Eun Joo Park

**Avaliação de pacientes com esclerose mesial
temporal pela espectroscopia de fósforo por
ressonância magnética em aparelho de 3T**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de
título de Doutor em Ciências

Programa de: Radiologia

Orientadora: Profa. Dra. Claudia da Costa Leite

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Park, Eun Joo

Avaliação de pacientes com esclerose mesial temporal pela espectroscopia de fósforo por ressonância magnética em aparelho de 3T / Eun Joo Park. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.

Orientadora: Claudia da Costa Leite.

Descritores: 1.Espectroscopia por ressonância magnética 2.Epilepsia do lobo temporal 3.Esclerose/patologia 4.Metabolismo 5.Metabolismo energético 6.Fósforo

USP/FM/DBD-053/13

Dedicatória

Ao meu marido Vinicius, pelo amor, apoio, ensinamentos e por compartilhar comigo mais uma realização em nossas vidas.

À minha família pelo apoio e incentivo constantes.

À minha filha Julia, fonte inesgotável de alegria.

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra. Claudia da Costa Leite pelo privilégio de ter sido sua orientanda, pelos ensinamentos e incentivos.

À Dra. Maria Concepción García Otaduy, pela dedicação, perseverança, paciência, sem as quais este trabalho não teria sido concluído.

Aos Profs. Drs. Luiz Henrique Martins Castro, Rosa Maria Valério, Leandro Tavares Lucato, Henrique Carrete Junior cujas sugestões contribuíram no enriquecimento deste trabalho.

Às minhas companheiras de doutorado, Dras. Rita de Cássia Maciel Pincerato, Bettina Martins Castro, Juliana Passos, e em especial à Katarina Paz de Lyra e Celi Santos Andrade pelo companherismo, incentivos.

À Dra. Miriam Harumi Tsunemi, pela assessoria estatística.

À toda equipe do setor de vídeo-EEG da FMUSP, por terem selecionados e encaminhados os pacientes.

Aos biomédicos, equipe de enfermagem e equipe administrativa do setor de Ressonância Magnética do HCFMUSP pela colaboração na realização dos exames deste estudo.

À Sra. Lia de Melo Souza Neta, secretaria da pós-graduação do INRAD pela ajuda solícita .

Aos pacientes e seus familiares pela paciência, disposição em participar deste trabalho.

Normatização adotada

Esta dissertação tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	8
3 REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1 Definição e classificação da epilepsia.....	11
3.2 História e quadro clínicos da epilepsia do lobo temporal.....	12
3.3 Exames complementares na avaliação da esclerose mesial temporal.....	14
3.3.1 Vídeo-eletroencefalograma.....	14
3.3.2 Tomografia computadorizada por emissão de fóton único e tomografia de emissão de pósitron.....	15
3.3.3 Ressonância magnética.....	17
3.3.3.1 Espectroscopia de prótons	19
3.3.4 Espectroscopia de fósforo.....	23
3.3.4.1 Considerações técnicas.....	23
3.3.4.2 Espectroscopia de fósforo e epilepsia.....	29
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	32
4.1 Casuística.....	33
4.2 Métodos.....	35
4.2.1 Aquisição.....	35
4.2.2 Localização, dimensões dos <i>voxels</i> estudados.....	36
4.2.3 Processamento.....	37
4.2.4 <i>Voxels</i> reconstruídos nas regiões hipocampais.....	39
4.2.5 Análise estatística.....	40
5 RESULTADOS.....	41

5.1 Descrição dos grupos.....	42
5.2 Resultados da espectroscopia de fósforo.....	42
5.2.1 Região hipocampal.....	43
5.2.2 Regiões extratemporais.....	46
5.2.2.1 Região insulonuclear anterior.....	46
5.2.2.2 Região insulonuclear posterior.....	50
5.2.2.3 Região frontal.....	53
5.3 Análises adicionais nas regiões hipocampais.....	56
5.3.1 Correlação de Spearman entre os resultados da espectroscopia de fósforo e os dados clínicos.....	56
5.3.2 Análise dos resultados da espectroscopia de fósforo dos grupos divididos de acordo com os dados clínicos.....	58
5.3.3 Resultados dos dados interpolados da espectroscopia de fósforo nas regiões hipocampais.....	59
6 DISCUSSÃO.....	61
6.1 Comparação dos dados demográficos.....	62
6.2 Comparação dos dados da espectroscopia de fósforo.....	63
6.2.1 Região hipocampal.....	63
6.2.2 Regiões extratemporais.....	68
6.3 Disfunção mitocondrial.....	72
7 CONCLUSÕES.....	77
8 ANEXOS.....	79
9 REFERÊNCIAS	132

ABREVIATURAS

ADP	adenosina difosfato
ATP	adenosina trifosfato
ATP _T	adenosina trifosfato total
AMARES	<i>advanced method for accurate, robust and efficient spectral fitting</i>
Co	colina
CA	corno de Ammon
Cr	creatina
ELT	epilepsia do lobo temporal
EMT	esclerose mesial temporal
ERO	espécies reativas de oxigênio
³¹ P-ERM	espectroscopia de fósforo por ressonância magnética
¹ H-ERM	espectroscopia de prótons por ressonância magnética
ERM	espectroscopia por ressonância magnética
FFE	<i>fast field echo</i>
FOV	<i>field of view</i>
FLAIR	<i>fluid-attenuated inversion recovery</i>
¹⁸ F-FDG	fluordesoxiglicose marcada com flúor-18
FCR	fluxo cerebral regional
Pi	fosfato inorgânico
PCr	fosfocreatina
PDE	fosfodiéster
PE	fosfoetanolamina
PME	fosfomonoéster

FID	<i>free induction decay</i>
GPC	glicerofosfocolina
GPE	glicerofosfoetanolamina
ILAE	<i>international league against epilepsy</i>
ISIS	<i>image selected in vivo spectroscopy</i>
IR	<i>inversion recovery</i>
MRUI	<i>magnetic resonance user-interface</i>
MPRAGE	<i>magnetization prepared rapid gradient echo</i>
NAA	N-acetil aspartato
nOe	nuclear Overhauser enhancement
ppm	partes por milhão
pH	potencial hidrogeniônico
QI	quociente de inteligência
RF	região frontal
RH	região hipocampal
RINA	região insulonuclear anterior
RINP	região insulonuclear posterior
RM	ressonância magnética
SPGR	<i>spoiled gradient recalled echo</i>
TE	tempo de eco
TI	tempo de inversão
TR	tempo de repetição
SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fóton único (<i>single photon emission computed tomography</i>)
PET	tomografia por emissão de pósitron (<i>positron emission tomography</i>)
VEEG	vídeo-eletroencefalograma

VBM *voxel based morphometry*

SÍMBOLOS

α	alfa
β	beta
B_0	campo magnético externo
^{13}C	carbono
cm^3	centímetro cúbico
f	frequência de precessão
^{31}P	fósforo
γ	gama
Hz	hertz
^1H	hidrogênio
=	igual
^{123}I	iodo
Mg^{2+}	magnésio
MHz	megahertz
mm^3	milímetro cúbico
ms	milissegundo
%	porcentagem
γ	razão giromagnética
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	tecnécio
T	Tesla
3D	tridimensional

FIGURAS

- Figura 1-** Imagens coronais ponderadas em T2 (A) e FLAIR (B) evidenciando redução volumétrica e aumento de sinal no hipocampo direito de paciente com EMT..... 18
- Figura 2-** Curvas espectrais referentes à ^1H -ERM de *voxel* único. Espectro normal (A) e espectro com redução de NAA no hipocampo com EMT (B) 22
- Figura 3-** Típico ^{31}P -ERM do encéfalo mostrando da esquerda para direita os sinais de: PME- fosfomonoesteres (compostos pela soma de fosfoetanolamina-PE e fosfocolina-PC), Pi- fosfato inorgânico, PDE -fosfodiesteres- (compostos pela soma de glicerofosfoetanolamina-GPE e glicerofosfocolina-GPC), PCr - fosfocreatina, γ -, α - e β -ATP -adenosina trifosfato..... 29
- Figura 4-** Imagens multiplanares utilizadas para a localização dos *voxels*. O *voxel* azul corresponde ao *voxel* localizado na RH direita e esquerda..... 36
- Figura 5-** Localização dos *voxels* selecionados (em preto) para análise nas regiões extratemporais. **A.** região insulonuclear anterior (RINA), **B.** região insulonuclear posterior (RINP), **C.** região frontal (RF).. 37
- Figura 6-** Resultados da quantificação do ^{31}P -ERM pelo programa MRUI, mostrando de baixo para cima o espectro original, o espectro calculado, os ajustes individuais para cada pico do espectro e o residual da subtração do espectro original menos o espectro calculado..... 38

Figura 7- A. Localização dos <i>voxels</i> reconstruídos selecionados para análise nas regiões hipocampais (em preto). B. <i>Voxels</i> sem reconstrução.....	39
Figura 8- Gráfico de dispersão dos valores de γ -ATP de pacientes e controles na RH contralateral.....	45
Figura 9- Gráfico de dispersão dos valores de PCr/ γ -ATP de pacientes e controles na RH contralateral.....	45
Figura 10- Gráfico de dispersão dos valores de Pi de pacientes e controles na RINA ipsilateral.....	47
Figura 11- Gráfico de dispersão dos valores de PCr/ γ -ATP de pacientes e controles na RINA ipsilateral.....	47
Figura 12- Gráfico de dispersão dos valores de Pi de pacientes e controles na RINA contralateral.....	49
Figura 13- Gráfico de dispersão dos valores de ATP _T de pacientes e controles na RINA contralateral.....	49

Figura 14-	Gráfico de dispersão dos valores de Pi de pacientes e controles na RINP ipsilateral.....	51
Figura 15-	Gráfico de dispersão dos valores de PCr/ γ -ATP de pacientes e controles na RINP ipsilateral.....	51
Figura 16-	Gráfico de dispersão dos valores de γ -ATP de pacientes e controles na RINP ipsilateral.....	52
Figura 17-	Gráfico de dispersão dos valores de Pi de pacientes e controles na RF ipsilateral.....	55
Figura 18-	Gráfico de dispersão dos valores de PME de pacientes e controles na RH ipsilateral posterior de <i>voxel</i> reconstruído.....	60

TABELAS

Tabela 1-	Comparação da distribuição em relação ao sexo, média de idade e escolaridade entre os grupos de pacientes e controles.....	42
Tabela 2-	Comparação dos metabólitos e razões analisados na RH ipsilateral entre pacientes e controles.....	43
Tabela 3-	Comparação dos metabólitos e razões analisados na RH contralateral entre pacientes e controles	44
Tabela 4-	Comparação dos metabólitos e razões analisados na RINA ipsilateral entre pacientes e controles.....	46
Tabela 5-	Comparação dos metabólitos e razões analisados na RINA contralateral entre pacientes e controles.....	48
Tabela 6-	Comparação dos metabólitos e razões analisados na RINP ipsilateral entre pacientes e controles.....	50
Tabela 7-	Comparação dos metabólitos e razões analisados na RINP contralateral entre pacientes e controles.....	53
Tabela 8-	Comparação dos metabólitos e razões analisados na RF ipsilateral entre pacientes e controles.....	54

Tabela 9-	Comparação dos metabólitos e razões analisados na RF contralateral entre pacientes e controles.....	55
Tabela 10-	Correlação entre a frequência de crises e os resultados da ^{31}P -ERM na RH ipsilateral.....	57
Tabela 11-	Correlação entre a frequência de crises e os resultados da ^{31}P -ERM na RH contralateral.....	57
Tabela 12-	Características dos principais trabalhos anteriores de ^{31}P -ERM em pacientes com ELT.....	64

Park EJ. *Avaliação de pacientes com esclerose mesial temporal pela espectroscopia de fósforo por ressonância magnética em aparelho de 3T* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 140p.

INTRODUÇÃO: Aproximadamente 20 a 30% dos casos novos de epilepsia se tornam refratários ao tratamento medicamentoso ao longo do tempo e a maioria destes casos está relacionada à esclerose mesial temporal (EMT). Disfunção metabólica tem sido relacionada à EMT por diferentes métodos, como tomografia de emissão de pósitrons, tomografia computadorizada por emissão de fóton único, espectroscopia de próton e fósforo (^{31}P -ERM) por ressonância magnética. A caracterização das alterações metabólicas relacionadas à EMT pode auxiliar na melhor compreensão da epileptogênese, da refratariedade clínica comumente encontrada nestes pacientes e na busca de novas possibilidades terapêuticas. **OBJETIVOS:** Avaliar pela ^{31}P -ERM o perfil metabólico dos pacientes com EMT e comparar com os dados de controles saudáveis. Verificar a existência de correlação entre o tempo de epilepsia, frequência de crises com os resultados da ^{31}P -ERM nas regiões hipocampais. **MÉTODOS:** 33 pacientes com EMT unilateral e 31 controles foram estudados pela ^{31}P -ERM, tridimensional em aparelho de 3,0 Tesla. Os voxels selecionados para análise foram os localizados na região hipocampal (RH), região insulonuclear anterior (RINA), região insulonuclear posterior (RINP) e na região frontal (RF). Estes voxels foram considerados ipsilaterais ou contralaterais à EMT, diagnosticada pela ressonância magnética convencional. Os metabólitos estudados foram: fosfodiésteres (PDE), fosfomonoésteres (PME), fosfato inorgânico (Pi), fosfocreatina (PCr), adenosina trifosfato total (ATP_t) compostos pela soma dos γ -, α - e β -ATP. Foram ainda avaliadas as razões PCr/ATP_t , $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$, PCr/Pi e PME/PDE bem como o pH e magnésio. **RESULTADOS:** Na RH contralateral, aumento de γ -ATP e redução de $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$ foram significativos. Na RINA ipsilateral, redução de Pi e $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$ foram detectados. Na RINA contralateral, houve redução de Pi e aumento de ATP_t . Na RINP ipsilateral, foram detectados redução de Pi, $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$ e aumento de γ -ATP. Na RF contralateral houve redução de Pi. Não houve diferença entre nenhum dos metabólitos ou razões estudados na RH ipsilateral, RINP contralateral, RF ipsilateral em comparação aos controles. Não houve correlação dos resultados da ^{31}P -ERM com o tempo de epilepsia na RH. Em relação à frequência de crises, houve correlação com ATP_t , PME, PDE, PME/PDE na RH ipsilateral e de γ -ATP, ATP_t , $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$ e PCr/ATP_t na RH contralateral. Análises adicionais foram feitas com os resultados na RH, separando os pacientes de acordo com a frequência de crises e tempo de epilepsia. No grupo de pacientes com frequência igual ou maior que 10 crises por mês, o PME foi menor na RH ipsilateral enquanto que o γ -ATP foi maior e o $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$ menor na RH contralateral. No grupo de pacientes com tempo de epilepsia igual ou maior que 20 anos, o γ -ATP foi maior na RH contralateral. Nos grupos de pacientes com frequência de crises menor que 10 por mês ou tempo de epilepsia menor que 20 anos, nenhuma diferença foi detectada. Dados interpolados nas RH foram avaliados, notando-se redução de PME na RH ipsilateral e tendência a significância de diferenças de γ -ATP e $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$ na RH contralateral. **CONCLUSÕES:** Há alterações energéticas difusas nas regiões não epileptogênicas de pacientes com EMT que podem estar relacionadas à disfunção mitocondrial. Na RH ipsilateral, detectou-se redução de PME na análise de voxels interpolados e no grupo de pacientes com frequência maior que 10 crises por mês,

indicando alteração de composição de membrana, provavelmente relacionado à gliose e perda neuronal.

Descritores: Espectroscopia por ressonância magnética, Epilepsia do lobo temporal, Esclerose/patologia, Metabolismo, Metabolismo energético, Fósforo.

Park EJ. *Evaluation of patients with mesial temporal sclerosis by phosphorous magnetic resonance spectroscopy in 3T equipment* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012. 140p.

INTRODUCTION: Around 20-30% of new cases of epilepsy become drug resistant over time and most of these cases are related to mesial temporal sclerosis (MTS). Metabolic dysfunction has been related to MTS by different methods such as positron emission tomography, single photon emission computed tomography, proton and phosphorus (^{31}P -MRS) magnetic resonance imaging spectroscopy. Characterization of metabolic changes related to MTS can improve the understanding of epileptogenesis and drug resistance commonly found in these patients and in the search of new therapeutic possibilities. **OBJETIVES:** Evaluate by ^{31}P -MRS the metabolic profile of patients with MTS and compare with data from healthy controls. Check the correlation between time of epilepsy, seizure frequency with the results of ^{31}P -MRS in the hippocampal regions. **METHODS:** 33 unilateral MTS patients and 31 controls were studied by three-dimensional ^{31}P -MRS in 3.0 Tesla equipment. The voxels selected for analysis were located in the hippocampal region (HR), anterior insulonuclear region (RINA), posterior insulonuclear region (RINP) and frontal region (RF). These voxels were considered ipsilateral or contralateral to MTS, diagnosed by conventional MRI. Analised metabolites were: phosphodiethers (PDE), phosphomonoesters (PME), inorganic phosphate (Pi), phosphocreatine (PCr), total adenosine triphosphate (ATP_t) sum of γ - + α - + β -ATP and γ -ATP. We also evaluate PCr/ATP_t , $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$, PCr/Pi and PME/PDE ratios as well as pH and magnesium. **RESULTS:** In the contralateral HR, increase of γ -ATP and decrease of $\text{PCr} / \gamma\text{-ATP}$ were significant. In the ipsilateral RINA, reductions of Pi and $\text{PCr} / \gamma\text{-ATP}$ were detected. In the contralateral RINA, there were reduction of Pi and increased ATP_t . In the ipsilateral RINP, reduction of Pi and $\text{PCr} / \gamma\text{-ATP}$ and increased γ -ATP were detected. In the contralateral RF, decreased Pi was found. There was no difference between any of the studied metabolites or ratios in the ipsilateral HR, contralateral RINP, ipsilateral RF compared to controls. There was no correlation between the results of ^{31}P -ERM and time of epilepsy in HR. The following metabolites showed correlation with the seizure frequency in the ipsilateral HR: ATP_t , PME, PDE, PME/PDE . The seizure frequency was correlated to γ -ATP, ATP_t , $\text{PCr} / \gamma\text{-ATP}$, PCr/ATP_t in the contralateral HR. Additional analysis was made with the results from HR, dividing the patients according to seizure frequency and time of epilepsy. Patients with 10 or more seizures per month showed reduction of PME in the ipsilateral HR; increase of γ -ATP and decrease of $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$ in the contralateral HR. Patients with time of epilepsy of 20 years or more showed increase of γ -ATP in the contralateral HR. Patients with less than 10 seizures per month or time of epilepsy lower than 20 years did not demonstrate any difference. Reduction of PME in the ipsilateral HR and tendency to significant differences in γ -ATP and $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$ in the contralateral HR were detected from interpolated data. **CONCLUSIONS:** There are diffuse energetic changes in non epileptogenic regions of patients with MTS that could be related to mitochondrial dysfunction. In the ipsilateral HR, reduction of PME was found from interpolated data and in the group of patients with 10 or more seizures per month, suggesting changes in membrane composition, probably related to gliosis and neuronal loss.

Descriptors: Magnetic resonance spectroscopy, Temporal lobe epilepsy, Metabolism, Energy metabolism, Sclerosis/pathology, Phosphorus.

1 Introdução

A epilepsia é uma desordem cerebral caracterizada pela predisposição ao surgimento de crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição (Fisher et al., 2005).

As crises epiléticas se caracterizam por períodos de excitação neuronal anormal, quando ocorre um desequilíbrio entre a excitação e a inibição, podendo durar de segundos a minutos, com manifestações clínicas variadas, nem sempre acompanhadas de contrações musculares (Scharfman, 2007).

Aproximadamente 20 a 30% dos casos novos de epilepsia se tornam refratários ao tratamento medicamentoso ao longo do tempo e a maioria destes casos (cerca de 65%) estão relacionados à esclerose mesial temporal (EMT) (Cascino, 2004) .

EMT, esclerose hipocampal e esclerose do corno de Ammon têm sido utilizados como sinônimos apesar de alguns autores preferirem o termo EMT quando hipocampo, amígdala, córtex entorrinal e região para-hipocampal estão acometidos, esclerose hipocampal quando somente a formação hipocampal (regiões do corno de Ammon-CA de 1 a 4, giro denteado e subículo) está afetada e esclerose do corno de Ammon quando apenas as regiões CA1 a CA4 estão acometidas (Kuzniecky e Jackson, 2005). No entanto, EMT é o termo mais utilizado. EMT se caracteriza anatomopatologicamente por perda neuronal e gliose principalmente envolvendo o hipocampo (predominantemente na região de CA1) e/ou amígdala, mas ocasionalmente pode ter extensão para outras estruturas temporais mesiais

(córtex entorrinal e giro para-hipocampal) ou mesmo através do lobo temporal (Falconer et al., 1964).

A gliose e a perda neuronal são mais proeminentes na região de CA1, seguido pelo hilo, CA3, CA2 e a camada celular granular denteada (Houser, 1999). Estas alterações são frequentemente acompanhadas de dispersão da camada celular granular denteada com neurônios ectópicos sendo encontrados na camada molecular (Arellano et al., 2004). Além disso, há alterações na expressão de uma variedade de moléculas que regulam a sobrevivência de neurônios, reorganização axonal como os circuitos glutamatérgicos e GABAérgicos inibitórios (de Lanerolle et al., 1989, Muñoz et al., 2002).

No entanto, a presença de esclerose hipocampal não significa, necessariamente, que esta é a região epileptogênica primária, como em casos onde há dano hipocampal e na amígdala sem associação com crises epiléticas (Corsellis, 1957). Por outro lado, a esclerose hipocampal foi induzida em modelos animais (Cavazos et al., 1994) e em indivíduos que apresentaram *status epilepticus* (Fujikawa et al., 2000), gerando dúvidas se a perda neuronal e a gliose não são as causas primárias da epilepsia mas secundárias à atividade epilética, sendo que a reorganização sináptica subsequente contribuiria para o estabelecimento de crises epiléticas recorrentes (Bote et al., 2008).

Disfunção metabólica tem sido relacionada à EMT por diferentes métodos como a tomografia de emissão de pósitron (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), espectroscopia de prótons (^1H -ERM) e fósforo por ressonância magnética (^{31}P -ERM).

Tanto o PET como o SPECT são técnicas de imagem onde um radionucleotídeo é sinteticamente introduzido em uma molécula com relevância biológica, permitindo a detecção/quantificação de um processo fisiológico específico. No cérebro, SPECT com tecnécio (^{99m}Tc) e iodo (^{123}I) fornecem informações a respeito do fluxo sanguíneo enquanto que o PET com fluordesoxiglicose marcada com flúor-18 (^{18}F -FDG) avalia o metabolismo da glicose (Bloom et al., 1995).

Estudos do cérebro de pacientes com epilepsia através do PET no estado interictal ou SPECT nos períodos ictal e interictal fornecem informações a respeito da localização e mensuração das diferenças funcionais, análise de alterações durante o processamento cognitivo, sensorial ou motor (Henry e Van Heertum, 2003).

Tipicamente, há hipometabolismo interictal no ^{18}F -FDG PET no lobo temporal ipsilateral à EMT (Engel et al., 1982). Hipometabolismo interictal foi encontrado também em estruturas extratemporais como nos tálamos, núcleos caudados (Sperling et al., 1990) e nos lobos frontais (Jokeit et al., 1997). O acometimento dos lobos frontais poderia estar relacionado a conexões anatômicas existentes entre os lobos temporais e frontais, notando-se propagação das crises originárias das regiões temporais para frontais em estudos com EEG (Lieb et al., 1991). Já as alterações nos núcleos da base poderiam estar relacionadas à redução da atividade eferente proveniente da amígdala e hipocampo para os núcleos subcorticais, sendo que a atividade subcortical diminuída levaria a alteração da regulação da excitabilidade no lobo temporal, facilitando o desenvolvimento da crise convulsiva (Lieb et al., 1991).

A espectroscopia por ressonância magnética de prótons (^1H -ERM) permite a análise da distribuição anatômica de certos metabólitos, sendo que na EMT, os principais metabólitos estudados são o N-acetilaspártato (NAA), colina (Co) e creatina (Cr) (Camacho e Castillo, 2007).

O NAA, que é um marcador da integridade neuronal, está tipicamente reduzido no hipocampo esclerótico e no lobo temporal ipsilateral, ajudando na lateralização do foco epileptogênico (Cendes et al., 1997b, Hugg et al., 1993, Ende et al., 1997, Connelly et al., 1994). A sensibilidade e a especificidade na lateralização são maiores quando combinados os achados de RM convencional com os valores de NAA (Capizzano et al., 2002), sendo que a acurácia diagnóstica aumenta de acordo com maior resolução espacial da técnica espectroscópica utilizada, o que é possível nos aparelhos de maior campo magnético (Hetherington et al., 2002).

A espectroscopia por ressonância magnética de fósforo (^{31}P -ERM) fornece informações sobre o estado bioenergético, composição de membranas, potencial hidrogeniônico (pH) e concentração intracelular de magnésio (Mg^{2+}) através da identificação das alterações do metabolismo de fosfato e fosfolipídios (Mensual et al., 2009). É composto por cinco grupos de ressonância: fosfocreatina (PCr), adenosina trifosfato (ATP, composto por seus três isotopômeros: γ , β , α -ATP), fosfato inorgânico (Pi), fosfomonoéster (PME) e fosfodiéster (PDE). PCr, ATP e Pi representam reserva energética, PME representa o anabolismo de membranas enquanto que o PDE representam o catabolismo da membrana celular, sendo que a razão PME/PDE representa o *turnover* de membranas.

O pH pode ser calculado através do desvio químico de PCr e Pi enquanto que Mg^{2+} pode ser obtido através do desvio químico de PCr e β -ATP (Iotti et al., 1996, Barker et al., 1999, Iotti e Malucelli, 2008).

Na literatura atual, há poucos trabalhos de ^{31}P -ERM em pacientes com EMT, alguns com resultados conflitantes.

Estudos anteriores com ^{31}P -ERM em pacientes com EMT se focaram principalmente em alterações no lobo temporal mesial, onde foram detectadas alterações energéticas como redução das razões PCr/Pi, PCr/ATP, γ -ATP/Pi no lobo temporal com o foco epileptogênico em comparação ao lobo temporal contralateral e controles (Kuzniecky et al., 1992, Hetherington et al., 2002, Pan et al., 2005), com correta lateralização em 70 a 73% (Chu et al., 1998). Em relação a outros metabólitos, aumento da concentração de Pi (Laxer et al., 1992, Hugg et al., 1992, van der Grond et al., 1998) e redução de PME (Hugg et al., 1992, van der Grond et al., 1998) ipsilaterais ao foco epileptogênico foram também detectadas. Resultados controversos foram relatados a respeito do pH, sendo que alguns pesquisadores encontraram alcalose no lobo temporal ipsilateral a EMT (Laxer et al., 1992, Hugg et al., 1992, van der Grond et al., 1998) enquanto que outros não encontraram nenhuma diferença (Kuzniecky et al., 1992, Chu et al., 1996).

Em regiões extratemporais, alterações metabólicas foram encontradas. Redução de PCr/ α -ATP na substância cinzenta do lobo parietal ipsilateral comparado aos controles foi relatada (Chu et al., 1998) assim como redução de PCr/ATP nos hipocampos, tálamo e núcleo estriado ipsilaterais (Pan et al., 2005).

A caracterização das alterações metabólicas, energéticas e da composição de membranas relacionadas à EMT pode fornecer informações adicionais aos dos achados anatomopatológicos e auxiliar na melhor compreensão da epileptogênese, da refratariedade clínica comumente encontrada nestes pacientes e na busca de novas possibilidades terapêuticas.

2 Objetivos

1. Avaliar pela ^{31}P -ERM o perfil metabólico de pacientes portadores de EMT nas regiões hipocâmpais e extratemporais (insulônucleares anteriores e posteriores e nas regiões frontais) comparativamente ao grupo controle.
2. Nas regiões hipocâmpais, verificar a existência de correlação entre tempo de epilepsia, frequência de crises com os resultados da ^{31}P -ERM.

3 Revisão da literatura

3.1 Definição e classificação da epilepsia

Epilepsia é uma desordem crônica caracterizada por crises epiléticas repetitivas que constituem sintomas e /ou sinais transitórios decorrentes de atividade neuronal excessiva anormal ou sincrônica no cérebro (Fisher et al., 2005).

De acordo com o relatório de 2010 do *International League Against Epilepsy* (ILAE) (Berg et al., 2010), as crises epiléticas podem ser divididas em focais, quando originadas dentro de uma rede limitada a um hemisfério (podendo apresentar um padrão preferencial de propagação, que pode acometer o hemisfério contralateral) ou generalizado, quando apresentam acometimento de redes bilaterais. As crises focais podem se originar de estruturas corticais enquanto que as crises generalizadas podem se originar de estruturas corticais e subcorticais.

Em relação à etiologia, ao invés dos termos epilepsias idiopáticas, sintomáticas e criptogênicas, anteriormente utilizadas, a ILAE recomenda a classificação em:

- genéticas: resultantes de defeitos genéticos conhecidos ou presumidos. O conhecimento relacionado à contribuição genética nestas epilepsias resulta de estudos genéticos no campo molecular, desenvolvimento de testes diagnósticos baseados nestas alterações e das evidências do componente genético em estudos de epilepsias familiares.

- estruturais/metabólicas: relacionados à condições/doenças estruturais ou metabólicas que demonstraram forte associação com a epilepsia.

-causas desconhecidas: quando a natureza da etiologia ainda é desconhecida, pode ter um defeito genético ainda não conhecido em sua origem ou pode ainda ser a consequência de uma desordem não reconhecida.

Cerca de 60 % dos pacientes com epilepsia apresentam a forma focal, sendo que destes, aproximadamente 1/3 apresentam acometimento predominantemente no lobo temporal (Manford et al., 1992). A maioria das epilepsias do lobo temporal que se tornam refratárias ao tratamento medicamentoso (cerca de 65%) estão relacionados à EMT (Cascino, 2004).

De acordo com a revisão de ILAE de 2010, a epilepsia do lobo temporal mesial com esclerose hipocampal constitui uma constelação distinta, pois apresenta características eletroclínicas próprias e o seu diagnóstico implica em tratamento específico, muitas vezes, cirúrgico.

3.2 História e quadro clínicos da epilepsia do lobo temporal

A EMT é o substrato anatomopatológico mais comumente encontrado em pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT). Na história clínica, os pacientes com ELT frequentemente referem ter tido crises durante a infância, muitas vezes associadas à febre, seguidas por um período de latência antes do início da epilepsia (Mathern et al., 1995).

A presença deste período de latência sugere a possibilidade de um caráter progressivo da doença (French et al., 1993), sendo que a idade da primeira crise está

inversamente relacionada à duração do período de latência (Mathern et al., 1995). Especula-se que o insulto inicial geraria uma cascata de alterações na expressão genética, resultando em modificações nas conexões neuronais, na distribuição e expressão de proteínas que controlam o equilíbrio entre a excitação e inibição neuronal (Scharfman, 2007).

A ELT se caracteriza clinicamente por crises focais precedidas muitas vezes por aura, sendo a sensação visceral a mais comum (French et al., 1993). A aura abdominal é uma sensação epigástrica desconfortável, muitas vezes descrita como náusea. Estes pacientes também podem apresentar aura experiencial com distorções da memória do tipo *deja vu* (sensação de ter vivido determinada situação anteriormente), *jamais vu* (inabilidade de reconhecer situações familiares) e psíquicas (Gupta et al., 1983).

Após a aura, pode ou não ocorrer a perda de consciência associada a sintomas neurológicos variados com ou sem generalização secundária, seguidos por um período de confusão pós-ictal (Maillard et al., 2004).

No período ictal, os pacientes com epilepsia do lobo temporal comumente apresentam automatismos (atividades motoras involuntárias) oro-alimentares, geralmente associados à alteração do nível de consciência (Maillard et al., 2004). Pode haver afasia e automatismo verbal ou mesmo o “discurso ictal” que consiste no uso correto, bem articulado da linguagem durante a crise (Maillard et al., 2004, Bell et al., 1990).

Fenômenos motores como distonia do membro superior contralateral são achados que ajudam a lateralizar clinicamente a crise no lobo temporal (Kotagal et al., 1989).

No período pós-ictal, estes pacientes apresentam confusão mental, comportamento anormal e amnésia (Fakhoury et al., 1994, Maillard et al., 2004).

A lateralização que representa a localização do foco epileptogênico é de extrema importância nos pacientes com ELT refratários ao tratamento medicamentoso candidatos à cirurgia, já que a retirada do hipocampo esclerótico resulta em uma evolução clínica favorável, com cerca de 85% dos pacientes apresentando redução ou cessação das crises (de Lanerolle et al., 2003).

3.3 Exames complementares na avaliação da EMT

Na avaliação pré-operatória, uma historia clínica detalhada, monitoração por vídeo-eletroencefalograma (VEEG), SPECT ictal e interictal, PET e estudos de imagem por ressonância magnética apresentam grande importância.

3.3.1 Vídeo-eletroencefalograma

VEEG consiste na monitorização simultânea e sincronizada do eletroencefalograma (EEG) com o vídeo, permitindo a análise do comportamento do

paciente por um período prolongado (Pascual, 2007). Ele permite a caracterização, classificação, quantificação das crises, avaliação de fatores desencadeantes, determinação da zona de início ictal bem como a distinção entre crises epiléticas de crises não epiléticas de origem psicogênica (Viteri et al., 2000).

Geralmente é realizada em ambiente hospitalar, muitas vezes com redução ou retirada do tratamento medicamento anticonvulsivante, com o uso de eletrodos de superfície ou semi- invasivos, como os eletrodos colocados no forame oval (Pascual, 2007).

A ELT por EMT se caracteriza no EEG ictal por frequentemente apresentar atividade epileptiforme focal ritmada a 5 a 9 Hz com amplitude máxima nos eletrodos temporais basais, precedida ou não por lentificação hipsincrônica bilateral. No EEG interictal, observam-se alterações paroxísticas, geralmente localizadas na região temporal anterior (Pascual, 2007).

3.3.2 Tomografia de emissão de pósitron e tomografia computadoriza por emissão de fóton único

PET e SPECT têm sido utilizados na avaliação de pacientes epiléticos tanto nos períodos ictal como interictal (Theodore et al., 1992, Casse et al., 2002)

No período ictal, tipicamente há aumento do fluxo cerebral regional (FCR) e aumento do metabolismo da glicose no foco epileptogênico. Hiperperfusão acima de 90% foi relatada em pacientes com epilepsia do lobo temporal unilateral, quando o

radiofármaco foi injetado durante a crise eletroencefalográfica ou até 30 segundos após a crise (Berkovic SF, 1993). Esta hiperperfusão frequentemente se estende para o córtex extratemporal adjacente e para os gânglios da base ipsilaterais (Newton et al., 1993), podendo ser encontrada no lobo temporal contralateral, entretanto, o maior aumento do FCR ocorre no lobo temporal com o foco epileptogênico (Berkovic SF, 1993).

Estudos com flúor-18 (^{18}F FDG)-PET no período ictal são úteis em crises prolongadas de 10 minutos ou mais pois em crises curtas, pode-se detectar uma falsa normalização da atividade do ^{18}F FDG decorrente da média entre o hipermetabolismo ictal e hipometabolismo interictal (Henry e Van Heertum, 2003).

No período pós-ictal, foi relatada redução da hiperperfusão ictal em questão de minutos para severa hipoperfusão e em cerca de 20 minutos, com aumento da perfusão levando a leve hipoperfusão interictal no SPECT. Este fenômeno é chamado de troca pós-ictal (Newton et al., 1992).

As alterações nos estudos com ^{18}F FDG-PET persistem por mais de 48 horas após a convulsão, caracterizando-se metabolismo intermediário nas 24 horas após a crise, hipometabolismo menos severo de 24 a 48 horas após a crise e severo hipometabolismo após 48 horas da crise (Leiderman et al., 1994).

No período interictal, estudos com ^{18}F FDG-PET demonstraram hipometabolismo no lobo temporal ou em ambos lobos temporais, de forma assimétrica, em mais de 70% de pacientes com epilepsia do lobo temporal refratários (Henry et al., 1993). Hipometabolismo em localizações extra-temporais como nos tálamos e núcleos caudados (Sperling et al., 1990), nos lobos frontais

(Jokeit et al., 1997) já foram relatados, sendo que o hipometabolismo no lobo temporal é mais severo quando comparado às regiões extratemporais (Henry e Van Heertum, 2003).

3.3.3 Ressonância magnética

A RM convencional apresenta papel de grande importância na avaliação dos pacientes com EMT, devido à alta acurácia diagnóstica. RM com protocolos específicos apresentam sensibilidade de 93% e especificidade de 83% na detecção de anormalidades do hipocampo e amígdala (Lee et al., 1998).

No protocolo específico para a avaliação do hipocampo, o plano coronal ideal deve ser perpendicular à linha que passa através de ambos os hipocampos e paralelo ao plano da fissura Sylviana (Bote et al., 2008). A sequência *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) apresenta melhor sensibilidade na detecção de anormalidades hipocámpais (Jack et al., 1996), entretanto a combinação das imagens coronais FLAIR, imagens coronais ponderadas em *spin-echo* T2 de alta resolução, juntamente com aquisição volumétrica gradiente-eco ponderada em T1 (*spoiled gradient recalled echo* (SPGR) ou *magnetization prepared rapid gradient echo* (MPRAGE)) do encéfalo são recomendadas no estudo do hipocampo. A aquisição gradiente eco tridimensional (3D) apresenta melhor diferenciação entre a substância branca e cinzenta, permite cortes mais finos e reconstruções multiplanares auxiliando na avaliação de alterações morfológicas do hipocampo e na

detecção de anomalias de desenvolvimento que também são adequadamente avaliadas na sequência *inversion recovery* (IR) (Bronen, 1992).

Os achados de imagens de RM mais comumente associados à EMT (Figura 1) são: diminuição do volume hipocampal, hipersinal nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR e perda de definição da arquitetura interna (Lee et al., 1998).

Figura 1- Imagens coronais ponderadas em T2 (A) e FLAIR (B) evidenciando redução volumétrica e aumento de sinal no hipocampo direito de paciente com EMT.

Os achados secundários associados à EMT são: redução do volume do fórnix ipsilateral (em torno de 76% dos pacientes) (Baldwin et al., 1994, Kim et al., 1995, Ng et al., 1997), atrofia da substância branca para-hipocampal ipsilateral (em 86% dos casos) (Meiners et al., 1994), alargamento do corno temporal do ventrículo lateral (79%) e atrofia do lobo temporal ipsilateral (65%) (Camacho e Castillo, 2007).

Muitas das alterações secundárias estão em estruturas límbicas conectadas pelo circuito de Papez (Papez, 1937), relacionadas à memória e emoção. Da formação hipocampal se origina o fórnix, que é a sua principal via eferente, projetando-se para o corpo mamilar e região septal. Do corpo mamilar, há projeções para o núcleo talâmico anterior, chamado de trato mamilotalâmico. O núcleo talâmico anterior se conecta ao giro do cíngulo, e este ao giro para-hipocampal. Existem também projeções entre a formação hipocampal e o córtex entorrinal, completando este circuito (Bote et al., 2008).

A volumetria do hipocampo permite a correção de possível rotação, é reprodutível e é um pouco mais sensível que a avaliação visual na detecção de atrofia hipocampal (Lee et al., 1998).

A relaxometria T2 é uma técnica que permite a mensuração objetiva da intensidade de sinal, sendo altamente sensível na detecção de esclerose hipocampal especialmente em pacientes sem alterações ou achados equívocos na RM (Camacho e Castillo, 2007).

Quando a análise quantitativa através da volumetria e a relaxometria T2 são usadas em conjunto, apresentam sensibilidade de 55% e especificidade de 86% na detecção da esclerose hipocampal, enquanto a análise visual apresenta sensibilidade de 42% e especificidade de 80% (Mackay et al., 2000).

3.3.3.1 Espectroscopia de prótons

A ERM permite a avaliação não invasiva da composição química de certas estruturas através da mensuração da concentração de metabólitos e/ou neurotransmissores e a avaliação do metabolismo energético (Kuzniecky, 2004a).

Os núcleos mais comumente estudados na ERM de cérebros humanos são hidrogênio (^1H), fósforo (^{31}P) e carbono (^{13}C), sendo que o ^1H é o núcleo mais abundante e o mais estudado (Castillo et al., 1996).

Cada núcleo ressoa em uma frequência característica quando exposto a um mesmo campo magnético, por exemplo, num campo de 1,5T, ^1H ressoa na frequência de 63,7MHz enquanto que ^{31}P na frequência de 25,8 MHz (Cox e Puri, 2004).

Os princípios básicos da ERM são os mesmos da RM. Cada núcleo tem um spin intrínseco, relacionado com o número ímpar de prótons ou nêutrons. Há um alinhamento destes spins de maneira paralela quando expostos a um forte campo magnético e um desalinhamento do vetor total de magnetização quando submetido a um pulso de radiofrequência específico (com frequência de precessão característica de cada núcleo) por alguns microssegundos. Quando o pulso de radiofrequência acaba, estes spins voltam à posição inicial, gerando um sinal elétrico, chamado de *free induction decay* (FID). Este sinal elétrico é captado por bobinas, sendo submetido a um cálculo matemático, a transformação de Fourier para gerar o gráfico de espectroscopia (Barker, 2010).

A ERM baseia-se nas propriedades de desvio químico do átomo. Quando um tecido é exposto a um campo magnético externo, seu núcleo ressoa em uma certa frequência de precessão (f) de acordo com a equação de Larmor ($f = \gamma B_0$), onde γ é

a razão giromagnética, constante para cada núcleo, sendo que f depende do campo magnético externo (B_0) e do microambiente local. Os núcleos apresentam interações elétricas com moléculas ao seu redor, mudando o campo magnético local e a frequência de precessão (fenômeno chamado de desvio químico). O valor desta diferença fornece informação do grupo molecular e é expressa em partículas por milhão (ppm). O desvio químico de cada núcleo é idealmente expresso em ppm e independe da intensidade do campo magnético (Castillo et al., 1996) .

O resultado deste processo é o gráfico da espectroscopia que se apresenta de seguinte maneira: no eixo X há as frequências de precessão de cada metabólito, expresso em ppm; no eixo Y, a amplitude de pico relacionada a concentração na amostra (Castillo et al., 1996).

A ^1H -ERM permite a análise da distribuição de certos metabólitos, sendo que na EMT, os principais metabólitos estudados são o N-acetilaspártato (NAA), colina (Co) e creatina (Cr) (Camacho and Castillo, 2007).

O N-acetilaspártato (NAA) é um marcador neuronal, encontrado exclusivamente em neurônios, sendo que sua redução ocorre quando há perda/ lesão neuronal geralmente de caráter irreversível, embora a redução de NAA esteja também associada a disfunções temporárias (JW, 1996).

Nos pacientes com EMT, não somente o pico de NAA diminui (Figura 2) como também as razões NAA/colina (Co), NAA/creatina (Cr) e NAA/(Co+Cr) de ambos hipocampos, mais acentuadamente do hipocampo esclerótico, com correta lateralização em até 100% dos casos (Cendes et al., 1997b, Achten et al., 1998, Park et al., 2001), redução contralateral em até 72% dos casos (Connelly et al., 1994,

Ende et al., 1997, Hugg et al., 1993, Cendes et al., 1997b), dependendo da seleção de pacientes estudados e da técnica utilizada.

Figura 2- Curvas espectrais referentes à ^1H -ERM de *voxel* único. Espectro normal (A) e espectro com redução de NAA no hipocampo com EMT (B).

Um estudo demonstrou interdependência entre o volume hipocampal e a quantidade de células neuronais/gliais no hipocampo ressecado de pacientes submetidos a cirurgia por EMT. No entanto, não foi encontrada correlação significativa entre a razão neuronal/glial hipocampal e Cr/NAA do hipocampo

removido, reforçando o conceito de que as alterações metabólicas estão mais relacionadas à disfunção do que a perda neuronal e glial (Kuzniecky et al., 2001).

O conceito de disfunção neuronal poderia explicar a presença de redução de NAA em locais distantes da lesão, como nos tálamos (Pan et al., 2005) e hipocampo contralateral, bem como pode explicar a reversibilidade desta alteração após intervenção cirúrgica de sucesso (Kuzniecky, 2004b, Cendes et al., 1997a, Hugg et al., 1996).

Em relação a outros metabólitos, os valores de glutamato/glutamina e mioinositol não foram significativamente diferentes nos hipocampos de pacientes com a RM positiva para EMT quando comparados a pacientes com epilepsia do lobo temporal sem alterações na RM ou ao grupo controle (Doelken et al., 2008).

3.3.4 Espectroscopia de fósforo

3.3.4.1 Considerações técnicas

A ^{31}P -ERM é um método não invasivo que fornece informações sobre o estado bioenergético, a composição da membrana, pH tecidual e a concentração de magnésio intracelular através da identificação das alterações do metabolismo de fosfato e fosfolípídios (Mensual et al., 2009). No entanto, este método não é muito disseminado pois é necessário um equipamento de RM que esteja preparado para

trabalhar na frequência de ressonância do ^{31}P e também uma bobina específica para detecção do sinal do mesmo .

Bobinas de duplo canal para ^1H e ^{31}P apresentam como vantagem a possibilidade de obtenção de imagens estruturais através do sinal de ^1H que são utilizadas para programação da localização dos *voxels* da ^{31}P -ERM (Puri et al., 2008).

Na ^{31}P -ERM, o sinal da água não é detectado, não sendo necessária sua saturação. Outra vantagem da ^{31}P -ERM é que apresenta uma grande dispersão de desvio químico, em torno de 30 ppm, o que contribui para uma boa resolução espectral (Ostaduy et al., 2010) .

^{31}P assim como ^1H apresentam um núcleo com spin nuclear de $\frac{1}{2}$ capaz de produzir um sinal de RM. No entanto, pelas características físicas desse núcleo (que apresenta maior massa), a razão giromagnética (indica o tamanho da interação entre o núcleo e o campo magnético do aparelho de RM) é aproximadamente 2,5 vezes menor do que para o núcleo ^1H , resultando numa frequência de ressonância menor (51,7 MHz comparado com 127,7 MHz num campo de 3T) e numa sensibilidade muito menor, de apenas de 6,6% quando comparado ao sinal de ^1H . Para resolver esta reduzida sensibilidade o tempo de aquisição deve ser prolongado para aumentar a relação sinal-ruído (De Graaf, 1998).

Outro fator que aumenta o tempo de exame são os tempos de relaxamento longitudinais (T1) longos para a maioria dos metabólitos detectados, enquanto que o tempo de relaxamento transversal é extremamente curto, sendo necessários tempos de eco (TE) de aquisição muito curtos para se obter uma relação sinal-ruído

adequada (Blenman et al., 2007). Além disso, a concentração dos metabólitos de fósforo é menor do que a dos metabólitos detectados na ^1H -ERM, o que dificulta ainda mais a obtenção de um espectro com suficiente sinal (Lara et al., 1993, De Graaf, 1998).

As sequências de pulso mais utilizadas na ^{31}P -ERM são as *image selected in vivo spectroscopy* (ISIS) e *pulse acquire* (Ostaduy et al., 2010).

Na técnica de ISIS, a localização de um corte é realizada através da aquisição de dois FIDs, um gerado após aplicação de pulso de 180° seletivo para uma dimensão e o outro gerado sem a aplicação anterior deste pulso. A subtração destes dois sinais corresponde ao sinal de um único corte (1D-ISIS). Para a localização de um volume (3D-ISIS) é necessária a aquisição de oito FIDs, cuja diferença será se o pulso seletivo de 180° é aplicado em uma determinada direção ou não, resultando em diversas combinações diferentes (Lawry et al., 1989).

A sequência ISIS é muito sensível a artefatos de movimento, pois a seleção do *voxel* é baseada na subtração de vários sinais e os tempos de aquisição são mais longos. Esta técnica se torna sensível ao T1 dos metabólitos ao utilizar pulsos de inversão, se o TR não for suficientemente longo para permitir completo relaxamento longitudinal de todos os metabólitos, havendo os efeitos de contaminação T1 (*T1 smearing*). Esta contaminação depende do T1 do metabólito em relação ao TR, da heterogeneidade do campo magnético e da ordem das combinações de pulsos seletivos aplicados (Lawry et al., 1989, Burger et al., 1992).

A técnica de *pulse acquire* permite apenas a seleção de um corte e não a de um volume (Ostaduy et al., 2010).

Técnicas para aumentar a relação sinal-ruído e a qualidade espectral da ^{31}P -ERM ao se utilizar bobinas de duplo canal ^1H e ^{31}P são: *nuclear Overhauser effect* (nOe) e *^1H -decoupling* (Weber-Fahr et al., 2003).

O nOe baseia-se no princípio de que a irradiação prévia dos spins de ^1H pode transferir parte da energia absorvida para spins de ^{31}P e assim aumentar o sinal de base proveniente destes últimos. Para a ^{31}P -ERM espera-se um ganho máximo de cerca de 2,2 vezes com o efeito de nOe irradiando na frequência de ^1H .

Já a técnica de *decoupling* consiste na irradiação por um segundo canal de radiofrequência para reduzir o efeito de acoplamento J (Gonen et al., 1997). Alguns metabólitos apresentam-se na ERM como picos únicos, duplos, triplos ou múltiplos. O que gera a divisão de um sinal de ressonância em dois ou mais picos no espectro é a interação conhecida como acoplamento J (*J coupling*) entre núcleos adjacentes na mesma molécula. De acordo com a orientação do spin magnético vizinho (paralelo ou anti-paralelo), o núcleo observado pode apresentar frequência de ressonância maior ou menor. Como a probabilidade do átomo vizinho estar paralelo ou anti-paralelo é praticamente igual, o sinal de ressonância do núcleo observado acaba sendo dividido equitativamente entre as duas frequências de ressonância, efeito conhecido como *J splitting*. O resultado no espectro é que ao invés de um pico único são observados dois picos com a metade de intensidade do que corresponderia ao pico original; portanto, o efeito de acoplamento J diminui o sinal de um metabólito e reduz a sensibilidade do espectro (Jensen et al., 2002).

Os metabólitos analisados pela ^{31}P -ERM são (Figura 3):

1. Fosfocreatina (PCr): ressoa em 0 ppm e representa o maior pico. Atua como um reservatório de energia, doando o grupo fosfato para a adenosina difosfato (ADP) para formar a adenosina trifosfato (ATP), através da creatina quinase, quando a demanda energética está aumentada. Inversamente, quando há excesso de ATP nos estados de repouso, PCr é produzida (Erecińska e Silver, 1989) . Uma medida confiável do metabolismo bioenergético é representado pela razão PCr/ATP, refletindo o equilíbrio entre a demanda celular energética e a produção (Pan et al., 2008b).

2. ATP: é um nucleotídeo trifosfato composto por adenosina (adenina + ribose) e três grupamentos fosfato: gama (γ), alfa (α) e beta (β). Cada um destes isotopômeros é detectado na ^{31}P -ERM como picos distintos, o γ -ATP como duplete ressoando em -2,7 ppm, α -ATP como duplete, ressoando em -7,8 ppm e β -ATP como triplete, ressoando em -16,3 ppm (Menuel et al., 2010). O ATP é a principal fonte de energia para a maioria das funções e atividades celulares, sendo produzido, em grande parte através da fosforização oxidativa na mitocôndria e em menor extensão, através da glicólise anaeróbia (Erecińska e Silver, 1989).

3. Fosfato inorgânico (Pi): seu pico ressoa por volta de +4,9 ppm, representa uma mistura das formas iônicas do ácido fosfórico e sua concentração aumenta quando há lesão celular ou demanda energética aumentada (Menuel et al., 2010). O desvio químico do Pi em relação ao pico de PCr , permite o cálculo do pH intracelular.

4. Fosfomonoesteres (PME): ressoam em +6,5 ppm, representam o anabolismo das membranas celulares e são compostos por fosfoetanolamina (PE) e fosfocolina (PC) que são precursores da síntese de membranas.

5. Fosfodiesteres (PDE): seu pico está localizado em +2,6 ppm, refletem o catabolismo das membranas, sendo compostos pelos seus produtos de degradação, glicerofosfoetanolamina (GPE) e a glicerofosfocolina (GPC), resultantes da atividade de enzimas fosfolipases. Por sua vez, os PDE podem ser convertidos em PME pela atividade da enzima fosfodiesterase. A razão PME/PDE indica o *turnover* dos fosfolipídeos de membranas celulares (Puri e Treasaden, 2009).

O cálculo do pH é obtido a partir do desvio químico de Pi em relação ao de PCr (denominado δ_1) através da equação derivada de Petroff et al (Petroff et al., 1985): $\text{pH} = 6,77 + \log_{10}[(\delta_1 - 3,29)/(5,68 - \delta_1)]$.

Já a concentração do magnésio (Mg^{2+}) intracelular pode ser estimado a partir do desvio químico do β -ATP em relação ao PCr(δ_β) através da equação de Halvorson et al (Halvorson et al., 1992): $\text{Mg}^{2+} = 4,24 - \log_{10}[(\delta_\beta - 18,58)^{0,420}/(-15,74 - \delta_\beta)^{0,840}]$.

A modulação do pH influencia diferentes mecanismos homeostáticos nas células neurais e gliais (Chesler, 2003), Mg^{2+} está ligado a grupos fosfatos do ATP e modula as constantes de equilíbrio da creatina quinase e ATP sintase (Barker et al., 1999). Além disso, ambos afetam a bomba sódio/potássio, presente na membrana celular, que regula os gradientes químicos e elétricos, cujo desequilíbrio está associado à ictogênese (Scharfman, 2007).

Figura 3- Típico ^{31}P -ERM do encéfalo mostrando da esquerda para direita os sinais de: fosfomonoésteres (PME) compostos pela soma de fosfoetanolamina (PE) e fosfocolina (PC), fosfato inorgânico (Pi), fosfodiésteres (PDE) compostos pela soma de glicerofosfoetanolamina (GPE) e glicerofosfocolina (GPC), fosfocreatina (PCr), γ -, α - e β -adenosina trifosfato (ATP).

3.3.4.2 Espectroscopia de fósforo e epilepsia

Durante a crise epiléptica, há grande consumo energético, caracterizado por redução de PCr e ATP, aumento do Pi em estudos com animais (Petroff et al., 1984) e humanos (Younkin et al., 1986).

A epilepsia do lobo temporal, principalmente associada à EMT, foi o tipo de epilepsia mais estudado pela ^{31}P -MRS.

Estudos anteriores de ^{31}P -MRS demonstraram alterações energéticas na região temporal mesial dos pacientes com EMT.

Redução das razões PCr/Pi, PCr/ATP e γ -ATP/Pi, indicando disfunção energética, na região epileptogênica em comparação aos lobos temporais contralaterais e controles foram relatados (Kuzniecky et al., 1992, Hetherington et al., 2002, Pan et al., 2005), com lateralização correta em 70 a 73% dos casos (Chu et al., 1998). Aumento do Pi (Laxer et al., 1992, Hugg et al., 1992, van der Grond et al., 1998), redução do PME na região epileptogênica foram também descritos (van der Grond et al., 1998, Hugg et al., 1992).

Os resultados em relação ao pH tem sido controversos. Enquanto alguns grupos relataram alcalose na região temporal epileptogênica em comparação ao lobo temporal contralateral e controles (van der Grond et al., 1998, Laxer et al., 1992, Hugg et al., 1992), outros grupos não encontraram alterações em relação ao pH (Kuzniecky et al., 1992, Chu et al., 1996). Estes resultados discrepantes podem estar relacionados à baixa resolução espectral dos primeiros estudos, que detectaram alcalose no lobo temporal ipsilateral em aparelhos de 1,5 e 2T, com difícil caracterização do pico de Pi, que é utilizado para o cálculo do pH (Chu et al., 1996).

Em regiões extratemporais, foi relatada redução de PCr/ γ -ATP na substância cinzenta do lobo parietal ipsilateral comparada à substância cinzenta do lobo parietal de controles (Chu et al., 1998). Outro trabalho demonstrou redução de PCr/ATP nos hipocampos, tálamo e núcleo estriado ipsilaterais dos pacientes (Pan et al., 2005).

Em epilepsia do lobo frontal, foram encontradas alcalose e redução do PME na região epileptogênica (Garcia et al., 1994)

Declínio bioenergético (redução de PCr/ATP e /ou PCr/Pi) também foi encontrado em outras formas de epilepsia como nas crises de ausência, síndrome de Lennox-Gastaut (Pan et al., 1999).

Já nas malformações do desenvolvimento cortical, foram encontrados redução do pH e aumento do Mg^{2+} (Andrade et al., 2011).

4 Casuística e métodos

4.1 Casuística

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesp) (anexo A) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e consentimento informado para participação foi obtido em todos os casos.

Este projeto faz parte do subprojeto 1 do programa CInAPCe (Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro), financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) .

Foi realizado um estudo prospectivo de setembro de 2009 a maio de 2011. Trinta e três pacientes, encaminhados do setor de vídeo-EEG do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram estudados.

Os critérios de inclusão foram:

- Indivíduos com idade entre 17 e 60 anos;
- Epilepsia do lobo temporal com crises refratárias;
- EMT unilateral pela RM convencional (redução do volume associado a aumento do sinal nas imagens ponderadas em T2 no hipocampo);
- EEG interictal normal ou com descargas epileptiformes no lobo temporal;
- Registros de crises eletrográficas localizadas no lobo temporal no VEEG.

Os critérios de exclusão foram:

- Presença de atividade epileptiforme extratemporal no EEG;
- Calcificações no lobo temporal;
- Depressão, psicose ou doença psiquiátrica sem resposta a tratamento adequado.
- $QI < 70$;
- Contraindicações para RM;
- Crises epilépticas nas últimas 48 horas;
- Indivíduos canhotos.

Quatro pacientes (três por serem canhotos e um por apresentar calcificações no lobo temporal) e dois controles (canhotos) foram excluídos.

Dos 33 pacientes, 20 eram do sexo feminino, 13 do sexo masculino, com idade variando de 23 a 55 anos, com idade média de $35,9 \pm 9,7$ anos.

Todos os pacientes foram diagnosticados com EMT unilateral pela RM convencional, sendo que 20 pacientes tinham EMT à esquerda e 13 pacientes EMT à direita.

Na história clínica, o evento inicial ou fator precipitante não foi caracterizado em 23 pacientes, nove apresentaram crise febril como evento inicial e um paciente apresentava história de encefalite.

A idade da primeira crise variou de 8 meses a 45 anos (média de $14 \pm 9,3$ anos), duração da epilepsia variando de 6 a 49 anos (média de $21,6 \pm 11,2$ anos).

A escolaridade média dos pacientes foi de $10,7 \pm 1,9$ anos.

Os dados demográficos dos pacientes estão detalhados no anexo C.

Como grupo controle, foram estudados 31 voluntários, sendo 19 do sexo feminino e 12 do sexo masculino com idade variando de 19 a 53 anos, com média de

32,5 $\pm$ 9,9 anos. A escolaridade média dos controles foi de 13,2 $\pm$ 2,8 anos (anexo D).

4.2 Métodos

4.2.1 Aquisição

Aquisição tridimensional de ^{31}P -ERM foi obtida no aparelho Intera Achieva® 3,0T (Philips, Best, Holanda) utilizando uma bobina de cabeça com duplo canal $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ (AIRI, Cleveland, Estados Unidos).

Primeiramente, imagens axiais T1-*fast field echo* (FFE) foram adquiridas (TR = 7,6 ms; TE = 3,7 ms; *flip angle* = 8°; resolução isotrópica de 1 mm³) com reconstruções nos planos coronais e sagitais, que foram utilizadas para a localização e programação da grade.

Em seguida, a ^{31}P -ERM era obtida com a técnica *pulse acquire*, com TE/TR=0,31 ms/5093 ms, usando radiofrequência adiabática com técnica de *broadband decoupling technique* (power factor = 0,4; offset =100 Hz) com *field of view* (FOV) de 180 x 210 x 120 mm (látero-lateral x ântero-posterior x crânio-caudal), com procedimento automático de *shimming*.

Após a aquisição da ^{31}P -MRS, imagens T1 de baixa resolução (TR =9,4 ms; TE = 4,6 ms; *flip angle* = 8°; espessura= 3 mm) eram obtidas para confirmar que a

cabeça se manteve na mesma localização durante todo o exame. A duração total do exame foi de 43 minutos.

4.2.2 Localização, dimensões do *voxels* estudados

A grade de ERM era composta por seis cortes de 6x7 *voxels* com tamanho individual de cada *voxel* de 30 x 30 x 20 mm (volume de 18 cm³). A grade foi posicionada, centralizada nas regiões hipocampais (RH) (Figura 4).

Figura 4- Imagens multiplanares utilizadas para a localização dos *voxels*. O *voxel* azul corresponde ao *voxel* localizado na RH direita e esquerda

Os *voxels* selecionados para análise foram os localizados nas RH, região insulonuclear anterior (RINA), região insulonuclear posterior (RINP) e na região frontal (RF), bilateralmente (Figura 5). Estes *voxels* foram classificados como ipsilaterais ou contralaterais à EMT.

Figura 5- Localização dos *voxels* selecionados (em preto) para análise nas regiões extratemporais. A. região insulonuclear anterior (RINA), B. região insulonuclear posterior (RINP), C. região frontal (RF)

4.2.3 Processamento

O processamento e a quantificação foram realizados através do programa de domínio público *magnetic resonance user-interface* (MRUI) (Naressi et al., 2001) com o algoritmo *advanced method for accurate, robust and efficient spectral fitting* (AMARES) (Vanhamme et al., 1997).

O processamento consistia na anulação dos dois primeiros pontos de dados no intuito de reduzir a distorção da linha de base causada por componentes de macromoléculas.

O uso do conhecimento prévio (*prior knowledge*) foi estabelecido para manter os parâmetros físicos constantes.

As correções de fase, na ordem-zero e ordem-primeira eram então aplicadas para a convergência durante o ajuste espectral (Andrade et al., 2011) (Figura 6).

Figura 6- Resultados da quantificação do ^{31}P -ERM pelo programa MRUI, mostrando de baixo para cima o espectro original, o espectro estimado, os ajustes individuais para cada pico do espectro e o resíduo da subtração do espectro original menos o espectro estimado.

Estas etapas foram realizadas para todos os *voxels* analisados.

Os valores relativos de cada metabólito divididos pela soma de todos os metabólitos foram obtidos. Os metabólitos estudados foram: fosfodiéster (PDE) compostos pelas soma de glicerofosfoetanolamina (GPE) e glicerofosfocolina

(GPC); fosfomonoéster (PME) compostos pela soma de fosfoetanolamina (PE) e fosfocolina (PC); fosfato inorgânico (Pi); fosfocreatina (PCr); adenosina trifosfato total (ATP_t), compostos pela soma de γ -, α - e β -ATP. O γ -ATP foi analisado em separado por ser o pico de ATP mais próximo do PCr, sendo o mais facilmente identificável. Foram ainda calculadas as razões PCr/ATP_t , PCr/γ -ATP, PCr/Pi e PME/PDE .

Os valores de pH foram obtidos através do desvio químico entre as ressonâncias Pi e PCr e a concentração intracelular de Mg^{2+} foi obtida através do desvio químico entre β -ATB e PCr (Iotti et al., 1996, Iotti e Malucelli, 2008, Barker et al., 1999).

4.2.4 Voxels reconstruídos nas regiões hipocampais

Análise dos *voxels* reconstruídos nas regiões hipocampais, a partir dos dados interpolados, foi adicionalmente realizada. Cada *voxel* reconstruído tinha o volume de $4,5cm^3$ (Figura7).

Figura 7- A. Localização dos *voxels* reconstruídos selecionados para análise nas regiões hipocampais (em preto). B. *Voxels* sem reconstrução.

4.2.5 Análise estatística

Em todas as comparações foi utilizado teste *t* de *Student*, após confirmação da distribuição normal destes dados, exceto na análise dos resultados da ^{31}P -ERM dos grupos divididos de acordo com a frequência de crises e tempo de epilepsia, onde foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

Correlação de Spearman entre os dados de ^{31}P -ERM nas regiões hipocampais com a frequência de crises e duração de epilepsia foi realizada.

Um valor de *p* menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

As análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS, versão 17.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL).

5.1 Descrição dos grupos

Não houve diferença significativa em relação a sexo ($p=1,00$) ou idade ($p=0,17$) entre os pacientes e controles, já a escolaridade foi maior nos controles ($p<0.0001$) (Tabela 1).

Tabela 1- Comparação da distribuição em relação ao sexo, média de idade e escolaridade entre os grupos de pacientes e controles

	pacientes		controles	
sexo	20 F	13M	19 F	12 M
idade	35,5± 9,6		32,5±9,9	
escolaridade	10,8±1,8		13,2±2,8	

Nota: F=feminino, M=masculino. Idade e escolaridade medidas em anos.

5.2 Resultados da espectroscopia de fósforo

Os metabólitos e as razões analisados de cada *voxel* dos pacientes foram comparados à média destes valores dos controles. Os resultados apresentados estão divididos de acordo com a localização.

5.2.1 Região hipocampal (RH)

Nenhum metabólito ou razão foi estatisticamente significativa na RH ipsilateral à lesão (Tabela 2).

Tabela 2- Comparação dos metabólitos e razões analisados na RH ipsilateral entre pacientes e controles

Metabólitos e razões	Pacientes		Controles		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
Pi	0,084	0,013	0,086	0,010	0,692
PCr	0,205	0,016	0,208	0,012	0,494
γ-ATP	0,098	0,016	0,093	0,012	0,218
ATP_T	0,289	0,033	0,280	0,026	0,249
PCr/ATP_T	0,722	0,118	0,754	0,094	0,231
PCr/γ-ATP	2,158	0,447	2,296	0,332	0,170
PCr/Pi	2,499	0,502	2,498	0,346	0,992
PME	0,183	0,019	0,191	0,014	0,062
PDE	0,208	0,021	0,208	0,017	0,939
PME/PDE	0,391	0,030	0,399	0,022	0,260
pH	7,006	0,057	7,015	0,042	0,479
Mg²⁺	0,154	0,066	0,169	0,087	0,365

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; DP: desvio padrão; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; Pi: fosfato inorgânico; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico. Valores de *p* obtidos com teste *t* de Student.

Na RH contralateral (Tabela 3), aumento de γ -ATP (0,101±0,013 nos pacientes; 0,093±0,012 nos controles com *p*=0,025) (Figura 8) e redução de PCr/ γ -

ATP ($2,085 \pm 0,385$ nos pacientes; $2,296 \pm 0,332$ nos controles com $p=0,023$) (Figura

9) foram significativos em comparação aos controles.

Tabela 3- Comparação dos metabólitos e razões analisados na RH contralateral entre pacientes e controles. Valor de p significativo em vermelho

Metabólitos e razões	Pacientes		Controles		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
Pi	0,088	0,014	0,086	0,010	0,344
PCr	0,205	0,018	0,208	0,012	0,582
γ-ATP	0,101	0,013	0,093	0,012	0,025
ATP_T	0,286	0,034	0,280	0,026	0,428
PCr/ATP_T	0,732	0,129	0,754	0,094	0,429
PCr/γ-ATP	2,085	0,385	2,296	0,332	0,023
PCr/Pi	2,388	0,475	2,498	0,346	0,297
PME	0,189	0,016	0,191	0,014	0,552
PDE	0,206	0,021	0,208	0,017	0,682
PME/PDE	0,394	0,029	0,399	0,022	0,510
pH	7,002	0,065	7,015	0,042	0,358
Mg²⁺	0,144	0,049	0,169	0,087	0,275

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; DP: desvio padrão; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; Pi: fosfato inorgânico; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico. Valores de p obtidos com teste t de Student.

Figura 8- Gráfico de dispersão dos valores de γ -ATP de pacientes e controles na RH contralateral.

Figura 9- Gráfico de dispersão dos valores de PCr/ γ -ATP de pacientes e controles na RH contralateral.

5.2.2 Regiões extratemporais

5.2.2.1. Região insulonuclear anterior (RINA)

Na RINA ipsilateral (Tabela 4), redução de Pi ($0,081 \pm 0,0013$ nos pacientes; $0,089 \pm 0,0007$ nos controles, $p=0,009$) (Figura 10) e PCr/ γ -ATP ($1,966 \pm 0,31$ nos pacientes; $2,146 \pm 0,327$ nos controles, $p=0,027$) (Figura 11) foram significantes.

Tabela 4- Comparação dos metabólitos e razões analisados na RINA ipsilateral entre pacientes e controles. Valor de p significativo em vermelho

Metabólitos e razões	Pacientes		Controles		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
Pi	0,081	0,013	0,089	0,007	0,009
PCr	0,194	0,017	0,198	0,014	0,289
γ-ATP	0,100	0,014	0,094	0,011	0,071
ATP_T	0,293	0,022	0,286	0,018	0,165
PCr/ATP_T	0,668	0,100	0,699	0,081	0,183
PCr/γ-ATP	1,966	0,310	2,146	0,327	0,027
PCr/Pi	2,465	0,599	2,264	0,235	0,081
PME	0,173	0,017	0,174	0,014	0,706
PDE	0,196	0,018	0,194	0,015	0,616
PME/PDE	0,889	0,133	0,903	0,086	0,604
pH	7,015	0,030	7,001	0,026	0,059
Mg²⁺	0,122	0,036	0,129	0,030	0,286

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; DP: desvio padrão; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; Pi: fosfato inorgânico; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico. Valores de p obtidos com teste t de Student.

Figura 10- Gráfico de dispersão dos valores de P_i de pacientes e controles na RINA ipsilateral.

Figura 11- Gráfico de dispersão dos valores de $PCr/\gamma\text{-ATP}$ de pacientes e controles na RINA ipsilateral.

Na RINA contralateral (Tabela 5), detectamos redução de Pi ($0,082 \pm 0,011$ nos pacientes; $0,089 \pm 0,007$ nos controles; $p=0,013$) (Figura 12) e aumento de ATP_T ($0,298 \pm 0,025$ nos pacientes; $0,286 \pm 0,018$ nos controles; $p=0,026$) (Figura 13).

Tabela 5- Comparação dos metabólitos e razões analisados na RINA contralateral entre pacientes e controles. Valor de p significativo em vermelho

Metabólitos e razões	Pacientes		Controles		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
Pi	0,082	0,011	0,089	0,007	0,013
PCr	0,194	0,017	0,198	0,014	0,369
γ-ATP	0,099	0,013	0,094	0,011	0,101
ATP_T	0,298	0,025	0,286	0,018	0,026
PCr/ATP_T	0,659	0,105	0,699	0,081	0,096
PCr/γ-ATP	1,996	0,376	2,146	0,327	0,095
PCr/Pi	2,409	0,447	2,264	0,235	0,108
PME	0,172	0,016	0,174	0,016	0,434
DE	0,197	0,021	0,194	0,019	0,506
PME/PDE	0,886	0,163	0,903	0,104	0,184
pH	6,996	0,055	7,001	0,037	0,451
Mg^{2+}	0,145	0,070	0,129	0,039	0,247

Nota: ATP_T : adenosina trifosfato total; DP: desvio padrão; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; Pi: fosfato inorgânico; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Mg^{2+} : magnésio; pH: potencial hidrogeniônico. Valores de p obtidos com teste t de Student.

Figura 12- Gráfico de dispersão dos valores de P_i de pacientes e controles na RINA contralateral.

Figura 13- Gráfico de dispersão dos valores de ATP_T de pacientes e controles na RINA contralateral.

5.2.2.2. Região insulonuclear posterior (RINP)

Na RINP ipsilateral (Tabela 6) foram detectados redução de Pi ($0,077 \pm 0,0011$ nos pacientes; $0,083 \pm 0,008$ nos controles; $p=0,009$) (Figura 14) e PCr/ γ -ATP ($2,023 \pm 0,249$ nos pacientes; $2,194 \pm 0,306$ nos controles; $p=0,017$) (Figura 15), aumento de γ -ATP ($0,098 \pm 0,009$ nos pacientes; $0,093 \pm 0,009$ in controles; $p=0,024$) (Figura 16).

Tabela 6- Comparação dos metabólitos e razões analisados na RINP ipsilateral entre pacientes e controles. Valor de p significativo em vermelho

Metabólitos e razões	Pacientes		Controles		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
Pi	0,077	0,011	0,083	0,008	0,009
PCr	0,197	0,017	0,200	0,012	0,520
γ-ATP	0,098	0,009	0,093	0,009	0,024
ATP_T	0,294	0,019	0,286	0,019	0,080
PCr/ATP_T	0,674	0,085	0,704	0,075	0,132
PCr/γ-ATP	2,023	0,249	2,194	0,306	0,017
PCr/Pi	2,629	0,533	2,437	0,303	0,081
PME	0,167	0,013	0,168	0,011	0,739
PDE	0,206	0,015	0,207	0,016	0,736
PME/PDE	0,817	0,088	0,819	0,082	0,929
pH	6,998	0,039	7,001	0,029	0,693
Mg²⁺	0,122	0,033	0,129	0,027	0,141

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; DP: desvio padrão; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; Pi: fosfato inorgânico; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico. Valores de p obtidos com teste *t* de Student.

Figura 14- Gráfico de dispersão dos valores de P_i de pacientes e controles na RINP ipsilateral.

Figura 15- Gráfico de dispersão dos valores de $PCr/\gamma\text{-ATP}$ de pacientes e controles na RINP ipsilateral.

Figura 16- Gráfico de dispersão dos valores de γ -ATP de pacientes e controles na RINP ipsilateral.

Não houve diferença entre nenhum dos metabólitos ou razões estudados na RINP contralateral em comparação aos controles (Tabela 7).

Tabela 7- Comparação dos metabólitos e razões analisados na RINP contralateral entre pacientes e controles

Metabólitos e razões	Pacientes		Controles		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
Pi	0,082	0,010	0,083	0,008	0,488
PCr	0,195	0,015	0,200	0,012	0,219
γ-ATP	0,096	0,013	0,093	0,009	0,300
ATP_T	0,296	0,024	0,286	0,019	0,074
PCr/ATP_T	0,668	0,100	0,704	0,075	0,103
PCr/γ-ATP	2,087	0,403	2,194	0,306	0,240
PCr/Pi	2,424	0,372	2,437	0,303	0,879
PME	0,167	0,014	0,168	0,011	0,601
PDE	0,206	0,019	0,207	0,016	0,877
PME/PDE	0,816	0,126	0,819	0,082	0,910
pH	7,001	0,043	7,001	0,029	0,997
Mg²⁺	0,134	0,047	0,129	0,027	0,941

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; DP: desvio padrão; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; Pi: fosfato inorgânico; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico. Valores de *p* obtidos com teste *t* de Student.

5.2.2.3. Região frontal (RF)

Na RF ipsilateral não foram detectadas diferenças em nenhum dos metabólitos ou razões estudados entre os pacientes e os controles (Tabela 8).

Tabela 8- Comparação dos metabólitos e razões analisados na RF ipsilateral entre pacientes e controles

Metabólitos e razões	Pacientes		Controles		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
Pi	0,088	0,012	0,093	0,010	0,106
PCr	0,195	0,021	0,195	0,015	0,941
γ-ATP	0,102	0,014	0,101	0,011	0,977
ATP_T	0,296	0,019	0,303	0,016	0,121
PCr/ATP_T	0,663	0,107	0,645	0,069	0,420
PCr/γ-ATP	1,969	0,418	1,957	0,303	0,892
PCr/Pi	2,252	0,443	2,139	0,279	0,233
PME	0,175	0,017	0,173	0,012	0,689
PDE	0,185	0,018	0,180	0,016	0,261
PME/PDE	0,954	0,131	0,971	0,099	0,560
pH	6,999	0,053	7,002	0,046	0,785
Mg²⁺	0,114	0,039	0,116	0,023	0,292

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; DP: desvio padrão; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; Pi: fosfato inorgânico; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico. Valores de *p* obtidos com teste *t* de Student.

Na RF contralateral (Tabela 9), houve redução de Pi (0,087±0,01 nos pacientes; 0,093±0,01 nos controles; p=0,014) (Figura 17).

Tabela 9- Comparação dos metabólitos e razões analisados na RF contralateral entre pacientes e controles. Valor de *p* significativo em vermelho

Metabólitos e razões	Pacientes		Controles		Valor de <i>p</i>
	Média	DP	Média	DP	
Pi	0,087	0,010	0,093	0,010	0,014
PCr	0,187	0,015	0,195	0,015	0,051
γ-ATP	0,103	0,014	0,101	0,011	0,741
ATP_T	0,307	0,020	0,303	0,016	0,430
PCr/ATP_T	0,613	0,077	0,645	0,069	0,087
PCr/γ-ATP	1,869	0,354	1,957	0,303	0,291
PCr/Pi	2,199	0,363	2,139	0,279	0,468
PME	0,174	0,017	0,173	0,012	0,789
PDE	0,185	0,019	0,18	0,016	0,294
PME/PDE	0,958	0,171	0,971	0,099	0,709
pH	7,000	0,047	7,002	0,046	0,839
Mg²⁺	0,123	0,042	0,116	0,023	0,920

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; DP: desvio padrão; γ-ATP: gama-adenosina trifosfato; Pi: fosfato inorgânico; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico. Valores de *p* obtidos com teste *t* de Student.

Figura 17- Gráfico de dispersão dos valores de Pi de pacientes e controles na RF ipsilateral.

Os valores dos metabólitos e as razões estudadas de cada paciente e controle de acordo com a localização foram apresentados nos anexos E e F.

5.3 Análises adicionais nas regiões hipocampais

5.3.1 Correlação de Spearman entre os resultados da espectroscopia de fósforo e os dados clínicos

Correlações de Spearman entre os resultados da ^{31}P -ERM nas regiões hipocampais e o tempo de epilepsia e frequência de crises foram realizadas.

Em relação ao tempo de epilepsia, não houve correlação significativa nos testes de Spearman com os resultados da ^{31}P -ERM nas regiões hipocampais.

Em relação à frequência de crises, houve correlação significativa entre a frequência de crises e os seguintes metabólitos na região hipocampal ipsilateral: ATP_T ($r=0,381$; $p=0,035$); PME ($r=-0,359$; $p=0,047$); PDE ($r=-0,460$; $p=0,009$); PME/PDE ($r=-0,506$; $p=0,004$) (Tabela 10). Na região hipocampal contralateral, houve correlação significativa entre a frequência de crises e os seguintes metabólitos: $\gamma\text{-ATP}$ ($r=0,382$; $p=0,034$); ATP_T ($r=0,379$; $p=0,035$); $\text{PCr}/\gamma\text{-ATP}$ ($r=-0,367$; $p=0,037$); PCr/ATP_T ($r=-0,372$; $p=0,040$) (Tabela 11).

Tabela 10. Correlação entre a frequência de crises e os resultados da ^{31}P -ERM na RH ipsilateral. Valor de p significativo em vermelho

Metabólitos e razões	r	Valor de p
Pi	0,141	0,448
PCr	-0,092	0,623
γ-ATP	0,173	0,352
ATP_T	0,381	0,035
PCr/ATP_T	-0,199	0,284
PCr/γ-ATP	-0,187	0,314
PCr/Pi	-0,204	0,270
PME	-0,359	0,047
PDE	-0,460	0,009
PME/PDE	-0,506	0,004
pH	0,106	0,569

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; Pi: fosfato inorgânico; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster; pH: potencial hidrogeniônico. Valores de *r* obtidos com o teste de Spearman.

Tabela 11- Correlação entre a frequência de crises e os resultados da ^{31}P -ERM na RH contralateral. Valor de p significativo em vermelho

Metabólitos e razões	r	Valor de p
Pi	-0,336	0,064
PCr	-0,145	0,435
γ-ATP	0,382	0,034
ATP_T	0,379	0,035
PCr/ATP_T	-0,372	0,040
PCr/γ-ATP	-0,376	0,037
PCr/Pi	0,260	0,158
PME	-0,226	0,222
PDE	-0,093	0,617
PME/PDE	-0,160	0,389
pH	-0,332	0,068

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; Pi: fosfato inorgânico; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster; pH: potencial hidrogeniônico. Valores de *r* obtidos com o teste de Spearman.

5.3.2 Análise dos resultados da espectroscopia de fósforo dos grupos divididos de acordo com os dados clínicos

Os pacientes foram divididos de acordo com a frequência de crises, em maiores e menores que 10 crises por mês, resultando em 26 pacientes com frequência de crises menor que 10 por mês e sete com frequência de crises igual ou maior que 10 por mês.

No grupo de pacientes com frequência maior que 10 crises por mês, na região hipocampal ipsilateral, o PME foi significativamente menor (controles=0,191; pacientes=0,172; $p=0,01$) enquanto que na região hipocampal contralateral o γ -ATP foi maior (controles=0,094; pacientes=0,109; $p=0,01$) e o PCr/ γ -ATP menor que do grupo controle (controles=2,261; pacientes= 1,885; $p=0,01$).

No grupo de pacientes com frequência menor que 10 crises por mês, não foi detectada nenhuma diferença em comparação ao grupo controle, tanto na região hipocampal ipsi como na contralateral.

Considerando o tempo de epilepsia, os pacientes foram separados entre os que tinham tempo de epilepsia menor ou maior que 20 anos, resultando em 17 pacientes com tempo de epilepsia igual ou maior que 20 anos e 16 pacientes com tempo de epilepsia menor que 20 anos.

No grupo dos pacientes com tempo de epilepsia maior que 20 anos, na região hipocampal contralateral o γ -ATP foi maior nos pacientes (controles=0,094; pacientes=0,104; $p=0.01$).

No grupo dos pacientes com tempo de epilepsia menor que 20 anos, não houve nenhuma alteração.

5.3.3 Resultados dos dados interpolados da espectroscopia de fósforo nas regiões hipocampais

Dados interpolados foram adquiridos em 29 dos 31 pacientes e em 31 dos 33 controles.

Os dados interpolados permitiram a reconstrução de *voxels* menores para a análise, de tal forma que cada *voxel* interpolado apresentava volume quatro vezes menor que o original. Foram analisados dois voxels que englobavam a região hipocampal, sendo um anterior e outro posterior, de acordo com a localização no plano axial.

Na comparação do hipocampo ipsilateral com os controles, houve diferença significativa de PME no *voxel* posterior (paciente: 0,180; controles: 0,189; $p=0,038$).

Figura 18- Gráfico de dispersão dos valores de PME de pacientes e controles na RH ipsilateral posterior de *voxel* reconstruído.

Na comparação dos resultados do hipocampo contralateral dos pacientes com os dos controles, houve diferença com tendência a significância de γ -ATP (pacientes=0,010; controles=0,093; $p=0,068$); PCr/ γ -ATP (pacientes=2,179; controles=2,358; $p=0,066$) no *voxel* anterior e de PCr/ γ -ATP (pacientes=2,149; controles=2,350; $p=0,061$) no *voxel* posterior e diferença significativa de γ -ATP (pacientes=0,099; controles=0,092; $p=0,035$) no *voxel* posterior.

Os valores dos metabólitos e as razões analisadas de cada paciente e controle a partir dos dados interpolados de acordo com a localização estão detalhados nos anexos G e H.

6.1 Comparação dos dados demográficos

Não houve diferença significativa entre os grupos de pacientes e controles em relação ao gênero e idade.

Em relação ao gênero, não há evidências de alterações na ^{31}P -ERM associadas, já em relação à idade, existem evidências da influência da idade no metabolismo energético e de fosfolípidos, com alterações significativas em relação a PCr (aumento de 1,1% por década), PME (redução de 1,7% por década) e pH (redução de 0,53% por década) em indivíduos de 21 a 84 anos de vida (Forester et al., 2010).

As mudanças no metabolismo energético podem estar relacionadas a alterações funcionais e morfológicas que a mitocôndria sofre com o envelhecimento, incluindo redução no número, alteração da forma, tamanho, composição estrutural, redução do consumo de oxigênio e da síntese de ATP (Bertoni-Freddari et al., 2004).

Esta redução funcional na capacidade metabólica poderia levar a disfunções celulares relacionadas ao envelhecimento, como alteração da comunicação e morte celular, que poderiam contribuir para maior prevalência de doenças neurodegenerativas em população senil (Forester et al., 2010).

Nas nossas amostras, a escolaridade foi maior nos controles comparado aos pacientes.

Há poucos trabalhos que abordam cognição/inteligência em indivíduos saudáveis com ^{31}P -ERM, entre eles há um trabalho que demonstrou correlação

negativa entre PCr e PCr/ATP no lobo frontal com desempenho nas tarefas com cartão de Wisconsin (Volz et al., 1998), sugerindo que o hipometabolismo de repouso no lobo frontal está associado a pior resultado neste teste. Outro trabalho correlacionou pH com coeficiente de inteligência (QI), especulando que esta correlação poderia estar associada à alterações na transmissão sináptica dependente de pH (Rae et al., 1996), porém estes resultados são controversos uma vez que outros pesquisadores não detectaram nenhuma associação entre ^{31}P -ERM e o desempenho em testes neuropsicológicos ou QI (Minschew et al., 1993).

Como não detectamos alteração de pH, nem de PCr ou PCr/ATP nos lobos frontais nas nossas amostras, acreditamos ser improvável que a diferença de escolaridade entre os grupos analisados tenha afetado os resultados.

6.2 Comparação dos dados da espectroscopia de fósforo

6.2.1 Região hipocampal

Os primeiros trabalhos de ^{31}P -ERM em epilepsia do lobo temporal (ELT) surgiram na década de 90 (Tabela 12).

Tabela 12- Características dos principais trabalhos anteriores de ^{31}P -ERM em pacientes com ELT

AUTOR/ ANO	CM(T)	BOBINA	ERM	VOXEL	AMOSTRA	ACHADOS
Kuzniecky / 1992	1,5	superfície	single voxel	72 a 100cm ³	12	↓PCr/Pi
Laxer/ 1992	2	dedicada	single voxel	84 a 104 cm ³	8	↑ Pi , ↑pH
Hugg / 1992	2	dedicada	3D	25 cm ³	8	↑ Pi , ↓PME , ↑pH
Chu / 1996	4,1	dedicada	3D	11,5 cm ³	13	pH normal
van der Grond/ 1998	2	dedicada	3D	11,4 cm ³	11	↑ Pi , ↓PME , ↑pH
Chu / 1998	1,5	dedicada	3D	11,5 cm ³	30	↓PCr/Pi , γ- ATP/Pi
Pan/ 2005	4	dedicada	3D	12 cm ³	22	↓PCr/ATP

Nota: ATP: adenosina trifosfato; CM: campo magnético; Pi: fosfato inorgânico; PCr: fosfocreatina; PME: fosfomonoéster, pH: potencial hidrogeniônico. ↑: aumento; ↓: redução.

Laxer *et al.* (Laxer et al., 1992) detectaram aumento de Pi e pH no lobo temporal com o foco epileptogênico em comparação ao lobo temporal contralateral em 8 pacientes com ELT, em aparelho de 2T, com *voxel* variando de 84 a 105 cm³.

Em outro trabalho, Kuzniecky *et al.* (Kuzniecky et al., 1992) estudaram 12 pacientes com ELT e 5 controles em aparelho de 1,5T, com tamanho de *voxel* variando de 72 a 100 cm³, sendo detectada redução de PCr/Pi de 50% no lobo temporal epileptogênico quando comparado aos controles e de 35% quando

comparado ao lobo temporal contralateral, não se observando, no entanto, alterações em relação ao pH e PME/PDE.

Van der Grond *et al.* em 1998, estudaram 11 pacientes e 10 controles com ELT, em aparelho de 2T, com *voxel* de $11,4 \text{ cm}^3$ detectando aumento de Pi e pH, redução de PME no lobo temporal ipsilateral comparado ao lobo temporal contralateral e controles, redução do pH e aumento de PME no hemisfério contralateral dos pacientes em comparação aos controles. Deve-se ressaltar que esta amostra estudada era heterogênea, não sendo composta apenas por pacientes com EMT, sendo que dois pacientes tinham gangliogliomas e outros dois não apresentaram lesões na análise anatomopatológica (van der Grond et al., 1998).

Chu *et al.* (Chu et al., 1998) detectaram redução significativa de PCr/Pi e γ -ATP/Pi nos lobos temporais de pacientes com ELT comparados aos controles, com correta lateralização em 70 a 73% dos casos. Estas mesmas relações também apresentam diferenças no lobo temporal contralateral em comparação aos controles, de maneira menos significativa. Extratemporalmente, foi detectada diminuição de PCr/ γ -ATP na substância cinzenta do lobo parietal quando comparada ao grupo controle. Participaram deste estudo 30 pacientes e 20 controles, o exame foi realizado em aparelho de 4,1T, com tamanho de *voxel* analisado de $11,5 \text{ cm}^3$. Em outro trabalho de Chu *et al.* (Chu et al., 1996), estudaram o valor de pH de 13 pacientes com epilepsia do lobo temporal, não sendo detectadas alterações que auxiliassem na lateralização do foco epileptogênico.

No estudo de Pan et al. (Pan et al., 2005) foram estudados 22 pacientes com EMT e 14 controles, observando-se redução de PCr/ATP no hipocampo ipsilateral,

correlações entre o tálamo ipsilateral com o hipocampo contralateral e os núcleos estriados ipsi e contralaterais foram encontrados nos pacientes, indicando a presença de uma rede conectando estas estruturas. Este trabalho foi realizado em aparelho de 4T, com *voxel* individual de 12cm^3 .

Em resumo, apesar das diferenças de campo magnético e do tamanho de *voxel* utilizados em trabalhos anteriores, as alterações mais frequentemente encontradas foram redução das razões PCr/Pi, PCr/ATP, γ -ATP/Pi, indicando disfunção energética, no lobo temporal com o foco epileptogênico em comparação a lobo temporal contralateral e controles.

Em relação a outros metabólitos, aumento da concentração de Pi (Laxer et al., 1992, Hugg et al., 1992, van der Grond et al., 1998) e redução de PME (Hugg et al., 1992, van der Grond et al., 1998) ipsilateral ao foco epileptogênico foram detectados em alguns trabalhos.

Resultados controversos foram relatados a respeito do pH, sendo que alguns pesquisadores encontraram alcalose no lobo temporal ipsilateral à EMT (Laxer et al., 1992, Hugg et al., 1992, van der Grond et al., 1998), enquanto outros não encontraram nenhuma diferença (Kuzniecky et al., 1992, Chu et al., 1996).

Nós não detectamos alterações metabólicas na RH ipsilateral com EMT em comparação aos controles nos dados sem interpolação. No entanto, encontramos redução de PME nesta localização no grupo de pacientes com frequência de crises maior que 10 por mês, sendo que a mesma alteração também foi encontrada na análise dos *voxels* reconstruídos a partir dos dados interpolados.

Considerando as publicações anteriores que demonstraram alterações energéticas na RH com EMT, nosso resultado provavelmente está relacionado à grande contaminação de estruturas adjacentes devido às dimensões reduzidas da formação hipocampal com EMT e ao tamanho de *voxel* utilizado (18 cm^3). Alguns trabalhos anteriores já relataram a dificuldade técnica na obtenção de ERM nas regiões temporais, devido à menor homogeneização do campo magnético em comparação às estruturas cerebrais superiores (Hsu et al., 2001), fato que pode também ter influenciado os nossos resultados.

Já com os *voxels* reconstruídos, encontramos redução da PME, em concordância com o que foi previamente publicado, reforçando que o tamanho dos *voxels* pode ter contribuído para o resultado acima e indicando que há alteração da composição das membranas com redução do seu anabolismo.

A correlação de Spearman dos resultados da ^{31}P -ERM na RH com a frequência de crises foi significativa para indicadores de composição de membrana e metabolismo energético na RH ipsilateral e para componentes do metabolismo energético na RH contralateral. Este fato indica que a frequência de crises influencia os resultados da ^{31}P -ERM, o que ficou comprovado quando separamos os grupos de pacientes de acordo com a frequência de crises e encontramos redução de PME na RH ipsilateral de pacientes que tinham mais que 10 crises por mês. Nenhum dos trabalhos anteriores menciona a frequência de crises dos pacientes analisados.

Na RH contralateral, detectamos redução de PCr/ γ -ATP, concordante com a literatura publicada e aumento de γ -ATP, que não foi relatado em trabalhos anteriores. Alterações energéticas na RH contralateral, já foram relatadas em estudo

anterior (Chu et al., 1998) e estariam relacionadas à produção insuficiente ou consumo energético aumentado, transitório e reversível após a remoção da EMT (Hugg et al., 1996). O significado destas alterações será discutido em conjunto com as alterações extratemporais.

6.2.2 Regiões extratemporais

Em regiões extratemporais, redução de PCr/ α -ATP na substância cinzenta do lobo parietal ipsilateral comparada aos controles foi relatada anteriormente (Chu et al., 1998) assim como redução de PCr/ATP no tálamo e núcleo estriado ipsilaterais (Pan et al., 2005).

Nós encontramos nas regiões insulonucleares ipsilaterais, tanto anteriores como posteriores, redução de Pi e de PCr/ γ -ATP, além do aumento de γ -ATP na região insulonuclear posterior ipsilateral. Nas regiões insulonucleares contralaterais anteriores detectamos redução de Pi e aumento de ATP_T. Nas regiões frontais contralaterais, detectamos redução de Pi.

A razão PCr/ATP reflete o equilíbrio energético (Pan et al., 2008b) e está diminuída em situações de demanda energética alta como na EMT (Pan et al., 2005) e nas citopatias mitocondriais (Eleff et al., 1990).

A redução de Pi e o aumento de ATP na fase interictal podem estar relacionados a um mecanismo compensatório na tentativa de equilibrar o suprimento energético após o consumo energético alto que ocorreu durante o ictus, quando há

redução de PCr e ATP, aumento de Pi e do lactato demonstrados anteriormente tanto em estudos com animais (Petroff et al., 1984) como em humanos (Younkin et al., 1986).

Nós encontramos redução de Pi em regiões não epileptogênicas enquanto que trabalhos anteriores demonstraram aumento da concentração de Pi na região com o foco epileptogênico (Laxer et al., 1992, Hugg et al., 1992, van der Grond et al., 1998). Esta diferença pode estar relacionada ao efeito direto da perda neuronal na região com o foco epileptogênico, enquanto que nas regiões não epileptogênicas, sem perda neuronal, as alterações de Pi poderiam ser um efeito das convulsões frequentes.

Considerando que nossos pacientes apresentavam quadro clínico refratário, podemos hipotetizar que a disfunção energética encontrada nas regiões não epileptogênicas como na região hipocampal contralateral, regiões insulonucleares anteriores ipsi e contralaterais, regiões insulonucleares posteriores ipsilaterais e na região frontal contralateral, poderiam ser um efeito do gasto energético excessivo que acontece durante a crise, sem normalização na fase interictal.

Alterações difusas, extratemporais em pacientes com EMT já foram caracterizadas por outros métodos diagnósticos, como SPECT, ^{18}F -FDG PET, volumetria com *voxel-based morphometry* (VBM) e ^1H -ERM.

Nas regiões insulonucleares ipsilaterais anteriores e posteriores encontramos alteração de Pi e da razão PCr/ γ -ATP enquanto que na região frontal ipsilateral não foram detectadas alterações e na região frontal contralateral apenas Pi foi alterado. Este fato pode significar que maior prejuízo energético ocorre nos núcleos da base

devido às múltiplas conexões destas estruturas com o lobo temporal mesial, ressaltando o papel dos núcleos da base na epileptogênese como demonstrado em trabalhos de ^1H -ERM (Hetherington et al., 2007) e estudos com volumetria (Dreifuss et al., 2001). Os núcleos da base fazem parte do circuito córtico-sucortical epiléptico e podem funcionar como pontos de propagação das crises ipsi ou contralaterais (Gale, 1992). A ínsula é considerada como componente do complexo ínsulo-orbitotemporal, com conexões recíprocas com uma variedade de estruturas neocorticais (como áreas sensórias, motoras e de associação), córtex olfatório, amígdala e regiões paralímbicas incluindo extensas áreas do lobo temporal e o tálamo (Mesulam MM, 1985).

Hipometabolismo no ^{18}F -FDG PET e hipoperfusão no SPECT no período interictal foram encontrados também em estruturas extratemporais como nos tálamos, núcleos caudados (Sperling et al., 1990) e nos lobos frontais (Jokeit et al., 1997).

Um artigo de revisão sobre VBM em EMT demonstrou que as alterações volumétricas mais comuns eram predominantemente no lobo temporal ipsilateral ao foco epileptogênico, mas havia também alterações extratemporais. O hipocampo ipsilateral foi a estrutura mais afetada seguida por giro parahipocampal e córtex entorrinal ipsilaterais e depois pelo hipocampo contralateral, tálamo ipsilateral, tálamo contralateral e lobo parietal ipsilateral (Keller e Roberts, 2008).

Outro estudo com VBM e imagens com transferência de magnetização demonstrou que mesmo em regiões de volume preservado, havia alterações na

transferência de magnetização sugerindo que desmielinização poderia ocorrer em locais sem perda neuronal detectada pela VBM (Diniz et al., 2011).

Na ^1H -ERM, além da redução de NAA ou NAA/Cr encontrada no hipocampo esclerótico e no lobo temporal ipsilateral ao foco epileptogênico e em menor grau no hipocampo contralateral (Cendes et al., 1997b, Hugg et al., 1993, Ende et al., 1997, Connelly et al., 1994), também foram demonstradas alterações nos lobos frontais, parietais e occipitais quando comparados aos controles, de forma mais acentuada nos lobos ipsilaterais (Capizzano et al., 2002, Vermathen et al., 2003, Li et al., 2000)) e nos tálamos (Hetherington et al., 2007). Foi demonstrada correlação positiva entre as razões NAA/Cr do hipocampo ipsilateral com os dos tálamos e putâmens bilateralmente, sugerindo que convulsões repetitivas causariam disfunção em estruturas subcorticais (Hetherington et al., 2007).

Trabalhos anteriores demonstraram não haver correlações entre as alterações de NAA e a análise quantitativa de neurônios e células gliais do hipocampo ressecado (Kuzniecky et al., 2001); mas mostraram a reversibilidade da redução de NAA no hipocampo contralateral após lobectomia temporal bem sucedida (Hugg et al., 1996, Cendes et al., 1997a, Serles et al., 2001). Tais achados indicam que a redução de NAA e/ou NAA/Cr representaria, na verdade, disfunção neuronal e glial e não perda neuronal. Este conceito de disfunção poderia explicar as alterações metabólicas em áreas remotas (Kuzniecky, 2004a) como as que encontramos em nossos pacientes.

6.3 Disfunção mitocondrial

Nós encontramos alterações energéticas difusas em pacientes com EMT, entre elas, alteração do ATP. Como o ATP é, em grande parte, produzido através da fosforização oxidativa na mitocôndria, disfunção mitocondrial poderia estar envolvida.

Disfunção mitocondrial poderia ser a causa das alterações metabólicas encontradas na ^1H -ERM e ^{31}P -ERM nos pacientes com EMT, considerando que NAA é sintetizado exclusivamente na mitocôndria neuronal (Patel e Clark, 1979) e apresenta forte correlação com metabolismo oxidativo (Bates et al., 1996, Heales et al., 1995).

Alterações mitocondriais e metabólicas significativas podem induzir a estados de hiperexcitabilidade e convulsões; por outro lado, convulsões podem causar alterações mitocondriais e metabólicas criando um estado de autopropagação em epilepsias refratárias (Pan et al., 2008a).

O estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial têm sido considerados fatores chaves não apenas resultantes das convulsões mas também contribuintes na epileptogênese.

As primeiras evidências da disfunção mitocondrial na epilepsia surgiram a partir do conhecimento da frequente associação de epilepsia com desordens

mitocondriais hereditárias como em alguns tipos de epilepsia mioclônica com alteração mitocondrial (Shoffner et al., 1990, Naviaux e Nguyen, 2004).

Outro indício da importância da mitocôndria na epileptogênese se deve ao aumento da incidência de epilepsia em pacientes mais idosos, provavelmente relacionado à disfunção mitocondrial que ocorre com o envelhecimento (Forester et al., 2010).

Já evidências experimentais surgiram com o estabelecimento do papel do estresse oxidativo mitocondrial em reduzir o limiar de convulsão em ratos com deficiência parcial de um antioxidante mitocondrial (Yamamoto e Tang, 1996).

A disfunção mitocondrial pode afetar a produção de ATP, predominantemente via fosforização oxidativa. Este ATP produzido é utilizado principalmente para manter a bomba sódio/potássio, responsável pelo potencial da membrana neuronal e excitabilidade. O bloqueio da bomba sódio-potássio em modelos experimentais gerou atividade epileptiforme, indicando a importância desta estrutura na epilepsia (Grisar et al., 1992). Outra evidência da importância desta bomba, se deve ao fato de que em roedores, há maior risco de convulsões nos primeiros dias de vida, período em que esta bomba ainda não está desenvolvida (Fukuda e Prince, 1992).

A mitocôndria apresenta outras funções celulares que afetam a excitabilidade neuronal, como a oxidação de ácidos graxos, controle de apoptose e necrose, regulação do ciclo de aminoácidos, biossíntese de neurotransmissores e regulação da homeostase do cálcio citosólico (Waldbaum e Patel, 2010). As mitocôndrias produzem as espécies reativas de oxigênio (ERO), que são compostos químicos

resultantes da redução ou ativação do oxigênio molecular. ERO estão aumentadas em situações de estresse oxidativo, podendo prejudicar a função de macromoléculas, a produção de ATP, a estabilidade do DNA mitocondrial e a homeostase do glutamato sináptico (Waldbaum e Patel, 2010).

Cada uma destas funções mitocondriais é crucial para o funcionamento cerebral normal e um defeito em uma ou mais destas funções pode contribuir para a excitabilidade neuronal e epileptogênese.

O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre a homeostase oxidante e antioxidante, favorecendo a produção de ERO. O cérebro é particularmente vulnerável ao estresse oxidativo devido à grande quantidade de mitocôndrias, grande concentração de metais e lipídios oxidáveis, alto consumo de oxigênio e menor capacidade antioxidante que outros tecidos.

A importância das ERO na epileptogênese vem de observações como o aumento da oxidação de macromoléculas em convulsões prolongadas (Bruce e Baudry, 1995) e da capacidade de redução da excitotoxicidade de algumas substâncias antioxidantes (Monyer et al., 1990).

Produção de ERO induzida por convulsões pode alterar proteínas importantes envolvidas no controle de excitabilidade neuronal, aumentando a susceptibilidade às convulsões (Waldbaum e Patel, 2010).

Nosso trabalho demonstrou alterações metabólicas difusas em pacientes com EMT, em concordância com a literatura atual, reforçando a possibilidade de

disfunção mitocondrial, que pode estar relacionada à refratariedade clínica frequentemente encontrada nestes pacientes.

Percebe-se que a disfunção mitocondrial apresenta um papel importante na origem e propagação das crises, desta forma, considerar a mitocôndria como alvo nas estratégias terapêuticas/neuroprotetoras parece ser relevante.

Já existem drogas comercialmente disponíveis cujo mecanismo de ação é baseado em algumas das funções mitocondriais alteradas, como o topiramato que age na homeostase do cálcio (Willmore, 2005), alterando a permeabilidade mitocondrial (Kudin et al., 2004).

No plano experimental, a terapia de tamponamento dos níveis de energia neuronal através da administração de creatina sistêmica parece ser promissora. Ela baseia-se no conceito de que a creatina atravessaria a barreira hematoencefálica e aumentaria os níveis de PCr/Cr disponíveis para o tamponamento de ATP neuronal (Kudin et al., 2009). Este tratamento se mostrou neuroprotetor em modelos animais de algumas doenças neurodegenerativas associadas à patologia mitocondrial como a esclerose lateral amiotrófica (Klivenyi et al., 1999) e a doença de Huntington (Ferrante et al., 2000). O potencial efeito neuroprotetor do tratamento com creatina em epilepsia humana deverá ser clinicamente comprovado em trabalhos futuros.

As principais limitações do nosso estudo foram: o tempo prolongado do exame, com possível artefato de movimento associado, tamanho pequeno da amostra estudada e a impossibilidade de analisar outras regiões envolvidas na epileptogênese como os tálamos devido a programação da grade, que foi centralizada nas regiões hipocâmpais.

Atualmente a ^{31}P -ERM é uma ferramenta experimental, disponível em poucos centros de pesquisa. Na história recente da RM, há exemplos de várias técnicas inicialmente experimentais e pouco utilizadas que foram incorporadas aos protocolos de rotina. Esperamos que no futuro, a ^{31}P -ERM possa ser utilizada como uma técnica adicional na avaliação de pacientes com epilepsia, ajudando a entender melhor o curso clínico, a resposta a diferentes tipos de tratamentos.

1. Há alterações energéticas difusas em regiões não epileptogênicas entre elas na região hipocampal contralateral, regiões insulonucleares anteriores e posteriores, tanto ipsi como contralaterais e na região frontal contralateral.
2. Redução de PME na RH ipsilateral dos pacientes foi encontrada na análise dos *voxels* reconstruídos a partir dos dados interpolados.
3. A correlação de Spearman dos resultados da ^{31}P -ERM na RH dos pacientes com a frequência de crises foi significativa para indicadores de composição de membrana e metabolismo energético na RH ipsilateral e para componentes do metabolismo energético na RH contralateral.
4. Foi encontrada redução de PME na RH ipsilateral no grupo de pacientes com frequência de crises maior que 10 por mês.

Anexo A- Aprovação da CAPPesq

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ref.: Carta datada de 05.10.10

AO

DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA E RADIOTERAPIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10.11.10, tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº 0251/05, intitulado: "**Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro (CInAPCe). Centro de Imagem em Neurociências da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**", contempla o sub-projeto intitulado "**Avaliação Multimodal por imagem na esclerose mesial temporal em pacientes com dados concordantes e discordantes**" que sofreu alteração de título para "**Avaliação e pacientes com esclerose mesial temporal pela espectroscopia de fósforo por ressonância magnética em aparelho de 3T**", que será tese de doutorado da aluna Dra. Eun Joo Park tendo como orientadora a Profa. Dra. Claudia da Costa Leite.

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri**

CAPPesq, 11 de Novembro de 2010.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo B- Confirmação da submissão do artigo

ScholarOne Manuscripts

3/18/13 7:22 PM

[Main Menu](#) → [Author Dashboard](#) → Submission Confirmation

You are logged in as Eun Park

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Epilepsia*.

Manuscript ID: EPI-00237-2013

Title: Extratemporal abnormalities in phosphorus magnetic resonance spectroscopy in patients with mesial temporal sclerosis

Authors: Park, Eun
Otaduy, Maria
Lyra, Katarina
Andrade, Celi
Castro, Luiz
Passarelli, Valmir
Valerio, Rosa
Jorge, Carmen
Tsunemi, Miriam
Leite, Claudia

Date Submitted: 18-Mar-2013

[Print](#) [Return to Dashboard](#)

ScholarOne Manuscripts™ v4.11.0 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2013. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

[Follow ScholarOne on Twitter](#)[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

Anexo C- Dados demográficos dos pacientes.

paciente	sexo	idade	evento inicial	duração da epilepsia	frequência de crises/mês	RM	escolaridade
1	f	32	nenhum	25	1	EMTE	11
2	f	42	crise febril	13	1	EMTE	15
3	m	29	crise febril	14	30	EMTE	11
4	f	30	nenhum	19	6	EMTD	11
5	m	44	nenhum	43	5	EMTE	11
6	m	40	nenhum	37	4	EMTE	11
7	m	47	crise febril	17	3	EMTD	11
8	f	29	crise febril	15	20	EMTD	11
9	m	33	nenhum	31	6	EMTD	11
10	f	24	nenhum	11	4	EMTE	11
11	f	30	nenhum	12	2	EMTD	8
12	f	50	nenhum	41	1	EMTD	11
13	f	29	nenhum	9	30	EMTE	15
14	f	40	nenhum	15	8	EMTE	11
15	f	23	nenhum	15	3	EMTE	11
16	f	34	crise febril	26	4	EMTD	15
17	m	50	crise febril	31	3	EMTE	11
18	f	27	encefalite	9	3	EMTE	11
19	m	54	nenhum	49	4	EMTD	11
20	m	31	nenhum	13	1	EMTE	8
21	f	25	nenhum	24	8	EMTE	11
22	m	23	nenhum	8	2	EMTD	12
23	m	32	nenhum	25	2	EMTE	9
24	f	41	nenhum	28	10	EMTE	8
25	f	37	nenhum	20	5	EMTD	8
25	m	23	nenhum	8	3	EMTE	11
27	f	40	crise febril	28	6	EMTE	8
28	f	30	nenhum	23	12	EMTD	11
29	f	51	nenhum	6	4	EMTE	11
30	f	24	crise febril	11	8	EMTD	11
31	m	44	nenhum	22	3	EMTD	8
32	m	42	nenhum	36	30	EMTE	8
33	f	55	crise febril	29	12	EMTE	12

Nota: F = feminino, M = masculino, EMTE = esclerose mesial temporal esquerda, EMTD = esclerose mesial temporal direita. Idade e escolaridade em anos.

Anexo D- Dados demográficos dos controles.

controle	sexo	idade	escolaridade
1	F	30	11
2	F	42	15
3	M	47	11
4	F	29	18
5	F	36	11
6	F	19	11
7	F	28	14
8	M	23	11
9	M	26	11
10	M	35	15
11	M	23	11
12	F	26	15
13	F	31	15
14	M	18	11
15	M	30	11
16	F	46	13
17	F	35	15
18	F	46	11
19	F	27	11
20	F	45	15
21	M	24	15
22	F	53	8
23	F	26	15
24	F	46	15
25	M	52	11
25	F	29	15
27	M	29	18
28	M	36	20
29	M	21	14
30	F	23	15
31	F	27	8

Nota: F: feminino, M: masculino. Idade e escolaridade em anos.

Anexo E1. Valores de metabólitos e razões medidos na região hipocampal ipsilateral dos pacientes.

paciente	PCr	Pi	γ -ATP	ATPt	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
1	0,220	0,079	0,086	0,247	2,566	0,893	2,781	0,222	0,207	0,429	7,022	0,146
2	0,191	0,087	0,086	0,292	2,211	0,654	2,185	0,212	0,221	0,433	7,030	0,195
3	0,195	0,085	0,080	0,280	2,435	0,696	2,279	0,205	0,224	0,430	7,043	0,278
4	0,176	0,100	0,087	0,313	2,017	0,564	1,771	0,189	0,201	0,390	6,966	0,141
5	0,184	0,091	0,096	0,260	1,921	0,706	2,024	0,194	0,221	0,414	7,025	0,108
6	0,182	0,082	0,087	0,299	2,080	0,608	2,223	0,161	0,235	0,396	7,005	0,128
7	0,206	0,083	0,099	0,269	2,091	0,766	2,469	0,158	0,230	0,389	6,888	0,150
8	0,216	0,115	0,121	0,298	1,777	0,725	1,872	0,170	0,202	0,371	6,998	0,235
9	0,197	0,087	0,090	0,286	2,182	0,691	2,255	0,191	0,204	0,395	7,124	0,109
10	0,201	0,086	0,095	0,280	2,119	0,717	2,346	0,180	0,203	0,383	7,012	0,117
11	0,190	0,080	0,106	0,310	1,801	0,614	2,377	0,199	0,207	0,406	7,035	0,159
12	0,227	0,102	0,085	0,279	2,672	0,812	2,218	0,167	0,216	0,384	7,006	0,155
13	0,212	0,078	0,103	0,290	2,054	0,732	2,701	0,151	0,197	0,348	7,064	0,101
14	0,204	0,074	0,107	0,281	1,900	0,726	2,747	0,194	0,191	0,385	7,062	0,107
15	0,205	0,083	0,108	0,224	1,891	0,917	2,473	0,199	0,215	0,415	7,027	0,104
16	0,211	0,089	0,101	0,294	2,086	0,719	2,363	0,209	0,199	0,408	7,057	0,136

paciente	PCr	Pi	γ -ATP	ATPt	PCr/ γ ATP	PCr/ATPT	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,225	0,072	0,120	0,277	1,866	0,812	3,131	0,181	0,238	0,419	6,914	0,234
18	0,193	0,086	0,090	0,296	2,131	0,651	2,237	0,174	0,225	0,399	6,989	0,211
19	0,206	0,089	0,113	0,287	1,813	0,716	2,298	0,152	0,240	0,392	7,042	0,101
20	0,226	0,079	0,083	0,229	2,724	0,985	2,853	0,202	0,226	0,427	6,999	0,414
21	0,216	0,071	0,104	0,329	2,073	0,656	3,061	0,163	0,188	0,351	7,031	0,130
22	0,202	0,070	0,113	0,286	1,792	0,708	2,898	0,192	0,206	0,397	7,026	0,120
23	0,239	0,063	0,092	0,259	2,597	0,922	3,759	0,166	0,216	0,382	7,004	0,210
24	0,251	0,080	0,110	0,297	2,283	0,846	3,158	0,178	0,164	0,342	6,970	0,128
25	0,183	0,089	0,080	0,393	2,297	0,467	2,068	0,179	0,167	0,346	7,048	0,156
26	0,190	0,049	0,127	0,318	1,495	0,598	3,864	0,185	0,202	0,387	7,059	0,119
27	0,211	0,105	0,053	0,220	4,001	0,958	2,006	0,214	0,221	0,434	7,037	0,161
28	0,195	0,101	0,095	0,318	2,050	0,614	1,924	0,159	0,194	0,353	6,932	0,122
29	0,210	0,076	0,104	0,307	2,014	0,682	2,768	0,181	0,176	0,357	6,859	0,089
30	0,206	0,105	0,080	0,311	2,563	0,663	1,958	0,163	0,168	0,332	7,048	0,124
31	0,200	0,094	0,097	0,297	2,055	0,674	2,121	0,203	0,250	0,453	6,893	0,192
32	0,192	0,071	0,128	0,313	1,506	0,615	2,701	0,162	0,212	0,375	6,989	0,098
33	0,206	0,080	0,095	0,286	2,162	0,718	2,572	0,179	0,207	0,385	6,993	0,095

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo E2. Valores de metabólitos e razões medidos na região hipocampal contralateral dos pacientes.

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATP_t	PCr/γATP	PCr/ATP_t	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg²⁺
1	0,221	0,074	0,088	0,270	2,518	0,815	2,982	0,222	0,200	0,422	6,999	0,127
2	0,218	0,093	0,105	0,277	2,082	0,787	2,350	0,179	0,197	0,376	7,081	0,126
3	0,221	0,092	0,089	0,252	2,486	0,876	2,391	0,195	0,216	0,411	7,020	0,131
4	0,192	0,083	0,078	0,262	2,456	0,735	2,309	0,219	0,224	0,443	6,993	0,108
5	0,194	0,106	0,111	0,266	1,750	0,731	1,835	0,194	0,219	0,413	7,000	0,240
6	0,224	0,066	0,082	0,276	2,740	0,812	3,378	0,181	0,239	0,421	7,072	0,136
7	0,227	0,096	0,076	0,231	2,986	0,983	2,374	0,189	0,236	0,425	7,121	0,143
8	0,193	0,068	0,104	0,320	1,856	0,603	2,824	0,170	0,218	0,388	7,045	0,107
9	0,189	0,087	0,097	0,305	1,939	0,619	2,160	0,163	0,192	0,355	7,119	0,130
10	0,204	0,072	0,115	0,321	1,772	0,635	2,832	0,188	0,194	0,383	6,996	0,158
11	0,203	0,086	0,101	0,318	2,001	0,637	2,358	0,166	0,179	0,345	6,969	0,127
12	0,205	0,094	0,091	0,288	2,261	0,711	2,183	0,206	0,199	0,405	7,120	0,137
13	0,223	0,077	0,102	0,289	2,194	0,773	2,895	0,187	0,208	0,395	7,017	0,129
14	0,229	0,074	0,105	0,295	2,185	0,775	3,092	0,180	0,203	0,383	6,985	0,186
15	0,244	0,099	0,087	0,233	2,801	1,046	2,464	0,192	0,191	0,383	6,953	0,183
16	0,207	0,102	0,092	0,329	2,258	0,630	2,032	0,208	0,164	0,372	7,021	0,160

paciente	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _t	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _t	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,208	0,116	0,101	0,240	2,062	0,865	1,796	0,200	0,242	0,441	7,029	0,179
18	0,198	0,087	0,106	0,280	1,859	0,705	2,258	0,186	0,219	0,405	7,011	0,145
19	0,214	0,090	0,119	0,265	1,794	0,809	2,379	0,196	0,216	0,412	7,038	0,147
20	0,199	0,108	0,076	0,239	2,612	0,834	1,842	0,213	0,228	0,440	6,964	0,351
21	0,221	0,083	0,104	0,288	2,135	0,768	2,654	0,192	0,182	0,373	6,954	0,117
22	0,201	0,080	0,097	0,259	2,066	0,773	2,497	0,202	0,218	0,421	7,038	0,180
23	0,241	0,086	0,094	0,252	2,577	0,958	2,814	0,180	0,201	0,381	6,965	0,134
24	0,208	0,059	0,131	0,311	1,587	0,670	3,552	0,194	0,186	0,380	6,882	0,096
25	0,207	0,107	0,102	0,268	2,026	0,774	1,938	0,170	0,209	0,378	7,053	0,131
26	0,180	0,100	0,097	0,261	1,857	0,690	1,796	0,188	0,219	0,407	7,028	0,152
27	0,182	0,098	0,098	0,306	1,862	0,593	1,846	0,194	0,214	0,408	7,020	0,125
28	0,173	0,104	0,118	0,375	1,469	0,461	1,662	0,154	0,185	0,339	6,925	0,101
29	0,189	0,102	0,110	0,300	1,721	0,630	1,856	0,197	0,192	0,389	6,981	0,105
30	0,195	0,077	0,107	0,324	1,833	0,603	2,522	0,197	0,176	0,372	6,934	0,129
31	0,175	0,091	0,120	0,339	1,463	0,518	1,917	0,156	0,208	0,363	7,006	0,093
32	0,191	0,074	0,105	0,270	1,811	0,708	2,576	0,189	0,253	0,442	6,889	0,162
33	0,205	0,084	0,114	0,332	1,792	0,618	2,435	0,176	0,167	0,343	6,848	0,101

Nota: ATP_t: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster; Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo E3. Valores de metabólitos e razões medidos na região insulonuclear anterior ipsilateral dos pacientes.

paciente	PCr	Pi	γ -ATP	ATPt	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
1	0,225	0,071	0,087	0,278	2,594	0,810	3,166	0,172	0,207	0,834	6,981	0,174
2	0,173	0,108	0,093	0,287	1,864	0,603	1,599	0,192	0,171	1,125	6,972	0,111
3	0,216	0,090	0,089	0,278	2,418	0,778	2,407	0,174	0,188	0,926	7,031	0,142
4	0,183	0,085	0,079	0,295	2,305	0,620	2,159	0,219	0,202	1,081	7,039	0,129
5	0,234	0,055	0,123	0,257	1,900	0,910	4,276	0,200	0,179	1,116	7,069	0,165
6	0,206	0,074	0,120	0,276	1,708	0,745	2,770	0,167	0,184	0,907	7,035	0,090
7	0,196	0,097	0,081	0,252	2,426	0,776	2,026	0,169	0,226	0,747	7,033	0,128
8	0,184	0,100	0,090	0,294	2,044	0,628	1,837	0,155	0,214	0,722	7,017	0,132
9	0,199	0,066	0,081	0,298	2,475	0,669	3,024	0,200	0,190	1,052	6,984	0,107
10	0,190	0,070	0,113	0,293	1,673	0,647	2,719	0,172	0,187	0,916	6,968	0,092
11	0,194	0,089	0,100	0,281	1,945	0,692	2,173	0,182	0,184	0,987	7,024	0,110
12	0,191	0,102	0,117	0,304	1,638	0,629	1,870	0,161	0,180	0,896	7,012	0,124
13	0,206	0,062	0,098	0,299	2,096	0,689	3,300	0,178	0,181	0,983	7,036	0,096
14	0,202	0,088	0,119	0,310	1,705	0,652	2,286	0,156	0,193	0,806	7,043	0,079
15	0,204	0,075	0,091	0,265	2,233	0,770	2,706	0,178	0,210	0,845	7,038	0,115
16	0,174	0,096	0,099	0,312	1,763	0,559	1,806	0,185	0,187	0,989	6,999	0,123

paciente	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,223	0,058	0,110	0,261	2,025	0,856	3,836	0,154	0,211	0,732	7,044	0,149
18	0,170	0,075	0,085	0,296	2,004	0,575	2,266	0,171	0,216	0,791	7,027	0,196
19	0,195	0,071	0,109	0,263	1,798	0,742	2,748	0,182	0,210	0,868	6,980	0,088
20	0,185	0,092	0,113	0,293	1,640	0,631	2,003	0,176	0,210	0,837	7,050	0,144
21	0,202	0,078	0,092	0,300	2,205	0,674	2,606	0,161	0,200	0,805	7,049	0,159
22	0,202	0,066	0,093	0,259	2,172	0,778	3,037	0,188	0,220	0,855	6,956	0,190
23	0,214	0,082	0,109	0,268	1,968	0,797	2,609	0,156	0,222	0,701	7,038	0,197
24	0,191	0,094	0,099	0,289	1,933	0,660	2,036	0,169	0,166	1,020	6,963	0,098
25	0,167	0,085	0,099	0,316	1,686	0,526	1,953	0,200	0,184	1,087	7,033	0,116
26	0,197	0,071	0,119	0,322	1,659	0,612	2,761	0,171	0,193	0,886	6,974	0,066
27	0,178	0,099	0,093	0,313	1,919	0,568	1,792	0,145	0,191	0,758	7,037	0,136
28	0,162	0,079	0,132	0,339	1,228	0,477	2,035	0,167	0,189	0,885	6,984	0,063
29	0,173	0,089	0,108	0,307	1,603	0,563	1,942	0,185	0,165	1,120	7,041	0,095
30	0,189	0,086	0,108	0,311	1,748	0,607	2,191	0,157	0,177	0,885	7,004	0,114
31	0,178	0,069	0,078	0,314	2,295	0,567	2,588	0,152	0,242	0,627	7,017	0,113
32	0,192	0,077	0,082	0,306	2,360	0,630	2,498	0,161	0,203	0,791	7,016	0,084
33	0,190	0,082	0,103	0,321	1,851	0,593	2,318	0,143	0,193	0,742	6,993	0,089

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo E4. Valores de metabólitos e razões medidos na região insulonuclear anterior contralateral dos pacientes.

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATP_T	PCr/γATP	PCr/ATP_T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg²⁺
1	0,186	0,085	0,083	0,304	2,246	0,612	2,197	0,186	0,211	0,881	6,978	0,186
2	0,152	0,093	0,128	0,290	1,183	0,523	1,624	0,175	0,205	0,854	6,978	0,104
3	0,219	0,077	0,097	0,252	2,254	0,872	2,862	0,191	0,187	1,018	6,959	0,308
4	0,195	0,063	0,089	0,317	2,185	0,617	3,103	0,191	0,183	1,044	6,837	0,155
5	0,181	0,104	0,092	0,278	1,961	0,649	1,739	0,193	0,201	0,961	7,023	0,174
6	0,207	0,074	0,104	0,282	1,980	0,732	2,803	0,151	0,225	0,673	6,941	0,120
7	0,189	0,084	0,094	0,303	2,003	0,623	2,249	0,170	0,191	0,890	7,027	0,129
8	0,182	0,064	0,093	0,331	1,960	0,549	2,858	0,161	0,203	0,795	7,107	0,088
9	0,195	0,064	0,069	0,309	2,851	0,633	3,058	0,191	0,185	1,032	7,040	0,108
10	0,208	0,080	0,099	0,300	2,101	0,692	2,602	0,181	0,186	0,973	6,968	0,102
11	0,187	0,079	0,105	0,308	1,780	0,608	2,360	0,157	0,205	0,764	6,968	0,100
12	0,202	0,090	0,092	0,308	2,200	0,655	2,241	0,174	0,183	0,952	7,003	0,143
13	0,216	0,073	0,096	0,294	2,264	0,735	2,952	0,173	0,183	0,946	6,989	0,135
14	0,192	0,090	0,105	0,306	1,825	0,627	2,137	0,149	0,207	0,718	6,987	0,144
15	0,225	0,076	0,085	0,282	2,639	0,798	2,972	0,186	0,158	1,183	7,102	0,142
16	0,199	0,099	0,092	0,312	2,155	0,639	2,019	0,202	0,139	1,450	7,015	0,145

paciente	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,228	0,084	0,111	0,255	2,058	0,891	2,716	0,166	0,224	0,739	7,043	0,125
18	0,180	0,096	0,080	0,282	2,258	0,638	1,880	0,175	0,209	0,838	6,992	0,107
19	0,197	0,083	0,101	0,252	1,959	0,784	2,365	0,189	0,225	0,841	6,964	0,448
20	0,199	0,093	0,106	0,290	1,883	0,687	2,134	0,167	0,201	0,832	7,012	0,131
21	0,210	0,088	0,098	0,272	2,144	0,772	2,382	0,188	0,182	1,032	7,040	0,130
22	0,199	0,059	0,112	0,274	1,779	0,726	3,379	0,177	0,232	0,766	6,941	0,178
23	0,223	0,074	0,075	0,254	2,954	0,877	3,003	0,170	0,224	0,759	6,991	0,143
24	0,191	0,101	0,090	0,295	2,124	0,648	1,895	0,145	0,221	0,654	6,994	0,206
25	0,204	0,092	0,117	0,324	1,742	0,631	2,223	0,137	0,177	0,775	7,023	0,095
26	0,203	0,083	0,094	0,292	2,146	0,695	2,446	0,185	0,172	1,075	7,023	0,119
27	0,171	0,094	0,120	0,331	1,421	0,518	1,823	0,160	0,202	0,794	7,006	0,158
28	0,171	0,085	0,109	0,332	1,563	0,515	2,021	0,157	0,179	0,881	6,968	0,093
29	0,185	0,073	0,103	0,321	1,786	0,575	2,534	0,159	0,196	0,809	6,990	0,089
30	0,181	0,077	0,105	0,299	1,729	0,606	2,366	0,170	0,176	0,969	7,007	0,079
31	0,178	0,095	0,114	0,342	1,567	0,520	1,879	0,144	0,212	0,678	7,110	0,128
32	0,172	0,079	0,110	0,318	1,569	0,541	2,182	0,171	0,220	0,779	6,905	0,172
33	0,180	0,072	0,112	0,329	1,612	0,549	2,495	0,168	0,188	0,891	6,923	0,109

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster; Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo E5. Valores de metabólitos e razões medidos na região insulonuclear posterior ipsilateral dos pacientes.

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATP_T	PCr/γATP	PCr/ATPT	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg²⁺
1	0,221	0,061	0,085	0,272	2,611	0,811	3,599	0,186	0,204	0,910	6,999	0,139
2	0,175	0,102	0,091	0,283	1,934	0,620	1,725	0,195	0,205	0,950	6,989	0,147
3	0,211	0,078	0,091	0,271	2,324	0,777	2,714	0,176	0,207	0,851	6,974	0,099
4	0,172	0,091	0,087	0,301	1,986	0,572	1,892	0,185	0,188	0,984	6,944	0,106
5	0,204	0,060	0,115	0,271	1,774	0,753	3,387	0,177	0,218	0,811	6,931	0,108
6	0,199	0,064	0,098	0,293	2,026	0,677	3,116	0,151	0,234	0,646	6,927	0,081
7	0,198	0,084	0,102	0,280	1,948	0,706	2,361	0,159	0,222	0,715	6,944	0,124
8	0,179	0,098	0,108	0,311	1,662	0,576	1,826	0,163	0,207	0,789	7,013	0,100
9	0,197	0,071	0,087	0,293	2,247	0,670	2,757	0,176	0,203	0,865	7,061	0,100
10	0,210	0,069	0,098	0,294	2,135	0,713	3,042	0,159	0,196	0,809	7,024	0,105
11	0,196	0,089	0,092	0,283	2,135	0,691	2,199	0,181	0,201	0,901	7,040	0,146
12	0,195	0,089	0,104	0,292	1,871	0,670	2,186	0,153	0,201	0,763	7,015	0,124
13	0,227	0,062	0,097	0,285	2,346	0,799	3,654	0,157	0,201	0,783	7,013	0,182
14	0,208	0,083	0,108	0,283	1,925	0,736	2,505	0,162	0,206	0,785	7,018	0,102
15	0,199	0,076	0,078	0,262	2,555	0,761	2,610	0,176	0,213	0,824	6,999	0,180
16	0,172	0,084	0,109	0,318	1,575	0,541	2,055	0,187	0,196	0,951	6,942	0,129

paciente	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,191	0,076	0,104	0,265	1,844	0,721	2,514	0,169	0,237	0,712	7,076	0,143
18	0,181	0,080	0,093	0,283	1,934	0,637	2,270	0,173	0,221	0,784	6,989	0,110
19	0,200	0,077	0,105	0,287	1,911	0,698	2,612	0,151	0,219	0,688	7,005	0,093
20	0,213	0,065	0,084	0,263	2,530	0,809	3,268	0,176	0,211	0,837	6,998	0,105
21	0,202	0,082	0,098	0,298	2,071	0,679	2,462	0,168	0,203	0,825	7,003	0,169
22	0,207	0,064	0,100	0,293	2,059	0,706	3,239	0,178	0,205	0,867	6,978	0,108
23	0,251	0,068	0,109	0,301	2,307	0,833	3,695	0,145	0,198	0,733	7,057	0,221
24	0,203	0,079	0,111	0,306	1,826	0,661	2,563	0,165	0,178	0,932	7,035	0,174
25	0,170	0,078	0,092	0,339	1,845	0,503	2,193	0,178	0,185	0,960	6,972	0,095
26	0,205	0,069	0,108	0,324	1,900	0,634	2,985	0,175	0,200	0,876	7,047	0,112
27	0,176	0,087	0,089	0,318	1,981	0,554	2,032	0,160	0,193	0,827	7,000	0,143
28	0,182	0,087	0,101	0,321	1,793	0,567	2,101	0,158	0,191	0,826	6,950	0,094
29	0,200	0,077	0,100	0,285	2,011	0,703	2,618	0,163	0,195	0,834	7,026	0,097
30	0,193	0,085	0,110	0,325	1,747	0,592	2,271	0,150	0,179	0,838	7,028	0,114
31	0,175	0,059	0,083	0,302	2,104	0,579	2,971	0,166	0,245	0,676	7,001	0,099
32	0,192	0,070	0,100	0,300	1,919	0,642	2,734	0,157	0,215	0,731	6,935	0,091
33	0,199	0,076	0,104	0,308	1,919	0,647	2,605	0,147	0,213	0,691	6,995	0,090

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster; Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo E6.Valores de metabólitos e razões medidos na região insulonuclear posterior contralateral dos pacientes.

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATP_T	PCr/γATP	PCr/ATP_T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg²⁺
1	0,203	0,072	0,068	0,296	2,964	0,686	2,811	0,180	0,227	0,793	6,950	0,119
2	0,184	0,087	0,111	0,292	1,661	0,631	2,108	0,172	0,195	0,885	6,945	0,170
3	0,213	0,090	0,096	0,255	2,222	0,835	2,352	0,174	0,215	0,810	6,967	0,337
4	0,203	0,087	0,066	0,295	3,078	0,688	2,318	0,161	0,196	0,819	7,056	0,152
5	0,173	0,090	0,102	0,315	1,685	0,549	1,911	0,165	0,195	0,843	7,021	0,190
6	0,197	0,076	0,084	0,279	2,333	0,706	2,579	0,160	0,245	0,652	7,006	0,125
7	0,206	0,086	0,082	0,287	2,492	0,717	2,392	0,158	0,218	0,725	6,969	0,157
8	0,199	0,064	0,092	0,323	2,168	0,614	3,111	0,161	0,206	0,782	7,082	0,110
9	0,196	0,074	0,071	0,284	2,750	0,690	2,655	0,175	0,203	0,862	7,019	0,108
10	0,208	0,064	0,102	0,294	2,031	0,707	3,236	0,165	0,223	0,739	6,934	0,101
11	0,217	0,078	0,090	0,285	2,414	0,760	2,771	0,162	0,197	0,824	7,002	0,095
12	0,198	0,097	0,101	0,303	1,959	0,654	2,042	0,167	0,187	0,892	7,010	0,157
13	0,176	0,079	0,098	0,303	1,788	0,582	2,224	0,167	0,218	0,765	6,987	0,101
14	0,190	0,085	0,112	0,319	1,699	0,595	2,244	0,147	0,204	0,719	7,014	0,150
15	0,212	0,062	0,094	0,285	2,264	0,742	3,391	0,184	0,185	0,995	7,089	0,115
16	0,197	0,103	0,088	0,317	2,248	0,621	1,905	0,196	0,157	1,247	7,055	0,152

paciente	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,222	0,094	0,081	0,238	2,726	0,934	2,368	0,184	0,220	0,838	7,061	0,187
18	0,173	0,079	0,112	0,289	1,547	0,597	2,180	0,169	0,241	0,703	6,999	0,118
19	0,204	0,090	0,101	0,259	2,011	0,787	2,264	0,154	0,220	0,699	6,989	0,156
20	0,211	0,091	0,090	0,261	2,336	0,808	2,327	0,161	0,232	0,693	6,978	0,131
21	0,200	0,079	0,122	0,310	1,639	0,644	2,538	0,178	0,184	0,967	7,017	0,115
22	0,196	0,075	0,101	0,290	1,939	0,676	2,622	0,170	0,206	0,828	7,010	0,165
23	0,209	0,081	0,092	0,249	2,286	0,840	2,578	0,196	0,211	0,929	7,018	0,143
24	0,188	0,103	0,094	0,288	1,994	0,651	1,819	0,166	0,209	0,797	7,007	0,097
25	0,210	0,078	0,110	0,315	1,907	0,669	2,705	0,137	0,192	0,713	7,015	0,079
26	0,194	0,075	0,086	0,293	2,251	0,662	2,582	0,179	0,180	0,994	7,017	0,110
27	0,181	0,076	0,110	0,319	1,649	0,567	2,363	0,173	0,196	0,881	6,995	0,100
28	0,170	0,080	0,108	0,337	1,575	0,506	2,123	0,135	0,208	0,649	6,894	0,099
29	0,192	0,078	0,101	0,291	1,902	0,660	2,478	0,159	0,210	0,756	7,007	0,085
30	0,211	0,079	0,098	0,311	2,158	0,680	2,693	0,172	0,183	0,939	7,023	0,144
31	0,174	0,089	0,101	0,332	1,732	0,525	1,957	0,141	0,214	0,661	6,935	0,113
32	0,170	0,076	0,092	0,327	1,855	0,520	2,237	0,159	0,239	0,665	7,014	0,142
33	0,170	0,080	0,106	0,323	1,611	0,527	2,123	0,170	0,194	0,875	6,953	0,096

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster; Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo E7. Valores de metabólitos e razões medidos na região frontal ipsilateral dos pacientes.

paciente	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
1	0,225	0,083	0,067	0,266	3,367	0,848	2,721	0,187	0,197	0,947	6,995	0,177
2	0,167	0,108	0,112	0,288	1,490	0,580	1,542	0,203	0,181	1,124	6,995	0,132
3	0,216	0,101	0,095	0,251	2,264	0,860	2,147	0,177	0,203	0,873	7,103	0,170
4	0,171	0,090	0,102	0,297	1,676	0,576	1,904	0,216	0,191	1,132	6,965	0,091
5	0,239	0,068	0,108	0,259	2,213	0,922	3,499	0,186	0,193	0,965	6,977	0,220
6	0,211	0,072	0,130	0,303	1,629	0,696	2,921	0,180	0,172	1,046	6,964	0,058
7	0,209	0,097	0,082	0,292	2,552	0,715	2,150	0,182	0,193	0,942	6,972	0,168
8	0,165	0,104	0,109	0,310	1,509	0,533	1,585	0,163	0,187	0,874	7,053	0,094
9	0,204	0,083	0,081	0,295	2,523	0,690	2,459	0,212	0,170	1,243	6,994	0,185
10	0,186	0,077	0,119	0,310	1,563	0,599	2,402	0,161	0,193	0,830	7,037	0,089
11	0,221	0,111	0,103	0,292	2,150	0,756	1,992	0,166	0,162	1,024	7,016	0,115
12	0,199	0,100	0,106	0,302	1,873	0,660	1,995	0,166	0,170	0,979	7,039	0,097
13	0,206	0,091	0,105	0,298	1,958	0,692	2,271	0,187	0,158	1,188	7,023	0,086
14	0,208	0,100	0,104	0,323	2,001	0,646	2,077	0,150	0,180	0,831	6,978	0,135
15	0,192	0,094	0,089	0,292	2,171	0,658	2,044	0,168	0,179	0,938	7,020	0,090
16	0,175	0,080	0,114	0,311	1,530	0,563	2,196	0,197	0,174	1,128	7,007	0,129

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATP_T	PCr/γATP	PCr/ATP_T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg²⁺
17	0,203	0,070	0,092	0,274	2,203	0,742	2,890	0,157	0,237	0,665	7,001	0,157
18	0,193	0,075	0,090	0,300	2,137	0,643	2,567	0,173	0,202	0,854	7,030	0,109
19	0,224	0,090	0,118	0,265	1,891	0,843	2,484	0,181	0,174	1,038	6,975	0,078
20	0,224	0,069	0,102	0,297	2,194	0,755	3,256	0,172	0,212	0,813	6,908	0,128
21	0,180	0,099	0,077	0,274	2,354	0,658	1,818	0,168	0,188	0,893	7,011	0,159
22	0,192	0,083	0,103	0,280	1,863	0,684	2,304	0,196	0,206	0,951	6,996	0,124
23	0,233	0,094	0,095	0,277	2,452	0,839	2,486	0,153	0,197	0,779	6,995	0,077
24	0,184	0,087	0,107	0,306	1,725	0,600	2,120	0,164	0,166	0,989	7,012	0,102
25	0,174	0,093	0,100	0,307	1,732	0,565	1,856	0,160	0,160	1,000	7,048	0,077
26	0,192	0,083	0,105	0,331	1,834	0,581	2,325	0,178	0,179	0,995	7,034	0,072
27	0,170	0,101	0,114	0,310	1,491	0,547	1,674	0,153	0,174	0,880	7,046	0,083
28	0,165	0,089	0,121	0,314	1,363	0,526	1,864	0,168	0,183	0,922	6,944	0,081
29	0,178	0,085	0,112	0,310	1,585	0,573	2,083	0,173	0,173	0,998	6,991	0,075
30	0,183	0,100	0,111	0,301	1,642	0,607	1,827	0,160	0,168	0,955	7,016	0,077
31	0,177	0,077	0,085	0,319	2,091	0,553	2,291	0,153	0,227	0,675	6,778	0,128
32	0,185	0,081	0,080	0,307	2,320	0,602	2,276	0,194	0,182	1,064	7,009	0,108
33	0,186	0,082	0,114	0,322	1,639	0,578	2,276	0,167	0,175	0,955	7,022	0,094

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster; Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo E8. Valores de metabólitos e razões medidos na região frontal contralateral dos pacientes.

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATP_T	PCr/γATP	PCr/ATP_T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg²⁺
1	0,176	0,088	0,083	0,290	2,126	0,606	1,989	0,189	0,201	0,939	7,014	0,157
2	0,157	0,103	0,119	0,281	1,321	0,557	1,516	0,168	0,201	0,835	6,972	0,098
3	0,207	0,094	0,121	0,285	1,708	0,724	2,200	0,195	0,200	0,974	6,980	0,148
4	0,182	0,094	0,093	0,315	1,954	0,579	1,947	0,168	0,185	0,907	6,981	0,107
5	0,190	0,093	0,064	0,268	2,993	0,709	2,051	0,202	0,196	1,031	7,022	0,292
6	0,212	0,069	0,112	0,304	1,887	0,697	3,093	0,144	0,207	0,694	7,034	0,085
7	0,206	0,093	0,101	0,304	2,038	0,678	2,207	0,149	0,187	0,800	6,990	0,118
8	0,183	0,081	0,107	0,327	1,713	0,562	2,255	0,161	0,192	0,841	6,967	0,093
9	0,193	0,083	0,078	0,299	2,470	0,645	2,325	0,214	0,177	1,208	6,987	0,111
10	0,182	0,079	0,098	0,298	1,847	0,608	2,312	0,174	0,186	0,938	6,981	0,097
11	0,202	0,075	0,109	0,295	1,860	0,684	2,693	0,184	0,188	0,982	7,037	0,103
12	0,192	0,092	0,091	0,306	2,107	0,626	2,080	0,180	0,181	0,998	6,992	0,148
13	0,192	0,067	0,118	0,337	1,622	0,568	2,874	0,184	0,160	1,148	6,944	0,101
14	0,196	0,080	0,103	0,331	1,909	0,593	2,453	0,161	0,185	0,873	7,073	0,108
15	0,182	0,081	0,110	0,320	1,659	0,569	2,249	0,180	0,178	1,011	7,022	0,130
16	0,174	0,099	0,123	0,342	1,408	0,507	1,755	0,194	0,122	1,585	6,940	0,110

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATP_T	PCr/γATP	PCr/ATP_T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg²⁺
17	0,234	0,078	0,089	0,265	2,644	0,883	2,991	0,176	0,210	0,838	7,039	0,134
18	0,176	0,096	0,088	0,294	2,007	0,599	1,828	0,187	0,187	0,995	7,004	0,104
19	0,195	0,089	0,097	0,280	2,007	0,698	2,200	0,192	0,177	1,084	7,013	0,087
20	0,183	0,095	0,115	0,302	1,598	0,606	1,923	0,171	0,214	0,799	7,037	0,172
21	0,187	0,081	0,116	0,309	1,608	0,604	2,312	0,177	0,183	0,968	7,005	0,102
22	0,195	0,085	0,108	0,300	1,809	0,651	2,300	0,155	0,202	0,766	7,000	0,123
23	0,184	0,085	0,083	0,302	2,219	0,611	2,177	0,182	0,199	0,915	7,022	0,159
24	0,178	0,102	0,086	0,320	2,062	0,555	1,748	0,150	0,201	0,747	7,067	0,184
25	0,192	0,086	0,107	0,314	1,790	0,609	2,224	0,158	0,158	1,004	7,027	0,094
26	0,183	0,093	0,102	0,319	1,793	0,574	1,975	0,195	0,154	1,263	6,969	0,157
27	0,167	0,084	0,119	0,319	1,403	0,525	1,997	0,158	0,191	0,827	7,058	0,094
28	0,178	0,086	0,113	0,313	1,569	0,569	2,060	0,182	0,176	1,035	6,968	0,102
29	0,169	0,078	0,116	0,322	1,463	0,526	2,175	0,156	0,180	0,871	6,990	0,072
30	0,193	0,094	0,111	0,295	1,738	0,656	2,049	0,168	0,157	1,071	7,024	0,097
31	0,172	0,070	0,113	0,354	1,525	0,486	2,448	0,155	0,190	0,819	6,808	0,123
32	0,166	0,106	0,088	0,315	1,888	0,526	1,564	0,173	0,192	0,901	7,016	0,168
33	0,197	0,076	0,102	0,307	1,922	0,641	2,585	0,171	0,181	0,947	7,004	0,097

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster; Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo F1. Valores de metabólitos e razões medidos na região hipocampal direita dos controles.

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
1	0,202	0,093	0,114	0,289	1,779	0,701	2,185	0,199	0,153	0,352	7,050	0,105
2	0,251	0,104	0,063	0,210	4,017	1,195	2,423	0,190	0,234	0,424	7,004	0,124
3	0,230	0,070	0,094	0,259	2,454	0,890	3,280	0,206	0,227	0,433	6,959	0,218
4	0,185	0,088	0,087	0,304	2,134	0,607	2,097	0,198	0,203	0,401	7,051	0,158
5	0,210	0,072	0,064	0,298	3,267	0,705	2,932	0,183	0,207	0,390	6,999	0,119
6	0,203	0,085	0,085	0,278	2,391	0,728	2,377	0,192	0,187	0,379	7,047	0,102
7	0,216	0,088	0,066	0,267	3,296	0,808	2,463	0,191	0,196	0,387	7,007	0,096
8	0,229	0,084	0,097	0,306	2,360	0,749	2,718	0,195	0,181	0,376	7,036	0,138
9	0,196	0,078	0,093	0,275	2,111	0,711	2,526	0,225	0,192	0,417	7,036	0,115
10	0,229	0,088	0,097	0,237	2,374	0,966	2,596	0,189	0,204	0,393	7,043	0,217
11	0,211	0,084	0,097	0,295	2,176	0,716	2,524	0,181	0,179	0,359	7,025	0,123
12	0,194	0,071	0,088	0,309	2,208	0,628	2,716	0,202	0,200	0,402	6,982	0,115
13	0,190	0,081	0,089	0,236	2,140	0,802	2,339	0,192	0,237	0,429	6,981	0,189
14	0,236	0,078	0,134	0,292	1,770	0,809	3,047	0,196	0,194	0,390	7,010	0,207
15	0,209	0,081	0,103	0,276	2,037	0,758	2,569	0,200	0,221	0,421	7,025	0,243
16	0,201	0,089	0,099	0,280	2,026	0,718	2,264	0,190	0,213	0,404	6,968	0,165

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,211	0,076	0,108	0,271	1,949	0,778	2,763	0,188	0,219	0,407	6,996	0,120
18	0,210	0,109	0,087	0,273	2,409	0,768	1,923	0,165	0,208	0,373	7,082	0,143
19	0,211	0,088	0,103	0,341	2,043	0,620	2,386	0,191	0,179	0,371	7,046	0,169
20	0,205	0,094	0,083	0,277	2,467	0,739	2,185	0,188	0,208	0,396	7,036	0,141
21	0,173	0,127	0,085	0,272	2,037	0,637	1,364	0,219	0,230	0,449	7,052	0,290
22	0,215	0,081	0,103	0,315	2,089	0,684	2,663	0,195	0,186	0,381	7,114	0,107
23	0,196	0,072	0,101	0,318	1,946	0,615	2,715	0,184	0,226	0,410	7,098	0,105
24	0,200	0,093	0,078	0,245	2,557	0,815	2,155	0,187	0,236	0,423	6,884	0,185
25	0,223	0,079	0,089	0,238	2,522	0,937	2,839	0,192	0,221	0,413	7,073	0,135
26	0,201	0,084	0,077	0,266	2,605	0,756	2,389	0,194	0,217	0,411	7,041	0,105
27	0,217	0,105	0,090	0,242	2,411	0,894	2,068	0,190	0,217	0,407	6,967	0,688
28	0,204	0,099	0,075	0,253	2,729	0,808	2,075	0,191	0,228	0,419	7,039	0,100
29	0,207	0,075	0,086	0,294	2,415	0,705	2,768	0,184	0,187	0,370	6,987	0,110
30	0,237	0,071	0,133	0,264	1,779	0,899	3,337	0,158	0,212	0,369	7,031	0,108
31	0,175	0,078	0,106	0,351	1,645	0,498	2,243	0,167	0,178	0,346	7,025	0,137

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo F2. Valores de metabólitos e razões medidos na região hipocampal esquerda dos controles.

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
1	0,211	0,096	0,094	0,251	2,243	0,840	2,189	0,189	0,190	0,379	7,032	0,104
2	0,214	0,090	0,099	0,264	2,161	0,810	2,366	0,179	0,226	0,404	7,027	0,135
3	0,213	0,084	0,094	0,270	2,276	0,790	2,553	0,199	0,224	0,422	7,036	0,192
4	0,199	0,080	0,085	0,299	2,342	0,664	2,492	0,200	0,183	0,383	6,979	0,157
5	0,207	0,047	0,115	0,339	1,792	0,610	4,428	0,196	0,214	0,411	6,791	0,104
6	0,188	0,088	0,093	0,279	2,008	0,672	2,133	0,173	0,227	0,400	7,007	0,136
7	0,194	0,078	0,077	0,293	2,509	0,660	2,497	0,176	0,199	0,375	7,014	0,096
8	0,207	0,069	0,086	0,286	2,410	0,725	2,988	0,187	0,211	0,398	6,952	0,121
9	0,197	0,114	0,091	0,267	2,165	0,740	1,731	0,208	0,187	0,395	7,036	0,141
10	0,230	0,087	0,085	0,222	2,704	1,039	2,657	0,206	0,233	0,439	7,087	0,615
11	0,224	0,068	0,062	0,273	3,596	0,820	3,290	0,197	0,207	0,404	7,036	0,169
12	0,198	0,079	0,089	0,269	2,217	0,736	2,510	0,184	0,229	0,413	6,907	0,149
13	0,206	0,101	0,097	0,237	2,120	0,869	2,050	0,215	0,217	0,432	7,024	0,137
14	0,213	0,100	0,103	0,260	2,064	0,820	2,130	0,194	0,211	0,405	7,082	0,416
15	0,185	0,116	0,115	0,265	1,613	0,699	1,594	0,197	0,214	0,411	6,959	0,184
16	0,227	0,077	0,076	0,254	2,990	0,894	2,945	0,173	0,229	0,402	7,004	0,170

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,207	0,094	0,093	0,267	2,223	0,776	2,198	0,177	0,222	0,399	7,001	0,135
18	0,226	0,077	0,073	0,265	3,102	0,852	2,922	0,165	0,260	0,425	7,010	0,181
19	0,221	0,098	0,083	0,281	2,668	0,785	2,248	0,185	0,194	0,379	7,017	0,145
20	0,214	0,089	0,102	0,287	2,089	0,743	2,410	0,177	0,211	0,388	7,036	0,178
21	0,213	0,106	0,102	0,252	2,089	0,845	2,008	0,236	0,184	0,419	6,866	0,074
22	0,208	0,096	0,087	0,279	2,388	0,746	2,170	0,183	0,217	0,400	7,045	0,114
23	0,205	0,074	0,088	0,258	2,334	0,794	2,784	0,189	0,220	0,409	7,010	0,132
24	0,228	0,069	0,085	0,244	2,694	0,937	3,290	0,226	0,210	0,436	7,057	0,114
25	0,203	0,084	0,100	0,278	2,016	0,727	2,405	0,168	0,221	0,389	7,042	0,149
26	0,193	0,067	0,078	0,277	2,464	0,695	2,889	0,204	0,218	0,422	6,969	0,118
27	0,172	0,071	0,157	0,385	1,097	0,448	2,426	0,200	0,190	0,389	6,958	0,129
28	0,175	0,054	0,093	0,315	1,889	0,556	3,220	0,193	0,236	0,428	7,177	0,305
29	0,205	0,090	0,098	0,308	2,085	0,664	2,267	0,209	0,167	0,375	7,025	0,113
30	0,200	0,103	0,101	0,363	1,983	0,550	1,948	0,170	0,175	0,345	7,003	0,116
31	0,210	0,095	0,113	0,339	1,858	0,621	2,203	0,156	0,182	0,338	7,043	0,135

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo F3. Valores de metabólitos e razões medidos na região insulonuclear anterior direita dos controles.

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
1	0,2013	0,0832	0,0986	0,2907	2,0409	0,6924	2,4194	0,1949	0,1907	1,0222	6,9556	0,0867
2	0,2057	0,0753	0,0905	0,2344	2,2716	0,8774	2,7322	0,1794	0,2122	0,8454	7,0138	0,1367
3	0,2057	0,0941	0,0868	0,2603	2,3688	0,7904	2,1858	0,1772	0,1904	0,9305	7,0009	0,1685
4	0,1878	0,0851	0,1149	0,3108	1,6343	0,6042	2,2058	0,1668	0,1827	0,9134	6,9418	0,1013
5	0,1881	0,0896	0,1134	0,3014	1,6583	0,6239	2,0989	0,1682	0,1741	0,9662	6,9565	0,0801
6	0,1761	0,0839	0,1037	0,2992	1,6987	0,5887	2,0982	0,1721	0,1884	0,9137	6,9772	0,0996
7	0,2105	0,0793	0,0827	0,2650	2,5444	0,7944	2,6534	0,1629	0,1934	0,8423	7,0160	0,1120
8	0,2049	0,0662	0,0954	0,2994	2,1490	0,6846	3,0977	0,1783	0,1785	0,9987	6,9364	0,1181
9	0,1963	0,0976	0,0676	0,2639	2,9052	0,7438	2,0105	0,1759	0,1956	0,8991	7,0064	0,1344
10	0,2227	0,0871	0,0880	0,2724	2,5324	0,8178	2,5570	0,1780	0,2119	0,8399	7,0138	0,1143
11	0,2309	0,0864	0,1071	0,2752	2,1559	0,8389	2,6729	0,1748	0,1782	0,9807	6,9911	0,1600
12	0,1949	0,0699	0,0906	0,2784	2,1511	0,7000	2,7869	0,1949	0,1971	0,9891	6,8783	0,0897
13	0,1967	0,0757	0,0960	0,2683	2,0485	0,7332	2,5996	0,1872	0,2147	0,8719	7,0040	0,1007
14	0,2217	0,1130	0,0964	0,2593	2,2987	0,8549	1,9624	0,1849	0,1854	0,9972	7,0640	0,1822
15	0,1527	0,0968	0,0954	0,2785	1,6000	0,5481	1,5773	0,1964	0,2142	0,9167	6,9828	0,1144
16	0,2083	0,0962	0,0743	0,2684	2,8038	0,7761	2,1658	0,1377	0,2200	0,6259	7,0104	0,1588

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,2003	0,0946	0,0720	0,2515	2,7832	0,7964	2,1174	0,1962	0,2301	0,8526	7,0206	0,1902
18	0,1953	0,0875	0,0945	0,2712	2,0663	0,7203	2,2332	0,1462	0,2278	0,6418	7,0246	0,1392
19	0,2100	0,0901	0,0785	0,2838	2,6769	0,7400	2,3302	0,1909	0,1894	1,0081	7,0151	0,1776
20	0,1789	0,0946	0,0979	0,2871	1,8268	0,6230	1,8900	0,1803	0,1931	0,9335	7,0022	0,0986
21	0,1647	0,0726	0,1147	0,2964	1,4358	0,5558	2,2678	0,1683	0,2104	0,7998	7,0101	0,1020
22	0,2010	0,0954	0,0831	0,2630	2,4195	0,7644	2,1068	0,1686	0,2125	0,7933	7,0065	0,1116
23	0,1865	0,0881	0,0792	0,2721	2,3558	0,6852	2,1169	0,1646	0,2173	0,7574	7,0185	0,1067
24	0,2287	0,0931	0,0891	0,2296	2,5683	0,9962	2,4574	0,1859	0,2192	0,8483	6,9668	0,1146
25	0,2277	0,0847	0,0735	0,2533	3,0997	0,8989	2,6876	0,1508	0,2191	0,6879	6,9968	0,2498
26	0,2062	0,0724	0,0668	0,2673	3,0884	0,7714	2,8477	0,1949	0,2192	0,8891	6,9311	0,1153
27	0,1777	0,1017	0,1066	0,2804	1,6662	0,6336	1,7479	0,1625	0,1925	0,8444	6,9845	0,1250
28	0,1790	0,0818	0,0724	0,3240	2,4735	0,5524	2,1872	0,1777	0,2016	0,8813	7,0081	0,1170
29	0,1804	0,0832	0,0862	0,3173	2,0924	0,5686	2,1693	0,1938	0,2013	0,9629	7,0381	0,2026
30	0,1837	0,0955	0,1087	0,3235	1,6891	0,5679	1,9244	0,1558	0,1651	0,9437	7,0717	0,1076
31	0,2103	0,0961	0,1120	0,3162	1,8778	0,6650	2,1878	0,1681	0,1737	0,9681	6,9820	0,1059

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo F4. Valores de metabólitos e razões medidos na região insulonuclear anterior esquerda dos controles.

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
1	0,198	0,104	0,091	0,257	2,168	0,769	1,904	0,192	0,181	1,057	6,996	0,150
2	0,221	0,092	0,109	0,297	2,025	0,741	2,386	0,157	0,201	0,782	7,033	0,128
3	0,201	0,100	0,098	0,262	2,044	0,768	2,018	0,187	0,210	0,888	6,988	0,139
4	0,199	0,079	0,110	0,319	1,811	0,622	2,506	0,149	0,185	0,807	6,956	0,111
5	0,206	0,087	0,084	0,294	2,443	0,700	2,369	0,157	0,188	0,836	7,058	0,094
6	0,178	0,090	0,108	0,309	1,652	0,578	1,981	0,159	0,180	0,883	7,036	0,091
7	0,212	0,075	0,111	0,320	1,910	0,663	2,831	0,167	0,157	1,065	6,954	0,087
8	0,187	0,083	0,098	0,314	1,916	0,595	2,267	0,171	0,184	0,927	7,020	0,098
9	0,195	0,069	0,082	0,282	2,372	0,692	2,807	0,200	0,201	0,996	7,021	0,250
10	0,210	0,095	0,091	0,259	2,297	0,808	2,213	0,174	0,214	0,810	7,020	0,154
11	0,205	0,077	0,094	0,293	2,171	0,697	2,661	0,180	0,191	0,946	6,996	0,099
12	0,196	0,085	0,088	0,304	2,221	0,645	2,312	0,204	0,185	1,099	6,992	0,157
13	0,165	0,088	0,103	0,279	1,601	0,594	1,883	0,199	0,199	1,003	6,972	0,109
14	0,214	0,082	0,105	0,297	2,033	0,722	2,623	0,194	0,162	1,199	6,967	0,123
15	0,189	0,086	0,100	0,294	1,896	0,644	2,200	0,180	0,201	0,897	7,024	0,157
16	0,176	0,087	0,108	0,297	1,623	0,593	2,012	0,181	0,213	0,852	7,079	0,126

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,201	0,091	0,078	0,249	2,594	0,809	2,213	0,172	0,208	0,826	7,038	0,203
18	0,207	0,086	0,094	0,291	2,203	0,709	2,396	0,147	0,172	0,856	6,981	0,107
19	0,211	0,102	0,085	0,283	2,498	0,747	2,081	0,184	0,176	1,043	7,003	0,101
20	0,191	0,079	0,086	0,295	2,216	0,648	2,423	0,174	0,192	0,903	7,020	0,121
21	0,190	0,121	0,108	0,289	1,769	0,659	1,574	0,173	0,190	0,910	7,028	0,161
22	0,206	0,088	0,102	0,295	2,011	0,697	2,334	0,167	0,185	0,899	7,015	0,092
23	0,177	0,086	0,109	0,318	1,616	0,555	2,047	0,166	0,194	0,855	7,017	0,122
24	0,195	0,072	0,076	0,283	2,561	0,687	2,696	0,174	0,208	0,839	6,992	0,140
25	0,218	0,109	0,090	0,270	2,437	0,808	2,010	0,176	0,186	0,950	7,024	0,155
26	0,205	0,097	0,088	0,294	2,334	0,699	2,124	0,184	0,176	1,044	7,044	0,102
27	0,198	0,092	0,088	0,289	2,245	0,685	2,163	0,165	0,197	0,840	6,948	0,109
28	0,183	0,087	0,079	0,273	2,332	0,672	2,113	0,186	0,227	0,821	6,995	0,217
29	0,185	0,079	0,130	0,339	1,418	0,544	2,322	0,153	0,163	0,934	6,950	0,095
30	0,203	0,108	0,105	0,285	1,937	0,714	1,876	0,137	0,168	0,817	7,073	0,095
31	0,199	0,103	0,115	0,314	1,728	0,635	1,932	0,153	0,147	1,041	7,011	0,099

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo F5. Valores de metabólitos e razões medidos na região insulonuclear posterior direita dos controles.

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
1	0,193	0,088	0,103	0,291	1,880	0,663	2,192	0,183	0,203	0,902	6,961	0,108
2	0,182	0,087	0,099	0,262	1,835	0,692	2,090	0,157	0,245	0,640	7,021	0,113
3	0,214	0,100	0,081	0,261	2,645	0,820	2,147	0,170	0,191	0,890	7,061	0,157
4	0,182	0,079	0,093	0,305	1,962	0,597	2,299	0,169	0,197	0,856	6,921	0,154
5	0,182	0,086	0,103	0,302	1,764	0,605	2,130	0,157	0,202	0,777	7,008	0,089
6	0,178	0,082	0,100	0,297	1,769	0,598	2,163	0,166	0,204	0,814	6,981	0,103
7	0,202	0,073	0,088	0,295	2,292	0,685	2,753	0,153	0,206	0,745	7,013	0,114
8	0,197	0,079	0,088	0,295	2,244	0,669	2,486	0,171	0,198	0,866	7,014	0,116
9	0,201	0,100	0,082	0,270	2,462	0,744	2,017	0,162	0,213	0,759	6,960	0,189
10	0,198	0,084	0,094	0,271	2,110	0,730	2,361	0,162	0,233	0,695	7,019	0,109
11	0,214	0,069	0,094	0,286	2,282	0,748	3,084	0,165	0,204	0,812	6,984	0,105
12	0,195	0,063	0,090	0,287	2,173	0,678	3,097	0,167	0,214	0,780	6,898	0,118
13	0,198	0,092	0,085	0,262	2,315	0,755	2,161	0,185	0,197	0,941	6,992	0,108
14	0,206	0,096	0,097	0,259	2,117	0,797	2,142	0,200	0,189	1,055	7,045	0,188
15	0,177	0,089	0,095	0,274	1,854	0,646	1,995	0,193	0,227	0,849	6,975	0,130
16	0,211	0,089	0,061	0,260	3,489	0,814	2,372	0,147	0,240	0,615	7,020	0,167

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,204	0,094	0,079	0,270	2,589	0,755	2,174	0,163	0,234	0,697	7,000	0,173
18	0,211	0,061	0,095	0,286	2,233	0,740	3,440	0,148	0,235	0,630	6,933	0,090
19	0,222	0,091	0,069	0,271	3,222	0,818	2,426	0,184	0,194	0,950	7,026	0,192
20	0,187	0,087	0,104	0,297	1,803	0,631	2,154	0,151	0,197	0,769	6,996	0,098
21	0,176	0,084	0,104	0,290	1,685	0,605	2,103	0,166	0,218	0,763	6,988	0,105
22	0,197	0,097	0,077	0,288	2,548	0,682	2,030	0,175	0,192	0,915	6,910	0,126
23	0,195	0,082	0,089	0,300	2,183	0,650	2,366	0,163	0,205	0,797	7,043	0,207
24	0,208	0,103	0,085	0,238	2,458	0,874	2,026	0,195	0,209	0,935	7,011	0,108
25	0,201	0,100	0,070	0,246	2,868	0,817	2,000	0,158	0,234	0,673	7,002	0,129
26	0,191	0,078	0,063	0,265	3,041	0,722	2,461	0,166	0,229	0,726	7,042	0,100
27	0,178	0,087	0,081	0,308	2,208	0,579	2,044	0,178	0,203	0,876	7,012	0,171
28	0,163	0,088	0,104	0,320	1,563	0,510	1,856	0,166	0,210	0,789	6,991	0,115
29	0,197	0,074	0,097	0,335	2,033	0,589	2,661	0,158	0,187	0,846	7,004	0,101
30	0,184	0,085	0,114	0,340	1,616	0,541	2,174	0,158	0,157	1,003	7,007	0,099
31	0,204	0,082	0,109	0,312	1,872	0,655	2,478	0,153	0,175	0,876	7,085	0,079

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo F6. Valores de metabólitos e razões medidos na região insulonuclear posterior esquerda dos controles.

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
1	0,197	0,087	0,092	0,263	2,143	0,750	2,271	0,208	0,181	1,148	6,964	0,101
2	0,222	0,105	0,092	0,235	2,405	0,948	2,125	0,162	0,241	0,671	7,021	0,123
3	0,210	0,071	0,087	0,258	2,410	0,815	2,943	0,193	0,217	0,888	6,946	0,169
4	0,190	0,083	0,096	0,298	1,975	0,638	2,293	0,170	0,197	0,863	7,001	0,140
5	0,196	0,082	0,080	0,291	2,431	0,673	2,391	0,164	0,214	0,764	7,020	0,098
6	0,180	0,074	0,100	0,314	1,801	0,574	2,429	0,168	0,190	0,884	6,998	0,166
7	0,238	0,068	0,087	0,308	2,746	0,772	3,509	0,156	0,194	0,806	6,956	0,087
8	0,212	0,077	0,091	0,297	2,332	0,712	2,761	0,177	0,183	0,970	7,024	0,117
9	0,196	0,077	0,095	0,268	2,063	0,731	2,549	0,194	0,199	0,976	7,008	0,184
10	0,213	0,091	0,094	0,265	2,265	0,801	2,347	0,185	0,200	0,925	7,032	0,194
11	0,205	0,078	0,083	0,274	2,460	0,746	2,639	0,175	0,213	0,823	6,971	0,166
12	0,193	0,068	0,101	0,326	1,903	0,592	2,843	0,187	0,205	0,916	6,985	0,099
13	0,181	0,075	0,108	0,279	1,677	0,646	2,405	0,182	0,220	0,826	6,971	0,108
14	0,210	0,079	0,115	0,292	1,833	0,722	2,668	0,173	0,186	0,930	7,047	0,152
15	0,206	0,066	0,095	0,302	2,162	0,682	3,111	0,168	0,222	0,756	7,010	0,178
16	0,193	0,071	0,098	0,294	1,970	0,657	2,713	0,165	0,220	0,748	6,981	0,131

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,221	0,073	0,079	0,244	2,791	0,903	3,018	0,187	0,218	0,855	7,041	0,155
18	0,212	0,077	0,097	0,307	2,196	0,691	2,757	0,152	0,194	0,781	6,944	0,105
19	0,218	0,092	0,096	0,305	2,259	0,713	2,361	0,164	0,190	0,861	7,055	0,113
20	0,195	0,085	0,086	0,286	2,261	0,683	2,306	0,158	0,211	0,748	6,993	0,111
21	0,189	0,116	0,092	0,262	2,047	0,723	1,634	0,179	0,218	0,821	7,008	0,120
22	0,216	0,079	0,117	0,310	1,852	0,697	2,723	0,155	0,190	0,817	7,025	0,073
23	0,187	0,087	0,097	0,305	1,919	0,613	2,143	0,164	0,209	0,787	7,064	0,119
24	0,212	0,076	0,089	0,293	2,391	0,723	2,772	0,142	0,233	0,607	6,978	0,158
25	0,244	0,072	0,091	0,257	2,674	0,949	3,415	0,169	0,217	0,780	7,035	0,165
26	0,202	0,080	0,091	0,294	2,209	0,685	2,527	0,167	0,206	0,808	7,016	0,111
27	0,200	0,102	0,094	0,257	2,118	0,778	1,953	0,163	0,235	0,693	6,975	0,145
28	0,197	0,093	0,083	0,274	2,366	0,717	2,123	0,173	0,224	0,774	7,005	0,153
29	0,199	0,071	0,103	0,307	1,925	0,647	2,803	0,155	0,194	0,795	7,016	0,097
30	0,201	0,085	0,113	0,282	1,779	0,713	2,357	0,148	0,186	0,796	7,075	0,079
31	0,187	0,079	0,121	0,326	1,547	0,573	2,356	0,141	0,190	0,739	6,985	0,152

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster, Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo F7. Valores de metabólitos e razões medidos na região frontal direita dos controles.

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
1	0,183	0,092	0,089	0,289	2,049	0,633	1,995	0,197	0,166	1,187	6,982	0,082
2	0,183	0,075	0,103	0,290	1,767	0,630	2,442	0,187	0,207	0,903	6,944	0,179
3	0,194	0,102	0,082	0,293	2,362	0,661	1,891	0,202	0,185	1,091	6,939	0,154
4	0,179	0,099	0,113	0,318	1,584	0,563	1,809	0,162	0,165	0,982	6,908	0,103
5	0,199	0,108	0,124	0,307	1,606	0,646	1,847	0,142	0,183	0,780	6,873	0,093
6	0,168	0,097	0,105	0,300	1,604	0,560	1,724	0,182	0,162	1,125	6,962	0,095
7	0,188	0,079	0,104	0,306	1,816	0,617	2,386	0,176	0,175	1,011	7,016	0,106
8	0,232	0,084	0,095	0,313	2,455	0,743	2,752	0,174	0,153	1,138	7,021	0,104
9	0,193	0,111	0,056	0,277	3,424	0,699	1,737	0,185	0,200	0,921	6,996	0,149
10	0,211	0,106	0,091	0,272	2,327	0,776	1,987	0,175	0,197	0,888	7,018	0,120
11	0,235	0,101	0,107	0,283	2,195	0,829	2,314	0,187	0,165	1,129	6,981	0,159
12	0,170	0,085	0,099	0,315	1,712	0,541	1,994	0,194	0,171	1,130	6,932	0,074
13	0,185	0,081	0,102	0,292	1,821	0,634	2,300	0,186	0,192	0,966	7,020	0,105
14	0,224	0,105	0,099	0,280	2,270	0,799	2,127	0,175	0,166	1,051	6,953	0,161
15	0,173	0,121	0,106	0,290	1,629	0,597	1,434	0,183	0,213	0,858	7,039	0,136
16	0,178	0,098	0,097	0,297	1,833	0,598	1,810	0,175	0,201	0,867	7,193	0,097

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,182	0,076	0,099	0,302	1,838	0,604	2,400	0,202	0,198	1,019	7,030	0,156
18	0,210	0,082	0,105	0,317	2,006	0,664	2,553	0,146	0,182	0,803	7,040	0,077
19	0,208	0,095	0,098	0,319	2,110	0,650	2,189	0,174	0,151	1,155	6,998	0,162
20	0,187	0,094	0,111	0,312	1,675	0,599	1,988	0,180	0,168	1,074	7,010	0,091
21	0,164	0,088	0,098	0,332	1,665	0,494	1,851	0,174	0,205	0,848	7,021	0,133
22	0,186	0,098	0,090	0,294	2,071	0,633	1,898	0,171	0,190	0,901	6,990	0,109
23	0,182	0,102	0,108	0,302	1,686	0,603	1,789	0,168	0,179	0,941	7,019	0,107
24	0,209	0,097	0,101	0,292	2,077	0,716	2,148	0,167	0,204	0,820	6,982	0,126
25	0,202	0,101	0,079	0,278	2,568	0,726	1,991	0,164	0,185	0,885	7,046	0,115
26	0,194	0,092	0,085	0,281	2,283	0,691	2,113	0,190	0,192	0,989	6,973	0,146
27	0,200	0,115	0,092	0,290	2,182	0,690	1,745	0,155	0,182	0,854	7,019	0,109
28	0,188	0,094	0,082	0,326	2,295	0,578	1,995	0,170	0,174	0,978	6,989	0,110
29	0,179	0,069	0,097	0,339	1,851	0,529	2,590	0,154	0,197	0,782	7,006	0,099
30	0,157	0,108	0,112	0,362	1,406	0,434	1,449	0,144	0,148	0,973	7,112	0,123
31	0,204	0,107	0,125	0,329	1,633	0,620	1,897	0,169	0,147	1,154	7,014	0,128

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster; Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo F8. Valores de metabólitos e razões medidos na região frontal esquerda dos controles,

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
1	0,189	0,094	0,118	0,300	1,600	0,628	1,997	0,187	0,174	1,077	7,020	0,124
2	0,195	0,094	0,115	0,322	1,700	0,608	2,070	0,161	0,185	0,871	6,985	0,124
3	0,186	0,113	0,103	0,311	1,810	0,598	1,644	0,154	0,172	0,897	7,003	0,136
4	0,213	0,069	0,111	0,300	1,932	0,711	3,104	0,172	0,183	0,940	6,846	0,083
5	0,198	0,070	0,121	0,303	1,639	0,654	2,808	0,155	0,174	0,889	6,878	0,078
6	0,167	0,099	0,096	0,321	1,737	0,522	1,686	0,175	0,166	1,050	7,012	0,090
7	0,212	0,074	0,115	0,332	1,846	0,639	2,859	0,163	0,151	1,076	6,904	0,106
8	0,198	0,078	0,119	0,355	1,657	0,558	2,532	0,150	0,151	0,990	7,008	0,104
9	0,213	0,079	0,091	0,280	2,337	0,761	2,686	0,185	0,178	1,040	7,040	0,089
10	0,204	0,091	0,095	0,278	2,136	0,732	2,240	0,181	0,186	0,969	7,003	0,101
11	0,231	0,082	0,099	0,282	2,345	0,819	2,816	0,160	0,182	0,881	7,007	0,109
12	0,178	0,082	0,110	0,336	1,627	0,531	2,181	0,191	0,168	1,140	7,006	0,076
13	0,182	0,082	0,101	0,318	1,797	0,571	2,203	0,191	0,176	1,080	7,023	0,102
14	0,208	0,093	0,104	0,312	2,004	0,668	2,242	0,174	0,165	1,055	6,979	0,148
15	0,202	0,103	0,106	0,298	1,903	0,680	1,968	0,186	0,196	0,952	7,002	0,185
16	0,166	0,080	0,097	0,301	1,720	0,552	2,074	0,182	0,207	0,878	7,004	0,105

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH	Mg ²⁺
17	0,159	0,088	0,116	0,299	1,377	0,532	1,798	0,163	0,224	0,729	7,069	0,103
18	0,209	0,077	0,119	0,288	1,757	0,725	2,715	0,155	0,168	0,922	6,963	0,079
19	0,196	0,112	0,078	0,278	2,499	0,704	1,749	0,199	0,181	1,094	7,030	0,155
20	0,187	0,085	0,093	0,299	2,001	0,625	2,205	0,192	0,175	1,102	7,018	0,121
21	0,189	0,120	0,096	0,285	1,959	0,663	1,574	0,175	0,169	1,033	7,031	0,122
22	0,215	0,099	0,104	0,296	2,067	0,726	2,173	0,171	0,175	0,982	7,039	0,094
23	0,196	0,094	0,111	0,325	1,762	0,603	2,090	0,179	0,187	0,955	7,050	0,125
24	0,203	0,083	0,082	0,290	2,472	0,701	2,460	0,171	0,234	0,733	6,986	0,142
25	0,215	0,121	0,096	0,296	2,245	0,726	1,784	0,166	0,176	0,946	7,032	0,165
26	0,193	0,098	0,091	0,291	2,120	0,661	1,960	0,170	0,172	0,990	7,036	0,126
27	0,209	0,092	0,092	0,282	2,284	0,741	2,271	0,180	0,189	0,954	6,994	0,100
28	0,187	0,089	0,087	0,275	2,140	0,679	2,089	0,179	0,212	0,845	7,035	0,097
29	0,196	0,074	0,120	0,335	1,624	0,584	2,649	0,153	0,173	0,884	7,024	0,100
30	0,205	0,087	0,133	0,320	1,543	0,642	2,375	0,149	0,163	0,914	7,057	0,093
31	0,220	0,089	0,117	0,313	1,873	0,701	2,482	0,174	0,152	1,145	7,014	0,117

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster; Pi: fosfato inorgânico; Mg²⁺: magnésio; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo G1. Valores de metabólitos e razões medidos na região hipocampal ipsilateral anterior dos pacientes a partir dos *voxels* interpolados.

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATPt	PCr/γATP	PCr/ATPT	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
2	0,198	0,080	0,094	0,321	2,118	0,618	2,483	0,189	0,193	0,976	7,059
3	0,222	0,092	0,080	0,293	2,780	0,758	2,415	0,182	0,211	0,866	7,026
4	0,186	0,094	0,077	0,300	2,422	0,620	1,986	0,189	0,209	0,902	7,013
5	0,186	0,080	0,097	0,300	1,918	0,621	2,341	0,207	0,204	1,015	7,076
6	0,214	0,066	0,091	0,273	2,335	0,784	3,221	0,171	0,216	0,794	7,008
7	0,216	0,077	0,110	0,264	1,965	0,816	2,800	0,157	0,222	0,707	6,979
8	0,214	0,113	0,109	0,301	1,966	0,712	1,903	0,177	0,188	0,940	7,004
9	0,208	0,083	0,083	0,280	2,507	0,743	2,503	0,185	0,200	0,924	7,076
10	0,219	0,081	0,079	0,266	2,789	0,823	2,716	0,175	0,215	0,814	7,000
11	0,184	0,085	0,105	0,294	1,751	0,627	2,173	0,200	0,202	0,988	7,033
12	0,215	0,116	0,095	0,291	2,256	0,738	1,844	0,180	0,205	0,878	7,018
13	0,247	0,068	0,097	0,276	2,548	0,892	3,614	0,153	0,185	0,831	7,079
14	0,218	0,062	0,105	0,296	2,074	0,738	3,499	0,196	0,197	0,995	7,015
15	0,215	0,083	0,096	0,260	2,232	0,827	2,602	0,192	0,206	0,933	6,903
16	0,216	0,089	0,107	0,301	2,014	0,718	2,417	0,207	0,190	1,088	6,905

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATP_T	PCr/γATP	PCr/ATP_T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
17	0,238	0,064	0,107	0,239	2,236	0,997	3,739	0,195	0,247	0,789	6,887
18	0,215	0,064	0,082	0,284	2,629	0,758	3,378	0,171	0,243	0,705	6,748
19	0,227	0,081	0,109	0,265	2,070	0,855	2,791	0,165	0,236	0,697	6,835
20	0,218	0,064	0,081	0,232	2,705	0,941	3,413	0,200	0,231	0,864	6,877
21	0,233	0,077	0,094	0,300	2,482	0,779	3,030	0,164	0,191	0,859	6,920
22	0,215	0,060	0,115	0,276	1,865	0,781	3,561	0,199	0,209	0,954	6,823
23	0,256	0,068	0,077	0,242	3,310	1,054	3,762	0,173	0,203	0,854	6,952
24	0,245	0,077	0,086	0,262	2,845	0,936	3,176	0,192	0,166	1,156	6,891
26	0,173	0,087	0,098	0,398	1,767	0,436	1,988	0,189	0,174	1,087	7,056
27	0,212	0,090	0,087	0,256	2,420	0,826	2,347	0,208	0,200	1,039	6,975
28	0,176	0,086	0,105	0,360	1,671	0,488	2,053	0,140	0,182	0,769	6,960
29	0,202	0,081	0,103	0,308	1,958	0,655	2,499	0,191	0,164	1,166	6,965
30	0,212	0,103	0,079	0,290	2,688	0,730	2,049	0,164	0,178	0,918	6,922
31	0,196	0,093	0,101	0,312	1,951	0,629	2,109	0,189	0,247	0,768	6,874
32	0,198	0,073	0,114	0,303	1,731	0,652	2,715	0,164	0,224	0,735	6,880
33	0,204	0,086	0,103	0,320	1,978	0,638	2,378	0,155	0,205	0,757	7,001

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster,

Pi: fosfato inorgânico; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo G2. Valores de metabólitos e razões medidos na região hipocampal contralateral anterior dos pacientes a partir dos *voxels* interpolados.

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATPt	PCr/γATP	PCr/ATPT	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
2	0,219	0,105	0,106	0,287	2,070	0,764	2,083	0,175	0,190	0,920	7,090
3	0,217	0,091	0,087	0,239	2,496	0,912	2,385	0,203	0,223	0,912	7,025
4	0,199	0,081	0,074	0,272	2,686	0,732	2,461	0,203	0,218	0,933	6,999
5	0,208	0,099	0,101	0,253	2,058	0,824	2,096	0,218	0,224	0,974	6,920
6	0,225	0,073	0,085	0,257	2,665	0,876	3,107	0,182	0,235	0,774	7,096
7	0,210	0,082	0,089	0,275	2,367	0,766	2,554	0,179	0,219	0,819	7,060
8	0,211	0,067	0,093	0,324	2,254	0,650	3,142	0,172	0,206	0,835	7,032
9	0,208	0,078	0,090	0,292	2,315	0,710	2,659	0,179	0,193	0,927	7,033
10	0,212	0,081	0,113	0,309	1,871	0,684	2,615	0,190	0,188	1,010	7,018
11	0,203	0,084	0,107	0,316	1,901	0,644	2,419	0,178	0,186	0,959	6,979
12	0,225	0,089	0,079	0,277	2,854	0,809	2,524	0,203	0,204	0,999	7,080
13	0,230	0,083	0,101	0,264	2,281	0,870	2,776	0,187	0,205	0,910	7,007
14	0,237	0,069	0,107	0,292	2,217	0,811	3,436	0,187	0,204	0,918	7,000
15	0,248	0,103	0,093	0,233	2,677	1,063	2,397	0,197	0,176	1,123	6,836
16	0,217	0,107	0,081	0,292	2,692	0,744	2,040	0,210	0,174	1,211	6,881

paciente	PCr	Pi	γ -ATP	ATPt	PCr/ γ ATP	PCr/ATPT	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
17	0,202	0,095	0,105	0,235	1,930	0,862	2,122	0,190	0,253	0,752	6,930
18	0,208	0,090	0,101	0,272	2,059	0,764	2,310	0,181	0,209	0,865	6,892
19	0,230	0,076	0,103	0,260	2,234	0,884	3,022	0,203	0,216	0,941	6,869
20	0,206	0,111	0,075	0,236	2,754	0,873	1,860	0,194	0,219	0,886	6,857
21	0,227	0,085	0,098	0,264	2,316	0,860	2,680	0,200	0,184	1,092	6,895
22	0,230	0,056	0,112	0,267	2,042	0,859	4,135	0,188	0,220	0,854	6,841
23	0,240	0,089	0,093	0,241	2,592	0,995	2,690	0,178	0,199	0,897	6,944
24	0,210	0,073	0,111	0,288	1,899	0,729	2,887	0,188	0,195	0,962	6,898
26	0,213	0,102	0,091	0,284	2,353	0,751	2,098	0,154	0,204	0,752	7,082
27	0,183	0,094	0,113	0,315	1,623	0,579	1,936	0,197	0,208	0,949	6,857
28	0,174	0,086	0,103	0,350	1,687	0,495	2,023	0,140	0,183	0,765	7,008
29	0,194	0,092	0,105	0,308	1,857	0,630	2,107	0,202	0,192	1,051	6,868
30	0,199	0,089	0,104	0,305	1,921	0,652	2,247	0,181	0,184	0,985	7,007
31	0,196	0,082	0,129	0,330	1,521	0,592	2,395	0,160	0,226	0,708	6,895
32	0,205	0,061	0,120	0,288	1,704	0,713	3,336	0,183	0,247	0,742	6,857
33	0,201	0,082	0,121	0,347	1,668	0,580	2,441	0,171	0,158	1,083	6,899

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster,

Pi: fosfato inorgânico; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo G3. Valores de metabólitos e razões medidos na região hipocampal ipsilateral posterior dos pacientes a partir dos *voxels* interpolados.

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATPt	PCr/γATP	PCr/ATPt	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
2	0,195	0,073	0,098	0,313	2,002	0,624	2,661	0,185	0,215	0,859	7,071
3	0,210	0,079	0,088	0,301	2,394	0,698	2,678	0,180	0,226	0,794	7,027
4	0,176	0,100	0,087	0,312	2,018	0,566	1,771	0,189	0,201	0,944	6,966
5	0,175	0,071	0,089	0,289	1,969	0,605	2,452	0,198	0,214	0,926	7,004
6	0,200	0,078	0,083	0,289	2,419	0,691	2,573	0,165	0,230	0,719	6,997
7	0,206	0,084	0,099	0,270	2,086	0,762	2,452	0,158	0,229	0,688	6,854
8	0,215	0,117	0,120	0,296	1,786	0,725	1,838	0,171	0,202	0,845	7,022
9	0,198	0,083	0,092	0,288	2,150	0,687	2,399	0,191	0,203	0,941	7,016
10	0,213	0,077	0,074	0,271	2,863	0,785	2,761	0,184	0,214	0,860	7,013
11	0,190	0,080	0,106	0,310	1,803	0,613	2,368	0,199	0,207	0,963	7,053
12	0,226	0,103	0,085	0,278	2,675	0,814	2,196	0,167	0,216	0,773	7,023
13	0,238	0,066	0,095	0,293	2,514	0,810	3,584	0,154	0,194	0,796	7,010
14	0,197	0,066	0,099	0,307	1,981	0,642	2,997	0,194	0,200	0,971	7,023
15	0,211	0,088	0,090	0,238	2,336	0,887	2,399	0,183	0,223	0,818	6,930
16	0,211	0,089	0,101	0,294	2,086	0,719	2,363	0,209	0,199	1,054	6,940

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATPt	PCr/γATP	PCr/ATPT	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
17	0,229	0,073	0,113	0,248	2,019	0,922	3,116	0,179	0,246	0,729	6,857
18	0,198	0,083	0,087	0,284	2,274	0,696	2,380	0,175	0,234	0,748	6,915
19	0,206	0,089	0,113	0,287	1,813	0,716	2,298	0,152	0,240	0,636	6,927
20	0,228	0,073	0,078	0,216	2,920	1,056	3,115	0,180	0,240	0,752	6,884
21	0,216	0,074	0,093	0,316	2,332	0,684	2,915	0,168	0,194	0,864	6,878
22	0,206	0,060	0,115	0,294	1,800	0,702	3,449	0,195	0,208	0,934	6,841
23	0,252	0,069	0,077	0,256	3,286	0,984	3,651	0,158	0,215	0,733	6,973
24	0,245	0,079	0,095	0,280	2,592	0,877	3,086	0,193	0,172	1,121	6,898
26	0,183	0,089	0,080	0,393	2,297	0,467	2,068	0,179	0,167	1,072	7,048
27	0,201	0,090	0,078	0,251	2,568	0,800	2,231	0,219	0,213	1,029	6,992
28	0,195	0,101	0,095	0,318	2,050	0,614	1,924	0,159	0,194	0,816	6,932
29	0,199	0,075	0,102	0,300	1,957	0,665	2,660	0,188	0,184	1,024	6,882
30	0,209	0,101	0,085	0,315	2,457	0,663	2,068	0,159	0,164	0,970	6,967
31	0,202	0,090	0,099	0,301	2,032	0,671	2,252	0,204	0,249	0,818	6,809
32	0,190	0,060	0,124	0,311	1,533	0,609	3,154	0,173	0,219	0,793	6,897
33	0,200	0,070	0,108	0,308	1,851	0,651	2,843	0,173	0,218	0,796	6,914

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster,

Pi: fosfato inorgânico; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo G4. Valores de metabolitos e razões medidos na região hipocampal contralateral posterior dos pacientes a partir dos *voxels* interpolados.

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATP_t	PCr/γATP	PCr/ATP_t	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
2	0,220	0,089	0,106	0,279	2,074	0,787	2,458	0,180	0,196	0,914	7,045
3	0,228	0,077	0,093	0,259	2,452	0,880	2,965	0,197	0,217	0,910	6,910
4	0,179	0,088	0,075	0,283	2,377	0,631	2,041	0,200	0,222	0,904	7,022
5	0,195	0,106	0,111	0,266	1,752	0,732	1,835	0,194	0,220	0,884	7,000
6	0,225	0,064	0,082	0,277	2,728	0,812	3,496	0,182	0,239	0,759	7,034
7	0,225	0,081	0,080	0,240	2,820	0,937	2,778	0,182	0,246	0,740	7,086
8	0,213	0,061	0,103	0,318	2,064	0,672	3,508	0,174	0,213	0,816	7,032
9	0,196	0,078	0,097	0,298	2,029	0,659	2,500	0,180	0,206	0,873	6,970
10	0,204	0,072	0,115	0,321	1,772	0,635	2,832	0,188	0,194	0,968	6,996
11	0,196	0,089	0,109	0,328	1,801	0,598	2,200	0,171	0,183	0,935	6,973
12	0,231	0,081	0,070	0,263	3,292	0,877	2,839	0,210	0,213	0,988	7,049
13	0,223	0,077	0,102	0,289	2,196	0,771	2,894	0,187	0,208	0,899	7,017
14	0,229	0,074	0,105	0,296	2,187	0,774	3,091	0,181	0,203	0,888	6,985
15	0,243	0,099	0,088	0,233	2,782	1,043	2,455	0,192	0,190	1,013	6,802
16	0,214	0,114	0,075	0,297	2,840	0,720	1,872	0,201	0,179	1,118	6,899

paciente	PCr	Pi	γ-ATP	ATPt	PCr/γATP	PCr/ATPT	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
17	0,208	0,116	0,101	0,240	2,062	0,866	1,796	0,200	0,242	0,825	7,029
18	0,198	0,087	0,106	0,280	1,859	0,705	2,258	0,186	0,219	0,847	6,898
19	0,209	0,078	0,105	0,272	1,985	0,769	2,683	0,201	0,229	0,876	6,895
20	0,199	0,108	0,076	0,239	2,612	0,834	1,842	0,213	0,228	0,933	6,851
21	0,221	0,084	0,103	0,286	2,142	0,772	2,633	0,192	0,182	1,053	6,872
22	0,213	0,063	0,107	0,276	1,987	0,774	3,408	0,200	0,226	0,884	6,921
23	0,241	0,086	0,094	0,252	2,577	0,958	2,814	0,180	0,201	0,896	6,857
24	0,204	0,075	0,126	0,297	1,621	0,685	2,701	0,190	0,186	1,026	6,901
26	0,204	0,093	0,086	0,282	2,376	0,724	2,196	0,154	0,217	0,709	7,057
27	0,186	0,084	0,102	0,314	1,827	0,593	2,214	0,195	0,214	0,911	6,884
28	0,175	0,091	0,103	0,365	1,709	0,480	1,933	0,149	0,193	0,771	6,903
29	0,190	0,099	0,113	0,304	1,684	0,624	1,928	0,195	0,189	1,033	6,904
30	0,196	0,081	0,101	0,324	1,954	0,605	2,436	0,184	0,180	1,024	6,935
31	0,181	0,076	0,126	0,314	1,438	0,576	2,397	0,160	0,238	0,670	6,903
32	0,191	0,074	0,105	0,270	1,811	0,708	2,576	0,189	0,253	0,749	6,889
33	0,202	0,087	0,113	0,324	1,794	0,623	2,316	0,175	0,168	1,037	6,936

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster,

Pi: fosfato inorgânico; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo H1. Valores de metabólitos e razões medidos na região hipocampal direita anterior dos controles a partir dos *voxels* interpolados.

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATPt	PCr/ γ ATP	PCr/ATPT	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
3	0,220	0,091	0,094	0,237	2,353	0,929	2,411	0,191	0,208	0,918	7,100
4	0,206	0,083	0,090	0,296	2,281	0,696	2,476	0,208	0,176	1,178	7,013
5	0,198	0,070	0,117	0,326	1,696	0,607	2,828	0,182	0,199	0,913	7,008
6	0,193	0,093	0,101	0,289	1,913	0,670	2,077	0,177	0,226	0,780	6,995
7	0,205	0,074	0,075	0,278	2,723	0,738	2,756	0,172	0,196	0,879	7,015
8	0,199	0,078	0,082	0,280	2,436	0,711	2,567	0,192	0,203	0,943	7,026
9	0,203	0,118	0,086	0,251	2,344	0,808	1,714	0,217	0,194	1,123	7,046
10	0,244	0,077	0,082	0,228	2,975	1,071	3,173	0,197	0,231	0,852	7,000
11	0,230	0,068	0,079	0,286	2,929	0,806	3,365	0,188	0,188	1,002	7,030
12	0,209	0,072	0,101	0,286	2,071	0,732	2,926	0,191	0,215	0,888	6,870
13	0,208	0,090	0,098	0,237	2,123	0,876	2,295	0,218	0,209	1,043	7,025
14	0,224	0,099	0,105	0,264	2,130	0,850	2,259	0,186	0,214	0,865	7,055
15	0,167	0,102	0,112	0,264	1,485	0,632	1,645	0,192	0,214	0,900	6,990
16	0,229	0,074	0,076	0,262	2,997	0,874	3,112	0,169	0,215	0,786	6,878

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
17	0,210	0,098	0,084	0,231	2,488	0,906	2,142	0,174	0,239	0,728	6,910
18	0,229	0,078	0,077	0,240	2,980	0,954	2,956	0,174	0,257	0,676	6,886
19	0,228	0,098	0,087	0,267	2,633	0,856	2,326	0,193	0,199	0,966	6,908
20	0,210	0,096	0,099	0,290	2,120	0,725	2,200	0,179	0,211	0,847	6,900
21	0,210	0,103	0,102	0,257	2,051	0,816	2,036	0,223	0,187	1,191	6,858
22	0,219	0,092	0,088	0,265	2,484	0,826	2,392	0,182	0,217	0,841	6,927
23	0,214	0,066	0,075	0,242	2,875	0,885	3,260	0,178	0,222	0,800	7,017
24	0,241	0,092	0,083	0,235	2,898	1,027	2,611	0,210	0,197	1,066	7,073
25	0,227	0,098	0,081	0,259	2,815	0,878	2,327	0,171	0,214	0,800	7,040
26	0,201	0,062	0,090	0,277	2,219	0,724	3,259	0,201	0,216	0,928	7,063
27	0,185	0,048	0,150	0,371	1,237	0,499	3,888	0,193	0,192	1,005	6,883
28	0,165	0,070	0,083	0,308	1,989	0,534	2,353	0,193	0,232	0,834	6,854
29	0,208	0,078	0,107	0,320	1,942	0,651	2,677	0,198	0,177	1,120	6,918
30	0,198	0,088	0,098	0,363	2,026	0,544	2,237	0,166	0,181	0,915	7,004
31	0,201	0,098	0,105	0,332	1,909	0,606	2,051	0,171	0,190	0,900	7,040

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster,

Pi: fosfato inorgânico; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo H2. Valores de metabólitos e razões medidos na região hipocampal esquerda anterior dos controles a partir dos *voxels* interpolados.

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _t	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _t	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
3	0,240	0,077	0,085	0,237	2,806	1,014	3,135	0,213	0,217	0,982	6,982
4	0,206	0,074	0,086	0,304	2,383	0,678	2,789	0,198	0,182	1,086	7,025
5	0,225	0,068	0,065	0,299	3,457	0,755	3,322	0,175	0,202	0,868	7,003
6	0,212	0,057	0,099	0,310	2,132	0,684	3,688	0,174	0,193	0,900	7,045
7	0,220	0,086	0,069	0,289	3,186	0,761	2,561	0,177	0,169	1,045	7,004
8	0,238	0,066	0,093	0,329	2,555	0,724	3,592	0,169	0,179	0,946	6,982
9	0,212	0,090	0,078	0,248	2,712	0,858	2,358	0,227	0,205	1,108	7,033
10	0,255	0,082	0,076	0,203	3,359	1,252	3,101	0,179	0,230	0,779	7,066
11	0,226	0,067	0,097	0,311	2,332	0,726	3,382	0,168	0,192	0,878	7,028
12	0,210	0,074	0,082	0,283	2,551	0,742	2,854	0,196	0,199	0,987	7,000
13	0,189	0,072	0,093	0,257	2,038	0,734	2,609	0,188	0,232	0,809	6,957
14	0,253	0,084	0,126	0,295	2,010	0,860	3,013	0,185	0,187	0,991	7,086
15	0,220	0,070	0,096	0,294	2,285	0,747	3,156	0,199	0,198	1,006	7,007
16	0,213	0,092	0,103	0,271	2,064	0,787	2,314	0,180	0,220	0,817	6,877

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
17	0,217	0,078	0,096	0,238	2,268	0,913	2,779	0,196	0,223	0,879	6,9029
18	0,222	0,085	0,099	0,285	2,249	0,778	2,601	0,149	0,205	0,725	6,9433
19	0,213	0,079	0,104	0,319	2,042	0,667	2,691	0,200	0,173	1,152	6,8332
20	0,210	0,085	0,072	0,282	2,900	0,744	2,475	0,186	0,207	0,897	6,9156
21	0,204	0,101	0,126	0,316	1,621	0,646	2,018	0,216	0,194	1,116	6,8287
22	0,215	0,072	0,092	0,306	2,349	0,704	3,005	0,208	0,193	1,078	6,911
23	0,197	0,083	0,095	0,280	2,084	0,705	2,387	0,178	0,201	0,886	7,0435
24	0,210	0,080	0,088	0,262	2,381	0,801	2,628	0,183	0,195	0,938	6,9425
25	0,229	0,084	0,075	0,211	3,042	1,088	2,729	0,216	0,224	0,964	7,0325
26	0,218	0,077	0,081	0,258	2,704	0,845	2,851	0,188	0,230	0,818	7,0149
27	0,215	0,093	0,103	0,254	2,095	0,846	2,309	0,183	0,226	0,811	6,9651
28	0,224	0,073	0,103	0,262	2,170	0,857	3,090	0,189	0,229	0,828	6,886
29	0,206	0,081	0,086	0,279	2,384	0,739	2,549	0,185	0,191	0,969	7,0326
30	0,209	0,087	0,128	0,324	1,632	0,645	2,389	0,130	0,199	0,651	7,1186
31	0,196	0,083	0,107	0,338	1,824	0,579	2,354	0,151	0,181	0,832	7,0181

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster,

Pi: fosfato inorgânico; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo H3. Valores de metabólitos e razões medidos na região hipocampal direita posterior dos controles a partir dos *voxels* interpolados.

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _t	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _t	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
3	0,212	0,086	0,092	0,267	2,297	0,794	2,463	0,198	0,224	0,885	7,080
4	0,199	0,080	0,085	0,299	2,342	0,664	2,492	0,200	0,183	1,090	6,979
5	0,198	0,071	0,111	0,316	1,776	0,625	2,769	0,188	0,208	0,900	7,016
6	0,188	0,088	0,093	0,279	2,008	0,672	2,133	0,173	0,227	0,765	7,007
7	0,194	0,078	0,077	0,293	2,526	0,662	2,483	0,177	0,199	0,887	7,025
8	0,205	0,077	0,084	0,281	2,434	0,728	2,669	0,186	0,210	0,884	7,049
9	0,197	0,114	0,091	0,266	2,165	0,740	1,731	0,208	0,187	1,111	7,036
10	0,233	0,080	0,088	0,226	2,639	1,031	2,925	0,205	0,232	0,883	7,007
11	0,224	0,068	0,062	0,273	3,598	0,822	3,290	0,197	0,207	0,951	7,036
12	0,198	0,079	0,089	0,269	2,217	0,736	2,510	0,184	0,229	0,803	6,907
13	0,207	0,100	0,098	0,238	2,113	0,869	2,072	0,214	0,217	0,991	6,886
14	0,213	0,102	0,102	0,259	2,079	0,820	2,086	0,194	0,211	0,919	7,136
15	0,185	0,116	0,115	0,265	1,613	0,699	1,594	0,197	0,214	0,919	6,959
16	0,227	0,077	0,076	0,254	2,990	0,894	2,945	0,173	0,229	0,757	6,892

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _T	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _T	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
17	0,207	0,094	0,093	0,267	2,223	0,776	2,198	0,177	0,222	0,799	6,889
18	0,228	0,063	0,077	0,269	2,963	0,849	3,623	0,165	0,259	0,638	6,831
19	0,221	0,098	0,083	0,282	2,654	0,784	2,255	0,184	0,194	0,950	6,889
20	0,214	0,089	0,102	0,287	2,090	0,743	2,410	0,177	0,211	0,840	6,920
21	0,212	0,105	0,102	0,244	2,079	0,869	2,016	0,233	0,184	1,268	6,789
22	0,208	0,096	0,087	0,279	2,389	0,746	2,170	0,183	0,217	0,846	6,930
23	0,205	0,075	0,088	0,258	2,342	0,794	2,736	0,189	0,220	0,858	7,053
24	0,228	0,071	0,085	0,244	2,696	0,933	3,225	0,225	0,211	1,069	7,088
25	0,202	0,084	0,101	0,275	2,004	0,735	2,416	0,167	0,219	0,762	7,043
26	0,191	0,068	0,078	0,272	2,463	0,703	2,798	0,202	0,217	0,929	7,071
27	0,175	0,057	0,159	0,390	1,096	0,447	3,047	0,204	0,193	1,059	6,895
28	0,171	0,082	0,094	0,308	1,811	0,556	2,087	0,185	0,225	0,820	6,955
29	0,205	0,090	0,099	0,308	2,078	0,664	2,281	0,208	0,167	1,249	7,008
30	0,200	0,103	0,101	0,363	1,983	0,550	1,948	0,170	0,175	0,971	7,003
31	0,210	0,095	0,113	0,339	1,858	0,621	2,203	0,156	0,182	0,856	7,043

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster,

Pi: fosfato inorgânico; pH: potencial hidrogeniônico.

Anexo H4. Valores de metabólitos e razões medidos na região hipocampal esquerda posterior dos controles a partir dos *voxels* interpolados.

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATP _t	PCr/ γ ATP	PCr/ATP _t	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
3	0,229	0,090	0,082	0,230	2,776	0,996	2,540	0,213	0,219	0,975	6,955
4	0,205	0,077	0,090	0,311	2,287	0,659	2,660	0,184	0,190	0,969	7,035
5	0,217	0,069	0,064	0,293	3,385	0,741	3,170	0,176	0,220	0,804	7,052
6	0,203	0,068	0,084	0,294	2,403	0,689	2,986	0,184	0,196	0,942	6,977
7	0,207	0,086	0,046	0,274	4,488	0,753	2,409	0,185	0,192	0,967	7,013
8	0,224	0,075	0,095	0,326	2,349	0,689	3,003	0,176	0,185	0,948	7,050
9	0,203	0,093	0,080	0,249	2,549	0,813	2,181	0,233	0,205	1,137	7,039
10	0,236	0,069	0,082	0,223	2,868	1,058	3,436	0,197	0,230	0,855	6,981
11	0,219	0,075	0,100	0,304	2,192	0,721	2,913	0,175	0,189	0,927	7,027
12	0,203	0,073	0,084	0,296	2,431	0,687	2,788	0,194	0,206	0,944	6,991
13	0,192	0,076	0,090	0,255	2,132	0,752	2,510	0,178	0,242	0,735	6,963
14	0,240	0,082	0,122	0,293	1,972	0,819	2,938	0,179	0,200	0,894	7,005
15	0,213	0,080	0,098	0,279	2,182	0,764	2,655	0,196	0,207	0,945	7,025
16	0,212	0,087	0,092	0,270	2,297	0,784	2,429	0,178	0,239	0,742	6,875

controle	PCr	Pi	γ -ATP	ATPt	PCr/ γ ATP	PCr/ATPT	PCr/Pi	PME	PDE	PME/PDE	pH
17	0,205	0,086	0,105	0,249	1,952	0,824	2,379	0,197	0,233	0,848	6,922
18	0,210	0,084	0,090	0,290	2,323	0,725	2,507	0,165	0,228	0,723	6,888
19	0,204	0,081	0,097	0,336	2,098	0,608	2,520	0,194	0,183	1,058	6,899
20	0,207	0,085	0,078	0,290	2,649	0,715	2,452	0,182	0,210	0,867	6,899
21	0,187	0,124	0,115	0,281	1,627	0,664	1,502	0,218	0,212	1,029	6,849
22	0,212	0,076	0,098	0,299	2,172	0,709	2,788	0,202	0,197	1,029	6,925
23	0,195	0,062	0,087	0,287	2,242	0,678	3,157	0,189	0,207	0,911	6,981
24	0,198	0,095	0,076	0,244	2,610	0,810	2,082	0,181	0,228	0,795	6,941
25	0,223	0,082	0,077	0,222	2,890	1,006	2,739	0,204	0,234	0,874	7,040
26	0,202	0,080	0,076	0,263	2,662	0,768	2,521	0,194	0,227	0,853	7,017
27	0,220	0,097	0,102	0,255	2,159	0,863	2,257	0,187	0,231	0,806	6,992
28	0,218	0,093	0,087	0,278	2,495	0,784	2,347	0,173	0,228	0,762	6,985
29	0,207	0,079	0,070	0,274	2,944	0,756	2,637	0,193	0,204	0,946	7,032
30	0,212	0,081	0,118	0,326	1,794	0,651	2,622	0,146	0,213	0,683	7,068
31	0,190	0,073	0,101	0,339	1,875	0,560	2,599	0,161	0,193	0,833	7,023

Nota: ATP_T: adenosina trifosfato total; γ -ATP: gama-adenosina trifosfato; PCr: fosfocreatina; PDE: fosfodiéster; PME: fosfomonoéster,

Pi: fosfato inorgânico; pH: potencial hidrogeniônico.

9 Referências

- ACHTEN, E., SANTENS, P., BOON, P., DE COO, D., VAN DE KERCKHOVE, T., DE REUCK, J., CAEMAERT, J. & KUNNEN, M. 1998. Single-voxel proton MR spectroscopy and positron emission tomography for lateralization of refractory temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 19, 1-8.
- ANDRADE, C. S., OTADUY, M. C., VALENTE, K. D., MAIA, D. F., PARK, E. J., VALÉRIO, R. M., TSUNEMI, M. H. & LEITE, C. C. 2011. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy in malformations of cortical development. *Epilepsia*, 52, 2276-84.
- ARELLANO, J. I., MUÑOZ, A., BALLESTEROS-YÁÑEZ, I., SOLA, R. G. & DEFELIPE, J. 2004. Histopathology and reorganization of chandelier cells in the human epileptic sclerotic hippocampus. *Brain*, 127, 45-64.
- BALDWIN, G. N., TSURUDA, J. S., MARAVILLA, K. R., HAMILL, G. S. & HAYES, C. E. 1994. The fornix in patients with seizures caused by unilateral hippocampal sclerosis: detection of unilateral volume loss on MR images. *AJR Am J Roentgenol*, 162, 1185-9.
- BARKER, P. B. 2010. *Clinical MR spectroscopy : techniques and applications*, Cambridge, Cambridge University Press.
- BARKER, P. B., BUTTERWORTH, E. J., BOSKA, M. D., NELSON, J. & WELCH, K. M. 1999. Magnesium and pH imaging of the human brain at 3.0 Tesla. *Magn Reson Med*, 41, 400-6.
- BATES, T. E., STRANGWARD, M., KEELAN, J., DAVEY, G. P., MUNRO, P. M. & CLARK, J. B. 1996. Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for 1H MRS studies in vivo. *Neuroreport*, 7, 1397-400.
- BELL, W. L., HORNER, J., LOGUE, P. & RADTKE, R. A. 1990. Neologistic speech automatisms during complex partial seizures. *Neurology*, 40, 49-52.
- BERG, A. T., BERKOVIC, S. F., BRODIE, M. J., BUCHHALTER, J., CROSS, J. H., VAN EMDE BOAS, W., ENGEL, J., FRENCH, J., GLAUSER, T. A., MATHERN, G. W., MOSHÉ, S. L., NORDLI, D., PLOUIN, P. & SCHEFFER, I. E. 2010. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51, 676-85.
- BERKOVIC SF, N. M., CHIRON C, ET AL. 1993. Single photon emission tomography. In: JR, E. J. (ed.) *Surgical Treatment of the Epilepsies*. ed 2 ed. New York: Raven Press.
- BERTONI-FREDDARI, C., FATTORETTI, P., GIORGETTI, B., SOLAZZI, M., BALIETTI, M. & MEIER-RUGE, W. 2004. Role of mitochondrial deterioration in physiological and pathological brain aging. *Gerontology*, 50, 187-92.
- BLENMAN, R. A., PORT, J. D. & FELMLEE, J. P. 2007. Selective maximization of (31)P MR spectroscopic signals of in vivo human brain metabolites at 3T. *J Magn Reson Imaging*, 25, 628-34.
- BLOOM, F. E., KUPFER, D. J. & AMERICAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. 1995. *Psychopharmacology : the fourth generation of progress*, New York, Raven Press.
- BOTE, R. P., BLÁZQUEZ-LLORCA, L., FERNÁNDEZ-GIL, M. A., ALONSO-NANCLARES, L., MUÑOZ, A. & DE FELIPE, J. 2008. Hippocampal sclerosis: histopathology substrate and magnetic resonance imaging. *Semin Ultrasound CT MR*, 29, 2-14.
- BRONEN, R. A. 1992. Epilepsy: the role of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 159, 1165-74.
- BRUCE, A. J. & BAUDRY, M. 1995. Oxygen free radicals in rat limbic structures after kainate-induced seizures. *Free Radic Biol Med*, 18, 993-1002.
- BURGER, C., BUCHLI, R., MCKINNON, G., MEIER, D. & BOESIGER, P. 1992. The impact of the ISIS experiment order on spatial contamination. *Magn Reson Med*, 26, 218-30.

- CAMACHO, D. L. & CASTILLO, M. 2007. MR imaging of temporal lobe epilepsy. *Semin Ultrasound CT MR*, 28, 424-36.
- CAPIZZANO, A. A., VERMATHEN, P., LAXER, K. D., MATSON, G. B., MAUDSLEY, A. A., SOHER, B. J., SCHUFF, N. W. & WEINER, M. W. 2002. Multisection proton MR spectroscopy for mesial temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23, 1359-68.
- CASCINO, G. D. 2004. Surgical treatment for epilepsy. *Epilepsy Res*, 60, 179-86.
- CASSE, R., ROWE, C. C., NEWTON, M., BERLANGIERI, S. U. & SCOTT, A. M. 2002. Positron emission tomography and epilepsy. *Mol Imaging Biol*, 4, 338-51.
- CASTILLO, M., KWOCK, L. & MUKHERJI, S. K. 1996. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 17, 1-15.
- CAVAZOS, J. E., DAS, I. & SUTULA, T. P. 1994. Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J Neurosci*, 14, 3106-21.
- CENDES, F., ANDERMANN, F., DUBEAU, F., MATTHEWS, P. M. & ARNOLD, D. L. 1997a. Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging. *Neurology*, 49, 1525-33.
- CENDES, F., CARAMANOS, Z., ANDERMANN, F., DUBEAU, F. & ARNOLD, D. L. 1997b. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol*, 42, 737-46.
- CHESLER, M. 2003. Regulation and modulation of pH in the brain. *Physiol Rev*, 83, 1183-221.
- CHU, W. J., HETHERINGTON, H. P., KUZNIECKY, R. I., SIMOR, T., MASON, G. F. & ELGAVISH, G. A. 1998. Lateralization of human temporal lobe epilepsy by ³¹P NMR spectroscopic imaging at 4.1 T. *Neurology*, 51, 472-9.
- CHU, W. J., HETHERINGTON, H. P., KUZNIECKY, R. J., VAUGHAN, J. T., TWIEG, D. B., FAUGHT, R. E., GILLIAM, F. G., HUGG, J. W. & ELGAVISH, G. A. 1996. Is the intracellular pH different from normal in the epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy? A ³¹P NMR study. *Neurology*, 47, 756-60.
- CONNELLY, A., JACKSON, G. D., DUNCAN, J. S., KING, M. D. & GADIAN, D. G. 1994. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 44, 1411-7.
- CORSELLIS, J. A. 1957. The incidence of Ammon's horn sclerosis. *Brain*, 80, 193-208.
- COX, I. J. & PURI, B. K. 2004. In vivo MR spectroscopy in diagnosis and research of neuropsychiatric disorders. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 70, 357-60.
- DE GRAAF, R. 1998. In vivo NMR spectroscopy - Principles and Techniques. In: SONS, J. W. (ed.). Chichester, England.
- DE LANEROLLE, N. C., KIM, J. H., ROBBINS, R. J. & SPENCER, D. D. 1989. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res*, 495, 387-95.
- DE LANEROLLE, N. C., KIM, J. H., WILLIAMSON, A., SPENCER, S. S., ZAVERI, H. P., EID, T. & SPENCER, D. D. 2003. A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobe epilepsy: evidence for distinctive patient subcategories. *Epilepsia*, 44, 677-87.
- DINIZ, P. R., VELASCO, T. R., SALMON, C. E., SAKAMOTO, A. C., LEITE, J. P. & SANTOS, A. C. 2011. Extratemporal damage in temporal lobe epilepsy: magnetization transfer adds information to volumetric MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 32, 1857-61.
- DOELKEN, M. T., STEFAN, H., PAULI, E., STADLBAUER, A., STRUFFERT, T., ENGELHORN, T., RICHTER, G., GANSLANDT, O., DOERFLER, A. & HAMMEN, T. 2008. (1)H-MRS profile

- in MRI positive- versus MRI negative patients with temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 17, 490-7.
- DREIFUSS, S., VINGERHOETS, F. J., LAZEYRAS, F., ANDINO, S. G., SPINELLI, L., DELAVELLE, J. & SEECK, M. 2001. Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 57, 1636-41.
- ELEFF, S. M., BARKER, P. B., BLACKBAND, S. J., CHATHAM, J. C., LUTZ, N. W., JOHNS, D. R. & BRYAN, R. N. 1990. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of patients with mitochondrial cytopathies demonstrates decreased levels of brain phosphocreatine. *Ann Neurol*, 27, 626-30.
- ENDE, G. R., LAXER, K. D., KNOWLTON, R. C., MATSON, G. B., SCHUFF, N., FEIN, G. & WEINER, M. W. 1997. Temporal lobe epilepsy: bilateral hippocampal metabolite changes revealed at proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*, 202, 809-17.
- ENGEL, J., BROWN, W. J., KUHL, D. E., PHELPS, M. E., MAZZIOTTA, J. C. & CRANDALL, P. H. 1982. Pathological findings underlying focal temporal lobe hypometabolism in partial epilepsy. *Ann Neurol*, 12, 518-28.
- ERECIŃSKA, M. & SILVER, I. A. 1989. ATP and brain function. *J Cereb Blood Flow Metab*, 9, 2-19.
- FAKHOURY, T., ABOU-KHALIL, B. & PEGUERO, E. 1994. Differentiating clinical features of right and left temporal lobe seizures. *Epilepsia*, 35, 1038-44.
- FALCONER, M., SERAFETINIDES, E. & CORSELLIS, J. 1964. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 10, 233-48.
- FERRANTE, R. J., ANDREASSEN, O. A., JENKINS, B. G., DEDEOGLU, A., KUEMMERLE, S., KUBILUS, J. K., KADDURAH-DAOUK, R., HERSCH, S. M. & BEAL, M. F. 2000. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci*, 20, 4389-97.
- FISHER, R. S., VAN EMDE BOAS, W., BLUME, W., ELGER, C., GENTON, P., LEE, P. & ENGEL, J. 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46, 470-2.
- FORESTER, B., BERLOW, Y., HARPER, D., JENSEN, J., LANGE, N., FROIMOWITZ, M., RAVICHANDRAN, C., IOSIFESCU, D., LUKAS, S., RENSHAW, P. & COHEN, B. 2010. Age-related changes in brain energetics and phospholipid metabolism. *NMR Biomed*, 23, 242-50.
- FRENCH, J. A., WILLIAMSON, P. D., THADANI, V. M., DARCEY, T. M., MATTSON, R. H., SPENCER, S. S. & SPENCER, D. D. 1993. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*, 34, 774-80.
- FUJIKAWA, D. G., ITABASHI, H. H., WU, A. & SHINMEI, S. S. 2000. Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy. *Epilepsia*, 41, 981-91.
- FUKUDA, A. & PRINCE, D. A. 1992. Postnatal development of electrogenic sodium pump activity in rat hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res Dev Brain Res*, 65, 101-14.
- GALE, K. 1992. Subcortical structures and pathways involved in convulsive seizure generation. *J Clin Neurophysiol*, 9, 264-77.
- GARCIA, P. A., LAXER, K. D., VAN DER GROND, J., HUGG, J. W., MATSON, G. B. & WEINER, M. W. 1994. Phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 35, 217-21.
- GONEN, O., MOHEBBI, A., STOYANOVA, R. & BROWN, T. R. 1997. In vivo phosphorus polarization transfer and decoupling from protons in three-dimensional localized

- nuclear magnetic resonance spectroscopy of human brain. *Magn Reson Med*, 37, 301-6.
- GRISAR, T., GUILLAUME, D. & DELGADO-ESCUETA, A. V. 1992. Contribution of Na⁺,K⁺-ATPase to focal epilepsy: a brief review. *Epilepsy Res*, 12, 141-9.
- GUPTA, A. K., JEAVONS, P. M., HUGHES, R. C. & COVANIS, A. 1983. Aura in temporal lobe epilepsy: clinical and electroencephalographic correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 46, 1079-83.
- HALVORSON, H. R., VANDELINDE, A. M. Q., HELPERN, J. A. & WELCH, K. M. A. 1992. Assessment of magnesium concentrations by P-31 NMR invivo. *Nmr in Biomedicine*, 5, 53-58.
- HEALES, S. J., DAVIES, S. E., BATES, T. E. & CLARK, J. B. 1995. Depletion of brain glutathione is accompanied by impaired mitochondrial function and decreased N-acetyl aspartate concentration. *Neurochem Res*, 20, 31-8.
- HENRY, T. R., ENGEL, J. & MAZZIOTTA, J. C. 1993. Clinical evaluation of interictal fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET in partial epilepsy. *J Nucl Med*, 34, 1892-8.
- HENRY, T. R. & VAN HEERTUM, R. L. 2003. Positron emission tomography and single photon emission computed tomography in epilepsy care. *Semin Nucl Med*, 33, 88-104.
- HETHERINGTON, H. P., KUZNIECKY, R. I., VIVES, K., DEVINSKY, O., PACIA, S., LUCIANO, D., VASQUEZ, B., HAUT, S., SPENCER, D. D. & PAN, J. W. 2007. A subcortical network of dysfunction in TLE measured by magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*, 69, 2256-65.
- HETHERINGTON, H. P., PAN, J. W. & SPENCER, D. D. 2002. ¹H and ³¹P spectroscopy and bioenergetics in the lateralization of seizures in temporal lobe epilepsy. *J. Magn. Reson. Imaging*, 16, 477-483.
- HOUSER, C. R. 1999. Neuronal loss and synaptic reorganization in temporal lobe epilepsy. *Adv Neurol*, 79, 743-61.
- HSU, Y. Y., CHEN, M. C., LIM, K. E. & CHANG, C. 2001. Reproducibility of hippocampal single-Voxel proton MR spectroscopy and chemical shift imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 176, 529-36.
- HUGG, J. W., KUZNIECKY, R. I., GILLIAM, F. G., MORAWETZ, R. B., FRAUGHT, R. E. & HETHERINGTON, H. P. 1996. Normalization of contralateral metabolic function following temporal lobectomy demonstrated by ¹H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol*, 40, 236-9.
- HUGG, J. W., LAXER, K. D., MATSON, G. B., MAUDSLEY, A. A., HUSTED, C. A. & WEINER, M. W. 1992. Lateralization of human focal epilepsy by ³¹P magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurology*, 42, 2011-8.
- HUGG, J. W., LAXER, K. D., MATSON, G. B., MAUDSLEY, A. A. & WEINER, M. W. 1993. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vivo proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol*, 34, 788-94.
- IOTTI, S., FRASSINETI, C., ALDERIGHI, L., SABATINI, A., VACCA, A. & BARBIROLI, B. 1996. In vivo assessment of free magnesium concentration in human brain by ³¹P MRS. A new calibration curve based on a mathematical algorithm. *NMR Biomed*, 9, 24-32.
- IOTTI, S. & MALUCELLI, E. 2008. In vivo assessment of Mg²⁺ in human brain and skeletal muscle by ³¹P-MRS. *Magn Res*, 21, 157-62.
- JACK, C. R., RYDBERG, C. H., KRECKE, K. N., TRENERRY, M. R., PARISI, J. E., RYDBERG, J. N., CASCINO, G. D. & RIEDERER, S. J. 1996. Mesial temporal sclerosis: diagnosis with fluid-attenuated inversion-recovery versus spin-echo MR imaging. *Radiology*, 199, 367-73.

- JENSEN, J. E., DROST, D. J., MENON, R. S. & WILLIAMSON, P. C. 2002. In vivo brain P-31-MRS: measuring the phospholipid resonances at 4 Tesla from small voxels. *Nmr in Biomedicine*, 15, 338-347.
- JOKEIT, H., SEITZ, R. J., MARKOWITSCH, H. J., NEUMANN, N., WITTE, O. W. & EBNER, A. 1997. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*, 120 (Pt 12), 2283-94.
- JW, P. 1996. MRS of the brain:prospects for clinical application. In: YOUNG IR, C. H. (ed.) *MR spectroscopy: clinical applications and techniques*. London: Martin Dunitz.
- KELLER, S. S. & ROBERTS, N. 2008. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia*, 49, 741-57.
- KIM, J. H., TIEN, R. D., FELSBERG, G. J., OSUMI, A. K. & LEE, N. 1995. Clinical significance of asymmetry of the fornix and mamillary body on MR in hippocampal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 16, 509-15.
- KLIVENYI, P., FERRANTE, R. J., MATTHEWS, R. T., BOGDANOV, M. B., KLEIN, A. M., ANDREASSEN, O. A., MUELLER, G., WERMER, M., KADDURAH-DAOUK, R. & BEAL, M. F. 1999. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Med*, 5, 347-50.
- KOTAGAL, P., LÜDERS, H., MORRIS, H. H., DINNER, D. S., WYLLIE, E., GODOY, J. & ROTHNER, A. D. 1989. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology*, 39, 196-201.
- KUDIN, A. P., DEBSKA-VIELHABER, G., VIELHABER, S., ELGER, C. E. & KUNZ, W. S. 2004. The mechanism of neuroprotection by topiramate in an animal model of epilepsy. *Epilepsia*, 45, 1478-87.
- KUDIN, A. P., ZSURKA, G., ELGER, C. E. & KUNZ, W. S. 2009. Mitochondrial involvement in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*, 218, 326-32.
- KUZNIECKY, R. 2004a. Clinical applications of MR spectroscopy in epilepsy. *Neuroimaging Clin N Am*, 14, 507-16.
- KUZNIECKY, R., ELGAVISH, G. A., HETHERINGTON, H. P., EVANOCHKO, W. T. & POHOST, G. M. 1992. In vivo 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy of human temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 42, 1586-90.
- KUZNIECKY, R., PALMER, C., HUGG, J., MARTIN, R., SAWRIE, S., MORAWETZ, R., FAUGHT, E. & KNOWLTON, R. 2001. Magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy: neuronal dysfunction or cell loss? *Arch Neurol*, 58, 2048-53.
- KUZNIECKY, R. I. 2004b. Clinical applications of MR spectroscopy in epilepsy. *Neuroimag Clin N Am*, 14, 507-516.
- KUZNIECKY, R. I. & JACKSON, G. D. 2005. Magnetic resonance in epilepsy neuroimaging techniques. 2nd ed. Burlington, MA: Elsevier Academic.
- LARA, R. S., MATSON, G. B., HUGG, J. W., MAUDSLEY, A. A. & WEINER, M. W. 1993. Quantitation of in vivo phosphorus metabolites in human brain with magnetic-resonance spectroscopic imaging (MRSI). *Magnetic Resonance Imaging*, 11, 273-278.
- LAWRY, T. J., KARCZMAR, G. S., WEINER, M. W. & MATSON, G. B. 1989. Computer simulation of MRS localization techniques: an analysis of ISIS. *Magn Reson Med*, 9, 299-314.
- LAXER, K. D., HUBESCH, B., SAPPEY-MARINIER, D. & WEINER, M. W. 1992. Increased pH and inorganic phosphate in temporal seizure foci demonstrated by [31P]MRS. *Epilepsia*, 33, 618-23.
- LEE, D. H., GAO, F. Q., ROGERS, J. M., GULKA, I., MACKENZIE, I. R., PARRENT, A. G., KUBU, C. S., MUNOZ, D. G., MCLACHLAN, R. S., BLUME, W. T. & GIRVIN, J. P. 1998. MR in

- temporal lobe epilepsy: analysis with pathologic confirmation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 19, 19-27.
- LEIDERMAN, D. B., ALBERT, P., BALISH, M., BROMFIELD, E. & THEODORE, W. H. 1994. The dynamics of metabolic change following seizures as measured by positron emission tomography with fludeoxyglucose F 18. *Arch Neurol*, 51, 932-6.
- LI, L. M., CENDES, F., ANDERMANN, F., DUBEAU, F. & ARNOLD, D. L. 2000. Spatial extent of neuronal metabolic dysfunction measured by proton MR spectroscopic imaging in patients with localization-related epilepsy. *Epilepsia*, 41, 666-74.
- LIEB, J. P., DASHEIFF, R. M. & ENGEL, J. 1991. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia*, 32, 822-37.
- MACKAY, C. E., WEBB, J. A., ELDRIDGE, P. R., CHADWICK, D. W., WHITEHOUSE, G. H. & ROBERTS, N. 2000. Quantitative magnetic resonance imaging in consecutive patients evaluated for surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging*, 18, 1187-99.
- MAILLARD, L., VIGNAL, J. P., GAVARET, M., GUYE, M., BIRABEN, A., MCGONIGAL, A., CHAUVEL, P. & BARTOLOMEI, F. 2004. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*, 45, 1590-9.
- MANFORD, M., HART, Y. M., SANDER, J. W. & SHORVON, S. D. 1992. National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): partial seizure patterns in a general population. *Neurology*, 42, 1911-7.
- MATHERN, G. W., BABB, T. L., VICKREY, B. G., MELENDEZ, M. & PRETORIUS, J. K. 1995. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 118 (Pt 1), 105-18.
- MEINERS, L. C., VAN GILS, A., JANSEN, G. H., DE KORT, G., WITKAMP, T. D., RAMOS, L. M., VALK, J., DEBETS, R. M., VAN HUFFELEN, A. C. & VAN VEELEN, C. W. 1994. Temporal lobe epilepsy: the various MR appearances of histologically proven mesial temporal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 15, 1547-55.
- MENUEL, C., GUILLEVIN, R., COSTALAT, R., PERRIN, M., SAHLI-AMOR, M., MARTIN-DUVERNEUIL, N. & CHIRAS, J. 2009. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy: Brain pathologies applications. *Journal of Neuroradiology*.
- MENUEL, C., GUILLEVIN, R., COSTALAT, R., PERRIN, M., SAHLI-AMOR, M., MARTIN-DUVERNEUIL, N. & CHIRAS, J. 2010. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy: Brain pathologies applications. *Journal of Neuroradiology*, 37, 73-82.
- MESULAM MM, M. E. 1985. The insula of Reil in man and monkey:architectonics, connectivity, and function. In: PETERS A, J. E., EDS. (ed.) *Association and Auditory Cortices of Cerebral Cortex*. . New York: Plenum Press.
- MINSHEW, N. J., GOLDSTEIN, G., DOMBROWSKI, S. M., PANCHALINGAM, K. & PETTEGREW, J. W. 1993. A preliminary 31P MRS study of autism: evidence for undersynthesis and increased degradation of brain membranes. *Biol Psychiatry*, 33, 762-73.
- MONYER, H., HARTLEY, D. M. & CHOI, D. W. 1990. 21-Aminosteroids attenuate excitotoxic neuronal injury in cortical cell cultures. *Neuron*, 5, 121-6.
- MUÑOZ, A., ARELLANO, J. I. & DEFELIPE, J. 2002. GABABR1 receptor protein expression in human mesial temporal cortex: changes in temporal lobe epilepsy. *J Comp Neurol*, 449, 166-79.
- NARESSI, A., COUTURIER, C., CASTANG, I., DE BEER, R. & GRAVERON-DEMILLY, D. 2001. Java-based graphical user interface for MRUI, a software package for quantitation of in vivo/medical magnetic resonance spectroscopy signals. *Comput Biol Med*, 31, 269-86.

- NAVIAUX, R. K. & NGUYEN, K. V. 2004. POLG mutations associated with Alpers' syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol*, 55, 706-12.
- NEWTON, M. R., AUSTIN, M. C., CHAN, J. G., MCKAY, W. J., ROWE, C. C. & BERKOVIC, S. F. 1993. Ictal SPECT using technetium-99m-HMPAO: methods for rapid preparation and optimal deployment of tracer during spontaneous seizures. *J Nucl Med*, 34, 666-70.
- NEWTON, M. R., BERKOVIC, S. F., AUSTIN, M. C., ROWE, C. C., MCKAY, W. J. & BLADIN, P. F. 1992. Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 55, 891-4.
- NG, S. E., LAU, T. N., HUI, F. K., CHUA, G. E., LEE, W. L., CHEE, M. W., CHEE, T. S. & BOEY, H. K. 1997. MRI of the fornix and mamillary body in temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology*, 39, 551-5.
- OTADUY, M. G., ANDRADE, C. S., PARK, E. J. & LEITE, C. C. 2010. Espectroscopia de fósforo na epilepsia do lobo temporal: técnicas e aplicações. In: MIN, L. L., FERNANDES, P. T., COVALAN, R. J. & CENDES, F. (eds.) *Neurociências e epilepsia*. São Paulo.: Editora Plêiade.
- PAN, J. W., BEBIN, E. M., CHU, W. J. & HETHERINGTON, H. P. 1999. Ketosis and epilepsy: 31P spectroscopic imaging at 4.1 T. *Epilepsia*, 40, 703-7.
- PAN, J. W., KIM, J. H., COHEN-GADOL, A., PAN, C., SPENCER, D. D. & HETHERINGTON, H. P. 2005. Regional energetic dysfunction in hippocampal epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 111, 218-24.
- PAN, J. W., WILLIAMSON, A., CAVUS, I., HETHERINGTON, H. P., ZAVERI, H., PETROFF, O. A. & SPENCER, D. D. 2008a. Neurometabolism in human epilepsy. *Epilepsia*, 49 Suppl 3, 31-41.
- PAN, J. W., WILLIAMSON, A., CAVUS, I., HETHERINGTON, H. P., ZAVERI, H., PETROFF, O. A. & SPENCER, D. D. 2008b. Neurometabolism in human epilepsy. *Epilepsia*, 49 Suppl 3, 31-41.
- PAPEZ, J. W. 1937. A proposed mechanism of emotion. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7, 103-12.
- PARK, S. W., CHANG, K. H., KIM, H. D., SONG, I. C., LEE, D. S., LEE, S. K., CHUNG, C. K., YU, I. K., HAN, M. H. & PARK, Y. H. 2001. Lateralizing ability of single-voxel proton mr spectroscopy in hippocampal sclerosis: comparison with mr imaging and positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 22, 625-31.
- PASCUAL, M. R. 2007. Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies. *Semin Ultrasound CT MR*, 28, 416-23.
- PATEL, T. B. & CLARK, J. B. 1979. Synthesis of N-acetyl-L-aspartate by rat brain mitochondria and its involvement in mitochondrial/cytosolic carbon transport. *Biochem J*, 184, 539-46.
- PETROFF, O. A., PRICHARD, J. W., BEHAR, K. L., ALGER, J. R., DEN HOLLANDER, J. A. & SHULMAN, R. G. 1985. Cerebral intracellular pH by 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*, 35, 781-8.
- PETROFF, O. A., PRICHARD, J. W., BEHAR, K. L., ALGER, J. R. & SHULMAN, R. G. 1984. In vivo phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy in status epilepticus. *Ann Neurol*, 16, 169-77.
- PURI, B. & TREASADEN, I. 2009. A human in vivo study of the extent to which 31-phosphorus neurospectroscopy phosphomonoesters index cerebral cell membrane phospholipid anabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 81, 307-8.

- PURI, B. K., COUNSELL, S. J. & HAMILTON, G. 2008. Brain cell membrane motion-restricted phospholipids: a cerebral 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study of patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 79, 233-5.
- RAE, C., SCOTT, R. B., THOMPSON, C. H., KEMP, G. J., DUMUGHN, I., STYLES, P., TRACEY, I. & RADDA, G. K. 1996. Is pH a biochemical marker of IQ? *Proc Biol Sci*, 263, 1061-4.
- SCHARFMAN, H. E. 2007. The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7, 348-54.
- SERLES, W., LI, L. M., ANTEL, S. B., CENDES, F., GOTMAN, J., OLIVIER, A., ANDERMANN, F., DUBEAU, F. & ARNOLD, D. L. 2001. Time course of postoperative recovery of N-acetyl-aspartate in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 42, 190-7.
- SHOFFNER, J. M., LOTT, M. T., LEZZA, A. M., SEIBEL, P., BALLINGER, S. W. & WALLACE, D. C. 1990. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation. *Cell*, 61, 931-7.
- SPERLING, M. R., GUR, R. C., ALAVI, A., GUR, R. E., RESNICK, S., O'CONNOR, M. J. & REIVICH, M. 1990. Subcortical metabolic alterations in partial epilepsy. *Epilepsia*, 31, 145-55.
- THEODORE, W. H., SATO, S., KUFTA, C., BALISH, M. B., BROMFIELD, E. B. & LEIDERMAN, D. B. 1992. Temporal lobectomy for uncontrolled seizures: the role of positron emission tomography. *Ann Neurol*, 32, 789-94.
- VAN DER GROND, J., GERSON, J. R., LAXER, K. D., HUGG, J. W., MATSON, G. B. & WEINER, M. W. 1998. Regional distribution of interictal 31P metabolic changes in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 39, 527-36.
- VANHAMME, L., VAN DEN BOOGAART A & VAN HUFFEL S 1997. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *J Magn Reson*, 129, 35-43.
- VERMATHEN, P., LAXER, K. D., SCHUFF, N., MATSON, G. B. & WEINER, M. W. 2003. Evidence of neuronal injury outside the medial temporal lobe in temporal lobe epilepsy: N-acetylaspartate concentration reductions detected with multisection proton MR spectroscopic imaging--initial experience. *Radiology*, 226, 195-202.
- VITERI, C., IRIARTE, J., SCHLUMBERGER, E. & MANRIQUE, M. 2000. Surgical treatment of epilepsies: criteria for the selection of patients and results. *Rev Neurol*, 30 Suppl 1, S141-53.
- VOLZ, H. P., HÜBNER, G., RZANNY, R., RÖSSGER, G., PREUSSLER, B., EICHHORN, M., KREITSCHMANN-ANDERMAHR, I., KAISER, W. A. & SAUER, H. 1998. High-energy phosphates in the frontal lobe correlate with Wisconsin Card Sort Test performance in controls, not in schizophrenics: a 31phosphorus magnetic resonance spectroscopic and neuropsychological investigation. *Schizophr Res*, 31, 37-47.
- WALDBAUM, S. & PATEL, M. 2010. Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 88, 23-45.
- WEBER-FAHR, W., BACHERT, P., HENN, F. A., BRAUS, D. F. & ENDE, G. 2003. Signal enhancement through heteronuclear polarisation transfer in in-vivo 31P MR spectroscopy of the human brain. *MAGMA*, 16, 68-76.
- WILLMORE, L. J. 2005. Antiepileptic drugs and neuroprotection: current status and future roles. *Epilepsy Behav*, 7 Suppl 3, S25-8.
- YAMAMOTO, H. & TANG, H. W. 1996. Preventive effect of melatonin against cyanide-induced seizures and lipid peroxidation in mice. *Neurosci Lett*, 207, 89-92.
- YOUNKIN, D. P., DELIVORIA-PAPADOPOULOS, M., MARIS, J., DONLON, E., CLANCY, R. & CHANCE, B. 1986. Cerebral metabolic effects of neonatal seizures measured with in vivo 31P NMR spectroscopy. *Ann Neurol*, 20, 513-9.