ANA PAULA VALADARES ROBLES

**Estudo prospectivo das funções cognitivas
em epilepsia idiopática da infância através da
ressonância magnética funcional**

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor Em Ciências.**

**Programa de Radiologia
Orientador: Prof. Dr. Edson Amaro
Júnior**

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Robles, Ana Paula Valadares

Estudo prospectivo das funções cognitivas em epilepsia idiopática através da ressonância magnética funcional / Ana Paula Valadares Robles – São Paulo, 2014

Tese(doutorado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de radiologia.

Orientador: Edson Amaro Júnior

Descritores: 1.Função Executiva 2.Imagem por ressonância magnética 3.Epilepsia rolândica 4. Epilepsia tipo Ausência 5. Testes neuropsicológicos

USP/FM/DBF-255/14

*Dedico este trabalho ao meu irmão
Carlos e minha cunhada Edna,
exemplo de vida, meus amigos,
meu porto seguro.*

Agradecimentos

Muito obrigada ao meu orientador Edson Amaro Jr, pela orientação, paciência, dedicação e sobretudo pela amizade, sem sua ajuda eu não teria conseguido.

Agradeço a Dra. Carmen Miziara, por seu exemplo, amizade, ensinamentos e incentivo constante, estendo a gratidão a Dra Solange e Dra. Virgínia que me aturaram no ambulatório de epilepsia do HC e sempre me ajudaram.

Agradeço a Dra. Maria Luíza Manrenza, e a Dra. Claudia Costa Leite pela viabilização deste projeto.

.Agradeço ao meu pai, Antônio, ao meu irmão Carlos minha cunhada Edna, minha irmã Tânia, meu cunhado Zé, meus queridos sobrinhos, Felipe, Thalita, Arthur, Thássia e Hugo, a Bete, pelo incentivo e apoio constante, amo vocês demais.

Agradeço a minha amiga Mônica pelo incentivo, carinho, amizade e a ajuda diária, madrugada adentro, na escrita da tese.

Agradeço aos meus amigos-irmãos, pela constante presença em minha vida e seu amor: Khallil, Maiana, Cristiane Bonfim, Mariana, Joana, Katerina, Hellen, Thais, Luciana, Leo, Jailson, Bruno, Helena e Carla.

Agradeço a Paula Arantes pela ajuda com as imagens e a amizade.

Agradeço ao Prof. João Ricardo Sato pelo apoio e colaboração neste trabalho.

Agradeço aos meus amigos do LIM44, por toda cooperação, Vivian, Raymundo, Gilson, Claudia Marotte, Maria Otaduy, Maria das Graças, Marcelo, Carlos Moraes, David, Andrea, Lucas, Sharon, Claudia Accioly, Celi, Eun, Valquíria, Cesário, Juliana, Bettina, Carolina, Claudinei, Elisson, Katarina e a carica recém-chegada Alana, muito obrigada pela ajuda, veio em boa hora.

Agradeço aos biomédicos, Ricardo, Daniel, Carla, Rosana, Gabriela, Kleber, Marcio Paixão, Marcinho, Valdir, Mariana, Leila, aos colaboradores do InRad, Mara, Adelinda, Marcinha, Shirley, Isabel e especialmente a Lia, secretária da pós-graduação, que tanto me ajudou, todos vocês foram fundamentais para a realização deste estudo.

Agradeço as “minhas” crianças, pacientes e voluntários, pais e responsáveis pelo privilégio de me permitirem tê-los incluído neste estudo.

Paulo Bazan, difícil escrever aqui algo que esteja a altura da gratidão pela força que você me deu, você é um menino de ouro, desejo que a vida lhe dê em dobro o bem que você distribui pelo mundo. Muito obrigada!

E claro, quebrando protocolos, não poderia esquecer dos meus filhos peludos e amados, Mel, Stephano (Poft) e Pretinha, são doze anos de muita amizade, companheirismo e amor incondicional.

E o mais importante deixamos para o final, agradeço a Deus por esta etapa cumprida e por ter colocado todas estas pessoas no meu caminho, que me ajudam todos os dias a ser uma pessoa melhor.

“Truly wonderful, the mind of a child is.”

Master Yoda

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F Crestana, Marinalva De Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação. 2011.

Sumário

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Motivação.....	6
2. OBJETIVOS	8
2.1. Geral	8
2.2. Específicos.....	8
3. REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1. Epilepsia	9
3.2. Atenção	19
3.3. Ressonância magnética Funcional	23
4. HIPÓTESE	40
5. MÉTODO.....	42
5.1. Casuística	17
5.2. Mecicação em Uso	21
5.3. Estudo por ressonância magnética.....	28
5.4. Análise dos dados.....	36
6. RESULTADOS	40
6.1. Casuística	40
6.2. Resultado dos questionários e avaliação neuropsicológica	41
6.3. Ressonância Magnética.....	52
7. DISCUSSÃO	65
7.1. Casuística	65
7.2. Questionários e testes neuropsicológicos	70
7.3. Ressonância magnética funcional	75
8. CONCLUSÕES	89
9. REFERÊNCIAS	92
10. ANEXOS	113

Lista de Figuras

Figura 1	Diagrama de Classificação das Crises da ILAE de 2010 (29º Congresso da ILAE/IBE, agosto de 2011).....	11
Figura 2	Função hemodinâmica da resposta BOLD – onde ΔI representa a evolução temporal do brilho da imagem em relação a linha de base do sinal durante um período de estímulo.....	26
Figura 3	Distribuição (média±desvio padrão) das idades dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).....	63
Figura 4	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes de Q.I. dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).....	65
Figura 5	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado (tempo) dos testes de Atenção Concentrada dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA e GC (N=14).....	66
Figura 6	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado (erros) dos testes de Atenção Concentrada dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).....	66
Figura 7	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes de Trilhas A dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).....	67
Figura 8	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes de Trilhas B dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).....	68
Figura 9	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes Stroop I dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).....	69
Figura 10	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes Stroop II dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).....	69
Figura 11	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes Stroop III dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).....	70
Figura 12	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes Stroop III (erros) dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14). ** : $p < 0,001$	70

Figura 13	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos subtestes Repetição de Dígitos – Ordem Direta dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).....	71
Figura 14	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos subtestes Repetição de Dígitos – Ordem Indireta dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14). * : $p<0,05$.**	72
Figura 15	Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos subtestes Códigos dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).....	73
Figura 16	Distribuição (média±desvio padrão) da porcentagem de acerto durante o paradigma ST dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14). * : $p<0,05$	75
Figura 17	Distribuição (média±desvio padrão) do tempo de resposta durante o paradigma ST dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14). * : $p<0,05$	75
Figura 18	Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas no contraste condição ativa > controle do paradigma ST do grupo GER (N=)23 (GLM: $Z< 2,3$; $p<0,01$).....	77
Figura 19	Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas no contraste condição ativa > controle do paradigma ST do grupo GEA (N=)20). (GLM, $Z< 2,3$; $p<0,01$).....	78
Figura 20	Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas no contraste condição ativa > controle do paradigma ST do grupo GC (N=)14). (GLM, $Z< 2,3$; $p<0,01$).....	79
Figura 21	Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste condição ativa > controle na tarefa ST do GC (N=14) com resposta BOLD maior que do GER (N=23) (ANOVA: $Z<2,3$; $p<0,01$).).....	80
Figura 22	Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste condição ativa > controle na tarefa ST do GC (N=14) com resposta BOLD maior que o GEA (N=20) (ANOVA: $Z<2,3$; $p<0$,.....	81
Figura 23	Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste condição ativa > controle na tarefa ST do GEA (N=)20) com resposta BOLD maior que do GC (N=)14) (ANOVA: $Z<2,3$; $p<0,01$).....	81

- Figura 24** Mapa estatístico limiarizado mostrando áreas identificadas no componente *default-mode network* (DMN) de RS do grupo GEA (N=20) (ICA: $Z < 2,3$; $p < 0,01$) pag 82
- Figura 25** Mapa estatístico limiarizado mostrando áreas identificadas no componente *default-mode network* (DMN) de RS do grupo GC (N=14) (ICA: $Z < 2,3$; $p < 0,01$)..... 83

Listas de Tabelas

Tabela 1	Classificação das crises epilépticas parciais segundo a ILAE 1989.....	12
Tabela 2	Tabela II – Classificação das crises de ausência segundo o ILAE 1989.....	12

Resumo

Titulo:” Estudo Prospectivo das Funções Cognitivas em Epilepsia Idiopática da Infância através da Ressonância Magnética Funcional”

Introdução: Uma importante aplicação da técnica de Ressonância Magnética funcional é em pesquisa clínica, acerca das funções cognitivas de pacientes, como por exemplo atenção, memória, linguagem, dentre outras. Pacientes com Epilepsia Idiopática da Infância podem apresentar déficits cognitivos e não possuem alterações estruturais detectáveis o que facilita a aplicação de técnicas computacionais de registro e normalização em estudos de neuroimagem o que possibilita a geração de imagens de um grupo de indivíduos e suas diversas possibilidades de inferências estatísticas. Este estudo teve como objetivo descrever as funções cognitivas em pacientes com Epilepsia Rolândica (ER) e Epilepsia de Ausência (EA) através da RMf. **Métodos:** 57 indivíduos, 23 pacientes com ER (média= 10,7 anos), 20 pacientes com EA (média= 9,9 anos) e 14 controles saudáveis (média=10 anos) foram submetidos ao vídeo-EEG, testes neuropsicológicos para avaliação das funções cognitivas (QI, funções executivas, dentre outras) e um paradigma de atenção *Stoptask Gonogo* e um paradigma *Resting State* (RS). Os dados foram analisados e foram gerados mapas limiarizados de ativação da função BOLD. **Resultados:** As principais áreas ativas em pacientes e controles no paradigma *Stoptask* foram: hemisférios cerebelares bilateral, córtex orbito frontal bilateral, giros fusiformes, ínsula bilateral, córtex dorso latero pré-frontal, giro do Cíngulo anterior direito e esquerdo, bordas dos sulcos intraparietais, giros frontais superiores, eye-field.($p<0,01$). No paradigma RS as áreas encontradas foram: Córtex medial prefrontal, giro angular, giro supramarginal, giro do cíngulo posterior, giro frontal superior, sulco intraparietal, área motora suplementar, córtex prefrontal lateral ($p<0,05$). OS mapas comparativos de grupos mostraram diferenças em ativação entre pacientes e controles. **Discussão:** Nossos mapas de ativação da resposta BOLD são semelhantes aos encontrados por outros autores na literatura tanto no paradigma *Stoptask* quanto no RS. As diferenças entre os grupos são devido aos déficits cognitivos que os pacientes apresentam. **Conclusões:** Crinaças com ER e EA apresentam déficits cognitivos e hipofrontalidade, mais estudos são necessários para melhorar entendimento da extensão dos déficits cognitivos em Epilepsia Idiopática da Infância.

Descritores (MeSH/DeCS): RMf, Epilepsia Rolândica, Epilepsia Ausência, Atenção, Resting-State

Abstract

Title: "Prospective Study of Cognitive Function in Idiopathic Epilepsy of Childhood by Functional Magnetic Resonance Imaging"

Introduction: An important application of functional MRI is in clinical research about the cognitive functions of patients, such as attention, memory, language, among others. Patients with Idiopathic Epilepsy of Childhood may show cognitive deficits and have no detectable structural changes which facilitates the application of computational techniques and standardization of registration in neuroimaging studies, which enables to obtain a group map of individuals and their various possibilities for statistical inferences. This study aimed to describe the cognitive functions in patients with Rolandic Epilepsy (RE) and absence epilepsy (AE) by fMRI. **Methods:** 57 individuals, 23 patients with RE (mean = 10.7 years), 20 patients with AE (mean = 9.9 years) and 14 healthy controls (mean = 10 years) underwent video-EEG, neuropsychological tests for assessment of cognitive function (IQ, executive functions, among others) they also perform an attention paradigm Stoptask Gonogo and the Resting State (RS). Data were analyzed and maps were generated for BOLD activation function. **Results:** The main areas active in patients and controls in the paradigm Stoptask were bilateral cerebellar hemispheres, bilateral frontal orbital cortex, fusiform gyrus, bilateral insula, dorsal lateral prefrontal cortex, anterior cingulate gyrus right and left edges of the intraparietal sulcus, superior frontal gyrus, eye -field. ($p < 0.01$). In the RS paradigm areas observed were: medial prefrontal cortex, angular gyrus, supramarginal gyrus, posterior cingulate gyrus, superior frontal gyrus, intraparietal sulcus, supplementary motor area, lateral prefrontal cortex ($p < 0.05$). there were no statistically significant differences between group means ($p < 0.01$) **Discussion:** Our activation maps of BOLD response are similar to those found by other authors in the literature both in Stoptask paradigm as in the RS. The differences between groups may be due cognitive deficits in patients group. **Conclusions:** Patients with RE and AE present cognitive impairment and hypofrontality, more studies are necessary for better understanding of the extension of the cognitive deficits in Idiopathic Childhood Epilepsy patients.

Keywords (MeSH/DeCS): fMRI, Rolandic Epilepsy, Absence Epilepsy, Attention, Resting-State.

Introdução

A Epilepsia Rolândica (ER) ou Epilepsia Benigna da Infância com Descargas Centro-temporais é a síndrome mais comum na criança (Blom et al. 1972; Cavazzutti ET AL., 1980). O curso a longo prazo é benigno e as funções neuropsicológicas são preservadas (Beaussart & Faou, 1978; Bournat et al. 1997).

Durante um estudo conduzido nesta instituição (Miziara, 2003) as funções cognitivas de pacientes com ER avaliados apresentaram dispraxia oral e manual e comprometimento das habilidades visuomotoras e auditivas quando comparados a indivíduos saudáveis da mesma idade.

A incidência de crises de ausência típica (AT) varia de 0,7-4,6/100.000 na população geral, é de 6-8/100.000 em crianças e adolescentes até a idade de 15 anos (Olsson, 1988; Sander, 1995).

Existem descrições de grupos com crises de ausência de início abrupto, com duração de poucos segundos, associadas ao padrão eletrencefalográfico de complexos de espícula-onda (CEO) simétricos ritmados a 2-4Hz, predominantemente a 3Hz, com atividade de base normal.

Clinicamente nas crises de ausência atípica apresentam interrupção das atividades, olhar fixo ou olhos virados para cima, nas quais o início e final seriam menos abruptos, com atividade rápida geralmente de forma assimétrica, com atividade de base anormal, nesta forma as alterações do

tônus são menos marcadas que na forma anterior e associadas a CEO lentos e irregulares (ILEA, 1981).

O aumento no tempo de reação em pacientes com descargas generalizadas subclínicas foi descrito por vários autores (Schwab, 1939; Aarts et al., 1984; Mirsky et al., 1986). Déficits de atenção em períodos sem descargas anômalas no exame de eletrencefalografia (EEG) foram descritos em pacientes com crises típicas de ausência (Mirsky & Van Buren, 1965) e mesmo antes do início de paroxismos (Browne et al., 1974, Goode et al., 1970).

Existem descrições na literatura acerca do comprometimento cognitivo destes pacientes, o que pode significar que a doença pode não ter um curso tão “benigno” (Croona et al., 1999).

As novas técnicas quantitativas de neuroimagem funcional permitem investigar as funções cerebrais e saber quais as áreas cerebrais estão envolvidas em determinado comportamento, possibilitando assim entender melhor os mecanismos de acometimento cerebral em algumas doenças, como por exemplo em ER e EA.

Muitas alterações em ER e EA são entendidas apenas como modelos teóricos, RMf pode ajudar a entender quais modelos são mais plausíveis, testando hipóteses neuroanatômicas.

Na literatura, encontramos muito estudos que avaliam o comprometimento cognitivo de pacientes com ER e EA por meio de testes neuropsicológicos. Estudos destes pacientes com técnicas de neuroimagem

no sentido de entender o comprometimento das áreas cerebrais em relação ao comportamento ainda são escassos e inconclusivos.

Diferentes modalidades de investigação são utilizadas para avaliação da função cerebral – e em geral as informações produzidas são complementares. Assim, cada uma tem propriedades diferentes, vantagens e desvantagens. Para ilustrar este conceito, citamos a resolução do sistema. Em geral, a resolução espacial é contrabalanceada pela resolução temporal: raramente é possível ter informação de alta resolução nestes dois domínios utilizando apenas uma única técnica. Assim, a convergência de informações a partir de várias tecnologias é importante para a compreensão dos fenômenos cerebrais.

A eletroencefalografia (EEG) possui excelente resolução temporal mas baixa resolução espacial. É baseada no registro da atividade elétrica cerebral detectada a partir de eletrodos, geralmente colocados no escalpo. Esses sinais refletem os potenciais elétricos extracraniais que são gerados pela atividade de neurônios perpendiculares ao eletrodo, produzindo um momento de dipolo em cada volume do tecido. A localização da fonte das alterações eletrencefalográficas não é de fácil solução e em geral não ultrapassa centímetros e torna-se particularmente desafiador em relação à estruturas localizadas mais profunda e centralmente no encéfalo.

A tomografia por emissão de positrons PET (do inglês *Positron Emission Tomography*) fundamenta-se em diferentes aspectos do metabolismo cerebral, a depender do radiofármaco utilizado. Fornece informação a respeito de componentes químicos nas sinapses, resposta vascular ou aspectos do metabolismo intracelular. Todavia sua resolução espaço-temporal não é boa. (Rossini et al. 2003, Calautti & Bauron 2003)

A estimulação magnética transcraniana, TMS (do inglês *Transcranial Magnetic Stimulation*), é uma ferramenta interessante, na qual pulsos eletromagnéticos são utilizadas para modular as propriedades neurais. A aplicação destes pulsos é feita por bobinas posicionadas na superfície ou próximas do escalpo. Tem aplicações diagnósticas e terapêuticas, principalmente em estudo do córtex motor (Rossini et al, 2003). A principal vantagem desta técnica é ser capaz de produzir ‘lesões funcionais’ de curta duração em determinadas áreas cerebrais. Isto permite investigar a necessidade da região para a execução da função investigada. Entre as desvantagens, à exemplo do EEG, estão a dificuldade de localização espacial e limitações para estruturas cerebrais profundas.

A Ressonância Magnética funcional (RMf) mede a atividade neuronal indiretamente, principalmente por meio de mecanismo de contraste endógeno baseado na oxigenação e fluxo sanguíneos, conhecido por *Blood Oxygen Level Dependent* (BOLD). As principais vantagens são: ausência de

radiação, baixa invasibilidade, excelente resolução espacial e boa resolução temporal. Além disto, do ponto de vista de desenho experimental, a técnica é bastante flexível, permitindo investigar a função cerebral em virtualmente todas as suas dimensões: a RMf é hoje a técnica mais utilizada para investigar sistemas sensitivos, motores, processuais e emocionais. Ainda, mesmo em repouso é possível avaliar propriedades de conexão entre as áreas cerebrais, na modalidade de RMf conhecida como *Resting-State* (RS) (Biswal et al., 1996). As desvantagens incluem necessidade de permanecer imóvel em decúbito num espaço limitado e ruído acústico.

Entre as possíveis aplicações da técnica está o estudo de pacientes com epilepsia. Nestes casos a RMf tem sido utilizada em pesquisa acerca das funções cognitivas dos pacientes, como por exemplo atenção, memória, linguagem, dentre outras (Binder et al., 1996). Além disto, existem aplicações clínicas, principalmente no estudo pré-cirúrgico, inclusive com possibilidade de uso da técnica de RS (Sabsevitz et al., 2003).

Outra utilização da RMf em pacientes com epilepsia envolve estudos do cérebro em desenvolvimento. Incluir crianças nestes estudos não é tarefa fácil, a maioria dos paradigmas de estímulo necessitam da compreensão do paciente além da necessidade de permanecer imóvel durante todo o exame (Freilich & Gaillard, 2010; Crone, Poldrack & Durston, 2010).

Neste estudo conduzimos exames de RMf, utilizando paradigmas de atenção em crianças com Epilepsia Benigna da Infância, dos tipos Epilepsia Rolândica (ER) e Epilepsia Ausência.

1.1 Motivação

Pacientes com EA e ER não possuem alterações estruturais detectáveis por métodos de imagem e podem apresentar déficits cognitivos. Conhecer os mecanismos de alteração de função cerebral durante tarefas de atenção e das redes de interação cerebrais pode fornecer informação útil para propostas terapêuticas, sejam comportamentais ou medicamentosas.

Um dos principais desafios deste estudo é a população-alvo, que requer cuidado especial e representa risco intrínseco de movimentação durante a coleta de imagens de RMf. Porém, a nossa motivação neste sentido se deve ao sucesso em experiências anteriores com crianças. Durante o mestrado, estudamos crianças com alterações cerebrais utilizando técnica de RMf. As lições aprendidas nos capacitam a enfrentar o desafio de estudar a população alvo deste trabalho.

Por outro lado, a ausência de alterações estruturais macroscópicas detectáveis por RM no cérebro destas crianças facilita a aplicação de técnicas computacionais de registro e normalização. Assim, diferente de casos de pacientes com lesões estruturais, as crianças com epilepsia da população estudada aqui preenchem os requisitos para aplicação de técnicas de neuroimagem para geração de imagens de um grupo de indivíduos, e suas diversas possibilidades de inferências estatísticas

Ainda, este estudo inclui pacientes com epilepsia numa faixa etária pouco descrita em estudos atencionais em RMf. Assim a informação do

grupo de controles, por si só, já constitui dado importante para a comunidade internacional que estuda atenção em crianças por técnica de neuroimagem.

Por fim, a possibilidade de ambientar este estudo dentro do programa Cooperação Interinstitucional de Apoio à Pesquisas sobre o Cérebro (CinAPCe) da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) torna seus resultados mais facilmente aplicáveis à outras populações de pacientes. Desta maneira, eventuais perguntas passíveis de investigação por neuroimagem podem se beneficiar destes dados da rede já que os instrumentos e métodos aqui aplicados são extensíveis aos outros centros, tornando possível aumentar a casuística.

Objetivos

O presente estudo teve como objetivos:

2.1 Geral

- Avaliar desempenho neuropsicológico, a resposta durante tarefa de atenção e o padrão de conectividade cerebral por meio de imagens de Ressonância Magnética funcional (RMf) em pacientes com Epilepsia Rolândica (GER) e Epilepsia Ausência (GEA) comparados à controles saudáveis (GC)

2.2 Objetivos Específicos

1. Descrever e comparar os resultados dos testes neuropsicológicos dos grupos GER, GEA e GC.
2. Descrever e comparar os resultados de atividade cerebral e resposta comportamental medida por RMf durante a realização do paradigma *ST* dos grupos GER, GEA e GC.
3. Descrever e comparar os resultados da análise de conectividade em repouso da rede DMN (*Default Mode Network*) utilizando análise de componentes independentes dos grupos GEA e GC.

Revisão da Literatura

3.1 Epilepsia

Conceito

Epilepsia é definida como um grupo de doenças que predispõe surgimento de crises epiléticas e gera consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (Fisher et al. 2005). Possui em comum a presença de crises epiléticas de etiologia não tóxico-metabólica, febril ou reativas a situações específicas, como uso de drogas (Guerreiro et al. 2000).

A crise epilética ocorre devido a uma descarga elétrica anômala que se evidencia por um evento clínico que reflete disfunção transitória de um conjunto de neurônios e é identificada pelas manifestações clínicas e por registro eletroencefalográfico (EEG) ou ambos. (Guerreiro et al. 2000).

As descargas epiléticas são causadas por um desbalanço entre estímulos excitatórios e inibitórios em uma rede cortical sináptica. Funções cognitivas, como linguagem (Menn&Stoel-Gammon, 1993), memória e atenção são dependentes de uma ampla rede sináptica, que é desenvolvida em um padrão dependente da idade.

Várias funções neurológicas complexas estão mais susceptíveis a disfunção de origem epiléptica que funções primárias motoras ou sensitivas. Desta maneira, as descargas em áreas corticais associativas seriam deletérias ao desenvolvimento de funções que dependam destas regiões cerebrais.

Classificação das Crises Epiléticas

As crises epiléticas podem ser focais, apenas em parte do encéfalo, ou generalizadas, acometendo áreas mais extensas dos dois hemisférios, simultaneamente.

Dependendo da região de disfunção cerebral envolvida, nas quais a descarga excessiva se originou, e para qual se dirige, os sintomas clínicos se diferenciam. Portanto, as crises epiléticas podem ser clinicamente classificadas em crises parciais (CP) ou focais, crises generalizadas (CG) e crises não classificáveis (desconhecida ou criptogênica) (Guerreiro et al, 2000; Berg et al. 2010).

As CP referem-se a crises nas quais apenas parte de um hemisfério cerebral é acometida, através da ativação de um sistema neuronal limitado, sendo evidenciadas nas primeiras manifestações clínicas e eletrencefalográficas.

Elas são divididas em crises parciais simples (CPS) e crises parciais complexas (CPC), sendo que nas CPS não ocorre o

comprometimento da consciência e nas CPC existe a perda da consciência (Tabela I – pág 12)

As CP podem ainda ser classificadas em secundariamente generalizadas (evoluindo para uma crise convulsiva bilateral) (Guberman e Bruni, 1999; Guerreiro et al., 2000) (Figura 1 – pág 11).

As CG são aquelas em que os achados clínicos mostram comprometimento de ambos os hemisférios, quanto ao tipo clínico classificam-se em: ausência (tabela II pág. 12), mioclônicas, clônicas, tônicas,ônico-clônicas, atônicas ou uma combinação das anteriores (Figura 2 – pág11)

Figura 1- Diagrama de Classificação das Crises da ILAE de 2010 (29º Congresso da ILAE/IBE, agosto de 2011).

Tabela I. Classificação das crises epiléticas parciais segundo a ILAE 1989.

Tipo clínico de crise	Padrão eletrencefalográfico
A . Crises parciais simples <ol style="list-style-type: none">1. Com sintomas motores focais2. Com sinais somatossensoriais ou sensoriais especiais3. Com sintomas autonômicos4. Com sintomas psíquicos	Descargas epileptiformes interictais focais contralaterais. EEG ictal iniciando com descargas contralaterais na área cortical correspondente ao sintoma clínico.
B. Crises parciais complexas <ol style="list-style-type: none">1. Início parcial simples, seguido de perda da consciência2. Com perda da consciência desde o início	Descargas epileptiformes interictais focais contralaterais. EEG ictal iniciando com descargas contralaterais na área cortical correspondente ao sintoma clínico.
C. Crises parciais evoluindo para crises secundariamente generalizadas <ol style="list-style-type: none">1. CPS evoluindo para crises generalizadas2. CPC evoluindo para crises generalizadas3. CPS evoluindo para CPC, evoluindo para crises generalizadas	Descargas epileptiformes interictais focais unilaterais ou bilaterais, geralmente assíncronas. EEG ictal com descargas unilaterais ou bilaterais, difusas ou focais que se tornam generalizadas de forma rápida

Tabela II – Classificação das crises de ausência segundo o ILAE 1989

Tipo clínico de crise	Padrão eletrencefalográfico
A . Crises de ausência <ol style="list-style-type: none">1. Apenas com perda da consciência2. Com discretos componentes clônicos3. Com componentes atônicos4. Com componentes tônicos5. Com automatismos6. Com componentes autonômicos7. Combinação dos anteriores	Atividade de base normal. Interictal: complexos de espícula-onda generalizados 2-4 Hz. EEG ictal com complexos de espícula-onda generalizados, 2-4 Hz, regulares e simétricos
B. Crises de ausência atípica – mudanças de tônus mais pronunciadas e início e final menos abruptos	Atividade de base geralmente anormal e EEG interictal com complexos de onda aguda-onda lenta irregulares, mais lentos ou mais rápidos, bilaterais, mas assimétricos. EEG ictal mais heterogêneo, podendo incluir complexos de onda aguda-onda lenta irregulares, atividade rápida ou outras atividades paroxísticas, bilaterais, mas usualmente assimétricas.

Classificação das Síndromes Epiléticas

Conceitualmente existem alguns elementos necessários para a definição de epilepsia, que geralmente não tem uma causa única, são várias as condições que predis põem o cérebro as disfunção cerebral, tais como, história de pelo menos uma crise, predisposição persistente do cérebro a outras crises e condições associadas (Fisher et al 2005).

O distúrbio epilético é caracterizado pela presença de um conjunto de sinais e sintomas complexos, que podem ser clínicos, idade de início, tipo de crise, maneira de aparecimento das crises, evolução, achados neurológicos e neuropsicológicos), exames complementares, estudos de neuroimagem, estudos patofisiológicos e genética, que definem uma condição epilética única, cada condição destas recebe uma definição como uma síndrome epilética.

De acordo com a ILAE (1989), existem quatro grupos de Epilepsia:

1. Epilepsias e síndromes relacionadas a localização, parciais ou focais, do tipo: idiopáticas, sintomáticas ou criptogênicas.
2. Epilepsias e síndromes generalizadas do tipo: idiopáticas, criptogênicas ou sintomáticas, sendo as últimas de etiologia específica ou não.

3. Epilepsias e síndromes indeterminadas se focais ou generalizadas de dois tipos: com sinais e sintomas de crises generalizadas e focais ou sem sinais inequívocos de crises generalizadas ou focais.
4. Síndromes especiais: crises relacionadas a situações.

Embora a classificação de crises e síndromes aceita pelo ILAE (do inglês International League Against Epilepsy) seja a de 1989, existe um grupo de trabalho discutindo regularmente e publicando avaliações 2005 e 2014).

A classificação das síndromes epiléticas continua permanentemente em evolução, sendo que a publicação da *Internacional League Against Epilepsy* (ILAE) de 1989 considera as formas de síndromes epiléticas generalizadas (SEG) idiopáticas que cursam com Ausência Típica.

Em 2011, durante o 29º Congresso da ILAE foram propostas recomendações de uso para alguns termos. No que diz respeito a etiologia, o termo “idiopática” (presumivelmente genética) deve ser substituído por “Genética” (defeito genético que pode contribuir para a epilepsia e crises como sintoma principal do distúrbio).

O termo “sintomática” (secundária a um distúrbio conhecido ou presumido do cérebro) é substituído por “estrutural/metabólica (causada por distúrbio estrutural/ metabólico). O termo criptogênica (presumivelmente sintomática) deve ser substituído por “desconhecido” (a causa é desconhecida e pode ser genética, estrutural ou metabólica).

Os termos “benigna” e “catastrófica” não são mais recomendados, deve-se usar “auto-limitada” (tendência a resolver espontaneamente com o tempo e “farmacorresponsiva” (altamente provável de ser controlada com medicamentos).

Os termos “crise focal” (semiologia das crises descrita de acordo com características específicas subjetivas (aura) motora, autonómica ou discognitiva deve ser usado ao invés de crise parcial complexa” e “crise parcial simples”. Ainda sobre as crises, a nova sugestão é que se use o termo “evoluindo para crise convulsiva bilateral” no lugar de “secundariamente generalizada”.

Em 2014 Fisher et al publicaram um comunicado oficial sobre a adoção de nova classificação aceita pela ILAE, com recomendações para a ampliação da definição prática de epilepsia. Na nova classificação, dentre outras deve-se levar em conta as condições que envolvem a crise.

A epilepsia é considerada sob controle quando: a) a síndrome epiléptica é dependente da idade e o indivíduo está acima desta idade; b) mais de dez anos sem crises e pelo menos cinco dos quais sem medicação. O termo sob controle não tem a mesma interpretação de remissão ou cura e sua definição pode variar com o contexto (Fisher et al 2014).

Epilepsia no Encéfalo Imaturo e Maturação Cerebral

Existem várias formas de síndromes epiléticas que podem acometer crianças e adolescentes, que variam de acordo com a etiologia, idade de início, padrão das crises, manifestações encefalográficas e as respostas ao DAE (Manreza et al. 2003).

Crises epiléticas no encéfalo imaturo podem comprometer a maturação neuronal e causar deficits cognitivos.

Casanova et al, em 2012, demonstraram em um modelo de epilepsia em ratos supressão do crescimento de dendritos no hipocampo, com consequente redução das sinapses glutamatérgicas. Esta supressão pode interferir no desenvolvimento do aprendizado e da memória e pode estar relacionada a deficits cognitivos associados a epilepsia da infância.

Daí a importância de que estudos que avaliem crianças com epilepsia utilizando diferentes técnicas que integrem comportamento, estrutura e função cerebrais. Idealmente, as abordagens de avaliação devem ter desenho prospectivo, de maneira a acompanhar as mudanças ao longo da doença no mesmo grupo de crianças.

Em outras alterações há também evidências de alterações cerebrais associadas à deficits comportamentais. Por exemplo, pacientes com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) apresentam

diminuição de volume nos lobos frontal, temporal e parietal, bem como nos núcleos caudados, tálamo direito e hipocampo esquerdo (Saute et al, 2014). Em particular, esta evidência é importante tendo em vista que esta função será estudada nesta tese, como visto em seções subsequentes.

Nesta seção detalharemos melhor os dois tipos de epilepsia idiopáticas que foram o foco deste trabalho: Epilepsia Benigna da Infância com Pontas Centrotemporais (Epilepsia Rolândica - ER) e Epilepsia Ausência da Infância.

Epilepsia Rolândica

A ER acomete crianças de 3 a 16 anos, com pico de incidência entre 9 e 10 anos (Blom, Heijbel & Bergfors. 1972, ILAE 1989) . A prevalência de ER é estimada em torno de 2% de todas as crianças sendo quatro vezes mais comum que a epilepsia ausência típica com espícula-onda a 3 Hz (Heijbel, Blom & Bergfors, 1975)

Apesar do EEG dos pacientes com ER pacientes mostrar grande número de descargas, que consistem de ondas lentas de alta amplitude na área centrotemporal, quase sempre contínuos durante a fase de sono, o curso a longo prazo é benigno e funções neuropsicológicas são preservadas (Beaussart&Faou, 1978; Boumaet al., 1997).

Sintomas clínicos em ER (fenômenos motores ou sensitivos em hemiface especialmente durante o sono) sugerem que a origem da alteração patológica está localizada no córtex rolândico, num local onde a face e orofaringe são representadas (Holmes & Wong, 1984; Lerman, 1997), achado que é também observado com estimulação intraoperatória (Penfield & Rasmussen, 1957 apud Panayiotopoulos, 1999).

Epilepsia Ausência da Infância

Poupart, em 1705, foi o primeiro a descrever esta entidade. A EA ocorre em crianças normais em idade escolar (pico 6-7 anos), com forte predisposição genética. É mais freqüente em meninas e se caracteriza por crises de ausências muito freqüentes (várias por dia), de curta duração (em média 10 segundos) sem confusão pós-ictal.

A persistência das crises na vida adulta pode ocorrer. O EEG ictal apresenta Complexo Espícula-Onda (CEO), a 3Hz, bilaterais, síncronos e simétricos (Guilhoto 1999).

Ocasionalmente se observam descargas assimétricas, com mudança de lado ou unilaterais. Durante o período ictal, as descargas começam subitamente; a frequência é geralmente de 3,0-3,5Hz no início e diminui para 2,5-3,0Hz no final, e a espícula pode ficar menos evidente. O EEG ictal mostra CEO de projeção generalizada de morfologia regular e relação constante de espículas e ondas lentas, com duração de 10-12

segundos. Há também descargas de CEO irregulares e multiespícula-onda com frequência de 3-4Hz.

O exame de EEG realizado no período interictal mostra descargas de CEO a 3Hz. No entanto deve-se salientar, que o diagnóstico da manifestação clínica depende dos testes utilizados. A atividade de base é normal, e eventualmente pode-se observar atividade delta posterior rítmica intermitente, *occipital intermittent rhythmic delta activity* (OIRDA). Guilhoto, em 1999, observou boa evolução nos pacientes que apresentavam OIRDA e correlação com o tratamento, sugerindo que esse fosse um elemento de caráter epileptiforme. Durante o sono leve e também nos estágios profundos as descargas aumentam em frequência e irregularidade e podem se desenvolver em espículas múltiplas.

3.2 Atenção

A atenção é uma das funções cerebrais mais investigadas. Alexandre Luria em 1981, teorizou sobre as bases biológicas da atenção, dando grande destaque para o que na época se conhecia como córtex límbico (giro do cíngulo e hipocampo) além da formação reticular, tronco encefálico, porção superior e região frontal.

A orientação da atenção pode ser automática (exógena) ou voluntária (endógena), a exógena parece envolver a via retino-tectal, que se projeta da retina para os colículos superiores e endógena envolve um controle cortical.

O córtex parietal posterior faz conexões com o córtex pré-frontal que são áreas envolvidas no planejamento e na execução dos movimentos dos olhos e das mãos.

Francis & Koch teorizam que os sinais de atenção que modulam a atividade neuronal do sistema visual originam-se no córtex pré-frontal, uma área de associação multimodal responsável pelo planejamento e estratégias motoras. (Kandell, 2001).

Em estudo de meta-análise, Rae et al em 2014 concluíram que as áreas cerebrais comumente envolvidas em tarefa *ST* são a área motora suplementar, giro frontal medial, giro frontal inferior, córtex pré-motor, córtex parietal inferior, córtex visual bilateral, estes dados estão de acordo com outros estudos na literatura (Mortofsky et al. 2003, Watanabe et al. 2010).

Atenção em Epilepsia Rolândica e Epilepsia Ausência da Infância

Crises epiléticas originadas em áreas cujas funções não são totalmente especificadas podem ser indetectáveis ou gradualmente se manifestar como uma aquisição de função cognitiva aberrante ou ausente (Deonna & Roulet 1990; Deonna, 1991).

Considerando que a dificuldade cognitiva é presente em epilepsias idiopáticas, a atividade elétrica anormal poderia ser apenas um epifenômeno (Holmes et al., 1981). Mesmo considerando este fato, em todas as epilepsias acima descritas, as funções neuropsicológicas podem estar prejudicadas

A Epilepsia Benigna da Infância com Descargas Centro-temporais é uma forma idiopáticas de epilepsias parciais, sem anormalidades estruturais. Nas formas indeterminadas, não existe padrão único, generalizado ou focal, e ambos os mecanismos podem estar envolvidos, como por exemplo na síndrome de Landau-Kleffner, que é caracterizada por afasia adquirida em uma criança previamente normal, crises epiléticas e descargas eletrencefalográficas em projeção da área perisilviana posterior, próxima ao centro receptor da linguagem.

As CGs se caracterizam pelo acometimento dos dois hemisférios cerebrais desde o início da crise, além de perda de consciência. A Epilepsia Ausência (EA) é uma das formas de epilepsia generalizada.

A EA da Infância é uma forma de epilepsia da infância e apresenta evolução benigna na maioria dos pacientes, apesar de que em algumas formas adultas também possam ser semelhantes à apresentação típica da infância. Guilhoto estudou pacientes com CAE na nossa instituição (Guilhoto

1999; Guilhoto et al., 2003) e detectou que eles apresentavam cognição normal, mas baixos índices em testes de atenção, quando comparados a outras funções.

Na síndrome de Landau-Kleffner a causa da afasia é considerada por alguns autores como de origem relacionada às descargas epiléticas, que levariam a disfunção de centros de linguagem (Guilhoto & Morrell, 1994; Guilhoto, 1996; Guilhoto et al., 1997). A alteração elétrica causaria uma deaferentação de áreas primárias de linguagem e agnosia auditiva. A síndrome de Landau-Kleffner constitui a extremidade de um espectro de envolvimento neuropsicológico nas síndromes epiléticas da infância.

A ER é um modelo interessante para avaliar função cognitiva em crianças com epilepsia, principalmente aqueles focalizados em capacidades de memória e atenção, uma vez que não existem anormalidades estruturais detectáveis. Os sintomas são relativamente benignos, e assim alguns medicamentos epiléticos não são utilizados, o que reduz o viés em estudos.

A neuropsicologia clínica historicamente vem estudando o comportamento cerebral por meio de correlação comportamental de lesões focais em doenças neurológicas. Pacientes com epilepsia possuem níveis variáveis de habilidades cognitivas e terão diferentes níveis de desempenho em tarefas cognitivas, como por exemplo em linguagem (Swanson et al. 2007).

3.3 Ressonância Magnética Funcional

Em 1990, Ogawa e colaboradores publicaram um estudo inovador em animais, utilizando um contraste intrínseco, a desoxihemoglobina, para produzir mapas de imagem funcional do cérebro.

Em 1992, surgiram os primeiros estudos com mapas funcionais em humanos utilizando a desoxi-hemoglobina para gerar mapas de ativação cerebral. (Bandettini et al 1992, Kwong et al 1992, Ogawa et al, 1992),

A RMf é um exame não invasivo de medida indireta da atividade neural, permite investigar as alterações da função cerebral ao longo do tempo (Huettel, Song and MacCarthy, 2009).

Durante a realização de uma tarefa há um aumento do fluxo sanguíneo cerebral e um consequente aumento da concentração de O₂, a hemoglobina possui moléculas com propriedades diamagnéticas e paramagnéticas oxihemoglobina e desoxi-hemoglobina, quando as concentrações destas moléculas mudam, a diferença de sinal é captada pela RM, a este contraste dá-se o nome de BOLD (do inglês – *Blood Oxygen Level Dependent*).

A variação do sinal BOLD captada pela Rm é sutil, variando de 4% a 10%, dependendo da região cortical em um aparelho de 3.0 Tesla, então é

necessário a aquisição da imagem ao longo do tempo em um mesmo ponto do cérebro para a detecção deste contraste.

Durante um experimento de RMf, imagens do cérebro do voluntário ou paciente são adquiridas repetidamente, geralmente através da utilização de seqüências rápidas de imagem por ressonância magnética, como as eco-planares (EPI).

De regra, o indivíduo é levado a executar algum tipo de tarefa, constituindo períodos de atividade, alternados por períodos de repouso. Durante o experimento de ressonância regiões do cérebro envolvidas na tarefa sofrem alteração de no brilho da imagem decorrente do aumento do fluxo sanguíneo naquela região..

Técnicas de processamento de sinal são, então, utilizadas no intuito de desvendar algumas de suas características, como a localização especificada essas áreas (De Araujo *et al.*, 2003b), como está discutido a seguir.

Contraste BOLD

Durante a realização de uma tarefa qualquer, há um aumento do fluxo sanguíneo cerebral, e conseqüentemente há um aumento da demanda de O₂ decorrente do dispêndio de energia. O O₂ está ligado no sangue por uma proteína, a hemoglobina (Hb - O₂) que quando não está ligada a

nenhuma molécula de O₂ é denominada desoxi-hemoglobina (deoxi-Hb).

O elemento AH b - O₂ é diamagnético, ou seja, não possui elétrons e seu momento magnético é zero. Já a desoxi-Hb é paramagnética, possuindo dois elétrons desemparelhados e um momento magnético diferente de zero (Pauling; Cryell, 1936). A presença de desoxi-Hb em um vaso sanguíneo gera uma diferença de susceptibilidade entre o vaso e o tecido vizinho.

Apenas em 1982, Thulborn e colaboradores mostraram que o decréscimo na oxigenação sangüínea levava a uma diminuição de T₂ e T₂*. Em 1992 essa descoberta foi utilizada como mecanismo para a obtenção de mapas de atividade cerebral, pela modulação da concentração de Hb (Ogawa et al., 1993).

Este mecanismo, conhecido como contraste BOLD, do inglês *Blood Oxygen Level Dependent*, prevê que a atividade neural localizada leva a um crescimento seletivo de fluxo de sangue naquela região.

Figura 2 – Função hemodinâmica da resposta BOLD – onde ΔI representa a evolução temporal do brilho da imagem em relação a linha de base do sinal durante um período de estímulo.

Tipos de Paradigmas

A palavra paradigma, no contexto de RMf, corresponde à série de tarefas realizadas pelos indivíduos durante a coleta de imagens. O desenho do paradigma de RMf é fundamental para a interpretação dos dados de acordo com a atividade de interesse.

Quando se realiza um experimento de RMf, as imagens do cérebro do indivíduo são adquiridas sequencialmente, formando séries temporais para medida do sinal BOLD em cada voxel. Os paradigmas correspondem, portanto, às tarefas que o indivíduo deve executar durante um experimento de RMf, constituído por períodos de atividade de interesse, alternados por períodos de atividades de controle. Durante a atividade de interesse, o sinal da ressonância em regiões envolvidas na tarefa sofre um aumento de brilho devido ao aumento de fluxo sanguíneo naquela região (e consequente aumento da oxigenação, como explicado acima – efeito BOLD).

O objetivo de um exame de RMf é identificar voxels que seguem padrões esperados durante o paradigma, ou seja, que apresentem aumento do sinal BOLD decorrente da execução da condição de interesse. Estas

áreas correspondem às regiões com atividade neural aumentada, relativas ao estímulo apresentado na condição de controle do experimento (Logothetis et al. 2001).

Contudo, a diferença de sinal BOLD é pequena tornando necessária a utilização de uma série de procedimentos específicos: o desenho do estudo, tipo de paradigmas, processamento e análise das imagens. Nos próximos parágrafos descrevemos diferentes possibilidades para o desenho de paradigmas de RMf.

Nos paradigma sem bloco períodos relativamente longos de atividade (*on*) são alternados com períodos igualmente longos de repouso (*off*). Já no paradigma evento-relacionado (ER), os estímulos são apresentados por um curto período de tempo e são intercalados com longos períodos de repouso.

Em um outro paradigma do tipo ER rápido o intervalo de estímulo é menor do que a duração da resposta hemodinâmica gerada no paradigma ER convencional, o que permite uma maior proximidade do intervalo de estímulo usado em experimentos neurofisiológicos clássicos e sua relação com experimentos psicofísicos.

Existem ainda paradigmas chamados *mixed designs* que combinam paradigmas em bloco e ER no intuito de comparar a atividade neural mantida e a transitória.

Uma outra modalidade interessante são os paradigmas comportamentais, nos quais o sujeito não é solicitado a realizar uma tarefa, a variação do sinal BOLD é observada mediante as alterações espontâneas

de comportamento, aferidas através de outras medidas realizadas simultaneamente ao exame de RMf, como por exemplo a EEG.

A maioria dos experimentos de RMf utilizam o paradigma em bloco, a despeito de algumas vantagens dos outros desenhos. A principal razão é o maior poder estatístico e a sua simplicidade (Friston et al. 1999). Neste tipo de desenho, o desafio é manter a função BOLD em seu máximo por um tempo relativamente longo. Por outro lado, no paradigma evento-relacionado, processos cerebrais mais discretos podem ser observados, tornando possível a análise de erros/acertos e avaliação da evolução temporal da resposta hemodinâmica de um evento isolado (Amaro & Barker, 2006).

Resting State

Como visto acima, experimentos de RMf envolvem a realização de paradigmas com o objetivo de alterar estados cerebrais e gerar diferenças no brilho da imagem pelo recrutamento de diferentes regiões cerebrais para a realização da tarefa.

Entretanto, é possível realizar experimento de RMf nos quais o indivíduo não realiza tarefas orientadas pelo pesquisador: o sujeito permanece em estado de repouso (*Resting-State* - RS) (Raichle 2001). O

objetivo do estudo é observar as oscilações do sinal BOLD em diferentes regiões do cérebro, e detectar as relações entre estas áreas.

Recentemente, em 2012, com os avanços em neuroimagem funcional diferentes redes cerebrais caracterizadas por oscilações em repouso. Dentre estas, destacamos a rede de modo padrão, cujo termo em inglês – *Default Mode Network (DMN)* – nos parece mais adequado.

Estudos na literatura mostram que existe um comprometimento dos mapas gerados em crianças com EA em 2011 Killory e colaboradores conduziram estudo de RMf e EEG de alta resolução em um paradigma de RS e observaram que os pacientes demonstraram um comprometimento da conectividade entre a insula anterior e o cortex frontal medial quando comparados aos controles.

Masterton, Carney & Jackson, em 2012, estudaram 7 pacientes com EA de 5 a 14 anos comparados a controles pareados pelo sexo e idade, observaram menor número de conexões na região do tálamo e gânglios da base enquanto áreas corticais mostraram maior número de conexões.

Pré-processamento das Imagens de RMf

Uma vez adquiridas, as imagens devem passar por um pré-processamento. O propósito do pré-processamento é remover artefatos dos dados e maximizar a acurácia de análises estatísticas posteriores.

A análise estatística é uma etapa fundamental da RMf. No entanto, sem as etapas de pré-processamento, a análise estatística é, na melhor das hipóteses, muito prejudicada, e na pior, inválida [Smith, 2001]. Dentre as etapas de pré-processamento, podemos citar a correção temporal entre fatias, a correção de movimento e a aplicação de filtros espaciais e temporais.

Os exames de RMF são coletados de maneira a realizar várias imagens em instantes distintos no tempo. Adquire-se várias fatias que, em conjunto, representam o volume cerebral. Entre a aquisição de uma fatia e outra existe uma pequena defasagem de tempo. A correção temporal busca alinhar as séries temporais de cada fatia, colocando-as em fase. O método mais utilizado é o de interpolação temporal do sinal de RM, de maneira que a intensidade do sinal é corrigida em relação à fatia de referência.

Um exame de RMf ideal seria aquele no qual os voxels permanecem espacialmente invariantes ao longo do exame. Para diminuir ao máximo os riscos de artefatos de movimentos é necessário um planejamento criterioso do experimento, uma boa acomodação e estabilização cefálica do participante ao aparelho de RM (Woods et al. 1992). Mesmo com os devidos cuidados a movimentação involuntária é comum, seja por fatores extrínsecos ou intrínsecos que podem afetar a homogeneidade do campo. Desta maneira procedimentos de correção de movimento são realizados de modo a tornar alinhados todos os volumes adquiridos.

Existe discussão na literatura sobre a aplicação de filtro espacial, que quando diminui a resolução espacial da imagem. Mas por outro lado seu uso possibilita aumentar a relação sinal-ruído dos dados e este procedimento também é importante para alinhamento de dados entre populações (Wang et al. 2005). Em alguns pacotes de análise, sua aplicação é fundamental, como por exemplo aqueles que utilizam a teoria dos campos gaussianos (Descombes et al. 1998).

A idéia de utilização de filtro temporal é suavizar as oscilações rápidas do sinal de RM, que não tem as características de evolução temporal do sinal BOLD. Há vários procedimentos a serem adotados, mas em aplica-se filtros Gaussianos com extensão máxima à meia altura (*full width at half maximum* – FWHM) semelhante à evolução temporal do efeito BOLD, da ordem de 3 a 6 segundos. Ainda, podem ser aplicados filtros para remover oscilações de frequências baixas (por exemplo, a queda do sinal ao longo da aquisição, em virtude de aquecimento instrumental) ou altas (por exemplo, a movimentação cefálica pode levar à variações de sinal na casa de um ou dois segundos. Em geral, o objetivo principal é remover componentes de frequência diferentes do esperado para o efeito BOLD para o desenho experimental em questão, de maneira a reduzir o ruído na análise final dos dados (Bullmore et al. 2001).

Análise Estatística de dados de Ressonância Magnética funcional

Após cumpridas as etapas de pré-processamento os dados estão prontos para serem processados por análise estatística. Os métodos mais utilizados para análise de dados de RMf adquiridos com paradigmas (provocação cognitiva/emocional) são baseados no Modelo Geral Linearizado (*General Linear Model* - GLM) (Friston et al. 1995). E para dados de RMf com coleta de RS, a análise de componentes independentes (*Independent Component Analysis* - ICA) é a mais utilizada. A seguir descrevemos seus princípios básicos.

A análise de dados de RMf adquiridos com paradigmas começa com o pré-processamento, em geral envolvendo correção de movimento, suavização espacial e filtro temporal (vide acima). A seguir, a primeira etapa inclui avaliação do resultado da comparação entre as condições do experimento em cada indivíduo. Ao final, portanto, para cada participante são produzidas imagens com este resultado. Esta etapa é chamada *First Level Analysis*. O primeiro passo é informar ao algoritmo qual foi a sequência de atividades realizada pelo sujeito. Isto geralmente é feito por meio de um arquivo que contém a informação de qual atividade o indivíduo realizou em cada uma das centenas de imagens adquiridas durante o experimento. Esta informação é então utilizada para codificar qual a

resposta hemodinâmica deverá ser encontrada para cada condição. Isto é feito por meio de convolução com uma função matemática que representa o atraso hemodinâmico esperado pela resposta BOLD. Em geral a função gama é utilizada nesta etapa.

O resultado desta convolução é a série temporal esperada para um voxel que representa área cerebral que respondeu ao estímulo. Esta é então a função descritora da resposta do efeito BOLD (função de entrada – *input function*) e será utilizada nos próximos passos da análise.

Utilizando o modelo GLM (FRISTON *et al.* 1995), as condições experimentais são comparadas entre si. Assim, o sinal temporal de cada voxel será ajustado para a função de entrada. Esta etapa utiliza algoritmos matemáticos variados, entre os quais o mais comum é o ajuste pelos quadrados mínimos. O produto final desta etapa é um mapa com os valores beta (GLM) de cada condição (ou estimativa dos parâmetros de ajuste).

Os testes estatísticos são então aplicados para verificar as chances de encontrarmos valores de ajuste da função de entrada ao acaso. Estes testes podem envolver estatística paramétrica ou não, e há várias premissas para serem aplicados. Além disto, devem ser corrigidos para comparações múltiplas, com o limiar para o voxel em geral não inferior a 5% de significância. Para controle de resultados falso positivos, muitas vezes é possível utilizar técnicas de taxa de falsa descoberta – ou *False Discovery Ratio* (FDR) (Thirion et al. 2007).

Após esta etapa, para avaliar os resultados de um grupo de participantes, são gerados mapas estatísticos de grupo. Esta etapa é

chamada de *Second Level Analysis*. A principal consideração é que para o tratamento estatístico voxel a voxel (ou baseado em voxel – *voxel based*) é necessário que as imagens de cada indivíduo seja registrada entre si e utilizando um cérebro-padrão (*template*) como alvo – este tipo de registro é também chamado de normalização. Ao final desta etapa, espera-se que cada voxel espacialmente corresponda à mesma região cerebral de cada indivíduo. Assim, para gerar a imagem da resposta cerebral representativa de um grupo de indivíduos, primeiro é necessário uma transformação espacial das imagens (Van Essen 2005).

O passo a seguir é, novamente, a aplicação de um modelo GLM, porém agora baseado na resposta entre os indivíduos. Há, portanto, questões em relação à variabilidade do sinal, que em geral é diferente para os indivíduos, e portanto requer tratamento específico (Bernal-Rusiel et al. 2012). A inferência estatística também segue princípios semelhantes, e tem por objetivo demonstrar que determinada região cerebral apresenta resposta ao estímulo apenas com pouca chance de ocorrer ao acaso. E há um passo a mais, para acomodar as diferenças entre os grupos, sabendo-se que os processos de normalização não são adequados, em geral utiliza-se estatística baseada em um agrupamento de voxels, ou *clusters*. Desta maneira, pequenas diferenças de ajustes espaciais podem ser acomodadas, e a estatística pode levar em conta propriedades de voxels contíguos (Jenkinson et al. 2012).

Finalmente, quando se deseja comparar o efeito de determinada condição ao efeito de outra condição (chamamos esta comparação de

contraste) é utilizada estatística ANOVA ou semelhante. O resultado final são mapas estatísticos que mostram a chance de determinado efeito ser diferente entre as condições experimentais, ou entre os grupos (Smith et al. 2004).

Há várias nuances da análise estatística, e continuamente esta área tem trazido inovações. Uma delas é a utilização, mais recente, de técnicas baseadas nos dados – *data-driven analysis*. Este tipo de tratamento é baseado na busca de componentes do sinal temporal que tem similaridades únicas e semelhantes entre si, e que, portanto são diferentes de outros componentes. A técnica de componentes independentes (ICA) tem sido bastante aplicada para esta condição. E mais particularmente para dados adquiridos sem a utilização de um paradigma – como dados colhidos em repouso (RS). Neste caso, a técnica ICA pode mostrar quais áreas cerebrais apresentam oscilação temporal do sinal semelhante. Estas áreas formam as chamadas ‘redes de ampla escala’ e constituem na data da escrita desta tese, um dos temas de maior interesse. A inferência estatística pode ser utilizada em mapas ICA e a utilidade da técnica está justamente na independência do usuário, que em geral define o limiar de significância e o máximo de componentes a serem detectados (Mikeg 2007; Jenkinson et al. 2012).

Ressonância Magnética funcional em Crianças

Estudos demonstraram que é possível obter imagens de crianças utilizando diferentes técnicas de neuroimagem, como por exemplo SPECT, PET (Sood&Chugani, 2006), magnetoencefalografia (MEG) (Grondinetal, 2006) e RMf (O'Shaughnessy et al. 2008).

Quando o sujeito é submetido a um exame de RMf, o maior desafio é manter este individuo parado dentro da máquina. Embora sejam possíveis correções de movimento através do pré-processamento das imagens, esta correção tem limitações.

Por gerar artefatos na imagem, a movimentação da cabeça representa é o principal motivo que leva o pesquisador a não utilizar os dados de exames de RMf. Além dos movimentos cefálicos extrínsecos, que seria a movimentação da cabeça pela ação dos músculos cervico-cranianos, há também a movimentação intrínseca do cérebro pela pulsatilidade das artérias intracranianas. Além disto, outros fatores levam à movimentação extrínseca da cabeça, como movimentos torácicos durante a respiração e mesmo os batimentos cardíacos (Birn, Murphy & Bandettini, 2008)

Em crianças o desafio é ainda maior, muitas vezes eles não têm compreensão da importância do exame e a maioria delas apresentam agitação psicomotora.

Existem técnicas para minizar este problema durante a aquisição de dados. A mais comum é a estabilização da cabeça com uso de dispositivos pneumáticos, espumas e, por exemplo, fita adesiva. Outro ponto importante é reduzir a chance de movimentação, por exemplo, mantendo o tempo do experimento (paradigma) o mais reduzido possível. Em especial, crianças toleram menos exames de longa duração que adultos.

Ressonância Magnética funcional em Epilepsia Rolândica e em Epilepsia Ausência da Infância

A maior parte das aplicações clínicas de RMf em crianças com epilepsia refratária envolve contexto de mapeamento pré-cirúrgico de áreas eloqüentes. A avaliação pré-operatória inclui diferentes técnicas de neuroimagem e testes neuropsicológicos que, analisadas em conjunto, são peças fundamentais para a decisão e planejamento cirúrgico.

Na literatura há relatos de diferentes tarefas cognitivas aplicadas com sucesso em crianças (Araújo et al., 2003; Binder, 2004; Liégeois et al., 2006). Em epilepsia, esta técnica tem sido amplamente utilizada para estudos pré-cirúrgicos para investigação de linguagem, e em alguns casos, memória.

Novas estratégias para investigar atenção primária foram implementadas com sucesso (Serlow et al. 2001, Szaflarski et al., 2006). Em

2003, Gaillard e colaboradores estudaram, com sucesso, a função de linguagem em 16 crianças com idade média de 7,2 anos através da RMf. Este estudo mostra que crianças em faixa etária precoce podem ser investigadas por RMf.

Em pacientes com EA e ER, estudos de RMf tem sido realizados de maneira escassa. A maioria dos dados experimentais em ratos (Tenney et al., 2004) mostraram modificações na intensidade de sinal BOLD no tálamo e no córtex sensitivo motor correlacionada ao início de descarga de complexos espícula-onda.

Em humanos, existem poucos estudos realizados. Uma mulher de 35 anos foi estudada por Salek-Haddadi et al. (2003) e apresentou ativação em tálamo e ampla e efeito BOLD negativo cortical simétrico com ativação frontal máxima durante descarga de espícula-onda prolongada. Archer et al. (2003) encontraram em 5 pacientes adultos com crises de ausência, efeito BOLD negativo em cíngulo anterior em estudo de RMf, e aumento do efeito BOLD na profundidade do sulco pré-central.

Um estudo de caso utilizando EEG e RMf detectou-se resposta BOLD talâmica bilateral em uma criança de sete anos com CAE, não-tratada durante uma descarga anômala, o efeito BOLD foi observado durante uma crise de ausência com mioclônia de sombrancelha (Labateetal, 2005).

Em seu estudo de RMf em 1999, Rubia et al. mapearam com sucesso 33 crianças, com idade média de 15,7 anos, sendo 24 pacientes portadores de déficit de atenção-hiperatividade e 9 controles, utilizando um paradigma de atenção visual. Neste estudo, os autores encontraram redução na resposta

BOLD nas regiões frontais envolvidas em controle motor na amostra de pacientes.

Hipóteses

1. Acreditamos que em participantes dos grupos GEA e GER o desempenho nos testes de atenção será pior em relação ao GC, devido à aumento da impulsividade e (Kavros et al. 2008; Cerminara et al. 2013; Vega et al. 2010). Em participantes do GEA os testes de função executiva também deverão apresentar desempenho pior em relação ao GC (Conant et al. 2010).

2. Acreditamos que em participantes do GER os padrões de atividade cerebral e resposta comportamental durante a tarefa de atenção estarão alteradas. Estas diferenças estarão relacionadas à redução da resposta BOLD no córtex dorsolateral pré-frontal, no giro frontal médio e áreas que fazem parte da rede de atenção espacial: giro do cíngulo, giros temporal médio e inferior em relação ao GC e ao GEA. Esta observação se deve ao fato de que os participantes do GER apresentam déficits de atenção em relatos anteriores (Miziara et al, 2003) e este padrão está associado a hipofrontalidade (Rubia et al, 1999). O GEA também deve mostrar redução de atividade cerebral nas mesmas regiões frontais em relação ao GC mas haverá redução da resposta nos tálamos, uma vez que se acredita que esta região seja fonte das descargas frequentes e pacientes com EA mostram

redução de resposta e do volume do tálamo (Chan et al. 2006)(Tenney et al, 2004).

3. Acreditamos que em participantes do GEA a resposta BOLD na DMN estará reduzida em relação aos participantes do GC na análise de componentes independentes. Isto porque estudos anteriores apontam para um possível prejuízo da DMN em várias cerebrais incluindo epilepsia (Broyd et al, 2009) e especificamente em Epilepsia Ausência possivelmente relacionada as descargas epiléticas (Killory et al. 2011) Cheng Luo et al, 2011).

Métodos

Este estudo prospectivo, observacional, caso-controle foi realizado com desenho para investigar primariamente os correlatos neurais de alterações cognitivas de atenção em amostras de pacientes com Epilepsia Rolândica (Grupo Epilepsia Rolândica - GER), e com Epilepsia Ausência (Grupo Epilepsia Ausência - GEA) em relação à uma amostra de indivíduos saudáveis (Grupo Controle - GC). O projeto foi aprovado em 6 de agosto de 2008 pela CAPPesq (Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa da Diretoria Clínica e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sendo um subprojeto do Projeto intitulado: Estudo Prospectivo das Funções Cognitivas em Epilepsia Idiopática da Infância através da Ressonância Magnética funcional (Centro de Imagem em Neurociências da Faculdade de Medicina de São Paulo registrado sob número 251/05, pág. 113).

Todos os participantes e voluntários assinaram o termo de consentimento (Anexo B , pág. 114) aprovado pela CaPPesq - HCFMUSP.

A coleta de dados foi realizada entre março de 2009 e janeiro de 2014.

5.1 Casuística

Os participantes dos grupos GEA e GER foram selecionados no Ambulatório de Epilepsia Central do Hospital das Clínicas. O responsável pela criança foi contatado diretamente pelo pesquisador ou encaminhado pelo neurologista colaborador no estudo. Foram recrutados participantes de ambos os sexos.

Após a pré-seleção do neuropediatra, o pesquisador entrevistou o responsável pelo participante para verificar os critérios de inclusão e de exclusão. O agendamento dos experimentos foi realizado diretamente com os responsáveis via contato telefônico.

Os controles saudáveis (GC) foram recrutados com o auxílio dos colaboradores da pesquisa, funcionários do hospital e via contato com os responsáveis pelos pacientes voluntários deste estudo. A orientação para os contatos para voluntários do grupo controle foi realizada com intuito de manter a paridade dos critérios sócio-econômicos e culturais, idade e sexo.

Critérios de Inclusão de Pacientes

- Destros;
- Idade maior que 6 anos e menos que 16 anos;
- Diagnóstico de Epilepsia confirmado por exames de eletrencefalografia, VIDEO EEG;

- Tempo de diagnóstico;
- Colaborativos, com capacidade cognitiva suficiente para compreensão e realização do exame de RM;
- QI mínimo de 80;
- Diagnóstico de Epilepsia:
 - Rolândica de acordo com critério de ILEA (1989) OU
 - Epilepsia Ausência de acordo com critério de ILEA (1989) E presença de descarga epileptiforme generalizada; atividade epileptiforme generalizada; complexos de espícula-onda generalizada com frequência de 3 Hz.

Critérios de Inclusão do Grupo Controle

- Voluntários pareados por sexo, idade, desempenho escolar;
- Destros;
- Colaborativos, com capacidade cognitiva suficiente para compreensão e realização do exame de RMf;
- QI mínimo de 80.

Critérios de Exclusão de Pacientes e Controles

- Antecedentes de doenças, como por exemplo anóxia perinatal, história de infecção em SNC ou meningite, TCE com fraturas ou coleções intracranianas, malformações vasculares ou neoplasias;

- Outras condições ou alterações psiquiátricas ou cognitivas que dificultem a compreensão ou realização do exame de RMf;
- Os pacientes foram examinados por uma neurologista pediátrica para análise detalhada da história clínica e exclusão de doenças neurológicas ou sinais que sugerissem doença psiquiátrica;
- Impossibilidade de realizar o exame de RMf por contra indicação ao exame como por exemplo aparelho ortodôntico, ser portador de marca-passo cardíaco, implantes metálicos, presença de clipe de aneurisma, presença de próteses em vasos;
- Indivíduos não-colaborativos ao exame de RMf.

5.2 Medicação em uso

Todos participantes deste estudo foram interrogados em relação à medicação vigente durante a coleta dos dados deste estudo. Os dados foram obtidos de prontuários de participantes dos grupos de pacientes e informados pelo responsável no caso de controles. Além disto, na entrevista pré-exame de RM funcional os responsáveis pelos pacientes e controles foram novamente questionados a respeito deste item.

5.3 Testes Neuropsicológicos

Todas as crianças foram avaliadas por uma neuropsicóloga (N.H.C.V.), o tempo de avaliação da criança, considerando o vídeo-EEG, os exames neuropsicológicos e os testes neuropsicológicos não ultrapassou duas semanas. Parte dos testes neuropsicológicos aqui apresentados fazem parte da dissertação de mestrado de (Banaskiwitz, 2012)

Os pacientes e os controles foram avaliados por testes neuropsicológicos nas seguintes funções cognitivas: atenção, memória, abstração, habilidades visuais construtivas, desempenho escolar, dentre outras. Os testes foram realizados durante a etapa de realização do exame de vídeo-EEG. A seguir descrevemos os testes utilizados na nossa amostra.

Teste Atenção Concentrada (“Teste AC”)

Avalia a capacidade da criança de eleger um foco e manter a atenção sobre ele durante determinado intervalo de tempo. Para isso, considera-se o escore total e a quantidade de erros. (Cambraia, 2003). Este teste foi aplicado integralmente.

Para estimar o índice de lateralidade foi aplicado o Inventário de Edimburgo (Oldfield, 1971). Para a resposta, no formulário deste

questionário existem duas colunas (direita e esquerda), que devem ser assinaladas com uma ou duas cruzes, uma cruz: não-preferência, assinalam-se os dois lados e quando existe o lado de preferência assinalam-se duas cruzes, no final aplica-se a seguinte fórmula $IL = (D-E)/(D+E)$. De 0 a 1, destros e de 0,3 a -1, canhotos (pág.92) no qual os participantes respondem sua preferência de lateralidade para atividades como, escrever, desenhar, cortar, dentre outras.

Teste das Trilhas – Versão Intermediária (TMT -“*Trail Making Test*”)

Avalia a velocidade perceptiva e motora e a atenção dividida. Para a avaliação é considerado o tempo de execução em segundos na trilha A e o tempo e a quantidade de erros na trilha B. (Reitan e Wolfson, 1985). O teste foi aplicado integralmente

Teste Stroop – Versão Victória

Avalia a velocidade perceptiva e a atenção seletiva. A medida é o tempo de execução em cada uma das pranchas e a quantidade de erros na terceira prancha. (VST- Stroop, 1935; Regard, 1981). O teste foi aplicado integralmente.

Subteste Repetição de Dígitos (WISC-III)

Utilizado como medida da amplitude atencional e memória de trabalho verbal dos participantes. Em cada ordem, identifica-se o número máximo de dígitos memorizados na seqüência correta. (Wechsler, 1991; Figueiredo, 2002). O teste foi aplicado integralmente.

Subteste Códigos (WISC-III)

Mede a velocidade de processamento, medida através do número de símbolos corretamente desenhados pela criança. (Wechsler, 1991; Figueiredo, 2002). O teste foi aplicado integralmente.

5.4 Ressonância Magnética funcional

Treinamento do participantes

Todos os participantes foram recebidos sempre pela mesma pesquisadora (A.P.V.) que explicou detalhadamente ao responsável pela criança detalhes do procedimento e os possíveis inconvenientes. A criança também foi informada, com cuidado de manter a comunicação adaptada para a faixa etária. O termo de consentimento foi então entregue ao responsável que teve a chance de esclarecer possíveis dúvidas sobre o

estudo diretamente com o pesquisador. A compreensão dos itens do termo de consentimento foi verificada pedindo o responsável pela criança explicar ao pesquisador, com suas palavras, o que tinha entendido. Todos os responsáveis pelos participantes assinaram o termo de consentimento.

O participante foi treinado para a realização das tarefas fora do ambiente de RM. Os paradigmas foram copiados e apresentados num computador portátil e foi utilizado o mesmo modelo de caixa de botões para registro da resposta botão de resposta utilizado nos experimentos para registrar a resposta.

A comunicação com os voluntários foi adaptada de maneira a facilitar a compreensão e obter melhor adesão ao estudo. Como exemplo foi dito a todos participantes a seguinte frase: “neste exame nos vamos tirar uma foto de dentro da sua cabeça, quando a gente tira foto, o que não podemos fazer que estrague a foto?”. Verificamos se a criança completava a frase com a palavra “mexer”. Esta resposta indica a compreensão da necessidade de manter imóvel o segmento cefálico. E além disto, a palavra era proferida pela própria criança – e enfatizada pelo pesquisador.

Como parte da motivação e explicação do exame a criança foi explicado de maneira lúdica que o aparelho de RM era como uma nave espacial que ela entrava e colocava um capacete.

Alguns pacientes já tinham passado pelo procedimento antes. Todas as crianças que nunca fizeram o exame passaram por um processo de adaptação ao ambiente. Começando por um passeio pela sala de RM e

demonstração do local onde a criança ficaria posicionada durante o exame (tubo) visto pela frente e por atrás.

Instrumentação em Ressonância Magnética funcional

Para a realização dos paradigmas de atenção foram usados equipamentos compatíveis com o ambiente de RM, utilizaram-se materiais compatíveis com campo magnético.

Para registro do comportamento (resposta ao paradigma) durante o exame de RMf foi utilizada uma caixa de botões para resposta: o dispositivo conta com 3 botões e é conectado ao computador para registro da resposta às tarefas através de um painel de penetração pela gaiola de RF da sala de RM (Zurc & Zurc, São Paulo – SP).

Para apresentação dos estímulos visuais foi utilizada uma tela de projeção – diâmetro total de 800mm X 630mm, posicionada em frente a maca do equipamento de RM, a 150 cm de distância da entrada do tubo de ressonância (Zurc & Zurc, São Paulo – SP). Para projeção dos estímulos foi utilizado um Projetor Multimídia (Modelo 2400mp , Dell, EUA) – localizado na sala de controle da RM, fora do ambiente da RM. O projetor foi ajustado para resolução espacial de 1024 X 768 pixels, com intensidade luminosa codificada em 24 bits por pixel (bpp). A projeção do estímulo foi realizada com ângulo de visão de 14° vertical e 18° horizontal.

A sincronia entre apresentação de estímulos e aquisição de imagens foi realizada com auxílio de um sistema de acoplamento óptico (Zurc & Zurc, São Paulo – SP).

Parâmetros de Aquisição das Imagens

Para aquisição das imagens utilizamos um sistema de Ressonância Magnética com campo principal de 3T (Achieva NT – Phillips, Amsterdam, Holanda). Os parâmetros de aquisição com uma bobina de *phased array* receptora de crânio de oito canais fornecida pelo mesmo fabricante.

Foram adquiridas imagens estruturais (FLAIR e T1) para auxílio no registro das imagens de RM funcional (vide a seguir) e para avaliação estrutural do encéfalo. As imagens estruturais foram examinadas por dois neurorradiologistas com mais que 10 anos de experiência (P.R.A. e E.A.J.) para avaliação de possíveis achados incidentais.

As imagens funcionais não foram adquiridas em sequências EPI (*Echo Planar Imaging*) com os seguintes parâmetros: 41 fatias, TR de 2000 ms, TE de 30 ms; ângulo de excitação de 90^0 , matriz de imagem 80 x 80, FOV=240 mm dimensão do voxel = 1.88x1.88x3.00. A duração total de cada bloco foi de 4 minutos e 38 segundos, totalizando 135 volumes.

Para aquisição do paradigma de *resting state* foram adquiridas em sequências EPI (*Echo Planar Imaging*) com os seguintes parâmetros: 41 fatias, TR de 2000 ms, TE de 30 ms; ângulo de excitação de 90^0 , matriz de imagem 80 x 80, FOV=240 mm dimensão do voxel = 3.00x3.00x3.00 e o número de volumes=100.

Paradigma de Atenção

Para programação do paradigma de RMf foi utilizado o software E-prime® versão 1.1 (<http://www.pstnet.com/eprime.cfm> - *Psychology Software Tools, Sharpsburg, USA*) e parte de controle de apresentação de estímulo no sistema *Eloquence (In Vivo, Gainesville, USA)*. A projeção visual dos estímulos foi realizada conforme descrita acima, portanto não utilizamos parte do sistema Eloquence (dispositivo de LCD).

Paradigma Resting- State

A orientação no Resting State aos participantes foi de não dormir, olhar para uma cruz, na altura dos olhos do paciente, no isocentro do aparelho, e tentar não pensar em nada. Os dados de Resting-State são partes do projeto do professor João Ricardo Sato (**FAPESP ID: 2010/51473-8**) **Project:** "Bridging the gap between statistics, machine learning and clinical practice: an interdisciplinary collaborative study on human brain mapping"

Paradigma de atenção visual go-no-go não-paramétrico *Stop Task* (ST)

O paradigma foi desenhado em bloco e consistiu na apresentação de figuras simples para as crianças (avião, carro, caminhão, apito, aranha, cadeira, estrela, bola, ônibus) no bloco de interesse

A fim de manter semelhantes as propriedades de percepção do estímulo visual, foi mantido o número de pixels (2000 x 1535 pixels) durante todo o experimento, ocupando ângulo visual máximo de 18° graus horizontal e de 14° graus vertical.

Com o intuito de manter o estímulo visual e resposta motora constantes, objetivando minimizar ao máximo a ativação de voxels nestas áreas, por não serem de interesse para o objetivo do estudo em questão, no bloco controle as mesmas figuras foram apresentadas de maneira embaralhadas, mantendo o mesmo número de pixels na tela e o mesmo brilho, ou seja, não foi possível para o sujeito definir qual a figura ele estava vendo.

Após a apresentação de cada figura por 500 ms tanto no bloco de interesse, como no bloco controle foi apresentada uma cruz central (355 por 355 pixels) por 500 ms.

O sujeito foi orientado a apertar o botão após a figura e fixar o olhar na cruz. Em cada bloco de interesse são apresentadas 14 figuras, seguidas por uma cruz após cada figura, cada bloco de interesse dura 30 segundos, seguido por um bloco controle de igual duração de 30 segundos.

A orientação foi apertar um botão para todas as figuras, exceto para o carro depois caminhão e para o ônibus. As respostas foram dadas com a mão direita. O número de tentativas válidas em cada época variou de 50% a 60%.

Cada período de estímulo e controle tem duração de um minuto, o total do experimento foi de 4 minutos e 38 segundos, sendo os primeiros 8

segundos para estabilização do sinal. O tempo total esperado do experimento foi de 26 minutos.

O tempo total do experimento variou de acordo com o andamento do exame, por exemplo, se o sujeito se mexia em alguma sequência e esta teve que ser repetida. Nenhuma criança permaneceu por mais de 40 minutos dentro do tubo da ressonância.

Figura 1 – Tela do paradigma de atenção ST. Desenho em bloco, Go noGo, são 9 épocas, sendo 5 controles e 4 estímulos, em cada época são apresentadas 28 figuras por 500ms intercaladas por uma cruz. A instrução é para apertar um botão para todas as figuras, exceto para o carro depois do caminhão.

Descrição do procedimento de RMF funcional

A familiarização com o ambiente se deu da seguinte maneira: antes do paciente adentrar a sala todos os equipamentos necessários a realização do paradigma foram distribuídos dentro da sala do magneto (tela de proteção e botões de resposta).

Então a criança foi posicionada na maca em decúbito dorsal, a bobina de crânio com o espelho para visibilização dos estímulos acoplada e ele foi conduzido ao isocentro do magneto. Neste momento foi dito a criança: “você está vendo aqui fora pelo espelho?” “nesta tela aqui vão aparecer as figuras iguais as que você viu no computador agora há pouco”, “é assim que você vai ficar por uns 25 minutos, tudo bem para você?” Após o aceite da criança a maca foi trazida para fora do tubo e os procedimentos de estabilização da cabeça e posicionamento continuaram.

Com a intenção de manter a criança firmemente estabilizada e diminuir ao máximo o risco de movimentação, foram utilizados coxins de espuma nas laterais; foi ainda colocada de uma fita crepe presa transversalmente na testa de criança e presa a bobina. Foi ainda utilizada uma fita embaixo do queixo, também no sentido transversal para lembrar a criança de não fletir a cabeça durante o exame.

Como motivação extra foi usada uma frase com todas as crianças, “quero ver se você vai ser a criança que fica mais parada, presta mais atenção e marca mais pontos... a criança que marcou mais até hoje fez 800 pontos!”. Ao final de cada exame assim que o exame terminou o

pesquisador adentrou a sala e assim que foram retirados os protetores auriculares disse “parabéns, você foi a criança que mais marcou pontos até agora: 1000 pontos!”.

Entre uma seqüência e outra a criança foi instruída e lembrada sobre em quais condições deveria apertar ou não o botão. Esta comunicação foi realizada pelo pesquisador através do sistema de comunicação do console e o ambiente de RM.

Sempre ao final de uma tarefa ou de uma seqüência a criança recebia reforço positivo, como por exemplo: “parabéns você foi muito bem, continue bem quietinho”. Frequentemente a criança era indagada a respeito de seu estado geral (“está tudo bem ai dentro” “podemos continuar?”).

Para tornar isto possível toda a seqüência de imagens foi programada com pausas entre as aquisições.

Coleta de dados comportamentais no exame de RMf

Durante a aquisição das imagens de RMf os participantes tinham um botão para comunicar as respostas dos testes. A resposta foi registrada por um algoritmo programado no pacote E-prime® versão 1.1 (<http://www.pstnet.com/eprime.cfm> - *Psychology Software Tools, Sharpsburg, USA*) como descrito acima. As respostas foram armazenadas

num arquivo contendo informações sobre o tempo de apresentação dos estímulos, a respostas do sujeito e as figuras apresentadas.

Análise de dados comportamentais do exame de Ressonância Magnética funcional

Para análise da resposta comportamental os parâmetros relevantes foram a ordem das figuras quando o sujeito apertou o botão e qual foi o tempo de resposta. Foi gerada uma tabela no programa Excel (Microsoft, Seattle, EUA) com as variáveis relacionadas por condição do paradigma: a porcentagem de acertos em resposta válidas (quando os participantes apertavam o botão ao alvo corretamente e o tempo de resposta ao estímulo (tempo decorrido entre a apresentação do estímulo-alvo e a resposta dos participantes).

Análise de imagens de RM funcional

A análise dos dados de RMf foi realizada utilizando o programa FSL (*FMRIB Software Library*, Oxford, UK) versão 4.1 (*FMRIB – Functional Magnetic Ressonance Imaging of the, Analysis Group*, Oxford, UK, ([HTTP://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)))

As imagens EPI individuais (*First level Analysis*) foram pré-processadas em 3 etapas: correção de movimento utilizando a opção McFlirt (*Motion correction using FMRIB's Linear Registration Tool*) , suavização espacial com um filtro Gaussiano de 5mm, para aumento da relação sinal-ruído das imagens, e filtro correção temporal passa-alto para remoção de artefatos de baixa frequência com tempo máximo de passagem de 100ms para controlar os limites de oscilação dos sinal BOLD associada a estimulação.

Para a correção dos movimentos de cabeça foi utilizado algoritmo de correção de movimento (*McFlirt Motion correction using FMRIB's Linear Registration tool*) que primeiramente estimou a extensão do movimento de cabeça, tanto de rotação, como de translação, volume a volume. Neste processo supõe-se que o sistema é um corpo rígido, ou seja, que a cabeça muda sua posição e orientação, mas não se submete a mudanças de forma. Em seguida, cada imagem foi reposicionada tendo em referência à imagem inicial, de modo a tornar alinhados todos os volumes adquiridos. O deslocamento da cabeça relativo à imagem inicial (considerado absoluto) e em relação à média das imagens (considerado relativo) durante a aquisição foi documentado para análise de movimentação cefálica. Esta análise levou em consideração o deslocamento médio nos três eixos em relação à translação e rotação. Os valores médios de deslocamento foram analisados e comparados entre os grupos.

O desenho experimental (paradigma em bloco) foi codificado em arquivo de texto. Para cada imagem (volume) da aquisição de RMf do

paradigma ST foi atribuído o número “1” caso o estímulo da condição de interesse estivesse presente durante o momento de sua aquisição. Neste mesmo arquivo foi atribuído o número por “0” se durante aquela imagem (volume) o estímulo apresentado fosse da condição controle. Assim, este arquivo continha um série temporal codificando o experimento a cada volume (correspondendo a 2 segundos) em uma série de “0s” e “1s”. Este arquivo foi utilizado para convolução com a resposta hemodinâmica padrão modelada pela função *Gamma* (tempo ao pico 6s e desvio padrão 3s). O resultado da convolução foi utilizado como função descritora da resposta do efeito BOLD (início da função *onset*, tempo ao pico e queda) para os próximos passos da análise.

Para analisar as respostas de cada *voxel* foi utilizado Modelo Linear Geral (do inglês, *General Linear Model*) (FRISTON *et al.* 1995). A condição de interesse foi comparada à condição de controle inicialmente nas imagens de cada indivíduo, conforme a explicação acima. Os testes estatísticos foram corrigidos para comparações múltiplas com o limiar para o *voxel* ao nível de significância 1%. Para controle de resultados falso positivos, foi considerada a resposta do paradigma os clusters (conjunto de *voxels*) que sobreviveram ao limiar de $Z=2,3$ ($p=0,01$).

Para gerar os mapas estatísticos dos grupos, inicialmente os mapas individuais foram normalizados para formato cerebral padrão, tendo como base um cérebro-modelo de 200 crianças com idades entre 5 e 18 anos (Wilke *et al.*, 2002). Este formato cerebral padrão foi escolhido por ser o que mais se adequa à população em questão no estudo. Após esta

transformação, os mapas representativos da resposta à condição de interesse para cada grupo foram produzidos utilizando-se o modelo GLM com modelagem de efeito misto (*mixed effects*) que considerou tanto a variabilidade entre os sujeitos quanto entre as sessões. Para ilustração dos resultados, os mapas estatísticos foram apresentados em imagens tridimensionais utilizando a aquisição T1 de um dos participantes do GC (C000753) registrada à imagem-modelo descrita acima (Wilke et al, 2002). Esta imagem foi utilizada numa ferramenta de visualização científica para dados de neuroimagem (Rorden et al, 2012) sobreposta à qual são mostrados os mapas limiarizados dos resultados dos testes estatísticos realizados no programa FSL.

Os mapas comparativos das ativações dos grupos foram gerados a partir de contrastes resultantes de testes ANOVA utilizando os coeficientes *beta* do modelo GLM entre os grupos ($Z=2.3$ e $p<0,01$).

Para comparação entre os grupos, foram realizados os seguintes contrastes utilizando-se os mapas estatísticos da comparação entre a condição ativa e controle da tarefa ST: a) GER maior que GC; b) GC maior que GER ; c) GEA maior que GC; d) GC maior que GEA; e) GER maior que GEA; f) GEA maior que GER;

Análise Estatística

Foi utilizada análise descritiva e avaliação das comparações de interesse de dados demográficos, questionários aplicados durante a sessão

de RM funcional e os testes neuropsicológicos. As variáveis foram armazenadas em planilhas do programa Excel (Microsoft, Seattle, EUA). Para avaliar se os dados possuíam distribuição normal foi aplicado o teste Kolmogorov-Smirnov. As variáveis que atingiram significância estatística menor do que 0,05 no KS foram analisadas por meio de testes não-paramétricos. As análises estatísticas foram conduzidas de acordo com as hipóteses formuladas neste estudo. Os dados neuropsicológicos foram realizadas utilizando o programa comercial da IBM® Statistical Package for Social Sciences - SPSS® versão 12.0, Statistical Package for the Social Science, Chicago, Estados Unidos).

Foi estabelecido o critério do nível de significância de 5% em todas as análises, ou valores menores, indicados no texto. As análises estatísticas das imagens de RMf foram descritas acima.

Resultados

Neste capítulo são apresentados os resultados da seleção da casuística, dos testes neuropsicológicos, dos dados comportamentais durante o exame de RMf e os resultados da análise de imagens de RMf.

6.1 Casuística

Foram entrevistados 64 pacientes com epilepsia. Destes, sete foram excluídos: dois porque possuíam dominância manual à esquerda; uma criança possuía implante de dispositivo para estimulação cerebral profunda (DBS - *Deep Brain Stimulation*); uma criança por mostrar no EEG um padrão condizente com outro diagnóstico - a Síndrome da Ponta-Onda Contínua do Sono lento (POCS); e outras três crianças por claustrofobia.

Foram entrevistados 19 voluntários saudáveis, dos quais 14 constam nos resultado deste estudo. Um dos voluntários chegou ao serviço com quadro de tosse e não foi possível realizar o exame e quatro dormiram na máquina.

A aplicação dos critérios de seleção acima resultou na amostra final deste estudo, composta de 57 participantes, com idades variando entre 7,1 e 16,2 anos ($10,4 \pm 1,8$ anos). Os grupos ficaram assim compostos:

- Grupo Epilepsia Rolândica (GER) : 23 participantes com $10,9 \pm 1,5$ anos, sendo 11 meninas;
- Grupo Epilepsia Ausência (GEA) : 20 participantes com $10,4 \pm 2,0$ anos, sendo 6 meninas;
- Grupo Controle (GC) : 14 participantes com $10,2 \pm 2,5$ anos, sendo 5 meninas.

Figura 3: Distribuição (média±desvio padrão) das idades dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).

6.2 Medicação em uso

Parte dos participantes deste estudo estavam sem medicação para controle das crises (GER, N=3 e GEA N=19). No grupo GER 16 participantes estavam em tratamento monoterápico e quatro estavam sendo tratados com mais de um medicamento. O único participante do grupo GEA

medicado estava sendo mantido em monoterapia. Detalhes da medicação em uso pelos participantes dos grupos GER e GEA durante os experimentos deste estudo estão descritos no na seção anexos, pag.

6.3 Testes Neuropsicológicos

A análise das variáveis dos testes neuropsicológicos dos três grupos de estudo possuíam mostrou distribuição normal pela distribuição dos resíduos (Anexo F, pag). Desta maneira, foram realizados testes ANOVA para comparação entre todos grupos, e nas análises de comparação entre pares foram realizados testes t de Student para amostras independentes (Anexo E pag...) Como explicado na sessão de métodos, os resultados dos testes neuropsicológicos serão apresentados em média $\pm$ desvio padrão das variáveis indicadas.

Teste de QI

No teste de QI, a pontuação foi de 104,6 $\pm$ 15,1 em participantes do GER; 101,5 $\pm$ 16,9 em participantes do GEA e 110,6 $\pm$ 14,7 em participantes do GC. Não houve diferenças significativas entre os grupos no teste de QI (ANOVA: $F(2,54)=1,46$; $p=0,24$)

Figura 4: Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes de Q.I. dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).

Teste de Atenção Concentrada

No teste de Atenção Concentrada o tempo para completar o teste foi de 41,3seg±15,0seg em participantes do GER; 46,1seg±17,9seg em participantes do GEA e 49,9seg±16,0seg em participantes do GC. O número de erros no teste de Atenção Concentrada foi de 9,13seg±6,70seg em participantes do GER; 11,8seg±10,1seg em participantes do GEA e 9,64seg±8,26seg em participantes do GC. Não houve diferenças significativas entre os grupos no teste de Atenção Concentrada (ANOVA: $F(2,54)=0,58$; $p=0,30$).

Figura 5: Distribuição (média±desvio padrão) do resultado (tempo) dos testes de Atenção Concentrada dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).

Figura 6: Distribuição (média±desvio padrão) do resultado (erros) dos testes de Atenção Concentrada dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).

Teste de Trilhas

No teste de Trilhas A o tempo médio para completar o teste foi de 36,6seg±24,8seg em participantes do GER; 30,5seg±18,6seg em participantes do GEA e 28,3seg±10,4seg em participantes do GC. Não houve diferenças significativas entre os grupos no teste de Trilhas A (ANOVA: $F(2,54)=0,90$, $p=0,41$).

Figura 7: Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes de Trilhas A dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).

No teste de Trilhas B tempo médio para completar o teste foi de 102,9seg±78,0seg em participantes do GER; 89,0seg±53,5seg em participantes do GEA e 59,2seg±26,3seg em participantes do GC. Não houve diferenças significativas entre os grupos no teste de Trilhas B (ANOVA: $F(2,54)=1,79$, $p=0,11$).

Figura 8: Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes de Trilhas B dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).

Teste de Stroop

No teste de Stroop (sessões I, II e III), a pontuação foi de $24,6 \pm 10,9$, $29,5 \pm 9,2$ e $44,6 \pm 19,0$ em participantes do GER; $22,85 \pm 13,2$, $28,7 \pm 11,9$ e $43,2 \pm 21,5$ em participantes do GEA e $17,8 \pm 4,0$, $26,2 \pm 7,7$ e $36,9 \pm 11,8$ em participantes do GC. Não houve diferenças significativas entre os grupos no teste Stroop nas sessões I, II e III (ANOVA: $F(2,52)=0,79$; $p=0,46$).

Figura 9: Distribuição (média $\pm$ desvio padrão) do resultado dos testes Stroop I dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).

Figura 10: Distribuição (média $\pm$ desvio padrão) do resultado dos testes Stroop II dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).

Figura 11: Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes Stroop III dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).

O número de erros no teste Stroop III foi de $0,57 \pm 0,87$ em participantes do GER; $3,00 \pm 2,22$ em participantes do GEA e $0,43 \pm 0,65$ em participantes do GC. Houve diferença entre os grupos (ANOVA: $F(2,52)=17,89$; $p<0,001$). Os participantes do GEA tiveram maior número de erros no teste Stroop III em relação aos participantes do grupo GC (t-Student: $t=2,57$; $p<0,001$) e em relação aos participantes do grupo GER (t-Student: $t=2,42$; $p<0,001$).

Figura 12: Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos testes Stroop III (erros) dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14). ** : $p<0,001$.

Subteste de Repetição de Dígitos

No subteste de Repetição de Dígitos – Ordem Direta, a pontuação foi de $4,7 \pm 0,6$ em participantes do GER; $4,5 \pm 1,0$ em participantes do GEA e $5,1 \pm 1,0$ em participantes do GC. Não houve entre os participantes dos grupos no subteste de Repetição de Dígitos – Ordem Direta (ANOVA: $F(2,52)=0,79$; $p=0,46$).

Figura 13: Distribuição (média $\pm$ desvio padrão) do resultado dos subtestes Repetição de Dígitos – Ordem Direta dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).

No subteste de Repetição de Dígitos – Ordem Indireta, a pontuação foi de $2,8 \pm 0,9$ em participantes do GER; $2,8 \pm 1,2$ em participantes do GEA e $4,0 \pm 0,8$ em participantes do GC. Houve diferença entre os grupos (ANOVA: $F(2,54)=5,75$; $p=0,005$). Os participantes do GER e GEA tiveram menor pontuação no subteste de Repetição de Dígitos – Ordem Indireta em relação aos participantes do grupo GC (t-Student: $t=1,03$; $p=0,009$) e (t-Student: $t=1,05$; $p<0,001$) respectivamente para o GER e GEA. Não houve diferença

significativa no número de erros no subteste de Repetição de Dígitos – Ordem Direta entre os participantes do GER e do GEA (t-Student: t-Student; $t=0,26$; $p=0,996$).

Figura 14: Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos subtestes Repetição de Dígitos – Ordem Indireta dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14). * : $p<0,05$. ** : $p<0,005$.

Subteste de Códigos

No subteste de Códigos, a pontuação foi de $33,7 \pm 13,3$ em participantes do GER; $34,8 \pm 12,4$ em participantes do GEA e $37,9 \pm 11,3$ em participantes do GC. Não houve diferenças significativas entre os grupos no subteste de Códigos (ANOVA: $F(2,52)=0,50$; $p=0,61$).

Figura 15: Distribuição (média±desvio padrão) do resultado dos subtestes Códigos dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14).

6.4 Ressonância Magnética funcional

6.4.1 Análise Comportamental durante o exame de Ressonância Magnética funcional.

Movimentação Cefálica

Os valores (média±desvio-padrão) de correção de movimento durante a aquisição de imagens no paradigma ST foram: 0,17mm±0,06mm, valor absoluto de deslocamento em relação à primeira imagem da aquisição e 0,09mm±0,05mm valor relativo à posição média da cabeça durante a aquisição de imagens para os participantes do grupo GER (N=23); valor absoluto de 0,22mm±0,19mm e valor relativo de 0,13mm±0,18mm para o GEA (N=20); 0,22mm±0,13mm valor absoluto e 0,13mm±0,09mm valor relativo para o GC (N=14). A média de movimentação de todos os

participantes foi de $0,20\text{mm} \pm 0,14\text{mm}$ para valor absoluto e $0,12\text{mm} \pm 0,12\text{mm}$ para o valor relativo. Não houve diferenças significativas entre grupos GER, GEA e GC na aquisição de imagens do paradigma ST quanto à movimentação cefálica absoluta (ANOVA: $F(2,54)=0,88$; $p=0,421$) e relativa (ANOVA: $F(2,54)=1,55$; $p=0,223$).

Na aquisição de imagens RS os valores médios de correção de movimento dos foi de $0,38\text{mm}$ valor absoluto e $0,14\text{mm}$ valor relativo nos participantes do GEA ($N=14$) de $0,36\text{mm}$ valor absoluto e $0,20\text{mm}$ valor relativo nos participantes do GC ($N=11$). Não houve diferenças significativas entre grupos GEA e GC na aquisição de imagens RS quanto à movimentação cefálica absoluta (ANOVA: $F(2,35)=0,68$; $p=0,352$) e relativa (ANOVA: $F(2,35)=1,23$; $p=0,294$).

Resposta Comportamental durante o Paradigma ST

A medida da porcentagem de acertos e o tempo de resposta dos grupos GER, GEA e GC mostrou distribuição normal. A porcentagem de acertos para os alvos foi de $61 \pm 26\%$ em participantes do GER; $79 \pm 13\%$ em participantes do GEA e $55 \pm 27\%$ em participantes do GC. Houve diferença significativa da porcentagem de acertos para os alvos entre os grupos (ANOVA: $F(2,54)=5,7$; $p=0,006$). Os participantes do GEA acertaram mais que os participantes do grupo GC (t-Student: $t=0,24$; $p=0,009$) e que os participantes do grupo GER (t-Student: $t=0,185$; $p=0,025$). O número de acertos foi igual entre os participantes dos grupos GER e GC (t-Student: $t=0,05$; $p=0,74$).

Figura 16: Distribuição (média±desvio padrão) da porcentagem de acerto durante o paradigma ST dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14). * : $p < 0,05$.

Figura 17: Distribuição (média±desvio padrão) do tempo de resposta durante o paradigma ST dos participantes dos grupos GER (N=23), GEA (N=20) e GC (N=14). * : $p < 0,05$.

O tempo médio de resposta foi de $322,6\text{mseg} \pm 63,6\text{mseg}$ para os participantes do GER; $359,5\text{ msec} \pm 60,1\text{msec}$ para os participantes do grupo GEA e $449,7 \pm 167,1$ para os participantes do grupo GC. Não houve diferença significativa no tempo médio de resposta entre os grupos (ANOVA: $F(2,54)=2,3$; $p=0,111$).

Análise das imagens estruturais

Não foram encontradas alterações em nenhum dos participantes deste estudo nas imagens FLAIR, T1 e GRE EPI.

6.4.2 Analise de Imagem de Ressonância Magnética funcional

Nesta seção descrevemos os mapas da resposta BOLD no paradigma ST e da análise de conectividade (rede DMN) na aquisição RS para cada grupo. As análises individuais podem ser encontradas na seção Anexos (e, F, G, H, I e J) a partir da página 130.

Análise do Paradigma Stop-Task

Análise de Grupo : **GER**

As principais áreas ativadas no contraste entre a condição ativa > condição controle no paradigma de atenção ST em participantes do grupo GER (N=23) foram: hemisfério cerebelar bilateral, transição temporo

occipital inferior bilateral, ínsulas bilateral com extensão para o opérculo frontal direito, giro frontal inferior, giro frontal médio, núcleos caudados bilateral, tálamo (a direita?), putâmen bilateral, giro do cíngulo anterior, precuneus, bordas do sulco intraparietal bilateral, lóbulo parietal superior, sulcos frontal superiores bilateral (correspondente ao *frontal eye field*) (figura 18, anexo E, pag. 130)

Figura 18: Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas no contraste condição ativa > controle do paradigma ST do grupo GER (N=)23 (GLM: $Z < 2,3$; $p < 0,01$).

Análise de Grupo: **GEA**

As principais áreas ativadas no contraste entre a condição ativa > condição controle no paradigma de atenção ST em participantes do grupo

GEA (N=)20) foram: hemisfério cerebelar bilateral, vermis cerebelar, ponte, mesencéfalo, tálamos e globo pálido, putâmen, transição temporo occipital, giro frontal inferior, ínsula anterior bilateral, giro frontal médio, giro do cíngulo anterior, bordas dos sulcos frontal superiores bilateral (correspondente ao *frontal eye field*) (figura 19, anexo F pag 132).

Figura 19: Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas no contraste condição ativa > controle do paradigma ST do grupo GEA (N=)20). (GLM, $Z < 2,3$; $p < 0,01$).

Análise de Grupo: **GC**

As principais áreas ativadas no contraste entre a condição ativa > condição controle no paradigma de atenção ST em participantes do grupo GC (N=)14) foram: hemisfério cerebelar bilateral, transição temporo-occipital, giro frontal superior, giro frontal médio, ínsula bilateral, giro do cíngulo anterior, lóbulo parietal inferior bilateral, borda do sulco intraparietal,

bordas do sulcos frontais superiores e posteriores (correspondente ao *frontal eye field*) (figura 20, anexo G pag 134).

Figura 20: Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas no contraste condição ativa > controle do paradigma ST do grupo GC (N=14). (GLM, $Z < 2,3$; $p < 0,01$)

Análise da comparação de Ressonância Magnética funcional entre os grupos

A análise ANOVA (considerando as variabilidades diferentes intra e entre grupos - *mixed effects*) mostrou diferenças entre os grupos nas regiões cerebrais que responderam ao contraste [condição ativa > condição controle] do paradigma de atenção ST. A seguir estas regiões são apresentadas utilizando limiarização estatística de $Z < 2,3$ em nível de clusters e $p < 0,01$ a nível de voxels, valores corrigidos para comparação múltipla.

Na comparação entre os grupos GER e GC foi observada resposta maior nos participantes do GC no hemisfério cerebral direito, nos giros frontal superior e médio, nos giros temporais médio e inferior e no cerebelo à direita. Não foram observadas áreas com resposta maior nos participantes do GER em relação aos participantes do GC. (figura 21, anexo H pag 136).

Figura 21: Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste condição ativa > controle na tarefa ST do GC (N=14) com resposta BOLD maior que do GER (N=23) (ANOVA: $Z < 2,3$; $p < 0,01$).

Na comparação entre os grupos GEA e GC foi observada resposta maior nos participantes do GC no hemisfério cerebral direito, nos giros frontal superior e médio e giro temporal superior (figura 22, anexo I pag 137). E em contrapartida, foi observado maior ativação em participantes do GEA no hemisfério direito e esquerdo, lobo frontal, giros órbito-frontais, reto, subcalosos e subgenuais (figura 23, anexo J pag 138).

Figura 22: Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste condição ativa > controle na tarefa ST do GC (N=)14) com resposta BOLD maior que o GEA (N=)20) (ANOVA: $Z < 2,3$; $p < 0,01$).

Algumas áreas encontradas com maior resposta BOLD nos participantes do GEA em relação ao grupo GC não eram encontradas no mapa do grupo GEA.

Figura 23: Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste condição ativa > controle na tarefa ST do GEA (N=)20) com resposta BOLD maior que do GC (N=)14) (ANOVA: $Z < 2,3$; $p < 0,01$).

Mapa de grupos no Resting-state

Pacientes

A análise ICA da aquisição RS do participantes do GEA mostraram componente (5,38% de variância explicada e 3,07% do total da variância) com áreas condizentes com o *Default mode network* descrito na literatura, as áreas observadas foram: Córtex medial prefrontal, giro angular, giro supramarginal, giro do cíngulo posterior, giro frontal superior, sulco intraparietal, área motora suplementar, córtex prefrontal lateral (figura 24)

Figura 24: Mapa estatístico limiarizado mostrando áreas identificadas no componente *default-mode network* (DMN) de RS do grupo GEA (N=)20) (ICA: $Z < 2,3$; $p < 0,01$)

Controles

A análise ICA da aquisição RS do participantes do GC mostraram componente (5,31% de variância explicada e 2,98% do total da variância) com áreas condizentes com o *Default Mode network* descrito na literatura. As áreas observadas foram: Córtex medial prefrontal, giro angular, giro supramarginal, giro do cíngulo posterior, giro frontal superior, sulco intraparietal, área motora suplementar, córtex prefrontal lateral (figura 25).

Figura 25: Mapa estatístico limiarizado mostrando áreas identificadas no componente *default-mode network* (DMN) de RS do grupo GC (N=14) (ICA: $Z < 2,3$; $p < 0,01$)

Avaliação após o exame:

Todos os participantes até 11 anos perguntaram quantos pontos tinham feito durante o exame. Já os de 12 anos ou mais, se mostravam menos ansiosos com o resultado, porém curiosos.

Não houve um questionário pós-exame, porém todos os participantes disseram que fariam o exame novamente se fossem chamados, a única reclamação de alguns participantes foi o ruído alto da máquina gerado pelas aquisições.

Discussão

7.1 Casuística

A amostra possuiu distribuição normal em todos os aspectos avaliados: gênero, Idade, QI, desempenho nos testes neuropsicológicos, movimentação de cabeça e resposta comportamental durante o exame de RMf. Desta maneira os dados aqui apresentados tem maior chance de serem representativos da população de onde foi obtida a amostra, considerando que esta tenha distribuição normal (o que é esperado pelo teorema do limite central). Além disto, testes estatísticos paramétricos puderam ser utilizados para avaliação dos resultados. Esta avaliação, portanto, também traz maior poder de inferência populacional, significando que nossos resultados de comparações, novamente, tem maior chance de representar de perto o que é observado na população da amostra deste estudo.

A amostra de GEA e GER difere no que diz respeito ao uso de medicação. Enquanto maior número de participantes do grupo GER utilizaram medicação para controle das crises, apenas um paciente do grupo GEA utilizou este tipo de medicação. Ainda, o tipo de medicação utilizada pelos participantes do grupo GER não era uniformizada, em virtude da

necessidade de obter o melhor ajuste terapêutico para cada criança. Esta limitação é de difícil contorno para experimentos, uma vez que os pacientes devem manter-se adequadamente tratados (objetivo médico) em que pese que isto impeça avaliação mais precisa de estudos científicos (objetivo científico).

Por outro lado, a observação de que os grupos recebiam diferentes abordagens medicamentosas indica cautela na interpretação dos resultados deste trabalho. Os efeitos verificados poderiam ser decorrentes da diferença do estado de medicação e não da condição específica à síndrome epilética em questão. Entretanto, ao observarmos o que foi encontrado, notamos que o grupo GEA apresentou pior desempenho em testes de Dígitos Ordem Inversa em relação aos participantes do GC. Da mesma maneira, os participantes do GER apresentaram desempenho inferior neste mesmo teste em relação aos participantes do grupo GC. Além disto, os participantes de ambos grupos (GEA e GER) mostraram redução do efeito BOLD nos experimentos de RMf – paradigma ST em relação aos participantes do grupo GC. Este é um resultado que pode indicar mecanismos de ação semelhantes no sistema cerebral envolvido nesta tarefa, que investiga componentes de atenção. Estes resultados são mais explorados nas sessões seguintes, onde as diferenças encontradas – inclusive resultado

inesperado de melhor desempenho comportamental dos participantes do grupo GEA durante os experimentos de RMf – paradigma ST.

7.2 Testes Neuropsicológicos

A primeira hipótese do estudo foi verificada, os participantes dos grupos GER e GEA mostraram pior desempenho em relação aos participantes do grupo GC em testes neuropsicológicos. E neste sentido, a literatura científica tem demonstrado baixo desempenho de crianças com epilepsia idiopática da Infância (Cerminara et al. 2013, Kwan & Brodie, 2001, Croona et al. 1999) e Epilepsia Rolândica (Miziara, 2012, Neri et al. 2012, Ymaz et al 2009). Nossos resultados seguem esta mesma direção, indicando que realmente há prejuízo cognitivo em pacientes com ER e EA.

Em nosso estudo, os resultados de medidas de desempenho dos participantes foram diferentes em dois testes neuropsicológicos que envolvem componentes de atenção. O GEA teve desempenho inferior ao GER e ao GC no Subteste de Repetição de Dígitos de Ordem Indireta e os dois grupos de pacientes tiveram maior porcentagem de Erros do Stroop III em relação ao grupo controle. O subteste de Repetição de Dígitos de Ordem Indireta avalia a capacidade de codificação, manipulação e recuperação de conteúdo na memória operacional. Para este desempenho é necessário que

os participantes tenham a capacidade atencional mantida durante todas as etapas.

Cerminara et al em 2013, estudaram um grupo de pacientes (N=)24, idades entre 8 e 14 anos) com Epilepsia de Ausência, todos medicados (o que difere de nossa amostra) comparados a controles saudáveis (N=)24) pareados pela idade, sexo e $QI > 80$. Foram aplicados testes neuropsicológicos avaliando diferentes aspectos atencionais, na atenção focada não observaram diferenças entre os pacientes e os controles, já na atenção dividida, impulsividade (paradigma go nogo) e seletiva (atenção visual) os pacientes tiveram um pior desempenho em relação aos controles. Os autores especulam se o baixo desempenho destes pacientes se deve a impulsividade, já que a doença afeta o lobo frontal que é responsável pela inibição de reações impulsivas que são caracterizadas por respostas rápidas e incertas com aumento da imprecisão, os pacientes cometeram erros por omissões e de ordem, o que condiz com os resultados do nosso estudo.

Interessante notar que no subteste de Repetição de Dígitos de Ordem Direta não houve diferença entre os participantes dos grupos GER e GEA em relação aos participantes do GC. Este teste avalia codificação e recuperação de itens da memória operacional, mas sem a manipulação dos dados. Nossos resultados indicam que a interferência no controle atencional possa ser maior apenas quando a demanda de controle processual é

aumentada. É possível que o grupo GER apresente comportamento diferente nestes testes em condições de avaliação sem uso de medicação – mas não é possível afirmar a este respeito sem um desenho experimental adequado (o qual deve lidar com questões éticas). Entretanto, ainda em relação ao impacto da medicação para controle de crises, é importante notar que não houve diferenças entre os grupos GER e GEA no subteste de Repetição de Dígitos de Ordem Direta. E como dito acima, estes resultados podem ser ainda influenciados pela medicação, mas ao menos pode-se inferir que esta não foi eficaz no sentido de trazer os participantes do grupo GER para desempenho próximo ao grupo GC. E não é possível saber caso os participantes do GEA fossem medicados (considerando as questões éticas), teriam resultado mais próximo aos participantes do GC.

Participantes do GEA também tiveram maior porcentagem de erros no teste Stroop III. Considerando o problema de impulsividade observado por Cemerara et al. 2013, podemos pensar que o maior número de erros possa ser devido a este fato, uma vez este teste também avalia o controle inibitório. Há ainda um fato a se considerar a respeito da hipótese de que a impulsividade seja possível explicação para pior desempenho do GEA na porcentagem de erros do teste Stroop III. A impulsividade afeta o tempo de reação e o número de erros por omissões e de ordem. Em nosso estudo não medimos o tempo de reação durante os testes neuropsicológicos. Estes

foram aplicados estritamente conforme as orientações que os acompanham – as quais não incluem medidas de tempo de resposta ao estímulo, mas sim o tempo decorrido entre o início e o final da tarefa. Caso tivéssemos a medida do tempo de reação seria mais factível fazer inferência a respeito do papel da impulsividade como a explicação mais plausível deste resultado.

Entretanto, os participantes do grupo GER não mostraram desempenho diferente do grupo GC em relação à porcentagem de erros no teste Stroop III. Aqui cabe comentar que é possível que a medicação em uso pelos participantes do GER seja explicação pelo melhor desempenho deste grupo em relação GEA. Entretanto, outra explicação é que se trate de mecanismo de agressão neural específico da EA, já que os participantes do GER também tiveram pior desempenho no subteste de Repetição de Dígitos de Ordem Indireta. Ainda, Deltour et al. 2008 mostraram que pacientes com Epilepsia Rolândica (N=)25; idades entre 6 e 12 anos) mostraram aumento do tempo de resposta em relação à controles (N=)25). Estes autores enfatizam que seja provável que estes pacientes tenham alterações no córtex pré frontal, uma vez que a tarefa empregada envolveria modulação top-down.

Em resumo, nossos resultados levam a considerar que o termo “benigno” em epilepsia da infância deve ser usado com cautela. Esta ideia está em consonância com vários autores, que sugerem que este termo só

faça sentido quando se pensa exclusivamente em remissão total das crises (Jones et al. 2010). Entretanto, o termo é impreciso para designar os pacientes com EA ou ER uma vez que - embora tenham QI preservado - possuem baixos índices em testes neuropsicológicos e dificuldades de aprendizagem (Miziara et al. 2012, Ylmaz et al 2012, Neri et al 2012).

7.3 Ressonância Magnética Funcional

Correção de movimento

Em nossa amostra nenhum indivíduo foi excluído por excesso de movimentação. Este resultado é importante, uma vez que em alguns casos até 90% do sinal encontrado em estudos de RMf pode ser proveniente de artefatos de movimentação (Friston et al. 1996). Crianças e pessoas idosas são mais propensas a apresentarem artefatos de movimento quando submetidas a exames de ressonância magnética funcional (Diedrichsen & Shadmehr, 2005).

Em um estudo publicado em 2009, comparando a taxa de sucesso de exames de RMf em crianças e adolescentes com diferentes alterações patológicas o excesso de movimentação foi responsável por 33% a 63% de perda de dados e a inatenção por 12%. Estes mesmos autores relatam que a idade tem um papel importante para o sucesso dos exames. Segundo estes autores, a faixa etária de 7 a 12 anos, , e o tempo curto de exame são

fatores que contribuem para que a criança consiga completar o paradigma (Yerys et al, 2009).

A medida de deslocamento da cabeça observada em nosso estudo em pacientes (N=)23) foi de 0,17mm, valor absoluto e 0,08mm valor relativo. Este dado foi similar ao dos controles saudáveis (N=)14), de 0,2 mm e 0,01 mm, respectivamente valores absolutos e relativos. Estes valores são reduzidos se comparados ao relato de Morgan e colaboradores em 2010. Estes autores relataram valores médios de movimentação de cabeça em indivíduos com epilepsia em 10 pacientes com média de idade de 34,8 anos e dp de 7,4, e em controles saudáveis de média de 28 anos de idade e dp de 5. Em um paradigma RS, que exige pouca colaboração do sujeito, as medidas nos eixos X, Y e Z foram de 0,6 mm, 1,06mm e 1,91mm em pacientes e 1,31mm, 0,89mm e 1,70mm, e controles.

Acreditamos que este resultado satisfatório seja devido ao cuidado com a estabilização, a colocação de faixas e coxins e principalmente a ênfase com que é dito ao paciente que ele deve permanecer imóvel durante o exame.

Isto também indica que os incentivos são importantes para a aderência do indivíduo a realização da tarefa. A estratégia lúdica utilizada – dizer à criança que ela vai entrar em uma nave espacial e colocará um capacete -pode fazer com que a criança relaxe e se sinta mais a vontade.

Ainda, a estabilização da cabeça com material acolchoado pode ter aumentado a sensação de imobilidade, ou funcionado como reforço físico (sensação de limitação) à instrução dada. Os dados encontrados – áreas

cerebrais condizentes com o sistema investigado, detalhadas a seguir – indicam que prevenir ao máximo a movimentação cefálica foi consistente. Isto é importante, uma vez que os procedimentos de correção de movimento durante a análise dos dados corrigem apenas em parte a movimentação.

Áreas Cerebrais Encontradas nas Análises de RMf

Os resultados obtidos nos experimentos de RMf foram similares ao padrão de atividade cerebral descrito em estudos da literatura utilizando paradigmas de atenção (Gitelman et al. 1999, Rubia et al. 1999 Menon et al. 2001). A nossa hipótese de redução da resposta BOLD nos grupos GER e GEA em relação ao GC no paradigma ST foi verificada.

Já a nossa hipótese de participantes do grupo GEA mostrariam diminuição da resposta BOLD nos tálamos não foi verificada. E além disto, em nosso estudo encontramos maior resposta BOLD nos participantes do grupo GEA em relação ao GC em áreas não classicamente envolvidas com atenção. A seguir exploramos estes resultados em relação à literatura.

Em nosso desenho experimental, optamos pela escolha de paradigma foi bloco, embora nossa tarefa possa ser estudada com evento-relacionado. Demos preferência a este desenho por se tratarem de crianças, que sabidamente tem um sinal BOLD menor em relação a adultos. Além disto, considerando que a nossa população poderia ter discretas diferenças

comportamentais (o que, de fato, foi verificado) era necessário realizar os experimentos com desenho com maior poder estatístico maior de detecção de discretas diferenças do sinal. Assim, como em um primeiro momento a nossa intenção era entender como a doença afeta a detecção de áreas cerebrais, optamos por desenho mais conservador e mais sensível (Friston et al. 1999).

As imagens de grupo mostraram que as principais áreas com resposta BOLD positiva em participantes dos grupos GER, GEA e GC no paradigma de atenção ST foram semelhantes: hemisfério cerebelar bilateral, transição temporo occipital inferior bilateral, ínsulas bilateral com extensão para o opérculo frontal direito, giro frontal inferior, giro frontal médio, núcleos caudados bilateral, tálamos, putâmen bilateral, giro do cíngulo anterior, precuneus, bordas do sulco intraparietal bilateral, lóbulo parietal superior e bordas dos sulcos frontais superiores (correspondente ao *frontal eye field*).

Estas áreas estão presentes nas regiões descritas em revisão sistemática da literatura científica realizada por Simmonds et al (2008). O estudo utilizou técnica de meta-análise e investigou publicações que utilizaram estudos de RMf e tarefas de atenção. Estes autores demonstraram a participação da maior parte das áreas relatadas acima. Entretanto, também relataram a área motora suplementar nos trabalhos investigados. Não verificamos a presença desta área em nossos mapas de grupos – e notamos a presença de regiões cerebelares e tálamos, não

presentes nesta meta-análise. Esta diferença pode ser tanto decorrente da faixa etária, quanto da utilização de instrumentação diferente (por exemplo, nosso estudo foi realizado em campo de 3T e o estudo de Rubia et al em 1.5T). Porém, acreditamos que esta diferença pode ser explicada principalmente por detalhes do paradigma ST utilizado em nossos experimentos. A seguir comentamos um estudo com desenho semelhante ao nosso, e que permite melhor detalhar o aspecto experimental.

As áreas encontradas em nosso estudo são também comuns às áreas encontradas no estudo de Rubia et al em 1999, que observaram adolescentes ($N=24$, média de idade= 15,71 anos) com Transtorno de Deficit de Atenção Hiperatividade (TDAH) comparados a controles pareados pela idade ($N=9$, média de idade=15,01) utilizando um paradigma *ST* similar ao nosso. As áreas descritas durante a condição de estímulo foram: cortex frontal mesial direito, lobo prefrontal inferior mesial direito, área motora suplementar e núcleo caudado bilateral. (Rubia et al. 1999). E aqui as áreas na condição estímulo versus controle para o paradigma *ST* divergem de nossos resultados: naquele estudo foram encontradas também áreas em giros pré e pós central. A ausência de resposta BOLD detectada no córtex motor em nossos resultados pode ser devido ao fato de que ao longo de nosso experimento, tanto no controle quanto na tarefa o indivíduo pressiona o botão o durante todo o tempo do paradigma. Acreditamos que esta seja uma das vantagens da nossa opção de escolha da condição de controle, desta maneira conferindo maior especificidade (ao menos em potencial) destes achados. Ainda, a participação das áreas motoras na

tarefa de atenção não encontra respaldo reprodutível na literatura de outras modalidades de investigação, sendo provavelmente parte do processo de comparação entre as condições inerentes à análises estatística de imagens de RMf. Desta maneira, acreditamos que o desenho de nosso paradigma ST tenha permitido a análise de áreas envolvidas na tarefa, com menor sensibilidade à interferência da resposta motora dos participantes.

Em relação à comparação entre os grupos, verificamos a hipótese de hipofrontalidade nos participantes dos grupos GER e GEA em relação aos participantes do GC. Entretanto, em especial a região do giro do cíngulo anterior não mostrou menor resposta nos pacientes.

Sabemos que pacientes com GEA e GER tem mostrado menor intensidade da resposta BOLD em outros domínios cognitivos (testados em diferentes condições). Por exemplo, Besseling et al mostraram que existe redução de conectividade entre a rede sensitivo-motora e a rede de linguagem em pacientes com GER (N=)22; idades entre 8 e 14 anos) em relação à voluntários saudáveis com idades semelhantes (N=)22) durante (Besseling et al. 2013). Em outro estudo, Vannest et al observaram que pacientes com GER (N=)15, idades 6 e 13 anos) durante tarefas de linguagem envolvendo decisão semântica, prosódia e compreensão mostravam regiões de aumento e outras com redução da resposta BOLD em relação à crianças saudáveis (N=)15, idades entre 7 e 14 anos) (Vannest et al. 2013).

Em relação à estudos de pacientes com EA, também parece haver alterações em outros domínios.

Ainda, a nossa hipótese de que os tálamos teriam menor resposta no grupo GEA foi elaborada com base em estudos anteriores mostrando o acometimento desta estrutura em pacientes com EA (Chan et al. 2006; Bai et al. 2010). Este fato pode ser interpretado pela diferença metodológica – o estudo de Chan et al utiliza morfologia cerebral e o estudo de Bai et al utiliza sinais de EEG. Entretanto, é possível que sejam encontradas diferenças que atinjam o nível de significância deste estudo caso a amostra de participantes com GEA seja aumentada. De maneira interessante, à inspeção visual, os participantes do grupo GEA (e também com GER) mostraram maior resposta BOLD que os participantes do grupo GC. Como a comparação entre grupos leva em conta o contraste entre a condição ativa e a condição controle do paradigma ST, esta diferença observada nas imagens de grupo pode, perfeitamente, não ser encontrada no teste ANOVA.

Não observamos diferenças na resposta BOLD na região do giro do cíngulo anterior, uma área descrita no estudo de meta-análise de Simmonds et al em 2008. Lembramos que estudos anteriores mostram que o giro do cíngulo aparece mais ativado quando observam-se diferenças de comportamento durante a tarefa (Barch et al. 2000). Sabemos também que esta região está envolvida no controle inibitório (Pliszka et al. 2000). E ainda,

por se tratar de análise de comparação entre duas condições da tarefa em RMf, este pode não ser correlato da doença, mas do contraste adotado para a análise entre os grupos (Poldrack et al. 2008).

Desta maneira, sendo região envolvida em outros componentes da tarefa (decisão de resposta e inibição), entendemos que a ausência de diferenças nesta área possa ser decorrente de outros componentes (pareados) da tarefa ST quando comparamos participantes dos grupos GER e GEA à participantes do grupo GC.

Por fim, a idade dos participantes em nossa casuística variou bastante. Embora a análise estatística não tenha mostrado diferenças, sabemos que as dimensões e a dinâmica do cérebro em desenvolvimento variam bastante em indivíduos saudáveis dentro da faixa etária estudada. Entretanto, é possível observar que esta variação está presente na literatura, vide a casuística dos estudos que envolvem RMf em crianças com ER ou EA nos estudos citados acima. E quanto ao número de participantes, a maior parte dos estudos publicados mostra amostra menor ou da mesma ordem de grandeza que a utilizada em nosso estudo. Desta maneira, os resultados aqui apresentados podem ser comparados, nestes aspectos, àqueles reportados na literatura de RMf.

Já em relação aos participantes com EA e ER, uma limitação comum é o tempo da doença. Este é um problema sabido em pacientes com

epilepsias: o início dos sintomas é de difícil análise, principalmente quando a síndrome epiléptica é sutil (Berg et al. 2014). Não fica claro, sem esta informação, quando começa e a extensão dos danos e as compensações decorrentes podem ser muito diferentes entre os pacientes em diferentes fases do curso da doença.

Resting State

No paradigma RS em controles a rede atencional parece ser mais facilmente demonstrada que em pacientes. Estudos da literatura comparando pacientes e controles em diferentes alterações cerebrais demonstram que a rede nos pacientes pode estar alterada (Waites et al. 2006, Zhang et al. 2009).

A RMf oferece várias possibilidades de estudar a função cerebral, mas existem várias limitações inerentes a técnica, tais como a natureza correlativa do dado e a dificuldade de se fazer referências inversas desde a atividade cerebral até a função mental.

Nossos resultados são semelhantes aos encontrados por Killory *et al* (2011), que conduziram um estudo de RMf-EEG em crianças com EA. As análises foram baseadas e ROI (*region of Interest*), as áreas que demonstraram aumento de sinal BOLD em uma tarefa de performance visual contínua e que são semelhantes aos nossos achados foram: o córtex frontal medial, cíngulo anterior, ínsula bilateral. Por outro lado, este

resultado difere do nosso por terem encontrado ativação na área motora suplementar e no córtex motor.

Limitações deste estudo

É ainda importante comentar que a nossa amostra varia razoavelmente na idade e no sexo dos participantes. Além disto, a severidade da doença não foi descrita quantitativamente. Estes fatores tornam complexa a análise do impacto destes fatores em nossos resultados. Em particular, as variações do acometimento pela doença pode tanto influenciar aspectos de plasticidade cerebral, quanto acometimento direto de sistemas cerebrais pela doença.

Há poucas informações destas variações em pacientes com epilepsia, de maneira que apenas com estudos longitudinais poderemos entender como a doença afeta a rede neuronal em desenvolvimento.

O fato do estudo incluir meninos e meninas também pode gerar viés nos resultados. Sabe-se que o perfil de adesão à tarefas neuropsicológica pode diferir pela

A motivação é essencial no desempenho nos testes de atenção, sabemos que pacientes que são atendidos em nossa instituição são muito mais motivados a ter um bom desempenho quando comparados aos

controles, talvez por isto não tenhamos confirmado a hipótese de baixo desempenho durante o paradigma de atenção.

Outro grande desafio do nosso trabalho é entender a relação entre as mudanças de atividade cerebral e conectividade. Há ainda possibilidade de realização de análise a respeito de conectividade entre áreas específicas da rede envolvida em atenção (descrita por outros autores).

Perspectivas futuras

Estudar a relação entre as mudanças de atividade cerebral e conectividade não é tarefa fácil. Existem variações biológicas nos níveis hormonais, especialmente em adolescentes.

Os resultados aqui apresentados são preliminares, está previsto no projeto CinAPCe para este módulo um segundo exame de todos os participantes após 2 anos, além do aumento do número de participantes uma segunda bateria de exames de vídeo-EEG, RMf, e testes neuropsicológicos.

Conclusão

Concluimos que há prejuízo cognitivo nos grupos GEA e GER nos testes neuropsicológicos envolvendo atenção e memória de trabalho. Um achado surpreendente foi o melhor desempenho do GEA em relação ao GER e ao GC no número de acertos durante o paradigma ST, achado que requer investigação mais detalhada. Os pacientes apresentam menor atividade cerebral em regiões frontais no do hemisfério direito em relação ao grupo controle.

1. Os testes de QI, atenção concentrada, Stroop, Trilhas, subteste de Repetição de Dígitos Ordem Direta e subteste de Códigos não tiveram diferenças em os grupos, já nos erros do Stroop e no subteste de Repetição de Dígitos Ordem Indireta o GEA e o GER, respectivamente, tiveram pior desempenho em relação ao GC.
Concluimos que

- A resposta cerebral medida pela RMf durante o paradigma ST mostrou áreas cerebrais semelhantes às descritas na literatura em paradigmas de atenção em todos os grupos. O GEA e o GER apresentaram menor atividade no CDLPF em relação ao GC. Estes resultados suporte a hipótese de hipofrontalidade descrita para pacientes com ADHD.

2. Embora não tenhamos encontrado diferenças significativas entre os grupos na DMN, conseguimos identificar as redes com um paradigma com tempo mais curto que o descrito na literatura, o que é uma vantagem em estudos com crianças já que nesta faixa etária obtém-se mais sucesso nos exames, em relação a diminuição de artefatos, em exames com tempo reduzido.

REFERÊNCIAS

- AMARO, E., Jr.; BARKER, G., J. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cognition* 60(3):220-32, 2006.
- Bai X1, Vestal M, Berman R, Negishi M, Spann M, et al Dynamic time course of typical childhood absence seizures: EEG, behavior, and functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 2010 Apr 28;30(17):5884-93
- Barch DM1, Braver TS, Sabb FW, Noll DC. Anterior cingulate and the monitoring of response conflict: evidence from an fMRI study of overt verb generation. *J Cogn Neurosci*. 2000 Mar;12(2):298-309.
- Beaussart M, Faou R. Evolution of epilepsy with rolandic paroxysmal foci: a study of 324 cases. *Epilepsia*. 1978 Aug;19(4):337-42.
- Benton AL. Constructional apraxia. In *Handbook of Neuropsychology*, ed. F Boller, J Grafman, 2:387-94. Amsterdam: Elsevier. 1989.
- Berg AT1, Loddenkemper T, Baca CB. Diagnostic delays in children with early onset epilepsy: impact, reasons, and opportunities to improve care. *Epilepsia*. 2014 Jan;55(1):123-32.
- Bernal-Rusiel, J.L. et al., 2012. ACCEPTED MANUSCRIPT. *NeuroImage*, pp.1–48.
- Besseling, R.M.H. et al., 2013. *NeuroImage: Clinical*. YNICAL, 2(C), pp.239–246.
- Binder JR1, Liebenthal E, Possing ET, Medler DA, Ward BD. Neural correlates of sensory and decision processes in auditory object identification. *Nature Neuroscience*, 7, 295 – 301. 2004
- Binder JR1, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Houghton VM. Determination of language dominance using functional MRI: A comparison with the Wada test. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):978-84.

- Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Benign Epilepsy of Children with Centrotemporal EEG Foci. Prevalence and follow-up study of 40 patients. *Epilepsia*. 1972 Sep;13(5):609-19.
- Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Benign epilepsy with centrotemporal foci: prevalence and follow-up study of 40 patients. *Epilepsia*. 1972 Sep;13(5):609-19.
- BOUMA, P. A. D.; BOVENKERK, A. C.; WESTENDORP, R. G. J.; BROUWER, O. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology*; 48: 430- 433,1997
- BROWNE TR, PENRY JK, ROGER J, PORTER J, DREIFUSS FE. Responsiveness before, during and after spike-wave paroxysms. *Neurology*; 24: 659-665, 1974
- Bullmore E1, Long C, Suckling J, Fadili J, Calvert G, Zelaya F, Carpenter TA, Brammer M. Colored noise and computational inference in neurophysiological (fMRI) time series analysis: resampling methods in time and wavelet domains. *Hum Brain Mapp*. 2001 Feb;12(2):61-78.
- CAMBRAIA, SV. *Teste de Atenção Concentrada* (3 ed). São Paulo: Vetor, 2003
- CAVAZZUTTI GB, CAPELLA L, NALIN A. Longitudinal study of epileptiform patterns in normal children. *Epilepsia*,; 21:43, 1980
- Chan CH1, Briellmann RS, Pell GS, Scheffer IE, Abbott DF, Jackson GD. Thalamic atrophy in childhood absence epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Feb;47(2):399-405.
- COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*; 30: 389-399, 1989.
- Crone ea, Poldrack ra, Durston s. Challenges and Methods in Developmental Neuroimaging. *Human Brain Mapping* 31:835–837, 2010

- Croona C, Kihlgren, M, Lundberg S, Eeg-Olofsson E, Eeg-Olofsson KE. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Developmental Medicine & Child Neurology*. Vol41, Issue 12, 813–818, 1999.
- DE ARAUJO D., B; ARAUJO D.; ROSSET, S., E.; WICHER-ANA, L., BAFFA, O., SAKAMOTO, A.; SANTOS, A., C. fMRI in Epilepsy and Recent Advances in Spatial Memory Mapping. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 9(4), 213-219, 2003.
- Descombes X1, Kruggel F, von Cramon DY. Spatio-temporal fMRI analysis using Markov random fields. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998 Dec;17(6):1028-39.
- Diedrichsen j and Shadmehr r. Detecting and adjusting for artifacts in fMRI time series data. *NeuroImage* 27, 624 – 634, 2005.
- Freilich ER & Gaillard WD. Utility of Functional MRI in Pediatric Neurology. *Curr Neurol Neurosci Rep* 10:40–46, 2010
- Friston KJ1, Zarahn E, Josephs O, Henson RN, Dale AM. Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*. 1999 Nov;10(5):607-19.
- FRISTON, K., J.; HOLMES, A., P., WORSLEY, K., J.; POLINE, J., P.; FRITH, C., D., FRACKOWIAK, R., S., J. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Human Brain Mapping*, 2: 189-210, 1995.
- GRONDIN R, CHUANG S, OTSUBO H, HOLOWKA S, SNEAD III OC, RAYBAUD C AND RUTKA JT. The role of magnetoencephalography in pediatric epilepsy surgery. *Child's Nervous System* .Vol 22, Number 8, 779-785, 2006
- GUBERMAN, A., H.; BRUNI, J. Essentials of clinical epilepsy. United States of America: Butterworth-Heinemenn; 1999.
- GUERREIRO, C.; GUERREIRO, M.,M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. Considerações gerais. In:GUERREIRO C.; GUERREIRO M., M.; CENDES

- F.; LOPES-CENDES, I.; Epilepsia. São Paulo: Lemos Editorial;. p. 01-10, 2010.
- GUILHOTO LMFF, Machado LR, MANREZA MLG, DIAMENT. Espícula-onda contínua durante o sono. Aspectos clínicos e eletroencefalográficos. Arq Neuropsiquiatria; 55: 762-770, 1997.
- GUILHOTO LMFF, MANREZA MLG, YACUBIAN EM. Syndromic classification of patients with typical absence seizures. Arquivos de Neuropsiquiatria ; 61:580-587, 2003.
- GUILHOTO LMFF, MORRELL F. Electrophysiological differences between Landau-Kleffner syndrome and other conditions showing the CSWS electrical pattern. Epilepsia ; 35(Suppl. 8):126, 1994.
- GUILHOTO LMFF. Aspectos clínicos e eletroencefalográficos de crises de ausência típica. São Paulo 1999. Tese (Doutoramento). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- GUILHOTO LMFF. Síndrome de Landau-Kleffner. Aspectos clínicos e eletroencefalográficos. São Paulo, Dissertação (Mestrado) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1996.
- Heijbel J, Bloom S, Bergfors PG. Benign epilepsy of children with centrottemporal EEG foci: a study of incidence rate in outpatient care. Epilepsia ; 16:657-664, 1975.
- HOLMES GL, WONG PKH. Topographical analysis of the centrottemporal discharges in benign epilepsy rolândica of childhood. Epilepsia ; 25:705-711, 1984
- Jenkinson M1, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. Fsl. Neuroimage. 2012 Aug 15;62(2):782-90
- Jones, J.E. et al., 2010. Epilepsy & Behavior. Epilepsy & Behavior, 18(3), pp.211–217.
- Killory bd, Bai x, Negishi m, veja c, Spann mn, Vestal m, , Guo j, Berman r, Danielson n, Trejo j, Shisler,d Impaired attention and network connectivity in

- childhood absence epilepsy. *Neuroscience Letters*. Vol 458, Issue 3, 24; 97–101, 2009.
- KRIKORIAN R, BARTOK J & GAY N. Tower of London procedure: A standard method and developmental data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. Vol 16, Issue 6, pages 840-850. 1994
- Kwan p and Brodie MJ, Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 357, pp216–222, 2001.
- LERMAN, P. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECT). In: Engel Jr J, Pedley TA, ed. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 2307-14
- LIÉGEOIS F, CROSS JH, DPHIL DGG, CONNELLY A. Role of fMRI in the decision-making process: Epilepsy surgery for children. *Journal of Magnetic Resonance Imaging - Special Issue: Clinical Potential of Brain Mapping Using MRI*. Volume 23, Issue 6, pages 933–940, 2006
- Lilliefors WS, On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. *Journal of the American Statistical Association*. Vol. 62, No. 318, Jun., 1967
- Logothetis NK1, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*. 2001 Jul 12;412(6843):150-7.
- McGill ml, Devinsky ao, Kelly ca, Milham m, Xavier bf, Brian cb, Quinn t, DuBois j, Young jr, Carlson c, French j, Kuzniecky r, Halgren e, Thesen t,. Default mode network abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior* (in press) 2012.
- MENN L, STOEL-GAMMON C. Phonological development: learning sounds and sound patterns. In: *The development of language Phonological development: learning sounds and sound patterns*. Gleason JB, ed.. 3. ed. New York, Macmillan Publishing Company, 1993. Cap 3, p. 65-113
- mikeg, 2007. *Resting-State Functional Connectivity MRI: Principles and Clinical Applications in Dementia*. pp.1–42.

- MIRSKY AF, DUNCAN CC, MYSLOBODSKY MS. Petit Mal Epilepsy: a review and integration of recent information. *J Clin Neurophysiol*; 3: 179-208, 1986
- MIRSKY AF, VAN BUREN JM. On the nature of the “absence” in centrencephalic epilepsy: a study of some behavioral, electroencephalographic and autonomic factors. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 18:334-348, 1965.
- MIZIARA CSMG. Avaliação das funções cognitivas em epilepsia focal benigna da infância com descargas centrotemporais. São Paulo 2003. Tese (doutorado). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
- NELSON, K. Structure and Strategy in learning to talk. Monographs of the society for research in child development. Serial n149, vol 38, 1973
- OGAWA, S.; TANK, D., W.; MENON, R.; ELLERMANN, J., M.; KIM, S., G.; MERKLE, H. ; UGURBIL, K .Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89(13): 5951-5955, 1992.
- Oldfield RC, The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory, *Neuropsychologia* 9 pp. 97–113, 1971
- Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy. I. Concept and incidence. *Acta Pediatr Scand*; 77: 860-866, 1988
- PAULING, I.; CORYELL, C., D. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin, and carbomonoxyhemoglobin. IN: NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. Proceedings. USA. v. 22, p. 210-216, 1936
- Pliszka SR1, Liotti M, Woldorff MG.. Inhibitory control in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: event-related potentials identify the processing component and timing of an impaired right-frontal response-inhibition mechanism. *Biol Psychiatry*. 2000 Aug 1;48(3):238-46.
- Poldrack, R.A. et al., 2008. Guidelines for reporting an fMRI study. *NeuroImage*, 40(2), pp.409–414.

- Raichle, ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powerst WJ, usnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proceedings of the national academy of sciences*. 16; 676-682, 2001.
- REGARD M, STRAUSS E, and KNAPP P. Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills: Volume 55, Issue , pp. 839-844*. 1982
- REITAN RM & WOLFSON D. The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. Neuropsychology Press, Tucson, Arizona 1985
- Rubia k, Overmeyer s, Taylor e, Brammer m,. Williams S C.R., Simmons ,Bullmore et. Hypofrontality in Attention Deficit Hyperactivity DisorderDuring Higher-Order Motor Control:A Study With Functional MRI..*Am J Psychiatry* 156:6, 1999.
- SABSEVITZ DS, SWANSON SJ, HAMMEKE TA, SAPANAKI MV, POSSING ET, MORRIS III GL, MUELLERWM, BINDER JR. Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology* June 10, vol. 60 no. 11 1788-1792, 2003
- Sander JWAS. The epidemiology and prognosis of typical absence seizures. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP (eds). *Typical Absences and Related Epileptic Syndromes*. London: Churchill Livingstone International: pp.135-144, 1995.
- SCHWAB RS. A method of measuring consciousness in petit mal epilepsy. *J Nerv Ment Dis*; 89, 690-691, 1939
- SERLOW NR, KARBAN B et al. Tactile prepuff inhibition of startle in children with Tourett's syndrome in search of na "fMRI-friendly startle paradigm. *Biol Psychiatry*; 50:578-585, 2001.
- Simmonds dj, James a, Pekar j, Stewart abe, Mostofsky, h Meta-analysis of Go/No-go tasks demonstrating that fMRI activationassociated with response inhibition is task-dependent.. *Neuropsychologia*.Vol 46, Issue 1, 224–232, 2008.

- Smith SM¹, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S208-19.
- SMITH, S., M. Overview of fMRI analysis. Em *Functional MRI. An Introduction to Methods* (edited by Jezzard, P, Matthews, P.M., & Smith S.M.), Oxford University Press, 215-227., 2001.
- SOOD S AND CHUGANI HT. Functional neuroimaging in the preoperative evaluation of children with drug-resistant epilepsy. *Child's Nervous System* Vol 22, Number 8, 810-820, 2006
- STROOP, JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662. 1935
- SWANSON SJ & SABSEVITZ DS. Functional magnetic resonance imaging of language in epilepsy. *Neuropsychol rev* 17: 491-504, 2007.
- SZAFLARSKI JP, SCHMITHORST JV, ALTAYE M, BYARS AW, RET J, PLANTE E, HOLLAND SK. A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of language development in children 5 to 11 years old. *Annals of Neurology*. Volume 59, Issue 5, pages 796–807, 2006
- TENNEY JR, MARSHALL PC, KING JA, FERRIS CF. fMRI of Generalized Absence Status Epilepticus in conscious Marmoset Monkey reveals corticothalamic activation. *Epilepsia*; 45:1240-1247, 2004
- Thirion B¹, Pinel P, Mériaux S, Roche A, Dehaene S, Poline JB. Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage*. 2007 Mar;35(1):105-20
- THULBORN K, WATERTON JC, MATTHEWS PM, RADDA GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochimica et Biophysica Acta BBA - General Subjects* . Vol 714, Issue 2, Pages 265–270. 1982

- THULBORN, K., R. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochemistry Biophysics*, v. 714, n 2, p. 265-270, 1982.
- Van Essen, D.C. A Population-Average, Landmark- and Surface-based (PALS) atlas of human cerebral cortex. *Neuroimage*. 2005 Nov 15;28(3):635-62.
- Vannest J1, Szaflarski JP, Eaton KP, Henkel DM, Morita D, Glauser TA, Byars AW, Patel K, Holland SK. Functional magnetic resonance imaging reveals changes in language localization in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *J Child Neurol*. 2013 Apr;28(4):435-45
- Waites AB, Briellmann RS, Saling MM, Abbott DF P,. Jackson DG. Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy *Annals of Neurology*. Vol 59, Issue 2, pages 335–343, 2006
- Wang J1, Wang Z, Aguirre GK, Detre JA. To smooth or not to smooth? ROC analysis of perfusion fMRI data. *Magn Reson Imaging*. 2005 Jan;23(1):75-81.
- AMARO, E., Jr.; BARKER, G., J. Study design in fMRI: basic principles. *Brai Cognition* 60(3):220-32, 2006.
- WECHSLER, D. Wechsler Intelligence Scale for Children (3rd ed.). New York: Psychological Corporation. 1991
- WILKE; M.; HOLLAND, S., K.; MYSEOS, J., S.; SCHMITHORST, V., J.; BALL, W., S.; Functional magnetic resonance imaging in pediatrics. *Neuropediatrics*, 34(5): 225-233, 2003.
- Yerys BE, Jankowski KF, Shook D, Rosenberger LR, Barnes KA, Berl MM, Ritzl EK, VanMeter J, Vaidya CJ, Gaillard WD. The fMRI Success Rate of Children and Adolescents: Typical Development, Epilepsy, 30, 3426-3435, 2009.
- Zhang Z, Lua G, Zhong Y, Tan Q, Yang Z, Liao W, Chen Z, Shi J, Li Y. Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy Impaired attention network in temporal lobe epilepsy: A resting FMRI study. *Neuroscience Letters* Vol 458, Issue 3, 24, 97–101, 2009

Anexo A – Carta de aprovação da Cappelq

Ref.: carta datada de 06.06.08

Ao

Departamento de Radiologia

O Presidente da 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 06.08.08, tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº **251/05**, intitulado: **"Análise das funções cognitivas em epilepsia idiopática da infância através da Ressonância Magnética Funcional"**, contempla o sub-projeto intitulado **"Estudo prospectivo das funções cognitivas em epilepsia idiopática da infância através da Ressonância Magnética funcional (ClnAPCe). Centro de Imagem em Neurociências da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"**, que será tese de Doutorado da Dra. Ana Paula Valadares Robles, tendo como orientador o Prof. Dr. Edson Amaro.

CAPPesq, 06 de agosto de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
**Presidente da Comissão
de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa**

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05430 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
sol

Anexo B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M
F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

...
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD

(.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Avaliação das funções cognitivas em pacientes com epilepsia idiopática da infância através de estudos neuropsicológicos, neurofisiológicos e de neuroimagem

PESQUISADOR: Maria Luiza Manreza

CARGO/FUNÇÃO: Médica Supervisora INSCRIÇÃO CONSELHO
REGIONAL Nº: 17097

UNIDADE DO HCFMUSP: Neurologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO X RISCO
MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 5 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1.justificativa e os objetivos da pesquisa

Crianças com frequência apresentam epilepsias benignas ou seja(m) que não causam problemas a não ser as crises epiléticas. No entanto, muitas destas crianças têm dificuldade escolar. Acredita-se que estas dificuldades sejam devidas a alguma alteração do cérebro, alteração esta de nascença e que ocorre junto com a epilepsia. O objetivo deste estudo é tentar descobrir qual o local do cérebro que não está funcionando corretamente para que se possa auxiliar estas crianças. Também é preciso avaliar crianças sem epilepsia com a mesma idade, sexo e grau de escolaridade, para que possamos comparar os resultados; este grupo de crianças fará parte do que chamamos de grupo controle, e fará os mesmos exames que as crianças com epilepsia.

2.procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

- Inicialmente será necessário que se afaste outros problemas que podem dificultar as atividades escolares e para isso a criança será submetida a exames de vista e da audição. Na avaliação de audição está incluída a avaliação de atenção auditiva, por meio da realização do exame de processamento auditivo central. Esta avaliação é feita em cabine acústica e a criança será solicitada para repetir palavras conforme o determinado pela fonoaudióloga. Também serão aplicados testes psicológicos, isto é, a criança será avaliada por psicóloga. A criança fará vídeo-EEG, que um exame de eletro da cabeça que será filmado, com duração aproximada de 1 hora. Em outro momento, será realizado exame de ressonância magnética de crânio, Durante a ressonância serão aplicados testes bastante simples. Os testes são simples e a criança terá que escolher entre figuras que serão mostradas em uma tela. O vídeo-eletrencefalograma é um exame muito útil que determina se a criança tem descargas epiléticas e consiste na colocação de alguns fios no couro cabeludo e que mostram a atividade elétrica do cérebro. Estes fios são colocados superficialmente e não causam dor ou choques.

A ressonância magnética é um grande imã, dentro deste aparelho existe um túnel, e algumas pessoas não se sentem bem dentro dele. O ruído (barulho) do aparelho é alto, mas haverá um protetor de ouvido para diminuir o seu desconforto. Não existe injeção de qualquer substância na veia e não existe radiação que possa prejudicá-lo. A criança precisará ficar imóvel durante o tempo de exame e verá numa tela letras e ouvirá o som do aparelho de ressonância magnética intercalado com o sons em estudo – e deverá apertar botões de acordo com algumas regras, parecido com um jogo. Ficará deitado e terá um microfone para se comunicar caso queira. A criança poderá desistir do exame em qualquer momento, bastando solicitar ao médico que o estará acompanhando.

O PET é um exame cerebral tem como objetivo avaliar como o cérebro consome o açúcar que nós temos circulando no sangue. Essa avaliação também ajuda os médicos neurologistas a analisar melhor a epilepsia. Para realizar esse exame, é necessária a injeção na veia de uma medicação parecida com o açúcar que temos circulando no sangue, sendo que essa medicação é radioativa. É também preciso que o paciente esteja em jejum de 8 horas. O paciente recebe a injeção da medicação na veia e permanece deitado em repouso numa sala sem muita luz ou barulho por aproximadamente uma hora e depois ele é levado à sala de exame, ficando também deitado num equipamento parecido com a tomografia. É preciso uma colaboração do paciente para não mexer a cabeça durante o exame, que dura uns 15 minutos. Apesar da medicação ser radioativa, ela é segura e não causa malefícios para o paciente. A quantidade de radiação que o paciente recebe é pequena, e menor que a radiação de um exame de Radiografia com contraste. A ocorrência de qualquer alergia ou reação pela medicação é muito rara. É importante informar que mesmo os pacientes com diabetes podem fazer esse exame, porque mesmo a medicação sendo parecida com o açúcar, a quantidade que é aplicada no paciente é muito pequena e não piora a diabetes.

3. desconfortos e riscos esperados

O desconforto é o do tempo em que a criança terá que ficar nos aparelhos de vídeo-eletrencefalograma e de ressonância respondendo aos testes. Mas sempre que a criança desmonstrar cansaço estes exames poderão ser interrompidos.

4. benefícios que poderão ser obtidos

Espera-se que com estes exames possamos determinar com mais precisão o problema da criança de modo a orientar de modo completo o tratamento ou seja das suas dificuldades escolares.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Estas avaliações são muito específicas não existindo alternativas no mesmo nível.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. Os pacientes sempre que quiserem poderão conversar com os profissionais envolvidos no estudo.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

A participação no estudo é livre e o paciente poderá sair a qualquer momento continuando a ser atendido pelo grupo epilepsia do Hospital

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

A identidade dos participantes não será divulgada. Caso isto seja importante so será feito com o consentimento do paciente ou seus responsáveis.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Em caso da ocorrência de eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa os participantes do estudo terão atendimento em qualquer das Unidades do Complexo do Hospital das Clínicas da FMUSP

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, 02 de ABRIL de 2005.

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

Anexo C - Inventário de Edimburgo

Nome _____ Idade ____ anos

Você já teve alguma tendência a ser canhoto? _____

Existe algum canhoto na sua família? _____

Indicar a preferência manual nas atividades abaixo. Assinale ++ na coluna apropriada quando a preferência for tão forte que você nunca use a outra mão. Assinale ++ e + nas colunas apropriadas quando preferir usar uma das mãos mas de vez em quando também usar a outra. Assinale ++ nas duas colunas quando usar indistintamente qualquer uma das mãos.

Arial	Direita	Esquerda
Escrever		
Desenhar		
Jogar uma pedra		
Usar uma tesoura		
Usar um pente		
Usar uma escova de dentes		
Usar uma faca (sem o uso do garfo)		
Usar uma colher		
Usar um martelo		
Usar uma chave de fendas		
Usar uma raquete de ping-pong		
Usar uma faca (com o garfo)		
Usar uma vassoura (mão superior)		
Usar um rodo (mão superior)		
Acender um fósforo		
Abrir um vidro com tampa (mão que segura a tampa)		
Distribuir cartas		
Enfiar a linha na agulha (mão que segura a linha)		
Total		

Quociente de Lateralidade $[(D-E)/(D+E)]$ _____

Dominância Pedal (chutar uma bola) _____

Dominância Visual _____ Apontando _____ Fotografando _____

Acuidade Visual OE _____ OD _____ OE+OD _____

Visão de Cores _____

Duração do Sono _____ Horário Preferido para Acordar _____

Data da Última Menstruação _____ Regularidade do Ciclo _____

Medicamentos em Uso _____

Hábito de Brincar com Jogos Eletrônicos _____

Observações _____

Anexo D – FAPESP King's College Cooperation Agreement

FAPESP - King's College Cooperation Agreement

Project: "Bridging the gap between statistics, machine learning and clinical practice: an interdisciplinary collaborative study on human brain mapping"

FAPESP ID: 2010/51473-8

Principal Investigators:

João Ricardo Sato

*Universidade Federal do ABC, Santo André, São Paulo -
joao.sato@ufabc.edu.br*

Michael John Brammer

*Institute of Psychiatry, King's College London, United Kingdom -
Mick.Brammer@iop.kcl.ac.uk*

Collaborators:

Ana Paula Valadares (School of Medicine, University of São Paulo)

Andre Marquand (Institute of Psychiatry, King's College London)

*Carlos Eduard Thomaz (Department of Electric Engineering, Centro
Universitário da FEI)*

Edson Amaro Júnior (School of Medicine, University of São Paulo)

Geraldo Bussato (School of Medicine, University of São Paulo)

*Janaina Mourao Miranda (Centre for Computational Statistics and Machine
Learning, UCL/ Institute of Psychiatry, King's College London)*

*Jane Maryam Rondina (Centre for Computational Statistics and Machine
Learning, UCL/ Institute of Psychiatry, King's College London)*

DURATION: 09/01/2010 to 04/30/2012

PERIOD OF THIS REPORT: 09/01/2010 to 01/08/2011

Associated to the project (FAPESP 2010/01394-4)

Abstract from Proposal

A major recent technical innovation for mapping the structure and function of the human brain has been the ability to acquire magnetic resonance images (fMRI) with high spatial resolution. MRI images represent a very large amount of information and effective use of these data has become critical for comprehension of cognitive processes and diseases and for clinical application of MRI.

A central process in clinical application of MRI is the ability to differentiate between patterns of response between populations (patients/controls) or mental states and to investigate connections between brain regions. This characterization can be made efficiently using Pattern Recognition and brain connectivity methods explored in FAPESP project number 2010/1394-4, with which the current project is associated. The aim of these methods is the prediction of subject group (e.g. patient/control) and mental states. This approach, sometimes called brain decoding, is proving useful in many clinical applications. The fMRI and MRI datasets to be analyzed in this project are from patients with epilepsy (FAPESP-CINAPCE Project).

The proposed research project has a strong multidisciplinary profile and involves groups in Kings College London and Sao Paulo. Each of the research groups involved in this proposal is multidisciplinary and has done pioneering work in the area of human brain mapping and Neuroimaging. In addition, Prof. Michael John Brammer, the team leader from King's College

London, is an associated researcher of the FAPESP project 2010/1394-4. The cooperation, interaction and teamwork between researchers from both São Paulo state and King's College that is crucial to guarantee the quality and high impact of this research has been shown to work well in past research projects.

1. RESEARCH AND COOPERATION MAIN ACTIVITIES

The main aim of this project is to maintain the collaborations between British researchers from King's College London and Brazilian researchers supported by FAPESP. The local teams led by the principal investigators Prof. Michael John Brammer and João Ricardo Sato are pioneers groups in development and applications of pattern recognition and machine learning methods to Neuroimaging datasets. The main focus of this joint research is the clinical applications of these computational and statistical approaches to magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI of the human brain.

In the first mission occurred from January 18th to 28th, 2011, the Brazilian researchers João Ricardo Sato (Universidade Federal do ABC, Brazil) and Carlos Eduardo Thomaz (Centro Universitário da FEI) visited the Centre for Neuroimaging Sciences, Institute of Psychiatry at King's College London. In accordance with the approved proposal, the main objectives of this first mission were:

- *Data analysis of fMRI data of patients with epilepsy, provided by the collaborator Prof. Edson Amaro Junior (Institute of Radiology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo);*
- *Data analysis of structural MRI data from Alzheimer disease and Mild Cognitive Impairment of patients;*
- *Training on PROBID toolbox developed by British group;*
- *Establishment of new collaborations with other clinical researchers from the Institute of Psychiatry, King's College London;*

1.a - Main Activities

João Ricardo Sato and Carlos Eduardo Thomaz left Brazil on January 17th and arrived at King's College London on January 18th, 2011. In this same day, they started the scientific activities by participating in the “Journal Club Discussions” of the Machine Learning and Neuroimaging Group of King's College, leaded by Prof. Michael John Brammer. In this discussion, Cedric Ginestet, a post-doc student of Prof. Brammer, organized a discussion about the paper “Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities” from JJ Hopfield, PNAS. The main cooperation activities of the following days are described below:

1.b - Machine Learning and Neuroimaging Workshop at King's

One of the main important activities in this first mission was the organization of the Machine Learning in Neuroimaging Workshop on January 25th, 2011, at the Centre for Neuroimaging Sciences, Institute of Psychiatry, King's College London. The aim of this workshop was the discussion of recent topics in pattern recognition methods and its applications to Neuroimaging data. Carlos Thomaz and João Sato were speakers in this workshop, which was based on the following program:

- 10:00 -12:00 Overview (and criticism) of fMRI analysis using GLM. Prof. Mick Brammer (King's College London, UK).
- 13:30-14:30 Machine Learning classifiers and fMRI. Prof. Janaina Mourão Miranda(Univ. College London, UK).
- 14:30- 15:30 Sparse Multinomial Logistic Regression. Andre Marquand (King's College London, UK).
- 15:30 – 16:30 Connectivity inferences in fMRI and Machine Learning. Prof. João R. Sato (Univ. Federal do ABC, Brazil)
- 16:30 – 17:30 Weighted Principal Component Analysis. Prof. Carlos E. Thomaz. (Centro Univ. FEI, Brazil)

1.c - Connectivity Toolbox Tutorial

- .1. João R. Sato (Univ. Federal do ABC, Brazil) has developed a connectivity toolbox for the analysis of fMRI data based on Granger Causality Methods. On January 26th, 2011, João Sato presented a tutorial of two hours about the usage of this toolbox, at the Centre for Neuroimaging Sciences, King's College London.

1.d - Open Seminar at the Institute of Psychiatry

*In order to increase the impact of the research developed at Brazil, João Ricardo Sato (Univ. Federal do ABC, Brazil) was invited as a speaker to the Seminars in Neuroimaging, open to all researchers at the Institute of Psychiatry of King's College London. The talk was presented at Seminar Room 3 of the main building at January 28th, 2011 at 10 AM. **Title:** "Multivoxel Pattern Analysis and Cognitive Processing". **Abstract:** During the last five years, Pattern Recognition methods have become attractive tools for the analysis of neuroimaging data. The main advantage of these methods compared to conventional General Linear Model is that the data can be viewed from a multivariate perspective, i.e., the information of all voxels is integrated in a joint analysis. In this talk, fundamental concepts and some pattern recognition methods will be introduced, and illustrated in neuroimaging applications.*

1.e - Training in PROBID Toolbox

One of the main aim of this first mission of Brazilians in UK was the training on the PROBID Toolbox (www.brainmap.co.uk). PROBID (Pattern Recognition of Brain Image Data) is a free package for MATLAB (www.mathworks.com) for neuroimaging processing using machine learning approaches. This toolbox is suitable to the analysis of structural MRI and fMRI datasets, focusing on predictions of mental states (brain decoding using fMRI) or groups of subjects (ex: patients vs controls). Support Vector Machines (SVM) and Gaussian Processes Classifier (GPC) are pattern recognition methods implemented in the package. Although the toolbox has a Graphical User Interface (GUI), some routines are still called using command line instructions.

During the first days of the mission, Carlos Thomaz and João Sato were trained on PROBID, with intensive support from Jane Marian Rondina and Andre Marquand, both researchers from Prof. Brammer team. The training was carried out using tutorial datasets and code examples.

1.f - Analysis of Epilepsy data

João Ricardo Sato, in cooperation with Edson Amaro Jr and Paula Valadares (Institute of Radiology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo), brought to King's College an fMRI datasets from 11 patients suffering from Rolandic Epilepsy, performing an attentional task inside the scanner (FAPESP Special Project – CINAPCE). The subjects were scanned in two fMRI sessions. Both sessions consisted of an AB periodic block-design with 15 volumes at each block. The total number of volumes acquired was 135. The fMRI data is based on EPI volumes, 3x3x3mm matrix, 80x80x43 voxels, from a Philips 3T Achieva System.

The activation condition in both sessions was an attentional task. The main difference between the two sessions is that in the first, all task-blocks have the same level of difficulty (1), while in the second session, the level of difficulty increased at each task-block (1,2,3,4). The main of this study was to evaluate the accuracy of brain decoding (baseline vs attentional task) and the identification of brain regions containing most discriminative information.

PROBID toolbox (<http://www.brainmap.co.uk/>) was used to analyze the data. The images were preprocessed by motion correction, temporal filtering (100s cut-off) spatial smoothing and normalization to MN152 template. Four pattern recognition analyses were carried out: 1) Same level of Difficulty - Support Vector Machines; 2) Same level of Difficulty - Gaussian Processes Classification; 3) Increasing levels of Difficulty - Support Vector Machines; 4) Increasing levels of Difficulty - Gaussian Processes Classification. The main result of these analyses were: 1) The classification rates were relatively low in the four analyses (up 50% but below 70%); 2) Gaussian Processes has shown higher accuracy than SVM; 3) Although the classification rates were not high, some regions highlighted as containing discriminative information are plausible considering the attentional tasks; 4)

The accuracy in the second session (increasing levels of difficulty) were greater than in the first. This can be explained by the fact that the task in this session was more demanding than in the first. This is an important result, since it highlights that the classifiers have a better performance if the difference between the mental states (baseline vs attentional task) is increased; Figure 1 depicting the SVM projections (of each EPI volume) over the discriminative hyperplane and the Gaussian Processes probabilities are shown below. The cross-validation accuracy rates and classification boundary are also described.

Figure 1: SVM (left) and Gaussian Processes Prob (right). (TP: true positive Rate, TN: true negative rate)

Figure 2 below point out the regions in the brain containing the most discriminative information (activity measured by the BOLD signal) to predict whether the subject was doing a baseline or attentional task:

Figure 2: SVM (top, $|w| > 12$, cluster-size ≥ 10 voxels) and GPC (bottom, $|w| > 10$, cluster-size ≥ 10 voxels) coefficients map highlighting the voxels containing discriminative information between conditions.

It is important to mention that both maps (SVM and GPC) highlighted the involvement of frontal cortex, which is extensively described in literature as related to executive function. On the other hand, SVM maps also shown that bilateral Insula also contain relevant information to discriminate the two tasks. Future works on this data using PROBID refer to the analysis of groups comparisons between controls and epileptic patients, and between different groups of patients (e.g. rolandic epilepsy vs absence epilepsy).

1.g - Analysis of Alzheimer data

We have used the PROBID toolbox to not only automatically classify between patients with Alzheimer's disease (AD) or mild cognitive impairment (MCI) and elderly (and healthy) controls, but also predict MCI who might (or might not) convert to AD within 24 months based on T1-weighted MR structural images only. All the experiments have been carried out using images acquired at 1.5T of 537 subjects from the ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) database distributed equally in all the 3 groups of

interest, that is, 179 subjects of AD, 179 subjects of MCI and 179 subjects of controls.

Firstly, the MR images were spatially normalized to the standard SPM T1-MRI template, based on 152 health subjects from the Montreal Neurological Institute (MNI), using as matching criterion the residual sum of squared differences. Such spatial normalization step was restricted to linear 12-parameter affine transformations, in order to minimize deformations of the original images. Spatially normalized images were then segmented into gray matter, white matter and CSF compartments, using a modified mixture model cluster analysis technique. This technique used the MNI prior probability maps provided in the SPM package overlaid onto the images in order to classify voxels in terms of their probability of belonging to a particular tissue class, that is, gray matter, white matter or CSF. The segmentation method also included: an automated brain extraction procedure to remove non-brain tissue and an algorithm to correct for image intensity non-uniformity caused by different positions of the subjects' heads when acquiring the corresponding MR images. The segmented images were then smoothed with an isotropic Gaussian kernel (8 mm FWHM) and averaged to provide the gray, white matter and CSF templates in stereo-tactic space. In all the experiments, we have used only the gray matter segmented images.

In order to perform the classification analysis on the MR images, we have used the training sets selected on a leave-one-subject-out criterion and their respective labels to construct the SVM linear classifiers corresponding to the following separation tasks: AD versus controls and MCI versus controls. The SVM classifiers have reached for the AD versus controls experiments 87.22% of sensitivity and 85% of specificity, and for the MCI versus controls 73.74% of sensitivity and 69.83% of specificity. Since in all experiments we have limited ourselves to two-group classification problems, there is only one discriminant hyperplane per separation task. In order to evaluate the SVM separating method on the problem of predicting the MCI conversion to AD, we have carried out some further experiments by selecting two subsets of spatially normalized and segmented follow-up MR structural

images composed of 30 subjects with AD and 30 subjects with MCI randomly chosen from the original training sets. We can interpret It is possible to conclude that, with the exception of one subject, all the other subjects have stabilized or evolved to more serious (or more negative) AD conditions according to their gray matter MR images only analyzed in 6 and 24 months after the screening. However, a distinct behavior can be observed on the follow-ups of the 30 MCI subjects, since some subjects seem to have incorporated the AD discriminant information captured by the SVM optimal hyperplane and consequently have converted to AD within 24 months, according to their gray matter MR image analyses, but others have not. To assess the MCI who have (or have not) clinically converted to AD within this period of time, we have compared the optimal hyperplane predictions with the clinical diagnoses provided by the ADNI metadata information. The overall accuracy of the method has been 76.67%, where it has predicted correctly 87.5% of the MCI converters in at least 6 months in advance (in some cases this prediction has been anticipated in more than 24 months time) and 64.29% of the MCI non-converters.

1.h - Establishment of new cooperations:

This first mission of Brazilians in UK was critical to not only maintain the current cooperations with Prof. Brammers team, but also to establish new cooperations with researchers from King's College. Since both Brazilians researchers have their expertise in neuroimaging data analysis, most cooperations focus on applications of the developed methods to datasets acquired at King's. A brief description of new cooperations established:

Tamara Russel and Elena Antonova (Institute of Psychiatry): one of the main areas of research of Tamara Russel and Elena Antonova is the neural correlates of mindfulness and meditation. Structural and functional magnetic resonance images from controls and regular meditators were acquired at IOP. The methods developed in Brazil can be applied to these datasets, in order to predict whether a subject is a control or meditator, based on anatomical and functional data.

David Mataix-Cols (Institute of Psychiatry): David Mataix-Cols is one of the most prominent researchers in Obsessive Compulsive Disorder (OCD) and neuroimaging. In the last years, several functional and structural MRI datasets were acquired. A collaboration has been established regarding the analysis of these datasets. The pattern recognition approaches can be used to discriminate patients from controls and to determine the severity of OCD in patients. In addition, connectivity analyses using the approaches developed by Sato can be applied in order to improve the comprehension about the neural substrates of the disease.

Sukhi Shergill (Institute of Psychiatry): Dr Sukhi Shergill is a high profile psychiatrist with main research focused on Schizophrenia, acquiring several functional and structural neuroimaging data. A collaboration involving the connectivity approaches developed by Sato was established, with main aim on the description of information flow through the brain during a motor/sensory and decision-making fMRI experiments.

Mitul Mehta (Institute of Psychiatry): Dr. Mitul Mehta is a psychologist with expertise in attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) in neuroimaging data. FMRI datasets of subjects performing a memory task in different conditions (drugs) were acquired. The collaboration with Dr. Mehta is related to the applications of connectivity approaches and machine learning, in order to test whether is possible to predict the condition of the subjects based on the inferred connectivity profiles.

1.i - Next Activities

This international collaboration between Brazilian's and King's College researchers will continue by data sharing, development of new approaches for pattern recognition Neuroimaging and data analysis. Jointly publications both in methods or applied research are expected.

The next mission will occur in Brazil in the last week of November 2011, where British researchers from King's will participate in a workshop focusing on new topics in machine learning and training on PROBID toolbox. The consolidation of projects and papers resulting from this cooperation is also expected during this second mission.

2. DESCRIPTION OF INSTITUTIONAL SUPPORT

Both principal investigators and associated researchers acknowledge the full support received from the Institute of Psychiatry of King's College London (UK) and the Center of Mathematics, Computation and Cognition - Universidade Federal do ABC, Brazil. All demands on infrastructure and resource for academic mobility were provided by both institutions.

3. ASSOCIATED PAPERS

Mourao-Miranda J, Almeida J, Oliveira L, Hassel S, Versace A, Marquand A, **Sato JR, Brammer M**, Phillips ML. Whole brain pattern of activation for happy faces discriminates bipolar from unipolar depressed adults. Submitted to Neuroimage.

Kozasa EH, **Sato JR**, Lacerda SS, Barreiros MA, Radvany J, **Russell TA**, Sanches LG, Mello LE, Amaro E Jr (2011). Meditation training increases brain efficiency in an attention task. Accepted, Neuroimage.

Anexo E- Tabela com os mapas das ativações no paradigma ST

Tabela 1 – Localização das áreas cerebrais com resposta BOLD encontradas na análise do contraste [condição ativa > controle] na tarefa ST do grupo GER (GLM: N=23; Z<2,3; p<0,01)

Região Anatômica	X	Y	Z	Volume	Z-score
Giro Angular (E)	-33,1	-74,3	30,0	128	3,1
Giro Angular (D)	33,1	-55,2	36,0	202	3,7
Cíngulo Anterior (BIL)	0,0	20,1	45,0	14994	5,5
Cíngulo Anterior (E)	-13,1	25,1	28,0	6	2,5
Cíngulo Anterior (D)	7,0	35,1	25,0	1268	5,3
Caudado (E)	-16,1	-9,0	24,0	21	2,9
Caudado (D)	13,1	-13,1	19,0	220	3,8
Núcleo Caudado (D)	38,1	19,1	0,0	5270	5,7
Declive Cerebelar (E)	-45,2	-64,3	-31,0	5891	5,6
Declive Cerebelar (D)	37,1	-61,2	-27,0	3080	4,9
Lingual Cerebelar (E)	-1,0	-39,2	-18,0	2	2,5
Lingual Cerebelar (D)	1,0	-39,2	-18,0	8	2,7
Tonsila Cerebelar (D)	34,1	-58,2	-40,0	469	3,6
Tuber Cerebelar (E)	-42,2	-62,2	-36,0	3022	6,5
Tuber Cerebelar (D)	36,1	-61,2	-32,0	1965	4,1
Úvula Cerebelar (E)	-35,1	-72,3	-34,0	766	5,2
Úvula Cerebelar (D)	34,1	-63,2	-32,0	251	3,7
Clastrum (E)	-27,1	13,1	-6,0	272	3,8
Clastrum (D)	30,1	20,1	0,0	328	5,2
Culmen (E)	-41,2	-53,2	-37,0	2057	5,1
Culmen (D)	36,1	-60,2	-32,0	2162	4,0
Giro Fusiforme (E)	-35,1	-50,2	-20,0	1645	4,3
Giro Fusiforme (D)	41,2	-58,2	-25,0	666	3,8
Giro Frontal Inferior (E)	-34,1	25,1	0,0	6173	5,8
Giro Frontal Inferior (D)	33,1	25,1	7,0	9928	6,1
Giro Occipital Inferior (E)	-36,1	-83,3	-22,0	695	3,5
Giro Occipital Inferior (D)	38,1	-81,3	-9,0	950	4,2
Lóbulo Parietal Inferior (E)	-36,1	-50,2	48,0	6333	4,3
Lóbulo Parietal Inferior (D)	35,1	-53,2	43,0	8158	5,5
Giro temporal Inferior (E)	-49,2	-69,3	-7,0	650	3,7
Giro temporal Inferior (D)	46,2	-71,3	-3,0	65	2,6
Ínsula (E)	-33,1	21,1	5,0	2849	5,7
Ínsula (D)	38,1	17,1	1,0	3216	6,1
Núcleo Lentiforme (E)	-11,0	0,0	-7,0	993	3,5
Núcleo Lentiforme (D)	16,1	3,0	-3,0	2457	4,9
Giro Lingual (D)	34,1	-72,3	-12,0	20	2,8
Giro Frontal Medial (E)	-1,0	21,1	47,0	2180	5,2
Giro Frontal Medial (D)	2,0	20,1	47,0	4970	5,7

Giro Frontal Médio (E)	-31,1	51,2	16,0	9932	4,6
Giro Frontal Médio (D)	38,1	29,1	34,0	23995	5,4
Giro Occipital Médio (E)	-48,2	-72,3	-11,0	1566	4,6
Giro Occipital Médio (D)	45,2	-67,3	-13,0	618	3,7
Giro Temporal Médio (E)	-50,2	-64,3	-4,0	189	3,1
Giro Temporal Médio (D)	35,1	-72,3	28,0	6	2,4
Giro Pós-central (E)	-50,2	-36,1	49,0	136	3,2
Giro Pós-central (D)	56,2	-40,2	49,0	9	2,7
Cíngulo Posterior (E)	-6,0	-32,1	24,0	153	3,1
Cíngulo Posterior (D)	3,0	-29,1	21,0	5	2,7
Giro Pré-central (E)	-41,2	18,1	9,0	2862	4,9
Giro Pré-central (D)	41,2	16,1	7,0	2136	4,8
Precuneus (E)	-13,1	-70,3	42,0	2179	3,4
Precuneus (D)	24,1	-59,2	49,0	5605	5,6
Pirâmide (E)	-27,1	-59,2	-38,0	432	3,6
Pirâmide (D)	34,1	-66,3	-42,0	118	3,4
Giro Frontal Superior (E)	-30,1	50,2	17,0	3405	4,7
Giro Frontal Superior (D)	38,1	34,1	33,0	11326	4,9
Giro Occipital Superior (E)	-33,1	-75,3	28,0	11	2,9
Lóbulo Parietal Superior (E)	-34,1	-67,3	53,0	3382	3,8
Lóbulo Parietal Superior (D)	25,1	-60,2	48,0	3277	5,4
Giro Temporal Superior (E)	-43,2	12,0	-4,0	86	3,9
Giro Temporal Superior (D)	47,2	14,1	-4,0	294	4,3
Giro Supramarginal (E)	-41,2	-43,2	38,0	406	3,2
Giro Supramarginal (D)	35,1	-52,2	38,0	1882	4,3
Tálamo (E)	-33,1	24,1	0,0	3695	5,7
Tálamo (D)	13,1	-14,1	16,0	3570	4,4

Região anatômica: localização do voxel com maior valor β da análise GLM (*local máxima*); X,Y e Z: coordenadas espaciais do sistema de Talairach, registradas no padrão MNI-152; Volume em mm³; Z-score: resultado da estatística do *cluster*

Anexo F- Tabela com os mapas das ativações no paradigma Stop Task

Tabela 2 – Localização das áreas cerebrais com resposta BOLD encontradas na análise do contraste [condição ativa > controle] na tarefa ST do grupo GEA (GLM: N=20; Z<2,3; p<0,01)

Região Anatômica	X	Y	Z	Volume	Z-score
Giro Angular (E)	-30.8	-53.8	35.7	21	2.5
Giro Angular (D)	32.8	-51.8	35.6	40	3.6
Cíngulo Anterior (E)	-6.0	11.8	22.4	320	3.8
Cíngulo Anterior (D)	9.9	32.2	19.6	984	4.1
Caudado (E)	-15.9	-21.6	16.7	161	3.4
Caudado (D)	15.9	-12.7	18.1	226	3.3
Cerebelar Culmen (C)	0.0	-38.2	-3.2	1	2.4
Cerebelar Culmen (E)	-38.8	-56.1	-30.0	2001	4.4
Cerebelar Cuneus (E)	-22.9	-95.6	-1.2	620	4.5
Declive Cerebelar (E)	-13.9	-83.0	-21.1	8304	4.8
Declive Cerebelar (D)	3.0	-78.0	-19.7	4034	4.3
Declive Cerebelar do Vermis (C)	0.0	-77.0	-18.9	13	3.0
Declive Cerebelar do Vermis (E)	-1.0	-77.0	-18.9	15	2.7
Declive Cerebelar do Vermis (D)	2.0	-77.0	-18.1	41	3.3
Cerebelar Pirâmide (E)	-11.9	-77.3	-25.6	1149	4.2
Cerebelar Pirâmide (D)	3.0	-78.3	-24.7	277	3.6
Tonsila Cerebelar (E)	-42.7	-57.1	-30.8	1547	5.3
Tonsila Cerebelar (D)	36.8	-48.4	-31.2	69	2.9
Tuber Cerebelar (E)	-41.7	-59.0	-29.9	2683	5.1
Tuber Cerebelar (D)	44.7	-55.0	-26.7	983	4.1
Tuber Cerebelar do Vermis (C)	0.0	-77.2	-23.1	1	2.4
Úvula Cerebelar (E)	-34.8	-73.3	-23.3	1074	4.5
Úvula Cerebelar (D)	22.9	-67.5	-23.6	237	3.3
Giro do Cíngulo (C)	0.0	-27.9	26.2	42	2.8
Giro do Cíngulo (E)	-8.0	-27.0	26.1	2461	4.5
Giro do Cíngulo (D)	6.0	-21.1	26.8	3716	5.3
Clastrum (E)	-26.8	20.5	0.8	77	3.8
Clastrum (D)	31.8	5.5	-6.1	323	4.4
Culmen (D)	34.8	-48.8	-20.3	2016	5.4
Extra-Nuclear (E)	-8.0	-27.0	25.2	3833	4.4
Extra-Nuclear (D)	5.0	-22.1	25.0	4913	5.1
Giro Fusiforme (E)	-36.8	-45.6	-15.4	2140	4.6
Giro Fusiforme (D)	34.8	-44.8	-18.8	264	4.5
Giro Frontal Inferior (L)	-36.8	23.0	10.8	6168	5.1
Giro Frontal Inferior (R)	33.8	22.7	5.3	6615	4.8
Giro Frontal Inferior/(E)	-35.8	24.9	9.8	5245	4.8
Giro Frontal Inferior (D)	31.8	41.4	9.0	9286	5.0
Giro Occipital Inferior (E)	-13.9	-92.0	-6.4	1123	3.9

Giro Occipital Inferior (D)	32.8	-81.6	-14.5	121	3.0
Lóbulo Parietal Inferior (E)	-30.8	-52.5	42.1	1461	3.9
Lóbulo Parietal Inferior (D)	33.8	-54.2	46.7	6920	5.8
Lóbulo Semi-lunar Inferior (E)	-30.8	-67.1	-35.3	200	3.3
Giro temporal Inferior (E)	-46.7	-71.3	-2.4	112	3.5
Ínsula (E)	-34.8	20.0	10.1	1762	5.1
Ínsula (D)	33.8	21.8	6.3	2584	4.8
Lateral Ventricle (E)	-13.9	-21.6	16.7	34	3.3
Lateral Ventricle (D)	8.0	-18.7	16.5	321	4.0
Núcleo Lentiforme (E)	-10.9	1.0	0.9	563	3.4
Núcleo Lentiforme (D)	13.9	-1.0	-0.8	1370	3.7
Giro Lingual (C)	0.0	-84.4	-11.0	22	3.1
Giro Lingual (E)	-13.9	-92.9	-6.4	1575	5.0
Giro Lingual (D)	1.0	-83.5	-12.7	50	3.4
Giro Frontal Medial (E)	-1.0	20.7	43.1	1690	4.0
Giro Frontal Medial (D)	5.0	27.2	37.3	3484	4.5
Mesencéfalo	1.0	-24.8	-8.0	20941	4.8
Giro Frontal Médio (E)	-34.8	26.6	25.4	3242	3.9
Giro Frontal Médio (D)	31.8	41.4	9.9	15846	5.2
Giro Occipital Médio (L)	-47.7	-72.4	-4.0	1515	4.6
Giro Occipital Médio (R)	51.7	-76.6	-11.4	1	2.5
Giro Temporal Médio (L)	-42.7	-59.5	-0.5	4	2.5
Giro Parahipocampal (L)	-16.9	-19.0	-10.0	3	2.4
Giro Parahipocampal (R)	12.9	-34.2	-1.7	6	2.5
Giro Pós-central (E)	-20.9	-57.0	68.0	3	2.4
Giro Pós-central (D)	46.7	-32.8	46.6	54	3.8
Cíngulo Posterior (E)	-6.0	-29.0	25.3	86	3.6
Cíngulo Posterior (D)	5.0	-27.0	25.2	107	4.7
Giro Pré-central (E)	-40.7	17.8	5.6	507	3.7
Giro Pré-central (D)	40.7	14.9	5.7	1559	4.0
Precuneus (E)	-13.9	-65.0	63.8	1033	4.6
Precuneus (D)	29.8	-50.3	47.5	1395	4.1
Giro Frontal Superior (L)	-2.0	16.1	47.9	1888	3.7
Giro Frontal Superior (R)	31.8	42.0	-18.0	5505	4.3
Lóbulo Parietal Superior (E)	-19.9	-62.0	65.5	3849	3.9
Lóbulo Parietal Superior (D)	33.8	-54.2	47.7	3045	5.8
Giro Temporal Superior (E)	-42.7	13.3	-7.4	145	3.4
Giro Temporal Superior (D)	40.7	13.1	-10.7	108	4.2
Giro Supramarginal (E)	-33.8	-48.8	37.3	18	2.8
Giro Supramarginal (D)	32.8	-50.9	35.5	127	3.6
Tálamo (E)	-15.9	-15.8	15.5	1706	4.4
Tálamo (D)	8.0	-18.8	14.7	2338	4.3

Região anatômica: localização do voxel com maior valor β da análise GLM (local máxima); X,Y e Z: coordenadas espaciais do sistema de Talairach, registradas no padrão MNI-152; Volume em mm³; Z-score: resultado da estatística do cluster

Anexo G- Tabela com os mapas das ativações no paradigma Stop Task

Tabela 3 - Localização das áreas cerebrais com resposta BOLD encontradas na análise do contraste condição ativa > controle na tarefa ST do grupo GC (N=)14) (GLM: $Z < 2,3$; $p < 0,01$).

Região Anatômica	X	Y	Z	Volume	Z-score
Giro Angular (E)	-32.8	-76.4	31.3	259	3.3
Giro Angular (D)	32.8	-60.6	36.0	175	3.2
Cíngulo Anterior (E)	-13.9	17.8	24.9	21	2.8
Cíngulo Anterior (D)	9.9	25.6	24.5	829	3.8
Anterior Ínsula (E)	-35.8	17.9	-1.6	463	5.0
Anterior Ínsula (D)	32.8	21.6	-2.0	1333	5.0
Cerebelar Culmen (E)	-34.8	-54.1	-29.3	1142	4.5
Cerebelar Culmen (D)	36.8	-57.8	-24.0	901	4.9
Cerebelar Cuneus (E)	-14.9	-97.6	-1.1	449	4.1
Declive Cerebelar (E)	-42.7	-67.4	-22.7	8787	4.9
Declive Cerebelar (D)	36.8	-55.5	-17.4	5715	5.4
Declive Cerebelar do Vermis (C)	0.0	-77.2	-22.3	42	3.2
Declive Cerebelar do Vermis (E)	-2.0	-77.2	-22.3	109	3.4
Declive Cerebelar do Vermis (D)	2.0	-75.2	-22.4	64	3.1
Cerebelar Nodule (C)	0.0	-57.0	-29.1	10	2.5
Cerebelar Nodule (E)	-13.9	-56.1	-29.2	224	3.2
Cerebelar Nodule (D)	13.9	-58.0	-28.2	25	2.8
Cerebelar Pirâmide (E)	-8.0	-76.3	-24.8	5159	4.8
Cerebelar Pirâmide (D)	8.9	-82.5	-32.1	2523	4.8
Cerebelar Pirâmide do Vermis (E)	-1.0	-75.4	-26.5	140	3.7
Cerebelar Pirâmide do Vermis (D)	2.0	-77.4	-27.3	123	4.1
Tonsila Cerebelar (C)	0.0	-58.1	-30.7	1	2.4
Tonsila Cerebelar (E)	-33.8	-51.3	-31.1	1381	4.0
Tonsila Cerebelar (D)	31.8	-56.1	-30.8	200	3.2
Tuber Cerebelar (E)	-41.7	-67.5	-24.4	5168	5.4
Tuber Cerebelar (D)	35.8	-61.7	-25.5	2196	4.9
Tuber Cerebelar do Vermis (C)	0.0	-76.4	-26.5	24	3.9
Tuber Cerebelar do Vermis (E)	-2.0	-68.5	-25.2	8	2.6
Tuber Cerebelar do Vermis (D)	2.0	-75.3	-24.9	35	3.5
Úvula Cerebelar (C)	0.0	-67.6	-26.1	5	2.5
Úvula Cerebelar (E)	-35.8	-66.6	-25.3	2809	4.7
Úvula Cerebelar (D)	30.8	-66.6	-24.5	1283	4.7
Úvula Cerebelar do Vermis (E)	-2.0	-59.1	-30.7	4	2.4
Giro do Cíngulo (C)	0.0	28.9	31.7	7	2.4
Giro do Cíngulo (E)	-6.0	16.7	41.5	2330	4.8
Giro do Cíngulo (D)	4.0	16.7	41.5	3372	4.8
Clastrum (E)	-27.8	17.9	-1.6	79	4.1
Clastrum (D)	29.8	18.8	-1.7	207	4.2

Cuneus (D)	31.8	-84.3	29.8	248	3.2
Giro Fusiforme (E)	-53.7	-60.3	-15.5	2125	4.7
Giro Fusiforme (D)	36.8	-53.5	-16.7	1847	5.1
Giro Frontal Inferior (E)	-36.8	17.5	-1.7	6668	5.1
Giro Frontal Inferior (D)	38.8	16.3	-5.0	9473	5.5
Giro Occipital Inferior (E)	-41.7	-69.5	-5.9	873	3.7
Giro Occipital Inferior (D)	43.7	-77.8	-15.5	177	3.0
Lóbulo Parietal Inferior (E)	-36.8	-42.8	41.6	6162	4.3
Lóbulo Parietal Inferior (D)	48.7	-45.4	46.3	9426	5.6
Lóbulo Semi-lunar Inferior (E)	-15.9	-79.7	-33.9	1497	4.4
Lóbulo Semi-lunar Inferior (D)	10.9	-81.6	-33.8	336	4.6
Giro temporal Inferior (E)	-54.7	-59.3	-15.6	738	4.4
Giro temporal Inferior (D)	65.6	-54.9	-6.6	277	3.8
Ínsula (E)	-33.8	17.7	2.8	2665	5.5
Ínsula (D)	37.8	15.4	-4.1	3608	5.2
Giro Lingual (E)	-14.9	-93.7	-3.0	566	4.0
Giro Frontal Medial (C)	0.0	10.2	47.3	24	4.3
Giro Frontal Medial (E)	-1.0	13.1	47.1	2981	5.2
Giro Frontal Medial (D)	1.0	15.0	47.1	5771	5.0
Giro Frontal Médio (E)	-24.8	9.0	62.1	9536	4.9
Giro Frontal Médio (D)	41.7	38.9	36.7	33376	5.0
Giro Occipital Médio (E)	-44.7	-66.5	-4.3	2117	4.4
Giro Occipital Médio (D)	38.8	-73.6	-9.0	357	3.3
Giro Temporal Médio (E)	-32.8	-70.7	29.2	88	2.8
Giro Temporal Médio (D)	59.6	-38.0	0.2	2147	3.8
Giro Pós-central (E)	-17.9	-55.2	66.1	356	3.3
Giro Pós-central (D)	54.7	-36.6	48.6	141	3.3
Giro Pré-central (E)	-41.7	14.1	8.5	2012	4.1
Giro Pré-central (D)	44.7	4.8	36.5	4524	4.3
Precuneus (E)	-22.9	-55.2	46.8	1807	4.0
Precuneus (D)	30.8	-61.3	41.6	5023	4.1
Giro Frontal Superior (BIL)	0.0	14.1	47.1	38362	5.1
Giro Frontal Superior (C)	0.0	13.1	48.1	113	5.0
Giro Frontal Superior (E)	-1.0	12.2	48.1	3782	5.1
Giro Frontal Superior (D)	5.0	16.1	49.8	11974	5.0
Giro Occipital Superior (E)	-31.8	-77.4	31.3	234	3.4
Giro Occipital Superior (D)	32.8	-84.3	28.9	405	3.2
Lóbulo Parietal Superior (D)	33.8	-48.3	47.4	8211	4.7
Giro Temporal Superior (E)	-48.7	9.6	-3.0	565	4.0
Giro Temporal Superior (D)	44.7	13.3	-7.4	933	4.0
Giro Supramarginal (E)	-37.8	-41.0	36.9	187	3.3
Giro Supramarginal (D)	44.7	-43.0	37.0	978	3.7

Região anatômica: localização do voxel com maior valor β da análise GLM (local máxima); X,Y e Z: coordenadas espaciais do sistema de Talairach, registradas no padrão MNI-152; Volume em mm³; Z-score: resultado da estatística do cluster

Anexo H - Tabela com os mapas das ativações nas comparações entre os grupos no paradigma ST.

Tabela 4 - Localização das áreas cerebrais com resposta BOLD encontradas na comparação entre o resultado do contraste condição ativa > controle na tarefa ST do GC (N=)14) maior que o GER (N=)23) (ANOVA: $Z < 2,3$; $p < 0,01$).

Região Anatômica	X	Y	Z	Volume	Z-score
Declive Cerebelar (D)	51.7	-65.2	-17.0	374	3.3
Giro Fusiforme (D)	51.7	-67.0	-14.4	405	3.6
Lóbulo Parietal Inferior (D)	69.6	-35.0	21.0	166	3.0
Giro temporal Inferior (D)	65.6	-57.8	-5.6	7306	5.0
Giro Frontal Médio (D)	43.7	27.6	44.6	2105	4.4
Giro Occipital Médio (D)	59.6	-68.7	-8.4	477	3.5
Giro Temporal Médio (D)	64.6	-40.1	-3.1	6230	4.4
Giro Pré-central (D)	35.8	-5.6	62.8	339	3.8
Giro Frontal Superior (E)	-1.0	28.3	59.3	188	4.0
Giro Frontal Superior (D)	35.8	26.0	52.0	1613	4.1
Giro Temporal Superior (D)	62.6	-30.9	6.1	1867	3.7

Anexo I - Tabela com os mapas das ativações nas comparações entre os grupos no paradigma ST.

Tabela 5 - Localização das áreas cerebrais com resposta BOLD encontradas na comparação entre o resultado do contraste condição ativa > controle na tarefa ST do GC (N=)14) maior que o GEA (N=)20) (ANOVA: $Z < 2,3$; $p < 0,01$).

Região Anatômica	X	Y	Z	Volume	Z-score
Lóbulo Parietal Inferior (D)	64.6	-36.7	25.7	636	3.2
Giro Frontal Médio (D)	34.8	27.2	37.3	4137	3.9
Giro Temporal Médio (D)	58.6	-38.9	1.0	3164	4.1
Giro Pós-central (D)	66.6	-28.3	19.7	42	2.6
Giro Pré-central (D)	34.8	25.3	37.4	186	3.1
Giro Frontal Superior (D)	40.7	21.1	51.4	555	2.8
Giro Temporal Superior (D)	72.6	-34.0	20.9	2636	3.2

Anexo J - Tabela com os mapas das ativações nas comparações entre os grupos no paradigma ST.

Tabela 6 - Localização das áreas cerebrais com resposta BOLD encontradas na comparação entre o resultado do contraste condição ativa > controle na tarefa ST do GEA (N=)20) maior que o GC (N=)23) (ANOVA: $Z < 2,3$; $p < 0,01$).

Região Anatômica	X	Y	Z	Volume	Z-score
Caudado (E)	-4.0	15.5	-1.6	1037	4.7
Caudado (D)	4.0	15.4	-3.3	21	2.7
Núcleo Lentiforme (E)	-15.9	5.3	-10.3	73	2.9
Giro Frontal Medial (E)	-7.0	10.9	-16.5	1691	4.8
Giro Frontal Medial (D)	2.0	5.9	-17.9	759	4.4
Giro Frontal Medial / Pólo Frontal (E)	-18.9	45.2	-3.3	160	3.3
Giro Frontal Medial / Pólo Frontal(D)	10.9	52.1	-10.1	19	3.1
Giro Medial Órbito-Frontal (E)	-11.9	33.2	-19.2	2664	3.7
Giro Frontal Médio (BIL)	0.0	54.2	-7.7	2035	4.7
Giro Frontal Médio (E)	-18.9	32.2	-18.3	432	2.9
Núcleo Accumbens (E)	-3.0	15.0	-1.4	630	4.8
Giro Parahipocampal (E)	-15.9	-0.9	-17.6	997	4.2
Giro Parahipocampal (D)	12.9	1.0	-19.3	12	2.5
Giro Reto (E)	-5.0	14.6	-19.2	431	4.7
Giro Reto (D)	3.0	20.5	-18.6	27	3.4
Giro Subgenua (E)	-4.0	16.5	-1.6	1139	4.7
Giro Subgenua (D)	1.0	33.6	-10.9	520	3.2
Giro Subcaloso (E)	-7.0	9.0	-14.7	1296	4.6
Giro Subcaloso (D)	3.0	4.1	-15.3	55	3.9
Uncus (E)	-15.9	0.1	-17.6	160	3.7
Uncus (D)	12.9	1.8	-21.9	49	3.1