fornecer as seguintes entradas:

- Nome do ficheiro que vai ser processado;
- Número de imagens (planos) disponíveis;
- Tamanho real da imagem em pixéis;
- Número de pixéis com que se pretende visualizar a imagem (conforme a ampliação desejada);
- Distância entre planos;
- Espessura dos planos;

Assume-se que as imagens de RMN possuem uma determinada espessura (dados que deverão fazer parte das informações fornecidas pelo técnico) e que existe uma dada distância entre elas. Note-se que o programa aceita que uma destas

grandezas seja zero. Estas entradas são de extrema importância, nomeadamente, as duas últimas, uma vez que o volume é calculado com base nelas.

2) Visualização das imagens bidimensionais disponíveis

Um outro problema que surgiu, após a criação do ciclo de leitura e escrita, foi na visualização das imagens. A luminosidade com que a imagem era apresentada ao utilizador não era a mais adequada, uma vez que não colocava em evidência o contraste da imagem. Deste modo, a intensidade e as dimensões da imagem foram escaladas para ser possível identificar nitidamente a zona da lesão. Neste passo, foi também necessário ter em conta a dimensão de cada imagem para tornar exequível o seu redimensionamento.

3) Escolha da região de interesse

3.1) Outro dos problemas que surgiu estava relacionado com o critério para a escolha das fronteiras da lesão. A rotina disponível permitia ao utilizador escolher uma região de interesse que poderia crescer automaticamente através de um processo de comparação entre a cor dos pixéis vizinhos. Contudo, muitas vezes, esse crescimento não era o adequado, visto que, no nosso caso, na maioria das vezes, extravasava os contornos da lesão (ver fig.4.2). Assim, no sentido de solucionar esta questão foi criado um critério de paragem. Critério este que permite que a partir da escolha manual de uma região de interesse (ROI), interna à zona da lesão, essa mesma ROI cresça de forma gradual, ou seja, adaptando-se sucessivamente aos contornos da lesão. O crescimento é feito a partir da sub-rotina `REGION_GROW`, através da comparação entre pixéis vizinhos e com a possibilidade de parar no final de cada crescimento efectuado. Ou seja, o procedimento é o seguinte: acedendo ao comando referente à estatística do ROI, (`IMAGE_STATISTICS` - ver figura 4.1) tem-se acesso a diversas informações, entre elas, a gama de valores associada aos pixéis contidos no ROI. Se, por exemplo, na escolha do 1º ROI esses valores estiverem no intervalo [16,37], então, o algoritmo subtrai 1 ao mínimo e acrescenta 1 ao máximo, criando um novo ROI no intervalo de valores [15,38] e assim por diante até que o critério de paragem seja cumprido.



Figura 3.1 – Imagem referente à estatística do ROI.

Quanto ao critério de paragem, este assenta no facto de quando um ROI_n cresce para um ROI_{n+1} as dimensões da lesão não devem ser excessivamente diferentes. Caso contrário, significaria que, em princípio, o contorno da lesão teria sido excedido. Então é estabelecida, pelo utilizador, uma razão, calculada da seguinte forma:

$$razao = \frac{Número_de_pixéis_ROI_n}{Número_de_pixéis_ROI_{n-1}} \quad (3.1)$$

Esta razão foi escolhida empiricamente e toma, no nosso programa, o valor de 1,2. Quando este é ultrapassado, o programa guarda o ROI_{n-1} (o anterior) e prossegue passando para outra imagem.

3.2) Outra necessidade que surgiu, foi criar um ciclo que gerasse oportunidade de o operador rejeitar uma determinada escolha, no caso das situações em que, por alguma razão, ocorre um erro ou que os contornos da lesão não são os adequados, mesmo após o cumprimento do critério de paragem (figura 3.2). Deste modo, se num determinado plano, por exemplo no 10º, ocorrer algum erro os cálculos relativos aos planos anteriores são todos salvaguardados.

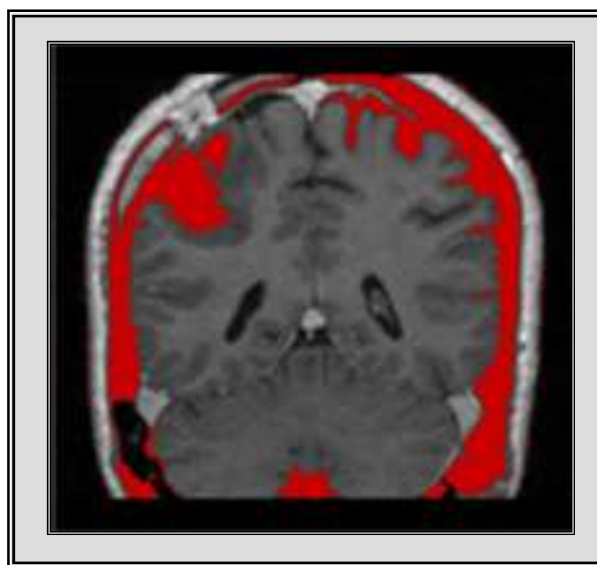


Figura 3.2 – Imagem ilustrativa de uma situação de erro, em que o ROI extravasou a zona da lesão.

4) Cálculo e visualização do volume

4.1) No que se refere, especificamente, ao objectivo principal do projecto - o cálculo do valor do volume - o procedimento adoptado foi: a sub-rotina existente permite, através, uma vez mais, do comando IMAGE_STATISTICS, aceder ao valor da área de cada ROI (A_i), então, conhecendo esta variável e a espessura do plano assume-se que o volume associado a cada um dos planos é dado por:

$$V_i = A_i * \text{Espessura do Plano.} \quad (3.2)$$

Para o cálculo do volume total da lesão teremos a soma dos volumes de cada plano e a contribuição da distância entre eles, estimada a partir da média das áreas obtidas para cada plano [7]. Em termos de expressão matemática obtém-se:

$$\text{Volume} = \sum_{i=1}^n V_i + \left(\frac{A_1 + A_n}{2} + \sum_{i=2}^{n-1} A_i \right) * \text{distancia.} \quad (3.3)$$

Os dados do volume serão apresentados em unidade de pixel*espessura, mas o programa está preparado para fornecer estes valores em mm^3 , basta que sejam conhecidas a espessura de cada imagem, o espaçamento entre elas e as dimensões.

4.2) Outra opção que foi necessário implementar foi a possibilidade de guardar a imagem tridimensional do volume, de maneira que se pudesse posteriormente manusear. Esta imagem foi guardada num formato (.sav) que se torna possível visualizar com a sub-rotina XOBJVIEW. Desta forma, poder-se-á avaliar, visualmente, a evolução do volume tumoral.

3.1.2 CENTRO DE MASSA (CM)

No âmbito deste projecto foi ainda desenvolvido um outro programa, com o intuito de calcular o centro de massa (CM) do tumor, de maneira a estudar se existe alguma direcção preferencial de crescimento ou de diminuição do tumor, ao longo do tempo.

A expressão usada para o cálculo do centro de massa, é a proposta por Newton, dada por:

$$\vec{r}_{CM} = \frac{\sum m_i \cdot \vec{r}_i}{\sum m_i}, \quad (3.4)$$

onde m é a massa da partícula i e \vec{r} é o vector posição dessa mesma partícula. Em termos de programa, os resultados deste algoritmo serão fornecidos em unidades de pixel para o X_{CM} , Y_{CM} . E em número de plano em Z_{CM} . Esta apresentação permite uma fácil comparação com as coordenadas das imagens e é facilmente transformada em milímetros, desde que, uma vez mais, se disponha das características da imagem (espessura e distancia entre planos e dimensões dos pixéis).

3.2 VALIDAÇÃO DOS PROGRAMAS COM DADOS REAIS

Após a finalização da sub-rotina para o cálculo do volume, à qual se deu o nome de Volume.pro, foi necessário avaliar o seu desempenho no processamento de dados reais. Com esse objectivo foram utilizadas imagens obtidas no IPOFG de Lisboa de doentes com lesões de diferentes morfologias, dimensões e localizações. Tendo este trabalho resultado de uma primeira colaboração entre dois grupos (serviço de Neuroradiologia do IPOFG e Física

Médica da UAlg), os dados que nos foram cedidos são preliminares, não tendo sido fornecida, na maior parte dos casos, informação completa acerca das imagens. Porém, em futuras colaborações relacionadas com este projecto, será necessário que as imagens a processar, venham acompanhadas das seguintes indicações:

- Idade e sexo do indivíduo;
- Breve informação clínica com indicação clara sobre o tipo de tumor;
- Data da aquisição;
- Escala das imagens (dimensão dos pixéis);
- Resolução (número de pixéis);
- Origem do sistema de eixos (com indicação da posição dos planos sobrepostos a uma imagem de referência);
- Orientação dos planos das imagens;
- Parâmetros de aquisição;
- Espaçamento entre planos;
- Espessura de planos;
- Indicação se foi ou não utilizado um agente de contraste;
- Número de planos onde a lesão é visível.

Relativamente ao formato das imagens, pode adiantar-se que as imagens de que dispomos têm formato digital, dicom (*.dcm*), sendo no entanto permitido pelo programa ler outros formatos, tais como: *bmp, jpeg, jpg, pict, pct, png, tiff, tif, wav, txt, dat*.

3.2.1 PROCEDIMENTOS

Em conformidade e na sequência do que foi anteriormente descrito, durante a execução do programa Volume.pro é necessário cumprir os seguintes passos:

- I.** Seleccionar apenas as imagens cerebrais que contêm o tumor e agrupá-las por ficheiros segundo as diferentes direcções (coronal, transversal e sagital).
- II.** Escolher a direcção para estudo e seleccionar os ficheiros correspondentes.
- III.** Dar as entradas solicitadas.

- IV.** Escolher, manualmente, no plano uma pequena região de interesse no interior do tumor, que é apresentado (ver figura 3.3).

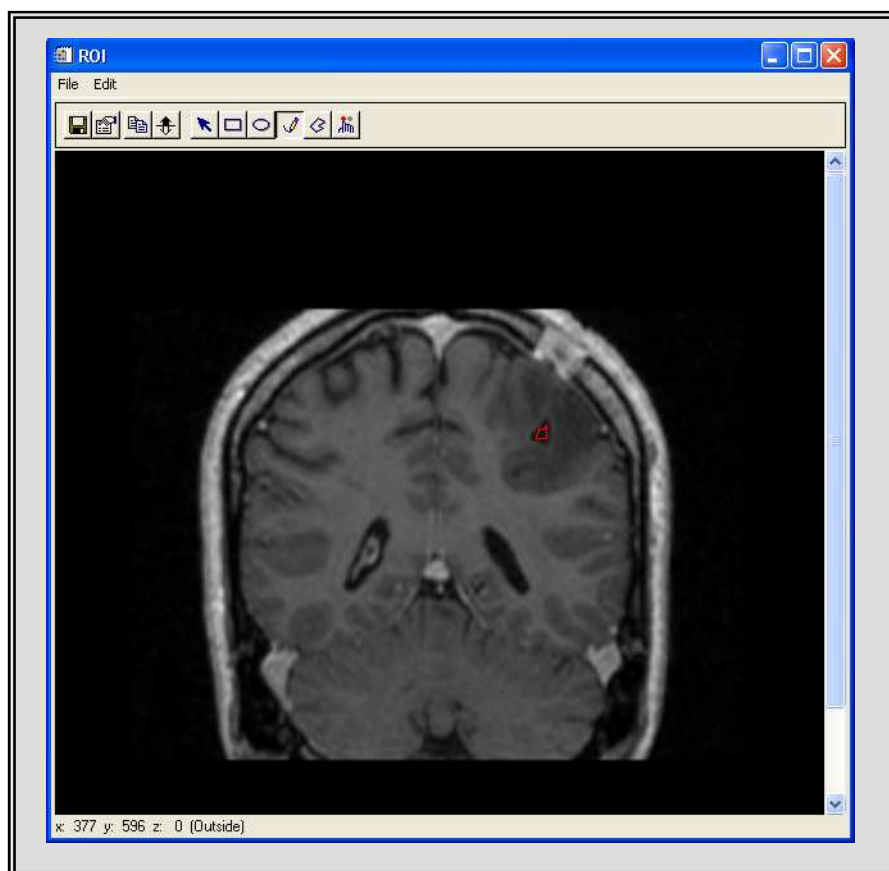


Figura 3.3 – Aspecto da imagem que permite escolher a primeira região de interesse (ROI), assinalada a vermelho.

- IV.** Aceitar ou não, cada uma das imagens apresentadas após o crescimento da ROI. Caso o crescimento seja rejeitado o programa volta à imagem anterior e repete-se o processo.

Após os passos anteriores serem efectuados, para o número de planos escolhidos, é então criada a imagem tridimensional do volume e visualizada através da função XOBJVIEW. Esta imagem apresenta a possibilidade de manuseamento de maneira a ser observada segundo diversas direcções, simplesmente arrastando o “rato”, como está ilustrado na figura 3.4:

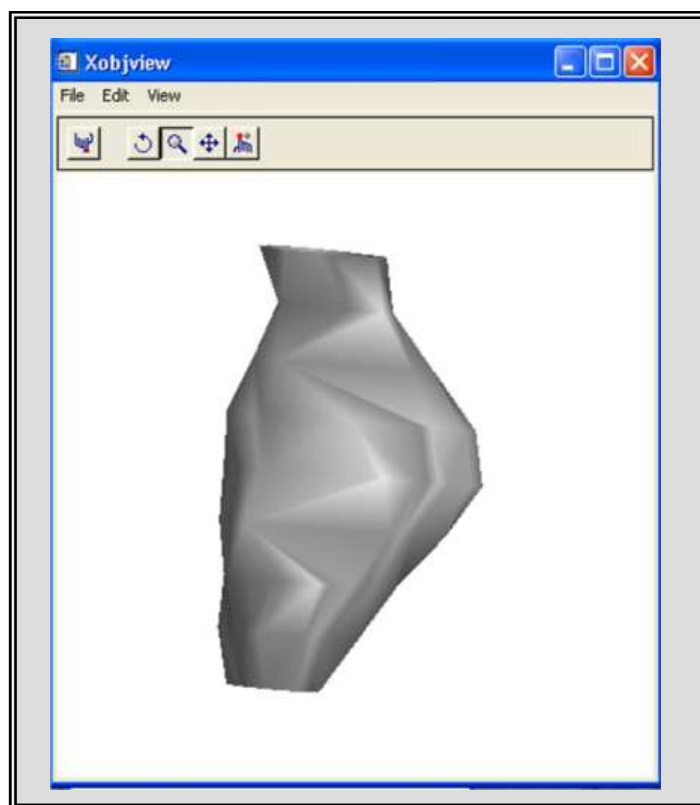


Figura 3.4 – Aparência da representação tridimensional do volume de um tumor.

3.2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste subcapítulo serão apresentados e discutidos todos os testes efectuados, sendo que todos eles foram realizados, não com o intuito de obter resultados em termos clínicos, mas sim, com o objectivo de avaliar a reprodutibilidade dos resultados perante diferentes situações. Em todos os ensaios, para que haja significância estatística, foram efectuados, para cada caso, 20 cálculos independentes. Os dados aos quais tivemos acesso são, como foi já referido, preliminares, daí não possuímos todas as informações de que gostaríamos para todos os casos. De qualquer modo, tentámos, na medida do possível, escolher as imagens adequadas a cada tipo de estudo.

Outro ponto comum a praticamente todos os testes é o facto de processarmos imagens de 256 x 256 pixéis (apenas num deles as imagens possuem 512 x 512 pixéis), efectuarmos um redimensionamento para a escolha da região de interesse para 600 x 600 pixéis,

assumimos que a espessura do plano era a unitária e que a distância entre as imagens era nula. Desta forma, o volume vem dado em pixel^2 por unidade de espessura.

Para termos uma noção do grau de dispersão dos valores do volume em relação à média, estes são apresentados com a indicação do erro associado, o qual foi estimado com base na expressão do desvio padrão:

$$Desvio = \sqrt{\frac{n \sum x^2 - (\sum x)^2}{n^2}}. \quad (3.5)$$

3.2.2.1 CÁLCULO DO ERRO EM FUNÇÃO DA REGIÃO INICIAL ESCOLHIDA PELO UTILIZADOR

O primeiro teste que foi primordial efectuar, está relacionado com o estudo da variabilidade dos resultados em função da região inicial escolhida pelo utilizador.

Para este caso foram processadas 9 imagens de 256 x 256 pixéis, de um individuo do sexo feminino, com dois tumores cerebrais, obtidas segundo a direcção coronal. O programa foi corrido 20 vezes para cada uma, de forma a que se torne possível obter valores médios do volume, estatisticamente relevantes e uma estimativa do erro associado.

Pretende-se com isto, averiguar qual a variação do ROI final, depois do crescimento, com a escolha inicial da região de interesse, ou seja, saber se o facto de se escolher determinada região inicial, poderá ter influência no crescimento dessa mesma região.

Para tal, escolheu-se uma imagem de um plano coronal e efectuaram-se diversas escolhas, nessa mesma imagem, as mais variadas possíveis, obtendo os respectivos ROI's. Com o intuito de ilustrar a forma como se procedeu a este teste, é apresentada a figura 3.5 com algumas regiões de interesse escolhidas e os respectivos crescimentos.

As imagens encontram-se agrupadas duas a duas, sendo que a imagem do lado esquerdo com o contorno a vermelho refere-se à região inicial escolhida pelo utilizador e a imagem do lado direito com a área totalmente preenchida a vermelho diz respeito à zona da lesão considerada após o crescimento.

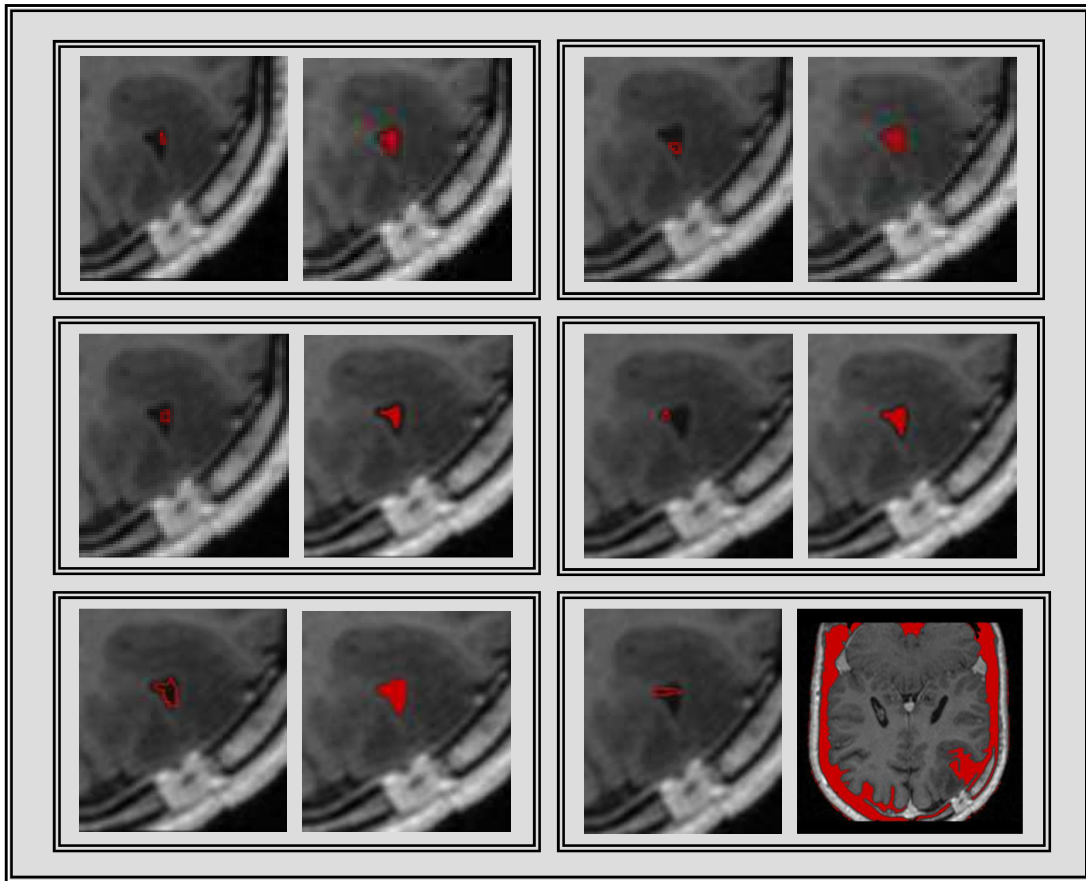


Figura 3.5 – Imagens ilustrativas da dependência do crescimento com a região inicial escolhida.

A simples observação da fig.3.5 mostra a influência que a escolha inicial da região de interesse tem no resultado final, ou seja, embora o crescimento seja automático, com base nos valores dos pixels vizinhos, o resultado final depende da escolha inicial, até porque, como foi anteriormente referido o critério de paragem envolve a escolha de uma razão (ver eq. 3.1) cujo valor foi escolhido empiricamente. Além disso, é ainda de notar, que esta dependência pode apresentar-se menor ou maior, consoante a nitidez da lesão e a geometria dos seus contornos, como se verificará em casos apresentados adiante.

Depois de repetidos todos os passos descritos no subcapítulo anterior, 3.2.1, com vista ao cálculo do volume tumoral, obteve-se as imagens apresentadas na figura 3.6.

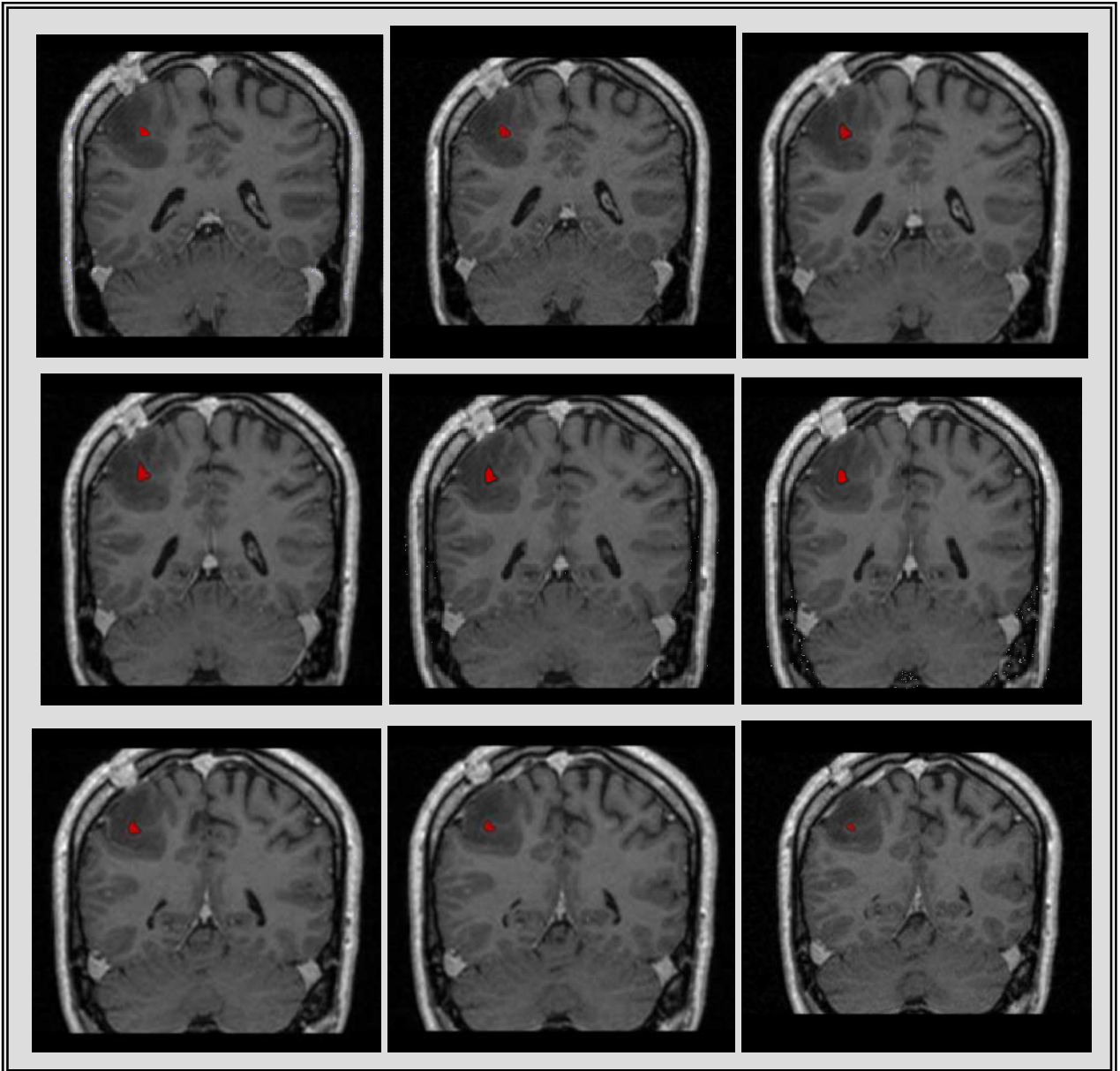


Figura 3.6 – Imagens consideradas na direcção coronal. A área da lesão, após o crescimento da ROI está assinalada a vermelho em cada uma das imagens.

Em relação à figura 3.6, observamos que o método usado para a determinação do volume, aparentemente, parece fiável uma vez, que a área considerada como lesão, a vermelho, parece ser a correcta, adaptando-se aos contornos da lesão.

A fig. 3.7, refere-se à representação tridimensional do volume obtida para este caso clínico, sendo apresentadas imagens referentes a diferentes posições de visualização.

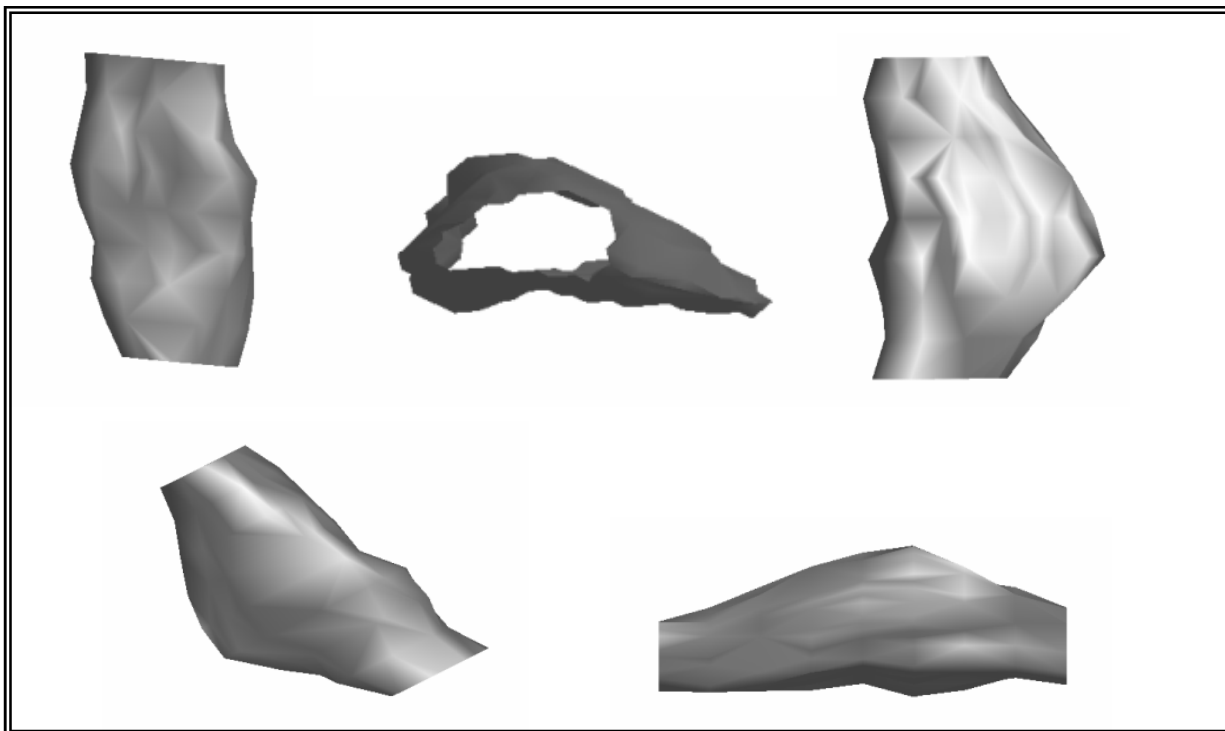


Figura 3.7 – Representação tridimensional do volume obtido na direcção coronal. O mesmo volume está representado segundo várias direcções do espaço e corresponde a uma das linhas apresentadas na tabela 3.1.

Os resultados obtidos em termos de visualização do volume afiguram-se-nos como muito interessantes, a observação da fig. 3.7, permite ter uma percepção excelente dos contornos da lesão, visualizando-se todos os pormenores.

No que respeita aos resultados numéricos é apresentada, a título de exemplo, a tabela 3.1, onde se mostra os valores obtidos para as áreas dos diferentes planos e para o valor do volume total do tumor cerebral nos 20 ensaios independentes.

#	Área Plano (pixel ²)									Volume (pixel ² *esp)
	Plano 1	Plano 2	Plano 3	Plano 4	Plano 5	Plano 6	Plano 7	Plano 8	Plano 9	
1	17.7	24.3	19.8	22.8	26.5	29.1	28.9	20.6	10.6	189.6
2	17.7	26.0	26.1	40.7	36.5	21.4	31.8	23.1	7.6	221.4
3	17.7	24.3	24.2	37.0	45.1	35.1	34.8	24.6	7.6	221.4
4	17.7	15.3	18.8	35.1	36.5	36.0	23.1	16.9	11.4	199.8
5	17.7	30.8	18.8	40.7	45.1	28.5	34.8	23.1	11.4	239.9
6	17.7	15.3	36.4	33.2	47.4	31.6	32.7	23.1	10.6	237.4
7	17.7	20.2	24.2	33.2	40.1	29.1	30.1	19.3	11.4	214.5
8	17.7	18.4	27.4	42.1	40.1	27.8	23.1	27.9	13.0	226.1
9	17.7	16.5	25.1	40.7	23.4	28.5	18.0	19.3	10.6	189.1
10	17.7	20.8	36.4	34.0	39.3	32.3	28.9	16.9	8.3	224.9
11	17.7	20.8	27.4	23.7	26.5	20.2	32.7	14.2	9.3	182.2
12	17.7	30.8	19.8	28.4	36.5	38.5	26.7	17.1	11.4	215.8
13	17.7	18.9	27.4	40.7	37.9	38.5	26.7	17.1	11.4	225.3
14	17.7	14.1	39.3	40.7	39.3	38.5	26.7	15.7	9.3	231.2
15	17.7	18.4	25.1	48.4	45.1	24.8	18.7	16.9	9.3	214.4
16	17.7	15.3	39.3	36.1	43.6	30.0	26.7	20.6	10.6	229.3
17	17.7	23.2	29.5	28.4	40.1	32.3	21.0	15.7	8.3	206.5
18	17.7	23.2	27.4	33.2	28.0	42.2	23.1	15.3	11.4	210.7
19	17.7	15.3	36.4	28.4	36.5	31.6	30.1	17.1	13.7	215.1
20	17.7	34.2	36.4	42.1	28.0	28.5	28.9	16.9	11.4	233.3
Media	17.7	21.3	28.3	35.5	37.1	31.2	27.4	19.1	10.4	216.4
Desvio padrão	0.0	5.5	6.5	6.4	6.8	5.5	4.7	3.5	1.6	15.4

Tabela 3. 1 –Dados obtidos para 9 planos coronais de um mesmo tumor e reproduzidos 20 vezes.

Dos registos anteriores, obteve-se o valor médio para o volume de:

$$2,2 \times 10^{+2} \pm 0,2 \times 10^{+2} \text{ (pixel}^2 \text{ * espessura)}.$$

Este resultado mostra que, embora o cálculo do volume não seja totalmente independente da região escolhida, o erro associado à escolha inicial é de cerca de 9%, o que nos parece um valor aceitável, principalmente, devido ao facto de os ensaios terem sido realizados de forma completamente independente. Em situações práticas e em face deste resultado, sugere-se que para o cálculo do volume sejam desenhadas várias ROI's iniciais e escolhida aquela cujo resultado final se adapte melhor aos contornos da lesão. Com este procedimento, garante-se que se minimiza este erro.

3.2.2.2 ESTUDO DO VOLUME EM FUNÇÃO DO PLANO ESCOLHIDO

O objectivo deste estudo é averiguar se existirão direcções para as quais os valores de volume apresentem menores erros e se estes são dependentes da orientação segundo a qual o volume é calculado. Como dispomos de dados de 3 indivíduos, o teste será realizado para cada um deles, em separado.

CASO 1:

Neste primeiro caso foram processadas imagens do mesmo indivíduo do ponto anterior, mas obtidas segundo as 3 direcções do espaço: coronal, transversal e sagital. Visto que, no ponto anterior foram apresentados os resultados para a direcção coronal, de seguida serão apresentados para as outras duas direcções.

As imagens são de 256 x 256 pixéis e considerámos para o cálculo do volume em todas as direcções os planos espaçados de 0 mm e com 1,0 mm de espessura.

➤ TRANSVERSAL

Foram seleccionados os 11 planos transversais correspondentes à zona da lesão e para cada um deles escolheu-se a região de interesse, obtendo-se as imagens da figura 3.8.

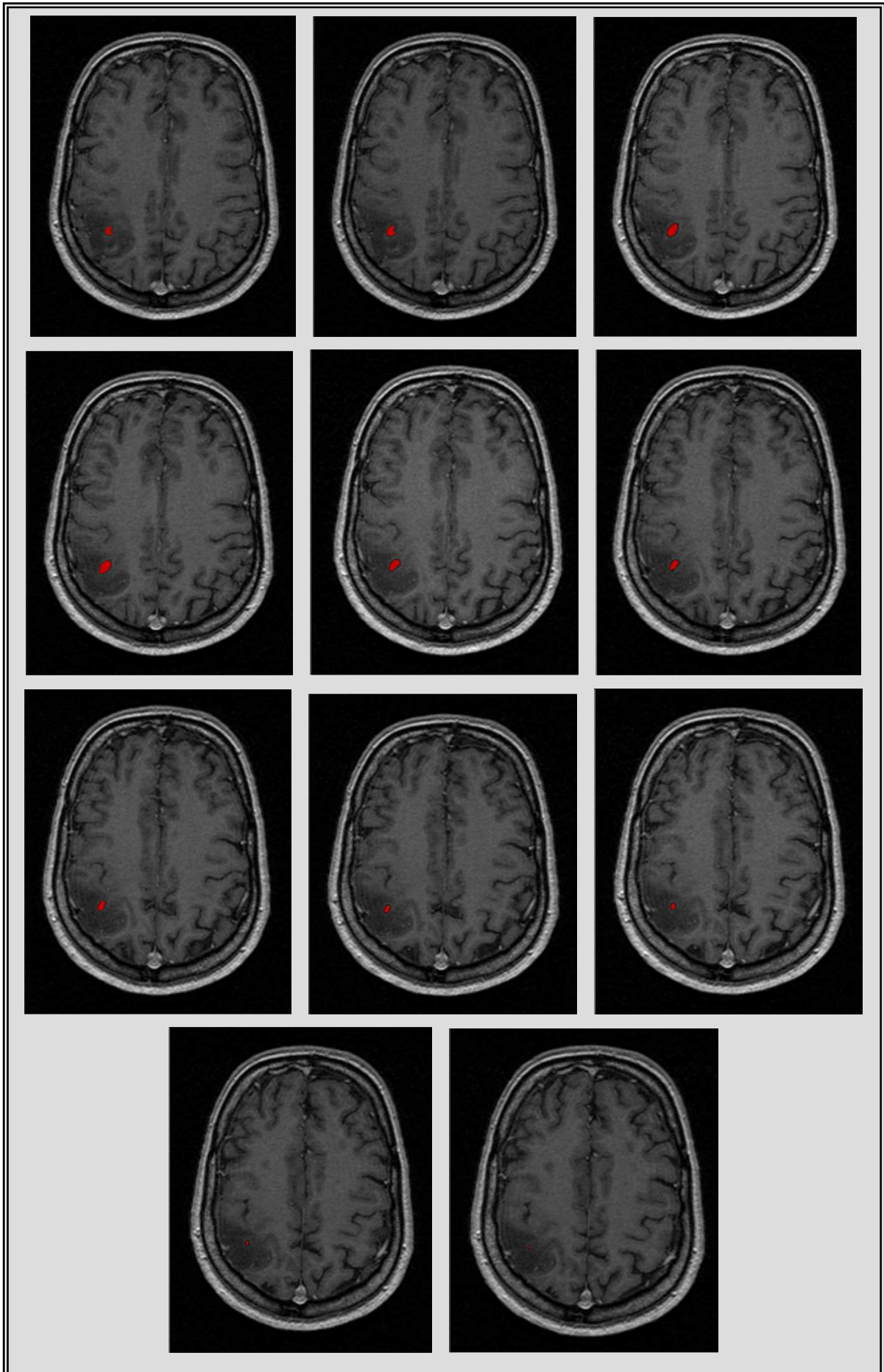


Figura 3.8 – Imagens consideradas na direcção transversal. A área da lesão, após o crescimento da ROI está assinalada a vermelho em cada uma das imagens.

Em termos de volume, a sua representação tridimensional está apresentada na fig. 3.9. As imagens apresentadas nesta figura são referentes ao mesmo volume, mas observadas sob diversos ângulos.

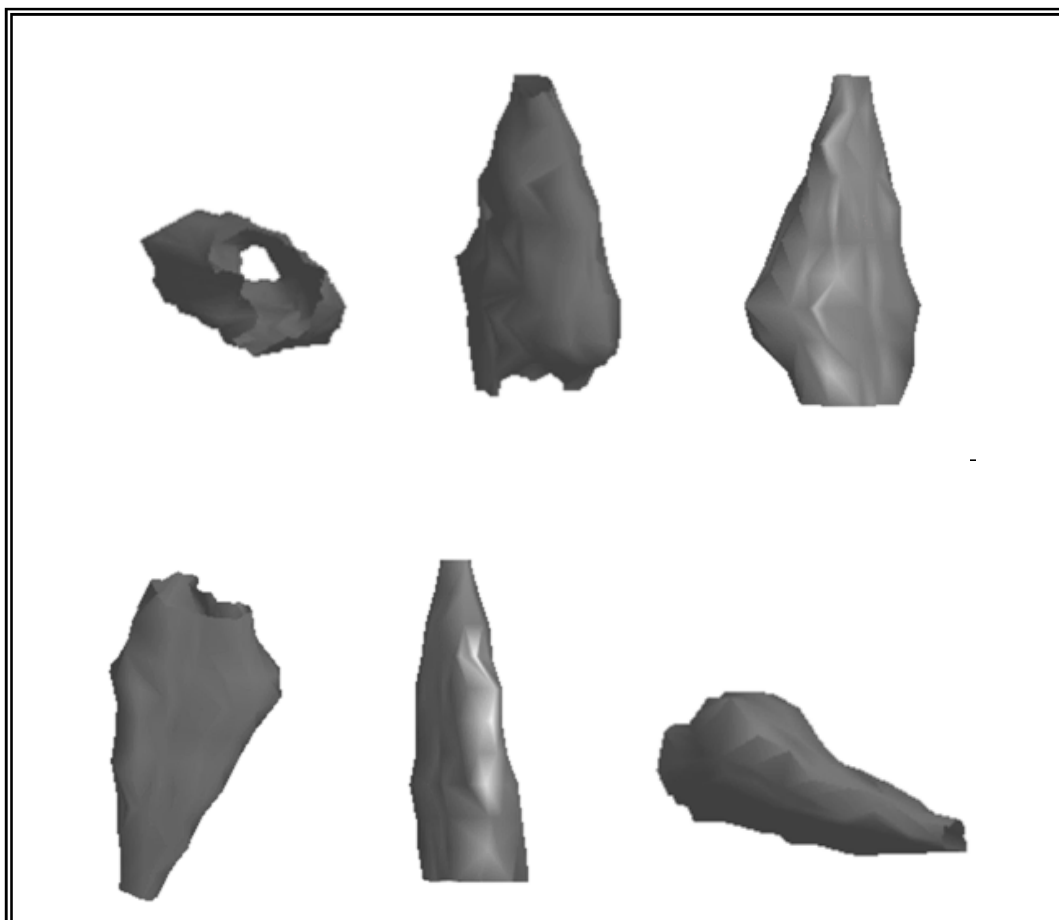


Figura 3.9 – Representação tridimensional do volume obtido na direção transversal. O mesmo volume está representado segundo várias direções do espaço e corresponde a uma dos 20 ensaios realizados.

O volume para o plano transversal é dado por:

$$2,5 \times 10^{+2} \pm 0,2 \times 10^{+2} \text{ (pixel}^2 \text{ * espessura)}.$$

Tal como para a direção coronal, o erro continua a apresentar valores semelhantes, mais precisamente 8%, e o valor médio do volume tem uma variação de cerca de 12% (tendo como referencia o valor máximo obtido).

➤ SAGITAL

No que diz respeito à direção sagital, foram processados 8 planos, do mesmo indivíduo e obtiveram-se as imagens representadas na fig. 3.10, depois de seleccionadas as regiões de interesse.

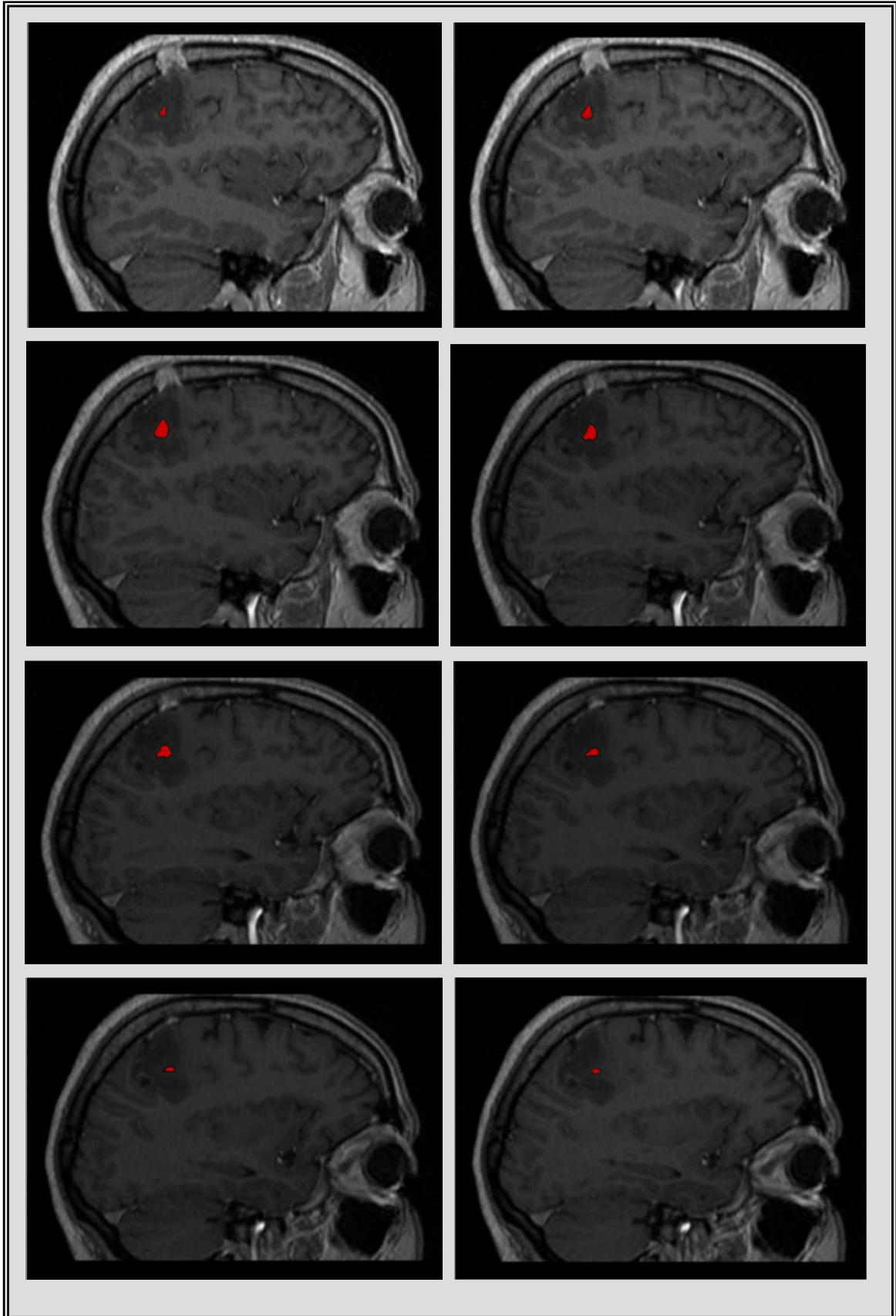


Figura 3.10 – Imagens consideradas na direcção sagital. Em cada uma das imagens, a área da lesão, após o crescimento da ROI está assinalada a vermelho.

Depois de agrupadas as regiões de interesse respeitantes ao tumor, obteve-se a representação tridimensional para o volume, apresentada na fig. 3.11.

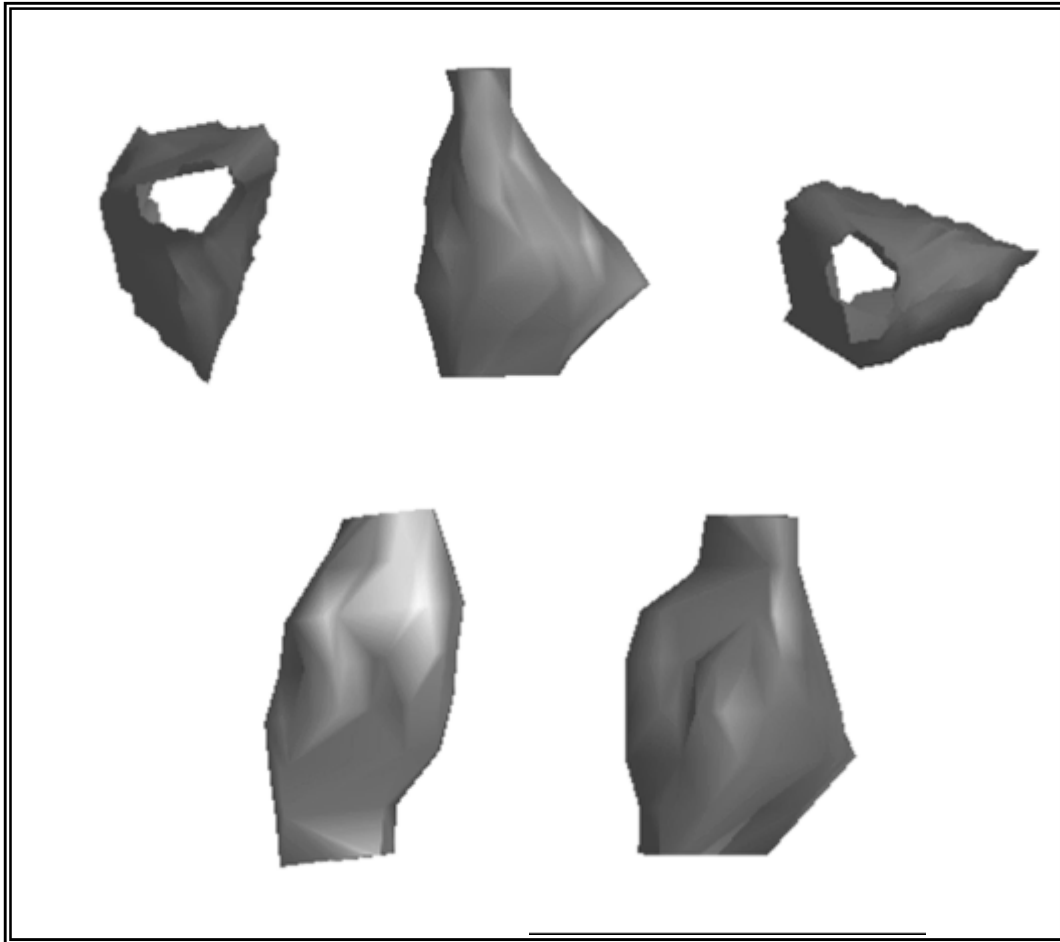


Figura 3.11 – Volume obtido na direcção sagital.

O volume para o plano sagital é então dado por:

$$1,8 \times 10^{+2} \pm 0,2 \times 10^{+2} \text{ (pixel}^2 \text{ * esp).}$$

Neste caso, o valor do erro associado é de 11%. E a variação do valor do volume relativamente às restantes direcções é de 16% quando comparada com os planos coronais e de 28% quando comparada com os planos transversais (em ambos os casos ao valor máximo foi associado 100%).

A tabela 3.2 apresenta os diferentes valores de volume e respectivos erros obtidos nas 3 direcções do espaço: coronal, transversal e sagital de um mesmo indivíduo.

	CORTE	VOLUME (pixel² * esp)	ERRO
CASO 1	CORONAL	$2,2 \times 10^{+2}$	$0,2 \times 10^{+2}$
	TRANSVERSAL	$2,5 \times 10^{+2}$	$0,2 \times 10^{+2}$
	SAGITAL	$1,8 \times 10^{+2}$	$0,2 \times 10^{+2}$
	MÉDIA	$2,2 \times 10^{+2}$	$0,2 \times 10^{+2}$

Tabela 3.2 – Valores do volume obtido para as 3 direcções do espaço.

A observação da tabela 3.2 mostra que o cálculo do volume depende da direcção dos planos escolhidos, embora as diferenças obtidas estejam próximas da margem de erro, que é para todos eles, o mesmo: $0,2 \times 10^{+2}$ (pixel²*esp). Esta diferença deve-se, quanto a nós, fundamentalmente, ao facto do número de imagens em cada direcção ser diferente. De facto, a geometria do tumor é, neste caso, tal que a sua maior dimensão ocorre na direcção perpendicular aos planos transversais sugerindo-se que deve ser esta a escolhida para realizar o cálculo do volume, uma vez que apresenta melhor informação.

CASO 2:

O caso apresentado de seguida, refere-se ao mesmo individuo do ponto 3.2.2.2, mas respeitante a outra lesão. Foram processadas 7 imagens para o plano coronal e transversal e 6 imagens para o sagital. A título ilustrativo é apresentada uma imagem do ROI escolhido para cada direcção do espaço, no entanto foram efectuadas os mesmos 20 ensaios para cada uma.

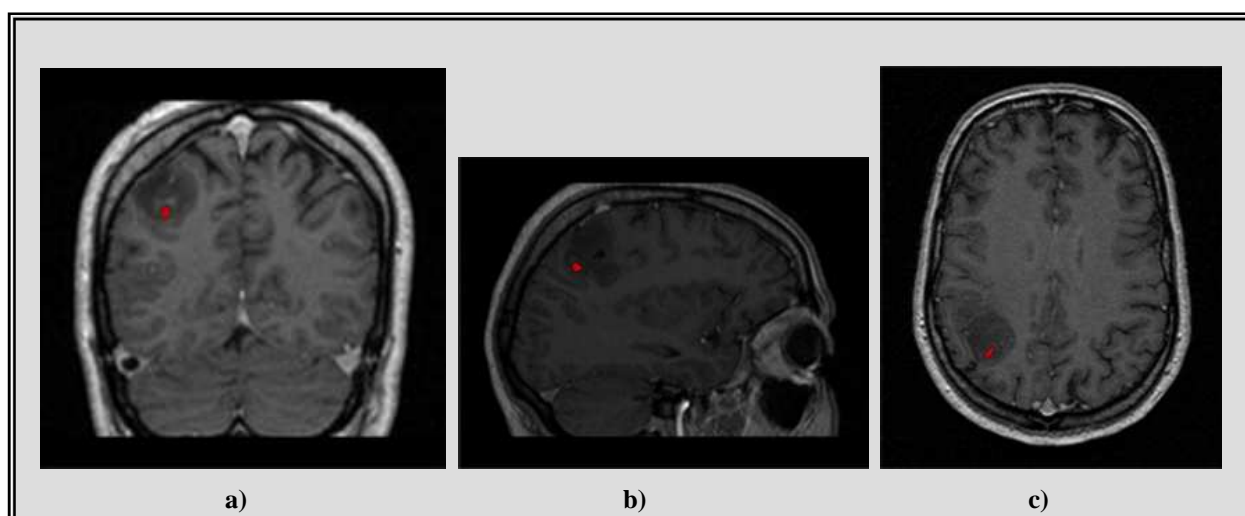


Figura 3.12 – Em cada imagem a zona da lesão é apresentada a vermelho e referem-se aos planos: a) coronal; b) sagital e c) transversal.

Na figura 3.13 são apresentadas 3 imagens respeitantes ao volume obtido para cada um dos planos.

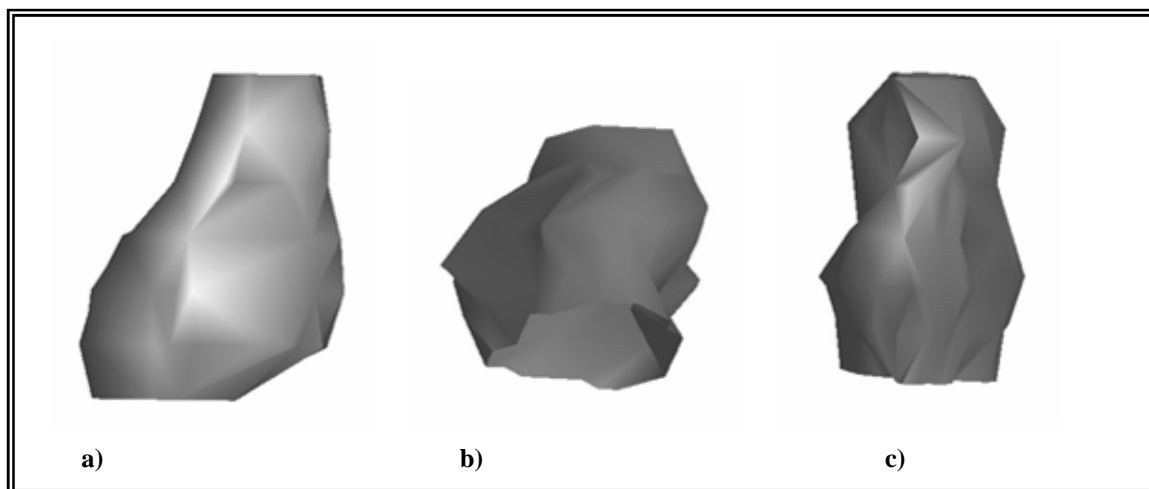


Figura 3.13 – Representação tridimensional do volume obtido com planos: a) coronais; b) sagitais e c) transversal.

Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 3.3.

	CORTE	VOLUME (pixel² * esp)	ERRO
CASO 2	CORONAL	$7,7 \times 10^{+1}$	$0,7 \times 10^{+1}$
	TRANSVERSAL	$8,6 \times 10^{+1}$	$1,1 \times 10^{+1}$
	SAGITAL	$7,3 \times 10^{+1}$	$0,9 \times 10^{+1}$
	MÉDIA	$7,9 \times 10^{+1}$	$0,9 \times 10^{+1}$

Tabela 3.3 – Valores do volume obtido para as 3 direcções do espaço.

Neste caso, pode concluir-se que os erros variaram entre 9% e 13%, enquanto que as variações percentuais entre os valores de volume correspondem a um intervalo entre 5% e 15%. Mais uma vez, o valor mínimo ocorreu para a direcção para a qual possuíamos um maior número de planos e os erros associados ao seu cálculo são da mesma ordem de grandeza que as variações encontradas para cada uma das direcções.

CASO 3:

As imagens apresentadas, neste caso, dizem respeito a um individuo do sexo feminino. Foram processados na direcção coronal 12 planos, na direcção sagital 10 planos e na direcção transversal 16 planos.

Similarmente ao que tem vindo a ser feito, na figura 3.14 são apresentadas as imagens, a título ilustrativo, das regiões de interesse seleccionadas em cada plano.

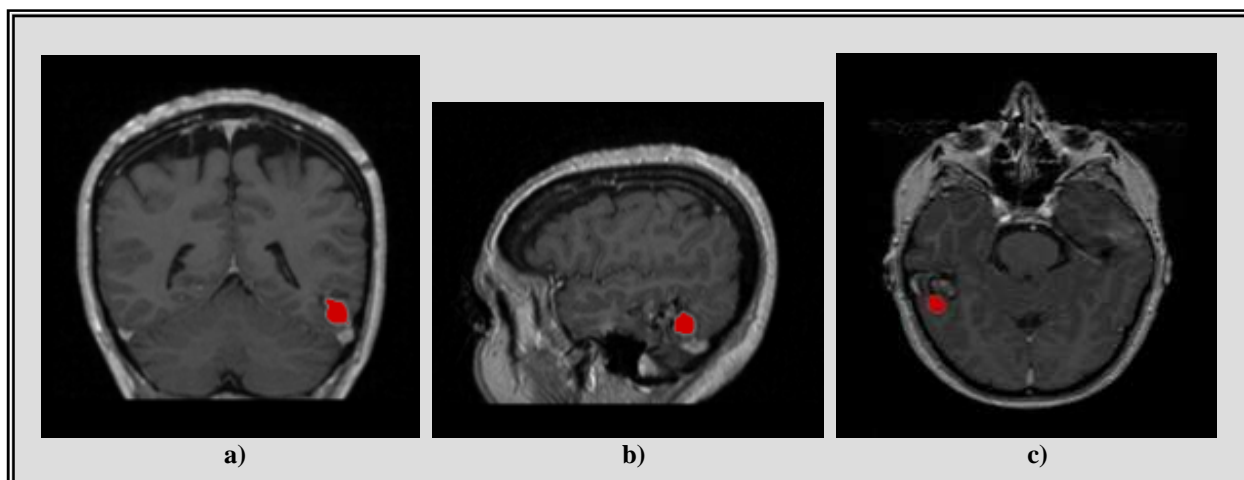


Figura 3.14 – Região de interesse, a vermelho, num plano: **a)** coronal; **b)** sagital e **c)** transversal.

Em termos de representação tridimensional do volume obtido para cada um dos planos, é apresentada a figura 3.15.

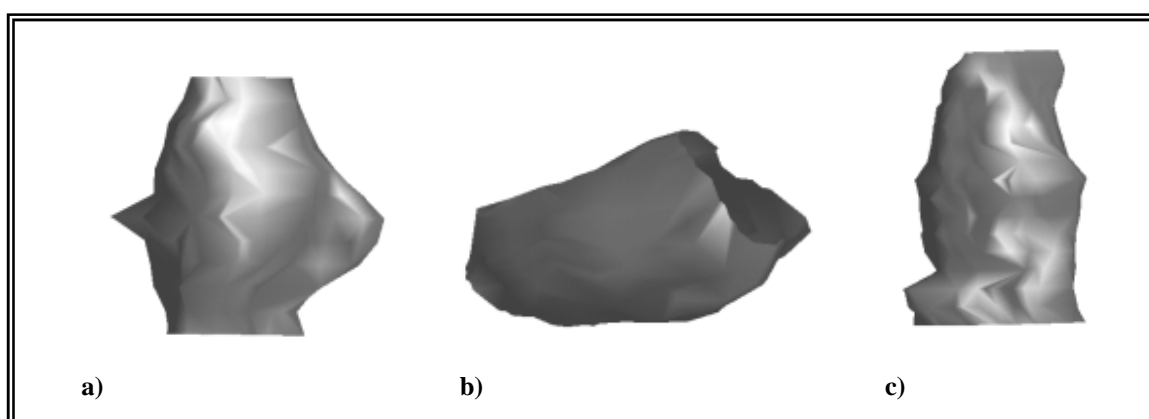


Figura 3.15 – Representação tridimensional do volume obtido num plano: **a)** coronal; **b)** sagital e **c)** transversal.

A tabela 3.4 refere-se aos valores numéricos obtidos para este caso nas diferentes direcções do espaço.

	CORTE	VOLUME (pixel² * esp)	ERRO
CASO 3	CORONAL	$7,1 \times 10^{+2}$	$0,5 \times 10^{+2}$
	TRANSVERSAL	$9,8 \times 10^{+2}$	$0,6 \times 10^{+2}$
	SAGITAL	$6,4 \times 10^{+2}$	$0,3 \times 10^{+2}$
	MÉDIA	$7,8 \times 10^{+2}$	$0,5 \times 10^{+2}$

Tabela 3.4 – Volume obtido para as 3 direcções do espaço.

Para uma melhor análise dos resultados, é apresentada a tabela 3.5, com os resultados obtidos para os diferentes casos:

	Nº DE CORTES	CORTE	VOLUME (pixel ² * esp)	ERRO %
CASO 1	9	CORONAL	$2,2 \times 10^{+2} \pm 0,2 \times 10^{+2}$	9
	11	TRANSVERSAL	$2,5 \times 10^{+2} \pm 0,2 \times 10^{+2}$	8
	8	SAGITAL	$1,8 \times 10^{+2} \pm 0,2 \times 10^{+2}$	11
CASO 2	7	CORONAL	$7,7 \times 10^{+1} \pm 0,7 \times 10^{+1}$	9
	7	TRANSVERSAL	$8,6 \times 10^{+1} \pm 1,1 \times 10^{+1}$	13
	6	SAGITAL	$7,3 \times 10^{+1} \pm 0,9 \times 10^{+1}$	12
CASO 3	12	CORONAL	$7,1 \times 10^{+2} \pm 0,5 \times 10^{+2}$	7
	16	TRANSVERSAL	$9,8 \times 10^{+2} \pm 0,6 \times 10^{+2}$	6
	10	SAGITAL	$6,4 \times 10^{+2} \pm 0,3 \times 10^{+2}$	5

Tabela 3.5 - Dados referentes aos vários casos processados.

Antes de mais, se nos detivermos nos erros percentuais facilmente se verifica que quanto maior a lesão, menor o erro percentual, como seria de esperar. Estes erros devem-se, fundamentalmente, a variações no cálculo das áreas e, quanto maior o número de planos considerados, menor será o erro estatístico.

Assim, é sugerido que, sempre que possível, se calcule o volume do tumor usando planos em todas as direcções; porém, se tal não for exequível, que se opte por aquela que corresponde à sua maior dimensão. Porém, nesta discussão há que atender-se a outro ponto relacionado com a geometria da lesão. Se esta se ramificar, será mais fácil obter bons resultados em planos em que não haja divisão da lesão em duas ou mais porções. A este respeito poder-se-á consultar o trabalho [7]. E, por fim, os resultados serão melhores quando os contornos da lesão são bem delineados, como, aliás, se verificará em casos apresentados adiante.

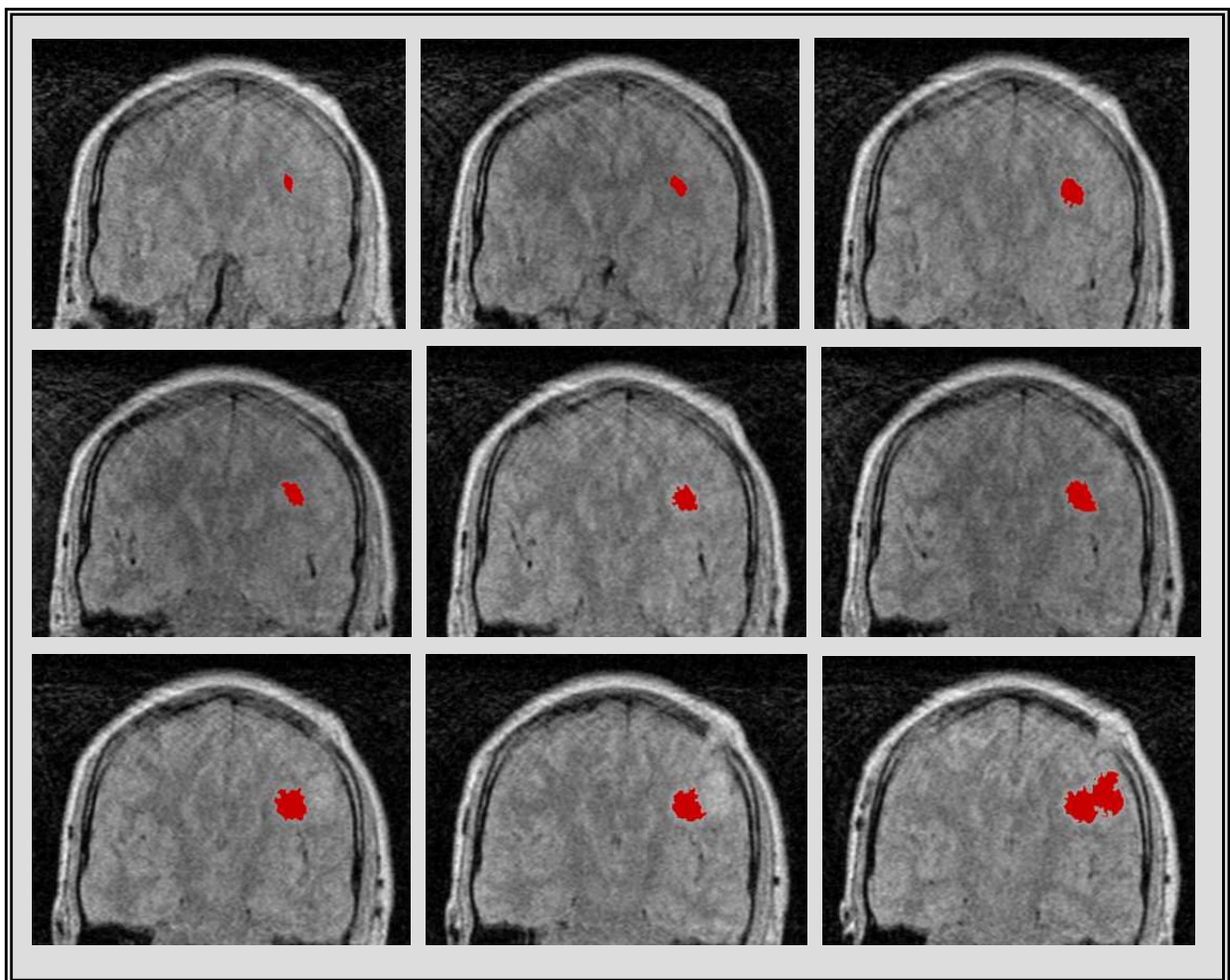
Finalmente, pela observação dos resultados apresentados pode concluir-se que, embora o ROI final não seja totalmente independente da localização da escolha inicial, os erros estatísticos associados são na ordem de 10%. Seja como for, a nossa experiência

indica-nos que se deve tentar escolher a região inicial o mais coincidente possível com a lesão, para que, desta forma, o crescimento coincida o mais possível com os limites da lesão.

3.2.2.3 CÁLCULO DO ERRO EM FUNÇÃO DO ESPAÇAMENTO ENTRE PLANOS NA REGIÃO DO TUMOR

A realização deste teste visa estimar o erro associado ao espaçamento entre imagens na zona do tumor.

Para este caso, são processados 13 planos de um indivíduo do sexo masculino, obtidos segundo a direcção coronal e com uso de contraste (*gadolinium*). Os resultados do crescimento das ROI's para os diferentes planos estão ilustrados na figura 3.16.



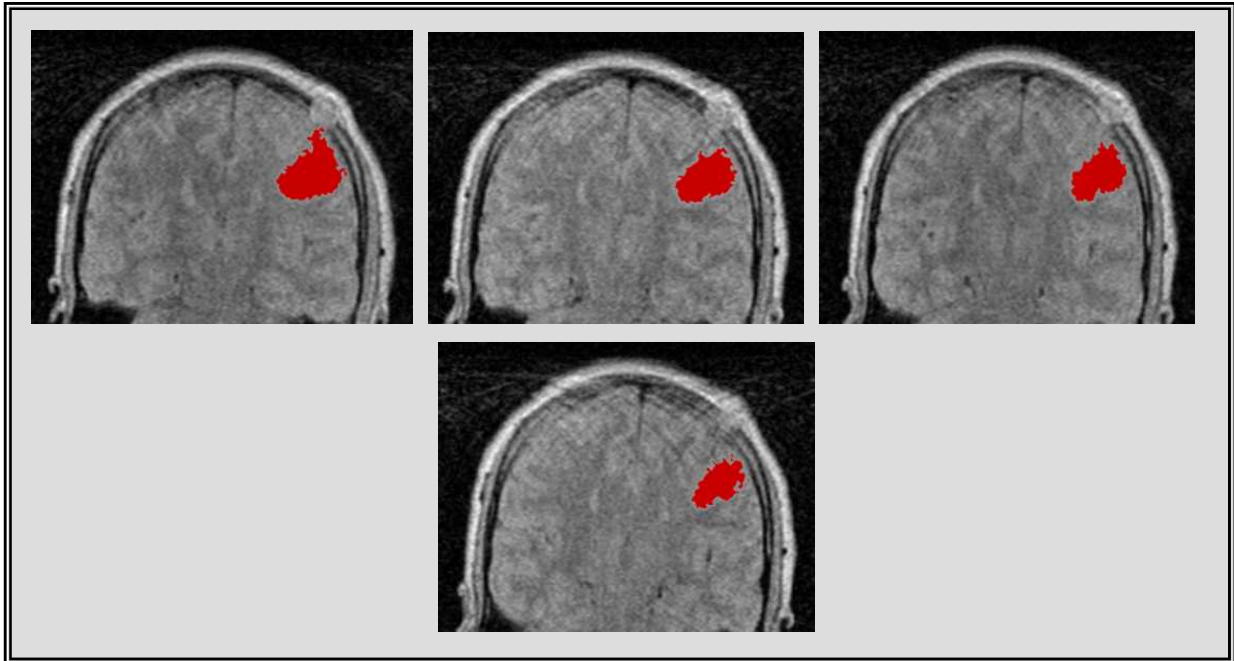


Figura 3.16 – Regiões de interesse consideradas na direcção coronal em função do espaçamento.

O primeiro ponto a considerar neste caso é que se trata de um exame com alguns artefactos de movimento e uma lesão cujos contornos são muito irregulares.

A representação tridimensional do volume referente ao agrupamento das regiões de interesse escolhidas, mostrada na figura 3.17, revela precisamente esta questão, uma vez que apresentam um aspecto muito pouco apelativo resultante de uma lesão com contornos pouco suaves. No futuro, com o objectivo de obviar este problema pretendemos introduzir na sub-rotina de visualização destes volumes a possibilidade de suavizar os seus limites, através de técnicas de alisamento de superfícies.

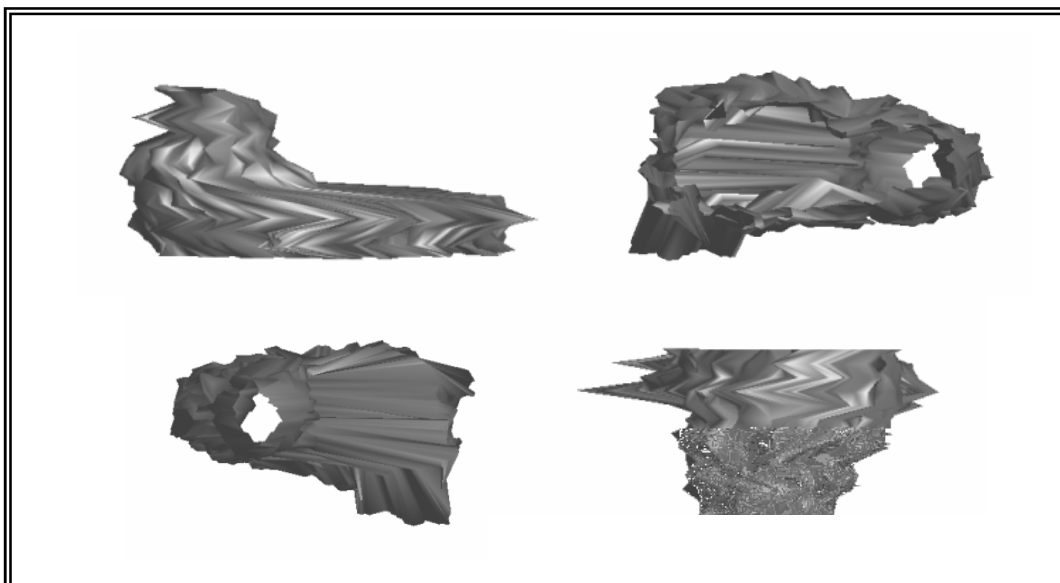


Figura 3.17 – Representação tridimensional do volume em função do espaçamento entre os planos.

O volume registado, para este caso foi de:

$$3,4 \times 10^{+3} \pm 0,4 \times 10^{+3} \text{ (pixel}^2 \text{ * esp).}$$

O valor deste volume é notoriamente superior aos anteriores o que, aliás, era perceptível através da observação da figura 3.18. Saliente-se que o erro percentual continua, a apresentar valores semelhantes aos anteriores, sendo de 12%.

O passo seguinte foi retirar imagens, alternadamente, ao conjunto anterior de planos, tendo sido processados apenas 7 planos. A espessura dos planos manteve-se, 1,0 mm, mas o espaçamento entre planos alterou para o dobro.

O valor obtido para o volume nestas circunstâncias foi de:

$$3,6 \times 10^{+3} \pm 0,4 \times 10^{+3} \text{ (pixel}^2 \text{ * esp).}$$

Verifica-se que houve um pequeno aumento no valor do volume, quando se diminui o número de planos, mas que não é significativo – cerca de 5%.

NÚMERO DE PLANOS	ESPAÇAMENTO ENTRE PLANOS(mm)	VOLUME (pixel ² * esp)	ERRO %
13	1	$3,4 \times 10^{+3} \pm 0,4 \times 10^{+3}$	12
7	2	$3,6 \times 10^{+3} \pm 0,4 \times 10^{+3}$	11

Tabela 3.6 – Resultados obtidos em função do espaçamento entre imagens.

Através da tabela 3.6, pode-se verificar que o cálculo do volume é independente do espaçamento entre as imagens, uma vez que os valores calculados se encontram dentro da estimativa de erro. É claro que, neste ponto, o espaçamento entre planos tem que ser adequado à situação, sendo imprescindível que o número de planos seja suficiente para varrer toda a lesão. Porém, é curioso que a variação no cálculo do volume seja tão reduzida, sendo, possivelmente justificada por uma considerável variabilidade no cálculo das áreas de cada plano. Estes resultados revelam, além disso, que a equação 3.3, apesar de muito simples, é adequada aos nossos propósitos, como, aliás, já tinha sido avaliado com o uso de fantasmas em [7].

3.2.2.4 EXEQUIBILIDADE DO PROGRAMA PARA DIFERENTES PONDERAÇÕES DAS IMAGENS

Este foi um teste inerente aos pontos anteriores, uma vez que os planos processados foram adquiridos com diferentes ponderações. Neste ponto, porém, realizar-se-á um estudo sistemático utilizando imagens de um mesmo doente, com diferentes ponderações.

Os planos processados referem-se a um indivíduo do sexo feminino, adquiridos segundo a direcção transversal e com uma escala de 512×512 pixéis.

Na figura 3.18 é apresentado apenas um plano, a título ilustrativo, dos 5 processados, para cada ponderação (a) T₂, b) Densidade Protónica (DP), c) T₁ e d) T₁ com contraste (*gadolinium*)), num total de 4 diferentes.

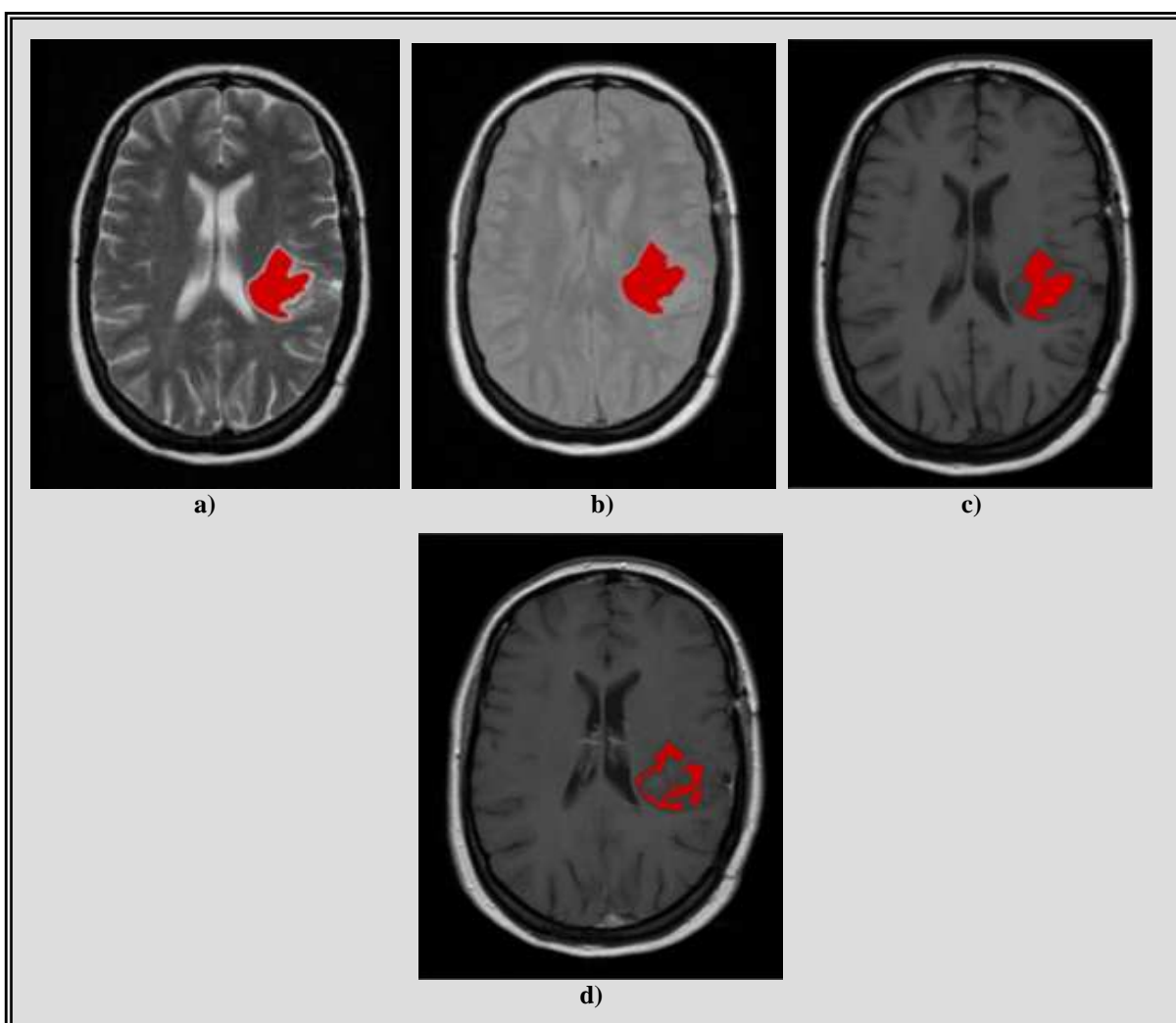


Figura 3.18 – Regiões de interesse consideradas para um mesmo plano transversal mas adquirido com diferentes ponderações, a) T₂, b) DP, c) T₁ e d) T₁ com contraste (*gadolinium*).

Em termos da representação tridimensional do volume, só foi possível obtê-la para as duas primeiras situações, a) e b), porque nos seguintes a escolha da região de interesse gerava sempre erro. Então, na figura 3.19 são representados os volumes para as ponderações T_2 e densidade protónica, respectivamente.

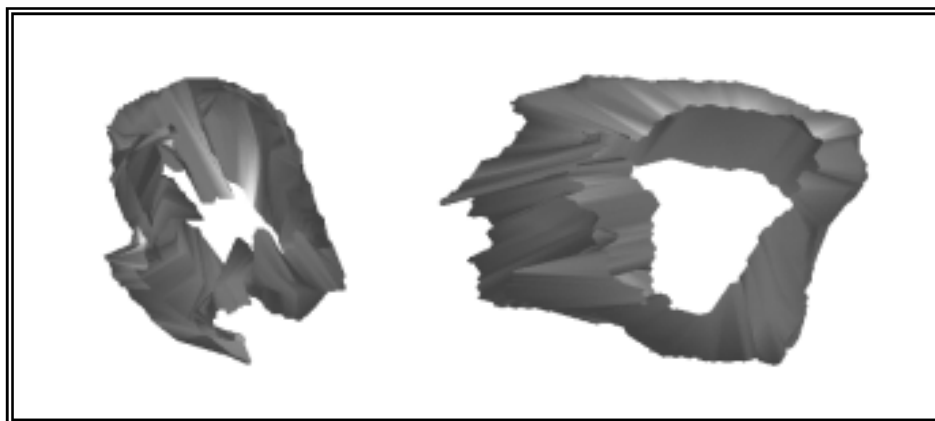


Figura 3.19 – Representação tridimensional do volume obtido em função da ponderação do plano, para as 2 primeiras situações da fig. 3.18.

Quanto aos valores numéricos obtidos para o volume, os mesmos são apresentados na tabela 3.7.

PONDERAÇÃO	VOLUME ($\text{pixel}^2 * \text{esp}$)	ERRO %
T_2	$10,3 \times 10^{+3} \pm 0,2 \times 10^{+3}$	2
DP	$8,3 \times 10^{+3} \pm 0,4 \times 10^{+3}$	5

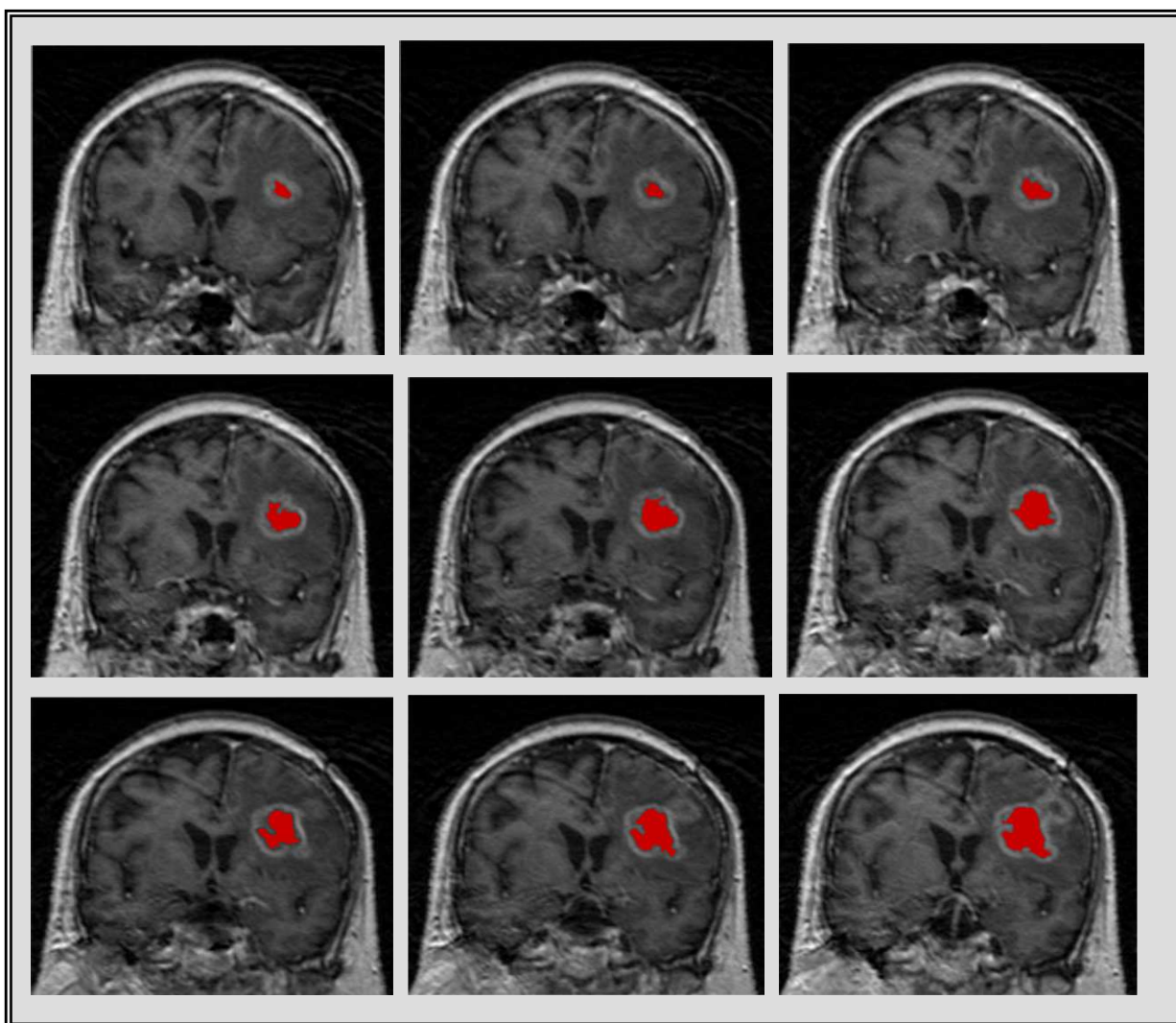
Tabela 3.7 – Resultados obtidos para o volume em função da ponderação das imagens.

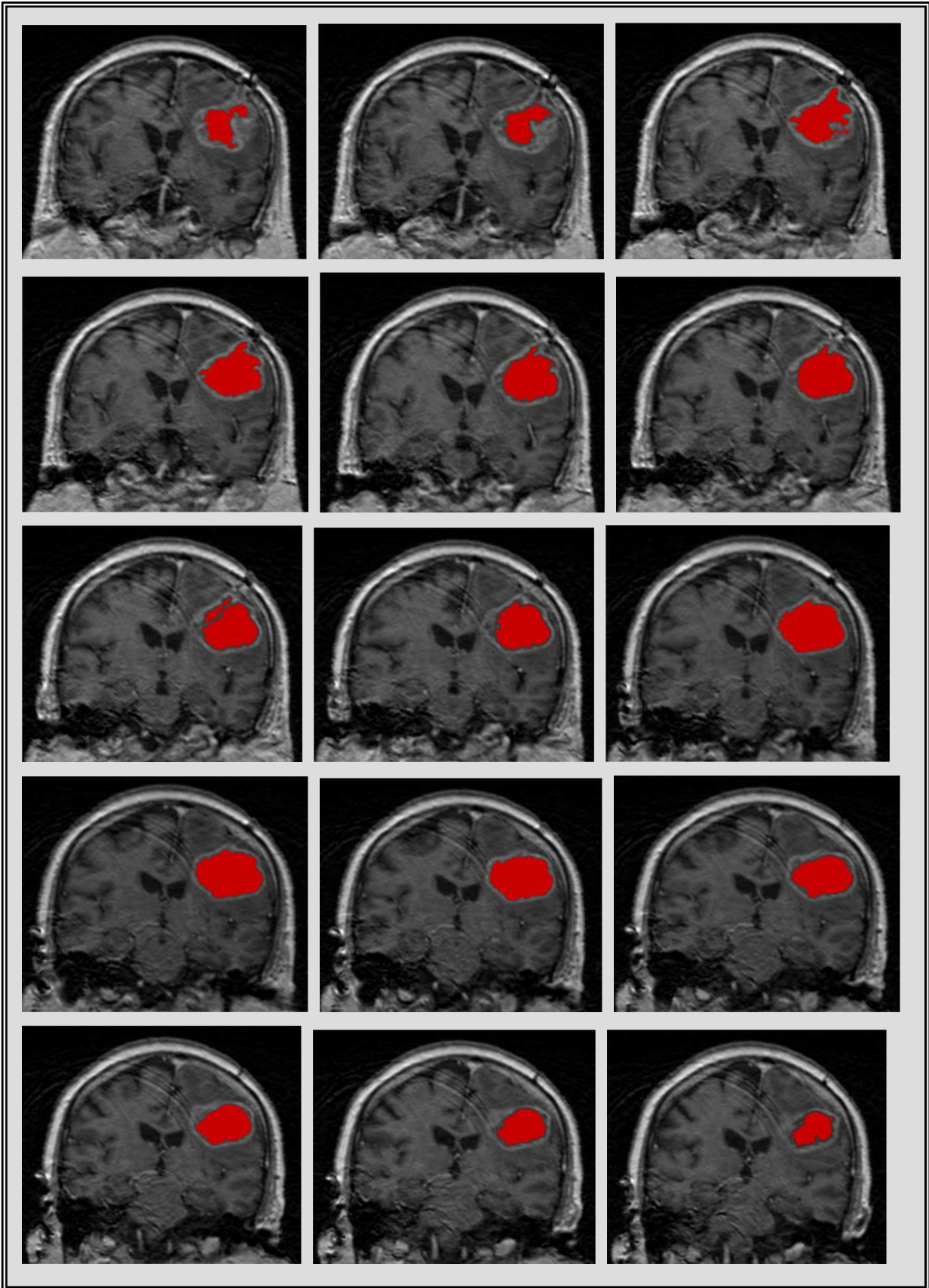
Ao realizarmos este teste obtivemos duas elações possíveis acerca dos resultados encontrados. Nos casos em que se torna possível o cálculo do volume, verifica-se que o valor do volume é dependente da ponderação com que o plano foi adquirido embora a variação do volume seja apenas ligeiramente superior às variações encontradas noutros testes (ver tabela 3.7). A outra elação prende-se com o facto de, tal como pensávamos, a ponderação do plano deve ser adequada à lesão em estudo, permitindo, assim, a execução do programa, o que não acontece nas situações ponderadas em T_1 e em T_1 com contraste (*gadolinium*), apresentadas na figura 3.18, em que o crescimento da região de interesse gera erro, extravasando a região da lesão, ou não considerando toda a região.

3.2.2.5 EVOLUÇÃO TEMPORAL DO TUMOR

Neste ponto, pretende-se ilustrar a importância que poderá ter, no futuro, o cálculo do centro de massa e a possibilidade de comparar os volumes calculados, na avaliação da evolução do tumor.

Os dados referentes a este caso, dizem respeito ao paciente processado no ponto 3.2.2.3, mas foram registados numa 2ª fase com um intervalo de 3 meses. Pela simples observação das imagens bidimensionais a área abrangida pelo tumor parece ter aumentado durante este período, daí o facto de possuímos 28 planos do mesmo tumor. Considera-se que os planos adquiridos têm um espaçamento de 0 mm e espessura de 1,0 mm e as ROI's obtidas nas diferentes imagens bidimensionais estão representadas na figura 3.20.





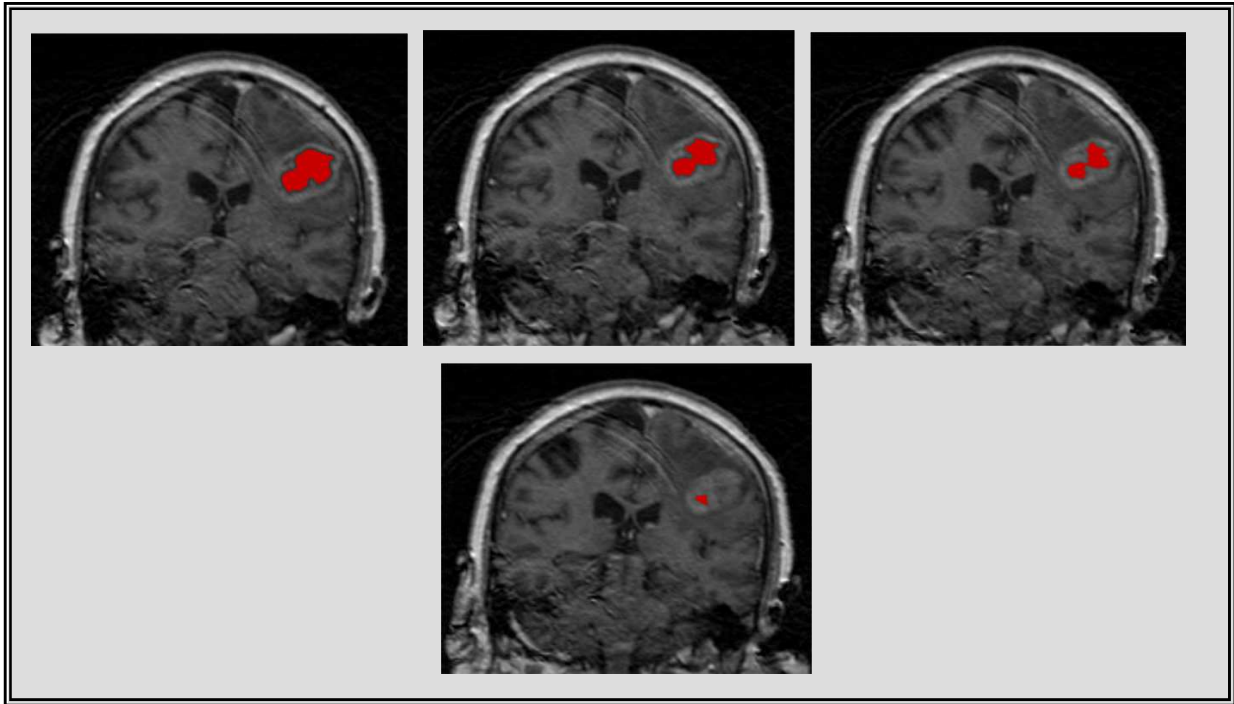


Figura 3.20 – Imagens dos ROI's seleccionados em cada plano da direcção coronal.

A imagem do respectivo volume, observada segundo diversas direcções é apresentada na figura 3.21. As imagens apresentadas têm um aspecto quase imperceptível, devido às irregularidades que a lesão apresenta.

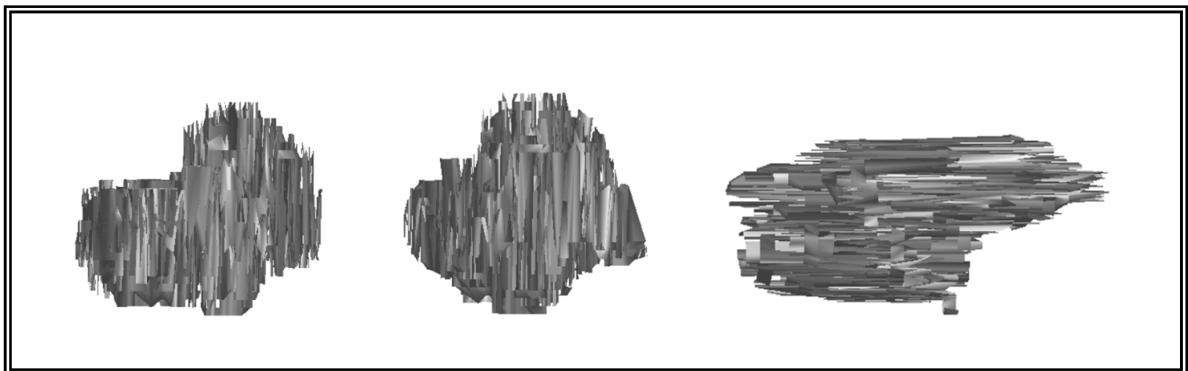


Figura 3.21 – Representação tridimensional do volume obtido para uma evolução temporal do tumor.

Para este caso, o valor do volume obtido foi de:

$$13,0 \times 10^3 \pm 0,2 \times 10^3 \text{ (pixel}^2 \text{ * esp).}$$

Para ser possível comparar os resultados é apresentada a tabela 3.8 com os valores respeitantes às duas aquisições realizadas em datas diferentes.

	DATA	Nº PLANOS	VOLUME (pixel ² * esp)	ERRO %
1ª AQUISIÇÃO	21 / 09 / 2005	13	$3,4 \times 10^{+3} \pm 0,4 \times 10^{+3}$	12
2ª AQUISIÇÃO	20 / 12 / 2005	28	$13,0 \times 10^{+3} \pm 0,2 \times 10^{+3}$	2

Tabela 3.8 – Resultados obtidos para o volume em função do tempo.

Neste caso concreto, verificou-se que o valor do volume do tumor aumentou significativamente, o que, aliás, era visível pela simples comparação visual da figura 3.16 com a fig. 3.20, para além disso, também se registou uma diminuição, significativa, do erro relativo de 12% para 2%, que, supomos nós, se deva ao aumento do número de planos na zona do tumor.

No sentido de obter mais informações, acerca da evolução temporal do tumor, o programa de cálculo do centro de massa foi aplicado apenas a este indivíduo, visto que é o único de que dispomos de aquisições em dois momentos distintos, não fazendo sentido a aplicação para os outros casos. Assim, foi executado o cálculo do centro de massa para o volume tumoral, obtido a 21/09/2005 e para o mesmo volume mas respeitante a 20/12/2005.

Na tabela 3.9 são apresentados os valores obtidos para este estudo.

	DATA	X _{CM} (pixel)	Y _{CM} (pixel)	Z _{CM} (plano)
1ª AQUISIÇÃO	21 / 09 / 2005	$8,7 \times 10^{+1}$	$8,8 \times 10^{+1}$	$3,6 \times 10^{+0} \sim 4^\circ$
2ª AQUISIÇÃO	20 / 12 / 2005	$9,1 \times 10^{+1}$	$8,6 \times 10^{+1}$	$6,6 \times 10^{+0} \sim 7^\circ$

Tabela 3.9 – Resultados obtidos para o centro de massa em função do tempo.

A observação da tabela, permite verificar que o centro de massa sofreu um deslocamento, uma vez que a sua posição em X, se alterou, ainda que seja em Z a mudança mais significativa. Este facto leva a crer que o tumor poderá ter registado uma direcção preferencial de crescimento, nomeadamente, segundo a direcção anterior/posterior.

É claro que tal como já o confirmamos, este exemplo ilustra apenas a possibilidade de aplicação deste algoritmo, uma vez que para que estes resultados contivessem informação útil seria imprescindível garantir que as imagens eram adquiridas exactamente segundo as mesmas direcções e teríamos que saber a origem do sistema de eixos em ambos os casos. Ou seja, teríamos que ter uma forma fidedigna de sobrepor os dois centros de massa.

III PARTE

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

No âmbito das técnicas imagiológicas, sem dúvida que, no que se refere ao diagnóstico de tumores cerebrais, a RMN é uma das técnicas mais usual, fundamentalmente devido às suas enormes potencialidades de contraste e muito boa resolução. A proposta de desenvolvimento de um trabalho como este, numa área em tão grande expansão tem, quanto a nós, o particular interesse de permitir estreitar as relações entre o meio académico e o meio hospitalar, numa dinâmica interdisciplinar que, acreditamos, é vantajosa para ambos.

Nesta perspectiva pode-se desde já afirmar que, o objectivo proposto para este trabalho foi alcançado com sucesso, verificando-se a aplicabilidade do programa desenvolvido para diferentes situações de cálculo do volume tumoral, tendo sido desenvolvida uma ferramenta que poderá funcionar como mais um meio complementar de diagnóstico a utilizar pelos profissionais de saúde.

A primeira reflexão a retirar deste trabalho, está relacionada com a qualidade e sistematização dos dados fornecidos. Deve realçar-se que as imagens processadas no decorrer do projecto foram sendo fornecidas aos poucos e com carácter preliminar, sendo que não possuímos todos os dados respeitantes aos doentes em si, tais como idade e tipo de tumor, nem os próprios parâmetros de aquisição, tais como a ponderação das imagens, o seu espaçamento e espessura, a orientação dos planos, etc. Assim, parece-nos imprescindível que em futuros projectos estes dados sejam fornecidos de uma forma clara. Portanto proponho que seja estabelecido um protocolo de aquisição dos planos, onde constem as seguintes informações: idade e sexo do indivíduo; breve informação clínica com indicação clara sobre o tipo de tumor; escala da imagem (dimensão do pixel); resolução (número de pixéis); data da aquisição; orientação dos planos de aquisição de imagem; espaçamento entre planos; espessura dos planos; número de planos onde a lesão é visível; origem do sistema de eixos (com indicação da posição dos planos sobrepostos a uma imagem de referência; parâmetros de aquisição do plano e indicação se foi ou não usado contraste.

Em termos das principais conclusões resultantes deste trabalho estas podem ser divididas em duas partes: 1) aquelas que estão relacionadas com o desenvolvimento do suporte informático e 2) aquelas que resultaram da avaliação do seu desempenho.

No que se refere às capacidades dos programas desenvolvidos, pode afirmar-se que estes cumpriram os requisitos inicialmente propostos, nomeadamente, é possível executá-lo com sucesso e obter resultados para:

- diferentes planos tomográficos;
- distintas ponderações de imagens;
- diferentes espaçamentos entre imagens e espessuras de planos;
- lesões com diferentes dimensões.

Assim é ainda, possível visualizar o volume da lesão e guardá-lo para futuras consultas. Bem como calcular o centro de massa do tumor, permitindo obter uma relação com a direcção preferencial de crescimento. Podemos afirmar que, com esta

ferramenta encontramos-nos em condições de seguir a evolução do volume tumoral de uma forma quantitativa.

No que respeita à avaliação do desempenho do programa no que toca ao cálculo dos volumes, foi possível quantificar os erros associados:

- à estimativa inicial;
- à distância entre planos;
- à utilização de diferentes orientações para os planos.

Em termos gerais, é possível afirmar que os cálculos dos volumes foram efectuados como erro médio de aproximadamente 10%. Relativamente a este valor e tendo em conta os resultados apresentados neste trabalho pensamos que, apesar de aceitável, este erro poderá ser minimizado se forem tomadas algumas precauções:

- Dada a dependência dos resultados com a escolha inicial da ROI, sugere-se que esta seja feita considerando uma região abrangente de toda a lesão e que, caso o estudo exija grande rigor, que seja repetida por várias vezes, de modo a ser escolhida uma ROI final que siga claramente os contornos da lesão.
- Sempre que possível, o volume deve ser calculado usando diferentes orientações para os planos. Procedendo desta forma, ganha-se maior confiança no valor obtido para o volume tumoral. Além disso, deve ainda ser tido em conta que os melhores resultados são obtidos, em geral, na direcção perpendicular à dimensão máxima da lesão e que se deve evitar as orientações em que haja sub-divisão da massa tumoral.
- A ponderação da imagem deve ser escolhida de modo a maximizar o seu contraste. Este passo é fundamental e cabe ao médico radiologista. Aliás, este aspecto é tanto mais importante, quanto o facto de, muitas vezes, em torno da lesão existirem edemas, necroses, hemorragias que dificultam a delimitação da massa tumoral em estudo. Dificuldade que só poderá ser ultrapassada com uma adequada escolha do contraste.

Resta referir, que este trabalho se insere num projecto mais amplo que se iniciou com um trabalho anterior [7], que permitia calcular o volume de lesões digitalizadas manualmente. Relativamente a esse primeiro trabalho os progressos efectuados foram, fundamentalmente, o de adaptar melhor o procedimento aos dias de hoje, uma vez que permite fazer o tratamento dos dados digitalmente e proporciona-nos o cálculo semi-automático do volume da lesão. É, ainda de realçar, que os erros obtidos nas duas abordagens são semelhantes, o que nos leva a concluir que o processo automático de escolha das ROI's está a funcionar convenientemente, uma vez que pode ser validado através do processo manual que, embora seja mais dependente da intervenção humana, permite um controlo dos resultados mais fácil e simples.

Na continuação do projecto anteriormente referido, pretende-se, a partir de agora e uma vez que dispomos já de uma ferramenta de cálculo de volumes tumorais e do seu centro de massa, iniciar um estudo no qual se irá explorar uma possível relação entre a direcção de crescimento dos tumores cerebrais e a localização de focos de epilepsia existentes em seu redor. A evolução dos tumores será feita a partir do programa desenvolvido no decurso desta tese, enquanto que a localização dos focos de epilepsia será determinada utilizando métodos dipolares e de análise de estimativa de norma mínima, nos quais o grupo de trabalho tem já bastante experiência [9] [10] [11] [12].

Como nota final e tendo em conta as perspectivas futuras, pensamos que deve ser enfatizado o duplo carácter desta tese, no sentido em que resultou numa ferramenta útil não apenas para a prática clínica imediata, como abriu a possibilidade de concretização de um projecto de investigação que visa, como se referiu, interligar o crescimento dos tumores cerebrais com a existência de focos de epilepsia que lhes estão, na maioria dos casos, subjacentes.

BIBLIOGRAFIA

- [1]. Bear, M.; Connors, B. e Paradiso, M. (2002). *Neurociências – Desvendando o Sistema Nervoso*. Artmed Editora.
- [2]. Gili, J. e Alonso, J. *Introducción Biofísica a la Resonancia Magnética en Neuroimagen*.
- [3]. Hendeel, W. e Ritenour, E. (1992). *Medical Imaging Physics*. 3ª edição. Mosby Year Book.
- [4]. Jacob, S.; Francone, C. e Lossow, W. (1984). *Anatomia e Fisiologia Humana*. 5ª edição. Guanabara.
- [5]. Kandel, E.; Schwartz, J. e Jessel, T. (1995). *Essentials of Neural Science and Behavior*. Appleton & Lange.
- [6]. Maguire, J. et al (2002). *The role of glutamate transport in tumor-induced epileptogenesis*. *Epilepsia* 43 Suppl. 7:130.
- [7]. Mogo, C. (2003). *Cálculo de Volumes de Lesões Cerebrais por Método de Integração Discreta*. Tese de Licenciatura em Engenharia Física. Faculdade de Ciências e Tecnologia - Universidade do Algarve, Faro.
- [8]. Rothstein, J. e Brem, H. (2001). *Excitotoxic destruction facilitates brain tumor growth*. *Nature Medicine*, volume 7, number 9:994.
- [9]. Silva, C.; Ferreira, A.; Foreid, J.; Botelho, M.; Oostendorp, T. e Ducla-Soares (1994). *Electroencephalographic Dipole Localization with Spherical and Realistic Models*. *Physics in Medicine & Biology*, vol. 39ª, pág. 437.
- [10]. Silva, Carla (1998). *Processamento de Dados Electroencefalográficos – Aplicações*. Dissertação de Doutoramento. IBEB. Universidade de Lisboa, Lisboa.

- [11]. Silva, C.; Almeida, R.; Oostendorp, T.; Ducla-Soares, E.; Foreid, J. e Pimentel, T. (1999). *Interictal Spike Localization using a Standard Realistic Head Model: simulations and analysis of clinical data*. *Clinical Neurophysiology*, 110:846:855.
- [12]. Silva, C.; Maltez, J.C.; Trindade, E.; Arriaga, A. e Ducla-Soares, E. (2004) “*Evaluation of L_2 and L_1 minimum norm performances on EEG localizations*”. *Clinical Neurophysiology*, 115(7):1657-1668.
- [13]. Sanders, J. *Magnetic Resonance Imaging -capítulo 4*.
- [14]. Steve, W. (1998). *The Physics of Medical Imaging*. IOP Publishing Ltd.
- [15]. Lufkin, R. (1989). *The MRI Manual*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ELECTRÓNICAS

- [16]. *Brain Tumor Basics*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://www.abta.org/pdf/ABTA%20Primer-Chapter%202.pdf>
- [17]. *Brain Tumor Facts*. Acedido em 12 de Julho de 2006 no *Web site* da: Brain Tumor Society: <http://www.tbts.org/itemDetail.asp?categoryID=384&itemID=16535>
- [18]. *Brain Tumor Symptoms*. Acedido em 12 de Julho de 2006 no *Web site* da: Brain Tumor Society: <http://www.tbts.org/itemDetail.asp?categoryID=378&itemID=16447>
- [19]. *Causes and risk factors*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://www.abta.org/pdf/ABTA%20Primer-Chapter%204.pdf>
- [20]. *Clinical characteristics and surgical outcome of patients with temporal lobe tumors and epilepsy*. Acedido em 12 de Julho de 2006 no *Web site* da: Scielo brazil- The Scientific Electronic Library Online: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2000000600004&lng=pt&nrm=iso

- [21]. *Common Brain Tumors*. Acedido em 12 de Julho de 2006 no *Web site* da: Brain Tumor Society: <http://www.tbts.org/itemDetail.asp?categoryID=292&itemID=16532>
- [22]. *Diagnosis and follow up*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://www.abta.org/pdf/ABTA%20Primer-Chapter%205.pdf>
- [23]. *Epilepsia Parcial Tumores Primarios*. Acedido em 12 de Julho de 2006 no *Web site* da: Scielo Brazil- The Scientific Electronic Library Online: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-282X2002000500021&script=sci_arttext
- [24]. *Facts and statistics*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://www.abta.org/pdf/ABTA%20Primer-Chapter%203.pdf>
- [25]. *Il Sistema Nervoso*. Acedido em 16 Maio 2006, no *Web site* da: Benessere: http://www.benessere.com/salute/atlante/sist_nervoso.html
- [26]. *Las Enfermedades del Sistema Nervioso*. Acedido em 16 de Maio de 2006, no *Web site* da: University Health Care: <http://uuhsc.utah.edu/healthinfo/spanish/neuro/effects.html>
- [27]. *Manual Merck-Saúde para a família*. Acedido em 23 de Maio 2006 no *Web site* da: MSD: http://www.msd-brazil.com/msd43/m_manual/mm_sec6_79.html
- [28]. *MR Imaging (MRI) – Head*. Acedido em 10 Maio de 2006, no *Web site* da: RadiologyInfo - The radiology information resource for patients: <http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?PG=headmr&bhcp=1>
- [29]. *Parts of the Brain*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://www.abta.org/pdf/ABTA%20Primer-Chapter%201.pdf>.
- [30]. *Principles of Magnetic Resonance Imaging*. Acedido em 20 de Junho de 2006. no *Web site* da: Easy Measure: <http://www.easymeasure.co.uk>
- [31]. *Resonancia Magnética*. Acedido em 16 de Maio de 2006 no *Web site* da: Grupo Medico de Especialidades C.A. – Servicio de Imagenologia: <http://www.grupomedico.com.ve/resonancia.html>
- [32]. *Seizures*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://www.abta.org/pdf/ABTA%20Primer-Chapter%207.pdf>

- [33]. *Types of Brain and Spinal Cord Tumors*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://www.abta.org/pdf/ABTA%20Primer-Chapter%206.pdf>
- [34]. *Tumor Ependymoma*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://hope.abta.org/site/DocServer/Ependymoma.pdf?docID=141&JServSessionIdr010=nl4x4uhbs1.app7a>
- [35]. *Tumor Focal TX for Glioblastoma*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: http://hope.abta.org/site/DocServer/Focal_TX_for_Glioblastoma.pdf?docID=167
- [36]. *Tumor Low Grade Asx*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://hope.abta.org/site/DocServer/LowGradeAsx.pdf?docID=301>
- [37]. *Tumor Medulloblastoma*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://hope.abta.org/site/DocServer/Medulloblastoma2005.pdf?docID=901>
- [38]. *Tumor_Meningioma*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://hope.abta.org/site/DocServer/Meningioma.pdf?docID=101>
- [39]. *Tumor Metastatic*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://hope.abta.org/site/DocServer/Metastatic.pdf?docID=221>
- [40]. *Tumor Oligodendroglioma*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://hope.abta.org/site/DocServer/Oligodendroglioma.pdf?docID=142>
- [41]. *Tumor Pituitary Tumors*. Acedido em 25 de Maio de 2006, no *Web site* da: American Brain Tumor Association: <http://hope.abta.org/site/DocServer/PituitaryTumors2005.pdf?docID=881>
- [42]. *Seizures and pileps*. Acedido em 12 de Julho de 2006 no *Web site* da: Brain Tumor Society: http://www.tbts.org/assets/files/Fact%20Sheets/Seizures_and_Epilepsy.pdf
- (imagem: eeg.jpg, título da página:, tirada a 24 /10/2006)
- [43]. *Sistema Nervoso Central*. Acedido em 16 de Maio 2006 no *Web site* da: Webciência: http://www.webciencia.com/11_29snc.html

- [44]. *The Essential Guide to Brain Tumors*. Acedido em 30 de Junho de 2006 no *Web site*: National Brain Tumor Foudation: <http://www.braintumor.org>
- [45]. Acedido em 5 de Junho de 2006 no *Web site* da: mri.ontheweb.nl: <http://www.mri.ontheweb.nl>
- [46]. Acedido em 20 de Junho de 2006 no *Web site* da: Etat de l'art de la spectrométrie en vivo du proton par RMN: http://www.utc.fr/~farges/dess_tbh/00-01/Projets/spectro/srm.html
- [47]. Acedido a 16 Fevereiro de 2007 no *Web site* da: The University of Maine: <http://chemistry.umeche.maine.edu/CHY431/NMR/NMR-3.html>