

C I Ê N C I A A B E R T A

Teias Matemáticas

Frentes na Ciência e na Sociedade

M. PAULA SERRA DE OLIVEIRA

Coordenadora

gradiva • Imprensa da Universidade de Coimbra

(Página deixada propositadamente em branco)

MARIA PAULA SERRA DE OLIVEIRA

Coordenadora

TEIAS MATEMÁTICAS

Frentes na Ciência e na Sociedade



gradiva



Imprensa da Universidade de Coimbra

© *Gradiva – Publicações, L.da / Imprensa da Universidade de Coimbra, 2004*
Coordenação editorial: *Maria Paula Serra de Oliveira*

Tradução: *Artur Soares Alves*

Carlota Isabel Leitão Pires Simões

Francisco José Craveiro de Carvalho

João Filipe Cortez Rodrigues Queiró

José Miguel Dordio Martinho de Almeida Urbano

Lia Sandra dos Santos

Mário da Silva Rosa

Paulo Eduardo Aragão Aleixo Neves de Oliveira

Revisão do texto: *Isabel Pedrome*

Capa: *António Barros* [Imprensa da Universidade, Coimbra], com imagem de *E. M. de Melo e Castro*, “Fract 010 explod MC”, Dezembro de 2003

[Fractal original gerado no Fractint com tratamento no Photoshop 7.0]

Infografia: *Estúdios Estimulus* [design]

Paginação: *António Resende e Victor Hugo Fernandes*

Impressão e acabamento: *G.C. – Gráfica de Coimbra, L.da*

Reservados os direitos para Portugal por:

Gradiva – Publicações, L.da e Imprensa da Universidade de Coimbra

Gradiva – Publicações, L.da

Rua Almeida e Sousa, 21, r/c, esq. • 1399-041 Lisboa

Telefs. 21 397 40 67/8 • 21 397 13 57 • 21 395 34 70

Fax 21 395 34 71 • Email: gradiva@ip.pt

URL: <http://www.gradiva.pt>

Imprensa da Universidade de Coimbra

Rua Antero de Quental, 195 • 3000-033 Coimbra

Telefs. 351 239 85 31 10

Fax 351 239 85 31 19 • e-mail: fjrpress@ci.uc.pt

URL: <http://www.imp.uc.pt>

ISBN: 972-662-970-5

1.ª edição: Maio de 2004

Depósito legal n.º 210431/04

OBRA PUBLICADA COM O PATROCÍNIO DE:
CENTRO DE MATEMÁTICA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

FCT Fundação para a Ciência e a Tecnologia

MINISTÉRIO DA CIÊNCIA E DO ENSINO SUPERIOR

Portugal

A matemática e a compreensão da medicina

O envolvimento das ciências exactas na evolução da ciência médica tem sido um processo lento mas irreversível. Nas últimas décadas, as ciências biomédicas progrediram, em grande medida, graças à forte contribuição da física, da matemática, da informática e da engenharia. Num número considerável de áreas da medicina, são reconhecidos os esforços no sentido de associar conteúdo científico e precisão matemática às novas abordagens dos mecanismos fisiológicos, ao desenvolvimento e avaliação das novas técnicas de diagnóstico e à optimização das metodologias instaladas. Por outro lado, em contextos restritos, os métodos matemáticos são utilizados, desde há muito, na biologia e na medicina. Certas relações entre a biologia e a matemática são até tradicionais, nomeadamente na genética, na epidemiologia e na investigação do crescimento das populações. Se existem ainda dúvidas em considerar a matemática biológica como uma ciência autónoma, já não restam dúvidas de que a genética matemática é, desde há muito tempo, uma disciplina estabelecida.

Além disso, actualmente, a forte contribuição da estatística e de diversos métodos matemáticos de processamento de dados é uma constante em áreas específicas da medicina e da biologia.

Existem ramos, tais como a medicina nuclear e especializações da imagiologia como a ressonância magnética, que, pela sua própria natureza, envolveram desde o início fortes componentes matemáticas, físicas e

tecnológicas e cujo progresso tem dependido de forma considerável de um conhecimento altamente especializado nestes campos.

Conceitos físicos e métodos matemáticos, que na maioria das outras áreas da medicina são utilizados apenas em investigação e desenvolvimento, têm sido, na prática, ferramentas de rotina em medicina nuclear. Por exemplo, a determinação de espaços de distribuição, os ajustamentos lineares e não-lineares, as abordagens de modelos estocásticos, as aproximações polinomiais e a análise compartimental. Podemos provavelmente afirmar que, no que se refere à utilização do método científico em abordagens clínicas, a medicina nuclear está muito mais avançada do que outras áreas da medicina.

Desde a década de 60 o computador tem tido um impacto gradual em praticamente todos os aspectos da medicina e, particularmente, na aplicação dos métodos matemáticos. A utilização corrente de computadores em linha está na base da maior parte dos últimos avanços da medicina. Contudo, o computador tem criado exigências cada vez maiores, não só em medicina como noutras disciplinas com problemas comuns. Para responder a estas exigências, desenvolveram-se novas subespecialidades com uma forte componente matemática e com objectivos bem definidos, tais como o processamento de imagem, a manipulação de dados dinâmicos, o reconhecimento de padrões, a simulação e a visualização 3-D.

A teoria dos sistemas é mais um exemplo das potencialidades dos métodos matemáticos em biomedicina. Esta teoria tem permitido o desenvolvimento de métodos elaborados para abordar eficazmente processos fisiológicos com interesse do ponto de vista do diagnóstico. Em medicina, recorre-se frequentemente a abordagens funcionais com base na teoria dos sistemas, utilizando modelos e análogos como ferramentas de partida.

Por exemplo, em medicina nuclear os modelos permitem-nos prever matematicamente a história, no tempo, das moléculas radioactivas e avaliar a sua concentração, bem como a dos seus metabolitos activos, em vários compartimentos. Num sentido lato, cada metodologia da medicina nuclear é um procedimento da teoria dos sistemas: utiliza-se uma função de entrada para estudar o sistema através de uma resposta induzida. Em medicina nuclear o sistema é um compartimento, ou um conjunto de compartimentos, com propriedades metabólicas específicas. A função de entrada está intimamente relacionada com os radiofármacos utilizados e a resposta detectada depende do transporte e do destino biológico do traçador utilizado.

A medicina nuclear tem progredido devido aos avanços registados em cada uma das fases deste processo: melhoria nas funções de entrada devido à introdução de novos radiofármacos, actualizações da tecnologia e fiabilidade dos detectores, avanços na capacidade de modelação dos processos metabólicos sofridos pelos produtos aplicados à entrada dos sistemas e, finalmente, aumento da capacidade de extracção e processamento de informação a partir dos resultados. Um compartimento é um espaço de distribuição teórica de uma espécie molecular tal como é dado pelo método de diluição, utilizando um traçador. Pode significar qualquer coisa anatomicamente bem definida, como o plasma, ou uma distribuição teórica do volume fisiológico sem limites materiais.

Existem muitos compartimentos nos organismos vivos, quer fisicamente identificáveis quer só teoricamente definíveis. De facto, um organismo pode, fundamentalmente, ser considerado um conjunto de compartimentos interrelacionados de forma dinâmica. Ocorre uma troca contínua de matéria e energia entre estes compartimentos e também com o ambiente. Estas trocas são os processos físico-químicos relacionados com a absorção, distribuição, síntese, degradação e excreção. A doença é uma alteração de uma ou de algumas destas trocas ou dos seus mecanismos reguladores.

Geralmente, os modelos utilizados em medicina nuclear podem envolver sistemas compartimentais ou não compartimentais e conduzir a sistemas de equações diferenciais ou simplesmente a equações diferenciais ou integrais. As soluções destas equações conduzem a expressões, que deverão reproduzir os dados experimentais e o comportamento do sistema.

A convolução é uma operação importante no contexto dos problemas de entrada-saída dos sistemas. Representa-se pela equação integral (Eq. 1) onde $h(t)$ é um operador que converte um objecto ou uma função de entrada $I(t)$ numa função de saída $R(t)$ mensurável. A sua aplicabilidade baseia-se na suposição de linearidade do sistema em estudo, bem como na invariância do tempo (comportamento constante no tempo) das funções envolvidas.

$$R(t) = \int_0^t h(t - \tau) I(\tau) d\tau \quad (1)$$

A convolução das funções $h(t)$ e $I(t)$ é frequentemente representada sob a forma

$$R(t) = h(t) * I(t) \quad (2)$$

onde o símbolo * significa produto de convolução. Pode ser provado que a ordem das funções na Eq. 2 é intermutável. A função $h(t)$ é a função de resposta do sistema a um impulso, isto é, a resposta do sistema a uma função delta de intensidade unitária, no instante zero, ou, em termos de medicina nuclear, uma injeção muito rápida de actividade unitária no início da experiência.

A convolução pode ser visualizada se decomposermos a função $I(t)$ num número infinito de funções delta deslocadas no eixo dos tempos, tendo como amplitude o valor da função em cada instante e considerando como resultado final a soma das respostas do sistema a todas estas funções delta.

A maioria das situações práticas em medicina nuclear obriga a uma aproximação discreta da convolução. Quando as funções envolvidas são funções amostradas, a convolução integral assume a forma

$$R(k) = \sum_{n=0}^k h(k-n)I(n) \quad (3)$$

onde $R(k)$, $h(k-n)$ e $I(n)$ são os valores amostrados das funções. A Eq. 3 pode também ser escrita em forma matricial como

$$R = I \times H \quad (4)$$

onde I é uma matriz triangular de ordem $(k+1)$, em que a linha $n+1$ consiste em termos $I(n)$, $I(n-1)$, $I(n-2)$, ..., $I(0)$, seguidos de $(k-n)$ zeros. H e R são matrizes coluna com $k+1$ elementos.

Contudo, na maioria dos casos, o problema importante é o inverso da convolução, isto é, pretende-se obter $I(t)$ quando $R(t)$ e $h(t)$ são conhecidos ou pretende-se obter $h(t)$ quando $I(t)$ e $R(t)$ são conhecidos. Nestes casos, é teoricamente possível desconvoír a função integranda, desconhecida, a partir das funções conhecidas e os procedimentos matemáticos necessários designam-se por desconvolução. A desconvolução é, assim, uma operação definida como sendo o inverso da convolução (De Lima J. J. P., 1984, 1995 e 1996).

As aplicações da desconvolução unidimensional e bidimensional são referidas desde a década de 50 em estudos dinâmicos e metabólicos na medicina nuclear, nomeadamente em estudos cardiovasculares, renográficos e gastroenterológicos, bem como nos procedimentos de processamento de imagem, como, por exemplo, nos algoritmos de restauração e de reconstrução de imagem.

A curva de diluição da actividade de um órgão após a injeção do traçador depende do órgão, do respectivo caudal sanguíneo e também da

forma do bolus de traçador aplicado. Em princípio, a desconvolução das curvas actividade/tempo anula os efeitos da forma do bolus mas, em muitas situações práticas, os resultados têm-se mostrado instáveis para uma utilização segura. A desconvolução contínua, após ajuste a funções com expressão analítica conhecida, leva muitas vezes a equações integrais com soluções gerais utilizáveis, mas, na prática, isto só acontece em condições restritas ou em casos muito especiais. Frequentemente, nos processos metabólicos o órgão é modelado como um sistema, a entrada é uma função actividade-tempo, por exemplo, do sangue e a função de resposta a actividade-tempo no próprio órgão (ou função de retenção). Utilizando a desconvolução, a função resíduo pode ser recuperada.

A desconvolução discreta é levada a cabo através da divisão polinomial, da divisão de matrizes, dos algoritmos de transformação rápida de Fourier e dos métodos de minimização numérica (Nimon C. C. *et al.*, 1980). Quando o ruído afecta os dados, os procedimentos de desconvolução são fortemente perturbados. A desconvolução é um processo condicionado para a autodestruição, pois mesmo pequenos erros nos dados obtidos, para as duas funções medidas, podem originar grandes desvios na solução. A perturbação nestas técnicas, causada pelo ruído, pode ser estudada acrescentando conteúdo de ruído conhecido às funções que estão a ser alvo de desconvolução e utilizando estes dados para desenvolver métodos eficientes de filtragem do ruído.

A detecção e a quantificação dos *shunts* intracardiácos da esquerda para a direita é uma aplicação bem sucedida da desconvolução em medicina nuclear (Alderson P. O. *et al.* 1979; Brendel A. J., 1983 e Nimon C. C. *et al.*, 1980). A curva de actividade-tempo da região do pulmão após uma injeção intravenosa de um traçador radioactivo não difusível atinge um pico devido à passagem de actividade proveniente da parte direita do coração. Se houver um *shunt* esquerdo-direito, a curva registará um segundo pico por causa da recirculação anterior originada pelo *shunt*. O tamanho relativo destes picos permite quantificar a dimensão do *shunt*, mas, muitas vezes, tal não é possível directamente, dado que os picos têm uma fracção considerável de sobreposição. Se, na imagem exibida, estiverem desenhadas regiões por cima da veia cava superior e do pulmão e se se obtiverem curvas de actividade-tempo, respectivamente $i(t)$ e $g(t)$, poderemos escrever

$$g(t) = a(t) * i(t) \quad (5)$$

onde $a(t)$ é a função de resíduo para o pulmão ROI (Região de Interesse). A função $a(t)$ é calculada pela desconvolução após filtragem. Isto torna-

-se necessário, pois o ruído estatístico encontra-se presente. A função obtida pela desconvolução assemelha-se à verdadeira função de resíduo e permite uma avaliação mais adequada do caudal da derivação.

Uma situação particularmente favorável para a aplicação directa da desconvolução, pois o ruído é pequeno e os dados são precisos, é a detecção/quantificação dos *shunts* arterio-venosos na circulação pulmonar utilizando microesferas de albumina humana marcadas com ^{99m}Tc . Este estudo pode ser realizado efectuando uma aquisição rápida de primeira passagem em vista posterior (0,5-0,8 s/matriz durante 80 s) em pacientes durante um estudo de rotina de perfusão do pulmão, sem nenhuma aplicação adicional de radiação ao paciente. A curva actividade/tempo na ROI pulmonar para a primeira passagem é obtida a partir da sequência de imagens adquirida. Presume-se que a actividade de colóide, que é transportada através da circulação pulmonar, será retida pelos capilares na primeira passagem e contribuirá com uma função em escada para a curva de actividade/tempo do pulmão, enquanto a actividade que segue pelos *shunts* intrapulmonares fornecerá uma curva de diluição que se inicia nos primeiros instantes. A curva de actividade/tempo de primeira passagem para a área do pulmão, ou seja, a curva de detecção de resíduo é, assim, a sobreposição destas duas curvas. A normalização do resultado para uma injeção instantânea de entrada (função delta) na entrada arterial do pulmão é obtida por desconvolução. As funções que intervêm são a função resíduo e a função de entrada, isto é, a curva actividade/tempo numa ROI na subclávia (ou ventrículo direito), após subtracção do fundo. O alisamento e a correcção do início da função de entrada são geralmente necessários para obter os melhores resultados.

A razão entre o caudal dos *shunts* e o caudal efectivo, ou seja, o caudal colateral pulmonar relativo, é dada por $d = A/(aT)$, onde A é a área subtendida pela curva de diluição, T é o tempo médio de passagem correspondente e a é a amplitude da função em escada, isto é, o valor constante da curva actividade-tempo desconvoluída após a anulação da curva de diluição (De Lima J. J. P., 1995).

A análise de desconvolução tem sido utilizada em diversos estudos clínicos, nomeadamente em estudos sobre a circulação cerebral Britton K. E. *et al.*, (1981), estudos cardíacos (Stritzke P., 1990) e estudos hepáticos (Brown H. P. *et al.*, 1988), mas, aparentemente, os estudos funcionais renais são o domínio onde se realizou a maior parte do trabalho (Britton K. E. *et al.*, 1980).

No nosso departamento (Floyd C. E. *et al.*, 1985) desenvolveu-se um método que descrevemos sucintamente a seguir e que se baseia nas

aplicações das técnicas de desconvolução ao modelo clássico de compartimentos para o estudo quantitativo da função hepática a partir da cintigrafia hepatobiliar utilizando os dados da ^{99m}Tc -mebrofenin.

A ^{99m}Tc -mebrofenin possui uma elevada especificidade para os hepatócitos, com uma cinética a processar-se num curto espaço de tempo, já que a remoção do sangue é eficaz (98%), o metabolismo intra-hepático é rápido e não ocorre captação entérica (Floyd C. E. *et al.*, 1985). Uma hora após a administração intravenosa de ^{99m}Tc -mebrofenin em indivíduos normais, o espaço extravascular retém cerca de 0,6% e a urina menos de 1%.

Consideremos um modelo aberto do sistema hepatobiliar, com três compartimentos, em estado estacionário e sem refluxo (figura 1). Injecta-se uma actividade A_0 de ^{99m}Tc -mebrofenin no compartimento sanguíneo para $t = 0$ com homogeneização imediata. Todas as reacções entre os compartimentos são de primeira ordem.

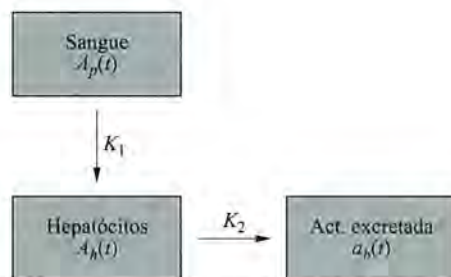


Fig. 1 — Modelo com três compartimentos para a quantificação de cintigrafia hepatobiliar

As taxas k_1 e k_2 são constantes, as funções $a_p(t)$, $a_h(t)$ e $a_b(t)$ são respectivamente valores da actividade nos compartimentos de sangue total, de parênquima hepático total e de excreção total, como mostra a figura 1. As equações diferenciais que representam as variações instantâneas da actividade no tempo nos três compartimentos são:

$$\frac{da_p}{dt} = -k_1 a_p, \quad (6)$$

para o compartimento de sangue,

$$\frac{da_p}{dt} = k_1 a_p - k_2 a_h, \quad (7)$$

para o compartimento do parênquima hepático e

$$\frac{da_b}{dt} = k_2 a_h \quad (8)$$

para o compartimento de excreção total.

A integração destas equações conduz a

$$a_p(t) = A_0 e^{-k_1 t} \quad (9)$$

para o compartimento de actividade sanguínea.

Para a actividade no compartimento do parênquima hepático temos

$$a_h(t) = A_p e^{-k_1 t} + A_h e^{-k_2 t}, \quad (10)$$

com

$$A_p = \frac{k_1 A_0}{k_2 - k_1} = -A_h. \quad (11)$$

A actividade no compartimento de excreção total é:

$$a_b(t) = A_0 + A_b e^{-k_1 t} + A_p e^{-k_2 t}, \quad (12)$$

onde

$$A_b = -\frac{k_2 A_0}{k_2 - k_1}. \quad (13)$$

Estamos interessados principalmente nas equações 9 e 10. Para efectuarmos o estudo são necessárias as curvas de actividade-tempo do sangue e do fígado, após a injeção de $^{99m}\text{Tc-mebrofenin}$. Numa região de interesse traçada na imagem cardíaca (ROI), obtida com a câmara gama, detecta-se uma fracção α do total de actividade do sangue e regista-se uma função $a'_p(t)$, formalmente idêntica à apresentada na equação 9, mas com um valor no instante zero dado por

$$A'_0 = \alpha A_0. \quad (14)$$

A actividade detectada externamente na ROI hepática é uma soma da actividade existente no parênquima hepático, no sangue hepático e

também na bilis em trânsito para o intestino. A actividade no espaço intersticial não foi considerada neste modelo. Esta decisão é realista, dado que a percentagem de traçador no espaço extravascular para a última geração de radiofármacos hepatobiliares é mínima (~0,6%, 60 minutos após a injeção).

No nosso modelo, a actividade da bilis em trânsito, detectada na ROI hepática, é considerada insignificante, o que é verdade nos primeiros instantes. Posteriormente, se forem detectadas as fracções β e γ , respectivamente, da actividade hepática total e da actividade total do sangue e tendo em consideração as equações 9 e 10, a actividade detectada na ROI é

$$a'_h(t) = \beta A_p e^{-k_1 t} + \beta A_h e^{-k_2 t} + \gamma A_0 e^{-k_1 t} . \quad (15)$$

Isto é,

$$a'_h(t) = A'_p e^{-k_1 t} + A'_h e^{-k_2 t} \quad (16)$$

onde

$$A'_p = \beta \frac{k_1 A_0}{k_2 - k_1} + \gamma A_0 , \quad (17)$$

e

$$A'_h = -\beta \frac{k_1 A_0}{k_2 - k_1} . \quad (18)$$

Admitindo que a teoria dos sistemas é aplicável, a função $a_p(t)$ pode ser considerada como uma função de entrada no sistema e a função $a'_h(t)$ a resposta do sistema a esta função. A função de resposta $a'_h(t)$ pode também ser considerada como o resultado da convolução de $a'_p(t)$ com uma função de retenção, $h(t)$, isto é, a função que representa a curva hepática teórica de actividade/tempo após a injeção instantânea de um radiofármaco na artéria hepática (ou veia porta), sem recirculação. Desta forma,

$$a'_h(t) = a'_p(t) * h(t) . \quad (19)$$

A função de retenção $h(t)$ é característica do sistema e independente de $a'_p(t)$. Para conhecer $h(t)$ tem de ser realizada a desconvolução da equação 19. Aplicando transformadas de Laplace a esta equação chegamos a:

$$A_h(s) = A_p(s) H(s) , \quad (20)$$

onde $A_h(s)$, $A_p(s)$ e $H(s)$ são as transformadas de Laplace de $a'_h(t)$, $a'_p(t)$ e $h(t)$ respectivamente.

Por conseguinte,

$$H(s) = Ah(s) / Ap(s) . \quad (21)$$

Os cálculos das transformadas de Laplace de $A_p(s)$ e $A_h(s)$ e a sua substituição na equação 21 conduzem a:

$$H(s) = \frac{A'_p}{A'_0} + \frac{A'_h}{A'_0} k_1 \frac{1}{s+k_2} + \frac{A'_h}{A'_0} \frac{s}{s+k_2} \quad (22)$$

A função $h(t)$ é obtida pela transformação inversa de $H(s)$, isto é

$$h(t) = H^{-1}(s) , \quad (23)$$

o que leva a

$$h(t) = \left[\frac{A'_p}{A'_0} + \frac{A'_h}{A'_0} \right] \delta(t) + \left[-\frac{A'_h}{A'_0} (k_2 - k_1) \right] e^{-k_2 t} . \quad (24)$$

Após a substituição de A'_p , A'_h e A'_0 pelas suas próprias expressões e fazendo

$$A = \frac{\gamma}{\alpha}$$

e

$$B = \frac{\beta k_1}{\alpha} , \quad (25)$$

estabelece-se que

$$h(t) = A\delta(t) + Be^{-k_2 t} , \quad (26)$$

A equação 26 é a soma de uma função exponencial com uma curva de diluição de área A , situada na origem. A representação gráfica desta função é apresentada na figura 2.

A relação « r » entre a área da função delta e o valor da função $Be^{-k_2 t}$ para $t = 0$ é

$$r = \frac{\gamma}{\beta k_1} \quad (27)$$

O valor de γ que corresponde à fracção do total da actividade do sangue detectada simultaneamente com a actividade nos hepatócitos na ROI hepática é dado por

$$\gamma = r \beta k_1 . \quad (28)$$

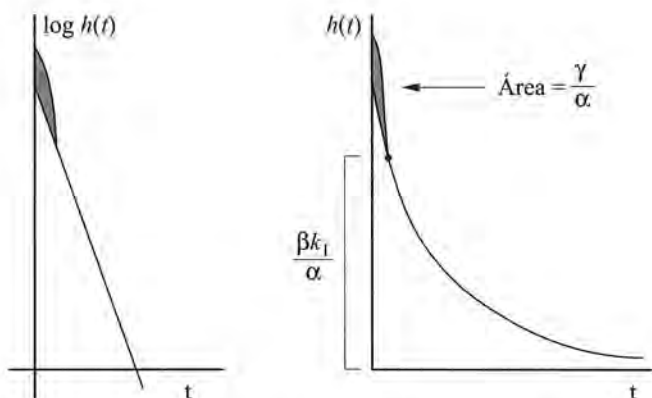


Fig. 2 — Representação gráfica da função $h(t)$ em forma semi-logarítmica e linear

A constante β representa a eficiência da detecção de radioactividade no parênquima do fígado, que se considera unitária (α e γ são valores relativos), vindo então,

$$\gamma = rk_1 \quad (29)$$

Na prática, o valor de γ resulta quase exclusivamente da actividade do sangue hepático, dado que, no campo de visão do detector, a contribuição da actividade do sangue nas estruturas localizadas fora do fígado é pequena. Então, γ (e também « r ») depende da capacidade dos hepatócitos de captarem os radiofármacos. Este método pode ser uma ferramenta útil para a quantificação da insuficiência hepática.

O método em análise tem algumas semelhanças com um método não paramétrico para a quantificação de cintigrafias hepatobiliares proposto por Juni (Juni J. E. *et al.*, 1979; Lima J. M. C. P., 1997 e Tagge E. *et al.* 1987): utiliza-se também a técnica matemática da desconvolução e obtém-se uma função de retenção semelhante. Este método não se baseia, contudo, na modelação por compartimentos.

A aplicação do método proposto para a quantificação de cintigrafias hepatobiliares pode fornecer informações acerca do fluxo do sangue hepático e da capacidade funcional dos hepatócitos. Apesar de a situação real ser por vezes diferente das condições ideais consideradas no modelo teórico e de diversos factores restringirem a utilização clínica do método, a sua aplicabilidade como ferramenta de diagnóstico na medicina nuclear tem sido comprovada com sucesso.

Referências

- Alderson, P. O., Kenneth, H. D., Mendenhall, K. G., Guadiani, V. A., Watson, D. C., Links, J. M., Wagner, Jr. H. N., (1979) – Deconvolution analysis in radionuclide quantitation of left-to-right cardiac shunts. *Eur. J. Nucl. Med.*, 20: 502-506.
- Brendel, A. J., Commenges, D., Salamon, R., Ducassou, D., Blanquet, P., (1983) – Deconvolution analysis of radionuclide angiography curves: problems arising from fragmented bolus injections. *Eur. J. Nucl. Med.*, 8: 93-98
- Britton, K. E., Granowska, M., Nimon, C. C., (1980) – Total and regional cerebral blood flow — a new quantitative non-invasive method for cerebrovascular disease. In: *Medical Radionuclide imaging*; IAEA Vienna. 1981; II: p. 315.
- Britton, K. E., Nimon, C. C., Whitfield, H. N., Fry, I. K., Hendry, W. F., Wickham, J. E. A., (1980) – The evaluation of obstructive nephropathy by means of parenchymal retention functions. In: *Radionuclide Nephrology*. George Thieme Verlag.: 164.
- Brown, H. P., Juni, J. J., Lieberman, D. A., Krishnamurthy, G. T., (1988) – Hepatocyte versus biliary disease: A distinction by deconvolution analysis of ^{99m}Tc IDA time-activity curves. *Eur. J. Nucl. Med.*; 29: 623-630.
- De Lima, J. J. P., (1995) – Image processing in nuclear pneumology. *Computer methods and programs in biomedicine*; 48: 7-14
- De Lima, J. J. P., (1984) – Applications of convolution and deconvolution methods in nuclear medicine. In *Technical advances in biomedical physics* (ed.: Dendy P. P., Ernest D. W. and Sengun A.). NATO ASI Series nº 77. Pp. 337-344.
- De Lima, J. J. P., (1988) – New possibilities of computer studies in nuclear medicine in *Progress in computer-assisted function analysis* (ed.: Willems J. L., van Bommel and Michel J.). Elsevier. Amsterdão. Pp. 409-414.
- De Lima, J. J. P., (1996) – Nuclear medicine and mathematics. *Eur. J. Nucl. Med.* 23;6: 705-719, 14.
- Floyd, C. E., Jaszack, R. J., Greer, K. J., Coleman, R. E., (1985) – Deconvolution of Compton scatter in SPECT. *Eur. J. Nucl. Med.*; 26: 403-408.
- Juni, J. E., (1994) – Scintigraphic measurement of hepatic function in *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment* (Eds. Murray I. P., Ell P. J.). Churchill Livingstone. Nova Iorque. Pp. 439-444.
- Juni, J. E., Thrall, J. H., Froelich, J. W., et al. (1988) – The appended curve technique for deconvolutional analysis – method and validation. *Eur. J. Nucl. Med.* 14: 403-407
- Levin, S. G., (1979) – Understanding and using statistics in nuclear medicine. *Eur. J. Nucl. Med.*; 20: 550-558.
- Lima, J. M. C. P., (1997) – Quantificação em hepatologia nuclear. Dissertação de doutoramento. Univ. de Coimbra.

- Nimon, C. C., Lee, T. Y., Britton, K. E., Granowska, M., Gruenewald, S., (1981)
– Practical applications of deconvolution techniques in dynamic studies.
In: *Medical Radionuclide imaging*. IAEA Vienna; I: pp. 367, 1980.
- Stritzke, P., (1990) – Deconvolution using orthogonal polynomials in Nuclear
Medicine. *IEEE Trans. on Med Imag*; 9: 11-23
- Tagge, E., Campbell, Jr. D. A., Reichelle, R., *et al.* (1987) – Quantitative
scintigraphy with deconvolutional analysis for the dynamic measurement
of hepatic function. *J. of Surgical Research* 42: 605-612

Instrumentos matemáticos complexos permitiram realizar com sucesso tarefas tão distintas como a programação de um voo a Marte, a previsão de resultados eleitorais, a explicação do funcionamento de alguns mecanismos do sistema nervoso, ou a abordagem crítica de obras de arte e de textos literários. Da ciência à sociedade, dos grandes avanços técnicos à solidez de uma argumentação lógica, a Matemática constrói teias de uma imensa flexibilidade resultante do carácter universal da sua linguagem.

Neste livro, personalidades de diferentes universos dão o seu testemunho sobre a forma como usam as teias matemáticas para tecer a sua própria visão do mundo.

MARIA PAULA SERRA DE OLIVEIRA é professora de Matemática na Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

ISBN 972-662-970-5



9 789726 629702



gradiva



Imprensa da Universidade de Coimbra