1. INTRODUÇÃO

O rápido avanço da tecnologia médica tem implicação cada vez mais presente na rotina da radiologia e da neurocirurgia. As técnicas de microneurocirurgia aliadas ao detalhado diagnóstico por imagem, permitem ao neurocirurgião preparar-se melhor para a intervenção, e cuja riqueza de detalhes, influencia na escolha da melhor conduta.

A ressonância magnética (RM) e a tomografia computadorizada (TC) são métodos estabelecidos de diagnóstico para uso clínico e que fazem parte da rotina pré-operatória de pacientes que apresentam lesões cerebrais localizadas.

A RM utiliza o sinal dos spins nucleares dos prótons de hidrogênio (H^+), orientados em um campo magnético constante. Estes *spins* recebem energia através de pulsos de ondas de radiofreqüência específicas na freqüência de precessão do hidrogênio. O contraste nas imagens de RM é dado pelas diferentes propriedades dos *spins* nos tecidos, de maneira que a quantidade de hidrogênio, a velocidade que os *spins* cedem a energia para o meio e voltam à orientação original (relaxação T1, ou *spin*-rede) e a coerência entre os spins dentro de um mesmo volume de tecido (relaxação T2, ou *spin-spin*) são determinantes. Portanto, dependendo da forma de coleta de dados, as estruturas com mais prótons, têm sinal mais intenso por conterem mais água (hiperintensas)– se forem adquiridas imagens sensíveis à quantidade de prótons; as estruturas que contém *spins* que rapidamente cedem a energia para o meio têm sinal mais intenso, se forem adquiridas imagens sensíveis à relaxação T1. As estruturas que mantém a coerência entre os *spins* por um tempo maior, alguns milissegundos, apresentam sinal mais intenso – se forem adquiridas imagens sensíveis à relaxação T2 (Amaro Junior; Yamashita, 2001). Estas propriedades conferem à técnica capacidade de demonstrar as estruturas encefálicas e seus limites com precisão, sendo atualmente a técnica com maior resolução de contraste do encéfalo.

Já a TC utiliza como princípio físico à atenuação de feixes de Raios X (RX), que atravessam as estruturas de diferentes densidades e são captados por detectores sensíveis à radiação eletromagnética. Estes irão transformar o RX atenuado em informação eletrônica, traduzida em imagem de tons de cinzas, que se referem à intensidade da absorção dos RX (brilho) medida na escala de Hounsfield (Amaro Junior e Yamashita, 2001) . Por esta razão, estruturas densas como os ossos, que possuem graus de atenuação de RX extremo, contrastam-se com estruturas como o líquido cefaloraquidiano (LCR) com menor atenuação. Esta técnica, portanto, é de escolha para demonstrar estruturas ósseas, que por sua vez, não contem prótons em numero suficiente para serem adequadamente demonstradas pela RM.

A partir da coleta destes dois dados complementares de diagnóstico por imagem, é possível verificar as estruturas anatômicas relacionadas a uma determinada lesão e seus limites adjacentes, com alta definição e volumes tridimensionais.

Através do aprimoramento científico-tecnológico, estudos neurofuncionais permitiram delimitar áreas anatômicas de acordo com as funções primárias do cérebro. Brodmann (1909) estudou e delimitou áreas funcionais especificas de acordo com as diferenças citoarquitetônicas do cérebro. Penfield e Boldrey (1938) utilizaram experimentos neurofisiológicos que culminaram nos desenhos dos homúnculos motor e somatosensitivo. Hoje, as técnicas de neuroimagem funcional podem detectar áreas cerebrais utilizadas para execução de uma tarefa determinada em tempo real, sem a necessidade de procedimentos invasivos (Matthews et al.,2006). Estes dados acrescentaram informações ao homúnculo, e também à variabilidade individual (Geyer et al. 1996; Grefkes et al. 2001; Morosan et al. 2001).

A ressonância magnética funcional (RMf) é um destes métodos e mede de modo indireto a atividade neuronal. A técnica utiliza-se das diferenças de concentração de oxigênio no sangue (arterial e venoso) como um contraste endógeno, o que é chamado de contraste *Blood Oxygen Level Depend* (BOLD) (Ogawa et al,1990). Associado a tarefas específicas realizadas durante o exame de RM, é possível correlacionar anatomia e função: as imagens captadas utilizando parâmetros de imagens específicos para o contraste BOLD são processadas por programas, que analisam estatisticamente a alteração do sinal, voxel a voxel (Sato, 2007). O estudo pode ser utilizado para planejamento cirúrgico, com intuito de evitar lesões em estruturas eloqüentes durante o procedimento.

Preservar a função cerebral durante este procedimento é um desafio para o neurocirurgião, principalmente em pacientes neurologicamente intactos (Krishnan et al, 2004). A informação funcional de áreas cerebrais relacionadas à funções críticas pode ser determinante na diminuição do risco de produzir déficits pós-cirúrgicos (Krings et al,1998). Atualmente esta informação não é utilizada, mas sim os dados anatômicos classicamente relacionados à função e estrutura. Desta maneira, o neurocirurgião se baseia na topografia anatômica da lesão, e no seu conhecimento histórico a respeito de relações entre estrutura e função. Certamente a informação clínica (déficits neurológicos) também é um fator importante para se considerar o impacto cirúrgico: é parte do exame neurológico a localização anatômica do local da possível disfunção a partir de características do déficit neurológico.

Ribas (2005) estabeleceu, em sua tese de livre docência, o conceito de pontos-chave microneurocirúrgicos da superfície cortical e suas relações anatômicas crânio-encefálicas.

Leva em consideração pontos da superfície craniana externa e seu correspondente com sulcos e giros cerebrais, concebendo um sistema de relações anatômicas para servir de ponto de partida ou de delimitação dos acessos microneurocirúrgicos transulcais (Ribas, 2005). Este conhecimento facilita a identificação das estruturas anatômicas de cada paciente, e o conhecimento do neuroanatômico é a única necessidade para guiar o procedimento, independente da utilização de sistemas computacionais de informação anatômica cerebral durante o procedimento, como a neuronavegação, descrita em detalhes abaixo.

A associação das tecnologias de neuroimagem e de localização de estruturas no espaço tridimensional culminou com o desenvolvimento do neuronavegador cirúrgico. Este consiste em um sistema estereotáxico de neuronavegação, que alimenta com imagens adquiridas previamente a cirurgia um sistema de coordenadas. Sensores de ondas infravermelhas informam qualquer mudança de posição a partir do registro de pontos de reparo craniano escolhidos e marcados com um apontador especial (Ribas, 2005). Sua contribuição está na identificação anatômica precisa durante o processo neurocirúrgico, dada a limitação da exposição e pela sobreposição de diferentes camadas estruturais. O que o neurocirurgião deve fazer mentalmente para se guiar durante o procedimento cirúrgico, agora é demonstrado em imagens tridimensionais (Ribas,2005).

É possível a integração de várias modalidades de imagem na plataforma de neuronavegação, inclusive a RMf. O uso destas técnicas (imagens estruturais de RM e funcionais de RMf) acopladas em neuronavegação durante o ato cirúrgico foi comparada ao método considerado padrão-ouro para testes funcionais intra-operatórios: a estimulação cortical (Krings et al, 1998; Krishnan et al, 2004, Muller et al, 1996; Vlieger et al, 2004; Winkler et al, 2005). Esta comparação mostra que dados de RMf oferecem vantagens durante o ato cirúrgico, uma vez que é mais rápido, além de ser um procedimento de menor custo (Krishnan et al, 2004). Porém, restrições da técnica da RMf como distorção geométrica da seqüência, artefatos de movimentação, alteração venosa causada pelas lesões, baixa reprodutibilidade inter indivíduos e tamanho do voxel em comparação ao voxel usado na neuronavegação, têm impacto na acurácia do método (Vlieger et al, 2004), o que deve ser levado em conta por neurocirurgiões e neurorradiologistas. Por esta razão, atualmente se considera que a RMf seja utilizada como ferramenta de auxílio na decisão clínica de quando uma lesão necessita do mapeamento cortical intra-cirúrgico (Krishnan et al, 2004).

A RMf apresenta-se bastante difundida mundialmente, como técnica de escolha para avaliação de áreas cognitivas cerebrais, tendo sua especificidade testada principalmente no que se refere a tarefas que determinam os mapas funcionais de áreas motoras e

somatosensitivas, linguagem, memória, entre outros. No Brasil, a criação de bancos de dados normativos (Martin, 2007) para a população local deve tornar possível o uso clinico da RMf, promovendo-a a um teste pré-operatório de rotina. Ainda, com a instalação de aparelhos de RM com campo magnético principal de maior intensidade, uma realidade em grandes centros do país, torna mais provável a adoção da técnica.

Os aparelhos de RM de três Teslas (3T) têm como vantagem intrínseca a seu princípio físico o aumento da expressão do sinal de ressonância de todos os spins de H+ do corpo. Em relação à RMf, o uso de equipamentos de 3T melhora a relação sinal ruído, aumentando a sensibilidade do efeito BOLD à atividade neuronal, diminui artefatos e torna possível adquirir voxels isotrópicos com menores dimensões, para maior resolução espacial (Roesler et al,2005).

Este trabalho utiliza áreas motoras e somatossensitivas como alvo de estudo. A área motora primária está localizada na parede anterior do sulco central, na borda superior do giro pré-central (GPreC), no lobo frontal do encéfalo. Tem a função do controle de movimentos voluntários do lado contralateral do corpo. Já o córtex somatosensitivo primário (S1) está localizado na borda anterior do giro pós-central (GPosC) e projeta as informações provenientes da pele, mucosas e outros tecidos do corpo (Waxman, 2003), convertendo-as em sensações de dor, propriocepção, temperatura e tato. Ambos os córtices possuem representação somatotópica das funções que exercem. Os testes funcionais para mapeamento dos córtices motor e somatosensitivo por vezes apresentam co-localização, mostrando a interatividade entre as duas funções – *feedback* sensitivo para a atividade motora, e resposta motora para estimulação somatossensitiva (Dymarkowski et al, 1998).

Acreditamos que sera útil ao planejamento cirúrgico aliar as imagens de RM obtidas em sistemas com campo mais intenso (portanto com resolução espacial mais alta) com imagens de TC, aplicando técnicas de fusão de imagens. Os resultados desta investigaçào podem ser extendidos para outras técnicas de associação entre modalidades, como por exemplo Tomografia de Emissão de Pósitrons (PET) e dados de estimulação magnética transcraniana e EEG, incorporados ou não à sistemas de neuronavegação.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivos:

- Avaliar diferentes algoritmos computacionais de fusão de imagens médicas que permitam a junção das modalidades estudadas aqui: Tomografia Computadorizada, Ressonância Magnética e Ressonância Magnética Funcional;
- Avaliar a relação dos pontos-chave neurocirúrgicos na superfície do crânio descritos por estudos em cadáveres (Ribas, 2005), e suas distâncias médias em relação a calota craniana (via TC) e aos sulcos e giros adjacentes (via RM);
- Avaliar a distância média dos pontos determinados nos métodos de imagem com áreas de ativação máxima detectadas por RMf.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Introdução a neuroanatomia.

A neuroanatomia pode ser estudada por visões de enfoque microscópico, observando suas células (neurônios e células da glia) ou com enfoque macroscópico de características morfológicas. Neste trabalho, o enfoque é macroscópico, que condiz com o modo de visualização das técnicas abordadas. Também serão excluídos os aspectos do sistema nervoso periférico.

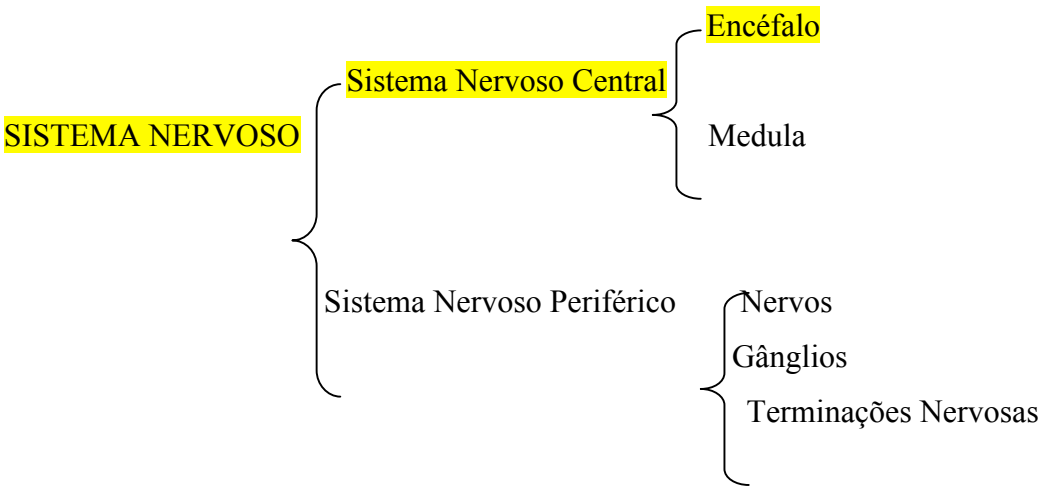


Figura 1- Esquema da divisão parcial do Sistema Nervoso. O segmento estudado neste trabalho está em destaque. Adaptado de Dangelo e Fattini, 2004.

O encéfalo e a medula espinhal formam o sistema nervoso central (SNC). Caracterizam-se pelo agrupamento dos corpos celulares dos neurônios determinando a substância cinzenta, que contrasta do seu segmento axonal revestido por uma bainha de mielina que confere um aspecto esbranquiçado às mesmas, denominada substância branca.

Das vesículas primordiais do tubo neural embriológico, originam-se as partes do SNC (Dangelo; Fattini, 2004): o encéfalo, formado por dois hemisférios cerebrais, o cerebelo, o mesencéfalo, a ponte e o bulbo, sendo o conjunto destes três últimos denominado tronco encefálico. Envolvendo estas estruturas e prolongando-se pela medula espinhal, estão três membranas denominadas meninges: a dura-máter mais externa, tendo logo abaixo um espaço denominado subdural, seguido da aracnóide, do espaço subaracnóide (por onde circula o liquido cefaloraquidiano ou líquor) chegando à pia-máter, que está intimamente aplicada ao SNC.

Os ossos da calota craniana unem-se por articulações fibrosas do tipo suturas, classificadas como denteada (como a que divide os ossos parietais) e escamosa (a que delimita os ossos parietal e temporal). As suturas da superfície da calota craniana estão demonstradas e nomeadas na figura 2.

O cérebro corresponde a maior parte do encéfalo. O desenvolvimento filogenético da espécie humana culminou em um cérebro de forma irregular, cheio de saliências e dobraduras (Dangelo; Fattini, 2004). Esta forma cerebral contendo giros e sulcos foi o resultado de um crescimento cortical mais rápido evolucionariamente do que a caixa craniana (Kandel et al., 1995).

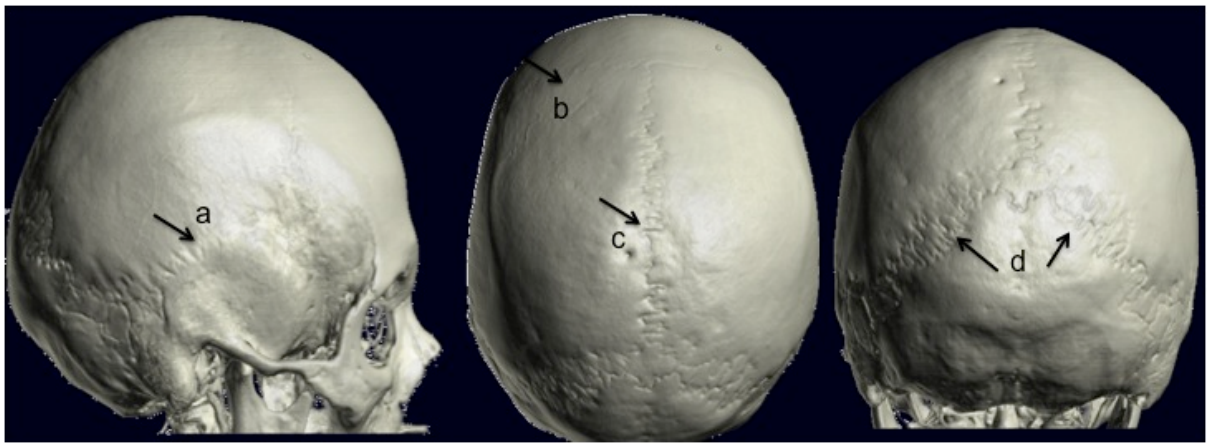


Figura 2- Reconstrução tridimensional de tomografia computadorizada de crânio, demonstrando a superfície da calota craniana e as suturas escamosa (a) coronal (b), sagital (c) e lambdóide (d).

O cérebro pode ser dividido em lobos que guardam relações com um osso correspondente na calota craniana . A disposição destes lobos obedece à regularidade entre os indivíduos de grandes sulcos cerebrais, sendo por isso usados como marco nesta divisão. Assim têm-se quatro lobos cerebrais: frontal, de localização anterior, delimitado posteriormente pelo sulco central com o lobo parietal e inferiormente pelo sulco lateral com o lobo temporal. O lobo parietal delimita-se posteriormente com o lobo occipital, no sulco parieto-occiptal e inferiormente com o lobo temporal. O lobo temporal está disposto seguindo o sulco lateral até o giro temporal médio, onde na altura do giro occiptotemporal relaciona-se com o lobo mais caudal do cérebro, o occipital. Este por sua vez delimita-se com o lobo parietal na altura do giro angular.

A subdivisão em córtex insular, na parede medial do sulco lateral, e córtex límbico na porção medial dos lobos frontal, parietal e temporal pode também ser considerada, devido a organização similar destes. (Kandel et al.,1995).

Algumas áreas do córtex são especializadas para processos motores e sensitivos. Podem ser primárias, secundárias ou terciárias, dependendo do nível de informação que elas integram (Kandel et al., 1995). A área motora primária (M1) encontra-se no lobo frontal, na face posterior do GPreC. Já a área somatosensitiva primária (S1) encontra-se no lobo parietal, na parte anterior do giro GPosC e no lóbulo paracentral.

A função de M1 é mediar movimentos voluntários do corpo e membros, sendo dos músculos ipsilaterais mais próximos e das extremidades contralaterais, o que envolve a maior parte dos neurônios (Naidich et al., 2001). Áreas secundárias motoras têm o papel de processar aspectos complexos da informação requerida por M1 para o ato motor (Kandel et al.,1995). Portanto, a área suplementar motora (ASM), localizada na face medial do hemisfério, no lóbulo paracentral anterior e giro frontal superior posterior (Arantes, 2005) está envolvida principalmente nos processos de inicio de ação, lateralidade da tarefa, aprendizado e geração de seqüências não repetitivas (Naidich et al., 2001). Já a área pré-motora (pM) está relacionada com a preparação mental que antecede a tarefa motora e localiza-se no GPreC anterior, nos giros frontais superior e médio posteriores e no sulco lateral superior.

A função de S1 é receber informação do ambiente através de receptores periféricos, localizados na pele, retina e cóclea entre outros, com poucas interposições sinápticas. Esta informação é utilizada para quatro funções principais: percepção, controle de movimentos, regulação de função de órgãos internos e manutenção do estado acordado. As áreas associativas desta função são o córtex de associação intramodal, localizado no lóbulo parietal superior e o córtex somatosensitivo de associação de alto grau, localizado no pré-cuneo (Arantes,2005).

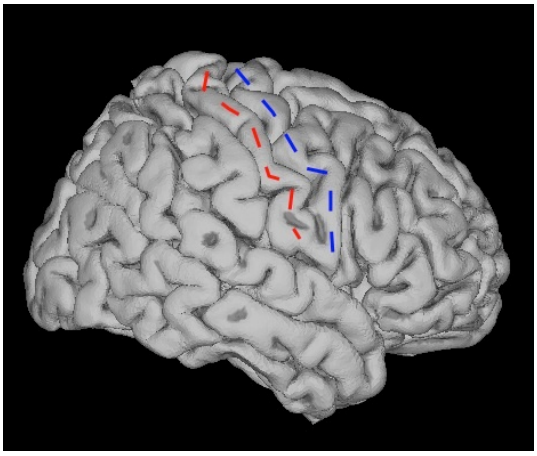


Figura 3 - Vista lateral direita do encéfalo humano. A seta mostra o SC; a linha tracejada azul mostra o GPreC e a vermelha o GPosC. Reconstrução 3D de imagens por RM.

3.2 Os pontos-chave.

Neste trabalho, a referência microanatômica de pontos-chave dos sulcos e giros cerebrais segue os conceitos estabelecidos por Ribas, em 2005. Este autor estabeleceu um sistema de referências anatômicas baseado em relações de pontos-chave da superfície craniana externa com pontos da superfície cerebral, visando facilitar a identificação intra-operatória dos sulcos cerebrais, servindo "como ponto de partida ou de delimitação dos acessos microcirúrgicos transulcais" (Ribas, 2005).

O estudo de Ribas foi realizado em 2004, tendo como base 32 hemisférios cerebrais de 16 cadáveres adultos, previamente removidos de seus respectivos crânios. As relações entre os pontos-chave da superfície do crânio e superfície do cérebro foram determinadas pela introdução de cateteres através de trepanações (orifícios no crânio) nos pontos de referencia na superfície do crânio (Ribas, 2005). Foram considerados 10 locais como pontos-chave da superfície cortical, com suas respectivas posições estimadas sobre a superfície craniana externa. A análise dos dados mostrou que a distância entre o local na superfície do cérebro imediatamente sob o ponto-chave na superfície do crânio foi menor que 2 centímetros (medidos na superfície do cérebro) até o ponto de referencia cerebral. O autor mostra que, devido às regularidades de suas relações topográficas crânio-encefálicas, estes pontos são bastante úteis para guiar procedimentos cirúrgicos. Os pontos foram assim descritos:

1) **o ponto silviano anterior** dispõe-se sob a porção mais anterior da sutura escamosa;

2) **o ponto rolândico inferior** sob a porção mais alta da sutura escamosa;

3) **o ponto de intersecção do sulco frontal inferior**, ou do seu prolongamento posterior, com o sulco pré-central, sob a intersecção da sutura coronal e a linha do músculo temporal;

4) **o ponto de intersecção do sulco frontal superior**, ou do seu prolongamento posterior, com o sulco pré–central, sob o ponto craniano situado a 3 centímetros lateralmente à sutura sagital e a 1 centímetro posterior à sutura coronal;

5) **o ponto rolândico superior** sob o ponto craniano situado 5 centímetros posterior ao Bregma;

6) **o ponto de intersecção do sulco intraparietal**, ou de seu prolongamento anterior, com o sulco pós-central, sob o ponto craniano situado 6 centímetros anteriormente ao Lâmbda e 5 centímetros lateralmente a sutura sagital;

7) **o ponto superior do sulco parieto-occiptal** sob o ângulo formado por cada sutura lambdóidea pela sutura sagital;

8) **o Êurio**, que corresponde ao ponto central da tuberosidade parietal, sobre o ponto da porção superior do giro supramarginal;
9) **o ponto posterior** do sulco temporal superior, sob o ponto craniano situado a 3 cm superiores ao ponto de união das suturas parietomastóideas e escamosa;
10) **o Opistocrânio**, que corresponde ao ponto mais proeminente da bossa occipital, sobre o ponto distal da fissura calcarina.

O advento do neuronavegador cirúrgico muito contribuiu para prática da microneurocirurgia, possibilitando a integração dos sistemas de imagens radiológicas captadas numa fase pré-cirúrgica a um sistema de transmissão de pulsos luminosos, que registra pontos escolhidos no reparo craniano e a partir destes, informa qualquer mudança na posição da cabeça em relação às imagens armazenadas na estação de computação (Ribas, 2005). Isto auxilia o neurocirurgião, dado o restrito campo de visão destinado a microneurocirurgia e a sobreposição de diferentes camadas estruturais.

Porém, Ribas salienta a importância do conhecimento anatômico além da experiência que o cirurgião adquire com o tempo, principalmente no aspecto de observação das relações tridimensionais das estruturas encefálicas, conduta que motivou seu trabalho. Acreditamos que se este conhecimento deverá se beneficiar da relação das áreas cerebrais detectadas durante a RMf, e os pontos-chave na superfície do crânio.

3.3. A Tomografia Computadorizada (TC)

O método de TC foi concebido nos anos 1970 por Godfrey N. Hounsfield. Tem por característica a emissão de Raios X (RX) por uma fonte giratória. Estes atravessam a estrutura a ser estudada, sendo atenuados pelas regiões a depender de sua ‘densidade radiológica’. O feixe atenuado incide em elementos detectores que são responsáveis pela leitura da densidade final resultante, sendo a imagem produzida a partir de reconstruções das diferentes projeções geométricas durante o giro da fonte de Raios X ao redor do paciente (Amaro Junior; Yamashita, 2001).

A tecnologia evoluiu muito nos últimos anos. A introdução do sistema de vários anéis detectores lado a lado (4, 16, 64 e mais recentemente 320 fileiras) aliado ao movimento da mesa no eixo horizontal por dentro do *gantry* (local onde estão os detectores e a fonte de RX), aumentaram a resolução espacial e temporal ao método. Estas tecnologias permitem a

aquisição de imagens volumétricas, isto é, a cobertura de uma área extensa do corpo com elementos de volume (voxels) isotrópicos: ou seja, cada ponto da imagem representa um volume do paciente contendo a mesma medida nos eixos x, y e z. Os exames de TC tornaram-se muito rápidos e passíveis de uma resolução espacial de 0,5 milímetros, ou seja, os voxels tem 0,5 x 0,5 x 0,5 mm de aresta. Isto permite reconstruções em qualquer um dos planos ortogonais tradicionais ou ainda oblíquo, com menores distorçoes. Outros avanços desta geração de tomógrafos permitiram a diminuição da radiação efetiva para o paciente através de controle dinâmico da energia dos Raios X, de acordo com a densidade da região do paciente. Alem disto, a velocidade da aquisição das imagem permite reduzir a quantidade de contraste injetado por quilograma de massa do indivíduo, o que é importante em exames realizados para produzir imagens angiográficas por TC.

Figura 4 - Equipamento de TC – Toshiba Aquillion 64 canais, localizado no serviço de Medicina Diagnóstica e Preventiva do HIAE.

3.4. A Ressonância Magnética (RM)

A experiência de imagens por RM só foi possível após os estudos desenvolvidos para investigar as propriedades físico-químicas de elementos. Estes estudos trouxeram conceitos sobre *spins* nucleares em campos magnéticos, culminando, ainda em 1952, com o prêmio

Nobel, dividido entre Felix Bloch e Eduard Mills Purcell. *Spin* é o vetor que representa os núcleos de átomos com número de massa ímpar com carga que leva à interação com um campo magnético externo resultando em um momento angular (Westebrook; Kaut,1996). O hidrogênio é um átomo que tem apenas um próton e, portanto, com momento angular. Além disso, tem disposição abundante no corpo humano o que elegeu-o como núcleo ativo utilizado na RM clínica.

Os núcleos de H^+ comportam como pequenos magnetos orientados ao acaso, assumem um sentido a partir da aplicação do campo magnético externo (B_0): paralelos ou antiparalelos a ele. Devido à temperatura do corpo humano, a maioria dos prótons se alinhará no estado de menor energia, paralelo ao B_0 (Kazner et al,1989). Podemos aplicar aqui o conceito de vetores, designando ao vetor resultante da energia como vetor de magnetização efetiva (VME). A aplicação do B_0 também desencadeia um movimento de oscilação dos prótons em torno dele, chamado de precessão. Trata-se de uma trajetória circular cuja velocidade é designada como freqüência de precessão, e seu valor é ditado pela Equação de Larmor:

$$\omega_o = B_o \times \gamma$$

onde B_0 é a potência do campo magnético e γ é a razão giromagnética, constante que expressa a freqüência de precessão de um núcleo ativo em RM a 1,0 Tesla (T) (Westbrook; Kaut,1996). Para o H^+ esta constante é de 42,587MHz/T, ou seja, em 1,5 T temos ω_o = 63,86 MHz e para 3,0T temos ω_o = 127,71 MHz.

A ressonância ocorre quando o objeto é exposto a uma perturbação oscilatória na mesma freqüência de precessão que a sua, fazendo com que ele ganhe energia. Na RM clínica, isto corresponde à faixa de radiofreqüência (RF) do espectro eletromagnético, que excita os prótons do átomo de hidrogênio de menor energia, fazendo-os passar a prótons de alta energia (antiparalelos à B_0). Graficamente, o conjunto de prótons que forma o VME passa do plano longitudinal para o transversal conforme a amplitude e duração do pulso de RF (ângulo de inclinação, do inglês *flip angle*). Imediatamente ao final deste pulso, o vetor resultante dos prótons de H^+ permanecem em precessão e em fase uns com os outros. Uma bobina receptora é colocada para captar o sinal desta magnetização coerente, o sinal de RM.

Ao desligar-se o pulso de RF, o VME tende a realinhar-se a B_0, cedendo energia. Com isso o grau de magnetização no plano longitudinal aumenta (relaxação longitudinal) enquanto que há diminuição do grau de magnetização no plano transverso (relaxação transversa) (Westbrook; Kaut,1996). A liberação da energia absorvida da RF ocorre simultaneamente em dois diferentes aspectos: o decaimento do sinal no plano transverso é também chamado de T2,

ou relaxação spin-spin, enquanto que a recuperação do sinal no plano longitudinal é chamado de T1, ou relaxação spin-rede (Westbrook; Kaut,1996). As imagens de RM podem ser ponderadas em cada um destas duas formas de relaxação, produzindo diferentes formas de contraste entre os tecidos.

Para a formação de uma seqüência de pulsos, vários componentes são utilizados para marcar características de ponderação de contraste e relação sinal ruído (RSR) da imagem. O tempo de repetição (TR) e o tempo de eco (TE) são os parâmetros temporais que vão determinar respectivamente o grau de relaxamento T1 e de declínio T2 de uma seqüência, sendo que para ponderações em T1 e necessário TE e TR baixos, enquanto que para imagens em T2 são programados TR e TE altos (Tabela 1).

	TR	TE
T1	CURTO	CURTO
	250ms – 700 ms	10 ms – 25 ms
T2	LONGO	LONGO
	2000 ms – ou mais	60 ms – ou mais

Tabela 1 - Tipos de ponderação de contrate e suas respectivas características temporais, em milissegundos (ms). Adaptado de Westbrook e Kaut,1996.

Cada tecido apresenta diferentes quantidades e ligações químicas envolvendo prótons de H^+. Portanto terão deferentes tempos de recuperação, apresentando-se em diferentes intensidades de sinal na imagem final da seqüência.

A partir destes princípios básicos serão construídas as seqüências de pulso para o estudo de determinada área do corpo, associadas a bobinas especificas acopladas à região onde o sinal deve ser captado. Diferentes ângulos de inversão associados aos parâmetros de TR e TE, e a correta utilização dos parâmetros influentes na formação de matriz com alta relação sinal ruído, dão a técnica de RM uma definição espacial e uma diferenciação entre tecidos única entre os exames de diagnóstico por imagem. A concepção de magnetos com gradientes mais potentes possibilitou o aparecimento de seqüências angiográficas, de outras sensíveis à restrição da difusão da água ou a perfusão sanguínea, além das imagens que adquirem rapidamente um volume completo da estrutura.

Os magnetos de 3,0 T têm a relação sinal ruído maior, possibilitando aumento da resolução espacial, sem perda de sinal e no mesmo tempo – ou menor tempo de aquisição das imagens, sem perda de sinal ou de resolução espacial. A desvantagem é que, para alcançar a freqüência de Larmor neste equipamento, é preciso fornecer uma maior energia em forma de RF, que causa o aumento da taxa de absorção especifica (*specific absorption rate* – SAR). Conseqüentemente há um discreto aumento da temperatura corpórea, efeito que pode ser evitado alterando alguns dos parâmetros da seqüência. Além disto, este campo magnético leva à aumento dos artefatos de susceptibilidade magnética em nível macroscópico, distorcendo as imagens próximas à estruturas ósseas aeradas, no caso do cérebro, as áreas próximas ao seios da face e mastóides.

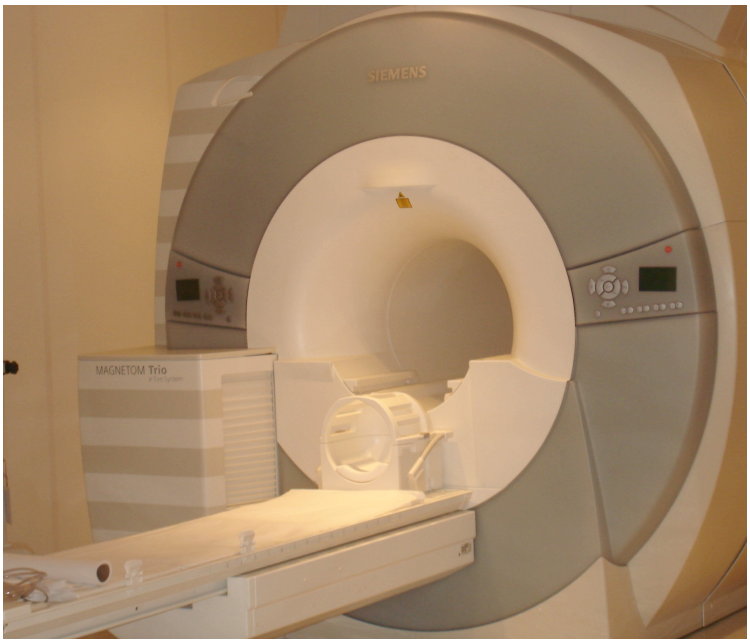


Figura 5: Aparelho de RM – Siemens Trio (3T) localizado no serviço de Medicina Diagnóstica e Preventiva do HIAE.

3.5. A Ressonância Magnética Funcional (RMf)

As propriedades magnéticas da hemoglobina em suas frações oxi-hemoglobina (oxiHb, uma molécula diamagnética) e deoxi-hemoglobina (deoxiHb – uma molécula paramagnética) são diferentes, como demonstrado por Linus Pauling. Ogawa e colaboradores

mostraram que equipamentos de ressonância magnética podem ser sensíveis ao nível de oxigenação dos tecidos a partir destas propriedades distintas de OxiHb e deoxiHb. Este efeito, obtido pela técnica de gradiente de ecos, com ajustes que permitem que a intensidade de sinal seja principalmente baseada no nível de oxigenação dos tecidos, foi denominado de efeito *Blood Oxigenation Level Dependent* (BOLD) (Ogawa et al, 1990).

Esta técnica é considerada uma medida indireta de atividade neuronal, baeada em um contraste endógeno. Isto porque o contraste BOLD pode ser empregado para se observar as alterações que ocorrem após a realização de pela tarefas (motora, visual, memória, etc) pelo indivíduo. Este direcionamento de fluxo sanguíneo para o local recrutado é resultado do acoplamento neurovascular: um princípio que reside na observação de que a atividade neural aumentada está associada à aumento do fluxo sanguíneo. Os detalhes deste acoplamento vascular refletidos no sinal BOLD não estão totalmente elucidados até o momento, como por exemplo, quais substâncias químicas que fazem parte deste acoplamento. Veremos a seguir a cascata de eventos que formam a base de interpretação do efeito BOLD e atividade neural.

Sabe-se que Imediatamente após o estímulo, há o consumo do oxigênio localizado nas proximidades dos neurônios solicitados, com queda no sinal de RM. Este fenômeno é demonstrado na figura 6 como o “dip” da curva. A seguir, o influxo de volume sanguíneo chega à área, causando um aumento na relação oxi/deoxi-Hb. Porém, a demanda deste volume é maior que o consumo realizado pelos neurônios, gerando um excesso de oxiHb em relação a deoxiHB, e ocasionando o aumento do sinal de RM local. Este efeito vai se degradando com o tempo, devido a drenagem venosa. Há redução da relação oxiHb/deoxiHb e conseqüente queda do sinal (Figura 6). O efeito BOLD foi associado à medidas por eletrodos corticais de *local field potentials* ou LFP, no córtex visual de macacos, apresentando uma relação linear com a resposta neural em tarefas com estimulo de duração curta (Logothetis, 2001).

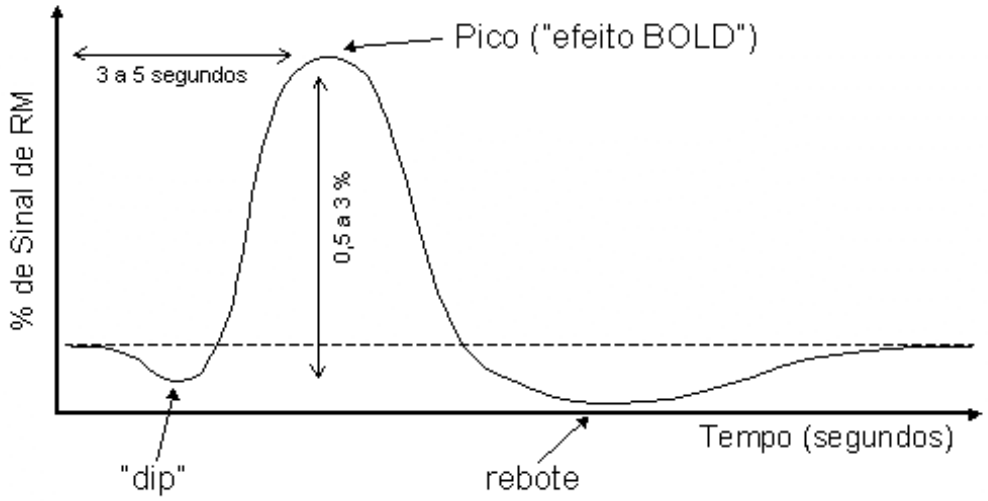


Figura 6 - Curva da função da resposta hemodinâmica a um estímulo de curta duração. Adaptado de Amaro Junior, 2006 com autorização do autor.

Em relação ao procedimento de coleta de dados, alguns itens merecem esclarecimento. A tarefa apresentada para estimulação da área é chamada de paradigma. Este termo designa o conjunto de atividades passivas ou ativas, realizadas pelo paciente ou voluntário e controlado pelo operador (Moonen; Bandettini, 2000). Para estudo de áreas primárias, os desenhos são mais simples, onde a atividade proposta é comparada com o estado de repouso. Assim, por exemplo, para se estudar quais áreas cerebrais estão relacionadas à movimentação manual, o indivíduo realiza movimentos com a mão alternados com momentos de repouso. Se alguma região cerebral está associada à esta tarefa, ela deverá apresentar efeito BOLD correspondente aos momentos onde houve movimentação das mãos (com o atraso hemodinâmico mostrado na curva acima) e não apresentar este efeito durante o estado de repouso.

A análise das imagens colhidas durante uma sessão de RMf é realizada por algoritmos computacionais, uma vez que a magnitude do efeito BOLD é da ordem do ruído térmico do equipamento. Ou seja, não é possível distinguir, apenas à observação visual, quais áreas apresentaram efeito BOLD durante a condição ativa (por exemplo, quando as imagens foram adquiridas na movimentação das mãos) em relação ao período de controle (no exemplo, quando o indivíduo esteve em repouso). A avaliação da atividade neural a partir do efeito BOLD é fundamentalmente uma técnica de análise estatística e representa um desafio pela baixa relação sinal/ruído. Uma das maneiras de melhorar esta dificuldade é aumentar o número de imagens adquiridas durante cada uma das condições de interesse, ou seja, aumentando as amostras do efeito BOLD durante a movimentação das mãos e repouso por exemplo. Assim, classicamente um experimentos de RMf requer que o indivíduo repita a

tarefa durante alguns segundos, de maneira a prover informação suficiente para que o efeito BOLD seja distinguido do ruído (técnica de promediação).

A RMf é um método que tem boa resolução espacial e temporal comparada a outras técnicas de imagem funcional como o *single photon emission computed tomography* (SPECT) e *pósitron emssion tomography* (PET). E com aumento da base instalada de sistemas de RM de campo de 3T, há maior oportunidade de utilização de equipamentos com chance de maior acurácia para RMf, uma vez que estes sistemas apresentam um aumento de cerca de 100% no contraste do sinal BOLD.

3.6. Princípios de formação de imagens.

3.6.1. Imagens tridimensionais.

É importante notar que as imagens impressas ou apresentadas em uma tela de computador são sempre bidimensionais: são os recursos de cor, sombra e perspectiva utilizados nestas imagens dão a impressão visual ("visualização") de profundidade. O processo de percepção tridimensional ("visibilização") é real durante projeções estereoscópicas bi-oculares. Esta última técnica se vale de cores, e mais recentemente, de ferramentas computacionais e técnicas de sincronia eletrônica para atingir seus objetivos. Entretanto, a projeção estereoscópica é ainda dependente de recursos de instalação atual em poucos centros. Já os recursos computacionais para produzir representações monoscópicas são bastante utilizados, e menos dependentes de recursos instrumentais. Por esta razão, esta técnica será revisada com mais detalhes neste trabalho.

Para a compreensão das técnicas de normalização, fusão de imagens e a formação de imagens tridimensionais (3D), é preciso conhecer a unidade base de uma imagem digital: o *pixel*. São unidades de elementos figurados contidos no espaço delimitado para a região de estudo, chamado de campo de visão, do inglês *field of view* (FOV). Sua área é formada também pelo tamanho da matriz da imagem. Agregando-se ao pixel uma terceira dimensão, ele passa a ter informação volumétrica e é chamado voxel. Na RM e TC esta informação é a espessura do corte. Assim, o voxel é determinado pela área do pixel e pela espessura dos cortes.

Na RM a matriz é formada pelo número de codificações de fase e freqüência da aquisição. A potência de sinal de RM gerado por um voxel representa o brilho do pixel. Daí a importância de uma disposição coerente entre número de fases, número de freqüências e espessura de corte, pois este conjunto altera por proporcionalidade direta a razão sinal ruído (RSR). A RSR é a razão entre a amplitude do sinal induzido na bobina receptora pela precessão dos spins do paciente no plano transverso para a amplitude media do ruído, e o ruído elétrico de fundo do sistema (Westbrook; Kaut, 2000).

Na TC, o pixel carrega a informação da somatória das densidades colhidas na determinada região do corpo, que representa o volume de amostragem, ou *voxel*.

A possibilidade de aquisição com matrizes isotrópicas, isto é, com as mesmas dimensões em seus três eixos, é de grande valor na aquisição de imagens para fins pré-cirúrgicos, pois reduz distorções e possibilita a reconstrução nos três planos ortogonais sem perda de resolução. Este tipo de aquisição pode ser utilizado tanto em imagens anatômicas quanto funcionais.

A partir da popularização da aquisição de imagens em 3D, a técnica de *volume rendering* passou a ser utilizada com mais freqüência, principalmente devido à qualidade de imagens 3D. Utilizando um algoritmo computacional que transforma as imagens adquiridas em série em imagens em 3D (formação do volume), ele trata a imagem com re-escalonagem dos voxels, uniformização da escala de cinzas e edição dos dados (Fishman et al.,2006). Depois, numa etapa de classificação, são determinados os tipos de tecido ou de outra qualidade que se deseja, dando aspectos visuais de cor e intensidade a cada voxel da reconstrução. A etapa final consiste na projeção dos dados editados, através de algoritmo de *Ray casting*, no qual é teoricamente modelado um 'raio' que parte do olho do observador e atravessa o volume. Neste caminho propriedade de reflexão da luz, cor, transparência e textura são conferidos à cada interface entre os voxels que compõem o volume (Fishman et al.,2006).

As técnicas baseadas em *threshold* (limiarização) determinam um volume 3D pela classificação da intensidade de sinal ou atenuação de RX (dependendo do técnica: se TC ou RM, ou qualquer outra modalidade de imagem médica) de cada voxel. Assim, apenas a interface entre uma faixa de altos ou baixos valores de *threshold* é reconstruída e mostrara ao usuário (*'surface rendering'* ou reconstrução de casca). É um sistema binário, ou seja, o voxel esta ou não localizado na faixa determinada para aquele tecido. Dos voxels classificados são extraídos os limites entre um tipo de tecido e outro e desta definição e gerada a imagem (Fishman et al.,2006). Esta técnica pode ser rápida e requerer pequeno poder computacional, mas suas desvantagens são a pobre distinção de tecidos com valores parecidos, e na grande possibilidade de interferência de artefatos que modificam valores de atenuação / intensidade (Fishman et al.,2006).

A técnica de *volume rendering* não considera para um voxel o valor de tudo-ou-nada na escala de *threshold* e sim que ele contém as várias informações mencionadas acima, e cada uma tem seu valor ajustado entre 0% e 100% pelo usuário (Fishman et al.,2006). Depois de classificado numa porcentagem, são atribuídos valores de cor e transparência aos voxels e a imagem é produzida passando-se simulados raios de luz por eles, resultando uma modulação

das intensidades (Fishman et al.,2006). Este processo gera uma imagem mais fiel na relação do tipo de tecido contido em cada voxel.

3.7. Fusão de Imagens.

A fusão é tratada como um problema de transformação de coordenadas de um sistema de referência para outro. A partir de uma matriz de transformação, com coordenadas de referência similares entre as duas modalidades, é possível realizar rotação, translação, magnificação e deformações de vários tipos. (Bouza,1999). Para tanto, são necessários ao menos quatro pontos de referência intrínsecos. Estes pontos devem possuir características como descreve Bouza (1999) em sua tese de mestrado:

- Ser facilmente observado nas duas modalidades de imagens a serem fundidas.
- Ser pequeno, para minimizar a incerteza do observador ou exibir alguma simetria que ajude a eliminar incerteza.
- Estar presente no conjunto de imagens adquiridas por ambas modalidades.
- Não estar contido em algum plano capaz de passar muito perto de todos os pontos referenciais.
- Não estar dentro ou na periferia de elementos que introduzam artefatos em alguma das modalidades.

Os métodos de fusão de imagens mais descritos na literatura utilizam diferentes parâmetros na imagem para realização da técnica. Podem ser realizados segundo técnicas de estruturas estereotáxicas externas, chamados pontos fiduciais. O processo de colocação dos pontos porém deixa o protocolo lento e trabalhoso (Shekhar et al.,2003), sendo utilizado apenas em casos específicos. Outra técnica utiliza o valor de intensidades de cinza em algoritmos de informação mútua. Porém, mesmo com boa acurácia do método, os erros de registros mostram-se não-uniformes, variando em diferentes regiões da imagem. Isto além de erros que podem surgir de distorções geométricas da própria imagem como artefatos metálicos e de movimento do sujeito (Pappas et al., 2005).

A técnica presente na maioria dos softwares testados é a de registro baseado em segmentação (*segmentation-based registration*), onde marcas são distribuídas entre os pontos comuns da anatomia entre as duas modalidades utilizadas, e processos de transformação são

feitos a partir dai. Este método tem caráter de interação manual e é útil também na fusão de órgãos não-rígidos, ou seja, que apresentam deformação devido a respiração ou devido as suas próprias características. Requer conhecimento anatômico por parte do usuário e modalidade de imagem que apresente intrinsecamente boa qualidade para visualização de anatomia (Carriero et al.,2005) como RM e TC (e que não ocorre com PET e SPECT devido as baixas resoluções espaciais e de contraste).

O registro realizado entre duas modalidades é utilizado há bastante tempo na neuroimagem devido ao fato do cérebro e sua base fixa fornecerem um modelo ideal para o registro de corpo rígido. Para isso, o modelo baseado em segmentação é ideal, já que não deve envolver mudanças na forma e tamanho da imagem (Townsend, 2008.).Ao menos quatro pontos homólogos devem ser distribuídos entre as modalidades e seis parâmetros de transformação (três translações e três rotações) são empregados para que o registro ocorra (Shekhar et al., 2003). Caso seja necessário cortes ou dilatações nao isotrópicas, transformações por afinidade de compressão pode ser usada (Townsend, 2008.). Os programas geralmente oferecem os tipos de transformadas automáticas, e o usuário pode escolher qual a que melhor registro realiza naquele caso.

Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada são modalidades presentes não apenas em modelos de fusão de imagem presentes na literatura. A junção das duas modalidades de imagem é bastante utilizada nos modelos de neuronavegação. Estes sistemas recebem as imagens de TC e RM, realizam processos de fusão de imagem (quase sempre com proteção industrial, de maneira que o detalhamento do algoritmo computacional é de difícil obtenção). Por outro lado, RM e TC também fornecem dados para sistemas de estereotaxia, os quais permitem ao neurocirurgião obter as coordenadas espaciais para utilização em procedimentos de biópsia ou para a tecnologia de irradiação localizada de lesões, com a radiocirurgia.

4. MÉTODOS

O estudo tem um desenho unicêntrico, prospectivo de observação, que envolve principalmente prova de conceito. A amostra é proveniente da população de pacientes atendidos no consultório de neurocirurgia do Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo.

O projeto tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein (IIEPAE) – Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE). A coleta dos dados estendeu-se de novembro de 2007 a dezembro de 2008.

4.1. Casuística.

Todos os participantes assinaram termo de consentimento pós-informado e não houve gratificação para participação no estudo. Os participantes foram classificados quanto à lateralidade de suas funções motoras segundo o questionários de lateralidade de Edinburgo (Oldfield,1971). Foram avaliados 10 voluntários sendo 2 com lesões encefálicas e 8 sem lesões.

A seleção dos participantes foi feita através da avaliação do neurorradiologista vinculado ao projeto. Eles obedeceram aos critérios:

Inclusão:

(a) homens ou mulheres destros (Oldfield,1971);

(b) com idade entre 18 e 60 anos;

(c) ausência de antecedentes psiquiátricos ou de uso de medicação neuroléptica.;

(d) conscientes;

(e) exame recente de ressonância magnética de crânio com perfusão;

(f) exame recente de TC de alta definição realizado no departamento de Medicina Diagnóstica e Preventiva (MDP) do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE);

(g) caso haja lesão cerebral, deve ser localizada e não envolver mais que um lobo cerebral, ou menor que 6 cm;

(h) ausência de sintomas de claustrofobia;

(i) outorga por escrito de consentimento informado para participar do estudo.

Exclusão:

(a) dependência química;

(b) quadros demências e psicóticos;

(c) estar fazendo uso de antidepressivos;

(d) doença orgânica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias, cardiopatias, patologias digestivas, *diabetes mellitus* tipo I ou tipo II;

(d) tremor ou distonia em segmento cefálico que impossibilite estudo de RMf (tremor maior ou igual a 3 em cada segmento corporal segundo escala UPDRS);

(e) preenchimento de qualquer critério de contra-indicação ao exame de RM (como por exemplo marca-passo cardíaco; clip de aneurismas intracranianos; implantes cocleares);

(f) presença de artefatos de dentística que causem distúrbios no campo magnético ou quaisquer fontes de variação da susceptibilidade magnética;

(g) alteração da perfusão cerebral maior que 20% que o território contralateral;

(h) presença de alterações em RM estrutural como anomalias vasculares com repercussão na perfusão cerebral, compressão de estruturas venosas, isquemias recentes. Faz-se exceção a discretas áreas puntiformes na substância branca, ou lesões isquêmicas antigas;

(i) qualquer outra condição que na opinião do investigador responsável torne problemática a inclusão do voluntário em um ensaio com dessa natureza.

O neurorradiologista, em conjunto com pesquisadora principal, avaliou o exame de TC realizado no MDP-HIAE pelo sujeito e, caso preenchesse os critérios de seleção, o mesmo foi convidado à voluntariamente participar deste estudo. Tendo aceitado a participação, foi encaminhado à pesquisadora principal, que verificou os critérios de segurança da RM e explicou o termo de consentimento a participação no estudo. Após a leitura detalhada e com oportunidade de esclarecer dúvidas, o termo recebe a assinatura do voluntário.

É importante salientar que a RMf é feita previamente a cirurgia nos casos de sujeitos com lesão presente na TC, porém o neurocirurgião não teve acesso as informações para o planejamento da mesma, a fim de evitar qualquer tipo de influência na condução do procedimento cirúrgico, dada a inovação do projeto e aos poucos dados constantes na literatura.

4.2. Questionários de Avaliação:

Foram aplicados aos sujeitos pré-selecionados, questionários específicos para avaliação da modulação emocional pelo exame, questionário VAMS (Anexo A), condição sócio econômica (Anexo B), entrevista estruturada para antecedentes mórbidos relevantes (Anexo C) avaliação da lateralidade (Anexo D) , além do inventário para depressão de Beck (Anexo E) e um questionário de avaliação do experimento (Anexo F).

Também foi aplicado um questionário de segurança específico para RM, assegurando a ausência de fatores contra-indicados ao alto campo magnético.

4.3. Dados de Imagem.

Para o estudo das correlações craniométricas, as imagens escolhidas para a construção do modelo anatômico foram obtidas de exames de crânio por TC e RM. A seguir são detalhados os parâmetros utilizados na coleta dos dados destas modalidades.

4.3.1. Tomografia Computadorizada

As imagens de TC foram, sem exceção, obtidas em equipamentos multidectores Aquilion 64 (Toshiba Medical, Japão), com 64 fileiras de detectores, localizados no Setor de Medicina Diagnóstica e Preventiva do Hospital Israelita Albert Einstein.

As imagens consistiram em cortes axiais de 0,5 mm de espessura com incremento de 0,3 mm, a um *pitch* de 0,75 mm, formando um volume de voxels isotrópicos. O campo de visão (*field of view* ou FOV) é de 240 mm. Os parâmetros de ajuste do tubo de RX foram 120 kV e 225 mAs. As imagens foram reconstruídas com filtro *soft* e enviadas para o sistema PACS (*Picture Archiving and Communication System*) da Carestream (Canadá).

4.3.2. Ressonância Magnética

As imagens de RM foram adquiridas no sistema Magneton TIM Trio (Siemens Medical, Alemanha) de 3T de campo principal e gradiente de 50 mT/m, razão de incrememto 150 mT/m/s, localizado no setor de RM do HIAE com a versão de software Syngo 12. Todas as imagens foram adquiridas utilizando-se de bobina de crânio *Head Matrix* dedicada de 12 elementos .

4.3.2.1. Posicionamento dos participantes.

Os participantes permaneceram em decúbito dorsal, ajustados ao limite da bobina *Head Matrix*, com a cobertura máxima possível da cabeça. Fones de ouvido foram colocados para o recebimento de instruções e proteção acústica para o ruído do equipamento. Coxins laterais a cabeça foram ajustados para conter possíveis movimentações durante as aquisições. Outro coxim de espuma foi disposto sob os joelhos para aliviar desconfortos por lombalgia. Uma campainha foi colocada na mão oposta a preferencial do participante, para alerta da equipe no caso de emergência.

Foi solicitado que o participante mantivesse a cabeça imóvel durante todo o experimento de RM, e que evitasse movimentos também de outras partes do corpo.

4.3.2.2. Parâmetros de aquisição de imagens.

As seqüências realizadas para o estudo estrutural do cérebro foram:

- Sagital T2: seqüência turbo spin echo com FOV de 220 mm espessura de 4 mm com 20% de espaçamento, TR 4500ms e TE 91 ms. Matriz de 256 por 256 Realizado na linha media para localização das comissuras anterior (AC) e posterior (PC), utilizadas como pontos de angulação para disposição dos cortes .
- Axial T2 pela técnica de *fluid atenuation inversion recovery* (FLAIR), com FOV de 220 mm, 6 mm de espessura com 20% de incremento, TR 9000 ms e TE 81 ms em

matriz de 239 por 256. Realizado para avaliação das estruturas encefálicas, afastando casos de lesões que tenham passado silentes pela TC devido à baixa sensibilidade do método em distinguir substância branca e cinzenta.

- Plano sagital na seqüência *prospective aquisition correction* (PACE), com cortes em número suficiente para cobrir todo o encéfalo, numa espessura de 1,1 mm com 50% de incremento, FOV 240 mm, TR 2300, TE 2,98, tempo de inversão (TI) de 900 ms em matriz de 256 por 230.

4.3.3. Ressonância Magnética funcional.

O estudo funcional foi realizado na mesma sessão de aquisição de imagens estruturais do cérebro, mantendo o mesmo posicionamento do item 4.3.2.2. A todos participantes foi explicado o procedimento em até cerca de 10 minutos antes das aquisições.

4.3.3.1 Parâmetros de aquisição de imagens

As seqüências localizadoras adquiridas na sessão de RM estrutural foram utilizadas para programação das seqüências da RMf. Para detecção do efeito BOLD utilizou-se as seguintes seqüências:

- Echo Planar Images (EPI) em GRE, depois de realizada seqüência de mapa de campo de GRE, que faz uma varredura de locais onde o efeito BOLD pode sofrer interferência de estruturas cranianas como osso temporais. Os cortes para funcional serão 32, dispostos na angulação AC-PC, com 3,5 mm de espessura e 10% de incremento numa matriz de 64 por 64, FOV de 210 mm, gerando voxels isotrópicos de 3,3 mm. O TR será de 2000 ms e o TE 30 ms.

4.3.3.2. Paradigmas

- Tarefa Motora

Para avaliação da função motora, foi escolhido o paradigma do tipo *finger tapping*, que consiste na aposição entre o polegar e os demais dedos, de forma seqüencial (5º.,4º.,3º.,2º. Dedos) com a mínima extensão do punho e sem movimentação do cotovelo. O estimulo foi realizado obedecendo o critério de lateralidade de Edinburg (Oldfield, 1971) pelo lado preferencial. A tarefa foi realizada por 20s alternados por 20s de repouso, onde os sujeitos foram orientados a não planejar movimentos e imaginarem um céu azul. Sinais auditivos de MEXA e PARE foram dados para orientar os sujeitos dentro do aparelho quanto à ordem das movimentações.

- Tarefa Somatossensitiva

Como paradigma somatossensitivo, foi utilizado a estimulação da polpa dos dedos da mão do lado que responde ao critério de lateralidade Edinburg (Oldfield, 1971). Foi utilizado um objeto macio como uma gaze, e o estímulo foi feito durante 20s, alternados por 20s de repouso, onde os sujeitos deveriam imaginar um céu azul.

Após o exame de qualificação, foi aceita a sugestão de submeter os sujeitos aos testes motor e sensitivo em ambas as mãos, independente da lateralidade apresentada no questionário.

4.4. Processamento de imagens.

4.4.1. Processamento da Ressonância Magnética funcional.

As imagens adquiridas na sessão de RM foram armazenadas no disco rígido do aparelho e enviadas via rede interna para a estação de trabalho um, onde estavam as imagens de TC enviadas também via rede interna, do sistema *Picture Archiving and Communication System* (PACS) da instituição. As imagens da estação de trabalho um estão agrupadas por série de aquisição. Foi realizada acompanhamento de cada aquisição com registro (*log file*)

em uma tabela preenchida no momento da aquisição com as informações de ordem de realização das seqüências, tempos de aquisição, certificação de transferência de imagens para estação de trabalho e observações pertinentes de ocorrências durante a aquisição. Foram selecionadas as imagens do formato de *Digital Imaging Comunications in Medicine* (DICOM) e transformadas para o formato *analyze* (Mayo Clinic, Rochester, EUA), para utilização dos programas de processamento e fusão de imagens. Esta transformação foi feita no programa MRIcro (Chris Rorden - http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html).

As imagens foram transportadas do console do equipamento de RM via rede para a estação de trabalho dois, composta por um microcomputador dotado de sistema operacional Macintosh, necessário para a analise estatística dos dados de RMf através do programa FSL (*Analysis Group*, FMRIB *Center, Oxford University*, UK).

O pacote de funções deste software consiste no uso do FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*) Versão 5.98. Os processos estatísticos aplicados foram os seguintes: correção de movimento, utilizando MCFLIRT (Jenkinson et al.,2002), que faz o registro espacial à imagem média obtida na série temporal; realiza a correção do tempo de aquisição de cada fatia (*slice-timing correction*) usando a técnica *Fourier-space time-series phase-shifting*; a remoção de estruturas não encefálicas usando um algoritmo de extração do volume cerebral (*Brain Extraction Tool* – BET) (Smith, 2002); foi utilizado filtro (*smoothing*) espacial (que pode ser traduzido como remoção de irregularidades da imagem), por um algoritmo não linear com 5 mm de kernel; foi realizada a média de intensidade de normalização de todo volume de dados 4D por uma fator multiplicativo único; e aplicação de filtro temporal para remover tendências de flutuação em freqüência diferente da utilizada no paradigma (*Gaussian-weighted least-squares straight line fitting*), com valor de sigma=50.0s.

O programa utiliza o modelo *general linear model* (GLM) para usando uma técnica *pré–whitening* dos voxels das séries temporais para amenizar os efeitos da autocorrelação temporal, intrínseca das séries temporais da imagem BOLD. A limiarização das imagens estatísticas foi realizada através do parâmetro Z (Gaussiana T/F) estimado por *clusters* e determinado *a priori* por Z>2,3, e um limite de significância corrigido do cluster de p=0,01. Imagens de estatistica Z foram criadas para cada condição de atividade (*finger tapping* e somatossensibilidade) (Matsuo et al., 2007).

O processo é finalizado com o registro das imagens de baixa resolução da RMf em imagens de alta resolução adquiridas por RM (imagem estrutural) e em espaços de imagens-padrão (como Talairach e MNI). No caso deste trabalho, usamos as imagens de RM

registradas com TC (*volumeregis*) para compor este espaço e abrigar os dados da RMf na mesma plataforma.

4.4.2. Processo de fusão de imagens

Na primeira etapa deste estudo, foram pesquisados softwares de livre acesso que fossem capazes de realizar a fusão de imagens de TC e RM e de exportar o resultado desta fusão num formato amigável para interação com outros programas. Quatro softwares foram testados pela pesquisadora para esta tarefa: CAT3D (Bouza, 1999), 3D Slicer (Pace D, Hata N,2008), Osirix (Rousset A, et al., 2004) e Register (Adam Guthrie, Montreal Neurological Institute - http://noodles.bic.mni.mcgill.ca/ServicesSoftwareVisualizationTools/HomePage).

A pesquisa destes algoritmos se deu através de buscas em fontes bibliográficas no PubMed, através dos termos "fusion" associado a "imaging" "mri" e "ct". Os resultados foram artigos técnicos de construção e aprimoramento de softwares de uso no local de desenvolvimento académico. Para melhor compreensão do método de cada técnica, a revisão bibliográfica do trabalho foi realizada, a partir das fontes citadas por cada autor.

Os softwares de fusão utilizados no HIAE pelo departamento de Radioterapia foram analisados por serem de uso corrente e com a instalação de rede computacional estabelecida. Porém, os programas ali utilizados, apesar de realizarem ótima fusão entre TC e RM, não exportam o volume final registrado, e, quando o fazem, possuem um formato não compatível com as plataformas de análise de imagens médicas. Ou seja, não haveria condição de fusão com imagens de RMf.

Os softwares CAT3D, 3D Slicer e Osirix já eram conhecidos a partir de experiências anteriores de integrantes do grupo de RMf do Instituto do Cérebro do IIEP. A sessão de Resultados 5.3.2 descreve a análise da utilização de cada um destes para o processo de fusão das três modalidades de imagem propostas.

O software *Register* foi o escolhido para utilização no trabalho para o procedimento de registro entre TC e RM. Está disponível na rede mundial de computadores gratuitamente. É um algoritmo que faz parte do *Brain Imaging Software Toolbox* do *McConnell Brain Imaging Centre* (*Montreal Neurological Institute*, Canadá) Os tutoriais disponíveis no sítio eletrônico do software deram o suporte para o aprendizado da técnica e sua aplicabilidade ao projeto.

Para carregar as imagens neste programa, foi necessário redução linear isotrópica das dimensões dos volumes de TC e RM, uma vez que o algoritmo não suportava imagens com número de voxels maior que 256 x 256 x 256. Esta redução foi realizada com algoritmo simples, utilizando o *software* MRIcro (http://www.cabiatl.com/mricro/). Com volumes isotrópicos em formato *Analyze*, havia necessidade de transformá-los no formato nativo utilizado pelo programa Register (.mnc). Esta transformação se deu em duas etapas. Primeiramente utilizamos uma ferramenta do FSL (pacote utilizado na análise de imagens funcionais) *fslchfiletype* que converteu as imagens para o formato NIFTI (.nii) e a partir deste, o próprio pacote Register forneceu o algoritmo (*nii2mnc*) para conversão em .mnc. Assim, as imagens puderam ser carregadas no programa.

Os volumes são carregados na plataforma e inicia-se a fusão a partir da disposição de pontos de congruência entre as duas aquisição, iniciando-se pelos listados abaixo:

- Cristalinos direito e esquerdo;
- Conduto auditivo interno direito e esquerdo;
- Sela túrcica;
- Ponto central do osso occiptal;
- Seio frontal;
- Ponto mais proeminente do nariz.

Esta disposição foi escolhida a partir da experiência da pesquisadora e mostraram-se eficazes para o emprego do tipo de transformação selecionado (*full affine 12 parameter*). Esta escolha mostrou-se a mais adequada dentro das possibilidades oferecidas pelo programa, durante a fase experimental do trabalho. Pode-se a partir daí dispor mais pontos até alcançar o ajuste ideal.

O resultado é um volume ajustado, e seu visualizador permite a mudança de transparência entre as modalidades para conferência. Todo o volume é verificado, confirmando o registro das imagens entre tomografia e ressonância. Este novo volume é salvo no formato fornecido pelo programa (.mnc). Novamente usa-se os comandos para retornar este volume para formato NIFTI e daí par formato *analyze*, de maior aceitação em programas de visualização de imagens. A imagem resultante é o registro de uma das modalidades (imagem fonte) no espaço tridimensional da outra (imagem alvo). Foi escolhida a imagem de ressonância magnética como imagem fonte, a qual foi transformada espacialmente para corresponder à imagem de tomografia computadorizada.

O volume resultante da fusão foi denominado “volumeregis”. Ele foi utilizado na plataforma de análise de dados funcionais do FSL para que os dados de ativação funcional fossem registrados automaticamente não numa plataforma de *template* (de Talairach & Tournoux, por exemplo) mas sim na anatomia daquele sujeito, numa análise individual. Para tanto, foi realizado o processo de extração de tecidos não pertencentes ao encéfalo chamado *Brain Extraction Tool* (BET) (Smith, 2002) e subsequentes processos de registro baseados em transformações lineares, conforme descrito acima.

Após a análise das imagens de RMf e sua sobreposição anatómica no volumeregis, foi utilizada a função de visualização do pacote FSL (FSL *view*) onde as imagens são checadas quanto a lateralidade e formato, sendo salvas para utilização na próxima etapa. Durante os processos acima, todas as imagens tiveram a resolução espacial re-amostrada para voxels de 0,89 mm de aresta no plano x e y, e 0,69 mm de aresta no plano z. Não foi realizada a re-amostragem isotrópica para a fusão devido à limitação do programa Register.

4.4.3. Identificação dos pontos

O programa Osirix (*Osirix Medical Imaging Software*, EUA) foi o escolhido para a identificação dos pontos através das medidas fornecidas por Ribas (2005). Trata-se de um programa dedicado a visualização de imagens médicas, que facilita também a fusão multimodalidade e permite a manipulação de imagens 3D e 4D (Rousset et al.,2006). Permite a visualização simultânea em janelas separadas de volumes de imagens e sua manipulação de forma independente. Foram carregados no programa o *volumeregis* e duas janelas com o volume da TC. A partir dos dados anatômicos fornecidos por Ribas (2005), e levando em consideração as funções realizadas pelos sujeitos, quatro pontos foram escolhidos para serem estudados nestes dados. São eles:

- **o ponto de intersecção do sulco frontal inferior**, ou do seu prolongamento posterior, com o sulco pré-central, sob a intersecção entre a sutura coronal e a linha de inserção do músculo temporal (ponto 3);
- **o ponto de intersecção do sulco frontal superior**, ou do seu prolongamento posterior, com o sulco pré–central, sob o ponto craniano situado a 3 centímetros lateralmente à sutura sagital e a 1 centímetro posterior à sutura coronal (ponto 4);

- **o ponto rolândico superior** (ponto 5) sob o ponto craniano situado 5 centímetros posterior ao Bregma;
- **o ponto de intersecção do sulco intraparietal**, ou de seu prolongamento anterior, com o sulco pós-central, sob o ponto craniano situado 6 centímetros anteriormente ao Lâmbda e 5 centímetros lateralmente a sutura sagital (ponto 6).

O Osirix possui ferramentas de medida de vários formatos que permite a mensuração de distâncias em superfícies retas e curvas. Com isso foi possível determinar os pontos conforme descritos acima, respeitando a curvatura da abóbada craniana, assim como realizado no estudo com cadáveres. A descrição do ponto determinou o uso de imagens de TC ou RM ou ambas para sua marcação. Assim o ponto 3 foi determinado pela RM, os pontos 4 e 6 por TC e RM e o ponto 5 por TC.

Ao serem marcados, o programa determina coordenadas bidimensionais, que associadas ao numero do corte, preenchem as coordenadas x y e z, que serão utilizadas para a mensuração das distancias e a correlação anatômica com o estudo de Ribas (2005).

4.4.4. Reconstruções tridimensionais.

A partir dos dados de imagem, o programa Osirix foi utilizado para fornecer um modelo em três dimensões. As imagens foram avaliadas em *maximum intensity projection* (MIP). O programa não permite a colocação tridimensional das modalidades fundidas, mesmo a operação tendo sido concretizada na visualização 2D. Elas são então apresentadas no mesmo plano porém de forma individualizada.

Os pontos determinados no item anterior permanecem quando utilizada a visualização MIP, dando um aspecto tridimensional e relacionando-o no espaço com demais estruturas encefálicas.

4.5. Mensuração de correspondências

Tendo os volumes co-registrados, as informações anatômicas e funcionais no mesmo volume, foram realizadas duas medidas distintas:

- do ponto de referência de Ribas em relação a calota craniana e a superfície cortical, no giro correspondente;
- da atividade máxima detectada pelo contraste BOLD nas funções realizadas pelo individuo em relação ao ponto anatômico.

O Osirix realiza esta última medida através da colocação do *volumeregis* (RM+RMf) em mapa de cores (*lookup table UCLA*). O ponto de ativação máxima foi determinado pelo ajuste de janela, quando a atividade detectada aparece em vermelho na escala escolhida. Coloca-se um ponto neste local determinando suas coordenadas x,y, e z.

Os pontos-chave foram determinados seguindo as medidas obtidas pelo estudo de Ribas (2005). Sua localização foi encontrada usando as ferramentas do software Osirix, que forneceu as coordenadas x,y,z. Esses valores em milímetros foram dispostos em uma tabela (Anexo VII), juntamente com as medidas do ponto de ativação máxima.

As distâncias tridimensionais entre os pontos da superfície do crânio (pontos-chave), da superfície do cérebro e do local de máximo valor no mapa estatístico de RMf foram estimadas a partir de cálculos trigonométricos simples, considerando o registro entre as modalidades em um espaço comum para cada indivíduo e as dimensões reais dos voxels. O cálculo foi realizado utilizando-se a fórmula:

$$D = \sqrt{((x - x')d)^2 + ((y - y')d)^2 + ((z - z')d')^2}$$

Onde:

D = distância linear entre duas coordenadas em espaço tridimensional

x = coordenada no eixo x do primeiro ponto

y = coordenada no eixo y do primeiro ponto

z = coordenada no eixo z do primeiro ponto

x' = coordenada no eixo x do segundo ponto

y' = coordenada no eixo y do segundo ponto

z' = coordenada no eixo z do segundo ponto

d = dimensão da aresta do voxel nos eixos x e y

d' = dimensão da aresta do voxel no eixo z

Assim temos as coordenadas para as seguintes avaliações: 1) distância crânio-função: distância entre o ponto-chave na superfície do crânio e o ponto de máxima valor no mapa de RMf; 2) distância encéfalo-função: distância entre o ponto na superfície do encéfalo e o ponto de máxima valor no mapa de RMf; e 3) distância crânio-encéfalo: distância entre o ponto-chave na superfície do crânio e o ponto na superfície do encéfalo.

Os pontos foram avaliados em relação ao hemisfério cerebral contralateral a atividade motora / somatossensitiva desempenhada pelo individuo, inicialmente dada pela preferência manual e posteriormente realizada bilateralmente. As distâncias foram anotadas em milímetros.

5. RESULTADOS

5.1. Questionários

A tabela 2 mostra os dados de idade, sexo, lateralidade manual e nível de escolaridade dos sujeitos submetidos aos testes.

Sujeito	Idade	Sexo	Índice de Lateralidade	Escolaridade
C00114	42	M	0,71	Superior
C00115	37	M	1	Superior
C00117	28	F	0,58	Superior
C00127	27	M	-0,42	Superior
C00250	33	M	0,53	Superior
C00280	25	F	1	Superior
P00019	48	M	1	Superior
P00066	51	M	0,37	Superior

Tabela 2 - Dados dos participantes do estudo: C=sujeitos com TC normal P= sujeitos com lesão encefálica em TC.

O resultado negativo no índice de lateralidade define sujeito com preferência manual esquerda (canhoto).

O inventário de depressão de Beck foi aplicado a todos os participantes e apresentou resultados entre 2 e 19 (10,5±6.25), o que representa valores normais para este tipo de amostra (Gorenstein e Andrade, 1998.)

A escala de visual análogo de humor (VAMS) (Zuaid A; Karniol I,1981) também foi aplicada como autoavaliação de humor previa ao teste de RMf. Os resultados das médias e desvios-padrão estão demonstrados na tabela 3:

	Médias voluntários
Ansiedade	8.9±1.3
Sedação física	29±9.2
Sedação mental	6.3±0
Outros	12.6±3.1

Tabela 3 - Resultados das médias e desvios-padrão dos grupos de voluntários submetidos ao teste VAMS .

Dois voluntários com lesão encefálica detectada na TC (P00019 e P00066) responderam aos testes e por sua condição diferenciada, foram avaliados separadamente. Os valores obtidos foram: Ansiedade 13,9±2,4; sedação física 32,4±6; sedação mental 2,5±3; outros 10,7±4.

5.2. Dados de imagem.

5.2.1. Tomografia Computadorizada.

A aquisição utilizada para este trabalho, com maior resolução espacial que a habitual, mas obtidas de exames clínicos, permitiu a identificação perfeita das estruturas da calota craniana, tanto as suturas como demais acidentes anatómicos individuais necessários para a identificação dos pontos-chave, inclusive aqueles utilizaram de reparos anatómicos sutis, como a linha de inserção do músculo temporal. Da mesma maneira as imagens de RM estrutural (MPRAGE) permitiram a identificação das estruturas na superfície cerebral correspondentes aos pontos de referência. Assim, as medidas obtidas por Ribas (2005) em seu trabalho com cadáveres puderam ser reproduzidas seguindo a mesma descrição. Todos os pontos-chave 3, 4,5 e 6 foram encontrados utilizando as imagens de TC e RM dos sujeitos e as ferramentas de medida do Osirix.

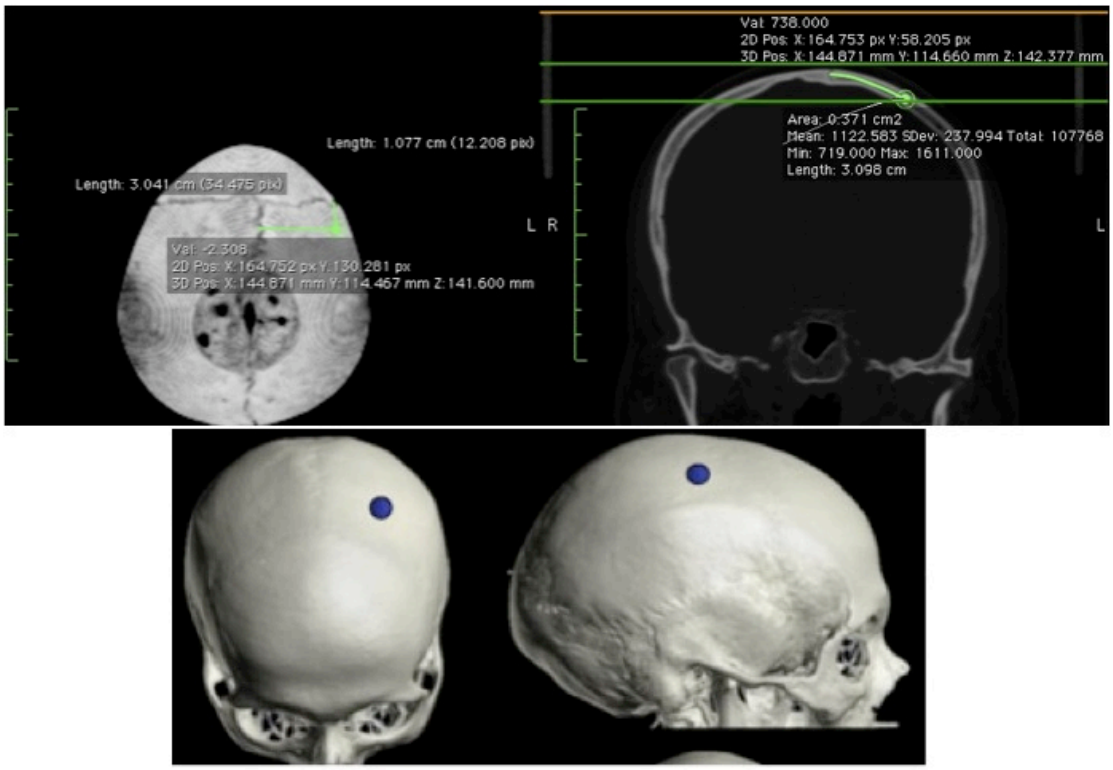


Figura 7 - Demonstração da marcação do ponto 4 utilizando as imagens de TC

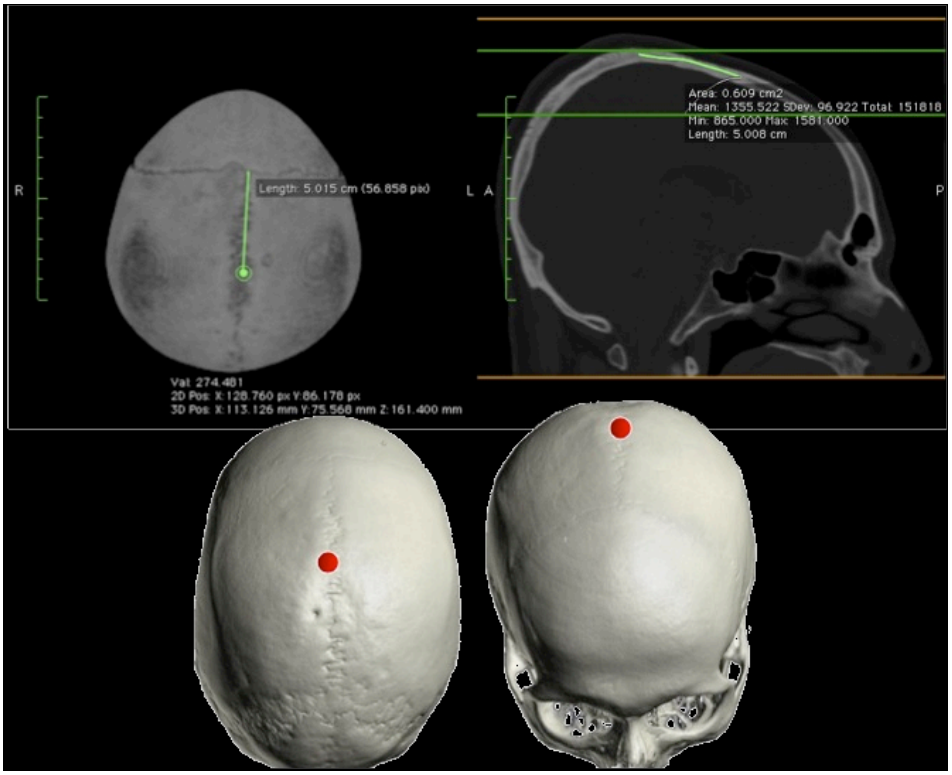


Figura 8: Demonstração da marcação do ponto 5 utilizando as imagens de TC.

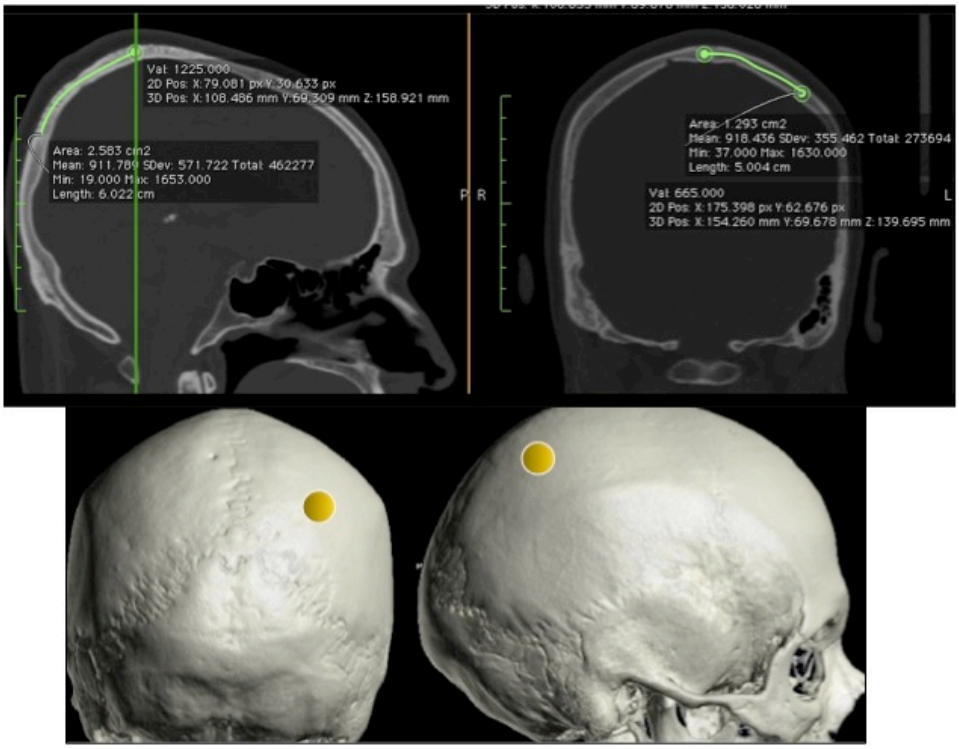


Figura 9: Demonstração da marcação do ponto 6 utilizando as imagens de TC.

5.2.2. Ressonância Magnética.

Os dados da RM estrutural demonstraram com detalhes a anatomia cerebral de giros e sulcos, a relação de destes com a lesão adjacentes (no caso de sujeitos do grupo 1) e com as áreas de ativação detectadas pela RMf. A imagem de alta resolução co-registrada às imagens BOLD no programa FSL, permitiu identificar e nomear os giros onde a ativação foi mais intensa. Em voluntários normais e pacientes forneceu a informação anatómica necessária para a identificação dos pontos.

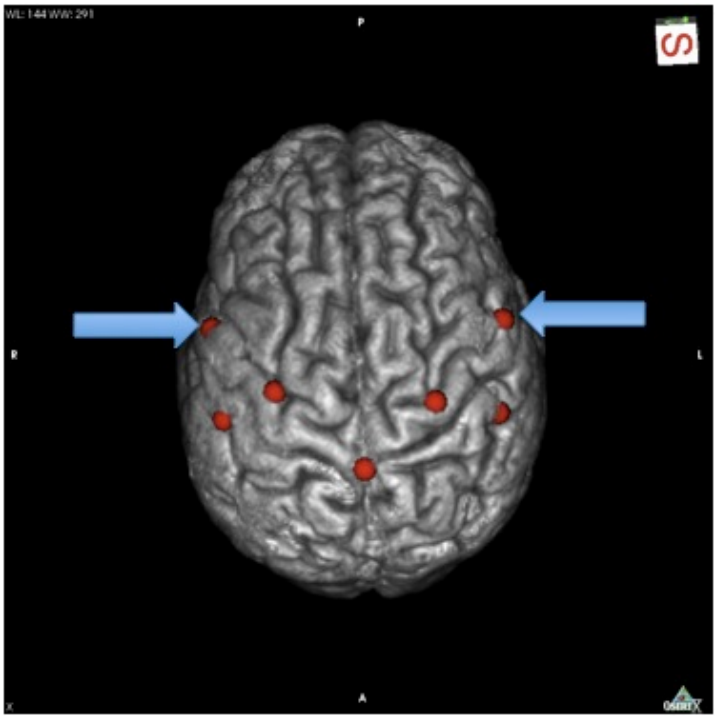


Figura 10: Demonstração do ponto 3 (setas) utilizando imagem 3D de RM

Os pontos 4 e 6 tiveram a congruência da calota craniana conferida com a intersecção dos sulcos descrita em suas localizações, utilizando as imagens de RM.

5.3. Processamento de imagens

5.3.1. Processamento da Ressonância Magnética funcional.

O pacote de programas FSL mostrou uma interface de fácil interação para a análise dos dados de RMf. Forneceu a maior parte das ferramentas utilizadas neste estudo, desde a extração de tecidos (BET) até a análise estatística das ativações.

Assim, nas atividades realizadas pelos voluntários, temos os seguintes dados:

Sujeito	Atividade Motora	Atividade Somatosensitiva	Direito	Esquerdo
C00114	√	√	√	
C00115	√	√	√	
C00117	√	√	√	
C00127	√	√		√
C00250	√	√	√	√
C00280	√	√	√	√
P00019	√	√	√	
P00066	√	√	√	√

Tabela 4 - Dados adquiridos da RMf: C= voluntário sadio P= voluntário com TC com lesão.

Um sujeito (C00250) não apresentou ativação detectável pelo software, mesmo quando os valores de *threshold* foram alterados. Por este motivo foi excluído da análise.

Observou-se que as maiores intensidades no mapa de cores baseado na estatística Z coincidem com atividade do córtex primário (motor e somatossensitivo) nos giros pré e pós central, no lado contralateral a mão de execução. O cerebelo também mostrou atividade BOLD na RMf, no lado ipsilateral a mão executante.

A área suplementar motora foi detectada na tarefa motora, por estar envolvida na mediação de projeções de músculos proximais para a medula e na programação de seqüências complexas de movimentos.

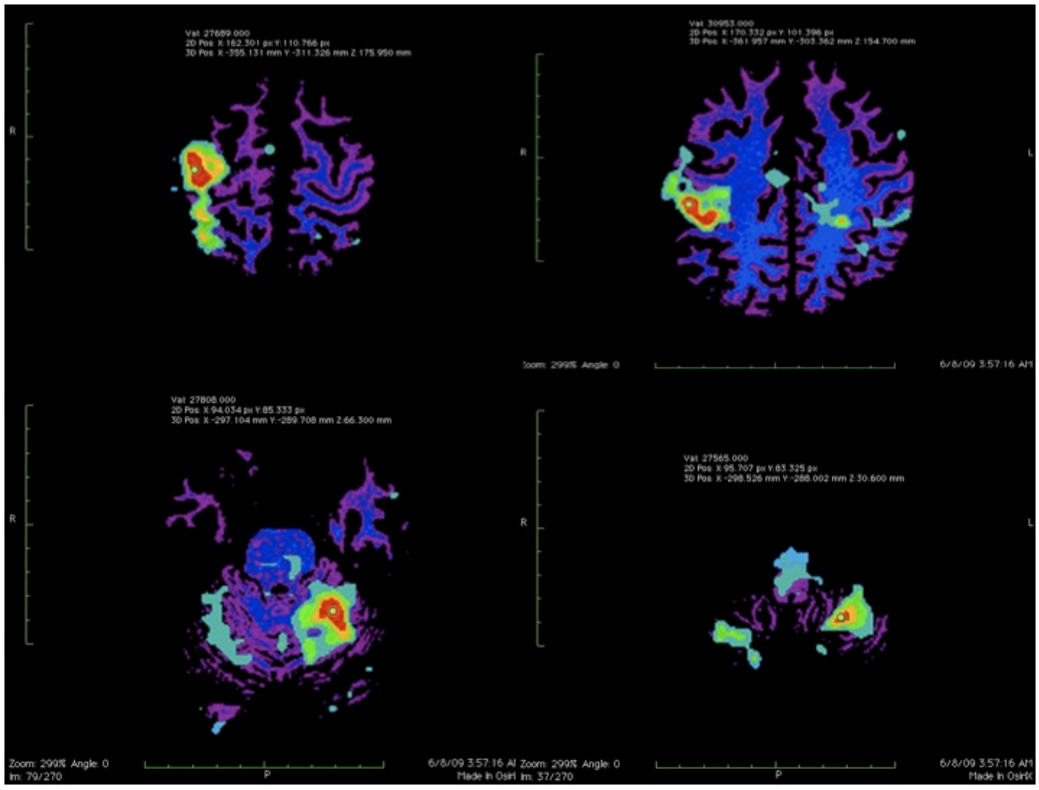


Figura 11: Pontos de resposta máxima estatística na atividade motora realizada com a mão esquerda.

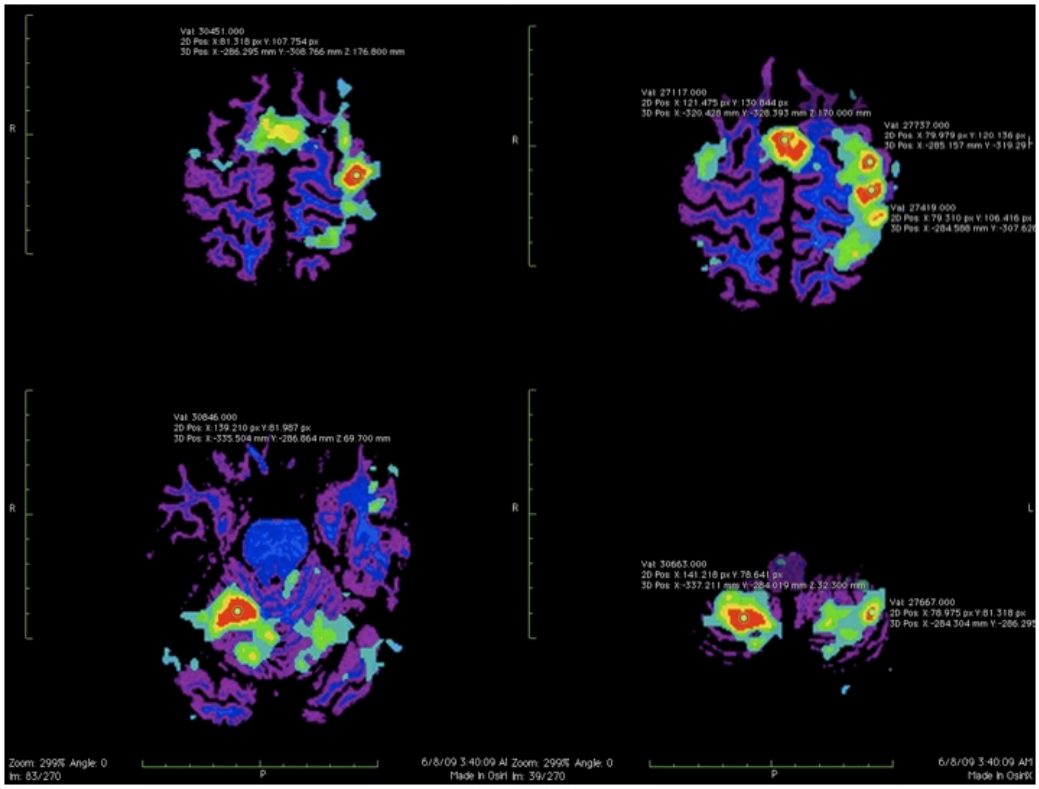


Figura 12: Pontos de resposta máxima estatística na atividade motora realizada com a mão direita.

5.3.2. Fusão de imagens.

A partir do processo de pesquisa inicial do trabalho, identificamos alguns softwares que viabilizariam o processo sugerido. Foram eles os CAT3D, o 3D Slicer e o próprio Osirix, já citado anteriormente.

O CAT3D é um programa desenvolvido para fusão de imagens utilizadas para fins de radioterapia, que foi adaptado de para os objetivos aqui propostos. As modificações foram realizadas em sua programação para que formatos de imagem da RMf fossem aceitos.

Foram escolhidos quatro pontos de referência para marcação em TC e RM, que geram informação ao programa para que ocorra o processo automático de fusão.

Os pontos escolhidos foram:

- Plexo coróide esquerdo
- Plexo coróide direito
- Centro do olho esquerdo
- Centro do olho direito
- Quarto ventrículo na porção do fastígio

Após a marcação manual dos pontos, o programa realiza um ajuste automático usando o algoritmo de informação mútua. Houve uma boa congruência com os pontos marcados e as bordas externas da TC / RM. Realizamos testes também com a fusão da imagem da RMf em seu formato *analyze*. Este formato é demonstrado não em forma de mapas de ativação e sim com as imagens EPI como adquiridas no aparelho somada a informação de alteração de sinal no voxel. Como se trata de uma imagem de matiz espacial mais grosseira, a congruência da fusão com as outras modalidades de matriz mais fina perde valor estatístico. Outro fator foi a não realização de imagem 3D pelo programa, apenas existindo a visualização dos pontos nas imagens fundidas entre 2 modalidades: TC-RM, RM-RMf, TC-RMf. Não foi possível demonstrar as três modalidades juntas.

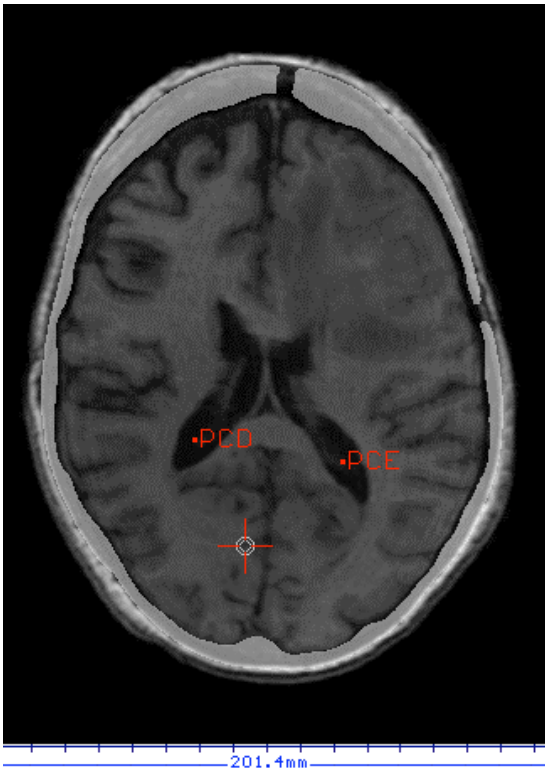


Figura 13 - Corte de RM onde foram marcados os pontos dos plexos coróides bilaterais para fusão com a TC.

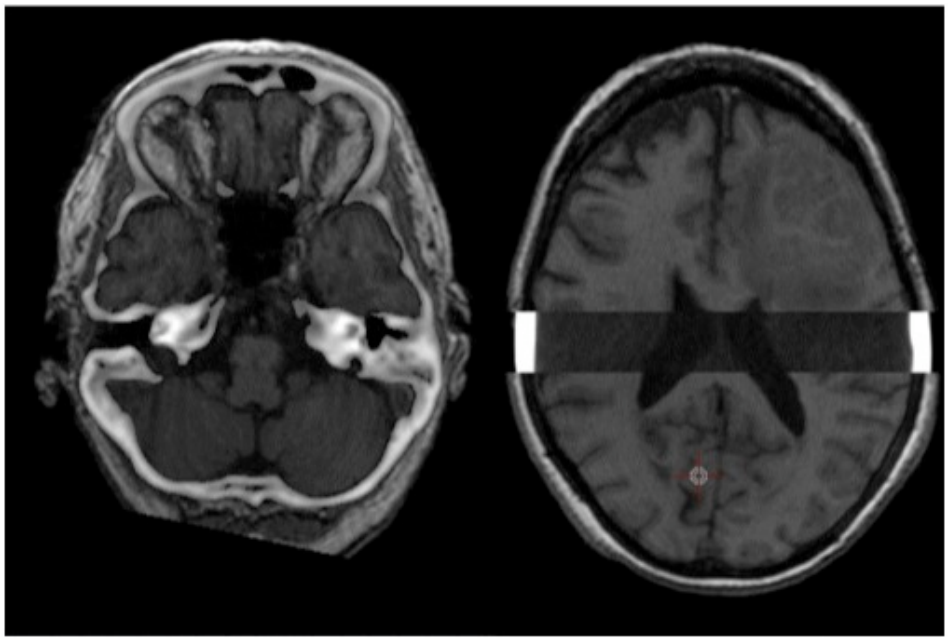


Figura 14 - Demonstração da congruência entre as modalidades de TC (parte óssea, externa) e RM (parte encefálica, interna).

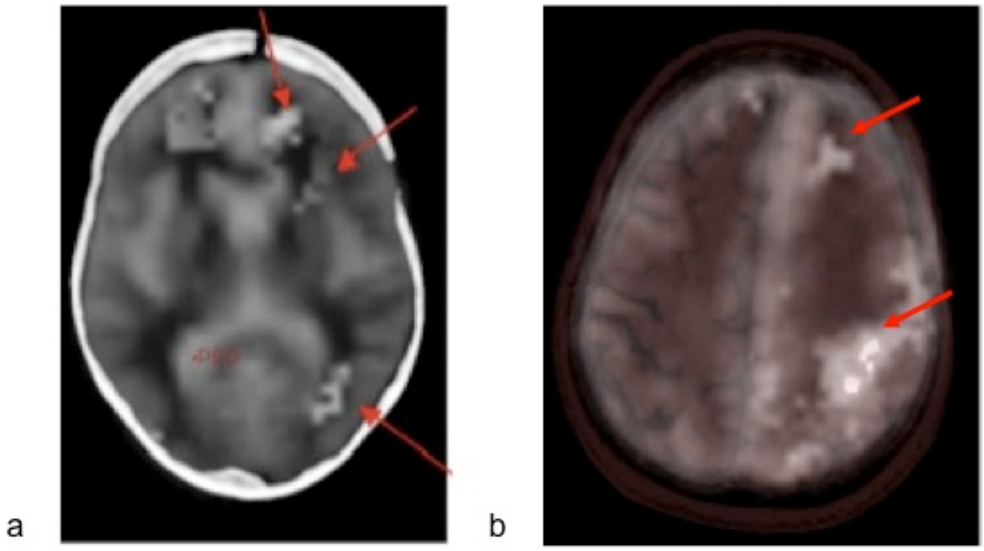


Figura 15 - Fusão de imagens das modalidades (a) TC e RMf e (b) RM e RMf pelo CAT3D. As setas demonstram os voxels com valor estatístico ao programa XBAM.

Em busca de novas alternativas, utilizamos o software Slicer. Os resultados demonstraram uma ferramenta mais amigável de fusão de imagens, com quatro janelas visualizadoras, sendo os três planos ortogonais e uma que permite rotação livre entre os planos, e que pode demonstrar todos ao mesmo tempo, em qualquer corte selecionável.

A fusão foi realizada manualmente, com os recursos gráficos ajudando na correta colocação das bordas, visualmente ajustadas. É possível posteriormente realizar o alinhamento automático a partir deste passo, porém o programa apresentou erro em todas as tentativas. O grande número de imagens por volume de TC e RM em relação a versão do software é o provável motivo deste problema.

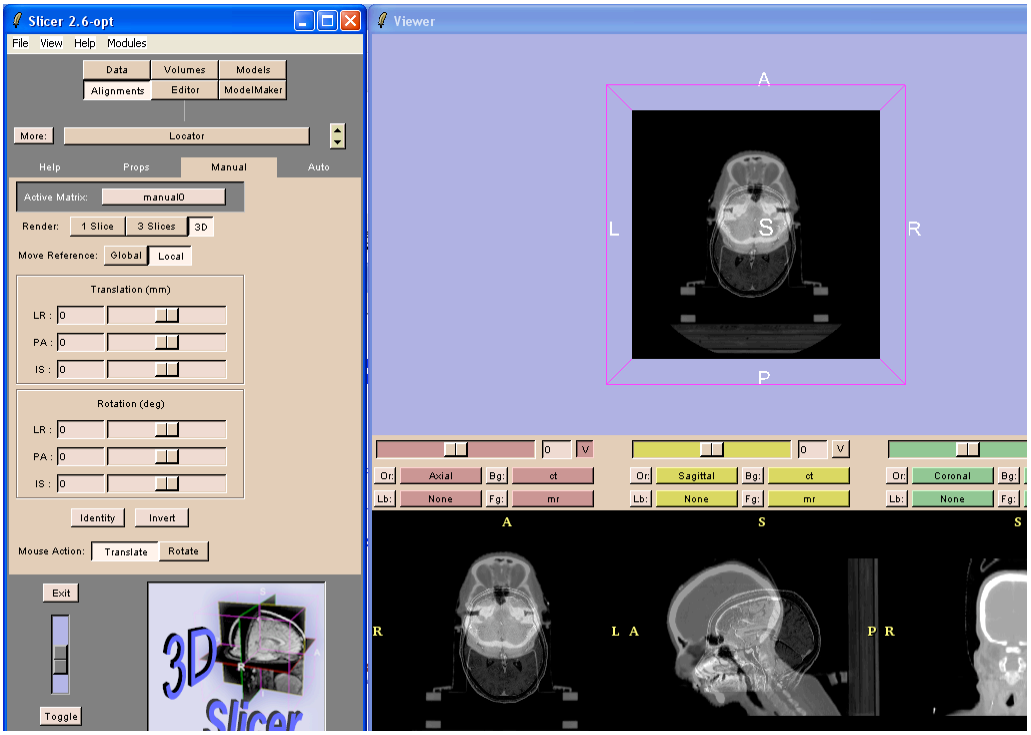


Figura 16 - Tela do programa Slicer, mostrando os volumes de TC e RM já carregados e a incongruência inicial entre eles.

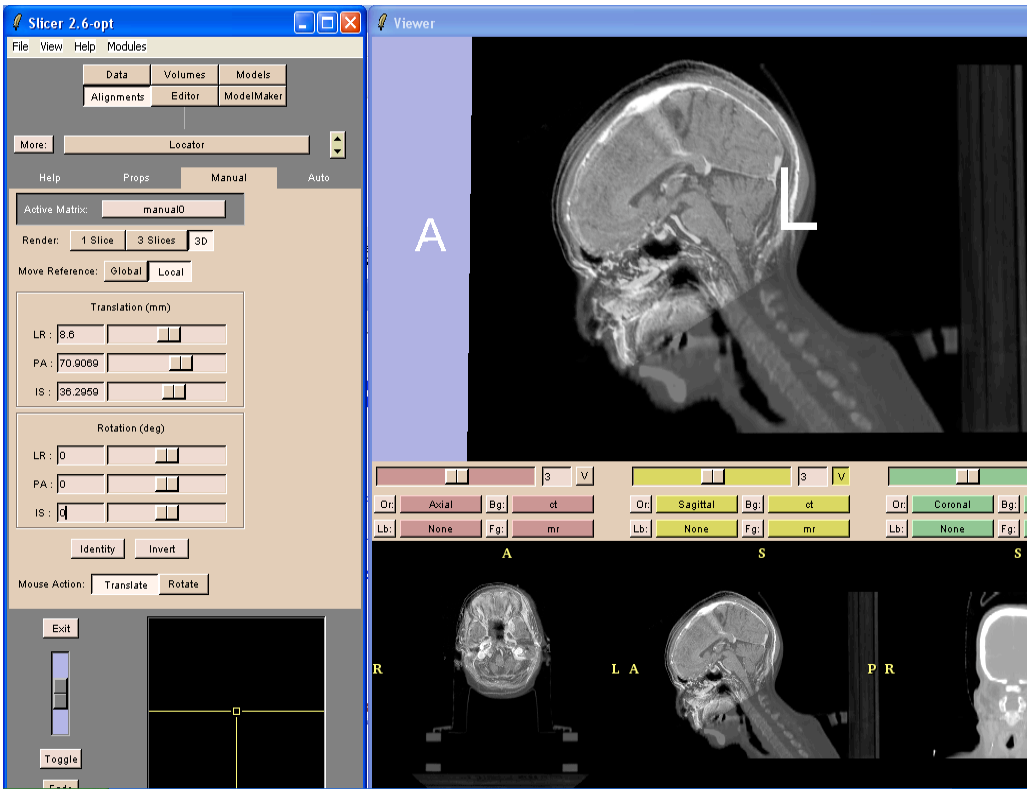


Figura 17: Tela do programa Slicer, mostrando o resultado do alinhamento manual das duas modalidades. A janela superior exibe o plano desejado

A aquisição de um computador da plataforma Macintosh (Apple, EUA) permitiu o a avaliação do software *Register* . A maior capacidade de processamento ajudou com os grandes volumes de imagem. O *Register* mostrou-se de uso mais fácil e intuitivo, com resposta mais rápidas `as ações de registro e a solução do problema de exportação de imagem formada após a fusão em um formato admissível nos demais programas utilizados neste trabalho.

Assim, as imagens são transferidas via rede dos equipamentos de TC e RM para um computador de acesso ao PACS, e dai via pendrive para o equipamento plataforma Macintosh para uso dos softwares descritos, gerando o fluxo final adotado no trabalho (figura 18).

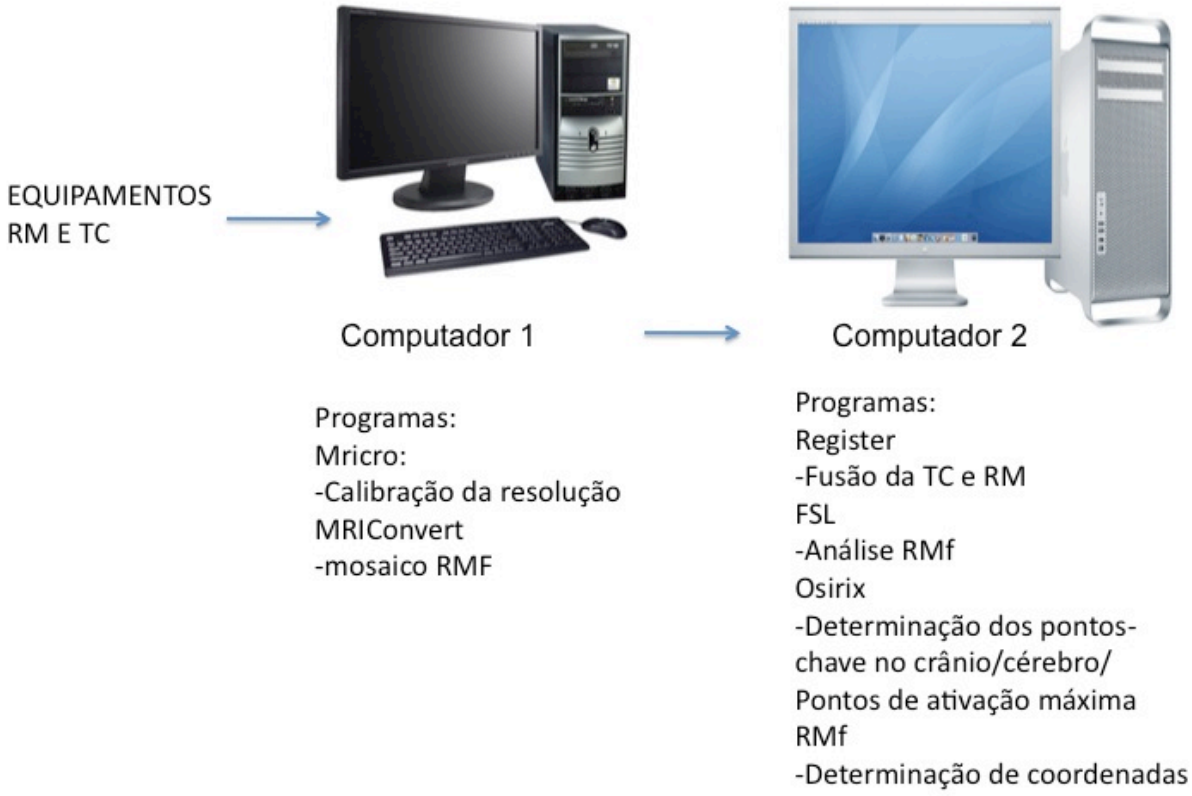
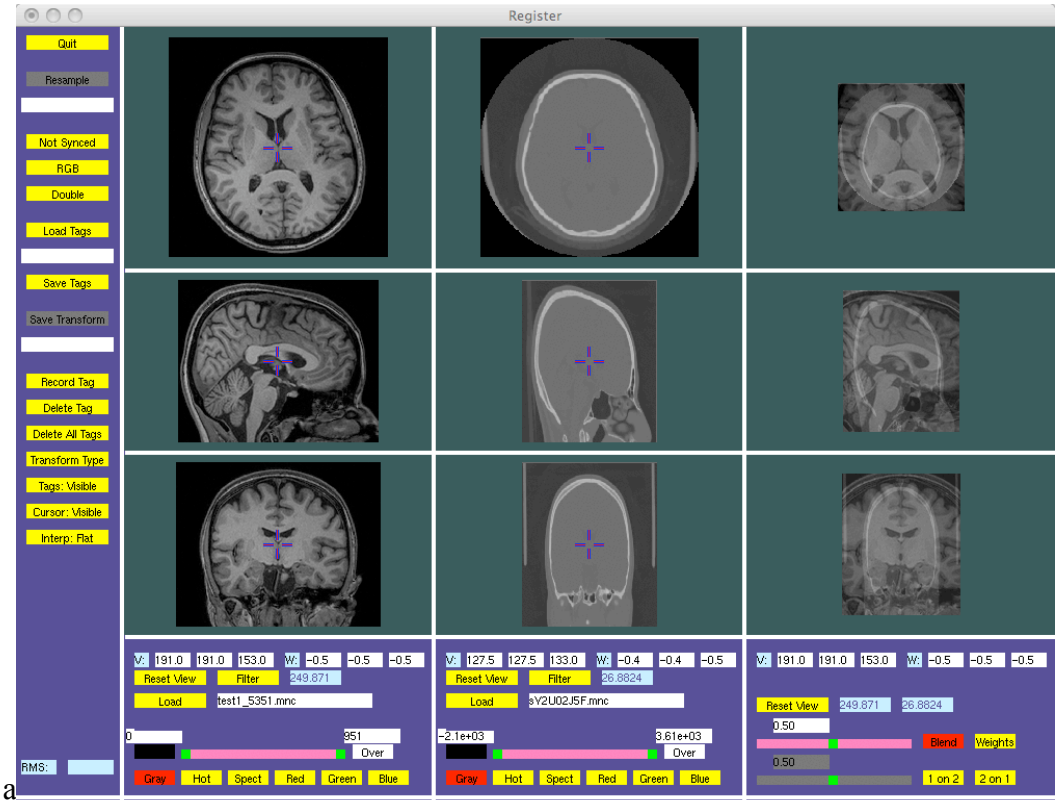
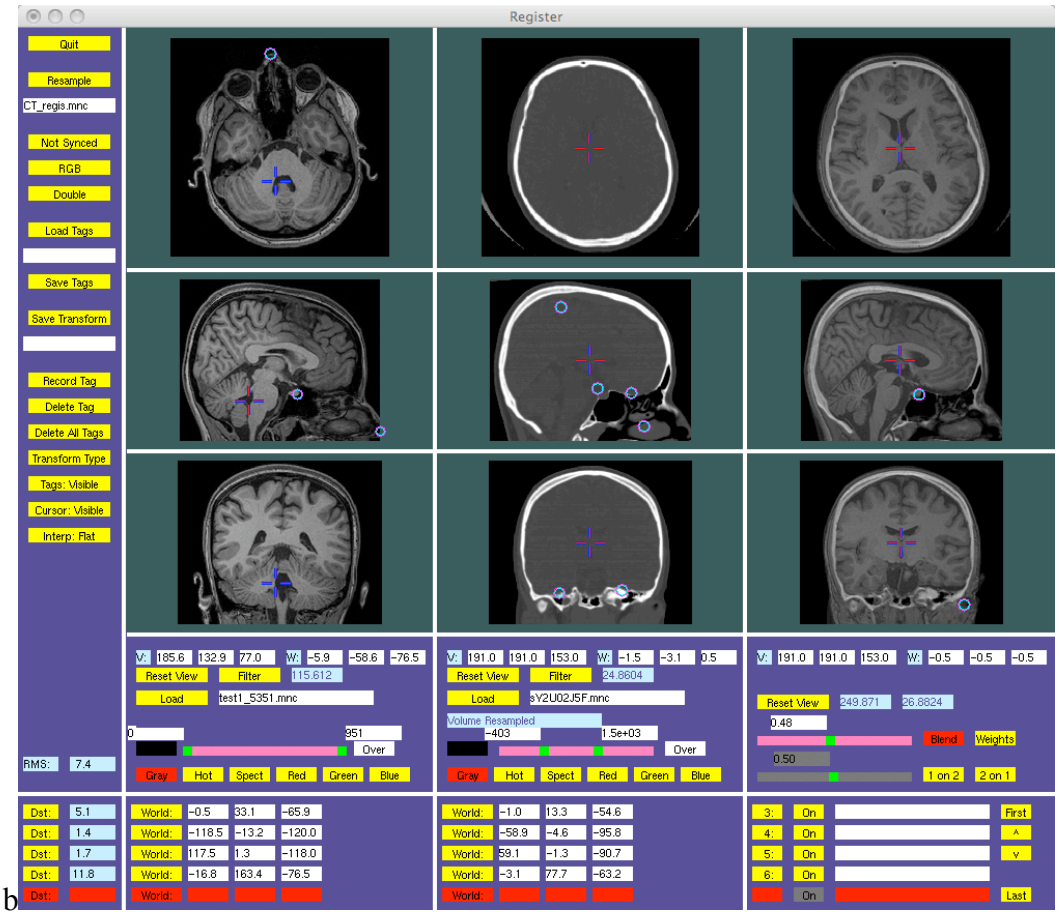


Figura 18: Fluxo do processo de fusão adotado para o trabalho, com os programas utilizados e suas funções.

O software *Register* carrega o volume de imagens de TC e RM estrutural, demonstrando-as nos 3 planos ortogonais. Os pontos discutidos em Métodos foram dispostos e o resultado da fusão é demonstrado na terceira coluna, em janela de RM.



a



b

Figura 19 - Tela de trabalho do software *Register*: (a) volumes de TC e RM carregados desalinhados e (b) após colocação dos pontos, a imagem fundida resultante aparece na terceira coluna.

5.3.3. Identificação dos pontos

Utilizando a referência de Ribas com a descrição anatômica dos pontos-chave, foram carregados no software Osirix os volumes de TC e RM para localização dos quatro pontos escolhidos para estudo neste trabalho (em Métodos, seção 4.4.3) por apresentarem relação com as áreas motora e sensitiva primárias testadas pela RMf. As ferramentas do software permitem medidas retas e curvilíneas, seguindo as mesmas técnicas utilizadas em cadáveres no estudo de Ribas.

As imagens de RMf resultantes do processamento pelo programa FSL foram abertas no programa Osirix. Com a ferramenta de "ponto" e variando a janela da imagem, as ativações que demonstraram maior intensidade pela escala de cores a partir de mapas da estatística Z foram marcadas, determinando as suas coordenadas x, y, z. Todo o volume cerebral de imagens de RMf foi observado nesta etapa.

Identificação do ponto 3: na intersecção do sulco frontal inferior, ou do seu prolongamento posterior, com o sulco pré-central, sob a intersecção entre a sutura coronal e a linha de inserção do músculo temporal foi identificado pelo volume de 3D da RM e TC em todos indivíduos.

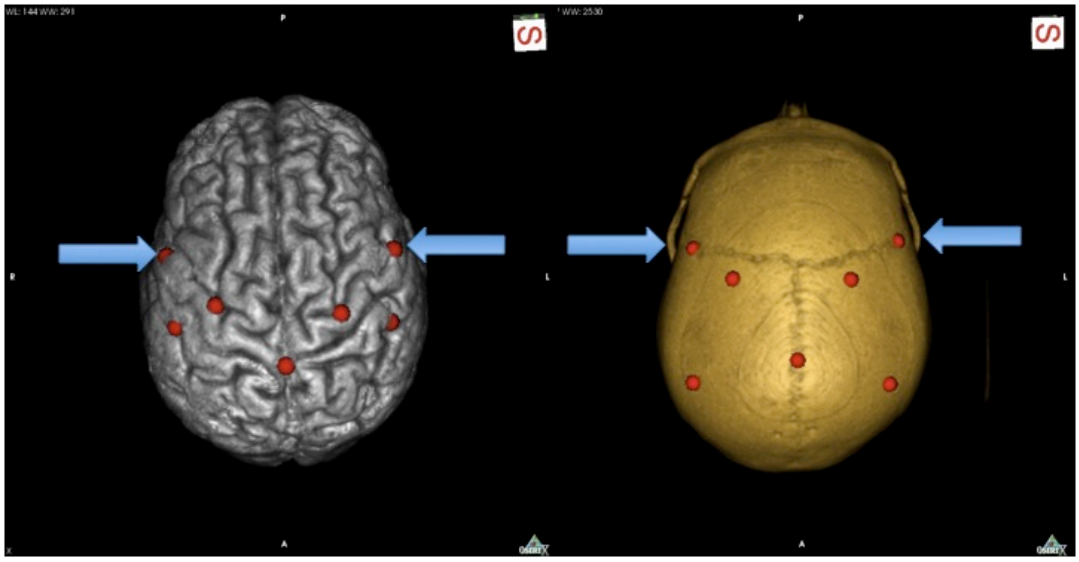


Figura 20 - Exemplo da marcação do ponto-chave numero 3 (setas)

Identificação do ponto 4: na intersecção do sulco frontal superior, ou do seu prolongamento posterior, com o sulco pré–central, sob o ponto craniano situado a 3 centímetros lateralmente à sutura sagital e a 1 centímetro posterior à sutura coronal foi demarcado no volume de TC, com a utilização das imagens em MIP para visualização das suturas, onde no plano axial foram feitas as medidas retilíneas e no plano coronal, a as coordenadas foram conferidas seguindo a curvatura lateral do calvário, havendo congruências dessa medidas. O ponto na superfície do cérebro foi identificado nas imagens de RM em todos indivíduos.

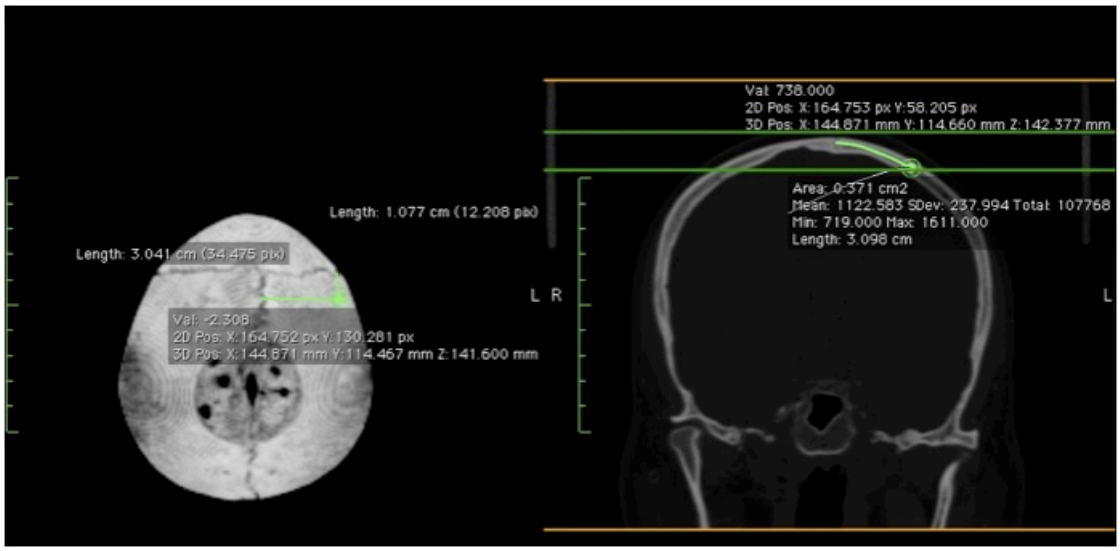


Figura 21 - Exemplo da marcação do ponto chave numero 4.

Identificação do ponto 5: o ponto rolândico superior sob o ponto craniano situado 5 centímetros posterior ao Bregma, foi demarcado no volume de TC, no plano axial, com a visualização em MIP. As coordenadas foram confirmadas nas medidas curvilíneas no plano sagital. O ponto na superfície cerebral foi identificado em todas os indivíduos.

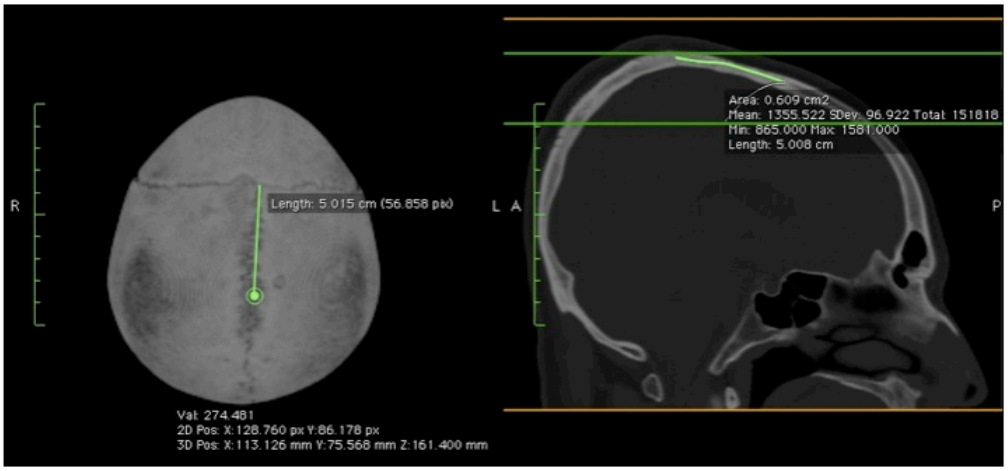


Figura 22- Exemplo de marcação do ponto-chave numero 5.

Identificação do ponto 6: o ponto de intersecção do sulco intraparietal, ou de seu prolongamento anterior, com o sulco pós-central, sob o ponto craniano situado 6 centímetros anteriormente ao Lâmbda e 5 centímetros lateralmente a sutura sagital (ponto 6) foi demarcado utilizando-se primeiramente o plano sagital, localizando-se um ponto 6 cm anterior ao lambda com a ferramenta de medida curvilínea. Deste ponto, agora utilizando o plano coronal, marcou-se o ponto final também com a ferramenta curvilínea, seguindo lateralmente por 5 cm. Novamente, na RM este ponto na superfície do cérebro foi identificado em todos indivíduos.

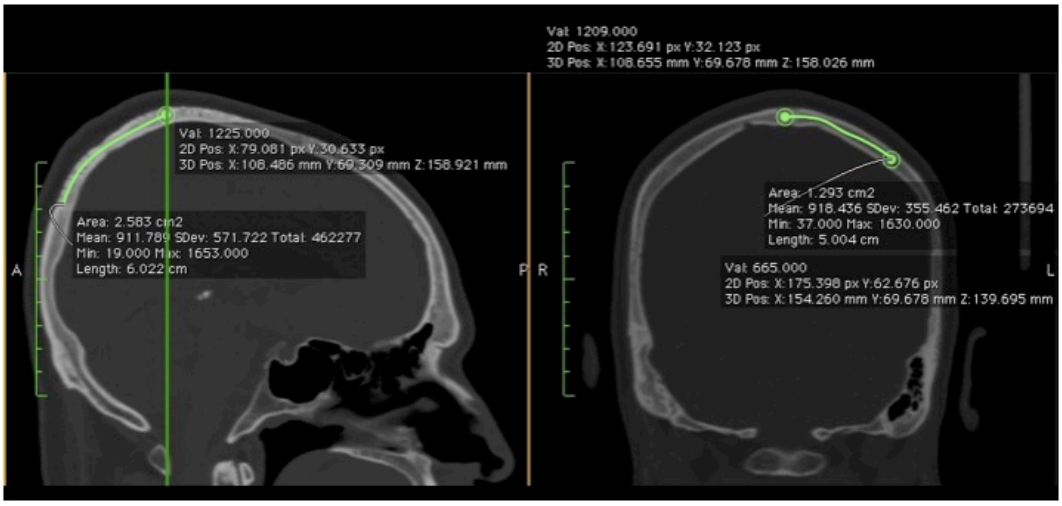


Figura 23 - Exemplo de marcação do ponto-chave número 6.

5.3.4. Reconstruções Tridimensionais.

Após os resultados de fusão de imagens de TC e RM, o próximo desafio foi, utilizando o software Osirix, realizar uma apresentação tridimensional das modalidades fundidas. Primeiramente foram carregados os volume de TC e de *volumeregis* em duas janelas no programa. Utilizando a ferramenta de fusão baseada em pontos (*point based fusion*), os volumes foram fundidos, uma vez que já estavam registrados pelo programa *Register*. Porém, ao solicitar a passagem para 3D MIP, o programa apresentou as modalidades em seus volumes pré-fusão, paralelamente na tela. Devido a essa limitação, optou-se por uma apresentação individual das modalidades, para uma navegação mais livre. Assim os volumes de TC e *volumeregis* foram carregados de forma separada na opção 3D, preservando os pontos-chave medidos anteriormente, permitindo sua visualização em diversos planos e possibilitando cortes pela anatomia.

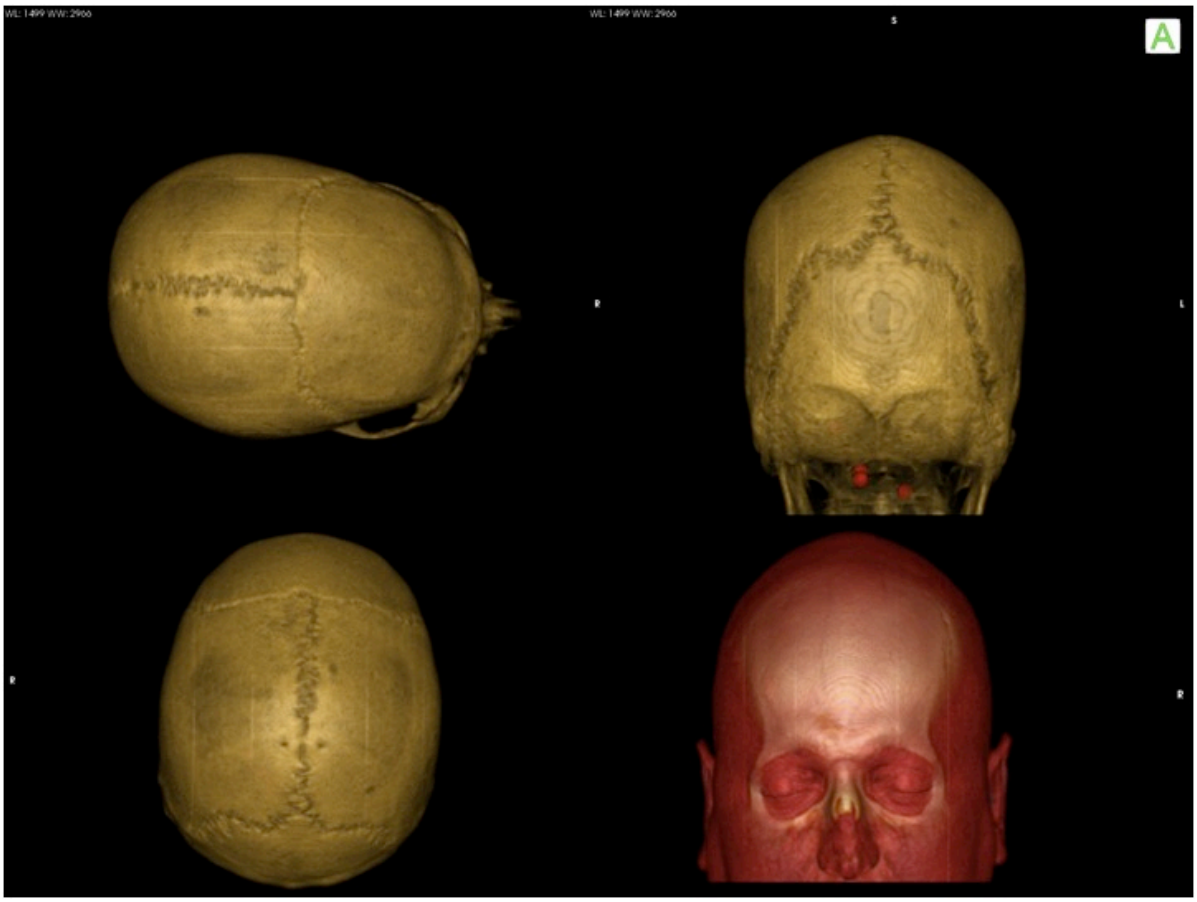


Figura 24 - Visualização 3D da TC do estudo, demonstrando as fissuras acidentes anatômicos da calota craniana.

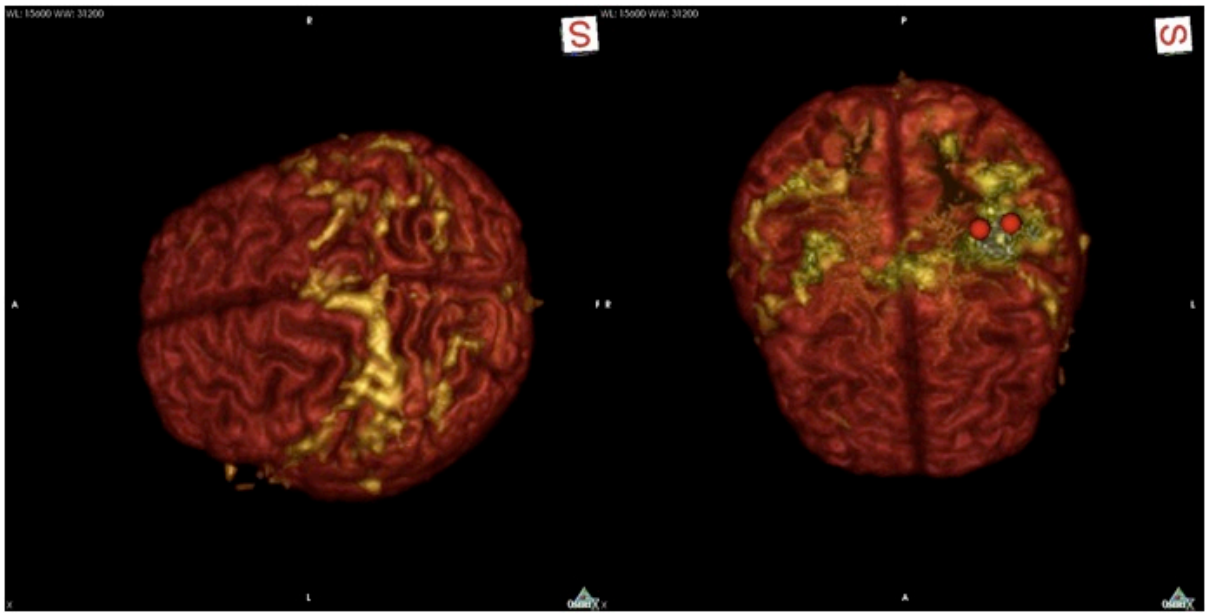


Figura 25 - Visualização 3D das imagens de RM e RMf, no plano transversal, vista superior. As áreas em amarelo foram determinadas pelo software de análise como áreas de aumento do consumo de oxigênio em tarefa motora com a mão direita.

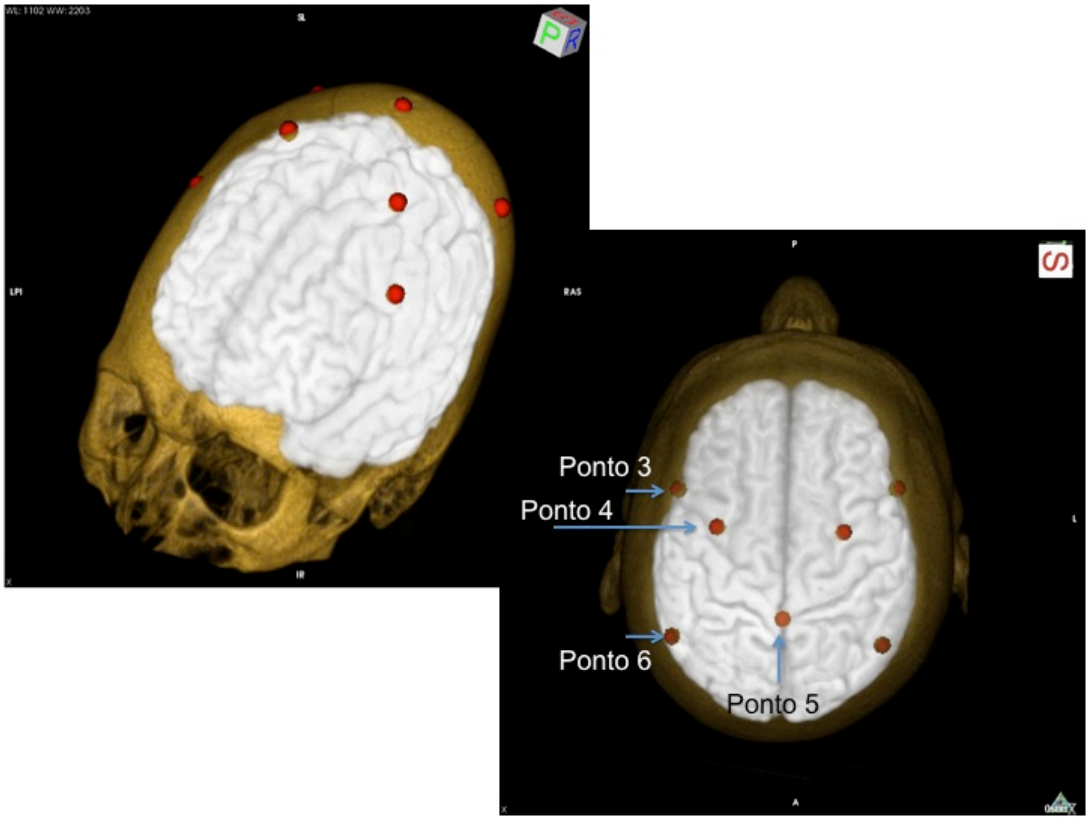


Figura 26 – Imagens 3D mostrando fusão de TC e RM, com a posição dos pontos-chave na superfície do crânio (setas) e a imagem do cérebro co-registrada subjacente.

5.4. Mensuração das distâncias entre os pontos

As distâncias obtidas nas relações crânio - função, encéfalo – função e crânio – encéfalo estão dispostas na tabela disponível no Anexo H.

Nas relações com as funções, foram utilizados os termos *finger tapping* (ft) para tarefa motora e "sens" para a tarefa somatossensitiva, seguidos do lado correspondente em inglês (*left/right*).

Os valores das distâncias médias estão dispostos nos gráficos a seguir:

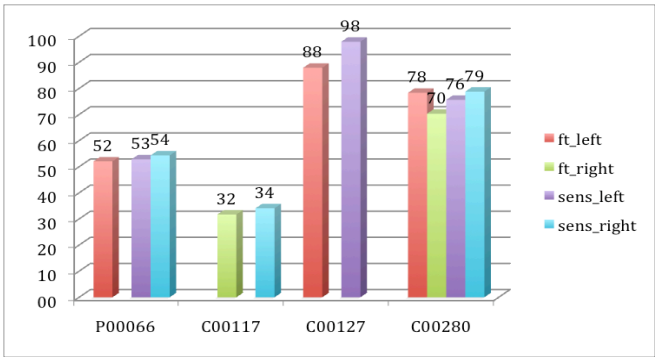


Gráfico 1 - Distâncias médias (em mm) dos sujeitos para o ponto 3 entre crânio – função.

A distância entre os pontos do crânio e o ponto de maior valor no mapa estatístico Z variou de 32 mm a 98 mm. A maior diferença foi encontrada no sujeito C00127, as menores no sujeito C00117.

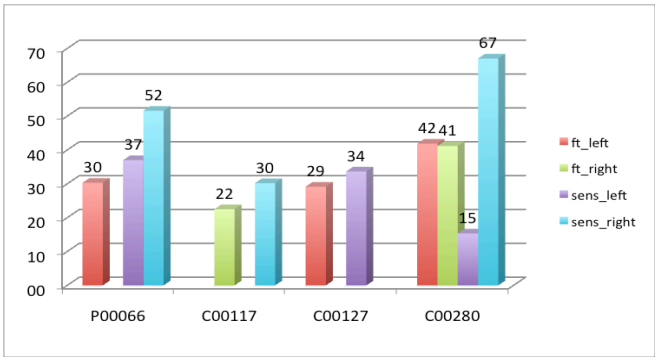


Gráfico 2 - Distâncias médias (em mm) dos sujeitos para o ponto 4 entre crânio – função.

A distância entre os pontos do crânio e o ponto de maior valor no mapa estatístico Z variou de 22 mm a 67 mm. A maior diferença foi encontrada no sujeito C00280, as menores no sujeito C00117.

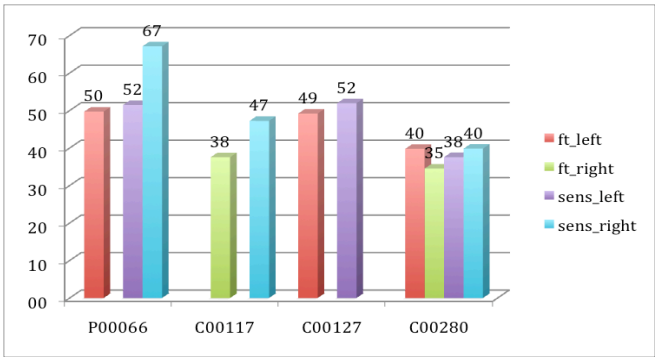


Gráfico 3 - Distâncias médias (em mm) dos sujeitos para o ponto 5 entre crânio – função.

A distância entre os pontos do crânio e o ponto de maior valor no mapa estatístico Z variou de 35 mm a 67 mm. A maior diferença foi encontrada no sujeito P00066, as menores no sujeito C00280.

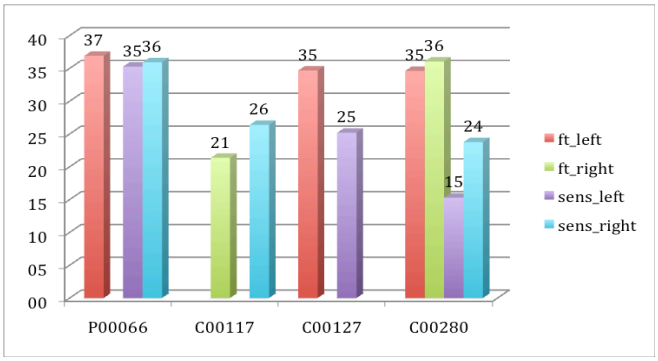


Gráfico 4 - Distâncias médias (em mm) dos sujeitos para o ponto 6 entre crânio – função.

A distância entre os pontos do crânio e o ponto de maior valor no mapa estatístico Z variou de 21 mm a 36 mm. A maior diferença foi encontrada no sujeito P00066, as menores no sujeito C00117, embora o sujeito C00280 tenha mostrado as maiores distâncias para a atividade motora e as menores para atividade sensitiva.

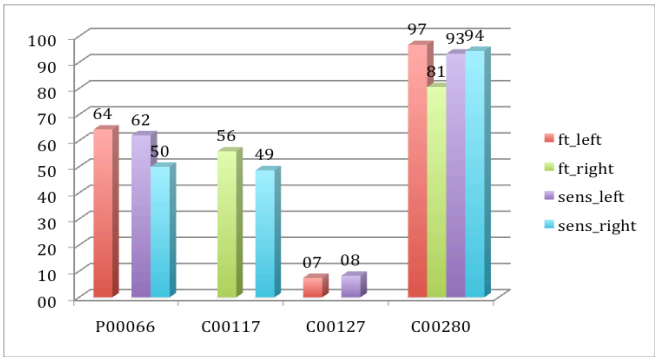


Gráfico 5 - Distâncias médias (em mm) dos sujeitos para o ponto 3 entre encéfalo – função.

A distância entre os pontos do encéfalo e o ponto de maior valor no mapa estatístico Z variou de 7 mm a 97 mm. A maior diferença foi encontrada no sujeito C00280, as menores no sujeito C00127.

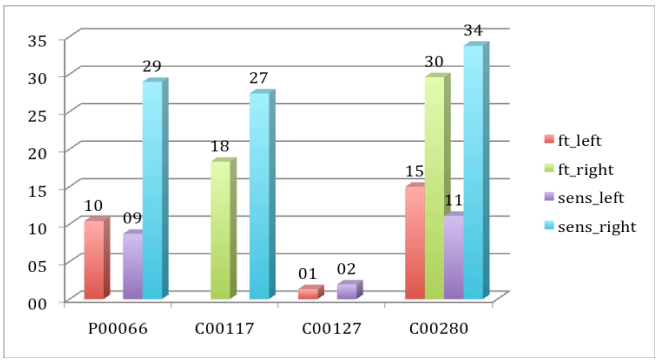


Gráfico 6 - Distâncias médias (em mm) dos sujeitos para o ponto 4 entre encéfalo – função.

A distância entre os pontos do encéfalo e o ponto de maior valor no mapa estatístico Z variou de 01 mm a 34 mm. A maior diferença foi encontrada no sujeito C00280, as menores no sujeito C00127

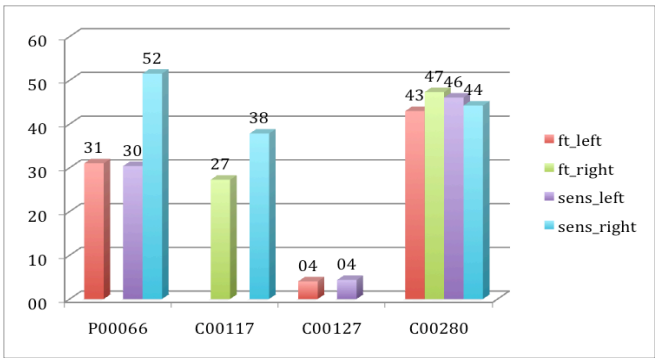


Gráfico 7 - Distâncias médias (em mm) dos sujeitos para o ponto 5 entre encéfalo – função.

A distância entre os pontos do encéfalo e o ponto de maior valor no mapa estatístico Z variou de 04 mm a 52 mm. A maior diferença foi encontrada no sujeito P00066, as menores no sujeito C00127.

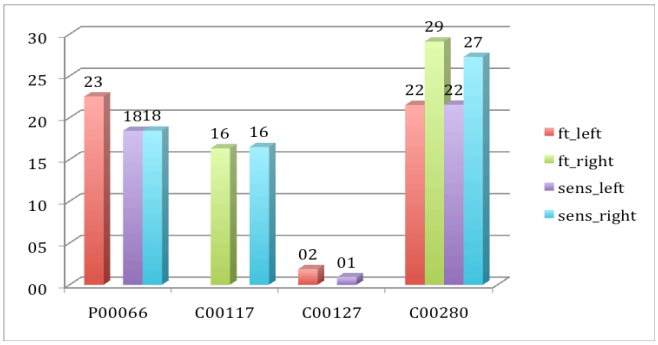


Gráfico 8 - Distâncias médias (em mm) dos sujeitos para o ponto 6 entre encéfalo – função.

A distância entre os pontos do encéfalo e o ponto de maior valor no mapa estatístico Z variou de 01 mm a 29 mm. A maior diferença foi encontrada no sujeito C00280, as menores no sujeito C00127.

A seguir calculamos as distâncias médias do ponto-chave entre o crânio e a superfície cortical. Os resultados estão na Tabela 5.

	P00066	C00117	C00127	C00280
Ponto 3				
SFI Esquerdo	30,3	54	NA	32,6
SFI Direito	24,5	NA	17,7	27,7
Ponto 4				
SFS Esquerdo	33,2	7,2	NA	42,6
SFS Direito	33,6	NA	14,2	37,3
Ponto 5				
Rolândico	40,4	14,3	20,3	21,6
Ponto 6				
Lambda Esquerdo	33,3	20,1	NA	16,2
Lambda Direito	30,5	NA	27,8	14,5

Tabela 5 – Distâncias médias (em mm) entre os pontos-chave e a relação crânio – encéfalo. Legenda: NA= ponto não avaliado para este sujeito. SFI: Sulco Frontal Inferior; SFS: Sulco Frontal Superior.

A menor média foi vista no sujeito C00117 para o ponto 4, e a maior no sujeito C00280, também para o ponto 4.

Foram calculadas as distâncias médias das relações consideradas, independentes do tipo de atividade realizada e da lateralidade. Os resultados estão nos gráficos 9 a 11.

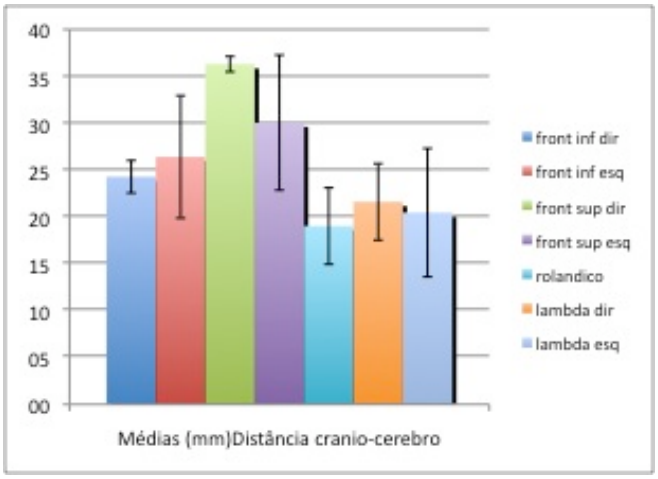


Gráfico 9 –Média das distâncias e desvios-padrão entre crânio e cérebro para o ponto-chave.

O ponto 4 a direita apresentou a maior média,enquanto o ponto 5 apresentou a menor.

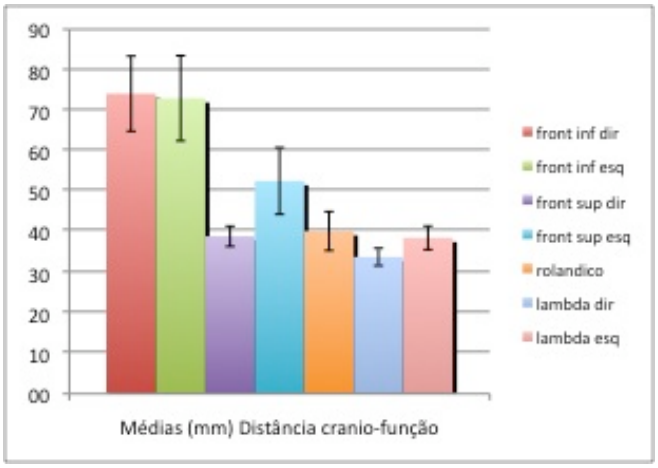


Gráfico 10 – Média das distâncias e desvios-padrão entre crânio e funções agrupadas, para o ponto-chave.

O ponto 3 a direita apresentou a maior média,e o ponto 6 a direita apresentou a menor.

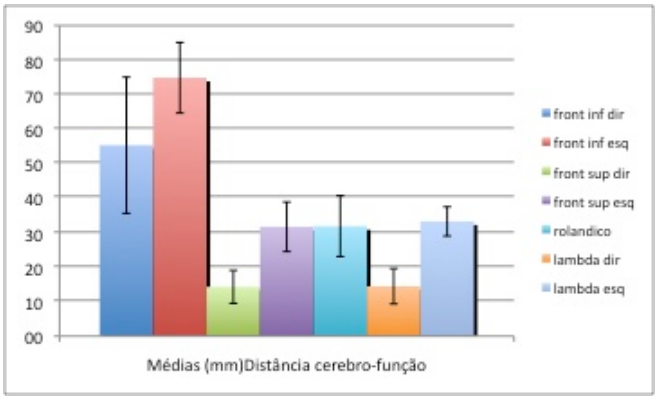


Gráfico 11 – Média das distâncias e desvios-padrão entre cérebro e funções agrupadas, para o ponto-chave.

O ponto 4 a direita apresentou a maior média,enquanto o ponto 3 a direita apresentou a menor.

Na média para todos os ponto temos 25,5±6,1 para distância crânio – cérebro, 50,1±17 para a distância crânio – função, e 36,5±21 para a distância cérebro – função.

O ultimo estudo foi relacionado ao deslocamento do cérebro em relação ao crânio nos eixos x,y,z.

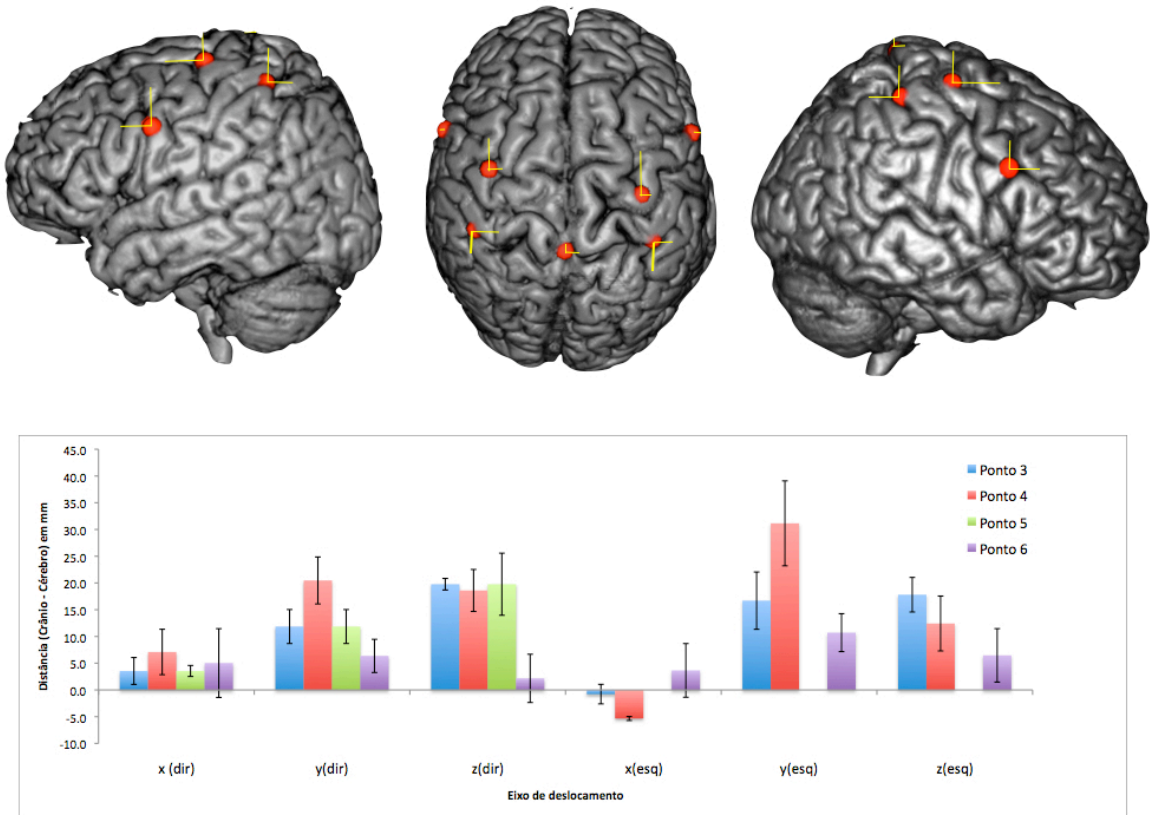


Figura 27 - Direção dos deslocamentos entre os ponto-chave do crânio e da superfície do cérebro; gráfico om médias e desvios-padrão dos deslocamentos nos 3 eixos para cada ponto.

Os dados da Figura 27 mostram que houve maior média de deslocamento no eixo y para o ponto 4, mais precisamente para a direita. O ponto 5 apresentou quase nenhum deslocamento.

6. DISCUSSÃO

6.1. Questionários.

Os voluntários responderam aos questionários de Beck e VAMS previamente ao exame de RMf. O inventário de depressão de Beck consiste no questionário de autoavaliação mais amplamente utilizado em pesquisa. Os valores de VAMS indicaram níveis normais de ansiedade e sedação, não havendo indícios de stress que interferissem na realização das tarefas. Numa avaliação de função cerebral onde os níveis de oxigênio no cérebro mudam conforme a tarefa realizada, a presença de índices relacionados à depressão podem levar à resultados falsos positivos e falsos negativos dado que a ativação cerebral destes indivíduos é diferente de uma pessoas saudáveis. Estudos do chamado efeito BOLD negativo revelam uma diminuição da atividade basal em sujeitos com depressão maior (Grimm S. et al,2009).

Apesar de se tratar de um pergunta interessante, as correlações entre este indicador e atividade cerebral não foram o alvo deste estudo. Por outro lado, não foram encontrados trabalhos na literatura neste sentido. Atualmente os questionários aplicados neste estudo e nas demais pesquisas do grupo de Ressonância Funcional do Instituto do Cérebro do IIEP estão sendo analisados para verificar se há correlação com os resultados da RMf e comportamento.

6.2. Dados de Imagem

6.2.1.Tomografia Computadorizada

As imagens de TC utilizadas neste estudo foram adquiridas em equipamento de 64 detectores. Esta geração de tomógrafos possui múltiplos detectores arranjados em fileiras. A evolução passou rapidamente pelos modelos de 16 e 32 fileiras, chegando aos que podem adquirir 64 cortes de 0,5 mm simultaneamente, resultando em imagens isotrópicas de qualquer área do corpo. Mais recentemente tomógrafos de 320 fileiras foram desenvolvidos, o que indica que esta tecnologia deverá ser ainda mais precisa para fornecer imagens de alta resolução espacial.

A resolução espacial é uma das inovações trazidas por estes equipamentos, eficazes em reduzir artefatos de volumes parciais e melhorarem a acerácea do método. Assim as imagens processadas em MPR e 3D tem também sua qualidade elevada (Ueda et al., 2006).

A resolução temporal é também mais alta nesta geração de tomógrafos. Exames mais rápidos levaram a otimização das quantidades de contraste em estudos multi-fásicos (Ueda et al., 2006), obtendo maior cobertura na área desejada, redução de artefatos de movimento e do tempo de apnéia em exames cardíacos por exemplo. Imaginamos que nosso trabalho poderá ser acrescido de informações a respeito de veias corticais, as quais são reparos importantes para o neurocirurgião. As técnicas aqui desenvolvidas permitem a aplicação destas imagens.

A realização de exame prévio de TC neste estudo foi considerada critério de inclusão dos possíveis voluntários. A intenção com essa posição foi evitar a exposição a radiação para fins de pesquisa. Assim, os exames de TC de crânio realizados no Departamento de Imagem do HIAE foram avaliados diariamente pela pesquisadora como forma de triagem em busca de voluntários que preenchessem todos os critérios de inclusão do estudo. Entretanto, lembramos que em pacientes com lesões cerebrais este exame (TC, inclusive com contraste) pode ser necessário para a conduta, de maneira que em contexto clínico é licita a sua realização, o que representa oportunidade real de utilização dos processos de fusão com imagens de TC e RM, motivo de nossa proposta.

A grande quantidade de imagens geradas em exames de TC representa desafio para processamento em programas computacionais. Por isso foi necessária a reduçãodas dimensões nominais do volume de TC. Para este fim, foi utilizado o software MRIcro e a função *reslice* com fator 0,5. Com essa medida, obteve-se melhor desempenho dos programas envolvidos, e a resolução de 0,89 mm nos eixos x e y e 0,69 mm no eixo z foi suficiente para identificar os reparos anatômicos necessários. Apesar das aquisições serem isotrópicas, idealmente gostaríamos de contar com imagens de voxels com estas mesmas propriedades apos o processo de fusão das imagens. Entretanto, uma das ferramentas, crucial no processo, não permitiu esta flexibilidade. O programa Register é limitado no sentido de determinar a resolução final no eixo z.

A alta resolução das imagens adquiridas resultaram em reconstruções de ótima qualidade, que demonstram detalhes da calota craniana, seus acidentes anatômicos e suturas. Estes detalhes são importantes para o neurocirurgião na criação da imagem mental da anatomia craniana necessária no planejamento de craniotomias. A correlação com os sulcos e giros adjacentes a esses pontos completam o cenário para a intervenção. A riqueza de detalhes

ajuda a distinção e podem permitir o consequente aprimoramento do método adotado numa cirurgia individual.

Acreditamos que a utilização de exames de TC realizados em equipamentos de multidetectores tenha sido crucial para identificação das suturas e referencias anatômicas para o estudo. Certamente a precisão de localização de pontos será reduzida caso não haja resolução espacial suficiente para demonstrar pontos de referencia na calota craniana. Esta tese se beneficiou da evolução tecnológica em TC.

6.2.2. Ressonância magnética e Ressonância magnética funcional

A utilização de equipamento de RM de alto campo magnético (1,5T) possibilitou o avanço nos estudos de RMf nos últimos anos. Porém, os estudos realizados para a aplicação dos resultados de RMf na prática clínica, demonstraram que existe uma discordância de cerca de 20% quando a localização da atividade de RMf é comparadas a da estimulação cortical elétrica intraoperatória (Fandino et al.,1999). A maior disponibilidade de equipamentos com campos de 3 Teslas permitiu novos avanços no sentido de se utilizar as vantagens da duplicação do campo magnético na melhora destes resultados. Utilizando-se do aumento da relação sinal ruído do aparelho, foi possível compor um protocolo de aquisição mais acurado, diminuindo a espessura dos cortes e aumentando a matriz (em relação as aquisições em 1,5T), o que gerou imagens de melhor resolução espacial. Esses parâmetros também colaboram com a diminuição de artefatos de susceptibilidade magnética, muito frequentes em aquisições eco-planares como as de RMf em 3T.

O emprego de menores valores de TE contribuíram para menores tempos de aquisição de cada fatia de imagem, e conseqüentemente permite novas modalidades de experimentos, aumentando a resolução temporal do experimentos. A manutenção do mesmo número de repetições que usados em 1,5T, o parâmetro que regula a resolução temporal, permite, por outro lado, aumentar o poder estatístico da amostra em conjunto com os demais parâmetros, diminuindo assim a possibilidade de falsos positivos. Os baixos valores de TE também diminuem artefatos da base do crânio, não prejudicando assim as medidas estatísticas da RMf nas estruturas adjacentes como o cerebelo (Schimtz et al.,2005).

Nas imagens estruturais, o campo de 3T contribuiu com o aumento da relação sinal ruído para a aquisição de volumes cerebrais de voxels isotrópicos. As imagens isotrópicas de $1mm^3$ permitem reconstruções tridimensionais com demonstração dos sulcos cerebrais, de

maneira que as características anatômicas pudessem ser identificadas. O resultado desta alta resolução espacial com cobertura de todo cérebro é a possibilidade de investigar variações anatômicas e relações entre estruturas, fundamental para correta definição dos pontos, de acordo com a definição de trabalho. A presença de variantes da normalidade representa um desafio em alguns casos, nos quais acreditamos que fez diferença a alta resolução espacial.

Foram observadas áreas com efeito BOLD no córtex motor e somatossentitivo, além do cerebelo. O cerebelo também participa da regulação da função motora (Kandel et al,1995), promovendo acurácia do movimento executado, melhorando a performance a partir das informações da ação motora resultante.

Em todos indivíduos analisados, à exceção do sujeito C000250. que não apresentou ativação suficiente na análise estatística, as imagens de RMf podem ser utilizadas para identificar os componentes cerebrais que respondem hemodinâmicamente a partir de atividades motoras e sensitivas.

6.3. Processamento de imagens

A fusão de três modalidades de imagem era necessária na proposta deste trabalho, pois era necessário acrescentar a informação funcional de RMf aos dados anatômicos de TC e RM. Até onde a literatura foi pesquisada, não encontramos trabalhos descrevendo modelos para específicos para este fim. Ainda, entre as nossas principais motivações está a possibilidade de unir os benefícios tecnológicos em uma plataforma única com finalidade de uma aplicação prática na clínica. Durante este trabalho vários desafios foram encontrados, e seguimos soluções pautadas pela exeqüibilidade prática / possibilidade de implementação rotineira. Acreditamos que ainda há oportunidades de melhora do processo, entretanto os resultados podem ser implementados para fins de pesquisa, com idéias geradas a partir deste trabalho.

A busca por um ou mais programas de utilização gratuita que alcançassem o objetivo proposto despendeu a maior parte do tempo de pesquisa. O tipo de programa buscado também envolvia aspectos de facilidade de manejo, para que o fluxo de processamento pudesse ser seguido por todo tipo de profissional envolvido, independente do seu conhecimento em informática e programação. O conhecimento da pesquisadora foi sendo adquirido no decorrer do processo, a partir de artigos sobre fusão de imagens e da leitura de manuais dos diversos *softwares* pesquisados e citados anteriormente em resultados. Assim, essa capacidade de interação pode ser avaliada de forma realista.

O sistema FSL de análise foi utilizado após uma parte dos dados de RMf terem sido analisadas com o programa XBAM. A mudança e conseqüente re-análise mostrou-se positiva no aspecto prático do processamento, já que o FSL tem plataforma mais ampla de utilidades e capacidade de processamento mais rápida, fornecendo os mesmos dados estatísticos do XBAM, porém com acesso mais fácil. A aquisição de um computador de melhor desempenho facilitou este processo de testes recursivos e adaptação da rotina de fluxo final.

O programa Register escolhido para a fusão de TC e RM foi o que ofereceu melhor desempenho na plataforma de trabalho. O sistema de fusão manual baseado em pontos pode ser bem empregado, com a possibilidade de visualização das duas modalidades de forma independente, somada a janela de resultado com diferentes níveis de transparência. Seja qual for a escolha de processos para fusão de imagens, alguns aspectos devem ser observados : as imagens fonte devem ter dimensões isotrópicas, ou o mais próximo à isto, para que deformações espaciais sejam menos prováveis; as aquisições devem ocorrer com a menor angulação possível, devendo ser o cuidado com posicionamento ampliado; verificar todo o volume das imagens fonte, certificando-se que não foram corrompidas nos processos de transformação de formatos.

Como já comentado anteriormente, muitos *softwares* de fusão são empregados nas rotinas de neurocirurgias, radioterapias e processos que usem duas modalidades distintas de imagem. Eles foram pesquisados para a possível incorporação no trabalho. Porém a imagem resultante possui um formato único daquele *software,* não podendo ser exportado para outras plataformas. O *Register* também possui esta característica, porém seu formato “mnc” pode ser transformado em formato “nii” (NIFTI) através da plataforma FSL e a partir dai ser utilizada em programas de visualização e processamento, como é o caso do Osirix.

O programa Osirix foi testado inicialmente para ser o programa padrão deste trabalho, abarcando processos de fusão das imagens, a medida do pontos-chave e as imagens 3D. Durante os testes de fusão baseada em pontos, sua plataforma apresentou dificuldades operacionais (pelas interrupções freqüentes) além de limitação de oferecer apenas um plano ortogonal para a colocação dos pontos. Deste modo, mesmo quando a fusão era possível no plano transversal, era necessário abrir a imagem em outra tela para identificação dos pontos-chave. Enquanto isso, o *Register* permite a colocação dos pontos e visualização das transformadas da fusão nos três planos (transversal, coronal e sagital), promovendo mais facilidade para operação na prática.

Já para a realização das medidas de congruência dos pontos-chave escolhidos no trabalho, as ferramentas do software Osirix foram fundamentais, tornando-se a principal

função do *software* neste trabalho. Assim, apesar de representar um processo indesejado de utilização de múltiplas plataformas para obter fusão, acreditamos que o resultado final do fluxo foi satisfatório para os fins aqui propostos.

6.3.1. Reconstruções tridimensionais

O programa Osirix fornece excelentes imagens tridimensionais por técnicas de projeção de intensidade máxima (MIP) e *volume rendering.* A performance do programa neste sentido foi aumentada devido a alta qualidade dos protocolos de aquisição dos volumes de TC e RM . Porém, este programa não permite que cálculos de distância entre os volumes utilizados após a fusão fossem realizados em 3D: ele não reconhece a fusão como um objeto tridimensional, assim o cursos não mantém a informação DICOM individual dos volumes quando o usuário utiliza a ferramenta de distância (nos parece que o valor corresponde apenas ao deslocamento do mouse, mas não ao valor real entre os pontos volumétricos indicados). Neste caso, as imagens que demonstram a parte óssea (TC) e as que demonstram sulcos e giros (RM), foram projetadas entre si no modo 3D e podemos visualizar graficamente as relações dos pontos, mas não o cálculo de distancia. É possível criar os dois volumes no modo *volume rendering* de forma paralela e independente na mesma janela, de maneira que esta visualização parece útil para determinação de pontos específicos e detalhes anatômicos de cada paciente, fornecendo a apresentação visual para planejamento da conduta pelo neurocirurgião.

6.3.2. Identificação dos pontos anatômicos.

As ferramentas disponíveis no software Osirix foram fundamentais para a realização das medidas de congruência dos pontos-chave escolhidos para o trabalho. Respeitando os padrões que Ribas utilizou em seu trabalho com cadáveres em 2005, as medidas foram feitas seguindo a curvatura da calota craniana, quando necessário. Foi possível a utilização de 2 planos ortogonais para a obtenção das medidas e determinação dos pontos-chave segundo sua descrição no espaço tridimensional. A coordenada x,y,z resultante foi obtida com o uso de

ferramenta do *software*, ainda sobre a mesma imagem de medidas. Assim, foi possível a utilização de várias ferramentas de apresentação dos dados de uma só vez, sem necessidade de mudanças de reabertura de volumes. Ainda, a qualidade da imagem obtida com a reconstrução tridimensional *volume rendering* foi suficiente para identificação de todos os pontos-chaves em todos indivíduos. Esta questão – a viabilidade de detecção destes pontos a partir de imagens 3D geradas por computador – nos parece respondida com os resultados aqui apresentados, o que abre possibilidades para ampliar o numero de indivíduos que podem ser estudados, e com maior facilidade quando comparada à técnicas de dissecção de cadáveres.

6.3.3. Processo de fusão de imagens.

Após extensa experimentação, chegou-se ao método de fusão com a ferramenta que melhor desempenho demonstrou pelo método manual ou semi-automático. Assim, um *expert* identifica pontos de congruência entre as modalidades e os marca, exigindo posteriormente a transformação necessária dada pelo software para fundi-las num novo volume único.

O método permitiu a utilização de imagens que seriam normalmente colhidas na rotina pré-cirugica de um individuo. A TC e a RM são métodos de imagem presentes nos grandes centros neurocirúrgicos e os protocolos não precisam ser alterados para a aplicação desta técnica. Os dados podem ser usados para corregistro uma vez que rotações foram corrigidas para a que a interpretação da informação fosse sintetizada num só ponto. Existem ferramentas que realizam segmentações de forma automática como o Brainvisa (*Institut Fédératif de Recherche n°49 - Institut d'Imagerie Neurofonctionnelle*). Porém dentro do algoritmo definido, não tinham as funcionalidades para as idéias aqui propostas.

Em tempo, a complexidade necessária para o processo de fusão das imagens ainda é um desafio. A familiarização com o software e a prática do dia-a-dia são fundamentais para a redução deste fator e, conforme mencionado, a utilização de ferramenta única é desejável.

6.4. Mensuração das distâncias entre os pontos.

Este trabalho foi realizado na esteira da proposta feita por Ribas (2005), num estudo em cadáveres com 16 cérebros. As medidas eram realizadas após trepanações com cateteres na calota craniana e posterior exposição dos hemisférios cerebrais para correlação com o sulco e giro adjacente, na superfície do cérebro, através de catéteres inseridos em trepanações nos pontos-chave da superfície do crânio. Seguimos a descrição da localização dos pontos definidos por Ribas, porém as distâncias aqui forma realizadas não a partir da superfície do cérebro, mas no espaço tridimensional (euclidiano). As médias permaneceram próximas das consideradas satisfatórias por Ribas, na relação entre o crânio e o cérebro se levarmos em conta que as nossas medidas incluíram, pelo menos, a espessura da díploe craniana (entre 7 e 2 mm, Lynnerup *et al.* 2005) e do espaço subaracnóide – ou seja, ainda que não seja possível comparar uma medida tridimensional e outra planar, certamente a nossa medida é superestimada em relação à técnica de Ribas, uma vez que o cérebro está contido no crânio.

Com relação a função, era esperada maior diferença nas de distâncias médias entr os indivíduos, devido a variabilidade característica da RMf. O ponto 3 apresentou a maior média de distância em relação à áreas de máxima resposta estatística na RMf. Isto era esperado, uma vez que este ponto se relaciona apenas com a área somatossensitiva secundária, diferente dos demais, cuja relação anatômica é mais próxima das áreas motora e somatossensitiva primárias. Em estudos de RMf que envolvam linguagem, dada sua localização próxima à área de Broca, acreditamos que a distância entre este ponto e a resposta máxima na RMf.

Em relação ao posicionamento relativo dos pontos na superfície do crânio e na superfície do cérebro, observamos que a média do deslocamento os pontos 3 e 4 na superfície do crânio era mais anterior e superior que os pontos correspondentes na superfície do cérebro. E para o ponto 6, o deslocamento principal do ponto na superfície do crânio era na direção posterior e superior em relação ao ponto correspondente na superfície do cérebro. Já o ponto 5 mostrou-se o mais preciso, apenas com deslocamento (esperado) superior do ponto na superfície do crânio em relação ao cérebro. Estes deslocamentos são esperados, uma vez que o crânio é sempre externo à superfície do cérebro, portanto não seria possível que fossem absolutamente coincidentes. Entretanto, outra possibilidade era de erro de registro. Porém, há diferenças no eixo anterior e posterior para um mesmo indivíduo, e o ponto 5, situado na região mais mediana em relação aos demais, apresentou valores de deslocamento mínimos, tornando pouco provável que, pelos algoritmos lineares utilizados, houvesse um erro

consistente. Uma provável explicação é que haja uma assimetria real entre estes pontos craniais e seus correspondentes cerebrais. Por exemplo, houve também deslocamento dos pontos 3, 4 e 6 para a direita em relação ao crânio. Isso pode ser considerado um fator secundário à assimetria cerebral direito-esquerda, bastante freqüente.

E importante destacar que este estudo tem como objetivo demonstrar que a técnica é possível e viável, e que os dados dos poucos indivíduos analisados não permitem uma comparação adequada com o estudo de Ribas. Estudos com N maior precisam ser realizados para que análises mais complexas sejam desempenhadas. principal

6.5. Disponibilidade da técnica.

Uma das preocupações deste trabalho foi buscar uma técnica que utilizasse programas de acesso gratuito e um sistema de realização possível de ser seguido por todo profissional envolvido na área de imagem e ou neurocirurgia, independente de sua formação médica. A busca até o modelo final adequado levou em consideração o poder de interação da plataforma com o profissional não especializado em computação – no que a autora pode contribuir, dado sua formação em biomedicina, e não em área de ciências exatas.

No entanto, para a fundamentação do projeto e seu uso na prática clínica, percebeu-se que a presença de um profissional da área de bioinformática, com conhecimentos em programação, pode complementar positivamente o trabalho da equipe de área médica, agregando valor as técnicas estudadas.

E possível a incorporação do modelo sugerido no trabalho em hospitais que possuam aparelhos de RM e TC com resolução suficiente (não necessariamente idênticos aos utilizados neste trabalho), uma rede de transferência de imagens e uma estação de trabalho conjugada. A aquisição do sistema operacional Macintosh (Apple, EUA) permitiu que a análise dos dados fosse realizada de forma rápida e eficiente graças a sua maior capacidade de processamento e por ser a única plataforma que possibilita a instalação do programa Osirix. As imagens nele geradas apresentaram alta qualidade devido a sua plataforma gráfica ser superior a de outros equipamentos similares.

Ainda, a incorporação de várias ferramentas para obter um resultado, ainda que isto esteja otimizado, não é a forma mais útil para uso na rotina clínica. Acreditamos que a evolução deste sistema para utilização neste contexto, caminha para criação de um programa único com todas as ferramentas necessárias para transformadas, fusão, mensuração dos pontos

e processamento em 3D. A interface deste programa também precisaria seguir a condição de uso, ou seja, contexto de usuários da área médica, sem expertise em informática.

6.6. Aplicações práticas

A aplicação deste sistema visa aprimorar o planejamento cirúrgico e craniotomias, através de informações das características anatômicas daquele individuo. Sua implementação mostrou-se viável para extensão à outras instituições, pois utiliza softwares de acesso gratuito, e instrumentação computacional compatível a centros médicos com estrutura para neurocirurgia. As imagens usadas para este propósito podem também ser adquiridas em outros centros, e transferidas para a estação de trabalho no formato DICOM, desde que respeitados parâmetros de alta resolução em TC e RM.

A RMf pode ser realizada utilizando paradigmas específicos para estudo de uma área cerebral alvo, como aquelas adjacentes a lesão. O método desenvolvido neste trabalho prioriza o estudo individualizado, considerando que as características anatômicas e funcionais possuem grande variabilidade inter-sujeitos. Por isso a opção de não utilizar plataformas de grupo (*templates* como Talairach) para a colocação dos dados de análise funcional e sim a imagem estrutural do próprio sujeito.

6.7. Limitações deste trabalho

Foi observado que a população de indivíduos submetidos a TC no serviço onde o estudo foi desenvolvido é composta principalmente por crianças e idosos com idade superior a 70 anos, tanto na rotina clínico-cirúrgica quanto no serviço de emergência do hospital, também incluído na busca de voluntários. Certamente as medidas obtidas serão influenciadas pelas dimensões globais do crânio e encéfalo. A análise de amostra mais representativa da população, e também aumento do numero de participantes (fora da proposta atual) podem mostrar valores diferentes da nossa pesquisa.

O hospital também apresenta grande população que realiza controles pós-operatórios de neurocirurgias e os acompanhamentos necessários após este procedimento por via da TC. Com isso, muitos exames triados para este estudo apresentavam artefatos metálicos e/ou de

manipulação cirúrgica intensa. Essa apresentação do SNC atrapalha os dados de RMf, muito sensível a esses aspectos, sendo critérios de exclusão deste trabalho.

Esses dois aspectos foram impactantes no número final de voluntários submetidos a RMf até o término desta dissertação. Contudo, a não exposição de sujeitos a radiação para fins de pesquisa foi o critério respeitado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IIEP Albert Einstein. Este projeto continuará até o final de 2010 e o aumento do número de exames de TC no departamento deve colaborar com a obtenção de maior número de voluntários.

Ha ainda a limitação no aspecto de utilização de três softwares diferentes, conforme já comentado, para a realização do fluxo desta proposta. A idéia de que todo o processo seja integrado em apenas uma plataforma permanece como um objetivo a ser alcançado em etapas futuras.

A presença de um profissional da área de bioinformática nesta etapa é fundamental. Este indivíduo poderá se beneficiar e somar informações aos conhecimentos até aqui adquiridos, e o trabalho conjunto com os profissionais das áreas de imagem e neurocirurgia, pode levar ao desenvolvimento de um software próprio, com as bases e necessidades discutidas neste trabalho.

6.8. Perspectivas futuras

A continuidade deste trabalho se dará pelo ano de 2010, apoiado pelo Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. A proposta é viabilizar o processo dentro da rotina de um hospital de grande porte, integrando a expertise alcançada com as necessidades dos neurocirurgiões. O objetivo final é tornar factível o método, tornando-o uma ferramenta de aplicação pré-cirúrgica, adaptando-o segundo as diferentes práticas adotadas por neurocirurgiões, indo além da demonstração de pontos-chave, mas também podendo empregar pontos fiduciais externos e se integrar a sistemas de neuronavegação já em atividade local.

Para isso é importante salientar a presença de profissionais que assegurem a confiabilidade dos processos. Desde a adequada aquisição de dados de imagem, tanto em relação a posicionamento e protocolo no intuito de evitar artefatos , quanto na otimização da RMf para aquele individuo, na avaliação do caso para o emprego do método com real valor para o paciente, e a aplicação do paradigma correto para a área cerebral indagada.

Assim a perspectiva futura trata da fundamentação do processo como ferramenta virtual do planejamento neurocirúrgico.

7. CONCLUSÕES

- Avaliamos diferentes métodos para fusão de imagem e determinamos um fluxo de processos computacionais que permitiram mensurar a congruência espacial entre as técnicas de TC, RM e RMf. Não encontramos a solução pretendida em uma implementação isolada de algortimo computacional. Estabelecemos uma rotina de processos utilizando algoritmos implementados em softwares de domínio público;
- A média das distâncias entre os pontos-chave na relação crânio-cérebro foi de 25,5 ±6,1mm. Este valor é maior que o descrito por Ribas em 2005. Porém ao levarmos em consideração espessura da tábua óssea e espaço subaracnóide este valor se encaixa dentro do erro referido pelo autor;
- A média das distâncias entre os pontos-chave na relação crânio-função foi de 50,1±17mm na relação encéfalo – função foi de 36,5±21mm. A distância média da função motora aos pontos foi menor que a da função somatosensitiva. Concluímos que há indícios para suspeitar que a variabilidade funcional interindividual pode ser maior que a anatômica em relação aos ponto-chave estudados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amaro Jr. E, Barker GJ. Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and Cognition* 2006;60:220–232

Amaro JR E, Pires PP, Carmignani M, Radvany J, Handfas BW, Felix MM, et al. Controle de qualidade para ressonância magnética funcional: efeitos da variação circadiana ao longo de 6 meses. In: XXXII Congresso Brasileiro de Radiologia, 2003, Recife. Radiologia Brasileira, 2003. v. 36. p. 36-36.

Amaro Jr E, Yamashita H. Aspectos básicos de tomografia computadorizada e ressonância magnética. Rev Bras Psiquiatr 2001;23(Supl I):2-3

Amaro Jr. E. Método para minimizar o efeito do ruído acústico na aquisição de imagens por ressonância magnética funcional relacionada a eventos auditivos. Tese [Pós-doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000.

Amunts K, Weiss PH, Mohlberg H, Pieprhoff P , Eickhoff S, et all. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space – The roles of Brodmann areas 44 and 45.*NeuroImage* 2004;22: 42-56

Arantes PR, Cardoso EF, Barreiros MA, Teixeira MJ, Gonçalves MR, et al. Perfoming functional MRI in patients with Parkinson´s Disease treated with Deep Brain Stimulation. *Mov Disord*.2006; 21(8): 1154-62

Arantes PR. Imagens de ressonância magnética funcional em pacientes com doença de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda. Tese [Doutorado]—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Radiologia . São Paulo, 2005.

Archip N**,** Clatz O, Whalen S, Kacher D, Fedorov A, Kot A, et al. Non-rigid alignment of pre-operative MRI, fMRI, and DT-MRI with intra-operative MRI for enhanced visualization and navigation in image-guided neurosurgery. *NeuroImage* 2007;35: 609–624.

Baciu M, Le Bas JF, Segebarth C, Benabid AL. Presurgical fMRI evaluation of cerebral reorganization and motor deficit in patients with tumors and vascular malformations. *Eur J Radiol* 2003;46(2):139-46.

Bandettini PA, Ungerleider LG. From neurons to BOLD: new connections. *Nature Neuroscience* 2001; 4(9): 864-866.

Bouza AL. Desenvolvimento de uma técnica para fusão de imagens como complemento ao planejamento cirúrgico em condições estereotáxicas. Tese [mestrado]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo- UNIFESP/ Escola Paulista de Medicina – EPM; 1999.

Brammer MJ, Bullmore ET, Simmons A, Williams SC Woodruff PW Rabe-Hesketh S. Generic brain activation mapping in functional magnetic resonance imaging: a nonparametric approach. *Magn Reson.Imaging* 1997; 15 (7):763-770.

Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in human brain. *Nature Reviews Neuroscience* 2002; 3: 243-249.

Broca P. Surla topographie crânie-cerébrale ou sur lês rapports anatomiques du crâine et du cerveau. *Rev d'Anthrop*. 1876;5:193-248

Brodmann K. Vergleichende lokalisationslehre der grosshirnrinde in ihren prinzipien dargestellt auf grund des zellenbaues. Ed.Leipzig: Barth;1909.

Buchel C, Holmes AP, Rees G, Friston KJ. Characterizing stimulus-response functions using nonlinear regressors in parametric fMRI experiments. *Neuroimage* 1998;8(2):140-8.

Carpentier A, Pugh KR, Westerveld M, Studholme C, Skrinjar O, Thompson JL, et al. Functional MRI of language processing: dependence on input modality and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2001;42(10):1241-54.

Carriero A, Inglese E, Loi G, Krengli M. Image fusion: a new diagnostic and therapeutic tool. *Radiol.Med* 2005;109:297-307

Dangelo, JG; Fattini, CA. Anatomia humana sistêmica e segmentar. 2ª. ed. São Paulo:Atheneu,2004

Demonet JF, Thierry G. Language and brain: what is up? What is coming up? *J Clin Exp Neuropsychol* 2001;23(1):49-73.

Dymarkowski S, Sunaert S, Van Oostende S, Van Hecke P, Wilms G, Demaerel P, et al. Functional MRI of the brain: localisation of eloquent cortex in focal brain lesion therapy. *Eur Radiol* 1998;8(9):1573-80.

Fernandez G, Specht K, Weis S, Tendolkar I, Reuber M, Fell J, et al. Intrasubject reproducibility of presurgical language lateralization and mapping using fMRI. *Neurology* 2003;60(6):969-75

Fishman EK, Ney DR, Heath DG, Corl FM, Horton KM, Johnson PT. Volume rendering versus maximum intensity projection in CT angiography: what works best, when, and why. *RadioGraphics* 2006;26:905-922.

Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson RN, Dale AM. Stochastic designs in event-related fMRI. Neuroimage 1999;10(5):607-19.

Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson RN, Dale AM. Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage* 1999;10(5):607-19.

Gattass R, Moll J, Magalhães PP, Farias M F, Ventura P, Feitosa PH. O pensamento**:** mapeamento de imagens por ressonância magnética nuclear funcional. Cérebro & Mente. Campinas. 2000. Disponível em: http://www.cerebromente.org.br/n10/mente/pensamento1.htm

Geyer S, Ledberg A, Schleicher A, Kinomura S, Schormann T, Bürgel U, et al. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 1996; **382**(6594): 805-7.

Gerschlager W, Lalouschek W, Lehrner J, Baumgartner C, Lindinger G, Lang W. Language-related hemispheric asymmetry in healthy subjects and patients with temporal lobe epilepsy as studied by event-related brain potentials and intracarotid amobarbital test. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108(3):274-82.

Grefkes C, Geyer S, Schormann T, Roland P, Zilles K. Human somatosensory area 2: observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *Neuroimage* 2001; **14**(3): 617-31.

Gusmão S, Ribas GC, Silveira RL, Tazinaffo U. Localização dos sulcos e giros da face súpero-lateral do cérebro na tomografia computadorizada e na ressonância magnética. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2001;59(1):65-70.

Gustarda S, Fadilic J, Williams EJ, Halla LD, Carpenterb TA, Brettd M, et al. Effect of slice orientation on reproducibility of fMRI motor activation at 3 Tesla. *Magnetic Resonance Imaging* 2001;19:1323–1331

Hertz-Pannier L, Chiron C, Vera P, Van de Morteele PF, Kaminska A, Bourgeois M, et al. Functional imaging in the work-up of childhood epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2001;17(4-5):223-8.

Hirsch J, Ruge MI, Kim KH, Correa DD, Victor JD, Relkin NR, et al. An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery* 2000;47(3):711-21; discussion 721-2.

Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Wolko J, Maldjian JA, Kalnin AJ. The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *Am J Neuroradiol AJNR* 2000;21:1415–1422.

Jenkinson M, Smith SM. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med. Image Anal.* 2001;5(2):143-156.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel T. The nervous system; An introduction to movement. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel T. Essentials of neural science and behaviour. EUA: Appleton & Lange, 1995:71-80;485-551

Kazner E, Wende S,Greumme T, Stochdorph O, Felix R, Claussen C. Computed tomography and magnetic resonancetomography of intracranial tumors. 2.ed. Berlim: Springer-Verlag; 1989. 15-25.

Krings T, Coenen VA, Axer H, Möller-Hartmann W, Mayfrank L, Weidemann J, et al. Three-Dimensional visualization of motor and pyramidal tracts employing functional and diffusion weighted MRI: methods, applications and limitations. *Klin Neuroradiol* 2001;3:105–21

Krings T, Reul J, Spetzeger U, Klusmann A, Roessler F, Gilsbach JM, et al. Functional magnetic resonance mapping of sensory motor cortex for image guided neurosurgical interventional. *Acta Neurochir* (Austria)1998; 140:215-22

Krishnan R, Raabe A, Hattingen E, Szelenyi A, Yahya H, Hermann E, et al. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion–to-motor cortex distance and outcome. Congress of Neurological Surgeons 2004:55(4) 904-915

Le Bihan D, Jezzard P, Haxby J, Sadato N, Rueckert L, Mattay V. Functional magnetic resonance imaging of the brain. Ann Intern Med 1995;122(4):296-303.

Lent, Roberto. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. São Paulo: Atheneu, 2001.

Liu WC, Feldman SC, Schulder M, Kalnin AJ, Holodny AI, Zimmerman A, et al. The effect of tumour type and distance on activation in the motor cortex. *Neurorradiology* 2005;47: 813-819

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oelterman A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412: 150-157

Loring DW, Meador KJ, Allison JD, Pillai JJ, Lavin T, Lee GP, et al. Now you see it, now you don't: statistical and methodological considerations in fMRI. *Epilepsy Behav* 2002;3(6):539-547.

Lynnerup N, Astrup JG, Sejrsen B. Thickness of the human cranial diploe in relation to age, sex and general body build. *Head Face Med.* 2005 1:13.

Martin MG. Base normativa da atividade cerebral decorrente de tarefas sensitivo-motoras e de linguagem em ressonância magnética funcional. Tese [doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.

Matsuo K, Glahn DC, Peluso MAM, Hatch JP, Monkul ES, Najt P, Sanches M, Zamarripa F, Li J, Lancaster JL, Fox PT, Gao J-H, Soares JC. Prefrontal hyperactivation during working memory task in untreated individuals with major depressive disorder. *Molecular Psychiatry* 2007;12:158-166.

Matthews PM, Honey GD, Bullmore ET. Applications of fMRI in translational medicine and clínical practice. *Nature Reviews Neuroscience* 2006;7:732-744

Maudgil DD, Free SL, Sisodiya SM, Lemieux L, Woermann FG, Fish DR, Shorvon SD.Identifying homologous anatomical landmarks on reconstructed magnetic resonance images of the human cerebral cortical surface. *J.Anat.*1998; 193:559-571

Moonen C e Bandettini PA. Functional MRR. Ed. Germany:Springer; 2000

Morosan P, Rademacher J, Schleicher A, Amunts K, Schormann T, Zilles K. Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage* 2001; 13(4): 684-701.

Mueller WM, Yetkin FZ, Hammeke TA, Morris GL, Swanson SJ, Reichert K, et al. Functional magnetic resonance imaging mapping of the motor cortex in patients with cerebral tumors. *The Congress of Neurological Surgeons* in *Neurosurgery online* 1996; 39(3): 515-521

Naidich TP, Hof PR, Yousry TA e Yousry I. The motor cortex: anatomic substrates of function. Neuroimaging Clin N Am. 2001;11(2):171-93,vii-viii

Ogawa S, Lee MT, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxigenation. *Proc.Natl.Acd.Sci.*(EUA)1990;87: 9868-9872.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburg Inventory. *Neuropsychologia* 1971; **9**: 97-113.

Pace D, Hata N. Image Guided Therapy in Slicer3: Planning for Image Guided Neurosurgery. NCIGT-SNR Tutorial. 2008. Disponível em: [http://www.slicer.org/publications/item/view/1608].

Pappas IP, Styner M, Malik P, Remonda L, Caversacio M. Automatic method to assess local CT-MR imaging registration accuracy on images of the head. *Am J Neuroradiol AJNR* 2005;26:137-144

Penfield W e Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studies by eletrical stimulation. Brain. 1938;15:389-443

Pirotte B, Neugroschl C, Metens T, Wikler D, Denolin V, Voordecker P, et al. Comparison of functional MR imaging guidance to electrical cortical mapping for targeting selective motor cortex areas in neuropathic pain: a study based on intraoperative stereotactic navigation. *Am J Neuroradiol AJNR.* 2005;26:2256–2266.

Poliakov AV, Hinshaw KP, Rosse C, Brinkley JF. Integration and visualization of multimodality brain data for language mapping. *Proc AMIA Symp* 1999:349-53

Ribas GC. Microanatomia cirúrgica dos pontos-chave dos sulcos e giros cerebrais. Tese [livre-docência]—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Cirurgia. Disciplina de Topografia Estrutural Humana. São Paulo, 2005.

Ribas GC, Yasuda A, Ribas EC, Nishikuni K, Rodrigues AJ Jr. Surgical anatomy of microneurosurgical sulcal key points. *Neurosurgery*. 2006;59(4 Suppl 2)

Roessler K, Donat M, Lanzenberger R, Novak K, Geissler A, Gartus A, et al. Evaluation of preoperative high magnetic field motor functional MRI (3 Tesla) in glioma patients by navigated electrocortical stimulation and postoperative outcome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005;76:1152-1157 .

Rousset A, Spadola L, Pysher L, Ratib O. Navigating the fifth dimension: innovative interface for multidimensional multimodality image navigation. *RadioGraphics* 2006; 26:299–308

Rousset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging.* 2004;17(3):205-216.

Rutten GJ, Ramsey N, Noordmans HJ, Willems P, Rijen P, Sprenkel JW, et al. Toward functional neuronavigation: implementation of functional magnetic resonance imaging data in a surgical guidance system for intraoperative identification of motor and language cortices: Technical note and illustrative case. *Neurosurg Focus* 2003;15 (1): 1-6.

Sato JR. Modelo autoregressivo vetorial com coeficientes variantes no tempo e aplicações em RMf. Tese [doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2007.

Shekhar R, Zagrodsky V, Castro-Pareja C, Walimbe V, Jagadeesh JM. High-speed registration of three- and four-dimensional medical images by using voxel similarity. *RadioGraphics* 2003;23:1673-1681

Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping* 2002;17(3):143-155

Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy R, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage* 2004;23(S1):208-219.

Spreer J, Quiske A, Altenmuller DM, Arnold S, Schulze-Bonhage A, Steinhoff BJ, et al. Unsuspected atypical hemispheric dominance for language as determined by fMRI. *Epilepsia* 2001;42(7):957-9.

Talairach J, Tournoux P, Musolino A .Anatomical Stereotaxic Studies of the Frontal-Lobe in the Management of the Epilepsies. *Epilepsia* 1988;29 (2):205.

Townsend DW. Dual-modality imaging: combining anatomy and function. *J Nucl Med.* 2008;49(6):938-55.

Ueda T, Mori K, Minami M, Motoori K, Ito H. Trends in oncological CT imaging: clínical application of multidetector-row CT and 3D-CT imaging. *Int J Clin Oncol* 2006;11:268–277

Vincent DJ, Bloomer CJ, Hinson VK, Bergmann KJ. The range of motor activation in the normal human cortex using Bold fMRI. *Brain Topography* 2006;18(4): 273-280.

Vlieger EJ, Majoie CB, Leenstra S, Heeten GJ. Functional magnetic resonance imaging for neurosurgical planning in neurooncology. *Eur Radiol* 2004; 14:1143-1153

Waxman SG. Clínical neuroanatomy. 25.ed. New York: McGraw 2003.p 137-149; 189-207.

Westbrook C, Kaut C. Ressonância magnética prática. Trad. Mundim FD. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. 242p.

Winkler D, Strauss G, Lindner D, Richter A, Gogidalis MH, Cramon I, et al. the importance of Functional Magnetic Resonance Imaging in Neurosurgical Treatment of Tumors in the Central Region. *Klin. Neuroradiol* 2005; 15:182-9

Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage* 2009;45:S173-186.

Zuardi AW, Karniol IG. Estudo transcultural de uma escala de auto-avaliação para estados subjetivos. *J Bras Psiq* 1981;31:403-406.

ANEXOS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – v. 1 28/09/2007 :

"Relação dos pontos-chave cirúrgicos no crânio com áreas eloqüentes detectadas por ressonância magnética funcional"

Esta pesquisa baseia-se na possibilidade de correlacionar a anatomia do cérebro com a função que é realizada por determinada região dele, através de pontos de ativação vistos pela ressonância magnética funcional. Estas informações podem ajudar a melhorar e facilitar o planejamento de neurocirurgias.

Você responderá a alguns questionários, e no dia do exame ficará no interior do aparelho de ressonância magnética, que é semelhante a um pequeno túnel. Durante todo o procedimento você será observado (a) pela equipe. Poderá se comunicar através de um microfone e ouvir o médico através de um fone de ouvido (que também serve para reduzir o ruído produzido pelo aparelho). Algumas pessoas não se sentem à vontade quando entram no aparelho de ressonância magnética, já que é um lugar fechado. Caso você decida, poderá ser retirado do aparelho a qualquer momento.

As imagens da Tomografia que você já realizou a pedido médico também serão utilizadas para esta pesquisa.

A qualquer momento desta pesquisa você poderá contactar o pesquisador nos números abaixo, para esclarecimentos sobre o curso da pesquisa.

A qualquer momento você poderá se recusar a participar ou retirar seu consentimento, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado neste Hospital.

As informações que possam identificá-lo serão retiradas, e codificadas de maneira a assegurar a garantia do sigilo e privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos nesta pesquisa.

Não haverá despesas na sua participação, portanto não estão previstos ressarcimentos (item IV da res. 196/96).

Apesar do exame não ter fins diagnósticos (ele não é completo para isto), às vezes mostra alterações inesperadas em pessoa sadia. Se isto ocorrer, será discutido com o (a) Sr.(a), e você receberá as orientações necessárias conforme o achado.

Em caso de dúvida relacionada a esta pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Liana Guerra S. da Rocha pelo telefone 3747-1366.

Lí e estou de acordo com os termos acima,

São Paulo, ____ de _____ de 200_

Nome: _____

Assinatura: _____

ANEXO A: V A M S

Nome: ..... Horário: .... horas .... min. Data: ..../..../.....

INSTRUÇÕES: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo e marque cada linha com um traço vertical no ponto que melhor descreve seus sentimentos. O centro de cada linha indica como você habitualmente se encontra e as extremidades indicam o máximo de cada condição.

LERTA	_____	SONOLENTO
ALMO	_____	AGITADO
ORTE	_____	FRACO
ONFUSO	_____	COM IDÉIAS CLARAS
GIL	_____	DESAJEITADO
PÁTICO	_____	DINÂMICO
ATISFEITO	_____	INSATISFEITO
REOCUPADO	_____	TRANQUILO
ACIOCÍNIO IFÍCIL	_____	PERSPICAZ
ENSO	_____	RELAXADO
TENTO	_____	DISTRAÍDO
NCAPAZ	_____	CAPAZ
LEGRE	_____	TRISTE
OSTIL	_____	AMISTOSO
NTERESSADO	_____	DESINTERESSADO
ETRAÍDO	_____	SOCIÁVEL

ANEXO B: CLASSIFICAÇÃO SÓCIO ECONÔMICA

NOME:_____

CLASSIFICAÇÃO SÓCIO ECONÔMICA

a) Instrução do Participante (você)

( ) analfabeto/primário completo
( ) primário completo/ginasial incompleto
( ) ginasial completo/colegial incompleto
( ) colegial completo/superior incompleto
( ) superior completo

Instrução do chefe da família

( ) analfabeto/primário completo
( ) primário completo/ginasial incompleto
( ) ginasial completo/colegial incompleto
( ) colegial completo/superior incompleto
( ) superior completo

b) Itens de conforto familiar – critério ABA

Ítens de posse	**Não tem**	**Quantidade possuída**					
	0	1	2	3	4	5	6 e +
televisor							
Rádio (excluindo o do carro)							
banheiro							
automóvel							
empregada mensalista							
aspirador de pó							
máquina de lavar roupa							

c) Itens de conforto Familiar – critério ABIPENE

Ítens de posse	**Não tem**	**Quantidade possuída**					
	0	1	2	3	4	5	6 e +
automóvel							
televisor em cores							
Rádio (excluindo o do carro)							
banheiro							
empregada mensalista							
aspirador de pó							
máquina de lavar roupa							
Vídeo cassete / DVD							
geladeira comum ou c/ freezer							

ANEXO C:

O(A) SR(A). PODE

RIA, POR FAVOR, RESPONDER ÀS SEGUINTES PERGUNTAS A RESPEITO DE SUA SAÚDE:

1. Tem dores de cabeça freqüentes?..... SIM □ NÃO □
2. Tem falta de apetite?..... SIM □ NÃO □
3. Dorme mal?..... SIM □ NÃO □
4. Assusta-se com facilidade?..... SIM □ NÃO □
5. Tem tremores na mão?..... SIM □ NÃO □
6. Sente-se nervoso(a), tenso(a) ou preocupado(a)?..... SIM □ NÃO □
7. Tem má digestão?..... SIM □ NÃO □
8. Tem dificuldade de pensar com clareza?..... SIM □ NÃO □
9. Tem se sentido triste ultimamente?..... SIM □ NÃO □
10. Tem chorado mais do que de costume?..... SIM □ NÃO □
11. Encontra dificuldades para realizar com satisfação as suas atividades diárias?..... SIM □ NÃO □
12. Tem dificuldades para tomar decisões?..... SIM □ NÃO □
13. Tem dificuldades no serviço (seu trabalho é penoso, lhe causa sofrimento)?..... SIM □ NÃO □
14. É incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida?..... SIM □ NÃO □
15. Tem perdido o interesse pelas coisas?..... SIM □ NÃO □
16. Você se sente uma pessoa inútil, sem préstimo?..... SIM □ NÃO □
17. Tem tido a idéia de acabar coma vida?..... SIM □ NÃO □
18. Sente-se cansado(a) o tempo todo?..... SIM □ NÃO □
19. Tem sensações desagradáveis no estômago?..... SIM □ NÃO □
20. Você se cansa com facilidade?..... SIM □ NÃO □

ANEXO D
Questionário de Lateralidade – V. 1.0 – HIAE

Nome:_____
Data de nascimento: ___/___/___ Sexo:_____

Indique a preferência do uso das mãos nas seguintes atividades, colocando + na coluna apropriada. Quando a preferência for importante a ponto de você utilizar a **outra mão se somente for forçado, assinale ++**. Se não houver preferência por qualquer uma das mãos, assinale + nas duas colunas.

Algumas atividades requerem as duas mãos, neste caso, a questão é em relação à parte da atividade explicitada entre parênteses.

Tente responder todas as questões e somente deixe em branco caso você não tenha absolutamente nenhuma experiência com o objeto da tarefa descrita.

		Direita	Esquerda
1	Escrever		
2	Desenhar		
3	Arremessar		
4	Tesoura		
5	Escova de dente		
6	Faca (sem garfo)		
7	Colher/garfo		
8	Vassoura		
9	Acender um fósforo		
10	Abrir uma caixa (tampa)		
i	Qual o pé você usa para chutar ?		
ii	Qual o olho você usa, se forçado a usar somente um ?		

I.L.		Decil	

ANEXO E

INVENTÁRIO PARA DEPRESSÃO DE BECK

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor leia cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreva como você se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo ao lado da afirmativa que tiver selecionado.
Se várias afirmativas no grupo parecem aplicar-se igualmente bem, circule cada uma delas. Certifique-se de ter lido todas as afirmativas antes de fazer sua escolha.

---

1)
0 Não me sinto triste.
1 Sinto-me triste.
2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso.
3 Estou tão triste e infeliz que não posso agüentar.

---

2)
0 Não estou particularmente desencorajado quanto ao futuro.
1 Sinto-me desencorajado quanto ao futuro.
2 Sinto que não tenho nada por que esperar.
3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.

---

3)
0 Não me sinto fracassado.
1 Sinto que falhei mais do que o indivíduo médio.
2 Quando olho para trás em minha vida, tudo que vejo é uma porção de fracassos.
3 Sinto que sou um fracasso completo como pessoa.

---

4)
0 Obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer.
1 Não gosto das coisas da maneira como costumava gostar.
2 Não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma.
3 Estou insatisfeito ou entediado o tempo todo.

---

5)
0 Não me sinto particularmente culpado.
1 Sinto-me culpado boa parte do tempo.
2 Sinto-me muito culpado a maior parte do tempo.
3 Sinto-me culpado o tempo todo.

---

6)
0 Não sinto que esteja sendo punido.
1 Sinto que posso ser punido.
2 Sinto que estou sendo punido.

---

7)
0 Não me sinto desapontado comigo mesmo.
1 Sinto-me desapontado comigo mesmo.
2 Sinto-me aborrecido comigo mesmo.
3 Eu me odeio.

---

8)
0 Não sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.
1 Critico minhas fraquezas ou erros.
2 Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas
3 Culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem.

9)
0 Não tenho nenhum pensamento a respeito de matar.
1 Tenho pensamentos sobre me matar mas não os levaria adiante.
2 Gostaria de matar.
3 Eu me mataria se tivesse uma oportunidade.

L0)
0 Não costumo chorar mais que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava fazer.
2 Atualmente choro o tempo todo.
3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.

ll)
0 Não me irrito mais agora que em qualquer outra época.
1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Atualmente sinto-me irritado todo tempo.
3 Absolutamente não me irrito com as coisas que costumavam irritar-me.

12)
0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
1 Interesso-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

L3)
0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em qualquer outra época.
1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões mais do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisões.

L4)
0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 Sinto mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Considero-me feio.

L5)
0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2 Tenho que me forçar muito até fazer qualquer coisa.
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

L6)
0 Durmo tão bem quanto de hábito.
1 Não durmo tão bem quanto costumava.
2 Acordo l ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade de voltar a dormir.

L7)
0 Não fico mais cansado que o hábito.
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

L8)
0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.

L9) 0 Não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente.
1 Perdi mais de 2,5 Kg.
2 Perdi mais de 5,o Kg
3 Perdi mais de 7,5

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos ( ) Sim ( ) Não.

20) 0 Não me preocupo mais de hábito com minha saúde.
1 Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições no estômago ou prisões de ventre.
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais que isso.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21) 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.
2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3 Perdi completamente o interesse por sexo.

TOTAL: _____

ANEXO F

Questionário de Avaliação do Experimento

1) O (A) Sr.(a) sentíu alguma dor relacionada à posição do exame ?

2) O (A) Sr. (a), caso necessário, voltaria para fazer este exame ?

3) O (A) Sr. (a) poderia repetir três das palavras que disse durante uma das etapas deste exame ?

4) O (A) Sr. (a) gostaria de perguntar algo sobre o exame ?

5) Dê uma nota de 0 (ruim) a 10 (excelente) para a sua impressão deste exame: