UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - FMRP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

LEONARDO ALEXANDRE SANTOS

**AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS DIFERENTES MÉTODOS DE
QUANTIFICAÇÃO DE IMAGENS DE SPECT COM 99MTC: UM
ESTUDO DE VALIDAÇÃO UTILIZANDO UM FANTOMA
ANTROPOMÓRFICO ESTRIATAL**

RIBEIRÃO PRETO - SP

2015

Leonardo Alexandre Santos

Avaliação comparativa dos diferentes métodos de quantificação de imagens de SPECT com ^{99m}Tc : um estudo de validação utilizando um fantoma antropomórfico estriatal.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Ciências.

Área de Concentração: Clínica Médica

Sub-área de Concentração: Investigação Biomédica

Orientador: Prof. Dr. Lauro Wichert Ana

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Ribeirão Preto - SP
2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Santos, Leonardo Alexandre

Avaliação comparativa dos diferentes métodos de quantificação de imagens de SPECT com ^{99m}Tc : um estudo de validação utilizando um fantoma antropomórfico estriatal. Ribeirão Preto, 2015.

111 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Wichert-Ana, Lauro.

1. Doença de Parkinson. 2. TRODAT-1. 3. Semiquantificação. 4. SPECT. 5. Medicina Nuclear.

Nome: Santos, Leonardo Alexandre

Título: Avaliação comparativa dos diferentes métodos de quantificação de imagens de SPECT com 99mTc: um estudo de validação utilizando um fantoma antropomórfico estriatal.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Lauro Wichert Ana
Docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – Universidade de São Paulo – USP

Prof. Dr. Éder Rezende de Moraes
Docente do Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto – FFCLRP – Universidade de São Paulo – USP.

Prof. Dr. Vitor Tumas
Docente do Departamento de Neurociências e Ciência do Comportamento da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP – Universidade de São Paulo – USP.

DEDICATÓRIA E AGRADECIMENTOS

Aos maiores orgulhos que a vida pode me abençoar, meus pais **Wilson e Marlene**. Estes que foram os meus primeiros professores, meus maiores exemplos de vida, persistência, alegria, fé e amor. Saibam que este trabalho é um fruto de todos os sacrifícios que um dia vocês tiveram que fazer para que nós pudéssemos chegar até aqui.

A minha amada avó **Ana Maria**, pela sua paciência, amor e toda sapiência na qual não pode ser encontras nas páginas de um livro.

Ao amor da minha vida, minha amada esposa **Gabriela**. Sem dúvidas você foi o meu ponto de equilíbrio ao longo destes últimos anos, com alegria, companheirismo, carinho, preocupações e as inúmeras demonstrações de amor e paciência. O meu eterno obrigado por fazer parte de mim.

Aos meus amados irmãos e parceiros **Marcelo e Rodrigo**, vocês que sempre estiveram comigo de corpo e alma.

Ao **Prof. Dr. Lauro Wichert Ana** agradeço por ter me orientado ao longo desta jornada, não apenas por compartilhar preciosas experiências do mundo acadêmico, mas principalmente pelas palavras amigas, paciência dedicada e oportunidades oferecidas em conhecer e desbravar um pedacinho deste imenso universo científico.

Aos meus amigos de laboratório **Emerson, Ana Carolina, Daniela, Henrique, Felipe e Mery** por serem a equipe que ajudou e permitiu que este trabalho pudesse ser concluído.

Aos **funcionários da Seção de Medicina Nuclear** do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, por toda colaboração oferecida ao longo das etapas de coleta de dados.

Ao Prof. **Dr. Eder Rezende de Moraes** e **Prof Dr. Oswaldo Baffa**, por terem acreditado neste estudo, na competência dos alunos envolvidos e por todo compartilhamento de experiências e conhecimento aplicados ao longo deste projeto.

E especialmente, ao meu grande Pai do Céu. Agradeço a **Deus** por todas as conquistas alcançadas, por estar ao meu lado nos momentos de aflições e alegrias, ser aquele que me acalma meu coração nos momentos mais difíceis. Muito obrigado pelo dom da vida, meu Pai.

“Paciência você deve ter, meu jovem Padawan.

Sempre passe adiante o que você aprendeu.”

Mestre Yoda

RESUMO

Alexandre-Santos, L. **Avaliação comparativa dos diferentes métodos de quantificação de imagens de SPECT com ^{99m}Tc : um estudo de validação utilizando um fantoma antropomórfico estriatal.** 2015. 111f Dissertação (Mestrado – Programa de pós-graduação em Clínica Médica, opção Investigação Biomédica) Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – SP, 2015.

OBJETIVO: A imagem molecular de transportadores de dopamina (DAT) oferecer uma informação diferencial na investigação de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson, diante de uma sólida abordagem quantitativa. Porém, são diversos o número de diferentes métodos semiquantitativos aplicados na prática clínica, que nos quais podem produzir resultados distintos quando aplicados por diferentes avaliadores ou condições de avaliação da imagem de SPECT do corpo estriado. Logo, este estudo pode avaliar a acurácia, precisão e reprodutibilidade de diferentes métodos semiquantitativos de imagens de SPECT do corpo estriado. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram realizadas 23 aquisições de SPECT utilizando um simulador antropomórfico estriatal preenchido com diferentes concentrações de atividade de ^{99m}Tc . A preparação deste simulador estriatal foi realizada a partir de concentrações de atividades nas cavidades de interesse (núcleo caudado, putâmen e corpo estriado) proporcionalmente maiores do que a da cavidade de referência (background). As imagens foram reconstruídas utilizando parâmetros ideais já protocolados. Cinco métodos baseados em ROIs, dedicados para a quantificação de SPECT do corpo estriado foram avaliados: ROIs desenhadas sobre as imagens de SPECT - (A) Manual, ROIs com dimensões padronizadas - (B) método *TwoBox* e (C) método *ThreeBox*; e baseado em imagens estruturais (D) MRI e (E) CT. A acurácia de cada método aplicado foi avaliada através do coeficiente de correlação de concordância (CCC), sua precisão utilizando o coeficiente de Pearson e modelos regressão linear, assim como a reprodutibilidade pode ser investigada através de análises de variabilidade intra- e interobservadores. **RESULTADOS:** Tanto para as cavidades avaliadas de forma individual (Caudado e Putâmen), quanto para o corpo estriado como um todo, todos os métodos aplicados apresentaram um aumento no CCC dos índices quantificados diante de uma diminuição dos valores nominais de preenchimento. Os métodos D e E apresentaram os máximos valores de CCC na avaliação do núcleo caudado ($CCC_{MRI_CA}^{baixo} = 0,89$ e $CCC_{CT_CA}^{baixo} = 0,84$) e putâmen ($CCC_{MRI_PU}^{baixo} = 0,86$ e $CCC_{CT_PU}^{baixo} = 0,82$). Entretanto, na avaliação do corpo estriado, o método B apresentou a máxima acurácia dentre os cinco aplicados ($CCC_{TWOBOX_ST}^{baixo} = 0,95$). A significativa correlação entre os métodos foi evidenciada por um elevado coeficiente de correlação ($r > 0.8$). Na avaliação da reprodutibilidade intra e interobservadores uma grande variabilidade foi observada na aplicação do método A, principalmente quando aplicada na semiquantificação de baixas concentrações de atividade. **Conclusão:** Os cinco métodos semiquantitativos de SPECT do corpo estriado, demonstraram ser eficientes na realização de leituras proporcionais dos índices de BPI mesmo quando aplicados a imagens de diferentes concentrações de atividade. Porém, diante de investigações que necessitem de um processo de quantificação mais acurado e visando avaliar putâmen e núcleo caudado de forma isolada, os métodos estruturais (MRI e CT), demonstraram uma crescente eficiência em representar acurados parâmetros semiquantitativos diante da diminuição dos índices nominais de preenchimento. Na

investigação de todo o corpo estriado e carente de qualquer informação estrutural, o método *TwoBox* passa a ser recomendado devido sua melhor performance diante todos os métodos avaliados.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, TRODAT-1, semiquantificação, SPECT, Medicina Nuclear

ABSTRACT

Alexandre-Santos, L. **Comparative assessment of the different quantification methods of SPECT image with Tc-99m: a validation study using an anthropomorphic striatal phantom.** 2015. 111f Dissetation (M.Sc. – Posgraduate program in Clinical Medicine, option in Biomedical Research) – School of Medicine, University of São Paulo, Ribeirão Preto – SP, 2015.

AIM: The molecular image of dopamine transporters (DAT) gives differential information in research of neurodegenerative diseases, such as Parkinson's, when properly approached quantitatively. Yet, each method used in clinical routine may give, or not, different results when the quantifications are applied in images of several activity levels. Hence, this study assessed the accuracy, precision and reproducibility of striatum SPECT images semi-quantification methods, based in ROIs. **METHODOLOGY:** Twenty-three SPECT images were acquisitions of anthropomorphic striatal phantom filled with different activity concentrations of ^{99m}Tc . For each acquisition performed, the specific chambers (caudate and putamen chambers) to large chamber (simulating nonspecific background activity) was filled with solutions activity of different specific to nonspecific ratios (10, 8, 6, 4 and 2 to 1). The images were reconstructed by iterative algorithm, corrected to attenuation effects and the extracted values were analyzed by the specific binding ratio (SBR). Five semi-quantification methods for striatum SPECT, using ROIs was assessment: (A) draw freehand ROIs on SPECT image (manual); standard size ROIs: (B) TwoBox and (C) ThreeBox Methods and VOIs using structural images: (D) MRI and (E) CT. Accuracy of methods applied was assessed by concordance correlation coefficient (CCC) and precision by Pearson's coefficient and linear regression. **RESULTS:** The SBR quantified both to individual specific chambers and striatal chamber analyzed to all methods applied resulted in a CCC increase with decrease of the nominal values used. For lower SBR values, the D and E methods evidenced the maximum values of CCC in assessment of caudate ($\text{CCC}_{\text{MRI_CA}} = 0.89$ e $\text{CCC}_{\text{CT_CA}} = 0.84$) and putamen ($\text{CCC}_{\text{MRI_PU}} = 0.86$ e $\text{CCC}_{\text{CT_PU}} = 0.82$). However, striatal assessments the B method highlights a maximum accuracy between all methods applied ($\text{CCC}_{\text{TWOBX_ST}} = 0.95$), for low values of SBR. A high Pearson's coefficient was found in the correlation between the all methods, report thereby a good precision between them ($r > 0.8$). The high ICC and variability values, showed a high reproducibility intra- and interobserver for B, C and D methods, white the A and E methods presented a high variability between the raters. **CONCLUSION:** The five semi-quantification methods of striatum SPECT reported a high precision even when applied in images with activity solutions different. Therefore, to research much accurate and need to assessment just caudate or putamen individually the structural methods – MRI and CT – demonstrated progressive improvement in its quantification to reduction nominal fill index. To assessment striatal chamber and in the absence of structural information, the TwoBox method is advisable due to its excellent agreement with all nominal values when compared to the various semi-quantitative methods investigated.

Keywords: Parkinson Disease, TRODAT-1, semi-quantification, SPECT, Nuclear Medicine

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Dispositivo Gama Câmera utilizado na detecção dos fótons de raios gama para aquisição de imagens de cintilação (Powsner, R. A., Essential Nuclear Medicine Physics, 2008).	21
Figura 2: Principais processos envolvidos entre a detecção dos fótons de raio gama e a digitalização do sinal. (a) Tudo fotomultiplicadora, seus componentes e pré amplificação do sinal detectado, (b) fluxograma das etapas de detecção, pré-processamento e digitalização do sinal (Cherry, S. R., Physics in Nuclear Medicine, 4 th , 2012).	22
Figura 3: Amostragem da densidade de contagens adquirida sobre uma matriz quadrada 6x6 (Powsner, R. A., Essential Nuclear Medicine Physics, 2008).	23
Figura 4: Simulador antropomórfico estriatal RSD Anderson, utilizado nas aquisições de SPECT.	35
Figura 5: As soluções radioativas utilizadas no preenchimento do simulador foram planejadas de modo a simular condições de diferentes níveis de captação simétrica e assimétrica de radiofármaco pelos transportadores de dopamina presentes no corpo estriado.	36
Figura 6: Instrumentação utilizada na etapa de preenchimento do simulador com os principais (a) materiais envolvidos no preparo das soluções de ^{99m} Tc e (b) calibrador de dose CRC-15R Capintec ®.	37
Figura 7: A aquisição das imagens de SPECT do simulador antropomórfico estriatal foi realizada por uma gama câmera Bright View XCT Philips (a), através da aquisição de projeções ao redor da estrutura (b).	38
Figura 8: Fluxograma das etapas de reconstrução das imagens de SPECT.	39
Figura 9: Imagens de ressonância magnética ponderada em T1 do simulador utilizando uma solução de CuSO ₄	40
Figura 10: Imagens de tomografia computadorizada do simulador antropomórfico estriatal. A estrutura craniana do simulador foi construída com uma densidade aproximada de 0,23g/cm ³ , permitindo assim uma eficiente simulação da atenuação dos fótons de raio gama de 140keV.	41
Figura 11: Tela inicial do programada de quantificação desenvolvido para otimização dos cálculos dos parâmetros semiquantitativos.	42
Figura 12: Método Manual – Seleção dos cortes transversais para construção da imagem em 2D. A composição das imagens transversais selecionadas pode ser visualizada a esquerda da tela (Selected Composite).	43
Figura 13: Método Manual –Construção das ROIs específicas (compartimentos do corpo estriado) e não específicas (região de referência).	44
Figura 14: Método Manual –Valores de BPI quantificados de forma automatizada. Os valores dos parâmetros registrados por cada ROI também são apresentados assim como os cálculos realizados	45
Figura 15: Fluxograma de apresentação do método semiquantitativo Two Box.	48
Figura 16: (a) somatória dos cortes transversais para a construção da imagem resultante 2D, (b) posicionamento das ROIs padronizadas, (c) preparação da imagem para construção da ROI de referência, (d) ROI de referência.	50
Figura 17: Método Three Box – ROIs geométrica utilizadas no processo de quantificação (a) e aplicadas sobre a imagem bidimenssional (b).	51
Figura 18: Fluxograma de apresentação do método semiquantitativo Three Box.	52
Figura 19: Fluxograma de apresentação do método semiquantitativo estrutural baseado em MRI e CT.	54
Figura 20: Segmentação dos compartimentos do corpo estriado nas imagens de MRI (a) e CT (b). As VOI encontradas na imagem de (c)MRI e CT (D) foram renderizadas e sua volumetria avaliada.	56

Figura 21: Etapa de extração dos parâmetros de quantificação das imagens de SPECT utilizando as VOIs baseadas em imagem de MRI(a) e CT(a). Esta etapa foi desenvolvida através da toolbox MarsBaR para SPM.....	58
Figura 22: A análise de Bland-Altman avaliou a diferença dos resultados semiquantitativos encontrados entre as medidas realizadas por um único especialista, em dias diferentes, (intraobservador) e os valores encontrados entre dois avaliados (interobservador). Os métodos de quantificação (a)Manual, (b)Estrutural com MRI, (c)Estrutural com CT, (d) Two Box e (e)Three Box foram avaliados individualmente para cada estrutura investigada: (I) Núcleo Caudado, (II) Putâmen e (III) Corpo Estriado.	70
Figura 23: A análise de Bland-Altman avaliou a diferença dos resultados semiquantitativos encontrados dois especialistas (interobservador). Os métodos de quantificação (a)Manual, (b)Estrutural com MRI, (c)Estrutural com CT, (d) Two Box e (e) Three Box foram avaliados individualmente para cada estrutura investigada: (I) Núcleo Caudado, (II) Putâmen e (III) Corpo Estriado.	74
Figura 24: Modelos de regressão linear encontrados para cada método semiquantitativo e cada compartimento CA (vermelho), PU (azul) e ST (verde).	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1: Volume dos compartimentos do simulador antropomórfico estriatal, conforme certificado pelo fabricante.	34
Tabela 4.1: Concentração das soluções de ^{99m}Tc utilizadas no preenchimento das cavidades de núcleo caudado (CA_D e CA_E), putâmen (PU_D e PU_E) e do volume de brain shell.	63
Tabela 4.2: Imagens bidimensionais utilizadas no processo de quantificação pelos métodos Two Box e Three Box.	64
Tabela 4.3: Proporções médias das concentrações reais de preenchimento, simulando diferentes concentrações de atividade presente nos compartimentos do corpo estriado.	65
Tabela 4.4: Valores médios dos índices semiquantitativos encontrados pelos especialistas A e B	65
Tabela 4.5: Resultados da variabilidade média intraobservador.	67
Tabela 4.6: Avaliação da confiabilidade entre os resultados semiquantitativos encontrados pelo especialista A.	68
Tabela 4.7: Resultados da variabilidade média intraobservador.	71
Tabela 4.8: Avaliação da confiabilidade dos resultados semiquantitativos encontrados pelos especialistas A e B.	72
Tabela 4.9: Coeficientes de Correlação de Concordância para a avaliação da acurácia de cada método semiquantitativo	75
Tabela 4.10: Coeficientes de regressão linear, e coeficientes de Pearson e Coeficientes de Determinação.	76

LISTA DE SIGLAS

^{123}I	Iodo-123
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Tecnécio-99m
ADC	<i>Analogic-to-digital Converter</i>
BPI	Binding Potential Index
CA	Núcleo Caudado
CCC	<i>Concordance Corelation Coefficient</i>
COD	<i>Coeficient of Determination</i>
CT	Computed Tomography
CuSO_4	Sulfato de Cobre
DAT	Transportadores Dopaminérgicos
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DP	Doença de Parkinson
ET	<i>Essential Tremor</i>
FBP	<i>Filtered Backprojection</i>
FOV	<i>Field of View</i>
FWHM	<i>Full Width Half Maximum</i>
GTM	Geometric Transfer Matrix
IC	Intervalo de Confiança
ICC	<i>Intraclass Correlation Coefficient</i>
ISCE	Imagem Somada do Corpo Estriatal
LERH	<i>Low Energy High Resolution</i>
MNI	<i>Mutual Normalized Information</i>
MR	Magnetic Resonance
MRI	<i>Magnetic Resonance Image</i>
NEMA	National Electrical Manufacturer's Association
OMS	Organização Mundial da Saúde
OSEM	<i>Ordered Subset Expectation Maximization</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PHA	<i>Pulse Height Analyzer</i>
PSF	<i>Point Spread Function</i>
PU	Putâmen
PVE	<i>Partial Volume Effects</i>
RC	<i>Recovery Coefficient</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
SBR	<i>Specific Binding Ratio</i>
SD	<i>Standart Desviation</i>
SP	Síndromes Parkinsonianas
SPECT	<i>Single Photon Emission Tomigraphy</i>
ST	Corpo Estriado
TBPI	Total Binding Potential Index
TE	Tempo de Echo
TR	Tempo de Repetição
VOI	Volume of Interest

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Fator de ponderação da equação de contorno ativo.
β	Fator de ponderação da equação de contorno ativo.
γ	Fator de ponderação da equação de contorno ativo.
ρ	Coefficiente de Pearson.
ρ^2	Coefficiente de Determinação.
ρ_c	Coefficiente de Correlação de Concordância.
μ	Coefficiente de Atenuação Linear.
m	Número de píxeis da matriz de aquisição.
Z	Fator de ampliação da matriz de aquisição.
d	Dimensão do píxel.
$c_{ROI(s)}$	Concentração de contagens dentro da ROI específica.
$c_{ROI(ns)}$	Concentração de contagens dentro da ROI não específica.
$c_{Esp.}$	Concentração de atividade na região específica.
$c_{Ref.}$	Concentração de atividade na região não específica ou de referência.
V_{ST}	Volume real dos compartimentos do corpo estriado.
$Ct_{ROI.}$	Número total de contagens registradas pela ROI do corpo estriado.
V_{ROI}	Volume da região de interesse que compreende todas as contagens do corpo estriado.
$V_{Ref.}$	Volume na VOI de referência no método <i>Three Box</i> .
a	Fatores de ponderação exponencial da equação de contorno ativo.
b	Fatores de ponderação exponencial da equação de contorno ativo.
c	Fatores de ponderação exponencial da equação de contorno ativo.
∇h	Gradiente da função de velocidade do crescimento de contorno
$\vec{N}$	Vetor normal da direção resultante das forças de crescimento do contorno.
F	Força resultante sobre o contorno.
C_{Ativ}	Concentração de eluato de tecnécio-99m.
A_D	Proporção da concentração de atividade presente nos compartimentos do lado direito do simulador.
A_E	Proporção da concentração de atividade presente nos compartimentos do lado esquerdo do simulador.
A_{ref}	Proporção da concentração de atividade presente no compartimento de referência (<i>brain shell</i>).
σ	Desvio Padrão.
κ	Curva média adquirida pelo contorno.

SUMÁRIO

Dedicatória e Agradecimentos	5
Resumo.....	7
Abstract	9
Lista de Figuras	10
Lista de Tabelas.....	12
Lista de Siglas	13
Lista de Símbolos	14
1. Introdução	17
1.1. Capítulo 1	17
1.1.1. Síndromes Parkinsonianas.....	17
1.1.2. Doença de Parkinson	17
1.1.3. Sistema Dopaminérgico	18
1.2. Capítulo 2.....	20
1.2.1. Medicina Nuclear	20
1.2.2. Gama Câmera e <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> (SPECT).....	21
1.2.3. Efeitos de Degradação da Imagem de SPECT	26
1.3. Capítulo 3.....	28
1.3.1. Quantificação de imagens de SPECT do corpo estriado	28
1.3.2. Quantificação Absoluta e Relativa	28
1.3.3. Métodos Semiquantitativos baseados em ROI	29
2. Objetivos da Pesquisa.....	32
2.1. Objetivo Geral	32
2.2. Objetivos Específicos	32
3. Metodologia	33
3.1. Desenho do Estudo.....	33
3.2. Pergunta do Estudo.....	33
3.3. Preparo e aquisição das imagens do simulador	34
3.3.1. Imagem de SPECT	34
3.3.2. Imagem de Ressonância Magnética	40
3.3.3. Imagem de Tomografia Computadorizada.....	40
3.4. Métodos de semiquantificação baseados em regiões de interesse.....	41
3.4.1. Método baseado em ROIs Manuais.....	42
3.4.2. Métodos baseados em <i>template</i> padronizados.....	45
3.4.3. Método de semiquantificação automatizado	53

3.5.	Análise dos Dados.....	59
3.5.1.	Reprodutibilidade.....	59
3.5.2.	Acurácia e Precisão	60
4.	RESULTADOS.....	62
4.1.	Reprodutibilidade.....	67
4.1.1.	Intraobservador.....	67
4.1.2.	Interobservador.....	71
4.1.3.	Acurácia e precisão dos Métodos Semiquantitativos	75
5.	Discussão.....	79
6.	Conclusão.....	86
7.	Referências.....	87
	Apêndices.....	92
	APÊNDICE A -Definição do <i>Specific Binding Ratio</i> – <i>SBR</i>	92
	APÊNDICE B-Tabela de construção das amostras de solução de Na ^{99m} TcO ₄ utilizada no simulador.....	94
	APÊNDICE C- Protocolos experimentação de aquisição do simulador Anderson.....	95
	APÊNDICE D – <i>Scripts</i> em Matlab para Automatização dos Cálculos de quantificação.	100
	APÊNDICE E – Metodologia de construção da matriz de transferência geométrica (GTM)..	109
	Anexo	111
	ANEXO A - Certificado RSD.....	111

1. Introdução

1.1. Capítulo 1

1.1.1. Síndromes Parkinsonianas

O parkinsonismo ou síndromes parkinsonianas (SP) é caracterizado por uma série de entidades nosológicas agrupadas de acordo com as suas características clínicas em comum e não por suas diferenças patológicas. As SP incluem causas ainda idiopáticas como a Doença de Parkinson (DP), a degeneração corticobasal, síndrome vascular Parkinsoniana, paralisia supra-nuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas entre outras formas raras de parkinsonismo (WILLIAMS; LITVAN, 2013).

Sendo um dos mais frequentes tipos de distúrbios do movimento, a SP se apresenta por 4 características básicas: acinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural, no qual ao menos dois destes componentes são necessários para caracterização da síndrome (RAJPUT et al., 1991).

Juntamente com a progressiva deficiência motora observada em casos de parkinsonismo, um conjunto de características não motoras podem também ser encontradas nestes pacientes. Os sintomas podem ser associados a uma disfunção dos gânglios da base ou de outros sistemas, levando a alterações psiquiátricas, cognitivas, piramidais, cerebelares ou autonômicas (OLANOW; OBESO, 2012) (SHARMA et al., 2013).

1.1.2. Doença de Parkinson

A DP é a segunda desordem neurodegenerativas crônica mais comum após a Doença de Alzheimer (LAU, DE; BRETELER, 2006). Afetando de forma prevalente a população masculina com idade entre 55 e 65 anos, a DP é encontrada em 0,3% da população mundial comum, do qual cerca de 1-2% das pessoas com idade acima dos 60 anos.

Estudos epidemiológicos já identificaram vários fatores de risco associados à Doença de Parkinson relacionados à idade avançada, histórico familiar, exposição precoce e intensa a pesticidas e uma relação inversa ao consumo de tabaco e cafeína (SKEIE et al., 2010).

Histopatologicamente, a DP é caracterizada pela perda ou degeneração dos neurônios dopaminérgicos presentes nas vias nigroestriatais, acompanhada por inclusões intracitoplasmáticas (Corpúsculos de Lewy) (OLANOW; OBESO, 2012), levando ao aparecimento de sintomáticas tipicamente parkinsonianas entre outras não motoras como disfunções olfativas, do sono e em alguns sistemas autônomos. Entretanto, pode haver uma carência de sintomas motores na fase inicial da doença, possivelmente devido a “reservas neuronais” ou mecanismos compensatórios ativos no indivíduo (ARKADIR et al., 2014). Logo, o erro diagnóstico associado a casos precoces da doença chegam a taxas de 25% entre os profissionais com experiência clínica limitada (HUGHES et al., 2002).

Mais recentemente, um número significativo de novos testes têm sido desenvolvidos com o intuito de melhorar a acurácia do diagnóstico clínico da DP e de outras formas de parkinsonismo (EIDELBERG et al., 2011). Dentre estes, os testes que avaliam o sistema dopaminérgico junto ao sistema nervoso central têm contribuído para melhorar a compreensão de funcionamento de mecanismos relacionados a estas desordens motoras.

1.1.3. Sistema Dopaminérgico

As células dopaminérgicas localizadas na substância nigra são responsáveis pela produção do neurotransmissor dopamina. Estas células neuronais projetam seus axônios até o corpo neoestriado, composto pelo putâmen (PU) e o núcleo caudado (CA) (SHIH et al., 2006). Uma vez presente no corpo estriado (ST), a dopamina será armazenada em vesículas intracelulares na região pré-sináptica e somente será liberada para o meio intrasináptico mediante a passagem de um potencial de ação através deste axônio. Após sua liberação na fenda sináptica, a dopamina interage com os receptores pós- e pré-sinápticos, sendo então metabolizada ou recapturada de volta para o terminal pré-sináptico, através dos Transportadores Dopaminérgicos (DAT, do inglês *Dopamine Transporters*).

Os Transportadores de Dopamina são sítios reguladores da concentração de dopamina na fenda sináptica, recapturando até 70% de toda dopamina presente nesta região neoestriatal (Acton et al., 1999). Tendo em vista sua vital importância nas funções dopaminérgicas, de forma a modular toda atividade motora e cognitiva (KUNG, 2001), alterações na concentração desses transportadores dopaminérgicos podem ser correlacionadas diretamente com a degeneração progressiva dos terminais dopaminérgicos nigroestriatais.

A dificuldade na detecção clínica da DP no seu estágio inicial deve-se ao aparecimento tardio dos sintomas e sinais característicos da doença, isto é, o aparecimento de déficits motores torna-se evidente, uma vez que 60% a 70% dos neurônios dopaminérgicos já foram perdidos (BIENKIEWICZ et al., 2008). Diante da evolução da doença, os níveis de captação diminuem em até 90% em alguns casos.

Embora o diagnóstico da DP seja baseado em evidências clínicas, alguns procedimentos especializados, como os de diagnóstico por imagem, podem ajudar em sua diferenciação de outras desordens neurodegenerativas, como outras síndromes parkinsonianas secundárias ou atípicas.

Técnicas de neuroimagem como as de Tomografia por Emissão de Pósitron (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*) e Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT, do inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*), presentes na Medicina Nuclear, utilizam de diversos radiotraçadores para medir quantitativamente alterações metabólicas e neuroquímicas, e.g. as observadas no sistema dopaminérgico no cérebro de pacientes com DP. As técnicas de PET e SPECT permitem visualizar os compartimentos pré e pós-sinápticos das projeções nigroestriatais, sendo utilizados na clínica principalmente como uma forma de diagnóstico diferencial da DP e outras síndromes parkinsonianas ou a desordem neurológica do Tremor Essencial (TE) (POEWE; WENNING, 2002). A imagem de Ressonância Magnética (MRI, do inglês *Magnetic Resonance Image*) por sua vez utiliza diferentes contrastes e sequências de pulsos para avaliar estrutural e funcionalmente casos suspeitos de DP.

1.2. CAPÍTULO 2

1.2.1. Medicina Nuclear

A Medicina Nuclear é uma especialidade médica, a qual lida com o uso de fontes não seladas de radiação para o tratamento e diagnóstico de doenças. A capacidade de detectar alterações funcionais, metabólicas e bioquímicas em órgãos ou tecidos, mesmo antes que alterações anatômicas se manifestem, é a característica fundamental das imagens diagnósticas da Medicina Nuclear, que se contrasta com outros métodos de aquisição de imagem, e.g., raio X, que evidenciam principalmente a anatomia da região estudada.

O diagnóstico por imagem a partir de técnicas de emissão em Medicina Nuclear, envolve a administração de um composto farmacológico marcado por um isótopo radioativo de meia-vida curta, denominado radiofármaco ou radiotraçador. As propriedades bioquímicas do fármaco que irão permitir que ele seja direcionado a um específico órgão, tecido ou receptor alvo, possibilitando um aumento da concentração deste composto em estruturas de interesse. O paciente passa a conter a fonte de irradiação interna ao seu corpo.

Desde a década de 80, radiofármacos dedicados a marcação de neurocerezptores D2 presentes na fenda pós-sináptica, têm sido desenvolvidos e contribuído no diagnóstico diferencial da DP com outras SP (KUNG et al., 1989)(TATSCH et al., 1991) e TE, como é o caso da marcação utilizando ^{123}I -iodobenzamida (^{123}I -IBZM). Outros radiofármacos como o ^{123}I -ioflupane (^{123}I -FP-CIT), ^{123}I -2beta-carbometoxil-3beta-(4-iodophenil) tropano) (^{123}I - β -CIT) e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1, são empregados na marcação dos transportadores de dopamina.

No início da década de 90, foi desenvolvido um traçador tropano, análogo a cocaína, que apresentasse alta afinidade com os DATs: [^{123}I] - β - CIT. Porém, um dos principais problemas no uso do [^{123}I] - β CIT, está relacionado com uma baixa farmacocinética de captação pelo corpo estriado, com pico de atividade estriatal somente entre 15 – 20h após injeção (KÄGI et al., 2010).

Por outro lado, o [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-TRODAT -1 é um biomarcador do DAT que apresenta elevada ação farmacocinética (máxima captação estriatal entre 3-4h após a injeção) e relativo baixo valor comercial (KAO et al., 2001).

Sua aplicação tem contribuído na detecção inicial da DP e sugerido como eficiente instrumento para o diagnóstico diferencial de alguns tipos de desordens do movimento (IIEP et al., 2006). Além disso, quando testado para uma amostra de pacientes em diferentes estágios da DP e controles saudáveis, observa-se boa concordância quanto a interpretação visual das imagens de SPECT utilizando [^{99m}Tc]-TRODAT-1 na avaliação de casos suspeitos de DP (HUANG et al., 2004)

1.2.2. Gama Câmera e *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT)

A gama câmera, também conhecida por câmera de cintilação, é o mais comum dispositivo para aquisição de imagens funcionais em Medicina Nuclear, capaz de detectar uma distribuição de radioisótopos a partir da detecção de raios gama.

Quando posicionada a fonte de emissão de raios gama próxima ao dispositivo detector, os raios de emissão irão atingir a superfície de um colimador de forma que apenas os fótons que estejam paralelos aos septos deste colimador possam chegar até o cristal cintilador. Tipicamente construído com materiais de número atômico elevado como o chumbo ($Z = 82$), esta colimação extrínseca é fundamental para evitar que fótons de baixa, originados pelos efeitos de espalhamento ou emissões de menor frequência, possam chegar até o cristal.

Figura 1: Dispositivo Gama Câmera utilizado na detecção dos fótons de raios gama para aquisição de imagens de cintilação (Powsner, R. A., *Essential Nuclear Medicine Physics*, 2008).

O detector é formado por um cristal de NaI(Tl) com uma fina espessura de 6 a 12mm, capaz de converter os fótons de raio gama incidentes em feixes luminosos no espectro da luz visível. Construído de forma hermética, as dimensões desse cristal devem garantir uma boa eficiência de detecção e apresenta uma boa resolução espacial intrínseca.

Cada fotomultiplicadora é acoplada opticamente por uma base de silicone ao cristal cintilador, evitando possíveis perdas deste sinal luminoso. Os feixes luminosos gerados na cintilação são opticamente canalizados até dispositivos fotomultiplicadora através de guias ópticas, melhorando assim a incidência uniforme sobre a superfície sensível da fotomultiplicadora.

Normalmente disposto em uma configuração hexagonal, o dispositivo fotomultiplicador será responsável não apenas pela conversão de um sinal luminoso e um sinal elétrico mensurável, mas também pela sua pré-amplificação, análise de altura do pulso, ganhos automáticos e uma conversão do sinal analógico-digital (ADC).

A incidência de fótons de luz sobre a superfície do fotocátodo irá permitir que fotoelétrons sejam ejetados desta superfície devido ao efeito fotoelétrico. Os fotoelétrons ejetados são coletados por dinodos que estão distribuídos ao longo da fotomultiplicadora, de modo a amplificar o sinal de entrada.

(a)

(b)

Figura 2: Principais processos envolvidos entre a detecção dos fótons de raio gama e a digitalização do sinal. (a) Tudo fotomultiplicadora, seus componentes e pré amplificação do sinal detectado, (b) fluxograma das etapas de detecção, pré-processamento e digitalização do sinal (Cherry, S. R., Physics in Nuclear Medicine, 4th, 2012).

Quando um evento é detectado pelas fotomultiplicadoras, suas coordenadas em x e y são calculadas, enquanto a amplitude deste sinal é então analisada em função de sua energia de emissão por um analisador de altura de pulso (*Pulse Height Analyzer* – PHA). Caso o evento seja registrado dentro dos limites da janela de energia este passa ser aceito, como por exemplo o ^{99m}Tc , o PHA passa a registrar apenas o sinal de fótons de raio gama com energia de 140,5 keV e uma janela de energia centralizada e simétrica ao fotopíco. Logo, parte do sinal proveniente de efeitos de espalhamento, emissão de raio-X ou até mesmo outros isótopos contaminantes à aquisição passam à não ser registrado como dados de projeção.

Figura 3: Amostragem da densidade de contagens adquirida sobre uma matriz quadrada 6x6 (Powsner, R. A., *Essential Nuclear Medicine Physics*, 2008).

Os dados aceitos são armazenados e visualizados em uma matriz quadrada composta por linhas e colunas de píxeis (64 x 64, 128 x 128, 256 x 256, entre outras). Um grande número de pequenos píxeis para um dado campo de visão (FOV, do inglês *Field of View*), conforme é apresentado na figura 2. O tamanho do píxel utilizado para registrar os dados de aquisição é diretamente proporcional ao seu FOV e inversamente proporcional ao tamanho da matriz (Equação 1), porém a amostragem do sinal sobre uma matriz de dimensões $m \times m$ passa a ser limitada pela resolução espacial resultante da gama câmera (Equação 2). A resolução espacial é representada em termos de largura a meia altura (FWHM, do inglês *Full Width Half Maximum*) para a aquisição de uma fonte pontual (PSF, do inglês *point spread function*)(ZAIDI, 2006).

$$d = \frac{FOV \cdot z}{m} \quad (1.1)$$

$$d \leq \frac{FWHM}{3} \quad (1.2)$$

A técnica de aquisição imagem de tomografia computadorizada por emissão de fóton único ou simplesmente SPECT é uma modalidade de imagem médica que combina técnicas convencionais de aquisição de imagens de medicina nuclear com métodos tomográficos. O método de SPECT é baseado na aquisição de imagens de projeção bidimensional em intervalos angulares igualmente espaçados ao redor do paciente ou objeto. Uma vez que os dados de brutos são finalmente adquiridos em uma aquisição de SPECT, as etapas seguintes envolvem a reconstrução desses dados em imagens tomográficas e a compensação de alguns efeitos físicos de degradação das imagens de emissão.

As imagens de projeção são posteriormente armazenadas no formato de um sinograma (BRUYANT, 2002), um histograma bidimensional no qual o eixo horizontal representa a posição dos eventos detectados e o eixo vertical a posição angular de cada projeção adquirida. Esta forma de armazenamento dos dados adquiridos torna prática a detecção de artefatos para posterior correção (CHERRY et al., 2012).

Algoritmos matemáticos são utilizados na reconstrução das imagens dos planos selecionados dentro do objeto a partir dos dados de projeção. Uma das vantagens desta técnica de emissão sobre as aquisições de cintilografia planar está em prover maior acurácia na quantificação da atividade sobre estruturas específicas.

Os métodos de reconstrução de imagens tomográficas são separados em duas técnicas fundamentais: métodos analíticos e os métodos iterativos. Enquanto os métodos analíticos são baseados no Teorema da Secção Central, os métodos iterativos utilizam soluções numéricas para resolver as equações de conversão (GROCH; ERWIN, 2000).

A técnica de retroprojeção filtrada (FBP, do inglês *filtered backprojection*) é um dos métodos analíticos mais clássicos utilizados na prática clínica. Baseado na transformada de Radon, o método FBP calcula a transformada de Fourier das projeções adquiridas para cada ângulo contido no sinograma. No espaço das frequências ele utiliza um filtro rampa, a fim de eliminar artefatos de baixa frequência (“efeito estrela”), antes que seja aplicada a transformada inversa de Fourier. Por fim, as novas projeções filtradas são obtidas pela transformada inversa de Radon (*backprojection*), permitindo a reconstruída uma imagem aproximada da distribuição real de atividade (CHERRY et al., 2012).

Devido aos aspectos menos positivos dos métodos analíticos e com a evolução tecnológica característica das últimas décadas, os métodos de reconstrução iterativa passam a ser uma eficiente ferramenta de abordagem quantitativa às imagens de Medicina Nuclear. Caracterizados pelas sucessivas aproximações e estimativas, algoritmos iterativos como o OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*) irão chegar a uma imagem reconstruída a partir da comparação das projeções geradas de uma imagem estimada com as projeções realmente adquiridas. Esta diferença resulta em uma matriz de erros empregada no ajuste a imagem estimada até que seja alcançado um resultado satisfatório, melhor caracterizando a real distribuição de atividade na estrutura de interesse (CHERRY et al., 2012).

Sendo uma valiosa ferramenta na rotina clínica, o algoritmo iterativo OSEM é capaz de fornecer imagens de SPECT com uma qualidade superior às reconstruídas pelo método FBP. A reconstrução das imagens de SPECT pelo método OSEM favorece a abordagem quantitativa da imagem molecular do corpo estriado, uma vez que nestas imagens a distinção entre estruturas como o núcleo caudado e putâmen é evidentemente melhor observada através de bordas melhor definidas sem perda da homogeneidade do sinal em cada estrutura investigada. Logo, métodos de semiquantificação desenvolvidos para a investigação de doenças neurodegenerativas como a DP passam a apresentar resultados muito mais eficientes e fidedignos (KOCH et al., 2005).

Entretanto, as técnicas de imagem por emissão como a de SPECT estão também sujeitas aos efeitos de degradação da imagem devido aos fenômenos de interação da radiação com a matéria. Os efeitos da atenuação e espalhamento dos fótons de raios gama que interagirem com o corpo do paciente ou outro objeto prejudicam os parâmetros semiquantitativos e impossibilitam processos de quantificação absoluta, quando não corrigidos de forma adequada. Alguns desses efeitos e técnicas de correção estão descritos a seguir.

1.2.3. Efeitos de Degradação da Imagem de SPECT

Efeitos de Atenuação de fótons

O fenômeno de atenuação dos fótons de raios gama ao interagirem com o tecido ou material é uma propriedade natural consequente da interação da radiação com a matéria. Definido como a redução do número de fótons detectados devido ao Efeito Fotoelétrico e Efeito Compton, esta atenuação pode induzir a formação de artefatos na imagem produzida e a subestimativa de concentração de atividade sobre estruturas mais profundas ao paciente.

Os métodos de correção para os efeitos de atenuação são separados em métodos uniformes, no qual o meio de interação tem sua densidade considerada uniforme em todas as direções definido pelo coeficiente de atenuação linear μ . Uma das técnicas amplamente empregada nas práticas clínicas é a correção através do método de Chang (do inglês *Chang's Method*) (CHANG, 1978), onde a imagem de SPECT é ponderada por fatores de ganho para cada píxel que diminuam de forma exponencial ao distanciamento do centro da imagem.

Outra técnica aplicada é a correção por mapas de CT, onde de forma não uniforme a informação contida na imagem de transmissão é utilizada para estimar coeficientes de correção para cada píxel da imagem (BIENKIEWICZ et al., 2008).

Efeitos de Espalhamento de Fótons

Outro efeito de forte degradação do sinal da imagem de SPECT em termos de contraste é o efeito de espalhamento dos fótons (WILLOWSON et al., 2008). O efeito da dispersão de fótons que é observado na imagem, é causado em prevalência da dispersão coerente seguida pelo efeito Compton resultante da interação da radiação com a matéria. A dificuldade presente na correção em este efeito de espalhamento coerente devesse ao fato dos fótons espalhados apresentarem um ângulo de flexão pequeno, tornando-os indistinguíveis dos fótons primários de raio gama (HUTTON et al., 2011).

Uma forma de corrigir os efeitos de espalhamento envolve modelos que possam estimar a contribuição desta radiação dispersa sobre a janela de fotopico, como é o caso das técnicas que utilizam de uma ou duas (TEW, do inglês *Three Energy Windows*) janelas

de energia que estejam posicionadas de forma vizinha a janela principal de aquisição. Os métodos podem ser categorizados em correções baseadas na estimativa da dispersão medida, considerada constante, ou em estimativas de dispersão que são iterativamente atualizadas durante o processo de aquisição (HUTTON et al., 2011).

Efeitos de Volume Parcial

Uma marcante característica das imagens de emissão é a baixa resolução espacial do sistema de aquisição. Diante de uma abordagem quantitativa é possível medir com precisão a concentração de atividade em estruturas com dimensões igual ou superior ao dobro do tamanho da resolução espacial característica do sistema, em termos de largura à meia altura (FWHM, *Full Width Half Maximum*). Associado a característica distribuição de gaussiana dos fótons detectados, a quantificação de estruturas pequenas passa a apresentar algumas limitações diante do efeito de *spill-over*, caracterizado pelo “extravasamento” das contagens de uma fonte quente sobre uma área ou volume superior as dimensões reais da estrutura. Logo, a principal consequência deste fenômeno remete a subestimativa dos valores reais de atividade radioativa quantificados na imagem, denominado assim de efeitos de volume parcial (PVE, do inglês *Partial Volume Effect*)(DU et al., 2005)(ERLANDSSON et al., 2012).

Os PVE podem ser corrigidos por métodos que utilizem informações adicionais da estrutura através de outras técnicas de imagem como MRI e CT, como por exemplo o método de convolução dos dados de quantificação com uma matriz de transferência geométrica (GTM, do inglês *Geometric Transfer Matrix*), onde é possível uma recuperação de até 50% de todo o sinal não registrado pela ROI (RITT et al., 2011). Outra solução é utilizar apenas as informações contidas na própria imagem de SPECT, como é o caso do coeficiente de recuperação (RC, do inglês *Recovery Coefficient*).

A possibilidade de corrigir de forma eficaz efeitos que podem prejudicar a qualidade da imagem não somente para um laudo visual, mas também diante de uma abordagem quantitativa, permite viabilizar o desenvolvimento de metodologias quantitativas que possam contribuir com uma informação prognóstica, caracterizando adequadamente a gravidade de uma doença, ou até mesmo monitorar a eficácia de um tratamento (MANKOFF; PRYMA, 2014).

1.3. CAPÍTULO 3

1.3.1. Quantificação de imagens de SPECT do corpo estriado

A investigação de casos suspeitos da DP através de imagens de SPECT é um protocolo adotado por diversos centros clínicos, que utilizam desta informação não apenas como uma forma de diagnóstico diferencial, mas também como uma eficiente ferramenta de acompanhamento da progressão da doença.

Porém, alguns importantes cuidados são necessários diante de uma abordagem quantitativa. A definição de um método de quantificação que seja acurado, reprodutível, de rápida e prática aplicação, permitir a sua aplicação dentro de uma rotina clínica.

1.3.2. Quantificação Absoluta e Relativa

Os diferentes modelos de quantificação são definidos pela sua capacidade em encontrar valores de forma exata ou proporcional aos reais valores quantificados, evidenciando resultados absolutos ou relativos, respectivamente.

A quantificação absoluta aplicada sobre imagens de SPECT do corpo estriado tem como objetivo estimar de forma acurada a densidade de radiofármacos presentes nesta estrutura. A evolução computacional aliada a eficientes sistemas de aquisição de imagem possibilita que este tipo de abordagem possa ser desenvolvido de forma eficaz, somente quando corrigido estes dados para os efeitos de atenuação e espalhamento não uniformes e PVE.

Geralmente, os métodos de quantificação relativa são baseados do desenvolvimento de índices simplificados capazes de caracterizar processos fisiológicos. O processo de quantificação relativa é baseado na comparação dos valores de contagens registrados sobre uma região de interesse (ROI, *Region of Interest*), podendo ser este um órgão ou estrutura específica, e os dados de contagem registrado sobre uma região não específica, característica de uma baixa concentração de radioisótopo e menor densidade de contagens na imagem (ROI de referência ou *background*).

A quantificação relativa ou semiquantificação é amplamente empregada na investigação clínica de imagens de SPECT do corpo estriado, no qual é calculada a razão entre o número de contagens coletadas por uma ROI específica construída sobre o corpo

estriado e as contagens de uma ROI não específica, tipicamente posicionada sobre o cerebelo ou porções posteriores do lobo occipital (Anon 2011) (DARCOURT et al., 2010).

A definição dos cortes transversais na imagem de SPECT que serão utilizados no processo de quantificação, assim como a construção e posicionamento das ROIs específicas e não específica é uma etapa crucial no processo de quantificação, principalmente na avaliação individual de estruturas que componham o corpo estriado.

1.3.3. Métodos Semiquantitativos baseados em ROI

O processo de semiquantificação baseado em ROI tem como principais desafios a construção de ROIs para quantificação que apresentem dimensão adequadas e possam ser corretamente posicionadas sobre as estruturas do corpo estriado. A experiência do avaliador passa a ser um fator determinante na construção destas ROIs para quantificação, logo o mal desenvolvimento desta etapa irá refletir em uma subestimativa da densidade de contagens registradas na imagem de SPECT.

Desde a década de 90, muitos métodos semiquantitativos têm sido apresentados pela literatura abordando diversas propostas de construção e posicionamento das ROIs.

Um dos métodos amplamente utilizados em muitos centros clínicos devido sua versatilidade, foi proposto por Costa e colaboradores em 1990. Sua metodologia envolve o desenho manual de uma ROI irregular que compreenda todo o corpo estriado, ou suas subestruturas, conforme possam ser observadas na imagem de SPECT e uma segunda ROI (*background*) sobre uma região de referência, permitindo calcular por esta razão o índice de potencial de ligação (BPI, *binding potential index*) (COSTA et al., 1990).

No entanto, o posicionamento manual das ROI é acompanhado de uma subjetividade por parte do especialista; caracterizando um processo muitas vezes demorado e de grande variabilidade intra- e interobservadores (VERHOEFF et al., 1993). A variabilidade na construção de uma ROI de forma manual pode ser minimizada quando estas são baseadas em modelos anatômicos ou modelos padronizados (*templates*).

A construção de ROIs *templates* podem ser baseadas em modelos geométricos padronizados com tamanho e formato semelhantes às estruturas do corpo estriado (LAERE, VAN et al., 2006) ou utilizando ROIs com geometrias regulares e amplas dimensões (TOSSICI-BOLT et al., 2006) (OLIVEIRA et al., 2014), como é o caso dos métodos

semiquantitativos *Two Box*, proposto por Tossici-Bolt et al. (2006) e otimizado por Oliveira, F. P. et al. (2014); e o método *Three Box*, proposto por Costa et al. (1990).

Outra abordagem semiquantitativa é baseada na construção de ROIs a partir de imagens estruturais de ressonância magnética (MRI, *magnetic resonance image*) e tomografia computadorizada (CT, do inglês *Computed Tomography*) que possam ser corregistradas sobre as imagens de SPECT do corpo estriado. A construção de ROIs ou volumes de interesse (VOI, do inglês *Volume of Interest*) a partir de imagens estruturais, possibilita o desenvolvimento de métodos de quantificação mais acurados, embora exista uma dificuldade implícita a diversos centros clínicos em apresentar a imagem de SPECT do paciente, juntamente a uma imagem estrutural que seja recente e aplicável para coregistro. Apesar desta limitação conhecida, Seppi e Schocke (2005) mostraram que o tamanho e formato do corpo estriado de sujeitos saudáveis e pacientes com DP em seu estado inicial são muito similares quando visualizados por uma aquisição de MRI convencional.

A custo de resultados semiquantitativos mais próximos de uma quantificação absoluta, estes métodos que utilizam a informação estrutural encontrada por imagens de MR ou CT irão depender de etapas que envolvam um processamento adequado dessas imagens antes que as regiões ou volumes de interesse possam ser aplicadas corretamente sobre uma imagem de SPECT.

Apesar de ser grande a diversidade de métodos e propostas de quantificação de imagens de SPECT do corpo estriado, é pequena a quantidade de *softwares* dedicados a implementação destas técnicas de modo que possam ser replicáveis durante a prática clínica. A grande maioria destas plataformas são oferecidas de forma comercial, como é o caso do pacote de aplicativos disponibilizado pela GE Healthcare, QuantSPECT (Miranda Solution) que dispõem de versões automatizadas para implementação dos métodos *Two Box* e *Three Box*; ou o aplicativo *Brain Dopamine Transport* encontrado nas plataformas JETPack Philips, no qual possibilita a construção manual de ROIs com uma quantidade de recursos limitados.

A vasta quantidade de abordagens quantitativas que são apresentadas na literatura, evidenciam desde métodos pouco replicáveis até técnicas de excelente acurácia em seus resultados. Porém, são poucos os estudos realizados que buscam avaliar a real eficiência de quantificação entre diferentes metodologias de investigação da integridade do corpo estriado.

Diante da problemática apresentada, este estudo buscou avaliar, sob condições de simulação controlada utilizando um fantoma ou simulador antropomórfico estriatal, a reprodutibilidade, acurácia e precisão de cinco métodos semiquantitativos possíveis de serem utilizados na rotina clínica.

2. OBJETIVOS DA PESQUISA

Visando investigar as vantagens e desvantagens encontradas nos principais métodos de semiquantificação de imagens de SPECT do corpo estriado, o principal objetivo deste estudo é de:

2.1. OBJETIVO GERAL

Utilizando um simulador antropomórfico estriatal, definir dentre os principais métodos semiquantitativos de imagens de SPECT do corpo estriado, quais apresentam uma melhor resposta de reprodutibilidade, exatidão e precisão, quando avaliados sob diferentes condições de captação.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1. Comparar a variabilidade dos resultados semiquantitativos em uma investigação intra e interobservadores para avaliar a reprodutibilidade de cada método de quantificação.
- 2.2.2. Avaliar o desempenho de cada método semiquantitativo em acurar através das imagens de SPECT, os valores reais de preenchimento utilizados no simulador estriatal.
- 2.2.3. Determinar a precisão de cada método semiquantitativo investigado, através da construção de modelos lineares que possam caracterizar a correlação entre os resultados encontradas por cada método.

3. METODOLOGIA

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Este estudo avaliou cinco metodologias de semiquantificação de imagens de cintilografia do corpo estriado. As imagens de SPECT utilizadas neste estudo foram adquiridas de forma controlada a partir de um simulador morfológico preenchido com concentrações radioativa de ^{99m}Tc e atividades pré-estabelecidas. A fim de avaliar a reprodutibilidade, acurácia e precisão de cada método semiquantitativo investigado, as principais etapas desenvolvidas ao longo dos processos de quantificação denotaram:

Etapa1: Planejamento Metodológico

Revisão sistemática da literatura para definição dos métodos semiquantitativos de imagens de DAT-SPECT assim com os parâmetros recomendados para aquisição e reconstrução. Construção dos protocolos de preenchimento do simulador, aquisição e reconstrução das imagens de SPECT, protocolos de quantificação dos métodos abordados e desenvolvimento de *scripts* para a automatização dos cálculos dos parâmetros quantificados.

Etapa2: Preparação, aquisição e reconstrução das imagens de SPECT do simulador.

Etapa3: Desenvolvimento dos métodos de quantificação auxiliado por *softwares free source* para visualização e processamento das imagens.

Etapa4: Avaliação dos parâmetros semiquantitativos calculados por cada método.

3.2. PERGUNTA DO ESTUDO

Ao final das avaliações, deverá ser elucidada a seguinte questão: na ausência de um padrão ouro de quantificação, funcional à rotina clínica, qual método semiquantitativo investigado oferece uma melhor resposta de confiabilidade em suas medidas quando submetido a diferentes condições de avaliação?

3.3. PREPARO E AQUISIÇÃO DAS IMAGENS DO SIMULADOR

3.3.1. Imagem de SPECT

Um simulador antropomórfico estriatal fornecido e certificado pela Alderson RSD (*Radiological Support Devices, Long Beach, CA*) foi utilizado para simular diferentes condições de captação do corpo estriado, quando avaliadas por imagem de SPECT. Este simulador é composto por 5 compartimentos de volume e morfologia similares aos núcleos caudados, putâmen e ao volume cerebral como um todo, denominado de *brain shell*. A capacidade volumétrica de cada compartimento foi certificada pelo fabricante (Anexo 1) conforme mostra a tabela 3.1.

Tabela 3.1: Volume dos compartimentos do simulador antropomórfico estriatal, conforme certificado pelo fabricante.

Compartimento	Núcleo Caudado		Putâmen		<i>Brain Shell</i>
Lado	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	
Volume	4,7 ml	4,6 ml	6,2 ml	5,4 ml	1.226 ml

Os compartimentos do corpo estriado são caracterizados como volumes de interesse, nos quais foram preenchidos com diferentes concentrações de solução de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$. Já o compartimento *brain shell*, foi utilizado como um volume de referência, de modo que as concentrações de atividade utilizadas em seu preenchimento fossem menores que as observadas nos volumes de interesse, caracterizando uma atividade não específica ou radiação de fundo (*background*) para os processos de quantificação.

Figura 4: Simulador antropomórfico estriatal RSD Anderson, utilizado nas aquisições de SPECT.

Logo, cada cavidade foi preenchida com uma solução radioativa de pertecnetato de sódio ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$), a fim de simular as condições observadas *in-vivo* do acúmulo de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 para marcação dos transportadores de dopamina dos neurônios dopaminérgicos presentes no corpo estriado.

As soluções de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ utilizadas neste estudo foram planejadas de forma a encontrar índices de BPI similares aos valores observados clinicamente (0,8 a 4,0). Para isso, foi necessário que mantivéssemos uma razão entre a concentração de atividade utilizada para o preenchimento dos compartimentos de interesse e a utilizada no compartimento de referência. As diferentes razões proporcionais utilizadas neste estudo - 10:1, 8:1, 6:1 4:1 e 2:1, foram separadas em três níveis de atividade, conforme mostra a figura 4. A simulação de simetria de captação nas estruturas do corpo estriado foi construída com o preenchimento de todos os pequenos compartimentos com concentrações iguais de $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$, enquanto as condições de assimetria puderam ser obtidas com a aplicação de concentrações de solução radioativa maiores nos compartimentos do lado direito em relação ao lado esquerdo, conforme as proporções previamente descritas.

Figura 5: As soluções radioativas utilizadas no preenchimento do simulador foram planejadas de modo a simular condições de diferentes níveis de captação simétrica e assimétrica de radiofármaco pelos transportadores de dopamina presentes no corpo estriado.

Os valores de atividade das doses de ^{99m}Tc eluídos do gerador de ^{99}Mo , assim como de todas as concentrações radioativas construídas foram aferidos utilizando um calibrador de dose CRC-15R (Capintec Inc., Ramsey, NJ, USA).

As soluções de ^{99m}Tc foram preparadas a partir de 300ml de água deionizada como solvente, impedindo assim que interações iônicas indesejadas influenciassem na homogeneidade da solução. Ao final de cada aquisição de imagem de SPECT, alíquotas de 0,2ml de cada compartimento eram recolhidas para aferição dos valores de atividade ao final do procedimento. Os materiais utilizados para a preparação das amostras e preenchimento do simulador estão apresentados na figura 5.

Os valores de atividade registrados previamente e posteriormente a aquisição das imagens passaram a ser utilizados como parâmetros de correção para os efeitos de decaimento das amostras. Deste modo, com o auxílio de uma planilha construída em Excel 2010 (Microsoft Office, Redmont, Washington, USA), foi possível projetar os valores reais de atividade presentes em cada compartimento do simulador.

Figura 6: Instrumentação utilizada na etapa de preenchimento do simulador com os principais (a) materiais envolvidos no preparo das soluções de ^{99m}Tc e (b) calibrador de dose CRC-15R Capintec ®.

As imagens de cintilografia foram adquiridas em um gama câmara circular modelo BrightView XCT (Philips Medical Systems Inc., Cleveland, OH, USA) composta por duas cabeças detectoras. Os dados de projeção foram coletados utilizando um colimador para baixas energias e alta resolução (LEHR, do inglês *Low Energy High Resolution*) e um raio de rotação inferior a 20 cm. Em um modo de aquisição *step-shoot* foram coletadas 64 projeções, em uma órbita circular de 180° por cabeça e um tempo de aquisição por projeção de 30s, uma matriz de 128 x 128 pixels, um fator de ampliação de x1 e pixels isotrópicos de 2,13mm. Os dados foram adquiridos a partir de uma janela simétrica de energia com largura de 20% e centralizada em um fotopico de 140 keV.

Figura 7: A aquisição das imagens de SPECT do simulador antropomórfico estriatal foi realizada por uma gama câmera Bright View XCT Philips (a), através da aquisição de projeções ao redor da estrutura (b).

Durante a etapa de aquisição das imagens de SPECT, garantimos que todo o sistema de imageamento estivesse sobre condições adequadas de funcionamento dentro dos parâmetros indicados pelo fabricante e protocolos de controle de qualidade NEMA (*National Electrical Manufacturer's Association*), de modo a garantir a qualidade final das imagens. Os testes de uniformidade intrínseca e extrínseca, centro de rotação, resolução espacial e os demais testes de controle de qualidade de periodicidade mensal e semestral tiveram seus resultados analisados e adequados aos valores recomendados pelas normas NEMA (NEMA, 2007).

Os dados de projeção foram reconstruídos em um terminal *Extended Brilliance Workspace Philips (EBW)*, utilizando um algoritmo iterativo (*Ordered Subset Expectation Maximization – OSEM*) de 8 iterações e 4 subsets. As imagens de SPECT foram corrigidas para os efeitos de degradação do sinal, devido a atenuação dos fótons de raio gama, através do método de correção uniforme desenvolvido por Chang (*Chang's Method*), com coeficiente de atenuação linear de $0,11 \text{ cm}^{-1}$ (CHANG, 1978) devido a densidade de $0,23 \text{ g/cm}^3$ apresentada pelo simulador ser equivalente ao tecido real. Um filtro *Butterworth* de 2 ordem e frequência de corte de 0,22 ciclos/píxel foi utilizado para minimização dos sinais de alta frequência das imagens, incrementando assim a razão sinal-ruído. Em seguida, as imagens foram armazenadas em formato DICOM 3.0. As etapas envolvidas na reconstrução das imagens estão apresentadas no fluxograma da figura 7.

Figura 8: Fluxograma das etapas de reconstrução das imagens de SPECT.

3.3.2. Imagem de Ressonância Magnética

A fim de se evitar a deposição de bolhas de ar nas paredes de cada cavidade, os 4 compartimentos de interesse do simulador estriatal (núcleos da base e putâmens) foram cuidadosamente preenchidos com uma solução de 0,1mM de CuSO_4 , enquanto para o *brain shell* foi utilizado apenas um volume de água deionizada. O curto tempo de relaxação dos prótons contidos da solução de CuSO_4 em comparação ao tempo de relação na ordem de segundo, observado na amostra contendo água deionizada, possibilita a diferenciação entre os compartimentos do corpo estriatal do simulado e a região de referência completamente preenchida apenas com água.

O protocolo de aquisição utilizou uma sequência de alta-resolução (gradiente ECHO 3D) sagital ponderadas em T1, com Tempo de Echo (TE) de 3,35ms, Tempo de Repetição (TR) de 9,7ms, em um equipamento de RM Achieva Philips com intensidade de campo de 3.0T (Philips Medical System, Best, The Netherlands). A imagem reconstruída, apresentada na figura 8, foi armazenada em formato DICOM.

Figura 9: Imagens de ressonância magnética ponderada em T1 do simulador utilizando uma solução de CuSO_4

3.3.3. Imagem de Tomografia Computadorizada

A fim de adquirir uma imagem de tomografia computadorizada do simulador que apresentasse um elevado contraste entre cada compartimento do corpo estriado com as demais estruturas de maiores coeficientes de atenuação, foi utilizada água para o preenchimento completo e sem bolhas de todo o volume referente ao *brain shell*, mantendo vazio cada compartimento do corpo estriado.

Uma única imagem foi adquirida a partir de um tomógrafo SOMATOM Emotion *single slice* (Siemens Medical Systems, Erlangen, Alemanha) de 6 canais. O protocolo de aquisição utilizado estabeleceu uma tensão no tubo, corrente elétrica no tubo e tempo de exposição de 130kV, 80mAs e 1500ms, respectivamente. Havendo uma distância entre cada *slice* de 2mm, a imagem foi reconstruída sobre uma matriz de 512 x 512 mm com píxels de 0,48 x 0.48 mm.

Figura 10: Imagens de tomografia computadorizada do simulador antropomórfico estriatal. A estrutura craniana do simulador foi construída com uma densidade aproximada de $0,23\text{g/cm}^3$, permitindo assim uma eficiente simulação da atenuação dos fótons de raio gama de 140keV .

3.4. MÉTODOS DE SEMIQUANTIFICAÇÃO BASEADOS EM REGIÕES DE INTERESSE

Neste estudo, cinco (5) métodos semiquantitativos foram avaliados sobre imagens de SPECT de um simulador antropomórfico estriatal. Estes métodos quantitativos baseados em ROI foram desenvolvidos através de processos semi-automatizados utilizando (a) ROIs desenhadas manualmente e (b) ROIs *template* de dimensões e formato padrão; e processos automatizados utilizando (c) VOIs baseadas em imagens estruturais de MR e CT.

Os parâmetros de quantificação utilizados para cada método avaliado tiveram o seu cálculo otimizado por algoritmos de quantificação construídos em linguagem M-file. Os *scripts* desenvolvidos para este estudo buscaram otimizar o tempo gasto na avaliação de cada parâmetro, assim como eliminar possíveis equívocos na organização e processamento de cada variável. As interfaces e *scripts* construídos para cada método estão apresentados no Apêndice D.

Figura 11: Tela inicial do programa de quantificação desenvolvido para otimização dos cálculos dos parâmetros semiquantitativos.

3.4.1. Método baseado em ROIs Manuais

Brain Dopamine Transport (JETPack-EBW)

A estação de trabalho EBW Philips oferece um pacote de expansão com ferramentas de visualização e processamento de imagens de medicina nuclear, o JETPack®. Disponibilizado nesta expansão, o *Brain Dopamine Transport* (BDT) é um aplicativo de quantificação semi-automatizada de imagens de SPECT do corpo estriado.

-Ao selecionar a imagem de SPECT reconstruída, o aplicativo irá apresentar sequencialmente cada corte transversal da imagem, permitindo ao especialista selecionar a sequência de imagens transversais que irão integrar a imagem composta 2D utilizada na semiquantificação. No método aplicado foi construída, uma imagem resultante integrada pelos 5 cortes transversais e sequenciais com maior número de contagens por píxel (figura 11).

Figura 12: Método Manual – Seleção dos cortes transversais para construção da imagem em 2D. A composição das imagens transversais selecionadas pode ser visualizada a esquerda da tela (Selected Composite).

Construída uma imagem composta resultante, seis (6) ROIs específicas foram delineadas manualmente pelo especialista sobre os compartimentos dos núcleos caudados, putâmens e corpos estriados como um todo. Uma ROI de referência foi construída sobre uma região de baixa densidade de contagens na imagem. Quando identificada a construção de todas as ROIs correspondentes a cada estrutura, o aplicativo irá integrar o número de contagem registradas no interior de cada região de interesse, assim como o número total de pixels que constituem cada ROI (figura 12).

Figura 13: Método Manual –Construção das ROIs específicas (compartimentos do corpo estriado) e não específicas (região de referência).

Uma vez que coletados estes parâmetros, conforme proposto por Costa, DC. *et.al* os valores de BPI foram calculados pela equação 3.1 para cada compartimento do corpo estriado e os resultados apresentados, conforme mostra a figura 13.

$$BPI = \frac{C_{ROI(s)} - C_{ROI(ns)}}{C_{ROI(ns)}} \quad (3.1)$$

Onde $c_{ROI(s)}$ e $c_{ROI(ns)}$ são as médias de contagens por píxel encontradas pelas respectivas ROIs de interesse e ROI de referência, respectivamente.

Figura 14: Método Manual –Valores de BPI quantificados de forma automatizada. Os valores dos parâmetros registrados por cada ROI também são apresentados assim como os cálculos realizados

3.4.2. Métodos baseados em *template* padronizados

Um grande desafio no desenvolvimento de protocolos de quantificação aplicados a Imagem Molecular está em estabelecer técnicas de elevada acurácia e simples aplicação. Na investigação de imagens SPECT do corpo estriado, o problema da baixa resolução espacial implícita a este método de imagem médica, que quando associado aos pequenos volumes que são avaliados, torna a investigação quantitativa uma abordagem extremamente dependente da experiência e eficácia do especialista em delimitar adequadamente as regiões de interesse na imagem. Uma forma de minimizar a subjetividade deste profissional especialista no processo de quantificação está na padronização dimensional das ROIs que serão aplicadas sobre imagens de cintilografia.

Outro grande viés presente na abordagem quantitativa está nos efeitos de volume parcial, que podem ser observados nas técnicas de imagem por transmissão e emissão.

Logo, quando não corrigido, o PVE poderá subestimar o número de contagens observadas em pequenos volumes. Apesar de existir diversas técnicas de correção para PVC, sua aplicação não é uma tarefa trivial em muitos casos. A utilização de ROIs com amplas dimensões que possam registrar não apenas as contagens sobre uma região de interesse, como também as contagens remanescentes ao seu redor, é uma forma segura de garantir que a máxima densidade de contagens originadas de uma região específica possa ser integralmente registrada e posteriormente corrigida.

Na investigação de imagens do corpo estriado, o parâmetro de quantificação definido como *Specific Binding Ratio* – (SBR) é empregado de forma análoga ao BPI, de modo a corrigir as contagens “esparramadas” devido aos PVE, através de um fator de ponderação ou através de uma representação percentual.

O SBR pode ser definido como sendo a razão entre as concentrações de atividade utilizada no preenchimento das cavidades do corpo estriado (denominada particularmente de concentração de atividade específica) e a utilizada em todo o *brain shell* (concentração de atividade não específica ou de referência), conforme demonstra a equação:

$$SBR = \frac{C_{Esp.}}{C_{Ref.}} \quad (3.2)$$

Onde, $C_{Esp.}$ corresponde a concentração de contagens exclusivamente originada dos compartimentos do corpo estriado, $C_{Ref.}$.

O *software* QuantiSPECT (GE Healthcare) oferece em seu pacote dois aplicativos dedicados a quantificação de imagens de cintilografia do corpo estriado que utilizam *templates* de ROIs padronizadas: *Two Box Method* e *Three Box Method*, desenvolvidos por Tossici-Bolt *et al.* (2006) e Costa, D.C. *et al.* (1990), respectivamente. Ambos os métodos estão descritos detalhadamente a seguir.

1.1.1.1 Two Box Method

O método de quantificação proposto por Tossici-Bolt e colaboradores é baseado na utilização de um *template* de ROIs padronizadas na coleta de parâmetros de quantificação em imagens bidimensionais de SPECT do corpo estriado. Logo, as principais etapas

desenvolvidas neste método envolvem: (a) a construção de uma imagem bidimensional a partir da somatória dos cortes transversais que contenham contagens do corpo estriado, (b) o posicionamento das ROIs trapezoidais pré-construídas sobre os compartimentos estriatais na imagem 2D, de forma a garantir o registro da densidade de contagens presente sobre cada compartimento e aquelas advindas do volume parcial, (c) construção da ROI de referência e o cálculo do parâmetro de semiquantificação SBR utilizado pela técnica. As principais etapas envolvidas neste processo semiquantitativo estão representadas no fluxograma da figura 14.

i. Imagem Resultante Bidimensional

O problema de quantificação de estruturas tridimensionais (3D) pode ser efetivamente reduzido para um problema bidimensional (2D), através da somatória dos cortes transversais que compõem os compartimentos do corpo estriado, resultando em uma “imagem somada do corpo estriado” (ISCE). A construção da ISCE permite que as regiões de interesse sejam analisadas por volumes geométricos de interesse (VOI) quanto levado em consideração o número de cortes transversais utilizados na formação da imagem bidimensional.

O software de processamento e análise de imagens ImageJ (National Institutes of Health Bethesda, Maryland, USA)(SCHNEIDER et al., 2012) foi utilizado para a construção das ISCE. Os cortes transversais que contivessem algum sinal de contagem originado dos compartimentos do corpo estriado, foram selecionados por um especialista para que pudessem ser somados em uma única imagem em 2D. O procedimento foi realizado para todas as imagens adquiridas e o número de cortes transversais utilizados foi registrado.

Figura 15: Fluxograma de apresentação do método semiquantitativo Two Box.

ii. Construção dos *templates*

Através do software *Multi Image Analysis GUI* - MANGO Versão 3.2.7 (Research Imaging Institute, *University Texas Health Science Center at San Antonio – UTHSCSA*), duas ROIs de geometria e dimensões padronizadas de aproximadamente 44,8 x 38,4 mm foram previamente construídas, conforme mostra a figura 15.b.

A construção de ROIs com largas dimensões tem como principal objetivo assegurar que seja detectada toda a densidade de contagens das cavidades do corpo estriado, inclusive qualquer sinal proveniente dos efeitos de volume parcial. Em cada imagem 2D, as ROIs foram posicionadas manualmente de forma simétrica sobre as regiões do corpo estriado direito e esquerdo por um especialista experiente.

iii. ROI de referência

A construção de uma ROI de referência foi realizada de forma semi-automatizada, através das seguintes etapas:

Uma vez registrado o total de contagens presentes em cada ROI sobre corpo estriado, foi multiplicada sobre a mesma região uma máscara binária intrínseca, isto é, composta por zeros (0) em seu interior e por uns (1) em seu exterior; de forma a conservar apenas o sinal ao redor das ROIs estriatais. A imagem resultante é apresentada na figura 15.c.

Em seguida, uma imagem resultante contendo apenas as contagens de atividade não específica, foi suavizada através de um filtro de médias 3x3 aplicado três vezes. A suavização foi utilizada a fim de reduzir as flutuações estatísticas do sinal remanescente nesta região de referência.

Por fim, a delineação dos limites da ROI de referência foi estabelecida utilizando uma limiarização (*threshold*) de 50% do sinal ao redor do píxel com máximo valor de contagens registrado sob a região de referência da imagem suavizada, conforme apresentado pela figura 15.d. Uma vez finalizada a construção da ROI de referência para cada imagem 2D, o valor da média de contagem por píxel foi registrado.

Figura 16: (a) somatória dos cortes transversais para a construção da imagem resultante 2D, (b) posicionamento das ROIs padronizadas, (c) preparação da imagem para construção da ROI de referência, (d) ROI de referência.

iv. Quantificação do SBR

Uma vez coletado o número total de contagens $Ct_{ROI.}$, píxeis n_{ROI} contidos na ROI do corpo estriado e a média de contagens por pixel registrada com a ROI de referência, os parâmetros de cada quantificação realizada foram armazenados em planilha eletrônica no formato *.xls (Microsoft Excel) para posterior quantificação do SBR:

$$SBR = \frac{c_{Esp.}}{c_{Ref.}} = \frac{1}{V_{ST}} \cdot \left(\frac{Ct_{ROI.}}{c_{Ref.}} - V_{ROI} \right) \quad (3.3)$$

onde V_{ST} é o volume conhecido de cada compartimento do corpo estriado e V_{ROI} o volume da ROI de interesse utilizada sobre o corpo estriado, isto é, o produto da área da ROI geométrica com o número de cortes transversais utilizados na construção da imagem bidimensional. A construção da equação 3.3 para que fosse possível ser aplicada pelo *Two Box Method*, foi apresentada no Apêndice A.

O SBR pode ser associado ao BPI através de um fator de ponderação entre os volumes V_{ROI} e V_{ST} , conforme é evidenciado na equação 3.3.

$$SBR = BPI \times \frac{V_{ROI}}{V_{ST}} \quad (3.4)$$

1.1.1.2 THREE BOX METHOD

A construção e aplicação do *Three Box Method* foi similar a técnica semi-automatizada descrita no item anterior, ao utilizar uma ROIs geométricas padronizadas durante o processo de quantificação. Analogamente, as imagens bidimensionais construídas a partir da somatória de todos os cortes transversais do corpo estriado são utilizadas pelo método. Porém, as ROIs do corpo estriado e de referência, foram pré-definidas pelo especialista, devendo apresentar um mesmo valor de área.

Figura 17: Método Three Box – ROIs geométrica utilizadas no processo de quantificação (a) e aplicadas sobre a imagem bidimensional (b).

Figura 18: Fluxograma de apresentação do método semi quantitativo Three Box.

O processo de quantificação envolve a definição manual de duas ROIs retangulares superficialmente iguais, construídas e posicionadas sobre as regiões do corpo estriado, de forma a delimitar a máxima densidade de contagens observada na imagem. A ROI de referência foi construída com uma área igual a apresentada pela ROI do corpo estriado e posicionada logo a baixo desta, de modo a ser possível registrar uma distribuição homogênea do total de contagens, conforme mostra a figura 16.b. Analogamente ao método *Two Box*, a aquisição dos parâmetros quantitativos foi realizada utilizando o *software* MANGO para posterior cálculo do parâmetro semiquantitativo *Total Binding Potential Index* (TBPI), apresentado pela equação 3.5. As principais etapas envolvidas nesta metodologia de semiquantificação está representada no fluxograma da figura 17.

$$TBPI = \left\{ \frac{Ct_{ROI} - c_{Ref} \cdot V_{Ref}}{c_{Ref} \cdot V_{Ref}} \right\} \times 100\% \quad (3.5)$$

3.4.3. Método de semiquantificação automatizado

Um método semiquantitativo totalmente automatizado foi desenvolvido e avaliado neste estudo, no processo de semiquantificação das imagens de SPECT do simulador antropomórfico estriatal, utilizando a informação estrutural das imagens de ressonância magnética e tomografia computadorizada. As principais etapas envolvidas neste processo correspondem a: (a) segmentação, volumetria e construção de um volume de interesse (VOI) para cada compartimento que compõem o corpo estriado nas imagens de RM e TC, (b) corregristo das imagens de SPECT com as imagens de MR (ou CT), (c) extração dos valores da média de contagens por voxel registrados por cada VOI, e por fim (d) quantificação automatizada dos valores de BPI já corrigidos para os PVE em cada VOI analisada, conforme demonstra o fluxograma da figura 18.

Figura 19: Fluxograma de apresentação do método semiquantitativo estrutural baseado em MRI e CT.

i. Segmentação Volumétrica

A etapa inicial de segmentação foi implementada sobre as imagens volumétricas de MR e CT, a partir do *software* livre ITK-SNAP (<http://www.ia.unc.edu/dev/download/index.html>), desenvolvido e validado por Yushkevich, P. A., *et al.* (2006). A segmentação de cada compartimento do corpo estriado foi realizada por um modelo de contornos ativos (Active Contour Segmentation) ou também conhecido como “*Snakes*”, no qual este método propem resolver o problema de detecção de bordas em objetos através da descontinuidade das intensidades de cada voxel presente na imagem, de forma a ajustar uma *Spline* sobre o objeto de interesse. O processo de segmentação foi realizado ao longo de principais etapas:

- A primeira etapa envolve a limiarização das intensidades presentes na imagem (*thresholding*), de modo a otimizar a detecção de descontinuidade observada em um modelo de imagem pré-segmentada, denominada *speed image*.

- Em seguida, a segmentação é iniciada após o posicionamento de uma ou mais “sementes esféricas” (*seeds*) sobre a região de interesse na imagem. A evolução do crescimento de cada semente é regida pela seguinte equação diferencial de evolução do contorno F ;

$$F = \alpha h^a + \beta h^b \kappa + \gamma h^c (\nabla h \cdot \vec{N}) \quad (3.6)$$

A equação 3.6 apresentada por Caselles *et al.* (1997), demonstra as ponderações de ação das diferentes forças externas e internas atuantes sobre a direção normal ao crescimento geodésico de cada semente são apresentadas, no qual α , β e γ denotam parâmetros de ponderação na evolução do contorno e que podem assumir valores que vão de 0 a 1, h é a função de velocidade (*speed function*) do crescimento do contorno, κ é a curvatura média adquirida pelo contorno.

- Por fim, os parâmetros da equação diferencial parcial de crescimento das sementes foram estabelecidos ($\alpha = 1, \beta = 0, 2$ e $\gamma = 0$).

O processo de segmentação volumétrica aplicado sobre a imagem de MR foi analogamente desenvolvido sobre a imagem de CT, de forma que VOIs fossem construídas e renderizadas para cada compartimento observado em ambas as imagens, como é apresentado na figura 19. A volumetria de cada VOI pode ser registrada e

posteriormente comparada com os valores reais apresentados pelo fabricante do simulador. As VOIs de referência foram construídas sobre uma região posterior ao *brain shell* e sua volumetria também registrada.

Figura 20: Segmentação dos compartimentos do corpo estriado nas imagens de MRI (a) e CT (b). As VOI encontradas na imagem de (c)MRI e CT (D) foram renderizadas e sua volumetria avaliada.

ii. Processo de Corregistro das Imagens

Uma vez que construídas as VOIs de cada compartimento do corpo estriado, foi necessário garantir que as imagens de SPECT do simulador fossem registradas para o mesmo espaço das imagens de RM e CT. A *toolbox* para Matlab R2013.b (*The MathWorks Inc., Natick, MA, USA*), *Statistical Parametric Mapping* (SPM8) (*Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK*) oferece algoritmos de processamento de neuroimagens que foram utilizados para a aplicação do corregistro das imagens.

As imagens de SPECT foram corregistradas por um algoritmo de informação mútua normalizada (MNI, do inglês *Mutual Normalized Information*) através de uma transformação de corpo rígido, isto é, utilizando 6 parâmetros de transformação (3 translacionais e 3 rotacionais). As imagens de SPECT foram corregistradas tanto para as imagens de RM quanto para as de CT.

iii. Quantificação das Imagens de SPECT

Finalizada a etapa de corregristo entre imagens funcionais e estruturais, o sinal da média de contagens por voxel pode então ser extraído com o auxílio das VOIs das imagens de RM e TC. Uma vez que padronizado o espaço da imagem de SPECT para o espaço de cada imagem estrutural, utilizamos a *toolbox* para SPM, MarsBar (MARSeille Boîte À Région d'Intérêt)(BRETT et al., 2002) para posicionar automaticamente cada VOI sobre as respectivas posições dos compartimentos do corpo estriado, em cada imagem de SPECT. Porém, antes de iniciar o processo de extração dos dados foi necessário alterar no aplicativo os parâmetros dimensionais da imagem estrutural de referência.

Figura 21: Etapa de extração dos parâmetros de quantificação das imagens de SPECT utilizando as VOIs baseadas em imagem de MRI(a) e CT(a). Esta etapa foi desenvolvida através da toolbox MarsBaR para SPM.

Os valores de contagens por voxel de cada compartimento foram armazenados na forma de matriz e utilizamos para calcular os valores de BPI. Através do *script* QDAT_SPECT foi possível corrigir os resultados da semiquantificação para os PVE.

iv. Correção dos Efeitos de Volume Parcial

Os PVE foram corrigidos sobre os dados extraídos de cada compartimento do corpo estriado, pelas VOIs de MRI e CT. Nesta correção foi utilizada um método de transferência de matriz geométrica (GTM, *Geometric Transfer Matrix*), no qual é possível estimar a contribuição da distribuição de contagens “derramada” por cada compartimento vizinho sobre o volume de interesse a ser analisado. As matrizes de transferência foram calculadas para as VOIs de MRI e CT e inseridas ao algoritmo de quantificação (Apêndice D (vi)), ao

mesmo modo que a metodologia empregada para a construção da GTM está apresentada no Apêndice S.

A fim de avaliar a reprodutibilidade intra e interobservador, as etapas envolvidas em cada método semiquantitativo abordado foram duplamente executadas por um físico médico com experiência em processamento de imagens em Medicina Nuclear (especialista A) e uma vez por um médico nuclear experiente (especialista B). O primeiro (A1) e segundo (A2) conjunto de valores quantificados pelo especialista A foram coletados com um intervalo de 5 dias, buscando evitar que possíveis fatores externos comprometessem o critério de avaliação do especialista.

3.5. ANÁLISE DOS DADOS

Os índices de semiquantificação encontrados (BPI, TBPI e SBR) foram os parâmetros utilizados ao avaliar a performance de cada método de quantificação investigado. Os *softwares* estatísticos MedCalc v12.7 (MedCalc, Mariakerke, Belgium) e SPSS v18.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) foram utilizados na aplicação dos testes de confiabilidade e correlação dos índices semiquantitativos encontrados. Os gráficos de dispersão, assim como os modelos de regressão linear foram construídos a partir do OriginPro 8.0 (OriginLab, Nothampton, MA).

3.5.1. Reprodutibilidade

A reprodutibilidade intra e inter especialista pode ser avaliada por uma análise de Bland-Altman e a variabilidade percentual entre os pares de medidas realizada por cada especialista, conforme apresentado pelas equações 3.7 e 3.8. Os resultados encontrados entre as avaliações A1 e A2 e os avaliadores A1 e B1, foram analisados por um *test-t Student* para amostras pareadas (*Paired t-test*) e valores de $p < 0,05$, na investigação da hipótese alternativa da real diferença entre os resultados de comparação.

$$Variabilidade_{intra}(\%) = \frac{|BPI_i^j(Dia1) - BPI_i^j(Dia2)|}{\frac{(BPI_i^j(Dia1) + BPI_i^j(Dia2))}{2}} \cdot 100\% \quad (3.7)$$

$$Variabilidade_{Inter-}(\%) = \frac{\frac{|BPI_i^j(A1) - BPI_i^j(B1)|}{(BPI_i^j(A1) + BPI_i^j(B1))}}{2} \cdot 100\% \quad (3.8)$$

De modo complementar, a confiabilidade dos parâmetros de quantificação encontrados foi avaliada pelo coeficiente de correlação intra-classe (ICC, do inglês *Intraclass Correlation Coefficient*). O ICC caracteriza a homogeneidade das medidas avaliadas através da variabilidade intra- e intergrupos de valores. Sobre um Intervalo de Confiança (IC) de 95%, aplicamos um modelo aleatório de duas vias (*Two-way Random*) para uma medida de concordância absoluta (*Absolute Agreement*), no qual é levado em consideração os efeitos de possíveis erros sistemáticos na avaliação.

Os dados utilizados na avaliação de variabilidade e confiabilidade foram divididos em três grupos, de acordo com os níveis reais de BPI utilizados na preparação do simulador. Todos os compartimentos estriatais foram analisados de forma indiferente a sua lateralização, isto é, para as 23 imagens de SPECT adquiridas, 46 amostras de cada compartimento foram avaliadas de acordo com o nível de BPI_{REAL} encontrado.

$$Nível(BPI_{Real}) \begin{cases} \text{Alto;} & 10:1 \leq BPI_{Real} \leq 8:1 \\ \text{Intermediário;} & 8:1 < BPI_{Real} \leq 5:1 \\ \text{Baixo;} & 5:1 < BPI_{Real} \leq 2:1 \end{cases}$$

3.5.2. Acurácia e Precisão

Os valores de BPI reais utilizados no preenchimento de cada cavidade foram correlacionados com seus respectivos índices de semiquantificação de cada método. De forma análoga, as avaliações de reprodutibilidade dos dados de quantificação foram separadas em níveis reais de BPI.

A avaliação da acurácia dos índices semiquantitativos encontrados em cada método implementado neste trabalho foi realizada através do Coeficiente de Correlação de

Concordância (CCC, do inglês *Concordance Correlation Coefficient*) ρ_C , também conhecido por Coeficiente de Lin.

$$\rho_C = \frac{2 \cdot \rho \cdot \sigma_{BPI(Real)} \cdot \sigma_i}{\sigma_{BPI(Real)}^2 + \sigma_i^2 - (\mu_{BPI(Real)} - \mu_i)^2} \quad (3.9)$$

Sendo ρ o coeficiente de Pearson, $\mu_{BPI(Real)} / \sigma_{BPI(Real)}$ e μ_i / σ_i as médias e variâncias dos respectivos valores de BPI_{Real} e BPI_{Quant} , para cada método. Os valores de CCC foram calculados para os três níveis de BPI e cada cavidade avaliada do simulador. Tanto os resultados de ρ_C , como os de ρ , podem assumir valores em um intervalo de 0 a 1, caracterizando as respectivas correlação e concordância entre os dados aferidos.

Um modelo de regressão linear, pelo método dos Mínimos Quadrados, foi obtido para cada método semiquantitativo aplicado a cada compartimento. De modo que, as equações lineares encontradas foram avaliadas através do Coeficiente de Determinação (COD, do inglês *Coefficient of Determination*) ρ^2 .

4. RESULTADOS

Os resultados obtidos neste estudo serão apresentados em três partes. Primeiramente, foram evidenciados os resultados de etapas preliminares ao processo de semiquantificação das imagens de SPECT tal como, os valores de concentração de atividade e os valores reais de BPI utilizados no preenchimento de cada compartimento de interesse do simulador estriatal e as características das ISCE que foram utilizadas para os métodos *Two Box* e *Three Box*. Em seguida, a reprodutibilidade intraobservador (avaliações do especialista A realizada em duplicata) e interobservador (2 especialistas) foram investigadas através da análise de variabilidade percentual, dispersão de Bland-Altman dos parâmetros semiquantitativos encontrados e a confiabilidade dos resultados quando comparados de forma pareada (ICC). Por fim, a acurácia e precisão de cada método aplicado foram avaliadas através da construção de modelos de correção linear entre os parâmetros semiquantitativos BPI, SBR, TBPI e os valores reais de preenchimento. A aferição entre os índices semiquantitativos encontrados e seus valores reais utilizados no simulador foi desenvolvida na avaliação de sua concordância e correlação através do CCC e a eficiência de cada ajuste linear obtido por regressão.

Na etapa inicial de preparação do simulador antropomórfico para aquisição das imagens de SPECT, as concentrações da solução de ^{99m}Tc utilizadas no preenchimento de cada compartimento estão apresentadas na Tabela 4.1. Foram realizadas simulações de captação simétricas e assimétricas do corpo estriado, porém cada compartimento pode ser avaliado de forma independente, isto é, das 23 imagens de SPECT do simulador do corpo estriado adquiridas, 46 compartimentos de cada estrutura (CA, PU e ST) foram analisados.

Tabela 4.1: Concentração das soluções de ^{99m}Tc utilizadas no preenchimento das cavidades de núcleo caudado (CA_D e CA_E), putâmen (PU_D e PU_E) e do volume de *brain shell*.

	Aquisição	$\frac{\text{A}_\text{D}:\text{A}_\text{ref}}{\text{A}_\text{E}:\text{A}_\text{ref}}$	Concentração de Atividade - $\text{C}_\text{Ativ.}(\text{ kBq / ml })^*$		
			$\text{CA}_\text{D}, \text{PU}_\text{D}$	$\text{CA}_\text{E}, \text{PU}_\text{E}$	Bg.
Simétrico	1	11:1/11:1	581,3	581,3	54,0
	2	11:1/11:1	558,3	558,3	51,4
	3	10:1/10:1	555,0	555,0	56,2
	4	9:1 / 9:1	404,0	404,0	46,3
	5	8:1/8:1	418,8	418,8	53,3
	6	8:1/8:1	396,3	396,3	50,0
	7	8:1/8:1	425,1	458,1	54,0
Assimétrico	8	12:1/8:1	494,3	358,5	42,6
	9	9:1/8:1	463,2	430,3	54,0
	10	9:1/7:1	503,9	407,0	55,9
	11	9:1/7:1	421,4	356,3	49,6
	12	8:1/6:1	382,2	289,0	48,5
	13	7:1/5:1	361,1	261,7	48,8
	14	7:1/5:1	375,9	274,2	49,6
	15	7:1/5:1	404,0	298,2	54,4
	16	6:1/4:1	264,2	187,2	66,6
	17	6:1/4:1	241,6	169,8	38,9
	18	6:1/4:1	224,2	159,5	37,0
	19	6:1/4:1	362,6	244,2	55,5
	20	5:1/2:1	188,0	89,2	38,1
	21	5:1/2:1	175,8	83,3	35,5
	22	5:1/2:1	164,3	78,1	33,3
	23	5:1/2:1	153,6	72,9	31,1

*A atividade em alíquotas de 1ml de solução foram medidas utilizando um calibrador de dose com precisão de aproximadamente $\pm 2\%$.

Na aplicação dos métodos semiquantitativos baseados em ROIs padronizadas - *Two Box e Three Box* -, as ISCE foram construídas por cada especialista previamente ao início do processo de quantificação. O número de cortes transversais selecionados e a espessura relativa adquirida em cada ISCE construída estão apresentados na tabela 4.2. A média de cortes transversais utilizados na construção destas imagens em 2D e espessura relativa média são $19,8 \pm 0,8$ e $42,14 \pm 1,79\text{mm}$, respectivamente.

Tabela 4.2: Imagens bidimensionais utilizadas no processo de quantificação pelos métodos Two Box e Three Box.

Aquisição	Cortes Transversais Somados	Espessura Relativa (mm)*
1	20	42,60
2	21	44,73
3	20	42,60
4	20	42,60
5	21	44,73
6	19	40,47
7	20	42,60
8	20	42,60
9	20	42,60
10	20	42,60
11	20	42,60
12	20	42,60
13	20	42,60
14	20	42,60
15	20	42,60
16	20	42,60
17	19	40,47
18	18	38,34
19	20	42,60
20	19	40,47
21	19	40,47
22	21	44,73
23	18	38,34
MÉDIA(SD_{AMOSTRA})	19,8 (0,8)	42,14 (1,79)

*Voxel isotrópico de 2,13mm

**Imagens construídas pelo Especialista A.

As imagens bidimensionais construídas pelo especialista B apresentaram o mesmo número e sequência de cortes transversais daquelas obtidas pelo especialista A.

Os índices reais de quantificação, resultantes da etapa de preenchimento do simulador e a média dos índices semiquantitativos encontrados por cada especialista a cada método aplicado, estão apresentados pelas tabelas 4.3 e 4.4, respectivamente.

Tabela 4.3: Proporções médias das concentrações reais de preenchimento, simulando diferentes concentrações de atividade presente nos compartimentos do corpo estriado.

Índice de Preenchimento	Nível Real de Concentração de Atividade		
	Alto (10:1 à 8:1)	Intermediário (7:1 à 5:1)	Baixo (4:1 à 2:1)
BPI _{Real}	9,6 ± 1,1	6,8 ± 1,1	3,7 ± 1,1

*Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão amostral.

Os valores semiquantitativos médios e seus respectivos desvios padrão, encontrados por cada especialista ao aplicarem os métodos de semiquantificação investigado, foram divididos por níveis de preenchimento, método utilizado e compartimento investigado, conforme apresentado na tabela 4.4.

Tabela 4.4: Valores médios dos índices semiquantitativos encontrados pelos especialistas A e B

		Especialista A1		
		Níveis de Concentração de Atividade*		
Método		Alto (10:1 à 8:1)	Intermediário (7:1 à 5:1)	Baixo (4:1 à 2:1)
Manual				
	BPI _{NC}	3,7 ± 0,5	2,3 ± 0,3	1,09 ± 0,4
	BPI _{PU}	3,6 ± 0,5	2,3 ± 0,4	1,00 ± 0,4
	BPI _{ST}	3,3 ± 0,4	2,1 ± 0,3	0,93 ± 0,4
Estrut. MRI				
	BPI _{NC}	7,4 ± 0,9	4,5 ± 0,7	2,48 ± 0,8
	BPI _{PU}	7,5 ± 0,9	4,9 ± 0,8	2,36 ± 0,8
	BPI _{ST}	7,4 ± 0,9	4,9 ± 0,8	2,41 ± 0,8
Estrut. CT				
	BPI _{NC}	7,4 ± 0,9	4,8 ± 0,7	2,28 ± 0,9
	BPI _{PU}	7,4 ± 0,9	4,8 ± 0,8	2,23 ± 0,9
	BPI _{ST}	7,4 ± 0,9	4,8 ± 0,8	2,25 ± 0,9
Two Box				
	SBR _{ST}	8,5 ± 1,1	5,8 ± 0,8	2,99 ± 1,0
Three Box				
	TBPI _{ST} (%)	102,3 ± 12,1	67,0 ± 9,7	31,53 ± 12,4

*Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão amostral.

Especialista A2			
Método	Níveis de Concentração de Atividade*		
	Alta (10:1 à 8:1)	Intermediário (7:1 à 5:1)	Baixo (4:1 à 2:1)
Manual			
BPI _{CA}	3,7 ± 0,5	2,4 ± 0,3	1,0 ± 0,4
BPI _{PU}	3,9 ± 0,5	2,5 ± 0,4	1,1 ± 0,5
BPI _{ST}	3,7 ± 0,5	2,3 ± 0,4	1,1 ± 0,4
Estrut. MRI			
BPI _{CA}	7,4 ± 0,9	4,9 ± 0,7	2,9 ± 0,8
BPI _{PU}	7,5 ± 0,9	4,9 ± 0,8	2,4 ± 0,8
BPI _{ST}	7,4 ± 1,0	4,9 ± 0,8	2,4 ± 0,8
Estrut. CT			
BPI _{CA}	7,4 ± 0,9	4,8 ± 0,7	2,3 ± 0,8
BPI _{PU}	7,4 ± 0,9	4,8 ± 0,8	2,2 ± 0,9
BPI _{ST}	7,4 ± 0,9	4,8 ± 0,8	2,3 ± 0,9
Two Box			
SBR _{ST}	8,5 ± 1,1	5,8 ± 0,8	3,0 ± 1,0
Three Box			
TBPI _{ST} (%)	100,8 ± 13,1	65,9 ± 11,1	30,4 ± 11,6

*Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão amostral.

Especialista B1			
Método	Níveis de Concentração de Atividade*		
	Alta (10:1 à 8:1)	Intermediário (7:1 à 5:1)	Baixo (4:1 à 2:1)
Manual			
BPI _{CA}	3,7 ± 0,4	2,5 ± 0,5	1,2 ± 0,4
BPI _{PU}	3,9 ± 0,5	2,6 ± 0,5	1,1 ± 0,5
BPI _{ST}	3,8 ± 0,5	2,5 ± 0,5	1,1 ± 0,4
Estrut. MRI			
BPI _{CA}	7,4 ± 0,9	4,9 ± 0,7	2,5 ± 0,8
BPI _{PU}	7,5 ± 0,9	4,9 ± 0,8	2,4 ± 0,8
BPI _{ST}	7,4 ± 0,9	4,9 ± 0,8	2,4 ± 0,8
Estrut. CT			
BPI _{CA}	7,4 ± 0,9	4,8 ± 0,7	2,3 ± 0,9
BPI _{PU}	7,4 ± 0,9	4,8 ± 0,8	2,2 ± 0,9
BPI _{ST}	7,4 ± 0,9	4,8 ± 0,8	2,3 ± 0,9
Two Box			
SBR _{ST}	8,5 ± 1,1	5,8 ± 0,9	3,0 ± 1,0
Three Box			
TBPI _{ST} (%)	104,3 ± 10,9	69,6 ± 10,1	33,7 ± 12,7

*Os valores estão apresentados como média ± desvio padrão amostral.

4.1. REPRODUTIBILIDADE

4.1.1. Intraobservador

Os resultados encontrados pelo especialista A, durante a primeira (A1) e segunda (A2) avaliações foram utilizados na análise de reprodutibilidade intraobservador. Na tabela 4.5, observamos um característico aumento na variabilidade dos valores encontrados, seguido da diminuição dos níveis de concentração de atividade avaliados. Porém, o método manual foi o que apresentou variabilidades mais expressivas, principalmente na análise do corpo estriado ($12,66\% \pm 5,51\%$), quando investigado sobre uma baixa densidade de contagens na imagem de SPECT. As variabilidades observadas nos métodos estruturais foram menos expressivas quando comparadas às resultantes pelo método manual, isto é, com diferenças menores que 1% entre os resultados quantificados em momentos distintos.

Os métodos baseados em ROIs padronizadas também evidenciaram uma baixa variabilidade, porém progressivamente crescente diante de menores níveis de concentração de atividade.

Tabela 4.5: Resultados da variabilidade média intraobservador.

Métodos	Estrutura Avaliada	Variabilidade Intraobservador		
		Níveis de Concentração de Atividade**		
		Alta (10:1 à 8:1)	Intermediário (7:1 à 5:1)	Baixo (4:1 à 2:1)
Manual	BPI _{CA}	$1,77\% \pm 1,55\% *$	$1,55\% \pm 3,12\% *$	$3,12\% \pm 2,98\% *$
	BPI _{PU}	$8,68\% \pm 7,21\% *$	$7,21\% \pm 8,41\% *$	$8,41\% \pm 4,07\% *$
	BPI _{ST}	$11,16\% \pm 6,23\% *$	$6,23\% \pm 12,66\% *$	$12,66\% \pm 5,51\% *$
Estr. MRI	BPI _{CA}	$0,07\% \pm 0,05\%$	$0,05\% \pm 0,33\%$	$0,33\% \pm 0,75\%$
	BPI _{PU}	$0,08\% \pm 0,06\%$	$0,06\% \pm 0,06\%$	$0,06\% \pm 0,07\%$
	BPI _{ST}	$0,02\% \pm 0,02\%$	$0,02\% \pm 0,13\%$	$0,13\% \pm 0,3\%$
Estr. CT	BPI _{CA}	$0,46\% \pm 0,68\%$	$0,68\% \pm 0,37\%$	$0,37\% \pm 0,51\%$
	BPI _{PU}	$0,38\% \pm 0,51\%$	$0,51\% \pm 0,36\%$	$0,36\% \pm 0,4\%$
	BPI _{ST}	$0,17\% \pm 0,13\%$	$0,13\% \pm 0,23\%$	$0,23\% \pm 0,37\%$
Two Box	SBR	$0,61\% \pm 1,29\%$	$1,29\% \pm 1,67\%$	$1,67\% \pm 3,62\%$
	Three Box			
	TBPI	$2,52\% \pm 2,28\% *$	$2,28\% \pm 3,07\% *$	$3,07\% \pm 2,16\% *$

*Aplicado um t-test pareado, houveram evidências de que os resultados encontrados entre as avaliações A1 e A2 são diferentes ($p < 0.05$). ** Os valores estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão.

A confiabilidade entre os resultados encontrados foi avaliada pelo ICC, conforme apresentado pela tabela 4.6. Esta análise pareada foi aplicada sobre diferentes níveis de concentração de atividade, de modo a evitar que elevados valores de variância em um único conjunto contendo todos os resultados pudessem descaracterizar esta avaliação.

Todos os métodos avaliados apresentaram uma excelente confiabilidade entre os resultados semiquantitativos encontrados ($ICC \geq 0,79$).

Tabela 4.6: Avaliação da confiabilidade entre os resultados semiquantitativos encontrados pelo especialista A.

Coeficiente de Confiabilidade Intraclass (ICC): Intraobservador				
Métodos	Estrutura Avaliada	Níveis de Concentração de Atividade*		
		Alta (10:1 à 8:1)	Intermediário (7:1 à 5:1)	Baixo (4:1 à 2:1)
Manual	BPI _{CA}	0,98(0,95 ; 0,99)	0,96(0,91 ; 0,98)	0,99(0,96 ; 0,99)
	BPI _{PU}	0,85(0,63 ; 0,95)	0,97(0,94 ; 0,99)	0,99(0,98 ; 0,99)
	BPI _{ST}	0,79(0,49 ; 0,92)	0,94(0,86 ; 0,97)	0,99(0,96 ; 0,99)
Estr. MRI	BPI _{CA}	1,00(0,99 ; 1,00)	1,00(0,99 ; 1,00)	1,00(1,00 ; 1,00)
	BPI _{PU}	1,00(0,99 ; 1,00)	1,00(0,99 ; 1,00)	1,00(1,00 ; 1,00)
	BPI _{ST}	1,00(1,00 ; 1,00)	0,99(0,99 ; 0,99)	1,00(1,00 ; 1,00)
Estr. CT	BPI _{CA}	0,99(0,99 ; 0,99)	0,99(0,99 ; 0,99)	0,99(0,99 ; 1,00)
	BPI _{PU}	0,99(0,99 ; 0,99)	0,99(0,99 ; 0,99)	0,99(0,99 ; 1,00)
	BPI _{ST}	0,99(0,99 ; 0,99)	0,99(0,99 ; 0,99)	1,00(0,99 ; 1,00)
Two Box	SBR	0,99(0,98 ; 0,99)	0,96(0,90 ; 0,98)	0,99(0,98 ; 0,99)
Three Box	TBPI	0,99(0,92 ; 0,99)	0,98(0,95 ; 0,99)	0,98(0,96 ; 0,99)

*Os ICC foram encontrados em um intervalo de confiança de 95%.

** ICC(LI ; LS)

A dispersão das diferenças entre os valores encontrado por cada especialista, foram evidenciadas através de uma distribuição de Bland-Altman. Desta forma, é possível observar as flutuações das diferenças ao redor de um valor médio e dentro de um intervalo de confiança de 95%, ao longo de um aumento progressivo dos índices de semiquantificação encontrados. Os resultados foram apresentados separadamente para cada compartimento do simulador estriatal.

Manual - N. Caudado

Manual - Putâmen

Manual - Corpo Estriado

Estrutural (MRI) - N. Caudado

Estrutural (MRI) - Putâmen

Estrutural (MRI) - Corpo Estriado

Figura 22: A análise de Bland-Altman avaliou a diferença dos resultados semiquantitativos encontrados entre as medidas realizadas por um único especialista, em dias diferentes, (intraobservador) e os valores encontrados entre dois avaliados (interobservador). Os métodos de quantificação (a)Manual, (b)Estrutural com MRI, (c)Estrutural com CT, (d) *Two Box* e (e)*Three Box* foram avaliados individualmente para cada estrutura investigada: (I) Núcleo Caudado, (II) Putâmen e (III) Corpo Estriado.

4.1.2. Interobservador

Na avaliação interobservador, foram utilizados os resultados encontrados pelo especialista A durante a primeira série de quantificação e os resultados encontrados pelo especialista B. Nesta etapa, foi garantido que o especialista B estivesse submetido a condições semelhantes de trabalho pelo especialista A durante o processo de análise e quantificação das imagens de SPECT.

Na tabela 4.7 podemos observar uma maior variabilidade dos valores para os métodos Manual, Two Box e Three Box. Em destaque, as cavidades do corpo estriado com baixa concentração de atividade, quanto quantificadas pelo método manual, apresentaram uma variabilidade média de até $22,9\% \pm 8,57\%$ entre os resultados encontrados por dois especialistas.

Tabela 4.7: Resultados da variabilidade média intraobservador.

Métodos	Estrutura Avaliada	Variabilidade Interobservador		
		Níveis de Concentração de Atividade**		
		Alta (10:1 à 8:1)	Intermediário (7:1 à 5:1)	Baixo (4:1 à 2:1)
Manual	BPI _{CA}	8,64% $\pm$ 10,55% *	10,55% $\pm$ 8,37% *	8,37% $\pm$ 7,64% *
	BPI _{PU}	15,7% $\pm$ 8,64% *	8,64% $\pm$ 13,24% *	13,24% $\pm$ 6,38% *
	BPI _{ST}	17,59% $\pm$ 8,68% *	8,68% $\pm$ 22,9% *	22,9% $\pm$ 8,57% *
Estr. MRI	BPI _{CA}	0,07% $\pm$ 0,05%	0,05% $\pm$ 0,33%	0,33% $\pm$ 0,75%
	BPI _{PU}	0,08% $\pm$ 0,06%	0,06% $\pm$ 0,06%	0,06% $\pm$ 0,07%
	BPI _{ST}	0,02% $\pm$ 0,02%	0,02% $\pm$ 0,13%	0,13% $\pm$ 0,3%
Estr. CT	BPI _{CA}	0,45% $\pm$ 0,7%	0,7% $\pm$ 0,33%	0,33% $\pm$ 0,56%
	BPI _{PU}	0,38% $\pm$ 0,52%	0,52% $\pm$ 0,31%	0,31% $\pm$ 0,43%
	BPI _{ST}	0,12% $\pm$ 0,14%	0,14% $\pm$ 0,2%	0,2% $\pm$ 0,37%
Two Box	SBR	1,09% $\pm$ 1,09%	1,09% $\pm$ 2,83%	2,83% $\pm$ 3,88%
Three Box	TBPI	2,94% $\pm$ 2,48% *	2,48% $\pm$ 4,01% *	4,01% $\pm$ 2,82% *

*Aplicado um t-test pareado houveram evidências de que os resultados encontrados entre as avaliações A1 e B1 são diferentes ($p < 0.05$).

** Os valores estão apresentados como média $\pm$ desvio padrão

Os valores de ICC na avaliação interobservador apresentaram uma confiabilidade moderada na quantificação manual dos compartimentos do CA (0,52), PU (0,42) e ST (0,38), para elevadas concentrações de atividade. Todos os outros métodos semiquantitativos apresentaram excelente confiabilidade ($ICC \geq 0,84$) entre as medidas de cada especialista. A dispersão dos resultados por Bland-Altman também foi apresentada na análise interobservador através da figura 22.

Tabela 4.8: Avaliação da confiabilidade dos resultados semiquantitativos encontrados pelos especialistas A e B.

Coeficiente de Confiabilidade Intraclassa (ICC): Interobservador				
Métodos	Estrutura Avaliada	Níveis de Concentração de Atividade		
		Alta (10:1 à 8:1)	Intermediário (7:1 à 5:1)	Baixo (4:1 à 2:1)
Manual	BPI _{CA}	0,52(0,04 ; 0,81)	0,84(0,65 ; 0,93)	0,98(0,95 ; 0,99)
	BPI _{PU}	0,42(-0,09 ; 0,76)	0,94(0,87 ; 0,97)	0,99(0,98 ; 0,99)
	BPI _{ST}	0,38(-0,13 ; 0,74)	0,80(0,56 ; 0,91)	0,98(0,94 ; 0,99)
Estr. MRI	BPI _{CA}	1,00(0,99 ; 1,00)	1,00(0,99 ; 1,00)	1,00(0,99 ; 1,00)
	BPI _{PU}	1,00(0,99 ; 1,00)	1,00(0,99 ; 1,00)	1,00(0,99 ; 1,00)
	BPI _{ST}	1,00(1,00 ; 1,00)	1,00(1,00 ; 1,00)	1,00(1,00 ; 1,00)
Estr. CT	BPI _{CA}	0,99(0,99 ; 0,99)	0,99(0,99 ; 0,99)	0,99(0,99 ; 1,00)
	BPI _{PU}	0,99(0,99 ; 0,99)	0,99(0,99 ; 0,99)	0,99(0,99 ; 1,00)
	BPI _{ST}	0,99(0,99 ; 0,99)	0,99(0,99 ; 0,99)	1,00(1,00 ; 1,00)
Two Box	SBR	0,99(0,97 ; 0,99)	0,95(0,87 ; 0,98)	0,99(0,99 ; 0,99)
Three Box	TBPI	0,95(0,87 ; 0,98)	0,98(0,95 ; 0,99)	0,99(0,97 ; 0,99)

*Os ICC foram encontrados em um intervalo de confiança de 95%.

** ICC(LI ; LS)

Figura 23: A análise de Bland-Altman avaliou a diferença dos resultados semiquantitativos encontrados dois especialistas (interobservador). Os métodos de quantificação (a)Manual, (b)Estrutural com MRI, (c)Estrutural com CT, (d) *Two Box* e (e) *Three Box* foram avaliados individualmente para cada estrutura investigada: (I) Núcleo Caudado, (II) Putâmen e (III) Corpo Estriado.

4.1.3. Acurácia e precisão dos Métodos Semiquantitativos

A acurácia e precisão de cada método semiquantitativo investigado, foram avaliadas a partir dos resultados obtidos pelo especialista A em sua primeira medição (A1). A definição de modelos lineares que melhor expressassem a relação proporcional entre os valores reais de preenchimento e aqueles encontrados nas imagens de SPECT, foi possível através da aplicação de uma regressão linear para cada conjunto de resultados. Os coeficientes lineares e angulares de cada modelo linear construído estão apresentados na tabela 4.10, assim como a eficiência de cada modelo linear encontrado (COD) ao representar suas variáveis independentes e dependentes.

Os resultados de confiabilidade das medidas estão apresentados na tabela 4,9, assim como os coeficientes dos modelos de regressão linear construídos são evidenciados na tabela 4.10.

Tabela 4.9: Coeficientes de Correlação de Concordância para a avaliação da acurada de cada método semiquantitativo

Compartimento	Método	Níveis de Concentração de Atividade		
		Alta (10:1 à 8:1)	Intermediário (7:1 à 5:1)	Baixo (4:1 à 2:1)
Núcleo Caudado	MANUAL	0,021(0,003 ; 0,039)	0,028(0,007 ; 0,049)	0,095(0,011 ; 0,177)
	MRI	0,235(0,072 ; 0,386)	0,255(0,099 ; 0,399)	0,495(0,221 ; 0,697)
	CT	0,239(0,072 ; 0,392)	0,244(0,093 ; 0,383)	0,438(0,177 ; 0,642)
Putâmen	MANUAL	0,017(-0,001 ; 0,035)	0,034(0,009 ; 0,059)	0,096(0,013 ; 0,177)
	MRI	0,243(0,073 ; 0,398)	0,265(0,106 ; 0,411)	0,456(0,189 ; 0,661)
	CT	0,226(0,065 ; 0,376)	0,252(0,100 ; 0,393)	0,421(0,163 ; 0,625)
Corpo Estriado	MANUAL	0,013(0,000 ; 0,026)	0,026(0,007 ; 0,046)	0,081(0,010 ; 0,152)
	MRI	0,239(0,074 ; 0,391)	0,261(0,104 ; 0,405)	0,473(0,203 ; 0,677)
	CT	0,233(0,071 ; 0,383)	0,248(0,097 ; 0,388)	0,428(0,169 ; 0,632)
	TWO	0,535(0,242 ; 0,738)	0,497(0,241 ; 0,688)	0,750(0,488 ; 0,888)
	THREE	0,002(0,000 ; 0,004)	0,005(0,001 ; 0,008)	0,027(0,002 ; 0,053)

Os modelos lineares construídos para representação dos métodos semiquantitativos investigados demonstraram um excelente ajuste dos resultados de semiquantificação e os valores reais, apresentando valores de $COD \geq 0,91$. Os métodos estruturais foram os que apresentam modelos lineares com melhor ajuste observado, isto é, ao menos 94,6% dos dados resultados semiquantitativos encontrados são representados pelo respectivo modelo.

A precisão dos valores mensurados também foi elevada para todos os modelos lineares construídos, apresentando valores de coeficiente de Pearson de $\rho \geq 0,96$. Uma que todos os métodos semiquantitativos avaliados por Pearson apresentaram valores próximos a 1, o CCC passa a ser um coeficiente representativo para a avaliação da acurácia de cada método, conforme são mostrados na tabela 4.9.

Tabela 4.10: Coeficientes de regressão linear, e coeficientes de Pearson e Coeficientes de Determinação.

Método	Estrutura	Coeficientes do Modelo de Regressão Linear				ρ	ρ^2 (COD)
		β (IC)	SE	α (IC)	SE		
Manual	BPI _{CA}	-0,435 (-0,692;-0,178)	0,127	0,417 (0,38;0,452)	0,017	0,964	0,929
	BPI _{PU}	-0,504 (-0,789;-0,219)	0,141	0,414 (0,375;0,453)	0,019	0,95587	0,913
	BPI _{ST}	-0,457 (-0,700;-0,210)	0,121	0,38 (0,346;0,413)	0,016	0,96088	0,923
MRI	BPI _{CA}	-0,464(-0,885;-0,043)	0,208	0,804(0,747;0,861)	0,028	0,97365	0,947
	BPI _{PU}	-0,722(-1,164;-0,28)	0,219	0,835(0,775;0,895)	0,029	0,9731	0,946
	BPI _{ST}	-0,608(-1,033;-0,182)	0,211	0,821(0,763;0,879)	0,028	0,97419	0,949
CT	BPI _{CA}	-0,766(-1,21;-0,322)	0,22	0,835(0,775;0,896)	0,029	0,97288	0,946
	BPI _{PU}	-0,878(-1,326;-0,43)	0,222	0,843(0,782;0,903)	0,03	0,97287	0,946
	BPI _{ST}	-0,828(-1,266;-0,391)	0,217	0,839(0,78;0,899)	0,029	0,97389	0,948
Two Box	SBR	-0,293(-0,8;0,213)	0,251	0,902(0,833;0,971)	0,034	0,9698	0,94
Three Box	TBPI	-9,839(-16,023;-3,655)	3,068	11,42(10,579;12,26)	0,417	0,97188	0,944

Os modelos lineares encontrados na investigação de cada método semiquantitativo sobre cada compartimento do simulador estriatal estão representados na figura 23.

Figura 24: Modelos de regressão linear encontrados para cada método semiquantitativo e cada compartimento CA (vermelho), PU (azul) e ST (verde).

5. DISCUSSÃO

O desenvolvimento de novas tecnologias empregado a neuroimagem molecular, tal como o surgimento de novos radiofármacos que possam ser aplicados juntamente as técnicas de PET e SPECT, são fatores que otimizam a detecção de potenciais alterações fisiopatológicas no cérebro(SZYMAŃSKI et al., 2010). Estas técnicas de imagem em Medicina Nuclear, são eficientes instrumentos diagnósticos que podem contribuir na detecção precoce de comprometimentos cognitivos e condições neurodegenerativas em seu estado inicial (NOBILI et al., 2005).

A imagem de SPECT adquirida a partir de radiotraçadores específicos, pode ser empregada como uma forte ferramenta de diagnóstico diferencial, como é o caso da investigação síndrome neurodegenerativa da DP e o TE (POEWE; WENNING, 2002). Nestes casos, radiotraçadores como o TRODAT-1 marcado com ^{99m}Tc , são capazes de se ligarem aos transportadores de dopamina em neurônios dopaminérgicos presentes na fenda pré-sináptica, permitindo a partir da distribuição de contagens observada na imagem de SPECT do corpo estriado, caracterizar a integridade dos núcleos caudados e putâmens. Apesar da degradação do sinal de emissão inerente a técnicas de PET e SPECT, a reconstrução destas imagens com eficientes algoritmos iterativos e métodos de otimização do sinal detectado utilizando métodos de correção para efeitos de atenuação e espalhamento, torna praticável uma abordagem quantitativa a estas imagens de SPECT. A informação quantitativa da imagem funcional de SPECT torna-se uma importante ferramenta para compreensão destes mecanismos de captação e acompanhamento na evolução da doença (BOOIJ et al., 2001).

Avaliações quantitativas que sejam exequíveis na rotina clínica torna vantajoso o desenvolvimento de métodos de quantificação relativa (semiquantificação). Apesar da quantificação absoluta a partir da imagem de SPECT, possibilitar uma estimativa mais acurada da concentração radioisotópica sobre uma estrutura de interesse, sua eficiência é comprometida por parâmetros de aquisição não ideais, efeitos de espalhamento e atenuação, volume sensível do objeto e pelo PVE(Sanz et al. 2003)(RITT et al., 2011), sendo de difícil correção em muitos casos.

Por outro lado, a aplicação de métodos semiquantitativos associada a uma baixa resolução das imagens de SPECT, em muitos casos, torna este tipo de avaliação

extremamente subjetiva à experiência do médico nuclear especialista (JENSEN et al., 2011).

A presente dissertação avaliou de forma experimental a reprodutibilidade e acurácia de 5 métodos semiquantitativos baseados em ROI, desenvolvidos para a investigação de imagens de SPECT do corpo estriado através do cálculo de índices de captação. Os métodos semiquantitativos abordados puderam ser avaliados através de processos automatizados, garantindo a mínima interferência do avaliador sobre o desenvolvimento do método; e processos semi-automatizados do qual necessitaram de ações interventivas do avaliador durante o posicionamento e/ou construção das ROIs sobre a imagens de SPECT.

Um fundamental e diferencial aspecto deste estudo foi garantir que as imagens de SPECT fossem adquiridas através de um simulador antropomórfico estriatal. Logo, os dados foram adquiridos sob condições miméticas de diferentes níveis de captação do corpo estriado. Somente assim foi possível garantir o controle dos valores reais de atividade presente nos compartimentos do corpo estriado, quando devidamente corrigidos para os efeitos de decaimento radioativo.

As imagens de SPECT obtidas a partir do simulado preenchido com conhecidas concentrações de atividade, foram quantificadas por cada método investigado e por diferentes avaliadores experientes em neuroimagens de SPECT. Buscamos simular diferentes condições de captação estriatal, passíveis de serem observadas em casos clínico.

Durante a etapa de preparação do simulador para a aquisição das imagens de SPECT, as amostras de solução com $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ foram construídas e verificadas utilizando o calibrador de dose empregado na rotina clínica. A limitação do calibrador de dose em garantir leituras de atividade inferiores a 37kBq (1 μ Ci), impossibilitou que as amostras experimentais fossem formuladas com valores de atividade sugeridos pela literatura, de aproximadamente 40kBq (1,08 μ Ci)(FARO et al., 2011)(TOSSICI-BOLT et al., 2011). Logo, o número de contagens total registradas em cada aquisição, para os níveis de alta concentração de atividade, foi aproximadamente 10 vezes maior (10 milhões de contagens) do que o registrado nos estudos experimentais utilizando ^{123}I .

A cada novo preenchimento uma nova imagem de SPECT foi adquirida, garantindo sempre iguais critérios de posicionamento e distância das cabeças detectoras com o simulador. Todas as imagens foram reconstruídas por um mesmo avaliador, utilizando os

parâmetros e correções já descritos nos tópicos a cima. As correções para os efeitos de espalhamento não puderam ser aplicadas neste estudo.

Durante a etapa de quantificação, alguns cuidados foram levados em conta previamente a extração dos dados. As imagens somadas bidimensionais, foram construídas pelos especialistas A e reavaliadas pelo especialista B, de modo que ambos observadores puderam utilizar este conjunto de 23 imagens em 2D quanto aplicados os métodos *Two Box* e *Three Box*. Tanto o especialista A quanto o especialista B, puderam trabalhar com os métodos de quantificação de forma independente, sem que houvesse o compartilhamento de informações que levassem ao comprometimento da extração dos parâmetros de cada imagem.

Apesar dos parâmetros de reconstrução não terem sido o foco de investigação neste estudo, a determinação dos parâmetros de reconstrução das imagens de SPECT utilizados para o simulador, foram baseados em alguns resultados descritos pela literatura. Definimos utilizar um algoritmo de reconstrução iterativa OSEM-3D para a reconstrução das imagens de SPECT, buscando obter uma melhor resolução espacial, de modo que fosse possível diferenciar individualmente os compartimentos do núcleo caudado e putâmen, similar a abordagem realizada por Winz et al. 2012 e Koch et al. 2005.

Aplicamos a correção para os efeitos de atenuação e para efeitos de decaimento a todas as imagens reconstruídas. Os efeitos de volume parcial foram corrigidos apenas em uma etapa posterior a reconstrução das imagens de SPECT. Porém, esta correção foi aplicada apenas aos dados extraído pelos métodos estruturais (MRI e CT) de quantificação, devido ao fato da matriz de transferência geométrica construída para esta correção ser um produto de convolução da VOI de cada compartimento imageado com o PSF de nosso sistema de aquisição de SPECT.

Com exceção ao *Brain Dopamine Transport*, todos os outros métodos semiquantitativos foram aplicados utilizando recursos de processamento de imagens disponíveis em softwares livres e que utilizam de pacotes de código aberto (*open source*). Através do MANGO foi possível encontrar as ferramentas necessárias para o desenvolvimento dos métodos *Two Box* e *Three Box*.

Já o método de quantificação por VOIs foi desenvolvido utilizando recursos de processamento de imagem em programas separados: ITK-SNAP, SPM e MarsBar. Apesar da necessidade de uma maior quantidade de recursos para a aplicação deste método

estrutural, também foi considerado o desempenho dos algoritmos de processamento de imagem empregados nas principais etapas deste método: um algoritmo de segmentação de contornos ativos (*Snake*) e ferramentas de pré-segmentação que podem ser implementados através de uma biblioteca ITK (*Insight Segmentation and Registration Toolkit*) e para a etapa de correção desenvolvida pelo SPM, a utilização de um algoritmo de informação mútua normalizada. Jiang e colaboradores demonstraram que a segmentação aplicada por contornos ativos em casos clínicos para posterior quantificação de SPECTs do corpo estriado marcado com ^{99m}Tc -TRODAT-1 demonstrou ser eficiente na identificação dos limites desta estrutura (JIANG et al., 2013). Do mesmo modo, Lee e colaboradores evidenciaram o eficiente cor-registro entre imagens de MRI e SPECT em pacientes com DP, quando utilizado ^{99m}Tc -TRODAT (LEE et al., 2007). Portanto, para trabalhos futuros consideramos a possibilidade da implementação de softwares dedicados a semiquantificação de imagens de SPECT com ^{99m}Tc -TRODAT-1, utilizando tais bibliotecas e rotinas pré-implementadas.

Uma vez extraídos os parâmetros para semiquantificação dos índices de captação referentes a cada método, todos os resultados foram armazenados em tabelas no formato *.xls e *.mat. Os índices semiquantitativos foram então calculados por rotinas desenvolvidas em linguagem M-file, de modo a otimizar o tempo de cálculo e evitar erros de execução devido ao grande número de dados gerados.

Finalizada a quantificação dos resultados, os valores encontrados foram divididos em três categorias para posterior análise: compartimento quantificado, método de quantificação e nível de concentração de atividade adquirido. Os compartimentos não foram diferenciados em lados direito e esquerdo, mas apenas em CA, PU e ST.

Ao avaliarmos a **reprodutibilidade** dos métodos semiquantitativos investigados, os elevados valores percentuais médios de variabilidade observados na investigação **intraobservador** e o aumento da dispersão dos dados de acordo com a diminuição dos níveis de concentração de atividade avaliados sobre o CA (1,77% a 3,12%) e ST (11,16% a 12,66%) demonstram a dificuldade em definir um posicionamento das ROIs construídas de forma manual sobre imagens contendo uma menor densidade de contagens nas estruturas de interesse. Este comportamento foi também observado sobre os métodos utilizando *templates*. Entretanto, as variações no *Two Box* (0,61% a 1,67%) e *Three Box* (2,52% - 3,07%) foram menores, devido a ampla dimensão das ROI pré-construídas minimizarem a variância dos dados coletados em momentos diferentes. A variabilidade

observada nos métodos estruturais é consequência das transformações de corpo rígido sofridas por cada imagem durante a etapa de correção na convergência dos parâmetros de rotação e translação, apesar destes valores médios não chegarem a exceder 0,3% quando utilizada a MRI e 0,7% para a imagem de CT.

Já na avaliação da **reprodutibilidade interobservador**, a subjetividade na construção das ROIs pelo método manual (17,59% a 22,9%), assim como o posicionamento dos *templates* nos métodos *Two Box* (1,09% a 2,83%) e *Three Box* (2,94% a 4,01%) foi mais expressiva nos resultados de variabilidade. Novamente, nenhuma alteração significativa foi observada sobre os métodos estruturais.

A distribuição das diferenças entre os valores encontrados intra- e interobservadores apresentou uma digressiva confiabilidade nos resultados de quantificação pelo método manual. Através de Bland-Altman, foi possível observar que o aumento dos valores reais de preenchimento, proporcionou uma maior diferença entre os resultados encontrados em A1, A2 e B1, divergindo-os na direção da média das diferenças. Logo, a confiabilidade (ICC) dos resultados semiquantitativos encontrados para elevados níveis de concentração de atividade passa a aumentar de forma progressiva a diminuição destes níveis. Portanto, a investigação semiquantitativa de imagens de SPECT do corpo estriado, caracterizada por uma elevada densidade de contagens nas estruturas de interesse, pode apresentar grande variabilidade em seus resultados quando avaliadas por métodos manuais. Apesar da imagem de SPECT utilizando ^{99m}Tc -TRODAT-1, ser uma eficiente ferramenta não somente na investigação de casos da DP em seu estágio inicial (HUANG et al., 2001)(HUANG et al., 2004), mas também na diferenciação destes pacientes para com outros sujeitos saudáveis (FERRAZ, 2014); a pequena diferença entre os índices semiquantitativos encontrados nestes casos podem acarretar em um diagnóstico equivocado.

Os resultados semiquantitativos foram comparados com os valores reais de preenchimento utilizados no simulador, afim de avaliar tanto a **acurácia** quanto a **precisão** de cada método semiquantitativo. Logo, através de um método de regressão linear, foram estabelecidos modelos lineares entre os resultados reais e os resultados semiquantitativos encontrados para cada compartimento do simulador.

Os valores de coeficiente de Pearson encontrados, evidenciaram uma ótima correlação linear entre os resultados semiquantitativos e os reais valores de preenchimento para todos os métodos semiquantitativos investigados.

Observamos nos resultados para o coeficiente de Pearson uma excelente correlação linear entre os valores quantificação e os resultados esperados, podemos considerar o coeficiente de concordância CCC como um indicador da acurácia para os métodos. No geral, todos os métodos demonstraram maior acurácia em identificar valores de menor concentração de atividade, independente do compartimento investigado. Porém, todos os valores de CCC foram baixos, característico a uma quantificação relativa, havendo um destaque apenas para o método *Two Box* (CCC = 0,75, para baixos níveis de atividade) quando avaliado o corpo estriado. Ao mesmo modo, a avaliação de estruturas menores como o CA e PU, apenas os métodos estruturais, MRI (0,49 e 0,46) e CT (0,44 e 0,42) que para baixas atividades, evidenciaram uma performance superior as demais técnicas semiquantitativas.

Nos modelos lineares construídos foi possível observar a interferência dos efeitos de volume parcial sobre os dados de quantificação. Através dos coeficientes angulares encontrados na avaliação manual das diferentes cavidades do corpo estriado (0,38 a 0,42), é possível observar uma sub estimativa das contagens registradas por cada ROI construída e posicionada de forma manual. O número de contagens que deixam de ser registradas pelas ROIs do método manual, acabam por reduzir para menos da metade resultados de quantificados em comparação aos valores reais utilizados no preenchimento. A correção para os PVE passa a ser um recurso indispensável no processo de quantificação de imagens de SPECT do corpo estriado, como é evidenciado pelos métodos estruturais ao apresentar coeficientes angulares mais próximos de 1, como para as VOIs de MRI (0,80 a 0,83) e CT (0,83 a 0,84).

Porém, foi através da semiquantificação pelo método *TwoBox* ($\alpha = 0,9$) que foi possível encontrar os resultados mais próximos aos valores presentes no simulador estriatal. Sua excelente performance em avaliar e identificar valores próximos aos reais, é devido ao fato de suas ROIs geométricas serem capazes de coletar toda densidade de contagem originada dos compartimentos de interesse, de modo grandes perda de sinal devido a PVE; além de utilizar como fator ponderador a razão entre os volumes do corpo estriado e o volume relativo da ROI geométrica construída.

Todos os métodos semiquantitativos avaliados, tiveram mais de 90% (COD) de seus pontos adequados aos seus respectivos modelos lineares construídos.

6. CONCLUSÃO

Conclui-se no presente trabalho que:

1. Os métodos de quantificação relativa Manual e *Three Box* demonstraram não ser reprodutíveis nas avaliações intra e interobservadores quando comparados as outras técnicas semiquantitativas desenvolvidas. O aumento da variabilidade entre os resultados encontrados por diferentes avaliações, é seguido da diminuição dos níveis de preenchimento investigados, desqualificam a confiabilidade destas metodologias semiquantitativas apesar de sua prática e rápida aplicação. Os efeitos de variabilidade foram menos expressivos nos demais métodos, de modo que a investigação de menores estruturas como o CA e PU, possam ser seguramente quantificadas através dos métodos estruturais, enquanto o ST possa ser avaliado pelo método *Two Box*.
2. Apesar da limitada acurácia característica de técnicas de semiquantificação, os resultados de maior acurácia, expresso por valores de CCC, foram obtidos através dos métodos estruturais baseados em MRI e CT, na avaliação do CA, PU e ST, quando utilizada uma correção para os efeitos de volume parcial. Porém, foi na avaliação com Corpo Estriado através do método *Two Box* que os resultados mais próximos dos reais (CCC=0,75 e coeficiente angular $\alpha = 0,902$) foram observados.
3. Por fim, todos os métodos semiquantitativos apresentaram uma excelente linearidade dos parâmetros semiquantitativos encontrado ($\rho \geq 0,96$) ao quantificar valores proporcionais aos reais sob diferentes concentrações de atividade.

Portanto, dentre os resultados encontrados podemos concluir que o método quantitativo *Two Box* é uma eficiente ferramenta a ser aplicada na investigação quantitativa de imagens de SPECT do corpo estriado de forma acurada e reprodutível, dentro de uma rotina clínica. A necessidade de avaliações mais específicas sobre o Núcleo Caudado ou Putâmen recomendamos que o método estrutural, baseado em MRI seja a melhor forma de abordagem.

7. REFERÊNCIAS

- ACTON, P. D.; MOZLEY, P. D.; KUNG, H. F. Logistic discriminant parametric mapping: a novel method for the pixel-based differential diagnosis of Parkinson's disease. **European journal of nuclear medicine**, v. 26, n. 11, p. 1413–23, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10552082>>. Acesso em: 8/4/2013.
- ARKADIR, D.; BERGMAN, H.; FAHN, S. Redundant dopaminergic activity may enable compensatory axonal sprouting in Parkinson disease. **Neurology**, v. 82, n. 12, p. 1093–1098, 2014. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/82/12/1093.abstract>>. .
- BIEŃKIEWICZ, M.; GÓRSKA-CHYZASTEK, M.; SIENNICKI, J.; et al. Impact of CT based attenuation correction on quantitative assessment of DaTSCAN ((123)I-Ioflupane) imaging in diagnosis of extrapyramidal diseases. **Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe**, v. 11, n. 2, p. 53–8, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585455>>. .
- BOOIJ, J.; SPEELMAN, J.; HORSTINK, M. I. M.; WOLTERS, E. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [123I]FP-CIT SPET in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. **European Journal of Nuclear Medicine**, v. 28, n. 3, p. 266–272, 2001. Springer-Verlag. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s002590000460>>. .
- BRETT, M.; ANTON, J.-L. L.; VALABREGUE, R.; POLINE, J.-B. Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002, Sendai, Japan. **NeuroImage**, v. 16, p. abstract 497, 2002.
- BRUYANT, P. P. Analytic and Iterative Reconstruction Algorithms in SPECT. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 43, n. 10, p. 1343–1358, 2002. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/content/43/10/1343.abstract>>. .
- CASELLES, V.; KIMMEL, R.; SAPIRO, G. Geodesic Active Contours. **Int.l Journal of Computer Vision**, v. 22, n. 1, p. 61–79, 1997.
- CHANG, L. A Method for Attenuation Correction in Radionuclide Computed Tomography. **IEEE Transactions on Nuclear Science**, v. 25, n. 1, p. 638–643, 1978. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=4329385>>. Acesso em: 29/8/2013.
- CHECKOWAY, H.; POWERS, K.; SMITH-WELLER, T.; et al. Parkinson's Disease Risks Associated with Cigarette Smoking, Alcohol Consumption, and Caffeine Intake. **American Journal of Epidemiology**, v. 155, n. 8, p. 732–738, 2002. Disponível em: <<http://aje.oxfordjournals.org/content/155/8/732.abstract>>. .
- CHERRY, S. R.; SORENSON, J. A.; PHELPS, M. E. chapter 16 - Tomographic Reconstruction in Nuclear Medicine. In: S. R. C. A. S. E. B. T.-P. in N. M. (Fourth E. Phelps (Ed.); . p.253–277, 2012. Philadelphia: W.B. Saunders. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416051985000162>>. .
- COSTA, D. C.; VERHOEFF, N. P.; CULLUM, I. D.; et al. In vivo characterisation of 3-iodo-6-methoxybenzamide 123I in humans. **European journal of nuclear medicine**, v. 16, n. 11, p. 813–

816, 1990.

DARCOURT, J.; BOOIJ, J.; TATSCH, K.; et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using 123I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 37, n. 2, p. 443–450, 2010.

DU, Y.; TSUI, B. M. W.; FREY, E. C. Partial volume effect compensation for quantitative brain SPECT imaging. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 24, n. 8, p. 969–976, 2005.

EIDELBERG, D.; SCHERFLER, C.; POEWE, W. **Imaging in Parkinson's Disease - Chapter 2: Dopaminergic Imaging in Parkinson's DiseaseD: SPECT**. 1st ed. Oxford University Press, 2011.

ERLANDSSON, K.; BUVAT, I.; PRETORIUS, P. H.; THOMAS, B. A.; HUTTON, B. F. A review of partial volume correction techniques for emission tomography and their applications in neurology, cardiology and oncology. **Physics in Medicine and Biology**, v. 57, n. 21, p. R119–R159, 2012.

FARO, A.; GIORDANO, D.; SPAMPINATO, C.; ULLO, S.; STEFANO, A. DI. Basal Ganglia Activity Measurement by Automatic 3-D Striatum Segmentation in SPECT Images. , n. October, p. 3269–3280, 2011.

FERRAZ, H. B. Dopamine Transporter Imaging Using 99mTc-TRODAT-1 SPECT in Parkinson's Disease. **Medical Science Monitor**, v. 20, n. July 2015, p. 1413–1418, 2014. Disponível em: <<http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/890522>>. .

GROCH, M. W.; ERWIN, W. D. SPECT in the Year 2000: Basic Principles. **Journal of Nuclear Medicine Technology** , v. 28 , n. 4 , p. 233–244, 2000. Disponível em: <<http://tech.snmjournals.org/content/28/4/233.abstract>>. .

HOLLOWAY, R. L. The human brain in figures and tables: A quantitative handbook. By S. M. Blinkov and I. I. Glezer. Basic Books, New York. 482 pp. and 305 tables. 1968. \$25.00. **American Journal of Physical Anthropology**, v. 29, n. 3, p. 449–450, 1968. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajpa.1330290327>>. .

HUANG, W.; LIN, S.; LIN, J.; et al. Evaluation of Early-Stage Parkinson ' s Disease. **J Nucl Med**, v. 42, p. 1303–1308, 2001.

HUANG, W.-S.; LEE, M.-S.; LIN, J.-C.; et al. Usefulness of brain 99mTc-TRODAT-1 SPET for the evaluation of Parkinson's disease. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 31, n. 2, p. 155–61, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15129696>>. Acesso em: 3/4/2013.

HUGHES, A. J.; DANIEL, S. E.; BEN-SHLOMO, Y.; LEES, A. J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. **Brain**, v. 125, n. 4, p. 861–870, 2002. Disponível em: <<http://brain.oxfordjournals.org/content/125/4/861.abstract>>. .

HUTTON, B. F.; BUVAT, I.; BEEKMAN, F. J. Review and current status of SPECT scatter correction. **Physics in medicine and biology**, v. 56, n. 14, p. R85–112, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701055>>. Acesso em: 12/2/2013.

IIEP, P.; ISRAELITA, H.; EINSTEIN, A.; PAULO, S. Parkinson ' s disease and dopamine transporter neuroimaging – a critical review. , v. 124, n. 3, p. 168–175, 2006.

JENSEN, P. S.; ZIEBELL, M.; SKOUBOE, G.; et al. Validation of a Method for Accurate and Highly Reproducible Quantification of Brain Dopamine Transporter SPECT Studies. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, v. 39, n. 4, p. 271–278, 2011.

JIANG, C.-F.; CHANG, C.-C.; HUANG, S.-H.; WU, C.-H. Segmentation of the striatum from MR brain images to calculate the 99mTc-TRODAT-1 binding ratio in SPECT images. **Computational and mathematical methods in medicine**, v. 2013, p. 593175, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3703728&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

KÄGI, G.; BHATIA, K. P.; TOLOSA, E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 81, n. 1, p. 5–12, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019219>>. Acesso em: 3/4/2013.

KAO, P.; TZEN, K.; YEN, T.; et al. The optimal imaging time for [99 Tc m] TRODAT-1 / SPET in normal subjects and patients with Parkinson ' s disease. , 2001.

KOCH, W.; HAMANN, C.; WELSCH, J.; et al. Is iterative reconstruction an alternative to filtered backprojection in routine processing of dopamine transporter SPECT studies? **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 46, n. 11, p. 1804–1811, 2005.

KUNG, H. F. Development of Tc-99m labeled tropanes: TRODAT-1, as a dopamine transporter imaging agent. **Nuclear medicine and biology**, v. 28, n. 5, p. 505–8, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516695>>. .

KUNG, H. F.; PAN, S.; KUNG, M.-P.; et al. In vitro and In vivo Evaluation of [123I]IBZM: A Potential CNS D-2 Dopamine Receptor Imaging Agent. **Journal of Nuclear Medicine** , v. 30 , n. 1 , p. 88–92, 1989. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/content/30/1/88.short>>. .

LAERE, K. VAN; CASTEELS, C.; CEUNINCK, L. DE; et al. Dual-tracer dopamine transporter and perfusion SPECT in differential diagnosis of parkinsonism using template-based discriminant analysis. **Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine**, v. 47, n. 3, p. 384–92, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16513606>>. .

LAU, L. M. L. DE; BRETELER, M. M. B. Epidemiology of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 6, p. 525–535, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442206704719>>. .

LEE, J.-D.; HUANG, C.-H.; WENG, Y.-H.; LIN, K.-J.; CHEN, C.-T. An automatic MRI/SPECT registration algorithm using image intensity and anatomical feature as matching characters: application on the evaluation of Parkinson's disease. **Nuclear medicine and biology**, v. 34, n. 4, p. 447–57, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17499735>>. Acesso em: 4/2/2014.

MANKOFF, D. A; PRYMA, D. A. The contribution of physics to Nuclear Medicine: physicians' perspective on future directions. **EJNMMI Physics**, v. 1, n. 1, p. 5, 2014. Disponível em: <<http://www.ejnmiphys.com/content/1/1/5>>. .

NEMA. NEMA Standards Publication NU 2-2007. , p. 1–39, 2007.

NOBILI, F.; BRUGNOLO, A.; CALVINI, P.; et al. Resting SPECT-neuropsychology correlation in very mild Alzheimer's disease. **Clinical Neurophysiology**, v. 116, n. 2, p. 364–375, 2005.

Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138824570400344X>>. .

OLANOW, C. W.; OBESO, J. A. The significance of defining preclinical or prodromal Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 27, n. 5, p. 666–669, 2012. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/mds.25019>>. .

OLIVEIRA, F. P. M.; FARIA, D. B.; COSTA, D. C.; TAVARES, J. M. R. S. A robust computational solution for automated quantification of a specific binding ratio based on [¹²³I]FP-CIT SPECT images. **The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 58, n. 1, p. 74–84, 2014.

POEWE, W.; WENNING, G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**, v. 9, p. 23–30, 2002. Blackwell Science, Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.9.s3.3.x>>. .

RAJPUT, A. H.; ROZDILSKY, B.; RAJPUT, A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 18, n. 3, p. 275–8, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1913360>>. Acesso em: 1/4/2013.

RITT, P.; VIJA, H.; HORNEGGER, J.; KUWERT, T. Absolute quantification in SPECT. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 38, n. SUPPL. 1, p. 69–77, 2011.

SANZ, A. C.; CALVI, F.; SEMPAY, J. Absolute quantification in brain SPECT imaging. , , n. June 2003.

SCHNEIDER, C. A.; RASBAND, W. S.; ELICEIRI, K. W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. **Nat Meth**, v. 9, n. 7, p. 671–675, 2012. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nmeth.2089>>. .

SEPPI, K.; SCHOCKE, M. F. H. An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism. **Current opinion in neurology**, v. 18, n. 4, p. 370–375, 2005.

SHARMA, S.; MOON, C. S.; KHOGALI, A.; et al. Biomarkers in Parkinson's disease (recent update). **Neurochemistry International**, v. 63, n. 3, p. 201–229, 2013. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197018613001678>>. .

SHIH, M. C.; AMARO JR, E.; FERRAZ, H. B.; et al. Neuroimagem do transportador de dopamina na doença de Parkinson: primeiro estudo com [^{99m}Tc]-TRODAT-1 e SPECT no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 64, n. 3a, p. 628–634, 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2006000400021&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt>. Acesso em: 2/5/2013.

SILVA, L. F. E.; GAMA, A. C. C.; CARDOSO, F. E. C.; REIS, C. A. DA C.; BASSI, I. B. Idiopathic Parkinson's disease: vocal and quality of life analysis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, 2012. scielo .

SKEIE, G. O.; MULLER, B.; HAUGARVOLL, K.; LARSEN, J. P.; TYSNES, O. B. Differential effect of environmental risk factors on postural instability gait difficulties and tremor dominant

Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 25, n. 12, p. 1847–1852, 2010. Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/mds.23178>>. .

SZYMAŃSKI, P.; MARKOWICZ, M.; JANIK, A.; CIESIELSKI, M.; MIKICIUK-OLASIK, E. Neuroimaging diagnosis in neurodegenerative diseases. **Nuclear Medicine Review**, v. 13, n. 1, p. 23–31, 2010.

TATSCH, K.; SCHWARZ, J.; OERTEL, W. H.; KIRSCH, C.-M. SPECT imaging of dopamine D2 receptors with 123I-IBZM: initial experience in controls and patients with Parkinson's syndrome and Wilson's disease. **Nuclear Medicine Communications**, v. 12, n. 8, 1991. Disponível em: <http://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm/Fulltext/1991/08000/SPECT_imaging_of_dopamine_D2_receptors_with.5.aspx>. .

THE SNM PRACTICE GUIDELINE FOR 123 I-FP-CIT SPECT. ., p. 1–19.

TOSSICI-BOLT, L.; DICKSON, J. C.; SERA, T.; et al. Calibration of gamma camera systems for a multicentre European 123I-FP-CIT SPECT normal database. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 38, n. 8, p. 1529–1540, 2011.

TOSSICI-BOLT, L.; HOFFMANN, S. M. A; KEMP, P. M.; MEHTA, R. L.; FLEMING, J. S. Quantification of [123I]FP-CIT SPECT brain images: An accurate technique for measurement of the specific binding ratio. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 33, n. 12, p. 1491–1499, 2006.

VERHOEFF, N. P. L. G.; KAPUCU, O.; SOKOLE-BUSEMANN, E.; ROYEN, E. A. VAN; JANSSEN, A. G. M. Estimation of Dopamine D2 Receptor Binding Potential in the Striatum with Iodine-123-IBZM SPECT: Technical and Interobserver Variability. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 34, n. 12, p. 2076–2084, 1993. Disponível em: <<http://jnm.snmjournals.org/content/34/12/2076.short>>. .

WHO. Neurological disorders: a public health approach. **Neurological disorders: public health challenges.**, p. 41–176, 2006.

WILLIAMS, D. R.; LITVAN, I. Parkinsonian Syndromes. **Continuum : Lifelong Learning in Neurology**, v. 19, n. 5 Movement Disorders, p. 1189–1212, 2013. American Academy of Neurology. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4234134/>>. .

WILLOWSON, K.; BAILEY, D. L.; BALDOCK, C. Quantitative SPECT reconstruction using CT-derived corrections. **Physics in medicine and biology**, v. 53, n. 12, p. 3099–112, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18495976>>. Acesso em: 12/2/2013.

WINZ, O. H.; HELLWIG, S.; MIX, M.; et al. Image quality and data quantification in dopamine transporter SPECT: advantage of 3-dimensional OSEM reconstruction? **Clinical nuclear medicine**, v. 37, n. 9, p. 866–71, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889776>>. .

YUSHKEVICH, P. A.; PIVEN, J.; HAZLETT, H. C.; et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. **NeuroImage**, v. 31, n. 3, p. 1116–1128, 2006.

ZAIDI, H. (ED.). **Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging**. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE A -DEFINIÇÃO DO *SPECIFIC BINDING RATIO* – *SBR*

O *Specific Binding Ratio* (SBR) pode ser definido como:

$$SBR = \frac{c_s}{c_R}$$

Onde c_s é a concentração de contagens exclusiva ao corpo estriado e c_R é a concentração de contagens na região de referência de homogenia distribuição de contagens.

A concentração de contagens c_R é definida como a média de contagens por píxel na região de referência na imagem. A concentração de contagens específica c_s é desconhecida, porém pode ser acuradamente estimada através do registro do número total de contagens coletado por uma larga VOI estriatal, grande o suficiente para registrar todas as contagens originadas do volume referente ao corpo estriado.

Uma VOI com amplas dimensões geométricas tende a garantir que tanto a total de contagens presentes na região do corpo estriado, quanto todo o sinal resultante de um volume parcial, possam ser totalmente mensurados e representados por uma única variável C_{tVOI} .

No entanto, uma ampla VOI também irá registrar contagens de radiação de fundo, das quais não devem ser contabilizadas, de modo a garantir um acurado valor para c_s . Esta discretização das contagens de *background* foi realizada através das seguintes etapas:

- i. Considerando que o total de contagens registrado pela VOI estriatal (C_{tVOI}) é seja devido a atividade específica do corpo estriado ($C_{t(s)}$) e a atividade não específica contida no *Brain Shell* ($C_{t(ns)}$):

$$C_{tVOI} = C_{t(s)} + C_{t(ns)}$$

- ii. Assumindo que a atividade não específica é similar ao longo de todo *Brain Shell*, $C_{t(ns)}$ pode ser estimada pela concentração de contagens na região de referência c_R , como sendo o produto de c_R por V_{VOI} :

$$C_{t(ns)} = c_R \times V_{VOI}$$

- iii. O número de contagens na região do corpo estriado pode ser estimado na substituição da equação... na equação...:

$$C_{t(s)} = C_{tVOI} - c_r \cdot V_{VOI}$$

- iv. Deste modo é possível definir um de captação específica dm unidades volumétricas, o *Specific Uptake Size Index* (SUSI):

$$SUSI = \frac{C_{t(s)}}{c_R} = \frac{C_{tVOI}}{c_R} - V_{VOI}$$

- v. Logo, quando conhecido o volume real do corpo estriado (V_s), sua concentração de contagens específica nesta cavidade passa a ser calculada por:

$$c_s = \frac{C_{t(s)}}{V_s}$$

Deste modo o SBR passa a ser quantificável pelos parâmetros mensuráveis C_{tVOI} e c_R :

$$SBR = \frac{SUSI}{V_s} = \left(\frac{1}{V_s} \right) \cdot \left\{ \frac{C_{tVOI}}{c_R} - V_{VOI} \right\}$$

Em situações em que o volume do corpo estriado não é possível de ser mensurado utilizando técnicas de imagem estrutural como a de MRI e CT, o valor padrão de $V_s = 11,2 \text{ cm}^3$ pode ser utilizado como um volume médio do copo estriado humano (HOLLOWAY, 1968). Deste modo, ponderado pelo fator de escala V_s , o SBR pode ser usado como um índice de captação total do corpo estriado.

APÊNDICE B-TABELA DE CONSTRUÇÃO DAS AMOSTRAS DE SOLUÇÃO DE Na^{99m}TcO₄ UTILIZADA NO SIMULADOR.

Target					Background					Target					Background				
Proportões		Conce. Ativ. (kBq/ml)		Volume (ml)	Conce. Ativ. (kBq/ml)		Conc. Ativ. (microCi/ml)		Volume (ml)	Conce. Ativ. (microCi/ml)		Conc. Ativ. (microCi/ml)		Volume (ml)	Conce. Ativ. (microCi/ml)		Conc. Ativ. (microCi/ml)		Volume (ml)
1/10		500		300	50		13.51		135	13.51		13.51		300	13.51		13.51		300
1/8		400		300	50		10.81		135	10.81		10.81		300	10.81		10.81		300
1/6		300		300	50		8.11		135	8.11		8.11		300	8.11		8.11		300
1/4		200		300	50		5.41		135	5.41		5.41		300	5.41		5.41		300
1/2		100		300	50		2.70		135	2.70		2.70		300	2.70		2.70		300

Preparação das Amostras Radioativas_Experimento Phantom					Doses a serem coletadas				
Output		Target		Background	Target		Background		
		Conc. Ativ. (microCi/ml)	Conc. Ativ. (microCi/ml)	Atividade(microCi)	Atividade(microCi)		Atividade(microCi)		
		13.51	13.51	135	4054.05		1656.76		
		10.81	10.81	135	3243.24		1656.76		
		8.11	8.11	135	2432.43		1656.76		
		5.41	5.41	135	1621.62		1656.76		
		2.70	2.70	135	810.81		1656.76		

Decaimento Radioativo das Concentrações				
		Target		Background
		Conc. Rad. (microCi/ml)	Conc. Rad. (microCi/ml)	
	t(min)	90	11.37	1.14
		90	9.10	1.14
				10
				8

Tabela utilizada para conhecer a real concentração de atividade presente em cada cavidade do fantoma no início da aquisição.

Tabela utilizada no planejamento do real valor de atividade que deve ser coletado de forma a alcançar a concentração de atividade esperada no experimento.

**APÊNDICE C- PROTOCOLOS EXPERIMENTAÇÃO DE AQUISIÇÃO DO
SIMULADOR ANDERSON**

Protocolo Operacional Experimental

(Versão 1.5-9/2014)

Imagens de SPECT do Simulador Antropomórfico Estriatal RSD

Este protocolo experimental de análises quantitativas das imagens de SPECT do simulador antropomórfico estriatal foi desenvolvido no intuito de padronizar e controlar os parâmetros utilizados em cada etapa de pré-aquisição das imagens.

Procedimentos Operacionais

O protocolo de registro das etapas experimentais envolvidas na aquisição das imagens de SPECT do simulador é composto por:

1. Registros dos parâmetros de preenchimento do simulador
2. Controles de Qualidade avaliados;
3. Parâmetros de aquisição;
4. Parâmetros de reconstrução;
5. Arquivos de Armazenamento;

1. Registros dos parâmetros de preenchimento do simulador

DATA DO EXPERIMENTO: _____/_____/_____ EXPERIMENTO
Nº: _____

ATIVIDADE ESPERADA ($\mu\text{Ci} / \text{ml}$)

Volume: _____

A_D: _____ C_D: _____

A_E: _____ C_E: _____

A_{BG}: _____ C_{BG}: _____

ATIVIDADE REAL (CURIÔMETRO) ($\mu\text{Ci} / \text{ml}$)

Volume: _____

A_D: _____ A_{seringa}: _____

C_D: _____ t: _____

A_E: _____ A_{seringa}: _____

C_E: _____ t: _____

A_{BG}: _____ A_{seringa}: _____

C_{BG}: _____ t: _____

INICIO DA AQUISIÇÃO: _____

TÉRMINO DA AQUISIÇÃO: _____

ATIVIDADE PÓS (volume de 0,2ml)

DIREITO ESQUERDO

CAV_1: _____ CAV_3: _____

CAV_2: _____ CAV_4: _____

BG: _____ t: _____

OBSERVAÇÕES:

2. Controles de Qualidade avaliados

Os testes de Controle de Qualidade (CQ) necessários para garantir uma boa performance dos equipamentos detectores envolvidos no processo de aquisição das imagens de SPECT, para avaliação qualitativa e quantitativa, devem ser verificados e seus parâmetros de aceitação comparados aos valores de aceitação estabelecidos pelo fabricante e por protocolos internacionais de CQ (*National Electrical Manufacturers Association* - NEMA). Os testes de periodicidade diária e semanal devem ter os parâmetros de aceitação verificados para os dias que foram realizadas as aquisições experimentais, enquanto os testes mensais e anuais tiveram seus valores de aceitação garantidos ao início do semestre que ocorreram as aquisições.

Gama Câmera BrightView XCT Philips

Verificação dos Controles de Qualidade:	Periodicidade:	Limites de aceitação adequados:	
Janela de energia configurada para ^{99m}Tc	Diário	☐ Sim	☐ Não
Uniformidade intrínseca/ extrínseca para ^{99m}Tc .	Diário	☐ Sim	☐ Não
Resolução espacial e linearidade	Mensal	☐ Sim	☐ Não
Alinhamento do centro de rotação	Mensal	☐ Sim	☐ Não
Radiação de fundo na sala de exames	Diário	☐ Sim	☐ Não

Calibrador de Dose CRC-15R Capintec

Verificação dos Controles de Qualidade:	Periodicidade:	Limites de aceitação adequados:	
Repetibilidade para ^{99m}Tc	Diário	☐ Sim	☐ Não
Ajuste de zero	Diário	☐ Sim	☐ Não
Radiação de fundo	Mensal	☐ Sim	☐ Não
Alta voltagem	Mensal	☐ Sim	☐ Não

3. Parâmetros de Aquisição

Parâmetros de Aquisição Recomendados

Colimador	LERH
Fator de Ampliação (Zoom)	X1
Distância superfície-detector	15 a 20 cm
Tempo de Aquisição/projeção	30 segundos
Número de Projeções/cabeça	64
Tempo posterior a infusão	3 a 4 horas (condição de equilíbrio)

- i. Colimador:
 Fan-Beam ☐ LERH ☐
- ii. Fator de Ampliação (zoom): _____
- iii. Distância superfície-detector: _____ (não exceder valores acima de 15,0cm)
- iv. Tempo de Aquisição/projeção: _____ (recomenda-se um tempo de 30s)
 Tempo Total de Aquisição: _____
- v. Número de Projeções/cabeça: _____
- vi. Número de Contagens/projeção: _____
 Número total de contagens: _____
- vii. Tempo posterior a infusão**: _____ (condição de equilíbrio observada de 3h à 4h)

4. Parâmetros de Reconstrução

Parâmetros de Reconstrução Recomendados	
Método/Algoritmo	Iterativo/OSEM-3D (4it; 8sub)
Correção de Atenuação	Não uniforme (CTMap)
Correção de Espalhamento	Aplicar
Correção para Decaimento	Aplicar
Filtragem	Filtro Butterworth (2ª ordem e 0,22ciclos/píxel)

i. Método de Reconstrução:

FBP ☐

3D-OSEM ☐

de Iterações: _____

de subsets: _____

ii. Correção de Atenuação (*Attenuation Correction*):

Uniforme (*Chang's Method*) ☐

Não-uniforme (necessário CTMap)* ☐

$\mu(\text{cm}^{-1})$: _____

**iii. Correção de Espalhamento (*Scatter Correction*)
(necessário CTMap)**

Aplicado ☐

Não Aplicado ☐

iv. Correção de Decaimento

Aplicado ☐

Não Aplicado ☐

v. Filtragem (*Smoothing*):

Filtro: _____

Ordem: _____

offcut: _____

5. Dados de Armazenamento

Nome do Arquivo: _____

Data: _____

Nº de registro: _____

APÊNDICE D – *SCRIPTS* EM MATLAB PARA AUTOMATIZAÇÃO DOS CÁLCULOS DE QUANTIFICAÇÃO.

Os scripts desenvolvidos com o objetivo de otimizar o cálculo dos índices semiquantitativos dos métodos avaliados. O total de 6 scripts foram utilizados nesta etapa de quantificação: (1) Interface de acesso aos métodos avaliados, cálculo dos valores de SBR e AI, para os métodos Two Box e Three Box com os dados de entrada registrados em planilha (2) ou inseridos manualmente (3), o cálculo dos valores de BPI e AI, corrigidos e não corrigidos para os efeitos volume parcial com (4) MRI e (5) CT.

(i) Interface de Acesso aos Métodos.

```
function QDaT_SPECT(n)

n = 0;

Mtd = menu('Escolha o método de quantificação que será utilizado',...
'Método 1 (BrainDopaminergicTransp. - PhilipsJetPack)',...
'Método 2 (TwoBoxMethod)', 'Método 3 (ThreeBoxMethod)',...
'Método 4 (MRIBased)', 'Método 5 (CTBased)');
set(Mtd, 'HandleVisibility', 'on');
switch Mtd
case 1

    warndlg({'Estes parâmetros de quantificação são calculados partir do software'...
'dedicado para quantificação de imagens de SPECT cerebral do '...
'Corpo Estriado. Aplicativo exclusivo para Workstation Philips'...
'JetPack BrightView.'});

case 2
two = menu('Selecione a Entrada dos Dados', 'Manual', 'Tabela(Excel)');

if two == 1
    TwoBox;
else two == 0
    TwoBoxTable;
end

case 3
three = menu('Selecione a Entrada dos Dados', 'Manual', 'Tabela(Excel)');

if three == 1
    ThreeBox;
else three == 0
    ThreeBoxTable;
end

case 4

EstrucMtds;

case 5
EstrucMtds;

end
end
```

(ii) Cálculo dos valores de SBI para o método *Two Box*: Dados de entrada armazenado em planilha de parâmetros.

```

function Qdat2= TwoBoxTable(n)

n=0;

uiwait(msgbox({'Requisitos para Quantificação:

    '1 – Software utilizado: MANGO'
    '2 - Extensão do arquivo: .xlsx, .xls'
    '3 - Os valores de extraídos das imagens de DAT-SPECT deverão'
        'estar organizados na seguinte ordem: ST_R, ST_L e BG'},...
    'Quant. pelos Método ThreeBox'));

%-----
%input dos valores que serão quantificados.
%-----
[file, path] = uigetfile('*.xlsx');
rawdata = importdata(file);
rawdata_abs = rawdata.data(:,1);
var_rawdata = rawdata.data(:,3);

prompt = {'Input with number of images will to quantification: '};
dlg_title = 'TwoBoxMethod'; num_lines = 1; def = {'';
inputImages = inputdlg(prompt,dlg_title,num_lines,def);
inputImages = str2double(inputImages{ 1 });

%-----
% Ajustes na localização dos valores extraídos.
%-----
[n m] = size(rawdata_abs);

for r = 1:3:n-2
    valueT(r,1) = rawdata_abs(r,1);
    var_valueT(r,1) = var_rawdata(r,1);
end

for r = 2:3:n-1
    valueT(r,2) = rawdata_abs(r,1);
    var_valueT(r,2) = var_rawdata(r,1);
end

for r = 3:3:n
    valueT(r,3) = rawdata_abs(r,1);
    var_valueT(r,3) = var_rawdata(r,1);
end

for r = 1:n
    valueSt_R(r,1) = valueT(r,1);
    valueSt_L(r,2) = valueT(r,2);
    valueBG(r,3) = valueT(r,3);
    var_valueSt_R(r,1) = var_valueT(r,1);
    var_valueSt_L(r,2) = var_valueT(r,2);
    var_valueBG(r,3) = var_valueT(r,3);

end
clear valueT;
valueSt_R = valueSt_R(valueSt_R ~=0);
valueSt_L = valueSt_L(valueSt_L ~=0);
valueBG = valueBG(valueBG ~=0);
valueT(:,1) = valueSt_R;
valueT(:,2) = valueSt_L;
valueT(:,3) = valueBG;

clear var_valueT;
var_valueSt_R = var_valueSt_R(var_valueSt_R ~=0);
var_valueSt_L = var_valueSt_L(var_valueSt_L ~=0);
var_valueBG = var_valueBG(var_valueBG ~=0);

```

```

var_valueT(:,1) = var_valueSt_R;
var_valueT(:,2) = var_valueSt_L;
var_valueT(:,3) = var_valueBG;

%-----
%Quantificação do parâmetros de BP
%-----
n = n/3;
if inputImages ~= n
    n = msgbox('Invalid Value', 'Error','error');
    return
else
    end
for n = 1:n
    prompt = {'Slices Summed'};
    dlg_title = 'TwoBoxMethod: Image ';
    num_lines = 1;
    def = {' '};
    QuantTwoM = inputdlg(prompt,dlg_title,num_lines,def);
    QuantTwo(n,:) = str2num(char(QuantTwoM));

end

for r = 1:n

    Qdat2(r,1) = ((valueT(r,1)-valueT(r,3))/valueT(r,3))*...
        QuantTwo(r,1)*0.3425;
    Qdat2(r,2) = ((valueT(r,2)-valueT(r,3))/valueT(r,3))*...
        QuantTwo(r,1)*0.3203;

    DeltaBP(r,1) = sqrt(((1/valueT(r,3))^2)*(var_valueT(r,1))...
        +(((valueT(r,1)+(2*valueT(r,3)))/(valueT(r,3)^2))^2)*...
        (var_valueT(r,3)));
    DeltaBP(r,2) = sqrt(((1/valueT(r,3))^2)*(var_valueT(r,2))...
        +(((valueT(r,2)+(2*valueT(r,3)))/(valueT(r,3)^2))^2)*...
        (var_valueT(r,3)));

    nImage(r,1) = r;
end

%-----
%Construção das Tabelas de Resultados.
%-----
headers = {'Imagem','Corp. Estr Dir.','Corp. Estr Esq.'};
xlswrite('QuantResultTwoBox',nImage,1,'A2');
xlswrite('QuantResultTwoBox',headers,1,'A1:C1');
xlswrite('QuantResultTwoBox',Qdat2,1,'B2');

headers = {'Imagem','Corp. Estr Dir.','Corp. Estr Esq.'};
xlswrite('QuantResultTwoBox',nImage,1,'E2');
xlswrite('QuantResultTwoBox',headers,1,'E1:G1');
xlswrite('QuantResultTwoBox',DeltaBP,1,'F2');

end

```

- (iii) Cálculo dos valores de TBPI para o método Three Box: Dados de entrada armazenado em planilha de parâmetros

```

function Qdat2= ThreeBoxTable(n)

n=0;

uiwait(msgbox('As valores de extraídos das imagens de DAT-SPECT deverão estar organizados na seguinte ordem: ST_R, ST_L e BG',...

```

```

'Quant. pelos Método ThreeBox'));

%-----
%input dos valores que serão quantificados.
%-----
[file, path] = uigetfile('*.xlsx');
rawdata = importdata(file);
rawdata_mean = rawdata.data(:,1);
rawdata_sum = rawdata.data(:,2);
var_rawdata = rawdata.data(:,3);
sizeRoi = rawdata.data(:,5);

%-----
% Ajustes na localização dos valores extraídos.
%-----
[n m] = size(rawdata_mean);

for r = 1:3:n-2
    valueT(r,1) = rawdata_mean(r,1);
    valuesum(r,1) = rawdata_sum(r,1);
    var_valueT(r,1) = var_rawdata(r,1);
    valuesizeRoi(r,1) = sizeRoi(r,1);
end

for r = 2:3:n-1
    valueT(r,2) = rawdata_mean(r,1);
    valuesum(r,2) = rawdata_sum(r,1);
    var_valueT(r,2) = var_rawdata(r,1);
    valuesizeRoi(r,2) = sizeRoi(r,1);
end

for r = 3:3:n
    valueT(r,3) = rawdata_mean(r,1);
    valuesum(r,3) = rawdata_sum(r,1);
    var_valueT(r,3) = var_rawdata(r,1);
    valuesizeRoi(r,3) = sizeRoi(r,1);
end

for r = 1:n
    valueSt_R(r,1) = valueT(r,3);
    valueSt_L(r,2) = valueT(r,1);
    valueBG(r,3) = valueT(r,2);
    valuesumSt_R(r,1) = valuesum(r,3);
    valuesumSt_L(r,2) = valuesum(r,1);
    vsizeROI_St_R(r,1) = valuesizeRoi(r,3);
    vsizeROI_St_L(r,1) = valuesizeRoi(r,1);
    var_valueSt_R(r,1) = var_valueT(r,3);
    var_valueSt_L(r,2) = var_valueT(r,1);
    var_valueBG(r,3) = var_valueT(r,2);
end
clear valueT;
valueSt_R = valueSt_R(valueSt_R ~=0);
valueSt_L = valueSt_L(valueSt_L ~=0);
valueBG = valueBG(valueBG ~=0);
valueT(:,1) = valueSt_R;
valueT(:,2) = valueSt_L;
valueT(:,3) = valueBG;

clear valuesum;
valuesumSt_R = valuesumSt_R(valuesumSt_R ~=0);
valuesumSt_L = valuesumSt_L(valuesumSt_L ~=0);
valuesum(:,1) = valuesumSt_R;
valuesum(:,2) = valuesumSt_L;

clear var_valueT;
var_valueSt_R = var_valueSt_R(var_valueSt_R ~=0);

```

```

var_valueSt_L = var_valueSt_L(var_valueSt_L ~=0);
var_valueBG = var_valueBG(var_valueBG ~=0);

var_valueT(:,1) = var_valueSt_R;
var_valueT(:,2) = var_valueSt_L;
var_valueT(:,3) = var_valueBG;

clear valuesizeRoi;
vsizeROI_St_R = vsizeROI_St_R(vsizeROI_St_R ~=0);
vsizeROI_St_L = vsizeROI_St_L(vsizeROI_St_L ~=0);
valuesizeRoi(:,1) = vsizeROI_St_R;
valuesizeRoi(:,2) = vsizeROI_St_L;

%-----
%Quantificação dos parâmetros de BP
%-----
n = n/3;
for r = 1:n

    Qdat2(r,1) = 100*(valuesum(r,1)-(valueT(r,3)*valuesizeRoi(r,1)...
        ))/(valueT(r,3)*valuesizeRoi(r,1));
    Qdat2(r,2) = 100*(valuesum(r,2)-(valueT(r,3)*valuesizeRoi(r,2)...
        ))/(valueT(r,3)*valuesizeRoi(r,2));

    nImage(r,1) = r;
end

%-----
%Construção das Tabelas de Resultados.
%-----
headers = {'Imagem','Corp. Estr Dir.','Corp. Estr Esq.'};
xlswrite('QuantResultThreeBox',nImage,1,'A2');
xlswrite('QuantResultThreeBox',headers,1,'A1:C1');
xlswrite('QuantResultThreeBox',Qdat2,1,'B2');

end

```

(iv) Cálculo dos valores de SBR para o método Two Box: Dados de entrada inseridos manualmente

```

function Qdat = TwoBox(n)

n=0;

prompt = {'Indique a quantidade de imagens que serão quantificadas: '};
dlg_title = 'TwoBoxMethod'; num_lines = 1; def = {' '};
inputImages = inputdlg(prompt,dlg_title,num_lines,def);
inputImages = str2double(inputImages{1});

for i = 1:inputImages

    prompt = {'Média de Contagens do Lado Direito:', 'Média de Contagens do Lado Esquerdo:', 'Contagens de Background', 'Número de cortes somados'};
    dlg_title = 'TwoBoxMethod: Image ';
    num_lines = 1;
    def = {' ' ' ' ' ' ' '};
    QuantTwoM = inputdlg(prompt,dlg_title,num_lines,def);
    QuantTwo(i,:) = str2num(char(QuantTwoM));
end

for n = 1:inputImages
    Qdat(n,1) = n;
    Qdat(n,2) = (QuantTwo(n,1) - QuantTwo(n,3))/QuantTwo(n,3);
    Qdat(n,3) = (QuantTwo(n,2) - QuantTwo(n,3))/QuantTwo(n,3);
end

```



```

Qdat_var(n,2) = sqrt(((Quant3(n,4)^2+VvoiL^2*Quant3(n,6))/VvoiL^2*...
    Quant3(n,5)^2) + (Quant3(n,2)*Quant3(n,6)/Quant3(n,5)^2)^2);

Qdat_var(n,3) = 20*sqrt((Quant3(n,3)/(Quant3(n,1)+Quant3(n,3))^2)...
    ^2+(-Quant3(n,1)/(Quant3(n,1)+Quant3(n,3))^2)^2);
end

headers = {'Imagem','Corp. Estr Dir. Cor.','Corp. Estr Esq.Cor.'};
xlswrite('QuantResultThreeBox',headers,1,'A1:C1');
xlswrite('QuantResultThreeBox',Qdat,1,'A2');

headers = {'Imagem','(SD)Corp. Estr Dir. Cor.',...
    '(SD)Corp. Estr Esq.Cor.'};
xlswrite('QuantResultThreeBox',headers,1,'E1:G1');
xlswrite('QuantResultThreeBox', Qdat(n,1),1,'E2');
xlswrite('QuantResultThreeBox',Qdat_var(n,1:2),1,'F2');

headers = {'Imagem','Putâmen','Núcleo Caudado','Corpo Estriado'};
xlswrite('QuantResultThreeBox',headers,2,'A1:B1');
xlswrite('QuantResultThreeBox', Qdat(n,1),2,'A2');
xlswrite('QuantResultThreeBox',Qdat_AI,2,'B2');

headers = {'Imagem','(SD)Corp. Estriado'};
xlswrite('QuantResultThreeBox',headers,2,'D1:E1');
xlswrite('QuantResultThreeBox', Qdat(n,1),2,'D2');
xlswrite('QuantResultThreeBox',Qdat_var(n,3),2,'E2');
end

```

(vi) Cálculo dos Valores de BPI para os métodos Estruturais (MRI/CT)

```

function Qdat2= bpotential2(n)

n=0;

[cdata,map] = imread('Corr.jpeg');
uiwait(msgbox('As VOI estruturais ou parâmetros de quantificação das imagens de SPECT do corpo estriado
deverão ser inseridos na seguinte ordem: CA_D, PU_D, CA_R, PU_E e BG.','...
'Quant. pelos Métodos Baseados em Img. Estr.','custom',...
cdata,map));

%-----
%input dos valores que serão quantificados.
%-----

[file, path] = uigetfile('*.mat');
rawdata = importdata(file);
rawdata_abs = rawdata.Y;
var_rawdata = rawdata.Yvar;

pvc2 = menu('Imagem estrutural utilizada:','MRI', 'CT' );
if pvc2 == 1
    %GTM para MRI
    GTMi = [2.75012066566333 -0.302821076048322 -0.0442690641480727...
        0.00580876580884693 -1.06523272076575;-0.251669635955158...
        2.41165866781334 0.00402732806403552 -0.000528416676747520...
        -0.916059822056058;-0.0450690450137028 0.00493448128129815...
        2.72594099587673 -0.361026373847365...
        -0.980557405348693;0.00439277455799112 -0.000480926460518420...
        -0.268198309684515 2.32936032912100 -0.828301264630903;0 ...
        0 0 0 1.00275725541696];

```

```

GTMi_Var = GTMi.^2;

Vca_R = 584.25;
Vpu_R = 703.00;
Vca_L = 573.87;
Vpu_L = 772.50;

else pvc == 2
%GTM para CT
GTMi = [2.80778532752935 -0.297585061176305 -0.0501425263773883...
0.00603675378121362 -1.37609047912311;-0.242242189271331...
2.42849308608602 0.00430000758104881 -0.000517658199947866...
-1.13360066498658;-0.0477424609285829 0.00503113120236750...
2.78651535554286 -0.338453540165882 -1.33659897577954;...
0.00449712943913631 -0.000473886000853713 -0.264829365390593...
2.38749452253895 -1.05657416798216;1.90151384169557e-10...
-2.00382750168640e-11 -1.10982915744291e-08...
1.34801197692554e-09 1.00133900866993];

GTMi_Var = GTMi.^2;

Vca_R = 547.92;
Vpu_R = 673.10;
Vca_L = 575.45;
Vpu_L = 735.43;
end

%-----
%Condicionar para a Correção de Volume Parcial
%-----
pvc = menu('Deseja corrigir os dados para os Efeitos de Volume Parcial?',...
'With PVC', 'Without PVC' );
[a m] = size(rawdata_abs);

if pvc == 1
for a = 1:a
nrawdata(:,a) = GTMi*transp(rawdata_abs(a,:));
end
rawdata_abs = transp(nrawdata);
else pvc == 0
rawdata_abs = rawdata_abs;
end

%-----
%Condicionar para a Correção de Volume Parcial (Propagação de Erro)
%-----
pvc = menu('Utilizar a GTM para a propagação de erro?',...
'Sim', 'Não' );
[a m] = size(var_rawdata);

if pvc == 1
for a = 1:a
nrawdata_var(:,a) = GTMi_Var*transp(var_rawdata(a,:));
end
var_rawdata = transp(nrawdata_var);
else pvc == 0
var_rawdata = var_rawdata;
end

h = mywaitbar(0,'Would like a coffee while you wait the results?','Computing...',true);
pause(3);
%-----
%Quantificação do parâmetros de BPI
%-----
[n m] = size(rawdata_abs);
i = n;
for n = 1:n

```

```

pause(0.01);
mywaitbar(n/i,h,[num2str(n) '/300'],sprintf('Running (%.0f%%)',...
n/i*100));
for m = 1:4

    valueT = rawdata_abs(n,m);
    valueBG = rawdata_abs(n, 5);
    var_valueT = var_rawdata(n,m);
    var_valueBG = var_rawdata(n,5);

    Qdat2(n,m) = (valueT-valueBG)/valueBG;

    DeltaBP(n,m) = sqrt(((1/valueBG)^2)*(var_valueT)...
+(((valueT+(2*valueBG))/(valueBG^2))^2)*(var_valueBG));

end

St_R = (rawdata_abs(n,1)*Vca_R+rawdata_abs(n,2)*Vpu_R)/...
(Vca_R + Vpu_R);
St_L = (rawdata_abs(n,3)*Vca_L+rawdata_abs(n,4)*Vpu_L)/...
(Vca_L + Vpu_L);
Qdat2(n,5)=(St_R-valueBG)/valueBG;
Qdat2(n,6)=(St_L-valueBG)/valueBG;

DeltaSt_R = sqrt(DeltaBP(n,1)^2 + DeltaBP(n,2)^2);
DeltaSt_L = sqrt(DeltaBP(n,3)^2 + DeltaBP(n,4)^2);

DeltaBP(n,5) = sqrt(((1/valueBG)^2)*((DeltaSt_R)^2)...
+(((valueT+(2*valueBG))/(valueBG^2))^2)*(var_valueBG));
DeltaBP(n,6) = sqrt(((1/valueBG)^2)*((DeltaSt_L)^2)...
+(((valueT+(2*valueBG))/(valueBG^2))^2)*(var_valueBG));

nImage(n,1) = n;

end

mywaitbar(n/i,h,['Calculated...' num2str(n) '/' num2str(i)], 'Finished');
pause(1);

%-----
%Construção das Tabelas de Resultados.
%-----
headers = {'Imagem','N. Caudado Dir.','Putâmen Dir.','N. Caudado Esq.',...
'Putâmen Esq.','Corp. Estr Dir.','Corp. Estr Esq.'};
xlswrite('QuantResult_EstructMth',nImage,1,'A2');
xlswrite('QuantResult_EstructMth',headers,1,'A1:G1');
xlswrite('QuantResult_EstructMth',Qdat2,1,'B2');

headers = {'Imagem','N. Caudado Dir.','Putâmen Dir.','N. Caudado Esq.',...
'Putâmen Esq.','Corp. Estr Dir.','Corp. Estr Esq.'};
xlswrite('QuantResult_EstructMth',nImage,1,'I2');
xlswrite('QuantResult_EstructMth',headers,1,'I1:O1');
xlswrite('QuantResult_EstructMth',DeltaBP,1,'J2');

mywaitbar('circscroll',h,'Building data table...');
pause(2);
close(h)
end

```

APÊNDICE E – METODOLOGIA DE CONSTRUÇÃO DA MATRIZ DE TRANSFERÊNCIA GEOMÉTRICA (GTM).

O método para correção dos efeitos de volume parcial conhecido como matriz de transferência geométrica ou GTM, é capaz de estimar o valor médio de concentração de atividade real contido em cada compartimento de interesse do simulador estriatal, uma vez que a imagem de SPECT é considerada como uma soma ponderada da concentração de atividade real em cada estrutura diferente geometria.

O método GTM é amplamente aplicado para análises regionais sendo capaz de considerar os efeitos de *spillover* entre múltiplas regiões. A técnica de correção por GTM é capaz de estima a fração de cada segmento i que irá contribuir para cada VOI_j , constituindo uma matriz de elementos ponderadores w_{ij} .

Conforme apresentado pela equação E.1, a imagem de SPECT $g(r)$ é caracterizada pela integração ponderada da distribuição de atividade $f(r)$ presente sobre um devido FOV e caracterizada pela função resposta do sistema de aquisição em termos de PSF expresso por $h(r)$:

$$g(r) = \int_{FOV} f(r')h(r, r')dr' \quad (E.1)$$

tal que r e r' são vetores tridimensionais na imagem e sobre um respectivo objeto de referência, respectivamente.

As reais concentrações de atividade T_i são distribuídas sobre o domínio do espaço D_i de cada compartimento i :

$$g(r) = \sum_{i=1}^N \int_{D_i} T_i(r')h(r, r')dr' \quad (E.2)$$

Devendo considerar que $T_i(r)$ seja constante sobre o domínio D_i , isto é, em cada componente de tecido a atividade está distribuída de forma homogenia, a equação E.3 pode ser definida:

$$g(r) = \sum_{i=1}^N T_i \int_{D_i} h(r, r')dr' \quad (E.3)$$

Logo, a integração dos sistemas de PSF $h(r)$ sobre o domínio D_i , é representado em termos de *regional spread function* (RSF) no domínio de cada estrutura D_i , isto é, caracterizando a possível distribuição do sinal de estrutura presente na imagem de SPECT:

$$RSF_i(r) = \int_{D_i} h(r, r') dr' \quad (E.4)$$

A recuperação do sinal de cada estrutura da imagem de SPECT, resulta essencialmente da convolução entre o PSF do sistema de aquisição e a VOI de cada estrutura a ser preenchida com alguma concentração de atividade. Os valores observados dentro de cada VOI_j passam a ser representados por t_j :

$$t_j = \frac{1}{n_{pix}} \sum_{i=1}^N T_i \int_{VOI_j} RSF(r) dr' \quad (E.5)$$

sendo n_{pix} o número de píxeis que compõem a VOI_j.

$$t_j = \sum_{i=1}^N \omega_{ij} T_i \quad (E.6)$$

$$\omega_{ij} = \frac{1}{n_{pix}} \int_{VOI_j} RSF_j(r) dr \quad (E.7)$$

Deste modo, os fatores de ponderação que podem ser encontrados a partir de E.7 representam a contribuição de contagens de cada compartimento D_i para a devida VOI_j investigada na imagem.

$$\begin{bmatrix} t_1 \\ t_2 \\ \vdots \\ t_N \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \omega_{11} & \omega_{21} & \cdots & \omega_{N1} \\ \omega_{12} & \omega_{22} & \cdots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \omega_{1N} & \omega_{2N} & \cdots & \omega_{NN} \end{bmatrix} \times \begin{bmatrix} T_1 \\ T_2 \\ \vdots \\ T_N \end{bmatrix} \quad (E.8)$$

Portanto, com a possibilidade de inversão da matriz de transferência geométrica é possível estimar os valores reais de concentração de atividade T_i contido em cada compartimento investigado.

ANEXO

ANEXO A - CERTIFICADO RSD

RSD RADIOLOGY SUPPORT DEVICES
ALDERSON | PHANTOMS

INSTRUCTIONS FOR USING THE RSD STRIATAL PHANTOM

Thank you for ordering the Striatal Phantom for quantitative SPECT, PET and MRI. We believe that this phantom will enable you to resolve a number of unanswered questions regarding quantitative striatal imaging in humans.

Each of the four striatal filling ports is sealed at the compartment with an O-ring to prevent the flow of radioactive liquid back to the ports. To fill the striatum we recommend a long needle, 1mm dia., without the sharp tip to avoid possible damage to the striatal vacuum-formed shells.

The rest of the brain shell can be filled through one of the holes at the top of the brain shell using a large syringe or a small pump. The other hole is left open to serve as an air-bleed hole when filling or draining the brain shell.

After the brain shell is inserted into the skull, the two halves of the skull can be held together using either the rubber strap provided or masking tape.

The volume of each compartment inside the brain shell can be measured accurately by weighing the brain shell before and after filling a selected compartment with water.

COMPARTMENT	MEASURED VOLUME (cc)
<u>Left Nucleus Caudate</u>	<u>4.6</u>
<u>Right Nucleus Caudate</u>	<u>4.7</u>
<u>Left Putamen</u>	<u>6.2</u>
<u>Right Putamen</u>	<u>5.4</u>
<u>Rest of the Brain Shell</u>	<u>1226</u>

SKULL/BRAINS SHELL SERIAL NUMBER: STR-1082

CUSTOMER: Medi-Test

DATE: January 29, 2014

Caution: If the phantom is shipped by air, the plugs that close the shell filling holes must be removed; they should be tied to the assembly strap. This procedure is necessary to prevent internal air-pressure from being