KATARINA PAZ DE LYRA

**Avaliação por imagem por tensor de difusão do
corpo caloso em pacientes com epilepsia
mesial temporal e esclerose hipocampal**

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

Programa de Radiologia

Orientadora: Dra. Maria Concepción Garcia Otaduy
Coorientadora: Profa. Dra. Claudia da Costa Leite

**SÃO PAULO
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lyra, Katarina Paz de

Avaliação por imagem por tensor de difusão do corpo caloso em pacientes com epilepsia mesial temporal e esclerose hipocampal / Katarina Paz de Lyra. -- São Paulo, 2015.

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

Orientadora: Maria Concepción Garcia Otaduy.

Coorientadora: Claudia da Costa Leite.

Descritores: 1.Imagem por ressonância magnética 2.Imagem de tensor de difusão 3.Corpo caloso 4.Epilepsia do lobo temporal 5.Degeneração neural 6.Bainha de mielina

USP/FM/DBD-123/15

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais Lyra e Sonia com todo meu amor e gratidão, por uma vida dedicada às filhas, pelos princípios e pelas virtudes que moldaram meu caráter. Vocês são meu maior exemplo e minha eterna fortaleza.

À minha doce irmã Natália, pela infância dividida, cumplicidade e parceria de sempre.

Ao meu marido George, meu amado companheiro, por sua presença em minha vida, por todo o incentivo e apoio em todos os momentos desta jornada. Sem você nenhuma conquista valeria a pena.

Aos meus amados filhos Isabela e Gabriel, que enchem minha vida de amor, luz e alegrias. Minha fonte de coragem, entusiasmo e paixão pela vida.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, **Dra. Maria Concepción Garcia Otaduy**, exemplo de dedicação; pela competência com a qual me conduziu até aqui; pela paciência, apoio, incentivo e ensinamentos compartilhados, fundamentais para a conclusão desse trabalho; agradeço acima de tudo a amizade construída, o carinho e a compreensão em um momento de dificuldade.

À minha co-orientadora **Profa. Dra. Claudia da Costa Leite**, por quem tenho profunda admiração e respeito, agradeço pelas oportunidades oferecidas; pela permanente solicitude e incentivo em todas as fases deste trabalho; agradeço a amizade, o cuidado, o apoio e a confiança depositadas, que foram fundamentais para superar as “situações-limite”.

Ao **Prof. Dr. Luiz Henrique Martins Castro**, à **Dra. Rosa Maria Valerio Figueiredo**, à **Dra. Carmen Lisa Jorge** e ao **Dr. Valmir Passareli**, pela triagem, pelas avaliações clínica e eletroencefalográfica dos pacientes, bem como pelos valiosos ensinamentos clínicos.

Ao **Dr. Leandro Tavares Lucato**, pela oportunidade de compartilhar do seu conhecimento e pelas valiosas sugestões que contribuíram para o enriquecimento deste projeto.

Ao **Prof. Dr. Alexandre Valotta**, pelas importantes sugestões e críticas essenciais ao aprimoramento deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Edson Amaro Junior**, pelos ensinamentos valiosos em relação ao processamento de imagens e por toda atenção despendida.

Ao **Prof. Dr. Marcel Jackowski**, pelo auxílio inestimável no estudo da técnica de *DTI*.

Ao competente físico **Khallil Taverna Chaim**, pela elaboração dos *scripts* utilizados nesta tese e pela contribuição em várias outras etapas deste trabalho.

Aos **integrantes do LIM-44**, pela convivência e apoio mútuos. Com carinho muito especial, às amigas **Dra. Eun Joo Park, Dra. Celi Santos Andrade, Dra. Rita de Cássia Pincerato, Dra. Carolina de Medeiros Rimkus e Dra. Mariana Penteado Nucci da Silva**, por compartilharem os desafios, frustrações e as conquistas desta caminhada.

À **Dra. Bettina Martins Castro** pela paciência na convocação dos pacientes, p organização das planilhas e pelo companheirismo durante toda a etapa de coleta de dados.

Às minhas queridas amigas **Dra. Germana Titoneli dos Santos e Dra. Ula Lindoso Passos**, pelo estímulo e incentivo à idealização deste projeto e acima de tudo, pelo companheirismo e pela forte amizade.

À **Dra. Priscila Paula Pires** e à **Tatiana Soares**, pela amizade sincera, pelo suporte incondicional e pela ajuda valiosa nos mais diferentes momentos.

À **Profa. Dra. Rita Nely Vilar Furtado**, minha querida amiga, pelo apoio, conselhos e por compartilhar, ainda que informalmente, sua experiência acadêmica como docente.

Às minhas preciosas companheiras de vida, juntas desde a infância, unidas até profissionalmente, **Dra. Diane Belchior Paraíba, Dra. Kathia Regina Bezerra de Oliveira e Dra. Raquel Cavalcante de Oliveira**, pela linda caminhada compartilhada. Obrigada por estarem sempre ao meu lado.

À **Lia de Souza Neta**, pela inestimável ajuda nos trâmites administrativos da Pós-graduação.

À **FAPESP e CAPES**, pelo auxílio financeiro ao desenvolvimento deste trabalho.

Aos **biomédicos (as), pessoal da enfermagem e administrativo do Setor de Ressonância Magnética do HCFMUSP**, pelo grande auxílio na recepção e atendimento dos pacientes e voluntários com alta cordialidade.

Aos **pacientes, seus familiares e voluntários** pela disponibilidade, paciência e compreensão, fundamentais para a realização deste projeto.

Muito obrigada!

*“Se pude enxergar a tão grande distância,
foi subindo nos ombros de gigantes”.*

Isaac Newton

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS	6
2.1 Objetivos primários	7
2.2 Objetivos secundários	7
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	8
3.1 O Corpo Caloso	9
3.1.1 Anatomia	9
3.1.2 Morfologia e desenvolvimento	10
3.1.3 Função	11
3.2 Epilepsia: aspectos gerais	12
3.3 Epilepsia do Lobo Temporal Mesial por Esclerose Hipocampal	14
3.3.1 Anatomia	14
3.3.2 Achados patológicos	16
3.3.3 Achados clínicos.....	17
3.3.4 Eletroencefalograma	18
3.3.5 Diagnóstico.....	19
3.3.6 Tratamento	20
3.4 Epilepsia e estudos de imagem	20
3.4.1 Ressonância magnética convencional	20
3.4.2 Técnicas quantitativas de RM.....	25
3.4.2.1 Volumetria	25
3.4.2.2 Relaxometria T2	26
3.4.2.3 Espectroscopia de prótons	26
3.4.2.4 Transferência de magnetização	27

3.4.3 Estudos funcionais	28
3.4.3.1 SPECT e PET	28
3.4.4 Princípios das imagens de RM ponderadas em difusão.....	29
3.4.5 Princípios da aquisição da imagem por tensores de difusão (TD)	33
3.4.6 Imagem por Tensor de Difusão na Epilepsia do Lobo Temporal.....	39
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	43
4.1 Desenho do estudo.....	43
4.2 Ética.....	43
4.3 Casuística	43
4.4 Exame de Ressonância Magnética	46
4.5 Análise das Imagens de RM	48
4.5.1 Análise das imagens volumétricas ponderadas em T1	48
4.4.2 Análise das imagens de DTI.....	51
4.6 Análise estatística	54
5 RESULTADOS	57
5.1 Casuística	57
5.2 Parâmetros de <i>DTI</i> no grupo de pacientes em relação aos controles.....	59
5.3 Parâmetros de <i>DTI</i> nos subgrupos de pacientes em relação ao lado da lesão à RM e em relação à concordância com o vídeo- EEG.....	59
5.4 Correlação entre os parâmetros de <i>DTI</i> nos segmentos do CC dos pacientes e as variáveis clínicas	61
5.5 Volumes dos segmentos do CC nos pacientes em relação aos controles.....	64
5.6 Correlação entre as alterações de difusão e as alterações volumétricas nos segmentos do CC	65
6 DISCUSSÃO.....	68
6.1 Caracterização da casuística	68
6.2 O exame de RM.....	68
6.3 Alterações localizadas de difusão.....	70
6.4 Limitações.....	75
6.5 Perspectivas futuras	76
6.6 Considerações finais	77

7 CONCLUSÕES.....	79
8 ANEXOS.....	81
9 REFERÊNCIAS	112

LISTA DE ABREVIATURAS

3D	tridimensional
AF	anisotropia fracionada
<i>BET</i>	<i>Brain Extraction Tool</i>
CA	corno de Ammon
CC	corpo caloso
CC1	segmento anterior do corpo caloso
CC2	segmento médio-anterior do corpo caloso
CC3	segmento central do corpo caloso
CC4	segmento médio-posterior do corpo caloso
CC5	segmento posterior do corpo caloso
CDA	coeficiente de difusão aparente
CF	crise febril
DA	difusividade axial
DM	difusividade média
DR	difusividade radial
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i>
DW	<i>diffusion weighted</i>
EEG	eletroencefalograma
EH	esclerose hipocampal
ELT	epilepsia do lobo temporal
ELTM	epilepsia do lobo temporal mesial
ELTM-EH	epilepsia do lobo temporal mesial por esclerose hipocampal
EMT	esclerose mesial temporal
EPI	evento precipitante inicial
FFE	<i>fast field echo</i>
FLAIR	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>
FLIRT	<i>FMRIB's linear image registration tool</i>

FMRIB	<i>functional magnetic resonance imaging of the brain</i>
FOV	<i>field of view</i>
FSL	<i>FMRIB's software library</i>
NAA	N-acetilaspartato
PET	<i>positron emission tomography</i>
RF	radiofrequência
RM	ressonância magnética
SCF	sem crise febril
SE	spin echo
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i>
TE	tempo de eco
TI	tempo de inversão

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
ε_1	autovetor principal
ε_2	autovetor secundário
ε_3	autovetor terciário
mm	milímetros
ms	milissegundo
s	segundo
T	tesla
$\lambda_{ }$	difusividade axial
$\lambda_{\perp}$	difusividade radial
λ_1	autovalor principal
λ_2	autovalor secundário
λ_3	autovalor terciário

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 -** Corte médio sagital na sequência T1 demonstrando as subdivisões do corpo caloso. 1: rostró; 2: joelho; 3: corpo ou tronco; 4: istmo; 5: esplênio9
- Figura 2 -** Setores do Hipocampo. (A) Secção do hipocampo de paciente sem doença neurológica e (B) secção do hipocampo de paciente com esclerose hipocampal. CA: corno de Ammon; CA1 (setor de Sommer): composto de pequenas células piramidais, mais vulneráveis; CA2: este é o setor resistente, composto por uma estreita e densa faixa de grandes células piramidais; CA3: é a curva do hipocampo, contém faixa de grandes células piramidais; Hilus: região mais interna, o hilo do giro denteado; SC: subículo. Esclerose hipocampal (B) observar transição entre o SC preservado e setor CA1 atrofiado (*), CA3 (**) e hilo do giro denteado (***). Cortesia do Prof. Dr. Alexandre Valotta da Silva15
- Figura 3 -** Cortes sagitais ponderados em T1 com programação dos cortes coronais ideais para estudo das formações hipocâmpais. (A) Cortes coronais perpendiculares ao maior eixo do hipocampo e (B) paralelos ao plano da fissura Sylviana22
- Figura 4 -** Plano coronal oblíquo na sequência FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) (A e C) e T2 (B e D) em pacientes com EH à direita (A e B) e esquerda (C e D), respectivamente. Os dois achados primários na EH estão aqui representados: hipersinal e atrofia (setas)23
- Figura 5 -** Achados secundários na EH à RM. Plano coronal oblíquo nas sequências pesadas em T2 (A, B, F e G) e FLAIR (C e E) e plano coronal em T1(D). (A) Distorção da arquitetura interna do hipocampo direito e perda das interdigitações da cabeça hipocâmpal (setas); (B e C) Dilatação do corno temporal ipsilateral (setas); (D) Redução do volume do polo temporal e atrofia da substância branca colateral (assinalado); (E) Aumento da intensidade de sinal da substância branca do polo temporal (assinalado); (F): Atrofia do corpo mamilar e (G): fórnix, ipsilaterais ao hipocampo esclerótico (setas)24

Figura 6 -	Curvas espectrais referentes à ^1H -ERM de voxel único. (A) Espectro normal e (B) espectro com redução de NAA no hipocampo esclerótico	27
Figura 7 -	PRF: pulso de radiofrequência; GD: gradiente de difusão; (A e B): após o PRF, aplica-se o primeiro pulso de gradiente de difusão fazendo com que os spins saiam de fase. Após a aplicação do segundo pulso de gradiente, os spins que não apresentaram deslocamento (difusão restrita) recuperarão seu estado anterior “em fase” durante a formação do sinal, o qual se apresentará aumentado, ou seja, brilhante, como ocorre em áreas de isquemia aguda (A). No entanto, os spins que tiverem se deslocando não recuperarão seu estado “em fase” após o segundo gradiente, promovendo uma atenuação, ou seja, uma redução na intensidade de sinal medido nas regiões nas quais há difusão livre, como, por exemplo, no interior dos ventrículos (B).....	31
Figura 8 -	Cortes axiais pesados em difusão (A e C), demonstrando áreas de hipersinal na região tempo-parietal direita (A) e na coroa radiada à esquerda (C). Os respectivos mapas de CDA (B e D), demonstrando redução do sinal, confirmando a restrição à difusão em duas áreas de isquemia aguda. Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Germana Titoneli dos Santos	33
Figura 9 -	Representação gráfica da elipsoide. (A) Difusão isotrópica e (B) difusão anisotrópica. (B) Os principais eixos da elipsoide são denominados autovetores (ε_1 , ε_2 e ε_3), sendo, por definição, mutuamente ortogonais, enquanto os três autovalores (λ_1 , λ_2 e λ_3) correspondem à difusão ao longo destes eixos	34
Figura 10 -	Imagens axiais pesadas em difusão ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) no mesmo nível de corte do cérebro de um paciente com EH. Cada imagem apresenta uma direção diferente dos gradientes de difusão. A intensidade de sinal (contraste) varia com a direção dos gradientes. Observar a região do esplênio do corpo caloso (setas). Quando o gradiente está orientado ortogonalmente ao trato, o sinal é maior (difusão mais restrita).	36
Figura 11 -	Matriz 3 x 3 simétrica que caracteriza os deslocamentos tridimensionalmente.....	37

- Figura 12 -** (A) Mapa de anisotropia fracionada. Quanto maior a anisotropia, maior a intensidade de sinal. Observar a região do esplênio do corpo caloso, composto por fibras altamente mielinizadas. (B) Mapa codificado em cores com informações direcionais das fibras. Tratos orientados na direção direita-esquerda são representados em vermelho, fibras com orientação anterior-posterior estão codificadas na cor verde e aquelas com direção superior-inferior estão em azul.....39
- Figura 13 -** Esquematização da segmentação das imagens ponderadas em T1. À esquerda, as imagens estruturais e, à direita, as imagens pós-processamento, segmentadas50
- Figura 14 -** Segmentação do corpo caloso. O *software* FreeSurfer segmenta o corpo caloso em cinco sub-regiões: CC1: anterior; CC2: médio-anterior, CC3: central, CC4: médio-posterior e CC5: posterior.....51
- Figura 15 -** Desenho esquemático das etapas de pré-processamento das imagens *DTI*. 1: As duas aquisições em formato REC.PAR; 2: Reordenação e conversão das imagens para o formato Nifti; 3. Aquisição 1 em formato Nifti; 4: Aquisição 2 em formato Nifti; 5: Registro linear das 2 aquisições, correção de movimento e das distorções induzidas pelas correntes de Foucault; 6: As duas aquisições registradas; 7. Extração da média das imagens; 8: Imagem final; 9: Processamento das imagens de *DTI* para obtenção dos mapas de difusão53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descrição das características demográficas de todos os sujeitos e das características clínicas do grupo de pacientes	58
Tabela 2 -	Comparação dos parâmetros de <i>DTI</i> entre pacientes (n=42) e controles (n=30)	60
Tabela 3 -	Comparação dos parâmetros de <i>DTI</i> entre pacientes com relato de crise febril (n=15), pacientes sem relato de crise febril (n=27) e controles (n=30).....	62
Tabela 4 -	Teste <i>Post-Hoc</i> de Tukey para comparação dos parâmetros de <i>DTI</i> entre os grupos de pacientes com relato de crise febril (n=15), pacientes sem relato de crise febril (n=27) e controles (n=30).....	63
Tabela 5 -	Comparação dos volumes dos segmentos do CC entre o grupo de pacientes (n=42) e o grupo controle (n=30).....	65
Tabela 6 -	Coeficiente de correlação de Pearson (<i>r</i>) entre os parâmetros de <i>DTI</i> e o volume dos segmentos do CC	66
Tabela 7 -	Coeficiente de correlação de Pearson (<i>r</i>) entre o volume dos segmentos do CC e o tempo de epilepsia, e o tempo de doença	66
Tabela 8 -	Comparação de aspectos metodológicos entre os trabalhos existentes e o estudo atual	69

RESUMO

Lyra KP. *Avaliação por imagem por tensor de difusão do CC em pacientes com epilepsia mesial temporal e esclerose hipocampal* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: Epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) por esclerose hipocampal (EH) é a forma de epilepsia focal mais comum na idade adulta e a causa mais frequente de refratariedade ao tratamento clínico. Apesar de se tratar de uma patologia da substância cinzenta, alguns estudos, por meio da imagem por tensor de difusão (diffusion tensor imaging-*DTI*), têm demonstrado alteração da substância branca temporal e extratemporal nestes pacientes. O corpo caloso (CC) é a maior comissura cerebral conectando áreas corticais homólogas de ambos os hemisférios cerebrais e tem sido implicado na propagação da atividade epiléptica. O objetivo principal do presente estudo foi avaliar possíveis alterações no CC de pacientes com ELTM-EH pela técnica de *DTI* e verificar se essas dependem da lateralidade da EH e da concordância entre os exames de ressonância magnética (RM) e os exames de vídeo-eletroencefalograma (EEG). Como objetivo secundário, também avaliou-se se estas alterações se correlacionavam com alguma variável clínica ou com as medidas volumétricas do CC. **MÉTODOS:** 42 pacientes com ELTM-EH (idades: 20-54 anos) e 30 voluntários saudáveis como grupo controle (idades: 18-53 anos) realizaram exame de RM de crânio, sendo obtidas sequências de *DTI* com 32 direções de gradiente e imagens volumétricas ponderadas em T1. Os pacientes foram também divididos em subgrupos: EH à direita e EH à esquerda, e em pacientes concordantes e discordantes. Os valores de anisotropia fracionada (AF), difusividade média (DM), difusividade axial (DA), difusividade radial (DR) e os dados volumétricos foram extraídos a partir de cinco segmentos obtidos automaticamente na secção sagital do CC. Foram realizadas comparações dos parâmetros de *DTI* no CC entre os grupos de pacientes e controles, e entre os subgrupos de pacientes. Foram investigadas correlações entre os parâmetros do tensor de difusão e as variáveis clínicas. As alterações volumétricas no CC dos pacientes com ELTM-EH bem como a correlação dessas alterações com as anormalidades de difusão também foram avaliadas. Considerou-se um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. **RESULTADOS:** Nas regiões anterior, médio-posterior e posterior do CC dos pacientes, observaram-se redução da AF e aumento da DM e da DR, em relação aos controles. A DA manteve-se inalterada. Não foram demonstradas diferenças nos padrões de alteração de difusão entre os pacientes com EH à direita e com EH à esquerda, nem entre pacientes concordantes e discordantes. Não foram observadas correlações significativas entre os parâmetros do tensor de difusão com a idade ao evento inicial, idade de início da epilepsia, tempo de doença, tempo de epilepsia, período de latência e frequência de crises. No entanto,

pacientes que apresentaram crise febril como evento precipitante inicial exibiram maior intensidade e extensão das alterações de difusão. Observou-se redução volumétrica difusa do CC, sendo demonstrada correlação negativa significativa entre DM e DR, e o volume nos segmentos central, médio-posterior e posterior, e, ainda, entre DA e volume do segmento posterior. Nós observamos, ainda, correlação negativa significativa entre o volume e o tempo de epilepsia, e o tempo de doença. **CONCLUSÕES:** Houve alteração dos parâmetros de *DTI* em áreas específicas do CC e redução volumétrica difusa desta estrutura. Tais anormalidades parecem ser secundárias à propagação das crises epiléticas ao longo de vias específicas anatômica ou funcionalmente relacionadas aos lobos temporais promovendo alterações secundárias na substância branca cerebral. O histórico de crise febril está relacionado a maior intensidade e extensão de acometimento do CC.

Descritores: Epilepsia do lobo temporal; Esclerose hipocampal; Imagem por tensor de difusão; Corpo caloso; Anisotropia fracionada; Difusividade média; Difusividade axial; Difusividade radial.

SUMMARY

Lyra KP. *Diffusion tensor imaging of the CC of patients with mesial temporal epilepsy and hippocampal sclerosis* [Thesis]. São Paulo; “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

INTRODUCTION: Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) with hippocampal sclerosis (HS) is the most common form of focal epilepsy in adults and it is frequently associated with refractoriness to medical treatment. Although epilepsy is considered a grey-matter disease, abnormalities in the temporal and extra-temporal white matter have been identified in these patients with diffusion tensor imaging (DTI). The corpus callosum (CC) is the major white matter tract connecting both cerebral hemispheres and has been implicated as an important route of spread of epileptic activity. The first goal of this study was to detect DTI abnormalities in specific areas of the CC in patients with MTLE-HS and to verify if these abnormalities depend on the laterality of the HS and on the concordance between the magnetic resonance imaging (MRI) and video-electroencephalogram (EEG). As a second goal we assessed if DTI results were correlated with any clinical variable or volumetric changes of the CC. **METHODS:** 42 patients (age: 20-54 years) and 30 healthy controls (age:18-53 years) were submitted to brain MRI. DTI sequences with 32 gradient encoding directions and volumetric T1-weighted images were obtained. Additionally, we grouped the patients in left sided and right sided HS and in concordant and discordant HS. Mean values of fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD), radial diffusivity (RD) and volumetric results were extracted from five segments at the midsagittal section of the CC obtained through automatic segmentation. Comparisons of DTI parameters of the CC were performed between patients and controls and between subgroups of patients. Correlations between DTI parameters and clinical findings were calculated. We also evaluated volume abnormalities of the CC in MTLE-HS patients and the correlations between these abnormalities and DTI changes. We considered a value of $p < 0.05$ statistically significant. **RESULTS:** Our study showed that, when HS patients was compared to controls, the FA was lowest in the anterior, mid-posterior and posterior subregions of the CC. MD and RD were higher in these same segments. No changes were observed in AD. No differences in the CC DTI parameters were detected between right-sided HS and left-sided HS or between concordant and discordant HS patients. Age at initial event, age at epilepsy onset, duration of disease, duration of epilepsy, latency period and seizure frequency were not significantly correlated with the DTI parameters. However, patients who had febrile seizures as initial event exhibited greater intensity and extent of DTI changes. All segments demonstrated volume reduction compared to controls. Significant negative correlation was demonstrated between MD and RD and the volume in the central, midposterior and posterior segments of the CC, and between AD and volume

of the posterior segment. We also demonstrated negative correlation between volume and duration of disease and duration of epilepsy. **CONCLUSIONS:** This study showed diffusion abnormalities in specific areas of the CC and diffuse atrophy in patients with unilateral HS, which may be secondary to seizures propagation along specific pathways leading to secondary changes in brain white matter. The history of febrile seizure is related to greater involvement of the CC.

Descriptors: Temporal lobe epilepsy; Hippocampal sclerosis; Diffusion tensor imaging; Corpus callosum; Fractional anisotropy; Mean diffusivity; Axial diffusivity; Radial diffusivity.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Epilepsia é uma desordem neurológica crônica caracterizada por crises espontâneas recorrentes, desencadeadas por descargas elétricas anormais e excessivas dos neurônios corticais.

Epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia focal na população adulta, sendo responsável por 40% de todos os casos de epilepsia focal nesta faixa etária^{1,2}. A esclerose mesial temporal (EMT) é a principal causa de ELT, correspondendo a, aproximadamente, 60% dos casos³, sendo o hipocampo a estrutura mais vulnerável e, mais frequentemente, afetada nos indivíduos com epilepsia. A esclerose hipocampal (EH), ou esclerose do corno de Ammon, é o substrato patológico mais comumente encontrado na ELT em séries cirúrgicas e o principal responsável pelo alto índice de refratariedade à terapia medicamentosa¹. Nos casos refratários, o tratamento cirúrgico com ressecção do foco epileptogênico pode ser curativo ou possibilitar redução na frequência das crises e, portanto, um melhor controle dessas.

A ressonância magnética (RM) é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de EH, *in vivo*, com critérios bem estabelecidos, baseados nas alterações morfológicas e de intensidade de sinal que ocorrem no hipocampo e nas estruturas mesiais temporais adjacentes^{4,5}.

O principal objetivo dos estudos de imagem na epilepsia é identificar anormalidades estruturais que requerem tratamento específico, bem como demonstrar a relação da lesão epileptogênica com áreas eloquentes quando for considerado o tratamento cirúrgico⁵.

A crise epiléptica cerebral tem origem nos neurônios corticais, no entanto, a propagação da atividade elétrica se dá através dos axônios, tornando a substância branca parte integrante da rede epilética. Por muito tempo, o principal foco de pesquisa sobre os mecanismos fisiopatológicos da epilepsia se concentraram na substância cinzenta, entretanto, técnicas

quantitativas de análise por imagem de RM têm demonstrado anormalidades na substância branca em várias síndromes epiléticas, incluindo a ELT⁶.

Com o advento da imagem por tensor de difusão (do inglês, *DTI*), a possibilidade de detecção de anormalidades sutis, além da capacidade de detecção das imagens de RM convencional, tornou-se real. A técnica de *DTI* fornece informações sobre a integridade estrutural da substância branca por meio de medidas da difusão das moléculas de água. No tecido cerebral, a difusão das moléculas de água é limitada por barreiras intra e extracelulares, tais como membranas, grau de mielinização, concentração de macromoléculas, densidade e diâmetro das fibras. A difusão é, geralmente, maior nas direções ao longo dos feixes de fibras do que nas direções perpendiculares a esses^{7,8}. Alterações estruturais do tecido cerebral podem alterar o grau de direccionalidade da difusão. Estas anormalidades direcionais são, então, detectadas pela técnica de *DTI* por meio de alterações dos seus parâmetros de normalidade⁸. Informação qualitativa e medidas quantitativas podem ser extraídas a partir do tensor de difusão, sendo uma maneira não invasiva de avaliar a integridade do tecido cerebral, *in vivo*.

As primeiras publicações com utilização dessa técnica em pacientes com ELT-EH concentraram-se, principalmente, no hipocampo esclerótico e na capacidade de lateralização do foco epileptogênico com base nas alterações da difusão. Alguns estudos demonstraram aumento do coeficiente de difusão aparente (CDA) no hipocampo esclerótico de pacientes em relação ao contralateral e em relação aos controles^{9,10}. Esse achado foi interpretado como evidência de desorganização tecidual, com expansão do espaço extracelular, perda neuronal e outras alterações microestruturais relacionadas à epileptogênese^{10,11}. Estudos subsequentes demonstraram alterações de difusão no hipocampo ipsilateral ao foco epileptogênico detectado ao exame de eletroencefalograma (EEG), em pacientes cuja RM convencional não evidenciava lesão, confirmando a capacidade de detecção de anormalidades sutis por esta técnica^{9,10}.

Simultaneamente, outros grupos concentraram suas pesquisas na análise da substância branca temporal, extratemporal e contralateral ao hipocampo esclerótico. Os achados de alterações de difusão nesses tratos evidenciaram dano microestrutural distante do foco epiléptico, sugerindo que as anormalidades estruturais ou funcionais na EH unilateral se estendem muito além do lobo temporal^{2,12}. Despertou-se, então, o interesse sobre a relação dessas alterações com a origem e propagação das crises e com disfunções cognitivas^{13,14}.

O corpo caloso (CC) é a maior e principal estrutura de substância branca que conecta áreas corticais de ambos os hemisférios cerebrais, desempenhando um papel fundamental na integração funcional das informações cognitivas e sensoriais de um hemisfério cerebral para o outro¹⁵. Sendo a maior comissura cerebral, o CC é uma importante conexão para a propagação inter-hemisférica da atividade epileptiforme¹⁶. A porção posterior do corpo caloso conecta as regiões temporais superiores e inferiores¹⁷. Estudos de volumetria em pacientes com EH demonstraram redução volumétrica mais acentuada no istmo e esplênio do CC em relação às porções mais anteriores, sugerindo um efeito específico da doença nessas regiões¹⁸⁻²⁰.

Alguns estudos têm investigado, por meio da técnica de *DTI*, prováveis alterações estruturais no CC de pacientes com ELTM-EH, no entanto, a maioria dos estudos disponíveis é muito variável em termos de metodologia e resultados. As amostras estudadas são, geralmente, pequenas^{2,12,21}. Alguns exibem um grupo de pacientes heterogêneo, quanto à etiologia da ELT, incluindo pacientes com EH, epilepsia neocortical, malformações do desenvolvimento cortical e ELT não lesional^{21,22}.

Considerando o acometimento extratemporal na ELTM-EH, o envolvimento do CC na propagação da crise epiléptica e que estudos prévios demonstraram redução volumétrica em áreas específicas desta estrutura^{18,19}, nós propusemos, neste trabalho, avaliar, mais especificamente, o acometimento do CC na ELTM-EH unilateral pela técnica de *DTI*. A identificação e caracterização de anormalidades estruturais extratemporais

podem fornecer informações adicionais sobre os mecanismos de epileptogênese na ELTM-EH, favorecer maior compreensão acerca do desenvolvimento da refratariedade ao tratamento medicamentoso e sobre o declínio cognitivo observado nestes pacientes.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos primários

- Avaliar a existência de anormalidades de *DTI* em áreas específicas do CC em pacientes com ELTM-EH unilateral refratária ao tratamento medicamentoso, em relação aos controles.
- Verificar se existem diferenças no padrão das alterações de *DTI* no CC entre pacientes com EH à direita e pacientes com EH à esquerda.
- Verificar se existem diferenças no padrão das alterações de *DTI* no CC entre pacientes com EH unilateral concordantes e EH discordantes.
- Verificar se há correlação entre as alterações de *DTI* no CC e variáveis clínicas, tais como: idade ao evento inicial, idade ao início da epilepsia, tempo de epilepsia, tempo de doença, período de latência, frequência de crises e relato de crise febril.

2.2 Objetivos secundários

- Analisar a existência de alterações volumétricas nas diferentes porções do CC dos pacientes com ELTM-EH unilateral refratários ao tratamento medicamentoso, em relação aos controles.
- Verificar se há correlação entre as alterações de *DTI* e as alterações volumétricas no CC.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 O Corpo Caloso

3.1.1 Anatomia

O CC é a maior comissura cerebral conectando os dois hemisférios com mais de 200 milhões de fibras²³, constituindo, portanto, o maior feixe de substância branca cerebral. É formado por fibras originadas no córtex cerebral que convergem na linha média guiadas por células gliais especializadas, formando um feixe compacto que continua no hemisfério contralateral²⁴.

Figura 1 - Corte médio sagital na sequência T1 demonstrando as subdivisões do corpo caloso. 1: rostro; 2: joelho; 3: corpo ou tronco; 4: istmo; 5: esplênio

Anatomicamente, divide-se em (da região anterior para a posterior) rostro, joelho, corpo, istmo e esplênio (Figura 1). No plano sagital, aparece como uma estrutura branca fletida anteriormente para formar o joelho do CC que, por sua vez, se afila para constituir o rostro. As fibras do rostro e joelho se curvam anteriormente formando o fórceps anterior ou menor. O CC apresenta também uma grande curvatura dorsal, o tronco do CC, que se dilata posteriormente originando o esplênio do CC. As fibras do esplênio se curvam posteriormente formando o fórceps posterior ou maior.

3.1.2 Morfologia e desenvolvimento

Devido à ausência de limites anatômicos bem definidos entre as áreas calosas, vários métodos baseados em critérios geométricos têm sido propostos para delimitar essas sub-regiões^{17,25}. Diferentes áreas calosas possuem diferentes composições de fibras que se distribuem de maneira não uniforme ao longo da extensão desta estrutura, sugerindo importantes diferenças funcionais na comunicação inter-hemisférica. As fibras com maiores diâmetros são descritas na porção posterior do tronco do CC, istmo e no esplênio em que predominam fibras sensoriais e de condução rápida. As fibras de pequeno calibre, pobremente mielinizadas e de condução lentas, são encontradas, principalmente, no rostro, no joelho e na porção anterior do tronco do CC^{26,27}. A grande maioria das fibras conecta áreas corticais homólogas dos hemisférios cerebrais^{17,28}. No entanto, um número de fibras heterotópicas também conecta assimetricamente áreas corticais funcionalmente diferentes¹⁷. As fibras rostrais conectam as áreas orbitais, pré-frontais e pré-motoras inferiores e as fibras do joelho as áreas pré-frontais²⁵. A porção médio-anterior do tronco do CC conecta áreas pré-motoras, motoras e suplementares, enquanto a porção médio-posterior do CC conecta os córtices sensoriais e parietais posteriores. O terço posterior do CC compreende uma porção mais anterior ou istmo que interconecta regiões parietais posteriores e temporais superiores (por meio do *tapetum*,

que são fibras que se dirigem lateral e inferiormente cobrindo a parte posterior dos ventrículos laterais), e outra mais posterior, o esplênio conectando os lobos parietais, occipitais e temporais inferiores²⁵.

O crescimento do CC ocorre pelo aumento da conectividade e pelo crescimento tangencial do córtex. No útero e no período pós-natal inicial, cresce, principalmente, pela adição de fibras. Posteriormente, o crescimento é devido à mielinização. O processo de mielinização torna-se significativo no esplênio por volta dos 6 meses e no joelho por volta dos 8 meses. Acredita-se que o processo de mielinização ocorra da porção posterior para a anterior²⁹, indicando que a mielinização das áreas corticais primárias (somatossensorial, motora, auditiva, visual) conectadas pelo istmo e esplênio antecede a mielinização do rostro, joelho e corpo (relacionadas às áreas associativas mais anteriores)³⁰.

3.1.3 Função

Sua principal função consiste na integração das informações sensoriais, motoras, cognitivas e comportamentais entre os hemisférios cerebrais¹⁷, fazendo com que eles atuem harmonicamente. Foi demonstrado que as dimensões do CC se correlacionam positivamente com a inteligência (o CC de Einstein era mais espesso que o normal) e sua integridade estrutural é necessária para o adequado desempenho das funções cognitivas³¹. Deste modo, alterações estruturais do CC, cirúrgicas ou do desenvolvimento são, geralmente, associadas a um declínio cognitivo. O resultado de estudos pós-calosotomia total ou parcial para controle de epilepsia refratária permitiu confirmar o seu papel na transferência da informação de um hemisfério para outro²⁷. Pacientes com calosotomia parcial ou total envolvendo a porção posterior do CC apresentaram síndrome de desconexão³², enquanto que, naqueles com calosotomia parcial anterior, a desconexão é evidenciada apenas por testes específicos³³.

3.2 Epilepsia: aspectos gerais

Epilepsia é uma desordem neurológica caracterizada pela predisposição a gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais desta condição. Crise epilética é a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas, que podem durar de segundos a minutos, desencadeados pela atividade neuronal anormal excessiva ou síncrona³⁴.

Cerca de 50 milhões de pessoas no mundo têm epilepsia e, aproximadamente, 80% dos casos são encontradas nas regiões em desenvolvimento. A prevalência de epilepsia em países desenvolvidos é estimada em 4 a 10 casos por 1.000 pessoas³⁵. Em países em desenvolvimento, esta taxa é mais alta, variando de 14 a 57 casos por 1.000 pessoas. Esta maior prevalência pode ser atribuída a diferenças metodológicas em estudos epidemiológicos, mas também, ao fato de que algumas doenças infecciosas, como a neurocisticercose, são causas frequentes de epilepsia em regiões endêmicas^{36,37}.

Nos países desenvolvidos, os casos novos anuais estão entre 25 a 50 por 100.000 pessoas com pico de incidência em crianças e idosos, enquanto que, nos países em desenvolvimento, este número pode ser até duas vezes maior, com maior incidência em adultos jovens³⁸.

O impacto socioeconômico desta condição é importante, visto que 60% dos pacientes necessitam de medicação regular e, aproximadamente, 10% precisam de cuidados institucionais³⁹. Somado ao quadro econômico, temos o impacto psicossocial na vida do paciente e seus familiares devido à discriminação, à redução da oportunidade de trabalho e ao desemprego.

O relatório da Comissão sobre Classificação e Terminologia da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE), de 2010, recomenda a substituição da antiga classificação etiológica das epilepsias em idiopáticas, sintomáticas e criptogênicas por⁴⁰:

- Genética: a epilepsia é o resultado direto de um defeito genético conhecido ou presumido. As crises são o principal sintoma da doença. A natureza genética não exclui a possibilidade de que fatores do meio ambiente possam contribuir para a expressão da doença.
- Estrutural/metabólica: há uma condição distinta, estrutural ou metabólica, ou outra doença que promove um aumento substancial do risco de desenvolver epilepsia. Lesões estruturais incluem distúrbios adquiridos, como acidente vascular cerebral, trauma e infecção. Eles também podem ser de origem genética (por exemplo, esclerose tuberosa e malformações do desenvolvimento cortical).
- Desconhecida: a causa subjacente é desconhecida.

Em relação ao modo de início/tipo de crises as epilepsias, são classificadas em:

- Generalizadas: São conceituadas como originárias em algum ponto dentro de, e rapidamente envolvendo, redes distribuídas bilateralmente. Essas redes bilaterais podem incluir estruturas corticais e subcorticais, mas não necessariamente o córtex inteiro.
- Focais: Tem origem dentro das redes neuronais limitadas a um hemisfério. Podem ser localizadas ou mais amplamente distribuídas e podem ter origem em estruturas subcorticais.

As crises focais são o tipo mais frequente. O lobo temporal é a região mais epileptogênica do cérebro humano, sendo o sítio de origem de cerca de 80% das crises epiléticas focais^{41,42}.

A ELT é a causa mais frequente de epilepsia em adultos, representando cerca de 40% dos casos³. A EH e outras alterações nas estruturas mesiais temporais representam a causa de epilepsia na maior parte dos pacientes com epilepsia do lobo temporal⁴³.

3.3 Epilepsia do Lobo Temporal Mesial por Esclerose Hipocampal

A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) é uma entidade na qual as crises epiléticas têm origem nas áreas límbicas do lobo temporal mesial, notadamente no hipocampo, amígdala, giro para-hipocampal e suas conexões. A marca anatomopatológica da ELTM é a EH⁴⁴.

O termo esclerose mesial temporal (EMT) é, com frequência, utilizado alternativamente à EH, por denotar acometimento de outras estruturas mesiais temporais (amígdala, giro para-hipocampal, córtex entorrinal) associadas à esclerose do hipocampo propriamente dito. No entanto, a associação entre EH e lesão em outras estruturas temporais mesiais deve ser confirmada histopatologicamente para que o termo EMT seja mais corretamente empregado⁴⁵.

ELTM-EH é a causa mais comum de refratariedade ao tratamento clínico e, conseqüentemente, de epilepsia cirúrgica em adultos⁴⁶. Os dados de prevalência e incidência desta condição são escassos porque, na maioria das vezes, apenas os casos refratários encaminhados para centros especializados em cirurgia de epilepsia são identificados.

3.3.1 Anatomia

O hipocampo é uma estrutura curva localizada na porção medial do lobo temporal, fazendo saliência no assoalho do corno temporal do ventrículo lateral. É dividido em cabeça (porção mais anterior), corpo e cauda (porção posterior), e mede cerca de 4,0 a 4,5 cm. O termo hipocampo é comumente utilizado para descrever conjuntamente duas estruturas de substância cinzenta interligadas: o giro denteado e o hipocampo propriamente dito, também conhecido como “corno de Ammon” (CA). Nos estudos de epilepsia, o esquema de subdivisão do hipocampo mais adotado é de Lorente de No⁴⁷, que identificou 4 regiões no CA: CA1, CA2, CA3 e CA4 (Figura 2A). Com o avanço do conhecimento anatômico e embriológico,

CA4 foi incluído no giro denteado, constituindo a zona polimorfa, hilo ou fólio terminal. Em 1998, foi introduzido termo giro denteado⁴⁸. O CA e o giro denteado possuem uma organização interna trilaminada, composta por dois tipos principais de células, as células granulares do giro denteado e as células piramidais do CA. Medial e, inferiormente, o hipocampo é contíguo ao subículo, o pré-subículo e o parassubículo, formando a transição do hipocampo para o neocórtex do giro para-hipocampal, o córtex entorrinal. O termo formação hipocampal descreve um complexo de seis estruturas: o giro denteado, o hipocampo propriamente dito, o subículo, o pré-subículo, o parassubículo e o córtex entorrinal.

O giro denteado recebe o maior número de fibras da via perfurante, que deixam o córtex entorrinal em direção ao hipocampo. A cauda do hipocampo continua como fórnix, que é a principal via eferente do hipocampo.

Figura 2 - Setores do Hipocampo. (A) Secção do hipocampo de paciente sem doença neurológica e (B) secção do hipocampo de paciente com esclerose hipocampal. CA: corno de Ammon; CA1 (setor de Sommer): composto de pequenas células piramidais, mais vulneráveis; CA2: este é o setor resistente, composto por uma estreita e densa faixa de grandes células piramidais; CA3: é a curva do hipocampo, contém faixa de grandes células piramidais; Hilus: região mais interna, o hilo do giro denteado; SC: subículo. Esclerose hipocampal (B) observar transição entre o SC preservado e setor CA1 atrofiado (*), CA3 (**), e hilo do giro denteado (***). Cortesia do Prof. Dr. Alexandre Valotta da Silva

3.3.2 Achados patológicos

O achado histopatológico da EH é a perda de células piramidais segmentadas que pode ocorrer em qualquer segmento do CA, no entanto, a intensidade da perda neuronal é maior no CA1, seguido pelo hilo do giro denteado e CA3, camada granular do giro denteado e, por último, CA2 (Figura 2B)^{49,50}. A perda de células neuronais é acompanhada de um padrão severo de astrogliose, resultando num tecido atrófico, de consistência endurecida, levando à introdução do termo “esclerose do corno de Ammon”⁵¹. Além da perda neuronal hipocampal, são, frequentemente, observadas na EH, alterações da organização interna do giro denteado, sendo, frequentemente, observados padrões de dispersão das células granulares⁵², e reorganização sináptica de axônios excitatórios e inibitórios⁵³⁻⁵⁹. Na esclerose do fólio terminal, um padrão patológico atípico de EH, a lesão restringe-se ao hilo do giro denteado, incluindo perda de células granulares.

Variáveis clínicas, como idade de início da epilepsia, presença de evento inicial, o tempo de duração da epilepsia⁶⁰ e, especialmente, história de crises febris complexas e prolongadas⁶¹⁻⁶⁴ parecem influenciar no grau de EH. A frequência e a severidade das crises, assim como suscetibilidade genética, também podem influenciar no desenvolvimento de EH.

Teorias em relação ao mecanismo da epileptogênese incluem neurotoxicidade induzida pelo glutamato e disfunção mitocondrial, causando perda neuronal por vias ainda não identificadas⁶⁵, fatores imunológicos⁶⁶ e predisposição genética. Alguns estudos demonstraram uma prevalência aumentada de crises epiléticas e epilepsia entre os familiares de pacientes com epilepsia do que na população geral^{67,68}. Descreve-se, ainda, ELTM-EH familiar, no entanto, neste tipo, a lesão evidenciada pela ressonância magnética não está necessariamente relacionada à severidade das crises e pode ocorrer em indivíduos que nunca as apresentaram^{69,70}.

Estudos de autópsia revelaram acometimento bilateral em pacientes com EH⁷¹, embora assimétrico, sendo um dos lados mais acentuadamente esclerótico.

Embora EH seja o principal substrato patológico implicado na origem das crises, não é específico de ELTM. Lesões similares são observadas em pacientes geriátricos com déficits cognitivos que apresentam ou não crises^{72,73}.

3.3.3 Achados clínicos

A história e os achados clínicos da EH são bem descritos e comuns à maioria dos pacientes. Tipicamente, há ocorrência de um evento precipitante inicial (EPI), geralmente, antes dos 5 anos (mas não sempre), as crises febris são o relato mais comum. Mais de dois terços dos pacientes relatam, pelo menos, um episódio de crise febril antes do desenvolvimento das crises focais⁷⁴. Outros EPIs referidos são traumatismo cranioencefálico, hipóxia perinatal e infecção do sistema nervoso central.

Geralmente, este insulto inicial é seguido por um período de latência, bem descrito nesses pacientes, embora alguns possam apresentar o desenvolvimento das crises recorrentes imediatamente após o EPI e outros não o identificarem. O período de silêncio entre o EPI e o início da refratariedade sugere que o mecanismo fisiopatológico tem caráter progressivo, pois indica que, inicialmente (por um período de tempo variável), as crises são controladas e, depois, evoluem para a intratabilidade clínica em 60-90% dos casos^{74,75}.

O início da epilepsia (crises recorrentes) ocorre, geralmente, no fim da primeira ou segunda década, entre 4 e 16 anos⁶³, mas pode se manifestar desde a infância até por volta dos 30 anos⁷⁶.

Os achados característicos de uma crise epilética decorrente de ELTM-EH são aura, inibição comportamental, alteração da consciência (e amnésia)

e automatismos. Dependendo da propagação e da duração da crise, podem ocorrer sintomas motores ictais e importante confusão mental pós-ictal.

As auras são, de fato, crises focais simples que podem ocorrer isoladamente, mas, geralmente, surgem no início da crise, durando entre 1 a 2 segundos antes da perda da consciência. Incluem sintomas viscerosensoriais, como sensações epigástricas e retroesternais, medo, ansiedade, reações de familiaridade e estranheza com fenômenos de *déjà* e *jamais vu*, autonômicas (dilatação pupilar, palpitações, piloereção), menos frequentemente, ocorrem alucinações sensoriais (olfatórias e gustativas)^{40,74,76,77}. Posteriormente, há inibição comportamental, e uma lenta e progressiva alteração da consciência, podendo evoluir até a amnésia pós-ictal. Automatismos oroalimentares (mastigação, deglutição, beijar) e do membro superior (digitar, tatear) são comuns. Podem ocorrer sintomas motores associados (movimentos clônicos ou tônico clônicos, braquio-faciais, versões clônicas da cabeça e dos olhos, postura distônica do membro superior contralateral, etc.)^{78,79}. A generalização secundária é rara em pacientes com EH, pois as drogas antiepilépticas controlam melhor a generalização secundária do que as crises parciais⁴⁴.

Outras características são longa duração das crises e recuperação pós- ictal prolongada^{44,80}. Algum grau de disfunção pós-ictal está sempre presente e parece ser uma característica da crise de origem límbica. Os déficits mais comumente presentes são cognitivos, de memória, de linguagem e alterações do humor.

3.3.4 Eletroencefalograma

O eletroencefalograma (EEG) consiste no registro da atividade elétrica cerebral, captada no couro cabeludo. Constitui o método de investigação mais específico para o diagnóstico das epilepsias, por demonstrar os potenciais elétricos anormais característicos dos diversos tipos de crises e síndromes epiléticas. Nos pacientes com ELTM-EH, o EEG mostra

atividade epileptiforme focal nas regiões temporais, com ondas agudas e lentas em um dos lobos temporais ou ambos, de maneira independente ou não^{81,82}.

A probabilidade de se registrar uma crise de um paciente que apresenta um episódio, em média, por semana, durante um EEG de rotina de 20 a 30 minutos, é de 1%⁸³, portanto, o vídeo-EEG é a metodologia de excelência para o estudo detalhado das manifestações clínicas e eletrográficas ictais, principalmente nos casos refratários encaminhados para cirurgia. O vídeo-EEG permite a análise visual simultânea do EEG e dos fenômenos clínicos ictais por registro contínuo de vídeo e áudio, até a documentação adequada da(s) crise(s)⁸⁴.

A análise das alterações encontradas no EEG divide-se em interictal e ictal. O período interictal é aquele fora das crises, em que podem se observar descargas, com frequência variável, em um ou ambos os lobos temporais, mesmo com lesão estrutural unilateral⁸⁵. O envolvimento contralateral, pode ser explicado, entre outras teorias, por rápida propagação da descarga para o lobo temporal contralateral, por vias que interligam estas estruturas, como a comissura anterior, CC e comissura hipocampal⁸⁶. As alterações eletrográficas ictais consistem no padrão de alterações encontradas durante as crises. Os achados eletrográficos ictais podem ser concordantes (do mesmo lado) com os achados estruturais em até 92% das crises. Início ictal contralateral à lesão estrutural (EEG ictal falsamente localizatório) pode ocorrer em até 13% dos casos^{81,87}.

3.3.5 Diagnóstico

O diagnóstico de ELMT-EH requer um conjunto de sinais e sintomas, sendo a semiologia das crises associada ao estudo eletroencefalográfico e o achado à RM essenciais para a distinção entre esta condição e outras causas de ELTM.

3.3.6 Tratamento

O objetivo do tratamento é manter o paciente livre de crises e sem efeitos colaterais pela terapia antiepiléptica. A epilepsia é considerada refratária quando existe comprometimento da qualidade de vida do paciente, seja devido às crises não controladas, aos efeitos da terapia medicamentosa ou devido a ambos. A intratabilidade clínica é definida quando há falência da terapia com drogas antiepilépticas, o tempo médio para que isto ocorra é de, aproximadamente, 9 anos, podendo ser maior (cerca de 15 anos) naqueles com início precoce (< que 5 anos) e menor (cerca de 3-4 anos) naqueles pacientes com início tardio, com idade superior a 30 anos.

Nos casos de ELTM refratária, a ressecção cirúrgica resulta em cerca de 2 anos livres de crises em 60 a 80% dos pacientes⁸⁸⁻⁹¹. Estudos com seguimento mais longo têm mostrado resultados um pouco menos favoráveis⁹²⁻⁹⁴, reforçando o caráter heterogêneo da ELTM-EH em relação às amplas redes neurais envolvidas e fatores prognósticos⁴⁴, ao grau e padrão das anormalidades estruturais temporais⁹⁵ e extratemporais⁹⁶⁻⁹⁸.

3.4 Epilepsia e estudos de imagem

3.4.1 Ressonância magnética convencional

A RM é a modalidade de estudo de imagem de escolha na avaliação de pacientes com epilepsia refratária⁴. Com os atuais avanços nas técnicas empregadas, anormalidades discretas, antes não detectadas, são, rotineiramente, diagnosticadas nos estudos de imagem por RM.

O principal objetivo dos estudos por imagem na epilepsia é a detecção de substrato estrutural-patológico como foco epileptogênico, passível de tratamento específico, como, por exemplo, cirurgia. Esta avaliação tem importância prognóstica (de acordo com o tipo de lesão) na indicação cirúrgica e no estabelecimento de índices risco-benefício para alterações

sequelares pós-operatórias, além de ser fundamental no acompanhamento pós-cirúrgico⁹⁹.

Correlação positiva (concordância) entre os achados clínicos e eletrofisiológicos, e o achado de imagem são cruciais para adequada localização do sítio epileptogênico¹⁰⁰, evitando, assim, a necessidade de monitorização eletroencefalográfica invasiva. Além disso, concordância indica prognóstico pós-operatório altamente favorável em pacientes selecionados.

O exame padrão RM para o estudo dos lobos temporais e detecção de EH deve incluir cortes coronais oblíquos ou perpendiculares ao maior eixo do hipocampo e paralelos ao plano da fissura Sylviana¹⁰¹. Sequências spin-eco ponderadas em T2 de alta resolução e *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR) são utilizadas para detecção do aumento de sinal em T2 no hipocampo e nas adjacências¹⁰². Uma sequência tridimensional gradiente ponderada em T1 *spoiled gradient recalled echo* (SPGR) ou *magnetization prepared rapid gradient echo* (MPRAGE) deve ser incluída, pois permite reformatações multiplanares e possui excelente resolução anatômica com bom contraste entre as substâncias branca e cinzenta, auxiliando na avaliação morfológica do hipocampo e estruturas adjacentes. Além disso, as imagens coronais podem, ainda, ser utilizadas para estudos volumétricos (Figura 3). A administração de contraste não é necessária rotineiramente na avaliação de pacientes com epilepsia refratária.

Figura 3 - Cortes sagitais ponderados em T1 com programação dos cortes coronais ideais para estudo das formações hipocâmpais. (A) Cortes coronais perpendiculares ao maior eixo do hipocampo e (B) paralelos ao plano da fissura Sylviana

Os achados primários, ou seja, principais, de EH à RM, são (Figura 4): atrofia e hipersinal da formação hipocâmpal em T2/FLAIR, refletindo perda neuronal e gliose respectivamente. Os achados secundários podem auxiliar no diagnóstico e na lateralização do foco epiletogênico (Figura 5). São eles: distorção da arquitetura interna da formação hipocâmpal, perda das interdigitações da cabeça hipocâmpal, dilatação do corno temporal ipsilateral, redução do volume do polo temporal, aumento de intensidade de sinal na amígdala¹⁰³, atrofia da substância branca colateral (entre o hipocampo e o sulco colateral)⁴. Há, também, achados extratemporais: atrofia do corpo mamilar e fórnix ipsilaterais devido à degeneração walleriana, do tálamo (que também pode exibir aumento de sinal em T2 e FLAIR), do giro do cíngulo e do hemisfério cerebelar contralateral¹⁰⁴.

Figura 4 - Plano coronal oblíquo na sequência FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) (A e C) e T2 (B e D) em pacientes com EH à direita (A e B) e esquerda (C e D), respectivamente. Os dois achados primários na EH estão aqui representados: hipersinal e atrofia (setas)

Figura 5 - Achados secundários na EH à RM. Plano coronal oblíquo nas sequências pesadas em T2 (A, B, F e G) e FLAIR (C e E) e plano coronal em T1(D). (A) Distorção da arquitetura interna do hipocampo direito e perda das interdigitações da cabeça hipocampal (setas); (B e C) Dilatação do corno temporal ipsilateral (setas); (D) Redução do volume do polo temporal e atrofia da substância branca colateral (assinalado); (E) Aumento da intensidade de sinal da substância branca do polo temporal (assinalado); (F): Atrofia do corpo mamilar e (G): fórnix, ipsilaterais ao hipocampo esclerótico (setas)

A patologia dupla diz respeito à coexistência de EH e outra lesão potencialmente epileptogênica, ocorrendo em até 22% dos pacientes candidatos cirúrgicos. A patologia mais comum associada é a disgenesia cortical, sendo a neurocisticercose também bastante frequente devido à alta prevalência em nosso meio¹⁰⁵.

A sensibilidade da RM na detecção de EH é de 80 a 90% utilizando-se parâmetros qualitativos, chegando a 90-95% quando se empregam métodos quantitativos^{106,107}.

3.4.2 Técnicas quantitativas de RM

Cerca de 20-30% dos pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso apresentam estudos convencionais de RM normais¹⁰⁸. Técnicas quantitativas de RM, como volumetria, relaxometria T2, espectroscopia de prótons (1H-ERM), transferência de magnetização e imagem por TD, podem aumentar a sensibilidade na detecção de anormalidades sutis e na lateralização do foco epileptogênico, principalmente em pacientes com ELTM refratária encaminhados para cirurgia.

3.4.2.1 Volumetria

Estudos volumétricos permitem a quantificação do grau de redução de volume hipocampal em pacientes com EH¹⁰⁹. Redução unilateral do volume do hipocampo é um indicador confiável de lateralização do foco epileptogênico em pacientes com ELT refratária⁹⁹. A volumetria manual tem sido utilizada tanto em estudos clínicos quanto em protocolos de pesquisa para identificar dano hipocampal unilateral e bilateral, no entanto, esta abordagem requer treinamento específico e o pós-processamento demanda bastante tempo. A quantificação automática por meio de *softwares*

específicos tem sido implementada para otimizar esta análise com o menor erro possível. Atualmente, este tipo de avaliação se restringe quase que exclusivamente a trabalhos de pesquisa científica, sendo utilizada na rotina clínica apenas em pacientes selecionados.

3.4.2.2 Relaxometria T2

A relaxometria T2 permite a mensuração objetiva da intensidade de sinal pela quantificação do tempo de relaxação T2 dos tecidos à RM¹¹⁰. É uma técnica altamente sensível na detecção de EH em pacientes com ELTM, especialmente naqueles sem alterações ou com achados equívocos ao exame convencional. Geralmente, as formações hipocampais afetadas apresentam maiores tempos de relaxação T2, sendo a cabeça do hipocampo a parte mais afetada, seguida pelo corpo e cauda¹¹¹. O tempo fica ainda maior na concomitância com alteração de sinal no polo anterior temporal¹¹².

Independente do domínio da técnica, é fundamental a utilização de dados de controle de voluntários saudáveis, pois os tempos de relaxação variam de forma fisiológica com a idade, dificultando a comparação entre indivíduos de diferentes faixas etárias, na ausência de dados de controle de voluntários saudáveis^{113,114}.

3.4.2.3 Espectroscopia de prótons

¹H-ERM é uma técnica não invasiva que permite a análise da distribuição do conteúdo metabólico de um volume de interesse de tecido biológico¹¹⁵. Apresenta boa especificidade e sensibilidade na detecção do foco epileptogênico nos pacientes com EMT, com lateralização concordante com EEG em 82% dos pacientes com RM positiva e em 71% dos pacientes com RM negativa¹¹⁶.

Nos pacientes com EH, observa-se redução do *N*-acetilaspartato (NAA) no hipocampo esclerótico e na substância branca do lobo temporal ipsilateral em relação aos padrões normais¹¹⁷. Ainda na substância branca do lobo temporal, há redução das razões NAA/Creatina e NAA/Colina^{118,119}. O NAA está reduzido, também, na substância branca extratemporal em pacientes com EH¹¹⁷ (Figura 6).

Figura 6 - Curvas espectrais referentes à ^1H -ERM de voxel único. (A) Espectro normal e (B) espectro com redução de NAA no hipocampo esclerótico

3.4.2.4 Transferência de magnetização

Esta técnica é baseada na redução do sinal dos prótons da água livre, devido à saturação dos prótons de água ligados a macromoléculas, permitindo a maior contrastação de áreas com alteração da estrutura macromolecular. O contraste por imagem de transferência de magnetização

tem sido bastante utilizado no manejo de pacientes com doenças da substância branca, notadamente na esclerose múltipla, em que se observa não só redução da razão da transferência de magnetização nas lesões, como também na substância branca aparentemente normal, denotando dano neuronal difuso.

O uso desta sequência em pacientes com epilepsia do lobo temporal com achados normais em estudos convencionais não é rotineiro e ainda permanece controverso, com poucos trabalhos descritos na literatura e com resultados conflitantes^{120,121}.

3.4.3 Estudos funcionais

3.4.3.1 SPECT e PET

Quando os exames de imagem não determinam alteração estrutural que justifique a epilepsia, ou, então, as informações são inconclusivas, ainda existe a possibilidade da localização das áreas epileptogênicas por meio de estudos funcionais de medicina nuclear, com radiofármacos marcados. A perfusão cerebral e o metabolismo da glicose podem ser estimados com a tomografia por emissão de fóton único, SPECT, e da tomografia por emissão de pósitrons (PET), respectivamente¹¹⁴.

A PET fornece imagens com melhor resolução temporal e espacial, porém, utiliza-se de radioisótopos com meia-vida mais curta: oxigênio (2 minutos), nitrogênio (10 minutos), carbono (20 minutos) e flúor (2 horas), o que determina necessidade de um acelerador de partículas (cíclotron), próximo ao tomógrafo, além de equipe especializada. Pode ser realizada apenas no estado intercrítico, pois depende de um período de 40 minutos após a injeção endovenosa da glicose marcada, para equilíbrio da atividade intracerebral. A SPECT não permite resultados quantitativos, apenas inferência do metabolismo a partir de informações sobre o fluxo sanguíneo regional, porém, utiliza radioisótopos com meia-vida mais longa, como o

tecnécio (6 horas) e o iodo (13 horas). O radiofármaco marcado com tecnécio atravessa a barreira hemato-encefálica íntegra, e permanece fixo ao cérebro por tempo suficiente para aquisição das imagens, logo após sua infusão endovenosa, o que permite a realização de estudos intercríticos, ictais e pós-ictais^{114,122}.

A PET realizada com FDG no período interictal delineia zonas de menor utilização de glicose, que correspondem às áreas detectadas pelo EEG com eletrodos profundos. Na SPECT, é possível a identificação na fase ictal de hiperfluxo sanguíneo da área do foco, que, progressivamente, se transforma em hipofluxo ao término da crise, havendo um período pós-ictal precoce com aumento transitório do metabolismo, por maior necessidade energética para retorno à homeostase eletroquímica. No período intercrítico, é detectada redução da perfusão do foco, que pode estar relacionada à perda neuronal na lesão ou inibição neuronal crônica. É possível detectar, desta forma, a presença de crises subclínicas^{114,122}.

3.4.4 Princípios das imagens de RM ponderadas em difusão.

Para o entendimento do conceito da imagem pesada em difusão, devemos, primeiramente, entender os princípios de difusão livre e difusão restrita no microambiente celular. A difusão molecular ou movimento Browniano é a propriedade física de movimentação aleatória de qualquer tipo de molécula em um fluido a partir da sua energia térmica¹²³. Em meio livre, essa movimentação é um processo tridimensional, ocorrendo completamente ao acaso e de forma desordenada.

No entanto, nos tecidos biológicos, a movimentação livre das moléculas de água é impedida pelos diversos compartimentos celulares, ou seja, as moléculas de água se deslocam cruzando, contornando e interagindo com diversos outros componentes como membranas celulares, fibras e macromoléculas¹²⁴.

Os princípios básicos da difusão em RM combinam os princípios da imagem por RM com aqueles da difusão molecular ou movimento Browniano. O contraste da imagem ponderada em difusão é baseado na própria difusão tecidual dos prótons das moléculas de água¹²⁵, permitindo a distinção entre a difusão rápida (sem restrição) e a lentificada (restrita) desses¹²⁶. A observação dos deslocamentos moleculares orientados pela difusão *in vivo* fornece informações únicas sobre a microestrutura e organização geométrica do tecido neural em estados fisiológicos e patológicos.

Para aquisição da imagem com ponderação em difusão, incorporam-se dois pulsos de gradiente de igual amplitude e duração a uma sequência spin-eco¹²⁶. Um gradiente é aplicado antes do pulso de 180° e o segundo gradiente é aplicado depois do pulso de 180°, assim, durante a aplicação do primeiro pulso de gradiente, os spins saem de fase. Após a aplicação do segundo pulso de gradiente, a defasagem criada pelo primeiro pulso é compensada pelo segundo e todos os spins entram novamente em fase durante a formação do eco de sinal. No entanto, se, durante o tempo entre a aplicação dos dois pulsos, os spins se deslocarem, o segundo pulso aplicado não compensará os efeitos do primeiro sobre estes e o eco medido não terá contribuição do sinal dos spins deslocados, resultando em redução da intensidade do sinal de RM (Figura 7).

O grau de atenuação do sinal depende de vários fatores conforme demonstrado na equação:

$$SI = S_0 \times \exp(-b \times D) \quad (1)$$

Em que S_0 é a intensidade de sinal na imagem T2 sem ponderação em difusão ($b = 0 \text{ s/mm}^2$), b é o fator de ponderação em difusão (o fator b) e D é o coeficiente de difusão. O fator b é a quantificação conjunta dos fatores que caracterizam os pulsos de gradiente (amplitude, tempo entre a aplicação dos pulsos e duração do gradiente).

Figura 7 - PRF: pulso de radiofrequência; GD: gradiente de difusão; (A e B): após o PRF, aplica-se o primeiro pulso de gradiente de difusão fazendo com que os spins saiam de fase. Após a aplicação do segundo pulso de gradiente, os spins que não apresentaram deslocamento (difusão restrita) recuperarão seu estado anterior “em fase” durante a formação do sinal, o qual se apresentará aumentado, ou seja, brilhante, como ocorre em áreas de isquemia aguda (A). No entanto, os spins que tiverem se deslocando não recuperarão seu estado “em fase” após o segundo gradiente, promovendo uma atenuação, ou seja, uma redução na intensidade de sinal medido nas regiões nas quais há difusão livre, como, por exemplo, no interior dos ventrículos (B)

Uma vez que, dentro de um mesmo voxel, existem componentes com propriedades de difusão diferentes, mais lenta ou mais rápida, o valor máximo da difusão dependerá do valor de b utilizado. Portanto, nas imagens pesadas em difusão, o D medido dependerá da técnica utilizada, sendo mais adequado falar em coeficiente de difusão aparente (CDA), e a intensidade de sinal nas imagens de difusão é mais bem expressada pela equação:

$$SI = S_0 \times \exp(-b \times CDA) \quad (2)$$

A difusão no tecido cerebral não é isotrópica (igual em todas as direções) e sim anisotrópica (varia nas diferentes direções), notadamente na substância branca. Sabendo que a magnitude da difusão é anisotrópica, espera-se que a intensidade de sinal nas imagens ponderadas em difusão dependa da direção em que os gradientes de difusão são aplicados¹²⁷. Portanto, para obtenção de um valor de CDA reprodutível, é necessário que a nossa mensuração contemple a aquisição de imagens ponderadas em difusão com gradientes em direções diferentes, representativas de todo o espaço tridimensional, ou seja, no mínimo, nas três direções ortogonais x, y e z, separadamente. Calcula-se, então, uma média dessas três imagens conhecida como imagem de difusão isotrópica, na qual o hipossinal indica difusão livre e o hipsinal representa restrição à difusão¹¹⁵ (Figura 8A e 8C).

A sequência de difusão possui ponderação inerente em T2, podendo, eventualmente, determinar que lesões com alto sinal em T2 possam se apresentar nas imagens ponderadas em difusão com hipsinal, sem representar realmente restrição à movimentação das moléculas de água. Este efeito é conhecido como “efeito de brilho” de T2 (*T2 shine-through effect*)¹²⁸. Na prática clínica, é fundamental a análise desta imagem em conjunto com o mapa de CDA para esclarecer a causa do “brilho” na imagem de difusão, se por real restrição à difusão ou por simples aumento do tempo de relaxação T2 do tecido. O mapa de CDA é calculado a partir das imagens pesadas em T2 ($b = 0 \text{ s/mm}^2$) e pesadas em difusão ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$), plotando-se a intensidade de sinal para cada voxel em função do valor de b em escala logarítmica. Desta forma, é obtida uma linha reta de decaimento na qual a inclinação (“*slope*”), correspondente ao valor do CDA em mm^2/s . Portanto, o mapa de CDA é utilizado para excluir o “efeito de brilho” de T2^{115,128}. No mapa de CDA, as áreas de difusão restrita apresentam hipossinal (escuras) (Figura 8B e 8D) e as áreas de difusão livre apresentam hipsinal (brilhantes).

Figura 8 - Cortes axiais pesados em difusão (A e C), demonstrando áreas de hipersinal na região tempo-parietal direita (A) e na coroa radiada à esquerda (C). Os respectivos mapas de CDA (B e D), demonstrando redução do sinal, confirmando a restrição à difusão em duas áreas de isquemia aguda. Imagens gentilmente cedidas pela Dra. Germana Titoneli dos Santos

3.4.5 Princípios da aquisição da imagem por tensores de difusão (TD)

Suponhamos pingar uma gota de tinta em um recipiente com água sem obstáculos (meio isotrópico). À medida que as partículas se difundem, o deslocamento total das moléculas irá se assemelhar a uma esfera. No entanto, se pingarmos uma gota de tinta em um papel com ranhuras (meio anisotrópico), observaremos que o “desenho”, após determinado tempo,

será mais alongado, mais parecido com uma elipse, sendo o maior eixo dessa elipse coincidente com a direção das ranhuras, pois houve espalhamento de tinta mais rápido nesta direção do que perpendicularmente às ranhuras.

O processo de difusão é tridimensional, e pode ser classificado em isotrópico ou anisotrópico. A difusão é isotrópica quando, em determinado meio, as moléculas se difundem igualmente em todas as direções, sem direção preferencial de deslocamento. A representação gráfica da difusão isotrópica ideal é de uma esfera (Figura 9A), em que, a partir de um ponto central, a movimentação ocorre de forma simétrica, em todas as direções, num dado espaço de tempo^{129,130}.

A difusão é dita anisotrópica quando existem barreiras à movimentação livre das moléculas no meio e o deslocamento ocorre mais rapidamente e intensamente em uma orientação preferencial. Graficamente, a difusão anisotrópica é representada por uma elipsoide (Figura 9B), em que o eixo principal desta indica a orientação preferencial do deslocamento^{129,130}.

Figura 9 - Representação gráfica da elipsoide. (A) Difusão isotrópica e (B) difusão anisotrópica. (B) Os principais eixos da elipsoide são denominados autovetores (ϵ_1 , ϵ_2 e ϵ_3), sendo, por definição, mutuamente ortogonais, enquanto os três autovalores (λ_1 , λ_2 e λ_3) correspondem à difusão ao longo destes eixos

Os conceitos de restrição, impedimento e deslocamentos tortuosos ao longo de múltiplos compartimentos físicos se aplicam aos achados de difusão no tecido cerebral. A difusão anisotrópica na substância branca pode ser originada a partir da sua organização em feixes, com fibras axonais paralelamente dispostas, exibindo maior ou menor grau de mielinização^{131,132}. Embora o mecanismo exato ainda não seja completamente compreendido, o efeito da anisotropia pode ser explorado para mapear a orientação espacial dos tratos de substância branca no cérebro, assumindo que a direção de difusão mais rápida ocorre ao longo do sentido das fibras⁸.

Em um meio anisotrópico como a substância branca cerebral, em que se sabe que a difusão depende da arquitetura tecidual, a qual modula o deslocamento (tornando-o diferente a cada direção), o valor de CDA, isoladamente, não caracteriza de forma adequada o comportamento das moléculas de água. O CDA a ser medido dependerá da direção na qual será feita esta medida, quanto mais ordenado for o tecido, maior será a relação do CDA com a direção do gradiente aplicado (Figura 10).

Figura 10 - Imagens axiais pesadas em difusão ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) no mesmo nível de corte do cérebro de um paciente com EH. Cada imagem apresenta uma direção diferente dos gradientes de difusão. A intensidade de sinal (contraste) varia com a direção dos gradientes. Observar a região do esplênio do corpo caloso (setas). Quando o gradiente está orientado ortogonalmente ao trato, o sinal é maior (difusão mais restrita)

A maneira mais apropriada para se caracterizar a difusão anisotrópica é por meio do tensor de difusão¹²⁶. O tensor de difusão é um modelo mais complexo de representação matemática, que incorpora direcionalidade às medidas de difusão. O tensor de difusão mais simples é um modelo de matriz 3×3 simétrica, que descreve o coeficiente de difusão ao longo de cada direção e a combinação entre estas direções (Figura 11)¹³³.

$$\underline{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \longrightarrow \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix}$$

Figura 11 - Matriz 3 x 3 simétrica que caracteriza os deslocamentos tridimensionalmente

Na Figura 11, $\underline{D}$ é o coeficiente de difusividade e cada elemento da matriz representa a difusão na respectiva direção de gradiente. Os elementos diagonais da matriz correspondem à difusividade ao longo dos três eixos ortogonais, enquanto os elementos fora da diagonal representam os deslocamentos nas possíveis combinações destes eixos^{7,8}. Após um processo matemático de diagonalização da matriz, é obtida uma matriz em que temos três valores na diagonal e os demais são iguais a zero. Esses três valores são conhecidos como autovalores ou *eigenvalues* (λ_1 , λ_2 e λ_3), associados a três autovetores ou *eigenvectors* (ϵ_1 , ϵ_2 e ϵ_3), que são os principais eixos da elipsoide. O maior autovalor (λ_1) representa a difusividade axial (DA), correspondendo à direção de maior difusão no voxel, paralela ao eixo principal das fibras axonais (representada pelo vetor ϵ_1). A difusividade radial (DR) representa a difusão ao longo das direções perpendiculares à direção principal, sendo calculada pela média dos dois menores autovalores: $[\lambda^\perp = (\lambda_2 + \lambda_3)/2]$.

Os dados de difusão obtidos por meio das imagens por TD fornecem três tipos de informação¹³⁴:

- **Difusividade média (DM):** É igual à média aritmética dos três autovalores $\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 / 3$. Caracteriza o deslocamento total das moléculas de água e, conseqüentemente, a presença de obstáculos à difusão.
- **Anisotropia fracionada (AF):** A anisotropia assume valores numa escala de 0 a 1. Quanto mais próximo de 0, mais isotrópico e, quanto mais próximo de 1, mais anisotrópico. Tais valores são próprios da estrutura analisada (quanto mais direcional for a movimentação da água em uma determinada orientação, maior o valor de anisotropia). É calculada de acordo com a equação⁸

$$\sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - DM)^2 + (\lambda_2 - DM)^2 + (\lambda_3 - DM)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad (3)$$

- **Principais direções de difusão (principais eixos da elipsoide):**
A orientação do autovetor principal do tensor de difusão segue a mesma orientação das fibras axonais. Estas direções, quando associadas à informação de anisotropia, são usadas para o estudo da direção normal e patológica das fibras por meio dos mapas codificados em cores, dos mapas tratográficos e, também, para os estudos de conectividade anatômica (Figura 12).

Figura 12 - (A) Mapa de anisotropia fracionada. Quanto maior a anisotropia, maior a intensidade de sinal. Observar a região do esplênio do corpo caloso, composto por fibras altamente mielinizadas. (B) Mapa codificado em cores com informações direcionais das fibras. Tratos orientados na direção direita-esquerda são representados em vermelho, fibras com orientação anterior-posterior estão codificadas na cor verde e aquelas com direção superior-inferior estão em azul

3.4.6 Imagem por Tensor de Difusão na Epilepsia do Lobo Temporal

Embora seja marcante a associação entre EH e ELTM, a crescente utilização de técnicas quantitativas por RM tem demonstrado anormalidades estruturais bitemporais e extratemporais em uma variedade de síndromes epiléticas^{6,135}.

Utilizando a técnica de *DTI*, Arfanakis *et al.*, em 2002¹², demonstraram redução da AF na cápsula externa e no CC em pacientes com ELT em relação aos controles. A partir de então, estudos posteriores incorporaram novo conhecimento das alterações de difusão nos pacientes com ELTM.

Embora exista grande variabilidade entre os estudos de *DTI* na ELTM, principalmente relacionada à população de pacientes e às técnicas de análise, é evidente a associação entre ELT com anormalidades extensas e

bilaterais da substância branca¹⁴. Grande parte dos estudos tem demonstrado anormalidades nos tratos de substância branca ipsilaterais à lesão hipocampal. As alterações observadas no lobo temporal contralateral e na substância branca extratemporal não têm sido tão consistentes^{136,137}. Há uma tendência das alterações serem mais pronunciadas nos tratos ipsilaterais¹³⁸ à lesão hipocampal e, quanto maior for o grau de conexão do respectivo trato com o lobo temporal acometido, mais notável tende a ser esta alteração. Foram também demonstradas alterações da substância branca em pacientes com ELTM sem EH, no entanto, tendem a ser menos extensas e menos severas que nos casos de ELTM-EH unilateral¹⁴.

Pesquisas independentes detectaram alterações de difusão no fórnix, cíngulo, cápsulas internas, cápsulas externas, corpo caloso, fascículos arqueados, uncinados, longitunais inferiores e superiores, e nos tratos corticoespinais de pacientes com ELTM¹³⁷. Estes achados indicam e validam o envolvimento estrutural de uma extensa rede de substância branca nesta doença. Sabendo que a ELTM com EH cursa com déficits cognitivos importantes, principalmente de memória, estudos mais recentes demonstraram correlação entre as alterações de difusão na substância branca e o desempenho neuropsicológico¹³, destacando a importância da integridade da substância branca na performance cognitiva.

O CC é um dos poucos tratos de substância branca que podem ser claramente identificados à RM e, por isso, tem sido largamente estudado em uma variedade de doenças psiquiátricas e neurológicas²⁵. Alterações morfológicas no CC têm sido identificadas na dislexia¹³⁹, síndrome de Tourette¹⁴⁰, esquizofrenia¹⁴¹, transtorno bipolar¹⁴², depressão¹⁴³, síndrome de Down¹⁴⁴ e na síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)¹⁴⁵. O surgimento de técnicas avançadas de RM, como o *DTI*, permitiu um estudo aprofundado dessa estrutura no que diz respeito a estrutura, integridade e mielinização

Em resumo, é fato que existem alterações de difusão na substância branca de pacientes com ELT. No entanto, devido à variabilidade metodológica e amostral de diversos dos estudos, e à importância do CC na integração cognitiva e funcional hemisférica, e na propagação da atividade epileptiforme, nos propusemos a investigar o envolvimento desta estrutura em grupo de pacientes com ELTM-EH refratária por meio da técnica de *DTI*.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, grupo x controle, realizado no setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), em conjunto com o departamento de Neurologia desta instituição.

A coleta de dados foi realizada no período de setembro de 2009 a novembro de 2012.

4.2 Ética

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP sob a referência 0745/08 (Anexo A), sendo parte integrante do projeto 1 do programa CInAPCe (Cooperação Interinstitucional de Apoio à Pesquisas sobre o Cérebro) da FAPESP (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo).

O termo de consentimento informado livre e esclarecido para participação foi obtido em todos os casos (Anexo B).

4.3 Casuística

Grupo pacientes:

O grupo de pacientes foi composto por 42 sujeitos provenientes do setor de vídeo-EEG do HC-FMUSP.

Critérios de inclusão:

- ELTM com refratariedade ao tratamento medicamentoso;
- EH unilateral à RM;
- EEG normal ou com descargas epileptiformes no lobo temporal (uni ou bilaterais);
- Avaliação prévia por vídeo-EEG para caracterização neurofisiológica;
- Idade entre 17 e 60 anos;
- Escolaridade igual ou superior a 8 anos;
- Dominância manual à direita;
- Quociente de inteligência (QI) maior ou igual a 70.

Critérios de exclusão:

- Descargas epileptiformes extratemporais ao EEG;
- Outras lesões parenquimatosas detectadas pela RM convencional que não a EH, exceto alterações mínimas da substância branca e calcificações extratemporais;
- Depressão maior, psicose ou qualquer quadro psiquiátrico sem resposta ao tratamento adequado;
- Outras desordens passíveis de interferência nas habilidades cognitivas;
- Impossibilidade/contraindicação à realização de RM;
- Crise epiléptica clínica nas 48 horas antecedentes ao exame de RM.

Os pacientes foram ainda divididos em dois diferentes grupos:

Em relação à lateralidade da EH:

- EH à direita;
- EH à esquerda.

Em relação à concordância entre o lado da EH na RM e os resultado do vídeo-EEG:

- Concordantes. Os pacientes foram designados como concordantes quando o lado da lesão detectada à RM foi congruente com os resultados de vídeo-EEG. Os critérios utilizados para classificar um paciente como concordante foram: a) todas as crises ocorrem exclusivamente no lado da EH, b) pelo menos, uma crise se inicia ou evolui com repercussão contralateral, embora permaneça o predomínio ipsilateral.
- Discordantes. Os pacientes foram classificados como discordantes quando o lado da lesão detectada à RM foi contralateral ao lado de início das crises ao vídeo-EEG. Os critérios utilizados para classificar um paciente como discordante foram: a) pelo menos, uma crise evolui para bilateral sem predominância ou passa a predominar do outro lado b) ou, após início do lado da EH, a crise torna-se contralateral, c) ou, pelo menos, uma crise com início contralateral ou bilateral sem predomínio, d) ou crise de início bilateral com predomínio contralateral.

As variáveis clínicas abaixo descritas foram também avaliadas e correlacionadas aos dados obtidos a partir da análise de *DTI*.

- Idade;
- Idade ao evento inicial (idade à primeira crise);
- Idade de início da epilepsia (idade ao início das crises recorrentes);
- Tempo de epilepsia (tempo decorrido desde o início das crises recorrentes);
- Tempo de doença (tempo decorrido desde o evento inicial);
- Período de latência (período entre o evento inicial e o início das crises recorrentes);
- Frequência de crises;

- Relato de crise febril (para avaliar a influência da crise febril nos parâmetros de difusão, os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo um formado pelos pacientes que apresentaram crise febril como evento inicial e o outro pelos pacientes que apresentaram outro tipo de evento que não crise febril).

Grupo controle:

Composto por 30 indivíduos saudáveis, recrutados entre os acompanhantes dos próprios pacientes incluídos no estudo ou funcionários desta instituição, respeitando-se os mesmos critérios de inclusão no que diz respeito à idade, à escolaridade e ao QI, sem queixas neurológicas ou psiquiátricas.

4.4 Exame de Ressonância Magnética**Equipamento**

As imagens de RM de crânio foram adquiridas em aparelho de 3,0 Teslas (3T) (*Intera Achieva, PHILIPS Healthcare, Best, Holanda*) com bobina de prótons (^1H) de cabeça com 8 canais.

Posicionamento

Para aquisição das imagens, os participantes foram posicionados em decúbito dorsal horizontal. O segmento cefálico foi estabilizado no interior da bobina por meio do uso de espumas laterais para acolchoamento e fita adesiva na região frontal, com intuito de se manter a imobilização da cabeça durante o tempo de exame com o mínimo de desconforto.

Protocolo de aquisição das imagens

Todos os indivíduos foram submetidos ao mesmo protocolo de exame de RM que incluiu imagens de RM estruturais ponderadas em T1 e imagens de *DTI*.

Sequências de pulso

- Sequência ponderada em T1 com a técnica *Fast Field Echo* (3DT1-FFE), tridimensional, no plano sagital com parâmetros a seguir: tempo de eco (TE)= 3,2 ms; tempo de repetição (TR)= 7000 ms; tempo de inversão (TI)= 900 ms; *flip angle* = 8°; campo de visão (*Field of view-FOV*) = 240 x 240 x 180 mm³; matriz= 240 x 240; espessura do corte= 1 mm, sem espaçamento entre os cortes; resolução final isotrópica do voxel reconstruído = 1,0 mm³. Tempo de aquisição: 6 minutos.
- Sequência ponderada em T2 com a técnica *Turbo Spin Echo* (TSE) no plano coronal oblíquo com parâmetros a seguir: TE = 80 ms; TR = 2675 ms; FOV = 78 x 230 x 184 mm³; 3 mm de espessura com espaçamento entre os cortes de 0,3 mm; Tempo de aquisição: 2 minutos e 3 segundos.
- Sequência FLAIR plano coronal oblíquo com parâmetros a seguir: TE= 120 ms; TR= 1100 ms; TI= 2800 ms; FOV = 72 x 180 x 180 mm³; espessura de corte = 3 mm; espaçamento entre os cortes = 0,3 mm; Tempo de aquisição: 3 minutos e 40 segundos.
- Sequência FLAIR no plano axial com parâmetros a seguir: TE= 130 ms; TR= 1100 ms; TI= 2800 ms; FOV = 230 x 139 x 182 mm³; espessura de corte = 4,5 mm; espaçamento entre os cortes = 0,5 mm; Tempo de aquisição: 3 minutos e 51 segundos.
- Sequências de *DTI* foram adquiridas por meio de sequência de pulso *spin-eco* (SE) ponderada em difusão (*diffusion weighted-DW*) com utilização de tecnologia de aquisição de imagem em paralelo (SENSE). Foram obtidos um total de 70 cortes no plano axial, sem angulação, com 2 mm de espessura, fazendo um escaneamento de toda cabeça sem espaçamento entre os cortes. Resolução final do voxel reconstruído = 2,0 x 2,0 x 2,0 mm³. O valor máximo de b foi de 1000 s/mm² utilizando 32 direções de gradientes de difusão, não colineares. Imagens de referência com b=0 s/mm², sem ponderação em difusão, foram também adquiridas. FOV = 256 x 140 x 256 mm³;

matriz = 128 x 128; TR= 8500 ms, TE= 61 ms. Para aumentar a relação sinal-ruído das imagens, as sequências foram repetidas duas vezes no mesmo plano e localização. Tempo total de aquisição: 14 minutos.

4.5 Análise das Imagens de RM

As imagens estruturais dos pacientes foram revisadas e categorizadas em EH direita e EH esquerda com base na redução do volume; e nas alterações morfológicas e de sinal do hipocampo acometido. Os exames estruturais dos controles também foram analisados para identificação de eventuais achados incidentais de exame.

4.5.1 Análise das imagens volumétricas ponderadas em T1

As imagens volumétricas ponderadas em T1 foram pós-processadas pelo *software Freesurfer* obtido no site <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/> na versão 5.1.0. Este *software* reúne um conjunto de ferramentas para o estudo automático da anatomia cortical e subcortical¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

O fluxo de processamento da análise de imagens de um sujeito é composto de um fluxo de segmentação cortical baseada nas superfícies cerebrais, de um fluxo de segmentação subcortical baseado em volumetria, e da classificação cortical e subcortical a partir de um atlas anatômico probabilístico.

Na etapa de segmentação cortical baseada nas superfícies cerebrais, são construídos modelos representando as interfaces entre a substância branca e a substância cinzenta cortical, assim como entre o córtex e a superfície pial. A partir desses modelos, torna-se possível a medida de diversos parâmetros anatômicos; como espessura cortical, área de superfície, curvatura, e a superfície normal a cada ponto no córtex.

A segmentação volumétrica subcortical executa, automaticamente, a classificação neuroanatômica (segmentação) para cada voxel num volume de RM. A classificação baseia-se em estatísticas sobre a probabilidade de uma estrutura/segmento específico estar em um determinado local do cérebro. Esta informação probabilística é estimada automaticamente a partir de um grupo de treinamento de segmentação manual, ou seja, um grupo de sujeitos cujos cérebros (superfícies ou volumes) foram segmentados manualmente.

Inicialmente, o volume de imagem é submetido a uma transformação linear com o espaço de Tailarach. Posteriormente, um registro não linear é realizado permitindo uma maior deformação da imagem e melhor alinhamento desta ao atlas.

Após este pré-processamento, o volume é, então, segmentado. As diretrizes utilizadas para separação das estruturas são: a probabilidade de determinado ponto pertencer a uma localização específica no atlas, a probabilidade de que um dado ponto pertença a um local, dada a classificação dos seus pontos vizinhos (é importante para evitar ilhas de uma estrutura nas bordas de outra estrutura) e na intensidade de sinal do voxel (Figura 13).

Este procedimento é estatisticamente indistinguível de avaliadores manuais¹⁴⁶ e relativamente insensível a variações nos parâmetros de aquisição¹⁴⁸.

Figura 13 - Esquematização da segmentação das imagens ponderadas em T1. À esquerda, as imagens estruturais e, à direita, as imagens pós-processamento, segmentadas

A segmentação subcortical do pacote do *software Freesurfer* resulta em cinco subdivisões do CC baseadas na sua conectividade anatômica e funcional^{25,149} denominadas: anterior (CC1), médio-anterior (CC2), central (CC3), médio-posterior (CC4) e posterior (CC5) (Figura 14).

Figura 14 - Segmentação do corpo caloso. O *software* FreeSurfer segmenta o corpo caloso em cinco sub-regiões: CC1: anterior; CC2: médio-anterior, CC3: central, CC4: médio-posterior e CC5: posterior

As áreas segmentadas do CC são igualmente espaçadas em termos de distância ao longo do eixo mais longo deste. A extensão lateral é a distância da linha mediana e pode ser alterada por meio do parâmetro T-*<thickness>*, onde *<thickness>* é a distância da linha mediana (para T-1 resultaria em um segmento de CC de 3 mm de espessura). O padrão do *software* é 2, resultando em um segmento de CC de 5 mm de espessura.

Após o processamento automático, a precisão da segmentação neuroanatômica em todos os sujeitos foi inspecionada pela pesquisadora responsável, sendo realizada edição manual, se necessária, para correção de eventuais erros de classificação.

4.5.2 Análise das imagens de DTI

Pré-processamento

A primeira etapa do pré-processamento consistiu na conversão dos dados brutos obtidos para o formato Nifti por meio do programa r2aGUI (versão 2.7). O r2aGUI consiste em um *script* do MATLAB (*software* destinado à análise e modelagem de sistemas e algoritmos) que converte os

dados brutos originados em aparelhos de RM PHILIPS em formato REC/PAR, para o formato Analyze ou Nifti.

As imagens, em formato Nifti, foram reordenadas para que as imagens sem ponderação em difusão ($b=0$ s/mm²) antecedessem as imagens pesadas em difusão ($b=1000$ s/mm²).

As duas aquisições foram submetidas a um registro linear, em que um volume de entrada (aquisição 2) foi registrado a um volume de referência (aquisição 1) e deu origem a uma matriz de transformação 4 x 4. A matriz de transformação foi, então, aplicada à aquisição 2 para alinhá-la à aquisição 1.

Neste processo de registro linear, foram também corrigidas as distorções nas imagens de difusão induzidas pelas correntes de Foucault e pela movimentação da cabeça.

Uma vez registradas, as duas aquisições foram submetidas a uma manipulação matemática sendo somadas e, posteriormente, extraída a média das duas aquisições.

A imagem final, obtida por meio da média das duas aquisições, foi a imagem utilizada para o processamento dos dados de *DTI* (Figura 15).

Figura 15 - Desenho esquemático das etapas de pré-processamento das imagens *DTI*. 1: As duas aquisições em formato REC.PAR; 2: Reordenação e conversão das imagens para o formato Nifti; 3: Aquisição 1 em formato Nifti; 4: Aquisição 2 em formato Nifti; 5: Registro linear das duas aquisições, correção de movimento e das distorções induzidas pelas correntes de Foucault; 6: As duas aquisições registradas; 7. Extração da média das imagens; 8: Imagem final; 9: Processamento das imagens de *DTI* para obtenção dos mapas de difusão

Para conclusão dos processos de registro de imagens e correção de movimentos, foram utilizadas as ferramentas *Brain Extraction Tool* (BET)¹⁵⁰, FMRIB's *Linear Image Registration Tool* (FLIRT)¹⁵¹ e os comandos utilitários *fslmerge*, *fslmaths* e *fsloreorient2std*, todos componentes do FSL (FMRIB *software library*). O FSL consiste em um conjunto de ferramentas para análise de imagens obtido em (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>) na versão 5.0.

Processamento

- Extração dos mapas de difusão

As imagens de difusão e a respectiva tabela de gradientes (*DTI Gradient Table Creator*-www.birncommunity.org/tools-catalog/dti-gradient-tablecreator/), que calcula a lista de vetores que descrevem as direções de

difusão usadas, foram carregadas no *software Biomedical Suite* obtido no site <http://www.bioimagesuite.org> na versão 3.0. A tabela de gradientes está disponível no Anexo C.

Uma máscara binária da região encefálica foi criada e aplicada aos 32 volumes de imagens ponderadas em difusão. O tensor de difusão foi, então, calculado apenas para os pontos pertencentes a esta máscara. Após o cálculo do tensor de difusão, foram extraídos os mapas de anisotropia fracionada (AF), de difusividade média (DM) e os autovalores (λ_1 , λ_2 e λ_3).

- Registro da máscara do CC obtida a partir do Freesurfer com os mapas de difusão

A imagem ponderada em T1 segmentada, de cada sujeito, foi binarizada para originar uma máscara de cada uma das cinco subdivisões do corpo caloso. Estas máscaras foram, então, registradas aos respectivos mapas de AF, DM e de autovalores. Os processos de registro foram realizados utilizando as ferramentas do FSL descritas anteriormente.

Os valores de AF, DM, DA e DR, e seus desvios padrão foram, então, calculados para cada um dos cinco segmentos do CC em todos os sujeitos (pacientes e controles).

Todas as etapas de pré-processamento das imagens e extração dos resultados foram concluídas por um conjunto de linhas de comando (*shell scripts*), tornando todo o processo automatizado, reproduzível e comparável (Anexos D, E e F).

4.6 Análise estatística

Para elaboração deste estudo, foram analisados os 5 subsegmentos do CC de pacientes com EH e dos controles. Além dos segmentos do CC, foram avaliadas as características pessoais de todos os sujeitos do estudo e as variáveis clínicas da doença nos pacientes.

As características pessoais quantitativas foram descritas segundo grupos com uso de medidas resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e comparadas entre os grupos com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney. Os sexos foram descritos segundo grupos com uso de frequências absolutas e relativas, e verificada a existência de associação com os grupos com uso de teste qui-quadrado. As características das doenças foram descritas para os pacientes com uso de medidas resumo.

A normalidade das variáveis foi verificada pelo teste Kolmogorov-Smirnov, sendo utilizados testes paramétricos após a comprovação da distribuição normal dos dados. As análises foram feitas baseando-se na comparação dos dados entre os grupos de pacientes e controles, e entre os subgrupos de pacientes com uso de teste t-Student. Uma vez que foi demonstrada a correlação negativa entre a anisotropia de difusão e a idade dos sujeitos em diversas estruturas cerebrais¹⁵², foram aplicadas análises de covariâncias (ANCOVA) para controle das idades na comparação entre os grupos, tendo a idade como covariável na análise. Foi realizada correção para comparações múltiplas pelo método de razão de falsas descobertas (FDR, do Inglês, False Discovery Rate).

Nos pacientes, foram calculadas as correlações dos parâmetros de *DTI* nos segmentos do CC com a idade desses, com as características da doença e com o volume do respectivo segmento usando o coeficiente de correlação de Pearson (r). A variável crise febril foi avaliada entre os sujeitos pela análise de variância de um fator (ANOVA) e teste Tukey.

Um valor de probabilidade $p < 0,05$ (nível de significância de 5%) foi considerado estatisticamente significativo para todos os testes.

As análises estatísticas foram realizadas com a versão 20.0 do *software* SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL).

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Casuística

Foram incluídos um total de 42 pacientes com epilepsia refratária, sendo 23 do sexo feminino e 19 do sexo masculino, com idade entre 20 a 54 anos, idade média $34,7 \pm 9,6$ anos.

Ao exame de RM convencional, 25 pacientes evidenciaram lesão à esquerda (E) e 17 lesão à direita (D). Em relação à concordância entre os achados de imagem e de vídeo-EEG, 31 pacientes eram concordantes e 11 eram discordantes. A média de escolaridade no grupo de pacientes foi de $10,9 \pm 1,8$ anos. Seis pacientes foram excluídos do estudo, três por serem canhotos, um por artefatos na aquisição de *DTI*, um por apresentar crise durante a realização do exame e um por apresentar calcificações no lobo temporal. O perfil demográfico e os dados clínicos dos pacientes estão detalhados no Anexo G.

Dos 42 pacientes avaliados, 27 (64,3%) caracterizaram EPI, dos quais 15 referiram crises febris, em idade que variou de 2 a 60 meses. A média de idade de início da epilepsia foi de $12,6 \pm 7,2$ anos, sendo que 2 apresentaram idade de início menor que 1 ano, 16 apresentaram início entre 1 a 12 anos, 18 entre 12 e 18 anos, e 6 em idade maior que 18 anos. A média de tempo de epilepsia foi de $22,2 \pm 10,0$ anos, de tempo de doença foi de $28,8 \pm 11,8$ anos, a frequência de crises por mês variou de 1 crise até 30 crises com média de 7,7 crises. O período de latência variou de 0 (nos pacientes que não apresentaram relato de EPI) a 27 anos (Tabela 1).

O grupo controle contou com 30 indivíduos, saudáveis, sendo 18 do sexo feminino e 12 do sexo masculino, com idade entre 18 a 52 anos, idade média de $32,5 \pm 9,8$ anos. A escolaridade média neste grupo foi de $12,5 \pm 2,4$ anos. O perfil demográfico dos controles está pormenorizado no Anexo H.

Tabela 1 - Descrição das características demográficas de todos os sujeitos e das características clínicas do grupo de pacientes

Características	Grupo						Valor de <i>p</i>
	Pacientes			Controles			
	Média (DP)	N (%)	Mediana (mín.; máx.)	Média (DP)	N (%)	Mediana (mín.; máx.)	
Idade (anos)	34,7 (9,6)		32 (20; 54)	32,5 (9,8)		29 (18; 53)	0,353
Escolaridade¹ (anos)	10,9 (1,8)		11 (8;15)	12,5 (2,4)		11 (8; 15)	0,003*
Sexo (Feminino) n (%)		23 (54,8)			18 (60,0)		0,658**
Lado da lesão (E) n (%)		25 (59,5)					
Concordância (C) n (%)		31 (73,8)					
Idade ao evento inicial (meses)²	23,7 (17,3)		24 (2; 60)				
Idade de início da epilepsia (anos)	12,6 (7,1)		12,5 (0,2; 30)				
Tempo de epilepsia (anos)	22,2 (10,0)		22 (6; 48)				

NOTA: Teste *t-student*; *Teste Mann-Whitney; **Teste qui-quadrado; ¹ Número de anos de estudo do ensino fundamental à universidade; ² 27 pacientes apresentaram evento prévio.

Não foram observadas diferenças significativas em relação às variáveis idade e sexo entre o grupo de pacientes e grupo controle. A diferença entre as médias de anos de escolaridade entre os grupos foi estatisticamente significativa ($p = 0,003$), sendo maior no grupo controle. A média de idade e a proporção entre os sexos masculino e feminino entre os grupos foram estatisticamente semelhantes ($p = 0,353$ e $p = 0,658$, respectivamente) (Tabela 1).

5.2 Parâmetros de *DTI* no grupo de pacientes em relação aos controles

Controlando os efeitos da idade sobre os índices de *DTI* e, após correção para múltiplas comparações pelo método de razão de falsas descobertas, observou-se redução significativa da AF ($p < 0,05$) nos segmentos CC1, CC4 e CC5, aumento significativo da DR e da DM ($p < 0,05$) também nos segmentos CC1, CC4 e CC5.

Os segmentos CC2 e CC3 não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre as médias dos parâmetros de *DTI* nos respectivos grupos, no entanto, no segmento CC2, a diferença entre as médias de DR e DM apresentou um valor de $p=0,056$ para ambos os índices. Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias de DA entre os grupos em nenhum dos segmentos do CC (Tabela 2).

5.3 Parâmetros de *DTI* nos subgrupos de pacientes em relação ao lado da lesão à RM e em relação à concordância com o vídeo-EEG

Não foi observada diferença estatisticamente significativa no padrão ou na intensidade das alterações de difusão entre os pacientes com EH à direita e aqueles com EH à esquerda ($p > 0,05$) (Anexo I), nem entre os pacientes com EH concordante e aqueles com EH discordante ($p>0,05$) (Anexo J).

Tabela 2 - Comparação dos parâmetros de *DTI* entre pacientes (n=42) e controles (n=30)

Segmento do CC	Parâmetro de <i>DTI</i>	Grupo	Média	DP	<i>p</i> *
CC1	AF	C	0,539	0,076	0,043
		P	0,474	0,115	
	DM	C	0,951	0,084	0,044
		P	1,016	0,121	
	DA	C	1,572	0,123	0,983
		P	1,566	0,136	
CC2	DR	C	0,640	0,102	0,030
		P	0,741	0,166	
	AF	C	0,450	0,113	0,075
		P	0,383	0,142	
	DM	C	0,976	0,152	0,056
		P	1,071	0,179	
CC3	DA	C	1,451	0,139	0,195
		P	1,494	0,126	
	DR	C	0,734	0,190	0,056
		P	0,859	0,241	
	AF	C	0,460	0,108	0,076
		P	0,394	0,140	
CC4	DM	C	0,946	0,111	0,152
		P	0,994	0,133	
	DA	C	1,428	0,129	0,883
		P	1,414	0,159	
	DR	C	0,700	0,145	0,076
		P	0,784	0,183	
CC5	AF	C	0,459	0,100	0,044
		P	0,388	0,127	
	DM	C	1,037	0,107	0,043
		P	1,121	0,155	
	DA	C	1,563	0,159	0,716
		P	1,579	0,232	
CC5	DR	C	0,775	0,126	0,026
		P	0,889	0,172	
	AF	C	0,591	0,058	0,044
		P	0,543	0,094	
	DM	C	0,985	0,076	0,027
		P	1,063	0,116	
CC5	DA	C	1,709	0,133	0,347
		P	1,750	0,163	
	DR	C	0,623	0,076	0,027
		P	0,720	0,138	

NOTA: Teste *t-student*; * Resultado da ANCOVA com controle da idade e correção para múltiplas comparações; AF: anisotropia fracionada; CC: corpo caloso; CC1: segmento anterior do corpo caloso; CC2: segmento médio-anterior do corpo caloso; CC3: segmento central do corpo caloso; CC4: segmento médio-posterior do corpo caloso; CC5: segmento posterior do corpo caloso; DA: difusividade axial ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); DM: difusividade média ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); DP: desvio padrão; DR: difusividade radial ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); *p*: valor de *p* (nível de significância). Os valores destacados em negrito assinalam diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos para determinado parâmetro e segmento.

5.4 Correlação entre os parâmetros de *DTI* nos segmentos do CC dos pacientes e as variáveis clínicas

A variáveis clínicas em relação à doença como idade ao evento inicial, idade de início da epilepsia, tempo de epilepsia, tempo de doença, período de latência e frequência de crises não apresentaram correlações estatisticamente significativas com os parâmetros de *DTI* ($p > 0,05$) (Anexos K e L).

Para avaliar a influência da crise febril nos parâmetros de difusão no CC, os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo um formado pelos pacientes que apresentaram crise febril como evento inicial e o outro pelos pacientes que apresentaram outro tipo de evento que não crise febril. Os grupos de pacientes foram comparados entre si e com o grupo controle.

A realização do teste ANOVA de um fator demonstrou que as alterações de difusão em determinados segmentos do CC foram significativamente diferentes ($p < 0,05$) nos grupos estudados (crise febril, sem crise febril e controle) conforme demonstrado na Tabela 3. O teste *post-hoc* de Tukey demonstrou que a redução da AF nos segmentos CC4 e CC5, o aumento da DR nos segmentos CC1, CC3 e CC4, o aumento da DM nos segmentos CC1, CC4 e CC5 foram estatisticamente significativos no grupo que apresentou crise febril em relação ao grupo controle. Somente o aumento da DR, no segmento CC5, foi estatisticamente significativo no grupo que apresentou crise febril e, no grupo que não apresentou crise febril, em relação aos controles (Tabela 4).

Tabela 3 - Comparação dos parâmetros de DTI entre pacientes com relato de crise febril (n=15), pacientes sem relato de crise febril (n=27) e controles (n=30)

Segmento do CC	Parâmetro de DTI	Grupo			F	p*
		Controles	CF	SCF		
		Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)		
CC1	AF	0,539 (0,076)	0,471 (0,095)	0,476 (0,126)	3,67	0,03
	DM	0,951 (0,084)	1,047 (0,114)	0,999 (0,124)	4,16	0,02
	DA	1,572 (0,123)	1,585 (0,120)	1,556 (0,145)	0,43	0,651
	DR	0,640 (0,102)	0,772 (0,149)	0,725 (0,175)	4,96	0,01
CC2	AF	0,450 (0,113)	0,387 (0,16)	0,381 (0,134)	2,26	0,11
	DM	0,976 (0,152)	1,104 (0,227)	1,054 (0,148)	3,17	0,048
	DA	1,451 (0,139)	1,530 (0,133)	1,473 (0,12)	1,84	0,17
	DR	0,735 (0,19)	0,889 (0,3)	0,843 (0,206)	2,97	0,058
CC3	AF	0,46 (0,108)	0,382 (0,17)	0,4 (0,124)	2,41	0,097
	DM	0,946 (0,111)	1,037 (0,18)	0,970 (0,933)	2,79	0,068
	DA	1,428 (0,13)	1,446 (0,171)	1,396 (0,153)	0,66	0,52
	DR	0,7 (0,145)	0,832 (0,248)	0,757 (0,133)	3,19	0,047
CC4	AF	0,459 (0,099)	0,364 (0,142)	0,401 (0,119)	3,71	0,03
	DM	1,037 (0,107)	1,143 (0,121)	1,109 (0,172)	3,54	0,034
	DA	1,563 (0,159)	1,584 (0,22)	1,576 (0,242)	0,06	0,94
	DR	0,775 (0,126)	0,922 (0,155)	0,870 (0,180)	5,31	0,0071
CC5	AF	0,591 (0,058)	0,527 (0,11)	0,551 (0,084)	3,63	0,032
	DM	0,985 (0,076)	1,098 (0,151)	1,044 (0,088)	6,94	0,0019
	DA	1,709 (0,133)	1,767 (0,168)	1,740 (0,162)	0,77	0,46
	DR	0,623 (0,076)	0,761 (0,187)	0,697 (0,099)	7,7	0,00096

NOTA: ANOVA de um fator; AF: anisotropia fracionada; CC: corpo caloso; CC1: segmento anterior do corpo caloso; CC2: segmento médio-anterior do corpo caloso; CC3: segmento central do corpo caloso; CC4: segmento médio-posterior do corpo caloso; CC5: segmento posterior do corpo caloso; CF: crise febril; SCF: sem crise febril; DA: difusividade axial ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); DM: difusividade média ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); DP: desvio padrão; DR: difusividade radial ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); F: valor estatístico; p: valor de p (nível de significância). Os valores destacados em negrito assinalam diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos para determinado parâmetro e segmento.

Tabela 4 - Teste *Post-Hoc* de Tukey para comparação dos parâmetros de *DTI* entre os grupos de pacientes com relato de crise febril (n=15), pacientes sem relato de crise febril (n=27) e controles (n=30)

Segmento do CC	Parâmetro de <i>DTI</i>	Grupos	Diferença média	Intervalo de confiança de 95%		<i>p</i> *
				Mínimo	Máximo	
CC1	AF	CF - CTL	-0,068	-0,145	0,008	0,088
		SCF - CTL	-0,064	-0,128	0,001	0,052
		SCF - CF	0,005	0,073	0,083	0,988
	DM	CF - CTL	0,095	0,014	0,176	0,017
		SCF - CTL	-0,047	-0,02	0,115	0,218
		SCF - CF	-0,047	-0,13	0,035	0,356
	DA	CF - CTL	0,013	-0,112	0,087	0,949
		SCF - CTL	-0,016	-0,099	0,067	0,891
		SCF - CF	-0,029	-0,13	0,072	0,777
	DR	CF - CTL	0,132	0,024	0,240	0,012
		SCF - CTL	0,085	-0,006	0,175	0,072
		SCF - CF	-0,047	-0,158	0,063	0,560
CC2	AF	CF - CTL	-0,063	-0,163	0,037	0,291
		SCF - CTL	-0,069	-0,153	0,015	0,126
		SCF - CF	-0,006	-0,108	0,096	0,989
	DM	CF - CTL	0,126	-0,002	0,254	0,053
		SCF - CTL	0,077	-0,03	0,185	0,202
		SCF - CF	-0,049	-0,179	0,081	0,642
	DA	CF - CTL	0,079	-0,02	0,178	0,142
		SCF - CTL	0,022	-0,060	0,105	0,797
		SCF - CF	-0,057	-0,157	0,044	0,372
	DR	CF - CTL	0,154	-0,014	0,322	0,079
		SCF - CTL	0,109	-0,032	0,25	0,163
		SCF - CF	-0,045	-0,217	0,126	0,802
CC3	AF	CF - CTL	-0,078	-0,176	0,019	0,138
		SCF - CTL	-0,059	-0,141	0,022	0,199
		SCF - CF	0,019	-0,080	0,118	0,889
	DM	CF - CTL	0,091	-0,002	0,184	0,055
		SCF - CTL	0,024	-0,054	0,103	0,733
		SCF - CF	-0,067	-0,162	0,028	0,216
	DA	CF - CTL	0,018	-0,094	0,13	0,92
		SCF - CTL	-0,033	-0,126	0,061	0,682
		SCF - CF	-0,051	-0,164	0,063	0,537
	RD	CF - CTL	0,132	0,006	0,259	0,038
		SCF - CTL	0,057	-0,049	0,163	0,410
		SCF - CF	-0,076	-0,205	0,053	0,343

continua

						conclusão
Segmento do CC	Parâmetro de DTI	Grupos	Diferença média	Intervalo de confiança de 95%		<i>p</i> *
				Mínimo	Máximo	
CC4	AF	CF - CTL	-0,095	-0,183	-0,006	0,033
		SCF - CTL	-0,058	-0,132	0,016	0,157
		SCF - CF	0,037	-0,053	0,127	0,590
	DM	CF - CTL	0,105	0,001	0,21	0,046
		SCF - CTL	0,072	-0,015	0,159	0,126
		SCF - CF	-0,033	-0,14	0,072	0,732
	DA	CF - CTL	0,021	-0,135	0,177	0,943
		SCF - CTL	0,013	-0,118	0,144	0,971
		SCF - CF	-0,009	-0,168	0,150	0,991
	RD	CF - CTL	0,147	0,030	0,264	0,001
		SCF - CTL	0,096	-0,002	0,194	0,057
		SCF - CF	-0,051	-0,170	0,067	0,557
	AF	CF - CTL	-0,064	-0,126	-0,003	0,036
		SCF - CTL	-0,040	-0,092	0,011	0,154
		SCF - CF	0,024	-0,038	0,087	0,62
CC5	DM	CF - CTL	0,113	0,038	0,189	0,001
		SCF - CTL	0,059	-0,004	0,123	0,071
		SCF - CF	-0,054	-0,131	0,023	0,218
	DA	CF - CTL	0,058	-0,057	0,173	0,456
		SCF - CTL	0,031	-0,065	0,128	0,718
		SCF - CF	-0,026	-0,144	0,091	0,851
	RD	CF - CTL	0,138	0,051	0,225	0,001
		SCF - CTL	0,074	0,001	0,147	0,046
		SCF - CF	-0,064	-0,153	0,025	0,202

NOTA: Teste *Post-Hoc* de Tukey; AF: anisotropia fracionada; CC: corpo caloso; CC1: segmento anterior do corpo caloso; CC2: segmento médio-anterior do corpo caloso; CC3: segmento central do corpo caloso; CC4: segmento médio-posterior do corpo caloso; CC5: segmento posterior do corpo caloso; CF: crise febril; SCF: sem crise febril; CTR: controle; DA: difusividade axial ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); DM ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$): difusividade média; DP: desvio padrão; DR: difusividade radial ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); *p*: valor de *p* (nível de significância). Os valores destacados em negrito assinalam diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos para determinado parâmetro e segmento.

5.5 Volumes dos segmentos do CC nos pacientes em relação aos controles

Identificou-se redução de volume em todos os segmentos do CC nos pacientes com ELTM-EH refratária em relação aos controles (Tabela 5).

Tabela 5 - Comparação dos volumes dos segmentos do CC entre o grupo de pacientes (n=42) e o grupo controle (n=30)

Volume (mm ³)	Grupo	Média	DP	p
CC1	C	907,06	168,50	0,008
	P	806,73	144,77	
CC2	C	500,06	106,26	0,001
	P	408,99	105,44	
CC3	C	496,57	123,63	<0,001
	P	393,27	82,41	
CC4	C	467,30	100,88	<0,001
	P	372,41	92,65	
CC5	C	937,60	163,83	0,002
	P	805,22	168,49	

NOTA: ANCOVA com controle da idade; C: controle; CC: Corpo caloso; CC1: segmento anterior do corpo caloso; CC2: segmento médio-anterior do corpo caloso; CC3: segmento central do corpo caloso; CC4: segmento médio-posterior do corpo caloso; CC5: segmento posterior do corpo caloso; DP: desvio padrão; P: paciente; p: valor de p (nível de significância estatística). Os valores destacados em negrito assinalam diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos grupos.

5.6 Correlação entre as alterações de difusão e as alterações volumétricas nos segmentos do CC

Nos pacientes, foi demonstrada correlação negativa significativa entre DM e o volume do CC e DR, e o volume nos segmentos CC3, CC4 e CC5. Observou-se, ainda, correlação negativa estatisticamente significativa entre DA e volume no CC5 (Tabela 6).

Tabela 6 - Coeficiente de correlação de Pearson (r) entre os parâmetros de *DTI* e o volume dos segmentos do CC

Segmento do CC	AF e Volume		DM e Volume		DA e Volume		DR e Volume	
	r	P	r	p	r	p	r	p
CC1	0,227	0,149	-0,276	0,077	-0,063	0,692	-0,272	0,081
CC2	0,204	0,195	-0,281	0,071	-0,204	0,195	-0,253	0,106
CC3	0,214	0,173	-0,43	0,004	-0,211	0,18	-0,38	0,013
CC4	0,24	0,126	-0,348	0,024	-0,112	0,482	-0,414	0,006
CC5	0,156	0,324	-0,513	0,001	-0,34	0,027	-0,437	0,004

NOTA: AF: anisotropia fracionada; CC: corpo caloso; CC1: segmento anterior do corpo caloso; CC2: segmento médio-anterior do corpo caloso; CC3: segmento central do corpo caloso; CC4: segmento médio-posterior do corpo caloso; CC5: segmento posterior do corpo caloso; DA: difusividade axial; DM: difusividade média; DR: difusividade radial; p : (valor de p) nível de significância de correlação de cada variável; r : coeficiente de correlação de Pearson. Os valores destacados em negrito assinalam as correlações estatisticamente significativas.

A Tabela 7 evidencia correlação negativa significativa entre as alterações volumétricas e o tempo de epilepsia, e o tempo de doença.

Tabela 7 - Coeficiente de correlação de Pearson (r) entre o volume dos segmentos do CC e o tempo de epilepsia, e o tempo de doença

Segmento do CC	Correlação	Tempo de epilepsia	Tempo de doença
CC1	r	-0,450	-0,391
	p	0,003	0,01
CC2	r	-0,410	-0,451
	p	0,007	0,003
CC3	r	-0,323	-0,452
	p	0,037	0,003
CC4	r	-0,393	-0,455
	p	0,01	0,002
CC5	r	-0,475	-0,354
	p	0,001	0,022

NOTA: CC: corpo caloso; CC1: segmento anterior do corpo caloso ; CC2: segmento médio-anterior do corpo caloso; CC3: segmento central do corpo caloso; CC4: segmento médio-posterior do corpo caloso; CC5: segmento posterior do corpo caloso; p : (valor de p) nível de significância de correlação de cada variável; r : coeficiente de correlação de Pearson. Os valores destacados em negrito assinalam correlações estatisticamente significativas.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

6.1 Caracterização da casuística

Os critérios de seleção permitiram a coleta de uma amostra de pacientes bem caracterizados, homogênea, constituída somente por pacientes adultos, com epilepsia de longa duração, possibilitando a avaliação dos efeitos crônicos da doença. Obtivemos um número amostral satisfatório de pacientes selecionados para o estudo em relação aos trabalhos publicados até agora.

O grupo controle foi recrutado, na sua maioria, a partir de familiares e contatos do próprio paciente, sendo solicitado que a idade, o sexo e o nível de escolaridade fossem próximos aos do paciente, resultando em grupos (pacientes e controles) com perfil demográfico semelhante.

6.2 O exame de RM

O uso de um aparelho de 3T permitiu a elaboração de um protocolo de aquisição que garantisse a qualidade das imagens de *DTI*, com boa resolução espacial combinada a um tempo de exame satisfatório. O alto campo magnético possibilitou a realização de sequências de *DTI* com redução no tamanho do voxel e maior número de direções de gradientes permitindo a avaliação de anormalidades em compartimentos cerebrais em que a difusão molecular ocorre mais lentamente. A Tabela 8 demonstra, de forma esquemática, os principais trabalhos publicados em estudos da substância branca em pacientes com ELT utilizando imagens de *DTI* que incluíram o CC na sua análise. Estão sumarizados os parâmetros técnicos e incluídos alguns dados da metodologia do nosso trabalho para comparação.

Tabela 8 - Comparação de aspectos metodológicos entre os trabalhos existentes e o estudo atual

Estudo	Idade	RM estrutural	N	Campo magnético (T)	Valor de b (s/mm ²)	Nº de direções	Espessura de Corte (mm)	Achados principais
Atual	Adultos	ELT+EH unilateral	42	3	1000	32	2	↓AF CC1, CC2, CC4 CC5 ↑DR CC1, CC2, CC4 CC5 ↑DM CC1, CC2, CC4 CC5 DA sem alterações
Afanakís et al. (2002)	Adultos	ELT + RM nl	15	1,5	1000	23	3	↑λ ₂ CCA e CCP ↓AF CCP
Thivaud et al (2005)	Adultos	ELT + EH unilateral	35	1,5	700	23	5	↓AF CC
Gross et al. (2006)	Adultos	ELT + EH unilateral	11	1,5	1000	6	2	↓AF CCA ↑DM CCA e CCP DA sem alterações
Kim et al. (2008)	Adultos	ELT RM nl ELT + EH MC MDC	10	1,5	1000	12	3	↓AF, ↓DA CCP
Concha et al. (2009)	Adultos	ELT + EH unilateral ELT RM nl	30	1,5	1000	6	2	↓AF CCA e CCP ↑DM CCA e CCP ↑DR
Koake et al. (2009)	Adultos	EH unilateral	12	3	1000	12	2	↓AF CCA e tronco
Meng et al. (2010)	Crianças e adolescentes	ELT+ RM nl ELT + EH MDC	8	3	1000	12	2	↓AF CCP ↑DM CCP ↑DA, DR CCP
Miu et al. (2012)	Adultos	ELT + EH unilateral ELT RM nl	38	1,5	1000	6	2	↓AF CCP e tapetum ↑DM corpo CC
Scahill et al (2013)	Adultos	ELT + EH unilateral ELT RM nl	43	4T	800	6	2	↓AF CC
Liu et al. (2014)	Adultos	ELT+ EH ELT sem RM	20	1,5 T	800	33	2	↓AF CC

NOTA: AF: anisotropia fracionada; CCA: porção anterior do corpo caloso; CCP: porção posterior do corpo caloso; CC1: segmento anterior do corpo caloso; CC2: segmento médio-anterior do corpo caloso; CC4: segmento médio-posterior do corpo caloso; CC5: segmento posterior do corpo caloso; DA: difusividade axial; DM: difusividade média; DR: difusividade radial; EH: esclerose hipocámpal; ELT: epilepsia do lobo temporal; MDC: manipulação do desenvolvimento cortical; N: número da amostra; nl: normal; RM: ressonância magnética; T: tesla; λ₂: segundo autovalor

6.3 Alterações localizadas de difusão

O presente trabalho demonstrou anormalidades de difusão no CC de pacientes com ELTM-EH. As alterações detectadas não eram uniformes ao longo do CC, sendo proeminentes em sub-regiões específicas: CC1, CC4 e CC5. Essas alterações foram caracterizadas pela redução da AF, aumento da DM e DR, enquanto a DA manteve-se inalterada em todas as sub-regiões.

Os nossos achados confirmam os resultados de estudos anteriores em que foram descritas redução da AF em regiões do CC em pacientes com ELT (Tabela 8). A anisotropia fracionada indica a fração total da difusão que pode ser atribuída à difusão anisotrópica, quanto maior seu valor, maior a orientação da difusão da água em determinada direção⁷. A redução da anisotropia indica uma alteração na organização estrutural da substância branca. O mecanismo exato da anisotropia na substância branca cerebral ainda é desconhecido, mas fatores como a permeabilidade das membranas, a densidade e o diâmetro das fibras neurais, a organização das fibras dispostas em feixes densos em paralelo e a mielinização são, sabidamente, alguns dos determinantes das propriedades de difusão no tecido neural¹⁵³.

Os índices de *DTI* mais frequentemente descritos nos trabalhos da literatura são AF e DM. Neste estudo, analisamos também a DA e DR para obtermos mais informações acerca das alterações patológicas que resultam na redução da anisotropia. A redução da AF pode ser um resultado da redução da DA, do aumento da DR ou devido a uma combinação de ambos⁷. No nosso trabalho, verificamos que a redução da AF observada nos segmentos CC1, CC4 e CC5 foi devido ao aumento da DR. Alguns estudos histopatológicos em modelos animais sugerem DA e DR como marcadores de lesão axonal e mielinização, respectivamente. O padrão de redução da anisotropia com aumento da DR, como identificado neste estudo, tem sido associado à desmielinização em pacientes com esclerose múltipla¹⁵⁴ e no estágio crônico da degeneração walleriana quando a degeneração da mielina é esperada^{155,156}. Song *et al.* (2002) descreveram um padrão de

redução da anisotropia com elevação da DR e sem alteração da DA em ratos com deficiência de mielina¹⁵⁷. Este mesmo grupo comprovou que o aumento da DR estava associado ao processo de desmielinização num modelo animal de desmielinização-remielinização¹⁵⁸. Essas evidências apontam para uma forte relação entre desestruturação da mielina e aumento da DR. Antes de qualquer interpretação biológica desses índices, deve-se ter em mente que o modelo do tensor só é aplicável quando existir somente uma população de fibras no voxel, pois a DA e a DR são influenciadas pela orientação das fibras, o que torna o tensor nas regiões de cruzamento de fibras (onde existem mais de uma orientação principal) completamente sem significado¹⁵⁹. A região médio sagital do CC é uma região de fibras fortemente alinhadas, com orientação única (látero-lateral) com elevada anisotropia, constituindo um modelo altamente informativo¹⁶⁰. Adicionalmente, é importante destacar que, além degradação da mielina, a integridade das membranas axonais e a densidade axonal podem também contribuir para o aumento da DR¹⁶¹. Portanto, apesar de altamente sugestivo de que alguma patologia envolvendo a mielina desempenhe um papel importante nas alterações da DR detectadas, ainda é preciso cautela ao tirar conclusões a respeito do substrato neurobiológico destes marcadores.

Da mesma forma que Gross *et al.* (2006)², não detectamos qualquer alteração na DA, o que nos faz supor que a integridade axonal está mantida nestes pacientes^{156,162}. Alguns trabalhos que descreveram um aumento da DA^{21,22} apresentavam uma população de pacientes diferente da nossa, que é composta apenas por indivíduos adultos com ELTM-EH unilateral refratária. Esse achado pode indicar que a preservação da DA possa ser específica da ELTM-EH.

Neste estudo, a redução da AF foi associada ao aumento da DM nos referidos segmentos. A DM é a média da quantidade de difusão da água, valores mais altos indicam um aumento da taxa de difusão. O aumento da DM pode estar relacionado à redução da densidade celular ou ao aumento da água extracelular (como o que ocorre no edema vasogênico). Os pacientes incluídos neste estudo tinham epilepsia refratária, sendo possível

que um dos fatores responsáveis pelo aumento observado na DM seja o edema intersticial crônico decorrente de crises crônicas e repetitivas¹⁶³. No entanto, não encontramos correlação significativa entre DM e variáveis clínicas, como tempo de epilepsia ou de doença nem com a frequência de crises.

Em relação às regiões afetadas, os nossos resultados são consistentes com a maioria dos estudos anteriores que evidenciou alterações de difusão nas porções posteriores do CC.^{2,12,14,21,22,164-166} A ausência de resultados positivos no esplênio por Knake *et al.* (2009)¹⁶⁷ pode ser explicada por uma menor sensibilidade do método de análise (análise do mapa de todo o cérebro, seguido por análise de ROI) na detecção de alterações focais sutis. As áreas do CC mais comumente afetadas pela ELT estão localizadas posteriormente no istmo e esplênio do CC. Estas áreas conectam as regiões corticais temporais, parietais e occipitais. Embora o CC não conecte diretamente as estruturas mesiais temporais, a comissura hipocampal dorsal que conecta os hipocampos, cruza a linha média inter-hemisférica abaixo da porção rostral do esplênio e da porção caudal do corpo do CC. As fibras desta comissura apresentam trajeto entre o esplênio e a formação hipocampal, unindo-se ao fórnix e à parte inferior do fórceps principal do CC¹⁶.

Poucos trabalhos reportaram alterações de difusão na região anterior do CC^{2,12,14,165-167}. Kim *et al.* (2008), que também avaliaram os parâmetros de *DTI* em sub-regiões do CC, relataram redução da *AF* nas regiões anteriores, mas estes resultados não foram estatisticamente significativos. Os mecanismos subjacentes ao comprometimento da porção anterior do CC na ELTM-EH não são bem compreendidos. A via de propagação e a rede de sincronização da atividade elétrica podem desempenhar um papel importante nos efeitos a distância, estruturais e funcionais na ELTM-EH.

Estudos eletrofisiológicos e de neuroimagem funcional têm demonstrado os efeitos da ELT em regiões cerebrais anteriores e na conexão interhemisférica. A avaliação por EEG invasivo demonstrou propagação preferencial da atividade ictal a partir do lobo temporal mesial

epileptogênico para o lobo frontal mesial e de descargas interictais das regiões temporais mesiais para as regiões orbitofrontais¹⁶⁸. Henry *et al.* (1993)¹⁶⁹ e Nelissen *et al.* (2006)¹⁷⁰ relataram hipometabolismo interictal no córtex do lobo frontal no PET e SPECT em indivíduos com ELT. Estes resultados comprovam que as regiões pré-frontais estão envolvidas na rede epileptogênica na ELT e podem desempenhar um papel importante na propagação interhemisférica das crises como parte do processo da doença. Esta via de propagação pode ser, pelo menos em parte, responsabilizada pelas alterações encontradas em CC1, uma vez que o joelho e rostro do corpo caloso conectam as regiões orbitais, pré-frontais e pré-motoras inferiores de cada hemisfério^{17,171}.

Estudos de *DTI* observaram um padrão de acometimento mais extenso da substância branca nos pacientes com EH à esquerda em relação àqueles com EH à direita, sendo as alterações mais pronunciadas ipsilateralmente à lesão hipocampal^{138,172}. No entanto, comparando nossos resultados da análise de *DTI* no CC em pacientes com EH à direita e à esquerda, não foram verificadas diferenças significativas entre os dois grupos. Outro fator relacionado à lateralidade diz respeito à concordância entre o lado da EH à RM e o lado do foco epileptogênico ao vídeo-EEG. Foi observado que pacientes discordantes apresentam um déficit cognitivo maior que pacientes concordantes¹⁷³. Com base nesses relatos, hipotetizamos detectar maiores alterações no CC do grupo discordante em que, mais frequentemente, as crises epiléticas se propagam de um hemisfério ao outro. Entretanto, não observamos qualquer diferença do padrão acometimento do CC entre pacientes concordantes e discordantes em nenhum dos parâmetros de *DTI*. A ausência de diferença de envolvimento nas duas comparações dever-se ao fato de que o CC, como um trato de conexão interhemisférica, seja envolvido de maneira uniforme pelo mecanismo fisiopatológico responsável pelas alterações a distância na ELTM-EH.

Não evidenciamos correlações entre os parâmetros de *DTI* e a idade de início da epilepsia, tempo de epilepsia, tempo de doença, período de latência ou frequência de crises. De forma semelhante, Arfanakis *et al.*

(2002)¹², Thivard *et al.*, (2005)¹⁷⁴ e Concha *et al.* (2009)¹⁴ também não demonstraram correlação entre as alterações de *DTI* e os achados clínicos em pacientes com ELTM-EH unilateral. Uma provável explicação para a ausência de correlação seria que as alterações patológicas que resultariam nas alterações de difusão nos pacientes ELTM-EH ocorreriam precocemente no desenvolver da doença e não teriam um caráter progressivo. Por outro lado, demonstramos correlação negativa significativa entre o volume do CC, e as variáveis tempo de epilepsia e tempo de doença indicando que o volume pode ser um melhor marcador de progressão da doença que os índices de *DTI*.

Um achado importante no nosso trabalho foi a demonstração que as alterações nos índices de AF, DM e DR ocorreram em maior grau e extensão nos pacientes que apresentaram crise febril como evento precipitante inicial, quando comparados aos controles. Destaca-se o aumento da DR em todos os segmentos com exceção de CC2. Esse achado, em pacientes com ELT-EH refratária e com longo tempo de doença, não foi ainda descrito em trabalhos anteriores. Crises febris prolongadas parecem acarretar risco de dano neuronal, em particular, para o lobo temporal mesial/hipocampo. Em virtude do que já foi exposto, parece razoável considerar que qualquer efeito deletério cerebral ocorrido na infância devido às crises febris possa afetar também a substância branca.

Uma outra explicação para essa diferença no padrão de acometimento poderia ser devido à mielinização do CC que só se completa na idade adulta¹⁷⁵, sendo o cérebro imaturo mais vulnerável à crise febril, lembrando que esse tipo de crise ocorre, mais frequentemente, em crianças de 6 meses a 5 anos. Foi evidenciado que o fenótipo genômico de CA3 difere significativamente entre os subgrupos CF e SCF, indicando que a ELTM-EH refratária com CF representa um fenótipo distinto¹⁷⁶. Poderíamos, então, considerar esses achados como resultado de uma anormalidade estrutural pré-existente relacionada a uma maior suscetibilidade às crises febris. No entanto, não podemos concluir que ELTM-EH CF e ELT-EH SCF são doenças diferentes, pois não observamos diferenças significativas entre

esses dois grupos, nos levando a pensar que talvez pertençam a um grupo dentro de um espectro de alterações de *DTI*.

Os estudos volumétricos com RM trouxeram evidências de redução do volume na ELTM, não só do hipocampo e das estruturas mesiais temporais e límbicas^{95,177}, como também da substância branca cerebral⁹⁶. Assim como nos dados da literatura descrita, nós detectamos redução do volume do CC dos pacientes em relação aos controles. No entanto, a redução de volume apresentada pelo grupo de pacientes deste trabalho se deu de forma difusa, acometendo todos os segmentos do CC. Nossos resultados foram semelhantes àqueles reportados por Weber *et al.* (2007)¹⁹, que também evidenciaram redução volumétrica difusa no CC, embora mais acentuada nas regiões posteriores. Outros trabalhos demonstraram atrofia significativa apenas no istmo e esplênio, o que pode ser devido ao tempo de epilepsia menor¹⁸, ao pequeno tamanho da amostra e com pacientes ELT de diferentes etiologias²². Observamos, ainda, que a redução volumétrica nos segmentos CC3, CC4 e CC5 se associa ao aumento da difusividade nestas regiões, notadamente da DR.

6.4 Limitações

Este trabalho contou com pacientes EH refratária e de longa duração, a média de tempo de epilepsia foi de, aproximadamente, 22 anos. Ou seja, os resultados obtidos são provenientes de efeitos crônicos da doença, não permitindo a avaliação da progressão do comprometimento estrutural EH. Um avanço clínico significativo na compreensão da progressão das alterações anatômicas/estruturais decorrentes das crises epiléticas crônicas, só será possível por meio de estudos longitudinais iniciados, se possível, na época do diagnóstico de epilepsia.

Outra limitação foi o número pequeno da amostra de pacientes discordantes, podendo ser este o fator responsável pela ausência de diferença entre os grupos concordantes e discordantes.

As diversas medicações administradas aos pacientes também constituem uma limitação ao atual estudo, incluindo drogas antiepilépticas e, algumas vezes, drogas sedativas, que poderiam influenciar nos parâmetros de *DTI* no tecido neural. Todos os pacientes recrutados neste trabalho são candidatos à cirurgia de epilepsia pela refratariedade ao tratamento clínico e estão em regime de politerapia, tornando difícil o estudo rigoroso desta variável.

6.5 Perspectivas futuras

Demonstramos que, de todas as variáveis estudadas, apenas o volume e a história de crise febril estão relacionadas às alterações de *DTI*, indicando que outros fatores não parecem estar implicados no mecanismo de alteração da substância branca do CC nesses pacientes. A associação de outras técnicas de RM, como transferência de magnetização e espectroscopia de fósforo, pode trazer informações mais específicas em relação à mielina e ao microambiente celular, e os seus respectivos papéis nestas alterações.

O corpo caloso é o maior trato comissural que conecta ambos os hemisférios cerebrais, mas não conecta diretamente as estruturas mesiais temporais, apenas carrega, entre as fibras do esplênio, outras fibras que conectam os hipocampos. A avaliação dos parâmetros do tensor nas fibras da comissura anterior e nas fibras dos fascículos unciforme e arqueado, bem como a tractografia dessas estruturas, permitiria a comparação dos efeitos da EH nos tratos comissurais (comissura anterior e corpo caloso) e de conexão fronto-temporais (fascículos uncinado e arqueado), com o intuito de investigar os efeitos da propagação das descargas elétricas de acordo com a distância do foco de origem.

Todos os pacientes avaliados neste estudo foram submetidos à cirurgia de epilepsia. Outros projetos para estudos futuros incluem comparar os parâmetros de *DTI* pré-operatórios com os parâmetros pós-operatórios, bem

como avaliar a correlação dos resultados de *DTI* pré-operatórios com os resultados pós-operatórios em relação à resolução das crises epiléticas e à performance cognitiva.

6.6 Considerações finais

A imagem por tensor de difusão trouxe à tona o dano à substância branca temporal e extratemporal na ELTM-EH, que, patologicamente, era considerada uma doença confinada à substância cinzenta. No entanto, os substratos neuropatológicos dessas alterações ainda permanecem desconhecidos, uma vez que processos degenerativos, como desmielinização, degeneração walleriana e lesão axonal inferidos pela quantificação dos processos de difusão, carecem de validação histológica em humanos.

Este trabalho evidencia que as anormalidades microestruturais na ELTM-EH não se restringem ao hipocampo ou à substância branca temporal, mas envolve uma rede extensa de estruturas bilaterais. As vias de propagação da atividade elétrica epileptiforme e de sincronização da rede neuronal na EH podem desempenhar um papel importante nas alterações estruturais e funcionais à distância do foco epilético. Estudos longitudinais com pacientes com início recente da doença e associação com dados neuropsicológicos também são necessários para um melhor entendimento da correlação das alterações difusas na substância branca com a epileptogênese e comorbidade na ELTM-EH.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

- Há redução da anisotropia fracionada nos segmentos anterior, médio-posterior e posterior do CC dos pacientes com EH unilateral refratários ao tratamento clínico. Essa redução é associada ao aumento da difusão molecular nas direções perpendiculares (difusão radial) aos axônios.
- A difusividade média está aumentada nos mesmos segmentos anterior, médio-posterior e posterior do CC do grupo de pacientes com ELTM-EH refratária.
- Não há diferenças no padrão das alterações de difusão no corpo caloso em relação à lateralidade da lesão hipocampal ou em relação à concordância com o EEG.
- As alterações de difusão não tem correlação com a idade de início da epilepsia, tempo de duração da doença, tempo de epilepsia ou com a frequência de crises.
- Os pacientes com ELTM-EH refratária que apresentaram CF como evento precipitante inicial apresentam maior intensidade e extensão das alterações de difusão no CC.

Como conclusões secundárias:

- Os pacientes com ELTM-EH refratária ao tratamento clínico apresentam redução difusa do volume do corpo caloso em relação aos controles saudáveis, observando-se correlação negativa entre as alterações volumétricas e as alterações de *DTI* nos segmentos posteriores do CC.

8 ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do projeto pelo comitê de ética

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 24/09/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0745/08**, intitulado: "**IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO E TRATÓGRAFIA EM APARELHO 3T, EM PACIENTES COM ESCLEROSE HIPOCAMPAL, CANDIDATOS CIRÚRGICOS.**" apresentado pelo Departamento de **RADIOLOGIA E RADIOTERAPIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. Cláudia da Costa Leite**

Pesquisador (a) Executante: **Dra. Katarina Paz de Lyra**

CAPPesq, 25 de Setembro de 2008

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

Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel
Coordenador da Área de Radiologia
FMUSP

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:
Epilepsia secundária a esclerose mesial temporal unilateral: Neuroimagem funcional dos aspectos cognitivos e metabólicos de estruturas temporais ipsi- e contralaterais. Estudo comparativo pré e pós-operatório em pacientes com dados concordantes e discordantes na avaliação pré-cirúrgica convencional.
 PESQUISADOR: **Luiz Henrique Martins Castro**
 CARGO/FUNÇÃO: **Médico** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: **52.805**
 UNIDADE DO HCFMUSP: **Departamento de Neurologia**
 3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
 SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO ☒ 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

Nos pacientes com esclerose mesial temporal unilateral e com indicação cirúrgica é importante lateralizar corretamente o foco epiléptico para garantir o sucesso da cirurgia. Em aproximadamente 20% dos casos esta lateralização é mais difícil, e por isso é importante trabalhar com diversas ferramentas que nos permitam não apenas avaliar o aspecto morfológico do hipocampo, mas também o seu funcionamento.

Esta pesquisa tem como objetivo principal avaliar o funcionamento do hipocampo em pacientes com epilepsia do lobo temporal antes e depois da cirurgia, utilizando métodos inovadores de ressonância magnética que permitem estudar o funcionamento do hipocampo e seu metabolismo. Com o resultado desta pesquisa poderemos melhorar a avaliação pré-cirúrgica destes pacientes na nossa rotina clínica.

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

Os pacientes passaram primeiramente pela avaliação pré-cirúrgica já estabelecida na nossa rotina clínica, que inclui: monitoramento por video-EEG, ressonância magnética estrutural, SPECT, teste do sódio amital, e avaliação neuropsicológica. Além disso o paciente terá que fazer dois exames a mais de ressonância magnética, um para avaliar o metabolismo do hipocampo e outro para estudar o seu funcionamento. No aparelho de ressonância magnética o paciente precisa ficar deitado dentro de um túnel fechado e não pode mexer durante o exame, que costuma ter duração de aproximadamente uma hora. Algumas pessoas não se sentem confortáveis dentro deste aparelho, por isso o paciente ficará com uma campainha na mão que poderá ser acionada a qualquer hora para solicitar ajuda. 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. Num dos exames o paciente apenas precisa ficar deitado sem se mexer, enquanto que no outro exame o paciente será orientado a realizar testes de memória e de linguagem, ao mesmo tempo em que é realizado o exame de ressonância magnética. A pessoa precisará ficar imóvel durante o tempo de exame e verá numa tela letras ou imagens e deverá apertar botões de acordo com algumas regras, parecido com um jogo. Ficar deitado e terá um microfone para se comunicar. Poderá desistir do experimento em qualquer momento, bastando solicitar ao médico que o estará acompanhando.

Durante a cirurgia uma pequena parte do material retirado será enviado para análise genômica.

Após três meses da cirurgia será realizada nova avaliação neuropsicológica, e após um ano a mesma será repetida e serão realizados também exames de ressonância magnética para avaliação estrutural e metabólica do hipocampo pós-cirúrgico.

3. desconfortos e riscos esperados

O desconforto é o do barulho e da duração dos exames de ressonância magnética. Mas sempre que o paciente demonstrar cansaço estes exames poderão ser interrompidos.

4. benefícios que poderão ser obtidos

A informação de todos estes exames ajudará no planejamento cirúrgico do paciente e a recuperação após a cirurgia será avaliada quantitativamente.

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 deepilepsia do Hospital.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

A identidade dos participantes não será divulgada. Caso isto seja importante só 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.

Nome do Pesquisador: Luiz Henrique Martins Castro

Telefone: 3069-6329

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, s/n – 5º andar – Serviço de Video-EEG

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, de de .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO C - Tabela de gradientes utilizados na aquisição das imagens pesadas em difusão

0:	-0.500	-0.500	-0.707
1:	-0.500	-0.500	0.707
2:	0.707	-0.707	0.000
3:	-0.653	-0.271	-0.707
4:	-0.209	-0.676	-0.707
5:	0.020	-0.707	-0.707
6:	0.421	-0.568	-0.707
7:	0.690	-0.155	-0.707
8:	-0.653	-0.271	-0.707
9:	-0.293	-0.707	-0.644
10:	0.295	-0.706	-0.644
11:	0.515	-0.486	-0.706
12:	0.707	-0.293	-0.644
13:	-0.707	-0.472	-0.526
14:	-0.472	-0.707	-0.526
15:	0.555	-0.644	-0.526
16:	0.707	-0.472	-0.526
17:	-0.707	-0.707	-0.000
18:	-0.707	-0.472	0.526
19:	0.707	-0.472	0.526
20:	0.472	-0.707	0.526
21:	-0.707	-0.707	0.008
22:	-0.636	-0.425	0.644
23:	-0.706	-0.706	0.055
24:	-0.293	-0.707	0.644
25:	0.293	-0.707	0.644
26:	0.707	-0.707	0.008
27:	0.707	-0.293	0.644
28:	-0.706	-0.706	0.049
29:	0.035	-0.706	0.707
30:	0.707	-0.707	0.012
31:	0.707	0.000	0.707
32:	0	0	0
33:	100	100	100

ANEXO D – Script 1 para reordenação das imagens

```
#!/bin/bash

SUJ=$1
AQ1=$2
AQ2=$3

mv $AQ1/$AQ1'-g033-0001.nii' $AQ1/$AQ1'-g000-0001.nii'
mv $AQ2/$AQ2'-g033-0001.nii' $AQ2/$AQ2'-g000-0001.nii'
fslmerge -t $SUJ'_acq1.nii.gz' $AQ1/*
fslmerge -t $SUJ'_acq2.nii.gz' $AQ2/*
```

ANEXO E - Script 2 para registro linear das aquisições pesadas em difusão, correção de movimentação da cabeça e das distorções induzidas pelas correntes de Foulcaut

```
SUJ=$1
```

```
bet $SUJ'_acq1_corr.nii.gz' $SUJ'_acq1_corr_brain.nii.gz' -  
f 0.25 -g 0  
bet $SUJ'_acq2_corr.nii.gz' $SUJ'_acq2_corr_brain.nii.gz' -  
f 0.25 -g 0  
flirt -in $SUJ'_acq2_corr_brain.nii.gz' -ref  
$SUJ'_acq1_corr_brain.nii.gz' -out  
$SUJ'_acq2_corr_brain_rot.nii.gz' -omat  
$SUJ'_acq2_corr_brain_rot.mat' -bins 256 -cost corratio -  
searchrx -90 90 -searchry -90 90 -searchrz -90 90 -dof 12 -  
interp trilinear  
flirt -in $SUJ'_acq2_corr.nii.gz' -applyxfm -init  
$SUJ'_acq2_corr_brain_rot.mat' -out  
$SUJ'_acq2_corr_rot.nii.gz' -paddingsize 0.0 -interp  
trilinear -ref $SUJ'_acq1_corr.nii.gz'  
fslmaths $SUJ'_acq1_corr.nii.gz' -add  
$SUJ'_acq2_corr_rot.nii.gz' $SUJ'_ADD'  
fslmaths $SUJ'_ADD.nii.gz' -div 2 $SUJ'_MEAN'  
fslreorient2std $SUJ'_MEAN' $SUJ'_FINAL'  
rm $SUJ'_ADD.nii.gz' $SUJ'_MEAN'
```

ANEXO F – Script 3 para registro linear das imagens pesadas em T1 com a segmentação do corpo caloso com os mapas originados a partir do tensor de difusão, para obtenção dos índices de tensor de difusão nas 5 regiões do CC

```

DIR_FS=$1
FILE_FS=$2
DIR_FA=$3
FILE_FA=$4
FILE_ADC=$5
FILE_VAL=$6
FILE_VEC=$7

mri_convert $DIR_FS/$FILE_FS/mri/brain.mgz
$DIR_FA/$FILE_FS'_brain.nii.gz'
flirt -in $DIR_FA/$FILE_FS'_brain.nii.gz' -ref
$DIR_FA/$FILE_FA -out
$DIR_FA/$FILE_FS'_brain_alinhado.nii.gz' -omat
$DIR_FA/$FILE_FS'_brain_alinhado.mat' -bins 256 -cost
corratio -searchrx -180 180 -searchry -180 180 -searchrz -
180 180 -dof 12 -interp trilinear
mri_binarize --min 251 --max 251 --i
$DIR_FS/$FILE_FS/mri/aparc+aseg.mgz --o
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior.nii.gz'
mri_binarize --min 252 --max 252 --i
$DIR_FS/$FILE_FS/mri/aparc+aseg.mgz --o
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior.nii.gz'
mri_binarize --min 253 --max 253 --i
$DIR_FS/$FILE_FS/mri/aparc+aseg.mgz --o
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central.nii.gz'
mri_binarize --min 254 --max 254 --i
$DIR_FS/$FILE_FS/mri/aparc+aseg.mgz --o
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior.nii.gz'
mri_binarize --min 255 --max 255 --i
$DIR_FS/$FILE_FS/mri/aparc+aseg.mgz --o
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior.nii.gz'
flirt -in $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior.nii.gz' -
applyxfm -init $DIR_FA/$FILE_FS'_brain_alinhado.mat' -out
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -
paddingsize 0.0 -interp trilinear -ref $DIR_FA/$FILE_FA
flirt -in $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior.nii.gz' -
applyxfm -init $DIR_FA/$FILE_FS'_brain_alinhado.mat' -out
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -
paddingsize 0.0 -interp trilinear -ref $DIR_FA/$FILE_FA
flirt -in $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central.nii.gz' -
applyxfm -init $DIR_FA/$FILE_FS'_brain_alinhado.mat' -out
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -
paddingsize 0.0 -interp trilinear -ref $DIR_FA/$FILE_FA
flirt -in $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior.nii.gz' -
applyxfm -init $DIR_FA/$FILE_FS'_brain_alinhado.mat' -out
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -
paddingsize 0.0 -interp trilinear -ref $DIR_FA/$FILE_FA

```

```

flirt -in $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior.nii.gz' -
applyxfm -init $DIR_FA/$FILE_FS'_brain_alinhado.mat' -out
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -
paddingsize 0.0 -interp trilinear -ref $DIR_FA/$FILE_FA
fslmaths
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -sub
0.3 -bin
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz'
fslmaths
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -
sub 0.3 -bin
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz'
fslmaths $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz'
-sub 0.3 -bin
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz'
fslmaths
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -
sub 0.3 -bin
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz'
fslmaths
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -sub
0.3 -bin
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz'
rm $DIR_FA/$FILE_FS'_brain.nii.gz'
rm $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior.nii.gz'
rm $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior.nii.gz'
rm $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central.nii.gz'
rm $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior.nii.gz'
rm $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior.nii.gz'
rm $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo $FILE_FS '-----'
-----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo
'CC_Posterior,CC_Mid_Posterior,CC_Central,CC_Mid_Anterior,C
C_Anterior'>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '<n voxels> <volume mm3>' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -V >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -V
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz'
-V >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -V
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -V >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'

```

```

echo '-----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '<mean> <standard deviation>' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '-----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo $FILE_FA >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/$FILE_FA -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/$FILE_FA -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/$FILE_FA -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/$FILE_FA -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/$FILE_FA -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '-----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo $FILE_ADC >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/$FILE_ADC -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/$FILE_ADC -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/$FILE_ADC -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/$FILE_ADC -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/$FILE_ADC -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '-----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslsplit $DIR_FA/$FILE_VAL $DIR_FA/VAL_vol
echo $FILE_VAL >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '--- eigenval = 0 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0000.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0000.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'

```

```

fslstats $DIR_FA/VAL_vol0000.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0000.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0000.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '      --- eigenval = 1 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0001.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0001.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0001.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0001.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0001.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '      --- eigenval = 2 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0002.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0002.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0002.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0002.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VAL_vol0002.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '-----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslsplit $DIR_FA/$FILE_VEC $DIR_FA/VEC_vol
echo $FILE_VEC >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '      --- eigenvec = 0 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0000.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'

```



```

fslstats $DIR_FA/VEC_vol0000.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0000.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0000.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0000.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '      --- eigenvec = 1 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0001.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0001.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0001.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0001.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0001.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '      --- eigenvec = 2 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0002.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0002.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0002.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0002.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0002.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '      --- eigenvec = 3 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0003.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'

```

```

fslstats $DIR_FA/VEC_vol0003.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0003.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0003.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0003.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '      --- eigenvec = 4 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0004.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0004.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0004.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0004.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0004.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '      --- eigenvec = 5 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0005.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0005.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0005.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0005.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0005.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '      --- eigenvec = 6 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0006.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'

```

```

fslstats $DIR_FA/VEC_vol0006.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0006.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0006.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0006.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '      --- eigenvec = 7 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0007.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0007.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0007.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0007.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0007.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '      --- eigenvec = 8 -----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0008.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0008.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0008.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -M -S >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0008.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -M
-S >> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
fslstats $DIR_FA/VEC_vol0008.nii.gz -k
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz' -M -S
>> $DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo '-----' >>
$DIR_FA/$FILE_FS'_results.txt'
echo $DIR_FS DONE!!!
echo '-----'
echo fslview $DIR_FA/$FILE_FS'_brain_alinhado.nii.gz'
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Posterior_alinhado.nii.gz' -l Red
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Posterior_alinhado.nii.gz' -l

```

```
Green $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Central_alinhado.nii.gz' -l  
Blue  
$DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Mid_Anterior_alinhado.nii.gz' -l  
Yellow $DIR_FA/$FILE_FS'_mask_CC_Anterior_alinhado.nii.gz'
```

ANEXO G -Dados da casuística dos pacientes com EH refratária referente a idade, sexo, escolaridade, lado da lesão a RM e concordância entre RM e vídeo – EEG, idade ao evento inicial, idade ao início de epilepsia, tempo de epilepsia, tempo de doença e frequência de crises - INRAD - FMUSP - 2009 2012

Ident.	Idade	Sexo	Esc.	Lado RM	Conc.	Evento inicial	Id. inic. epil.	Tempo epil.	Tempo doença	Nº crises/mês
P1	28	M	11	E	Di	9	0,75	27	27	5
P3	32	F	11	E	C	–	7	25	25	1
P4	42	F	15	E	Di	24	29	13	40	1
P6	29	M	8	E	C	6	15	14	28,5	30
P7	30	F	11	D	Di	24	11	19	28	6
P8	44	M	11	E	C	12	12	36	42	5
P9	40	M	11	E	C	36	7	33	37	4
P10	47	M	11	D	C	60	30	17	43	3
P12	28	F	11	D	Di	12	14	14	27	20
P13	29	F	8	D	C	–	18	11	11	2
P14	32	M	9	D	C	24	2	30	30	6
P15	24	F	11	E	Di	–	13	11	11	4
P16	40	F	11	E	C	–	25	15	15	8
P17	33	F	15	D	C	6	8	25	32,5	4
P18	49	F	11	D	C	60	18	31	44	1
P19	29	F	11	E	C	–	12	17	17	4
P20	29	F	15	E	Di	36	16	13	26	30
P22	22	F	11	E	C	–	8	16	16	3
P23	27	F	11	E	C	–	18	9	9	3
P25	25	F	11	E	C	8	7	18	24	8
P26	31	M	8	E	C	–	18	13	13	1
P27	53	M	11	D	C	60	5	48	48	4
P28	50	M	11	E	Di	24	19	31	48	3
P29	23	M	12	D	C	–	15	8	8	2
P30	26	F	11	E	C	–	4	22	22	7
P31	32	M	9	E	C	–	7	25	25	2
P32	41	F	9	E	C	–	13	28	28	10
P33	30	F	11	D	C	–	7	23	23	12
P34	24	F	11	D	C	9	13	12	23	8
P36	44	M	8	D	C	–	22	22	22	3
P37	20	F	11	E	C	2	0,2	20	19,8	8
P38	54	F	13	E	C	6	16	38	53,5	12
P39	42	M	8	E	C	–	6	36	36	30
P40	27	F	10	D	Di	12	5	22	25,5	2
P41	25	M	15	D	C	24	18	7	23	4
P42	22	M	11	D	Di	6	18	6	21,5	20
P43	46	M	11	D	Di	36	16	30	43	4
P44	38	F	11	E	C	24	10	28	36	10
P45	43	M	11	E	C	36	12	31	40	3
P46	46	M	11	E	Di	12	22	23	44	15
P47	32	M	8	E	C	36	8	23	28	9
P48	48	F	11	D	C	36	5	42	44	6

NOTA: C: concordante; Conc.: concordância; D: direito; Di: discordante; E: esquerdo; Esc.: escolaridade (em número de anos de estudo do ensino fundamental à universidade); Evento inicial: idade ao evento inicial Idade (em meses); F: feminino; Id. Inic. epil.: idade de início da epilepsia (em anos); M: masculino; Nº: número; P: paciente; Tempo epil.: tempo de epilepsia (em anos); Tempo doença: tempo de doença (em anos)

ANEXO H - Dados da casuística do grupo controle referente a idade, sexo e escolaridade - INRAD - FMUSP - 2009 a 2012

Identificação	Idade	Sexo	Escolaridade
C1	30	F	11
C4	47	M	11
C5	29	F	15
C6	23	F	11
C7	36	F	11
C8	28	M	15
C9	19	F	11
C10	28	F	14
C11	23	M	11
C12	26	M	11
C13	23	M	11
C14	35	M	15
C15	26	F	15
C16	31	F	15
C17	18	M	11
C18	30	M	11
C19	46	F	13
C20	35	F	15
C21	46	F	11
C22	27	F	11
C23	45	F	15
C24	24	M	15
C25	53	F	8
C26	26	F	15
C27	46	F	15
C28	52	M	11
C29	29	M	15
C30	29	F	15
C31	27	F	8
C32	38	M	8

NOTA: C: controle; Escolaridade: número de anos de estudo do ensino fundamental à universidade; F feminino; Idade: Anos; M: Masculino

ANEXO I - Comparação dos parâmetros de *DTI* entre paciente com EH à direita (n=17) e com EH à esquerda (n=25)

Segmento do CC	Parâmetros de <i>DTI</i>	Grupo	Média	DP	<i>p</i>
CC1	AF	E	0,466	0,112	0,590
		D	0,486	0,120	
	DM	E	1,040	0,131	0,126
		D	0,981	0,098	
	DA	E	1,587	0,116	0,223
		D	1,535	0,159	
CC2	DR	E	0,767	0,180	0,229
		D	0,704	0,139	
	AF	E	0,377	0,138	0,734
		D	0,393	0,152	
	DM	E	1,093	0,202	0,342
		D	1,039	0,138	
CC3	DA	E	1,512	0,115	0,266
		D	1,467	0,140	
	DR	E	0,883	0,265	0,447
		D	0,825	0,203	
	AF	E	0,378	0,133	0,370
		D	0,418	0,151	
CC4	DM	E	1,017	0,152	0,167
		D	0,959	0,091	
	DA	E	1,421	0,137	0,737
		D	1,403	0,191	
	DR	E	0,815	0,206	0,180
		D	0,737	0,135	
CC5	AF	E	0,376	0,127	0,459
		D	0,406	0,130	
	DM	E	1,142	0,159	0,291
		D	1,090	0,148	
	DA	E	1,587	0,197	0,791
		D	1,567	0,281	
	DR	E	0,914	0,193	0,239
		D	0,852	0,130	
	AF	E	0,527	0,098	0,190
		D	0,566	0,084	
	DM	E	1,072	0,104	0,578
		D	1,051	0,134	
	DA	E	1,740	0,155	0,642
		D	1,765	0,178	
	DR	E	0,737	0,133	0,659
		D	0,694	0,146	

NOTA: Teste t-student; AF: anisotropia fracionada; CC: corpo caloso; CC1: segmento anterior do corpo caloso; CC2: segmento médio-anterior do corpo caloso; CC3: segmento central do corpo caloso; CC4: segmento médio-posterior do corpo caloso; CC5: segmento posterior do corpo caloso; D: esclerose hipocampal à direita; DA: difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); DP: desvio padrão; DR: difusividade radial axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); E: esclerose hipocampal à esquerda; *p*: valor de *p* (valor de significância estatística)

ANEXO J - Comparação dos parâmetros de DTI entre pacientes concordantes (n=31) e discordantes (n=11)

Segmento do CC	Parâmetros de DTI	Grupo	Média	DP	p
CC1	AF	C	0,472	0,114	0,590
		D	0,480	0,122	
	DM	C	1,014	0,122	0,126
		D	1,021	0,126	
	DA	C	1,561	0,133	0,223
		D	1,581	0,700	
	DR	C	0,742	0,167	0,229
		D	0,741	0,172	
	AF	C	0,382	0,127	0,893
		D	0,388	0,186	
CC2	DM	C	1,066	0,175	0,760
		D	1,085	0,197	
	DA	C	1,485	0,134	0,413
		D	1,518	0,103	
	DR	C	0,856	0,226	0,877
		D	0,869	0,290	
	AF	C	0,386	0,126	0,563
		D	0,415	0,180	
	DM	C	0,992	0,119	0,887
		D	0,999	0,173	
CC3	DA	C	1,404	0,158	0,501
		D	1,442	0,165	
	DR	C	0,786	0,159	0,899
		D	0,777	0,246	
	AF	C	0,382	0,122	0,628
		D	0,404	0,146	
	DM	C	1,139	0,160	0,202
		D	1,070	0,131	
	DA	C	1,593	0,244	0,494
		D	1,537	0,197	
CC4	DR	C	0,907	0,170	0,239
		D	0,836	0,174	
	AF	C	0,535	0,093	0,398
		D	0,564	0,096	
	DM	C	1,061	0,121	0,849
		D	1,069	0,104	
	DA	C	1,736	0,182	0,374
		D	1,788	0,086	
	DR	C	0,725	0,134	0,723
		D	0,706	0,155	

NOTA: Teste t-student; AF: anisotropia fracionada; C: concordante; CC: corpo caloso; CC1: segmento anterior do corpo caloso; CC2: segmento médio-anterior do corpo caloso; CC3: segmento central do corpo caloso; CC4: segmento médio-posterior do corpo caloso; CC5: segmento posterior do corpo caloso; D: discordante; DA: difusividade axial ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); DM: difusividade média ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); DP: desvio padrão; DR: difusividade radial ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); p: valor de p (nível de significância)

ANEXO K - Coeficiente de correlação de Pearson (r) entre os parâmetros de *DTI* e a idade do paciente, idade de início da epilepsia e o tempo de epilepsia

Segmento do CC	Parâmetros de <i>DTI</i>	Correlação	Idade	Idade de Início	Tempo de epilepsia
CC1	AF	r	-0,14	0,031	-0,143
		p	0,377	0,845	0,365
	DM	r	0,213	-0,081	0,257
		p	0,176	0,608	0,101
	DA	r	0,051	-0,059	0,099
		p	0,75	0,712	0,535
CC2	DR	r	0,216	-0,057	0,238
		p	0,17	0,719	0,128
	AF	r	-0,248	-0,004	-0,219
		p	0,113	0,980	0,163
	DM	r	0,302	0,123	0,185
		p	0,052	0,436	0,241
CC3	DA	r	0,136	0,203	-0,018
		p	0,391	0,197	0,909
	DR	r	0,299	0,088	0,206
		p	0,055	0,578	0,190
	AF	r	-0,279	-0,021	-0,234
		p	0,074	0,896	0,136
CC4	DM	r	0,08	0,036	0,037
		p	0,615	0,819	0,816
	DA	r	-0,236	-0,020	-0,205
		p	0,133	0,898	0,193
	DR	r	0,188	0,044	0,132
		p	0,233	0,782	0,406
CC5	AF	r	-0,26	-0,035	-0,205
		p	0,097	0,827	0,193
	DM	r	0,111	0,032	0,081
		p	0,484	0,841	0,610
	DA	r	-0,103	-0,003	-0,085
		p	0,516	0,984	0,593
CC5	DR	r	0,22	0,065	0,153
		p	0,162	0,682	0,334
	AF	r	-0,15	-0,150	-0,027
		p	0,343	0,342	0,863
	DM	r	0,239	0,062	0,182
		p	0,127	0,695	0,250
CC5	DA	r	0,124	-0,077	0,179
		p	0,433	0,630	0,257
CC5	DR	r	0,224	0,116	0,125
		p	0,154	0,466	0,430

NOTA: AF: anisotropia fracionada; CC: corpo caloso; CC1: segmento anterior do corpo caloso; CC2: segmento médio-anterior do corpo caloso; CC3: segmento central do corpo caloso; CC4: segmento médio-posterior do corpo caloso; CC5: segmento posterior do corpo caloso; DA: difusividade axial ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); DM: difusividade média ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); DR: difusividade radial ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); r : coeficiente de correlação de Pearson; p : (valor de p) nível de significância de correlação de cada variável

ANEXO L - Coeficiente de correlação de Pearson (r) entre os parâmetros de *DTI* e o tempo de doença, período de latência e frequência de crises

Segmento do CC	Parâmetros de <i>DTI</i>	Correlação	Tempo de doença	Período de latência	Frequência de crises/mês
CC1	AF	r	-0,083	0,059	0,085
		p	0,603	0,711	0,592
	DM	r	0,211	-0,010	0,077
		p	0,180	0,951	0,627
	DA	r	0,105	0,033	0,188
		p	0,508	0,837	0,233
CC2	DR	r	0,184	-0,026	0,007
		p	0,242	0,868	0,963
	AF	r	-0,129	0,085	0,115
		p	0,414	0,592	0,470
	DM	r	0,214	0,087	-0,031
		p	0,173	0,585	0,846
CC3	DA	r	0,141	0,236	0,075
		p	0,374	0,132	0,635
	DR	r	0,196	0,032	-0,052
		p	0,214	0,842	0,744
	AF	r	-0,187	0,017	-0,031
		p	0,237	0,913	0,845
CC4	DM	r	0,131	0,150	0,129
		p	0,410	0,344	0,414
	DA	r	-0,078	0,145	0,056
		p	0,625	0,360	0,725
	DR	r	0,179	0,102	0,116
		p	0,256	0,519	0,463
CC5	AF	r	-0,136	0,057	-0,144
		p	0,391	0,721	0,362
	DM	r	0,037	-0,048	0,157
		p	0,817	0,762	0,322
	DA	r	-0,066	0,010	0,019
		p	0,680	0,952	0,904
CC5	DR	r	0,094	-0,054	0,209
		p	0,554	0,736	0,183
	AF	r	-0,066	-0,064	-0,173
		p	0,678	0,686	0,274
	DM	r	0,276	0,185	0,155
		p	0,076	0,241	0,327
CC5	DA	r	0,216	0,097	0,026
		p	0,169	0,540	0,870
CC5	DR	r	0,205	0,150	0,186
		p	0,192	0,343	0,239

NOTA: AF: anisotropia fracionada; CC: corpo caloso; CC1: segmento anterior do corpo caloso; CC2: segmento médio-anterior do corpo caloso; CC3: segmento central do corpo caloso; CC4: segmento médio-posterior do corpo caloso; CC5: segmento posterior do corpo caloso; DA: difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); DR: difusividade radial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); r : coeficiente de correlação de Pearson; p : (valor de p) nível de significância de correlação de cada variável

ANEXO M -Valores individuais da análise de *DTI* no grupo de pacientes no segmento anterior do corpo caloso (CC1)

Identificação	CC1_AF	CC1_DM	CC1_λ ₁	CC1_λ ₂	CC1_λ ₃	CC1_λ _⊥
P1	0,546	1,098	1,799	0,842	0,653	0,747
P3	0,539	0,920	1,562	0,674	0,525	0,599
P4	0,394	1,072	1,527	0,935	0,754	0,844
P6	0,431	1,162	1,710	0,976	0,799	0,887
P7	0,569	1,056	1,751	0,791	0,627	0,709
P8	0,524	1,013	1,624	0,797	0,618	0,707
P9	0,555	0,971	1,622	0,742	0,551	0,646
P10	0,548	0,982	1,643	0,740	0,563	0,651
P12	0,526	1,083	1,716	0,874	0,659	0,766
P13	0,659	0,808	1,550	0,510	0,363	0,436
P14	0,579	0,976	1,666	0,720	0,543	0,631
P15	0,550	0,818	1,409	0,610	0,434	0,522
P16	0,334	1,154	1,578	1,048	0,891	0,969
P17	0,541	0,908	1,497	0,705	0,522	0,613
P18	0,588	0,936	1,599	0,688	0,521	0,604
P19	0,499	1,120	1,759	0,883	0,717	0,800
P20	0,589	0,917	1,596	0,667	0,488	0,578
P22	0,553	1,017	1,688	0,758	0,603	0,681
P23	0,494	0,926	1,481	0,740	0,558	0,649
P25	0,493	1,164	1,786	0,947	0,758	0,852
P26	0,512	0,990	1,597	0,771	0,602	0,687
P27	0,529	1,062	1,686	0,844	0,656	0,750
P28	0,333	1,183	1,586	1,067	0,895	0,981
P29	0,534	0,910	1,527	0,683	0,521	0,602
P30	0,558	0,841	1,441	0,636	0,446	0,541
P31	0,230	1,181	1,440	1,137	0,965	1,051
P32	0,231	1,330	1,641	1,247	1,101	1,174
P33	0,207	0,975	1,153	0,935	0,819	0,877
P34	0,537	0,935	1,536	0,715	0,554	0,634
P36	0,474	0,994	1,520	0,806	0,655	0,731
P37	0,502	0,922	1,479	0,712	0,575	0,643
P38	0,452	1,135	1,648	0,960	0,796	0,878
P39	0,539	0,960	1,597	0,721	0,563	0,642
P40	0,258	1,214	1,523	1,127	0,993	1,060
P41	0,427	0,852	1,298	0,721	0,538	0,629
P42	0,530	0,981	1,592	0,765	0,586	0,676
P43	0,357	0,918	1,288	0,813	0,654	0,733
P44	0,522	1,015	1,630	0,782	0,632	0,707
P45	0,364	0,963	1,325	0,875	0,689	0,782
P46	0,626	0,889	1,602	0,611	0,452	0,532
P47	0,271	1,236	1,559	1,161	0,987	1,074
P48	0,396	1,089	1,553	0,928	0,787	0,857

NOTA: AF: anisotropia fracionada; DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₁: autovalor primário representando a difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₂ e λ₃ : autovalores secundário e terciário respectivamente ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ_⊥: difusividade radial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); P: paciente

ANEXO N - Valores individuais da análise de *DTI* no grupo de pacientes no segmento médio-anterior do corpo caloso (CC2)

Identificação	CC2_AF	CC2_DM	CC2_λ ₁	CC2_λ ₂	CC2_λ ₃	CC2_λ _⊥
P1	0,547	0,973	1,600	0,768	0,553	0,660
P3	0,414	0,945	1,391	0,786	0,658	0,722
P4	0,255	1,174	1,480	1,133	0,909	1,021
P6	0,397	1,100	1,540	0,964	0,798	0,881
P7	0,494	1,033	1,619	0,827	0,653	0,740
P8	0,465	1,020	1,553	0,848	0,659	0,753
P9	0,464	0,937	1,426	0,771	0,613	0,692
P10	0,491	0,925	1,465	0,745	0,566	0,655
P12	0,492	1,066	1,641	0,854	0,704	0,779
P13	0,494	0,941	1,477	0,761	0,584	0,673
P14	0,412	1,016	1,451	0,873	0,724	0,799
P15	0,502	0,836	1,364	0,648	0,497	0,572
P16	0,135	1,411	1,605	1,408	1,264	1,336
P17	0,528	0,885	1,434	0,715	0,506	0,611
P18	0,518	1,141	1,722	0,955	0,747	0,851
P19	0,419	1,050	1,524	0,911	0,716	0,814
P20	0,541	1,027	1,624	0,849	0,606	0,728
P22	0,485	1,004	1,556	0,796	0,659	0,727
P23	0,513	0,960	1,529	0,751	0,601	0,676
P25	0,289	1,243	1,608	1,131	0,989	1,060
P26	0,368	1,130	1,569	0,995	0,825	0,910
P27	0,529	0,903	1,498	0,672	0,539	0,606
P28	0,118	1,469	1,620	1,464	1,323	1,393
P29	0,417	0,934	1,370	0,797	0,635	0,716
P30	0,497	0,875	1,389	0,710	0,524	0,617
P31	0,242	1,153	1,411	1,129	0,919	1,024
P32	0,141	1,321	1,492	1,305	1,166	1,236
P33	0,195	0,965	1,146	0,945	0,803	0,874
P34	0,402	0,893	1,290	0,763	0,626	0,695
P36	0,314	1,057	1,396	0,956	0,821	0,888
P37	0,385	0,874	1,273	0,730	0,619	0,675
P38	0,284	1,212	1,516	1,142	0,977	1,059
P39	0,407	1,028	1,458	0,890	0,735	0,813
P40	0,112	1,291	1,418	1,295	1,159	1,227
P41	0,517	1,075	1,669	0,858	0,696	0,777
P42	0,476	0,966	1,469	0,786	0,642	0,714
P43	0,162	1,270	1,430	1,280	1,100	1,190
P44	0,406	1,046	1,460	0,920	0,758	0,839
P45	0,419	1,058	1,514	0,906	0,689	0,797
P46	0,574	0,834	1,432	0,608	0,464	0,536
P47	0,161	1,642	1,859	1,622	1,444	1,533
P48	0,120	1,298	1,446	1,294	1,153	1,223

NOTA: AF: anisotropia fracionada; DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₁: autovalor primário representando a difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₂ e λ₃: autovalores secundário e terciário respectivamente ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ_⊥: difusividade radial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); P: paciente

ANEXO O -Valores individuais da análise de *DTI* no grupo de pacientes no segmento central do corpo caloso (CC3)

Identificação	CC3_AF	CC3_DM	CC3_λ ₁	CC3_λ ₂	CC3_λ ₃	CC3_λ _⊥
P1	0,571	0,950	1,620	0,700	0,530	0,615
P3	0,442	0,859	1,305	0,706	0,567	0,637
P4	0,267	0,999	1,257	0,951	0,789	0,870
P6	0,216	1,159	1,370	1,152	0,955	1,054
P7	0,582	0,863	1,477	0,647	0,465	0,556
P8	0,534	0,903	1,479	0,695	0,535	0,615
P9	0,421	0,953	1,399	0,805	0,654	0,729
P10	0,518	0,975	1,573	0,780	0,572	0,676
P12	0,538	1,010	1,625	0,798	0,607	0,702
P13	0,518	0,880	1,421	0,709	0,509	0,609
P14	0,464	1,042	1,569	0,857	0,700	0,778
P15	0,513	0,800	1,316	0,609	0,476	0,543
P16	0,196	1,020	1,164	1,008	0,850	0,929
P17	0,555	0,844	1,421	0,643	0,467	0,555
P18	0,494	1,011	1,547	0,833	0,652	0,743
P19	0,446	1,080	1,593	0,938	0,711	0,824
P20	0,500	1,083	1,628	0,909	0,711	0,810
P22	0,510	0,972	1,541	0,759	0,615	0,687
P23	0,502	0,944	1,515	0,729	0,588	0,659
P25	0,371	1,009	1,429	0,885	0,713	0,799
P26	0,398	0,995	1,430	0,847	0,709	0,778
P27	0,537	0,915	1,498	0,694	0,554	0,624
P28	0,119	1,396	1,547	1,393	1,248	1,320
P29	0,463	0,992	1,499	0,818	0,658	0,738
P30	0,470	0,867	1,343	0,712	0,544	0,628
P31	0,298	1,204	1,547	1,113	0,952	1,032
P32	0,233	0,983	1,220	0,934	0,794	0,864
P33	0,186	0,917	1,070	0,918	0,763	0,841
P34	0,395	0,816	1,205	0,696	0,546	0,621
P36	0,290	0,944	1,221	0,889	0,722	0,806
P37	0,430	0,894	1,362	0,717	0,603	0,660
P38	0,279	1,035	1,314	0,962	0,828	0,895
P39	0,375	0,977	1,359	0,863	0,709	0,786
P40	0,129	1,167	1,310	1,156	1,034	1,095
P41	0,528	1,066	1,671	0,850	0,677	0,764
P42	0,471	1,023	1,508	0,854	0,706	0,780
P43	0,292	0,872	1,143	0,803	0,670	0,736
P44	0,318	1,128	1,482	1,041	0,861	0,951
P45	0,244	0,987	1,219	0,941	0,802	0,872
P46	0,588	0,826	1,428	0,599	0,452	0,525
P47	0,200	1,412	1,646	1,374	1,216	1,295
P48	0,141	0,975	1,101	0,960	0,863	0,912

NOTA: AF: anisotropia fracionada; DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₁: autovalor primário representando a difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₂ e λ₃ : autovalores secundário e terciário respectivamente ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ_⊥: difusividade radial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); P: paciente

ANEXO P - Valores individuais da análise de *DTI* no grupo de pacientes no segmento médio-posterior do corpo caloso (CC4)

Identificação	CC4_AF	CC4_DM	CC4_λ ₁	CC4_λ ₂	CC4_λ ₃	CC4_λ _⊥
P1	0,490	1,063	1,659	0,862	0,667	0,765
P3	0,402	1,072	1,530	0,920	0,549	0,734
P4	0,317	1,168	1,549	1,060	0,895	0,978
P6	0,138	0,956	1,075	0,956	0,837	0,897
P7	0,560	0,895	1,481	0,700	0,503	0,602
P8	0,506	1,012	1,593	0,812	0,632	0,722
P9	0,392	1,037	1,488	0,885	0,740	0,812
P10	0,525	1,016	1,634	0,833	0,582	0,707
P12	0,483	1,088	1,679	0,879	0,706	0,792
P13	0,492	0,942	1,470	0,779	0,577	0,678
P14	0,412	1,344	1,879	1,189	0,964	1,077
P15	0,456	1,014	1,534	0,845	0,663	0,754
P16	0,137	1,258	1,475	1,244	1,121	1,183
P17	0,473	1,111	1,675	0,925	0,733	0,829
P18	0,547	1,183	1,852	0,946	0,752	0,849
P19	0,473	1,308	1,918	1,108	0,896	1,002
P20	0,458	1,120	1,662	0,925	0,774	0,849
P22	0,501	1,167	1,797	0,930	0,775	0,853
P23	0,453	1,046	1,570	0,864	0,702	0,783
P25	0,481	1,194	1,817	0,965	0,801	0,883
P26	0,380	1,237	1,718	1,079	0,914	0,996
P27	0,486	1,162	1,814	0,909	0,761	0,835
P28	0,132	1,360	1,528	1,371	1,181	1,276
P29	0,441	1,180	1,731	1,004	0,804	0,904
P30	0,515	0,954	1,527	0,765	0,572	0,668
P31	0,357	1,101	1,507	0,993	0,802	0,898
P32	0,239	1,394	1,569	1,309	1,151	1,230
P33	0,181	0,878	1,030	0,866	0,739	0,803
P34	0,371	1,157	1,605	1,007	0,861	0,934
P36	0,309	1,050	1,376	0,973	0,800	0,886
P37	0,487	1,145	1,754	0,907	0,773	0,840
P38	0,282	1,218	1,573	1,112	0,970	1,041
P39	0,301	1,600	2,016	1,533	1,252	1,392
P40	0,165	0,905	1,049	0,898	0,769	0,833
P41	0,447	1,405	2,003	1,227	0,985	1,106
P42	0,487	1,141	1,737	0,924	0,762	0,843
P43	0,350	0,983	1,352	0,864	0,733	0,798
P44	0,410	1,003	1,472	0,843	0,692	0,768
P45	0,304	0,912	1,213	0,826	0,696	0,761
P46	0,547	1,029	1,678	0,782	0,626	0,704
P47	0,230	1,185	1,443	1,145	0,967	1,056
P48	0,169	1,093	1,272	1,084	0,921	1,003

NOTA: AF: anisotropia fracionada; DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₁: autovalor primário representando a difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₂ e λ₃ : autovalores secundário e terciário respectivamente ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ_⊥: difusividade radial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); P: paciente

ANEXO Q -Valores individuais da análise de *DTI* no grupo de pacientes no segmento posterior do corpo caloso (CC5)

Identificação	CC5_AF	CC5_DM	CC5_λ ₁	CC5_λ ₂	CC5_λ ₃	CC5_λ _⊥
P1	0,631	1,017	1,814	0,703	0,533	0,618
P3	0,548	0,946	1,594	0,695	0,549	0,622
P4	0,485	1,043	1,583	0,824	0,636	0,730
P6	0,271	1,088	1,413	1,007	0,845	0,926
P7	0,672	0,952	1,806	0,628	0,422	0,525
P8	0,593	1,096	1,881	0,790	0,618	0,704
P9	0,580	1,099	1,892	0,802	0,602	0,702
P10	0,586	1,050	1,790	0,790	0,570	0,680
P12	0,604	1,020	1,784	0,723	0,552	0,638
P13	0,596	0,961	1,691	0,689	0,504	0,596
P14	0,612	1,165	1,975	0,863	0,656	0,759
P15	0,597	1,041	1,805	0,748	0,570	0,659
P16	0,359	1,128	1,642	0,982	0,824	0,903
P17	0,631	0,886	1,556	0,650	0,451	0,551
P18	0,629	1,020	1,821	0,725	0,514	0,620
P19	0,601	1,061	1,833	0,787	0,564	0,675
P20	0,595	1,068	1,837	0,791	0,576	0,684
P22	0,557	1,007	1,686	0,756	0,581	0,668
P23	0,543	0,905	1,520	0,667	0,528	0,597
P25	0,595	1,146	1,957	0,856	0,626	0,741
P26	0,559	1,050	1,744	0,799	0,608	0,704
P27	0,622	1,121	1,962	0,785	0,615	0,700
P28	0,381	1,348	1,869	1,182	0,992	1,087
P29	0,661	0,979	1,823	0,671	0,444	0,557
P30	0,629	0,986	1,786	0,677	0,496	0,586
P31	0,534	1,061	1,709	0,841	0,634	0,738
P32	0,435	1,052	1,569	0,868	0,718	0,793
P33	0,378	0,900	1,307	0,765	0,623	0,694
P34	0,591	0,930	1,672	0,642	0,476	0,559
P36	0,513	1,059	1,673	0,839	0,664	0,751
P37	0,592	0,955	1,663	0,678	0,523	0,601
P38	0,507	1,118	1,795	0,869	0,690	0,780
P39	0,536	1,301	2,026	1,041	0,836	0,939
P40	0,421	1,126	1,669	0,924	0,785	0,855
P41	0,469	1,464	2,110	1,254	1,028	1,141
P42	0,572	1,069	1,798	0,796	0,615	0,705
P43	0,570	1,091	1,843	0,798	0,633	0,716
P44	0,549	1,072	1,779	0,799	0,638	0,719
P45	0,391	0,985	1,448	0,830	0,678	0,754
P46	0,675	0,987	1,859	0,644	0,457	0,550
P47	0,426	1,234	1,790	1,056	0,857	0,957
P48	0,489	1,078	1,718	0,896	0,619	0,757

NOTA: AF: anisotropia fracionada; DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₁: autovalor primário representando a difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₂ e λ₃: autovalores secundário e terciário respectivamente ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ_⊥: difusividade radial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); P: paciente

ANEXO R - Valores individuais da análise de *DTI* no grupo de controles no segmento anterior do corpo caloso (CC1)

Identificação	CC1_AF	CC1_DM	CC1_λ ₁	CC1_λ ₂	CC1_λ ₃	CC1_λ _⊥
C1	0,593	0,994	1,732	0,716	0,535	0,625
C4	0,541	0,938	1,592	0,702	0,520	0,611
C5	0,512	0,798	1,335	0,622	0,437	0,530
C6	0,657	0,894	1,663	0,590	0,430	0,510
C7	0,561	0,814	1,392	0,619	0,431	0,525
C8	0,578	0,906	1,564	0,675	0,480	0,577
C9	0,603	0,935	1,639	0,672	0,492	0,582
C10	0,590	0,946	1,634	0,700	0,506	0,603
C11	0,558	0,914	1,535	0,683	0,526	0,604
C12	0,613	1,004	1,764	0,711	0,538	0,624
C13	0,484	0,967	1,546	0,748	0,608	0,678
C14	0,639	0,911	1,663	0,623	0,447	0,535
C15	0,530	0,999	1,629	0,769	0,598	0,683
C16	0,499	0,956	1,519	0,759	0,591	0,675
C17	0,596	1,100	1,867	0,809	0,625	0,717
C18	0,426	1,058	1,560	0,897	0,717	0,807
C19	0,357	1,130	1,544	1,001	0,847	0,924
C20	0,414	1,100	1,582	0,965	0,754	0,859
C21	0,605	0,803	1,413	0,596	0,400	0,498
C22	0,510	1,017	1,592	0,790	0,587	0,688
C23	0,545	0,960	1,557	0,750	0,573	0,661
C24	0,557	1,003	1,710	0,718	0,582	0,650
C25	0,466	0,861	1,330	0,708	0,546	0,627
C26	0,431	1,011	1,535	0,819	0,678	0,749
C27	0,404	0,939	1,372	0,801	0,645	0,723
C28	0,591	0,942	1,612	0,689	0,525	0,607
C29	0,610	0,953	1,676	0,679	0,504	0,591
C30	0,533	0,963	1,581	0,738	0,570	0,654
C31	0,557	0,883	1,515	0,657	0,476	0,567
C32	0,615	0,842	1,511	0,591	0,425	0,508

NOTA: AF: anisotropia fracionada; C: controle; DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₁: autovalor primário representando a difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₂ e λ₃: autovalores secundário e terciário respectivamente ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ_⊥: difusividade radial ($\times 10^{-3}$ mm²/s)

ANEXO S - Valores individuais da análise de *DTI* no grupo de controles no segmento médio-anterior do corpo caloso (CC2)

Identificação	CC2_AF	CC2_DM	CC2_λ ₁	CC2_λ ₂	CC2_λ ₃	CC2_λ _⊥
C1	0,381	1,231	1,715	1,075	0,904	0,990
C4	0,576	0,929	1,506	0,729	0,553	0,641
C5	0,548	0,745	1,289	0,559	0,389	0,474
C6	0,613	0,884	1,560	0,631	0,462	0,547
C7	0,523	0,856	1,356	0,706	0,506	0,606
C8	0,500	0,974	1,514	0,784	0,625	0,705
C9	0,536	0,983	1,576	0,768	0,604	0,686
C10	0,505	0,903	1,452	0,717	0,542	0,629
C11	0,473	0,930	1,409	0,802	0,579	0,691
C12	0,496	1,133	1,721	0,941	0,738	0,840
C13	0,417	1,006	1,446	0,879	0,691	0,785
C14	0,553	0,888	1,462	0,678	0,523	0,601
C15	0,382	1,113	1,517	0,989	0,834	0,911
C16	0,390	0,887	1,262	0,776	0,622	0,699
C17	0,551	1,121	1,779	0,890	0,694	0,792
C18	0,252	1,224	1,525	1,148	0,997	1,073
C19	0,122	1,420	1,560	1,425	1,276	1,350
C20	0,304	1,183	1,530	1,103	0,917	1,010
C21	0,556	0,797	1,309	0,624	0,458	0,541
C22	0,434	0,991	1,425	0,843	0,458	0,651
C23	0,440	0,884	1,315	0,744	0,594	0,669
C24	0,404	1,060	1,528	0,914	0,739	0,827
C25	0,487	0,886	1,383	0,720	0,555	0,638
C26	0,242	1,038	1,301	0,979	0,834	0,907
C27	0,330	0,929	1,254	0,844	0,689	0,767
C28	0,561	0,810	1,397	0,591	0,442	0,517
C29	0,527	0,876	1,423	0,691	0,516	0,603
C30	0,414	0,843	1,248	0,721	0,561	0,641
C31	0,491	0,919	1,444	0,730	0,583	0,656
C32	0,496	0,837	1,329	0,675	0,506	0,590

NOTA: AF: anisotropia fracionada; C: controle; DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₁: autovalor primário representando a difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₂ e λ₃ : autovalores secundário e terciário respectivamente ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ_⊥: difusividade radial ($\times 10^{-3}$ mm²/s)

ANEXO T - Valores individuais da análise de *DTI* no grupo de controles no segmento central do corpo caloso (CC3)

Identificação	CC3_AF	CC3_DM	CC3_λ ₁	CC3_λ ₂	CC3_λ ₃	CC3_λ _⊥
C1	0,424	1,074	1,549	0,904	0,769	0,836
C4	0,605	0,975	1,646	0,739	0,541	0,640
C5	0,512	0,773	1,280	0,593	0,446	0,519
C6	0,616	0,794	1,426	0,559	0,399	0,479
C7	0,470	0,926	1,392	0,819	0,568	0,694
C8	0,493	0,997	1,531	0,809	0,650	0,730
C9	0,479	1,012	1,562	0,815	0,660	0,737
C10	0,537	0,948	1,576	0,719	0,548	0,634
C11	0,481	1,063	1,556	0,916	0,716	0,816
C12	0,504	0,986	1,565	0,780	0,613	0,697
C13	0,321	0,946	1,248	0,902	0,689	0,796
C14	0,549	0,848	1,391	0,663	0,491	0,577
C15	0,334	1,104	1,471	1,014	0,828	0,921
C16	0,464	0,822	1,286	0,688	0,494	0,591
C17	0,628	0,930	1,612	0,678	0,500	0,589
C18	0,238	0,998	1,244	0,946	0,803	0,874
C19	0,209	1,236	1,481	1,188	1,039	1,114
C20	0,464	1,100	1,618	0,935	0,747	0,841
C21	0,504	0,785	1,258	0,627	0,471	0,549
C22	0,436	1,031	1,503	0,848	0,471	0,659
C23	0,485	0,810	1,286	0,649	0,496	0,572
C24	0,473	0,961	1,484	0,798	0,601	0,700
C25	0,452	0,846	1,290	0,695	0,552	0,624
C26	0,384	0,904	1,281	0,795	0,636	0,716
C27	0,230	1,045	1,271	1,006	0,856	0,931
C28	0,608	0,862	1,548	0,591	0,448	0,519
C29	0,527	0,836	1,355	0,660	0,491	0,576
C30	0,397	0,987	1,390	0,870	0,700	0,785
C31	0,454	0,934	1,410	0,772	0,618	0,695
C32	0,518	0,834	1,335	0,676	0,493	0,584

NOTA: AF: anisotropia fracionada; C: controle; DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₁: autovalor primário representando a difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₂ e λ₃: autovalores secundário e terciário respectivamente ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ_⊥: difusividade radial ($\times 10^{-3}$ mm²/s)

ANEXO U - Valores individuais da análise de *DTI* no grupo de controles no segmento médio-posterior do corpo caloso (CC4)

Identificação	CC4_AF	CC4_DM	CC4_λ ₁	CC4_λ ₂	CC4_λ ₃	CC4_λ _⊥
C1	0,419	1,119	1,636	0,937	0,783	0,860
C4	0,589	1,065	1,754	0,812	0,628	0,720
C5	0,447	0,866	1,345	0,700	0,554	0,627
C6	0,585	0,911	1,557	0,675	0,501	0,588
C7	0,435	1,021	1,518	0,866	0,677	0,772
C8	0,451	1,117	1,654	0,954	0,743	0,848
C9	0,504	1,126	1,753	0,890	0,735	0,813
C10	0,549	1,053	1,696	0,825	0,638	0,731
C11	0,545	1,058	1,653	0,872	0,648	0,760
C12	0,426	1,202	1,761	1,006	0,840	0,923
C13	0,314	0,976	1,306	0,885	0,737	0,811
C14	0,533	0,953	1,537	0,758	0,563	0,660
C15	0,337	1,267	1,670	1,148	0,982	1,065
C16	0,470	0,982	1,516	0,799	0,631	0,715
C17	0,512	1,131	1,744	0,908	0,740	0,824
C18	0,281	1,161	1,494	1,066	0,922	0,994
C19	0,286	1,008	1,314	0,920	0,790	0,855
C20	0,552	1,058	1,714	0,840	0,619	0,730
C21	0,551	0,872	1,418	0,695	0,502	0,599
C22	0,430	1,262	1,826	1,080	0,905	0,993
C23	0,546	1,022	1,658	0,794	0,613	0,704
C24	0,470	1,116	1,710	0,906	0,732	0,819
C25	0,438	0,979	1,452	0,826	0,660	0,743
C26	0,471	0,872	1,372	0,700	0,543	0,622
C27	0,198	1,032	1,234	0,994	0,866	0,930
C28	0,590	0,978	1,697	0,696	0,541	0,619
C29	0,482	0,976	1,504	0,827	0,599	0,713
C30	0,360	1,060	1,458	0,948	0,773	0,861
C31	0,452	0,985	1,479	0,834	0,649	0,741
C32	0,537	0,890	1,460	0,708	0,502	0,605

NOTA: AF: anisotropia fracionada; C: controle; DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₁: autovalor primário representando a difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₂ e λ₃: autovalores secundário e terciário respectivamente ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ_⊥: difusividade radial ($\times 10^{-3}$ mm²/s)

ANEXO V - Valores individuais da análise de *DTI* no grupo de controles no segmento posterior do corpo caloso (CC5)

Identificação	CC5_AF	CC5_DM	CC5_λ ₁	CC5_λ ₂	CC5_λ ₃	CC5_λ _⊥
C1	0,560	0,972	1,641	0,724	0,550	0,637
C4	0,623	1,027	1,792	0,738	0,553	0,645
C5	0,502	1,047	1,676	0,813	0,653	0,733
C6	0,636	0,928	1,672	0,648	0,465	0,557
C7	0,572	1,177	1,938	0,892	0,702	0,797
C8	0,584	1,023	1,739	0,767	0,564	0,665
C9	0,574	0,895	1,538	0,664	0,483	0,574
C10	0,655	0,924	1,728	0,610	0,435	0,523
C11	0,686	0,906	1,717	0,609	0,393	0,501
C12	0,594	1,035	1,809	0,753	0,543	0,648
C13	0,491	0,998	1,612	0,773	0,609	0,691
C14	0,638	0,985	1,765	0,696	0,495	0,595
C15	0,587	0,997	1,738	0,705	0,547	0,626
C16	0,628	0,962	1,757	0,645	0,484	0,564
C17	0,656	1,045	1,924	0,705	0,507	0,606
C18	0,456	0,955	1,507	0,746	0,611	0,679
C19	0,561	1,073	1,770	0,790	0,659	0,724
C20	0,641	1,171	2,054	0,843	0,616	0,729
C21	0,630	0,933	1,672	0,659	0,468	0,563
C22	0,602	1,009	1,757	0,769	0,554	0,661
C23	0,607	1,070	1,832	0,788	0,591	0,689
C24	0,618	0,949	1,726	0,648	0,447	0,548
C25	0,547	0,988	1,610	0,769	0,585	0,677
C26	0,617	0,846	1,567	0,567	0,404	0,485
C27	0,433	0,920	1,400	0,751	0,611	0,681
C28	0,641	0,919	1,684	0,624	0,450	0,537
C29	0,600	1,018	1,777	0,726	0,551	0,639
C30	0,582	0,894	1,572	0,647	0,464	0,556
C31	0,623	0,947	1,690	0,688	0,461	0,575
C32	0,597	0,930	1,611	0,677	0,501	0,589

NOTA: AF: anisotropia fracionada; C: controle; DM: difusividade média ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₁: autovalor primário representando a difusividade axial ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ₂ e λ₃: autovalores secundário e terciário respectivamente ($\times 10^{-3}$ mm²/s); λ_⊥: difusividade radial ($\times 10^{-3}$ mm²/s)

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Engel J. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist*. 2001;7(4):340-52.
2. Gross DW, Concha L, Beaulieu C. Extratemporal white matter abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy demonstrated with diffusion tensor imaging. *Epilepsia*. 2006;47(8):1360-3.
3. Engel J, Wieser H, Spencer D. Overview: surgical therapy. In: Engel J, Pedley T, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1997. p. 1673-6.
4. Vattipally VR, Bronen RA. MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation. *Neuroimaging Clin N Am*. 2004;14(3):349-72.
5. Van Paesschen W. Qualitative and quantitative imaging of the hippocampus in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2004;14(3):373-400, vii.
6. Yogarajah M, Duncan JS. Diffusion-based magnetic resonance imaging and tractography in epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(2):189-200.
7. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology*. 1996;201(3):637-48.
8. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, *et al.* Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(4):534-46.
9. Londoño A, Castillo M, Lee YZ, Smith JK. Apparent diffusion coefficient measurements in the hippocampi in patients with temporal lobe seizures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(8):1582-6.
10. Assaf BA, Mohamed FB, Abou-Khaled KJ, Williams JM, Yazeji MS, Haselgrove J, *et al.* Diffusion tensor imaging of the hippocampal formation in temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(9):1857-62.
11. Hugg JW, Butterworth EJ, Kuzniecky RI. Diffusion mapping applied to mesial temporal lobe epilepsy: preliminary observations. *Neurology*. 1999;53(1):173-6.
12. Arfanakis K, Hermann BP, Rogers BP, Carew JD, Seidenberg M, Meyerand ME. Diffusion tensor MRI in temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging*. 2002;20(7):511-9.

13. Riley JD, Franklin DL, Choi V, Kim RC, Binder DK, Cramer SC, *et al.* Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia*. 2010;51(4):536-45.
14. Concha L, Beaulieu C, Collins DL, Gross DW. White-matter diffusion abnormalities in temporal-lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(3):312-9.
15. van der Knaap LJ, van der Ham IJ. How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behav Brain Res*. 2011;223(1):211-21.
16. Gloor P, Salanova V, Olivier A, Quesney LF. The human dorsal hippocampal commissure. An anatomically identifiable and functional pathway. *Brain*. 1993;116 (Pt 5):1249-73.
17. Witelson SF. Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain*. 1989;112 (Pt 3):799-835.
18. Hermann B, Hansen R, Seidenberg M, Magnotta V, O'Leary D. Neurodevelopmental vulnerability of the corpus callosum to childhood onset localization-related epilepsy. *Neuroimage*. 2003;18(2):284-92.
19. Weber B, Luders E, Faber J, Richter S, Quesada CM, Urbach H, *et al.* Distinct regional atrophy in the corpus callosum of patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2007;130(Pt 12):3149-54.
20. Pulsipher DT, Seidenberg M, Morton JJ, Geary E, Parrish J, Hermann B. MRI volume loss of subcortical structures in unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007;11(3):442-9.
21. Meng L, Xiang J, Kotecha R, Rose D, Zhao H, Zhao D, *et al.* White matter abnormalities in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging*. 2010;28(9):1290-8.
22. Kim H, Piao Z, Liu P, Bingaman W, Diehl B. Secondary white matter degeneration of the corpus callosum in patients with intractable temporal lobe epilepsy: a diffusion tensor imaging study. *Epilepsy Res*. 2008;81(2-3):136-42.
23. Luders E, Narr KL, Bilder RM, Thompson PM, Szeszko PR, Hamilton L, *et al.* Positive correlations between corpus callosum thickness and intelligence. *Neuroimage*. 2007;37(4):1457-64.
24. Raybaud C. The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: anatomy, development, and malformation. *Neuroradiology*. 2010;52(6):447-77.

25. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2006;32(3):989-94.
26. Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res*. 1992;598(1-2):143-53.
27. Aboitiz F, Montiel J. One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(4):409-20.
28. Huang H, Zhang J, Jiang H, Wakana S, Poetscher L, Miller MI, *et al*. DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. *Neuroimage*. 2005;26(1):195-205.
29. Provenzale JM, Isaacson J, Chen S. Progression of corpus callosum diffusion-tensor imaging values during a period of signal changes consistent with myelination. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198(6):1403-8.
30. Fabri M, Pierpaoli C, Barbaresi P, Polonara G. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI. *World J Radiol*. 2014;6(12):895-906.
31. Men W, Falk D, Sun T, Chen W, Li J, Yin D, *et al*. The corpus callosum of Albert Einstein's brain: another clue to his high intelligence? *Brain*. 2014;137(Pt 4):e268.
32. Berlucchi G. Visual interhemispheric communication and callosal connections of the occipital lobes. *Cortex*. 2014;56:1-13.
33. Berlucchi G. Frontal callosal disconnection syndromes. *Cortex*. 2012;48(1):36-45.
34. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, *et al*. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
35. Bell GS, Sander JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure*. 2001;10(4):306-14; quiz 15-6.
36. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res*. 2005;66(1-3):63-74.
37. Carpio A, Hauser WA. Epilepsy in the developing world. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(4):319-26.

38. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 2002;43(11):1402-9.
39. Begley CE, Beghi E. The economic cost of epilepsy: a review of the literature. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 4:3-9.
40. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, *et al*. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.
41. Lüders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, *et al*. Semiological seizure classification. *Epilepsia*. 1998;39(9):1006-13.
42. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*. 2001;124(Pt 9):1683-700.
43. Jokeit H, Schacher M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy Behav*. 2004;5 Suppl 1:S14-20.
44. Wieser HG, Epilepsy ICoNo. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004;45(6):695-714.
45. Blümcke I, Beck H, Lie AA, Wiestler OD. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999;36(2-3):205-23.
46. Babb T, Brown W. Pathological findings in epilepsy. In: Engel J, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven Press; 1987. p. 511-40.
47. Lorente de No R. Studies on the structure of the cerebral cortex II: continuation of the study of the Ammonic System. *J Psychol Neurol*. 1934;46(1):113-77.
48. Terminology FCoA. *Terminologia anatomica. International anatomical terminology*. Stuttgart: Thieme; 1998. p. 292.
49. Houser CR. Neuronal loss and synaptic reorganization in temporal lobe epilepsy. *Adv Neurol*. 1999;79:743-61.
50. Babb T, Pretorius J. Pathologic substrates of epilepsy. In: Wyllie E, editor. *The treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lea & Freiberg; 1993. p. 55-70.

51. Sommer W. Erkrankung des ammonshorns als aetiologisches moment der epilepsie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1880;10:631-75.
52. Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 1990;535(2):195-204.
53. Babb TL, Mathern GW, Pretorius JK, Cifuentes F. Astrocytes may contribute to the latent period in progressive neuron loss, axon sprouting, and chronic seizures in rat kainate hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*. 1996;12:343-54.
54. Babb TL, Mathern GW, Leite JP, Pretorius JK, Yeoman KM, Kuhlman PA. Glutamate AMPA receptors in the fascia dentata of human and kainate rat hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996;26(1):193-205.
55. Mathern GW, Babb TL, Mischel PS, Vinters HV, Pretorius JK, Leite JP, *et al*. Childhood generalized and mesial temporal epilepsies demonstrate different amounts and patterns of hippocampal neuron loss and mossy fibre synaptic reorganization. *Brain*. 1996;119(Pt3):965-87.
56. Mathern GW, Babb TL, Leite JP, Pretorius K, Yeoman KM, Kuhlman PA. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res*. 1996;26(1):151-61.
57. Blümcke I, Zusratter W, Schewe JC, Suter B, Lie AA, Riederer BM, *et al*. Cellular pathology of hilar neurons in Ammon's horn sclerosis. *J Comp Neurol*. 1999;414(4):437-53.
58. Blümcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol*. 2002;12(2):199-211.
59. da Silva AV, Houzel JC, Targas Yacubian EM, Carrete H, Sakamoto AC, Priel MR, *et al*. Dysmorphic neurons in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain Res*. 2006;1072(1):200-7.
60. Janszky J, Hoppe M, Clemens Z, Janszky I, Gyimesi C, Schulz R, *et al*. Spike frequency is dependent on epilepsy duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*. 2005;7(4):355-9.
61. Sagar HJ, Oxbury JM. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol*. 1987;22(3):334-40.
62. Blümcke I, Beck H, Suter B, Hoffmann D, Födisch HJ, Wolf HK, *et al*. An increase of hippocampal calretinin-immunoreactive neurons correlates with early febrile seizures in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol*. 1999;97(1):31-9.

-
63. Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg*. 1995;82(2):220-7.
 64. Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1995;118(Pt 1):105-18.
 65. Kunz WS, Kudin AP, Vielhaber S, Blümcke I, Züschratter W, Schramm J, *et al*. Mitochondrial complex I deficiency in the epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2000;48(5):766-73.
 66. Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, *et al*. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res*. 2002;952(2):159-69.
 67. Jensen I. Genetic factors in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1975;52(5):381-94.
 68. Falconer MA. Genetic and related aetiological factors in temporal lobe epilepsy. A review. *Epilepsia*. 1971;12(1):13-31.
 69. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001;56(2):166-72.
 70. Kobayashi E, Li LM, Lopes-Cendes I, Cendes F. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 2002;59(12):1891-4.
 71. Margerison JH, Corsellis JA. Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain*. 1966;89(3):499-530.
 72. Dickson DW, Davies P, Bevona C, Van Hoesen KH, Factor SM, Grober E, *et al*. Hippocampal sclerosis: a common pathological feature of dementia in very old (> or = 80 years of age) humans. *Acta Neuropathol*. 1994;88(3):212-21.
 73. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, *et al*. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59(11):931-45.
 74. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, *et al*. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*. 1993;34(6):774-80.

75. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey BG, Sperling MR, Walczak T, *et al.* How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology*. 2003;60(2):186-90.
76. Sadler RM. The syndrome of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical features and differential diagnosis. *Adv Neurol*. 2006;97:27-37.
77. Gloor P. Consciousness as a neurological concept in epileptology: a critical review. *Epilepsia*. 1986;27 Suppl 2:S14-26.
78. Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7(1):1-17.
79. So EL. Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23(4):353-7.
80. Kotagal P, Lüders HO, Williams G, Nichols TR, McPherson J. Psychomotor seizures of temporal lobe onset: analysis of symptom clusters and sequences. *Epilepsy Res*. 1995;20(1):49-67.
81. Pinto LF. *Disfunção cognitiva em pacientes com epilepsia associada à esclerose mesial temporal. Estudo comparativo do perfil neuropsicológico de pacientes com lesão à direita ou à esquerda pela análise de aspectos eletroencefalográficos* [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013.
82. Sakamoto A, Garzon E, Fernandes R. EEG nas epilepsias e síndromes epiléticas. In: Guerreiro C, editor. *Epilepsia*. São Paulo 2000.
83. Sundaram M, Sadler RM, Young GB, Pillay N. EEG in epilepsy: current perspectives. *Can J Neurol Sci*. 1999;26(4):255-62.
84. Cascino GD. Video-EEG monitoring in adults. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 3:80-93.
85. Brazier MA, Crandall PH. Tests of the predictive value of EEG recording from within the brain in the partial epilepsies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1978(34):83-103.
86. Lieb JP, Hoque K, Skomer CE, Song XW. Inter-hemispheric propagation of human mesial temporal lobe seizures: a coherence/phase analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;67(2):101-19.
87. Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, *et al.* Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol*. 1993;34(6):781-7.

88. Wieser HG, Häne A. Antiepileptic drug treatment before and after selective amygdalohippocampectomy. *Epilepsy Res.* 2003;55(3):211-23.
89. Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, *et al.* Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain.* 2005;128(Pt 2):395-404.
90. Engel J, Van Ness P, Rasmussen T, Ojemann L. Outcome with respect to epileptogenic seizures. In: Engel J, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*. New York: Raven; 1993. p. 609-21.
91. Bien CG, Kurthen M, Baron K, Lux S, Helmstaedter C, Schramm J, *et al.* Long-term seizure outcome and antiepileptic drug treatment in surgically treated temporal lobe epilepsy patients: a controlled study. *Epilepsia.* 2001;42(11):1416-21.
92. Bien CG, Raabe AL, Schramm J, Becker A, Urbach H, Elger CE. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988-2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(1):54-61.
93. Jehi LE, Silveira DC, Bingaman W, Najm I. Temporal lobe epilepsy surgery failures: predictors of seizure recurrence, yield of reevaluation, and outcome following reoperation. *J Neurosurg.* 2010;113(6):1186-94.
94. de Tisi J, Bell GS, Peacock JL, McEvoy AW, Harkness WF, Sander JW, *et al.* The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet.* 2011;378(9800):1388-95.
95. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain.* 2003;126(Pt 2):462-9.
96. Bernasconi N, Duchesne S, Janke A, Lerch J, Collins DL, Bernasconi A. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage.* 2004;23(2):717-23.
97. Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, Bernasconi A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. *Neurology.* 2010;74(22):1776-84.
98. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, *et al.* International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia.* 2013;54(7):1315-29.

99. Cascino GD. Neuroimaging in epilepsy: diagnostic strategies in partial epilepsy. *Semin Neurol.* 2008;28(4):523-32.
100. Holmes MD, Wilensky AJ, Ojemann GA, Ojemann LM. Hippocampal or neocortical lesions on magnetic resonance imaging do not necessarily indicate site of ictal onsets in partial epilepsy. *Ann Neurol.* 1999;45(4):461-5.
101. Bote RP, Blázquez-Llorca L, Fernández-Gil MA, Alonso-Nanclares L, Muñoz A, De Felipe J. Hippocampal sclerosis: histopathology substrate and magnetic resonance imaging. *Semin Ultrasound CT MR.* 2008;29(1):2-14.
102. Jack CR, Rydberg CH, Krecke KN, Trenerry MR, Parisi JE, Rydberg JN, *et al.* Mesial temporal sclerosis: diagnosis with fluid-attenuated inversion-recovery versus spin-echo MR imaging. *Radiology.* 1996;199(2):367-73.
103. Bronen R, Gupta V. Epilepsy. In: Atlas S, editor. MRI of brain and spine. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 415-55.
104. Chan S, Erickson JK, Yoon SS. Limbic system abnormalities associated with mesial temporal sclerosis: a model of chronic cerebral changes due to seizures. *Radiographics.* 1997;17(5):1095-110.
105. Cendes F, Cook MJ, Watson C, Andermann F, Fish DR, Shorvon SD, *et al.* Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology.* 1995;45(11):2058-64.
106. Bronen RA, Anderson AW, Spencer DD. Quantitative MR for epilepsy: a clinical and research tool? *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15(6):1157-60.
107. Jack CR. MRI-based hippocampal volume measurements in epilepsy. *Epilepsia.* 1994;35 Suppl 6:S21-9.
108. Salmenpera TM, Symms MR, Rugg-Gunn FJ, Boulby PA, Free SL, Barker GJ, *et al.* Evaluation of quantitative magnetic resonance imaging contrasts in MRI-negative refractory focal epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48(2):229-37.
109. Jack CR, Sharbrough FW, Twomey CK, Cascino GD, Hirschorn KA, Marsh WR, *et al.* Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. *Radiology.* 1990;175(2):423-9.
110. Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM, Kalnins RM, Fabinyi GC, Bladin PF. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology.* 1990;40(12):1869-75.

111. Briellmann RS, Jackson GD, Pell GS, Mitchell LA, Abbott DF. Structural abnormalities remote from the seizure focus: a study using T2 relaxometry at 3 T. *Neurology*. 2004;63(12):2303-8.
112. Coste S, Ryvlin P, Hermier M, Ostrowsky K, Adeleine P, Froment JC, et al. Temporopolar changes in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI-based study. *Neurology*. 2002;59(6):855-61.
113. Scott RC, Cross JH, Gadian DG, Jackson GD, Neville BGR, Connelly A. Abnormalities in hippocampi remote from the seizure focus: a T2 relaxometry study. *Brain*. 2003;126(9):1968-74.
114. Arantes P, Jorge C. Epilepsia. In: Leite CdC, Amaro Jr E, Lucato LT, editors. *Neurorradiologia: diagnóstico por imagem das alterações encefálicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 404-51.
115. Otaduy MCG, Toyama C, Nagae LM, Amaro Jr E. Técnicas de Obtenção das Imagens em Neurorradiologia. In: Leite CdC, Amaro Jr E, Lucato LT, editors. *Neurorradiologia: diagnóstico por imagem das alterações encefálicas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 404-51.
116. Hetherington HP, Kuzniecky RI, Vives K, Devinsky O, Pacia S, Luciano D, et al. A subcortical network of dysfunction in TLE measured by magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*. 2007;69(24):2256-65.
117. Capizzano AA, Vermathen P, Laxer KD, Matson GB, Maudsley AA, Soher BJ, et al. Multisection proton MR spectroscopy for mesial temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(8):1359-68.
118. Cendes F, Andermann F, Preul MC, Arnold DL. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol*. 1994;35(2):211-6.
119. Constantinidis I, Malko JA, Peterman SB, Long RC, Epstein CM, Boor D, et al. Evaluation of 1H magnetic resonance spectroscopic imaging as a diagnostic tool for the lateralization of epileptogenic seizure foci. *Br J Radiol*. 1996;69(817):15-24.
120. Li LM, Narayanan S, Pike GB, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Magnetization transfer ratio is unable to lateralize epileptic foci in patients with temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(10):1853-6.
121. Tofts PS, Sisodiya S, Barker GJ, Webb S, MacManus D, Fish F, et al. MR magnetization transfer measurements in temporal lobe epilepsy: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(9):1862-3.

122. Buchpiguel CA, Ono CR. Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único e Tomografia por Emissão de Pósitrons. In: Manreza MLG, Grossmann RM, Valério RMF, Gulhoto LMFF, editors. *Epilepsia na infância e adolescência*. São Paulo: Lemos; 2003. p. 409-27.
123. Einstein A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Ann Physik*. 1905;4:549-60.
124. Le Bihan D, Johansen-Berg H. Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage*. 2012;61(2):324-41.
125. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986;161(2):401-7.
126. Stejskal E, Tanner J. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*. 1965;42(1):288-92.
127. Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *Anat Rec*. 1999;257(3):102-9.
128. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217(2):331-45.
129. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*. 1994;103(3):247-54.
130. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J*. 1994;66(1):259-67.
131. Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo. *Radiology*. 1990;177(2):401-5.
132. Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology*. 1990;177(2):407-14.
133. Taylor DG, Bushell MC. The spatial mapping of translational diffusion coefficients by the NMR imaging technique. *Phys Med Biol*. 1985;30(4):345-9.
134. Le Bihan D. Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed*. 1995;8(7-8):375-86.

135. Vulliemoz S, Vollmar C, Koepp MJ, Yogarajah M, O'Muircheartaigh J, Carmichael DW, *et al.* Connectivity of the supplementary motor area in juvenile myoclonic epilepsy and frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52(3):507-14.
136. Dumas de la Roque A, Oppenheim C, Chassoux F, Rodrigo S, Beuvon F, Daumas-Duport C, *et al.* Diffusion tensor imaging of partial intractable epilepsy. *Eur Radiol*. 2005;15(2):279-85.
137. Gross DW. Diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 4:32-4.
138. Ahmadi ME, Hagler DJ, McDonald CR, Tecoma ES, Iragui VJ, Dale AM, *et al.* Side matters: diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(9):1740-7.
139. von Plessen K, Lundervold A, Duta N, Heiervang E, Klauschen F, Smievoll AI, *et al.* Less developed corpus callosum in dyslexic subjects-a structural MRI study. *Neuropsychologia*. 2002;40(7):1035-44.
140. Plessen KJ, Wentzel-Larsen T, Hugdahl K, Feineigle P, Klein J, Staib LH, *et al.* Altered interhemispheric connectivity in individuals with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2028-37.
141. Narr KL, Thompson PM, Sharma T, Moussai J, Cannestra AF, Toga AW. Mapping morphology of the corpus callosum in schizophrenia. *Cereb Cortex*. 2000;10(1):40-9.
142. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC. Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005;28(2):443-67.
143. Lacerda AL, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti MA, Mallinger AG, Frank E, *et al.* Anatomical MRI study of corpus callosum in unipolar depression. *J Psychiatr Res*. 2005;39(4):347-54.
144. Teipel SJ, Schapiro MB, Alexander GE, Krasuski JS, Horwitz B, Hoehne C, *et al.* Relation of corpus callosum and hippocampal size to age in nondemented adults with Down's syndrome. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1870-8.
145. Thompson PM, Dutton RA, Hayashi KM, Lu A, Lee SE, Lee JY, *et al.* 3D mapping of ventricular and corpus callosum abnormalities in HIV/AIDS. *Neuroimage*. 2006;31(1):12-23.
146. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, *et al.* Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341-55.

147. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, *et al.* Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2004;14(1):11-22.
148. Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, *et al.* Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S69-84.
149. Rosas HD, Lee SY, Bender AC, Zaleta AK, Vangel M, Yu P, *et al.* Altered white matter microstructure in the corpus callosum in Huntington's disease: implications for cortical "disconnection". *Neuroimage*. 2010;49(4):2995-3004.
150. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002;17(3):143-55.
151. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 2002;17(2):825-41.
152. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Lim KO, Adalsteinsson E, Moseley M. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med*. 2000;44(2):259-68.
153. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed*. 2002;15(7-8):435-55.
154. Ciccarelli O, Behrens TE, Altmann DR, Orrell RW, Howard RS, Johansen-Berg H, *et al.* Probabilistic diffusion tractography: a potential tool to assess the rate of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2006;129(Pt 7):1859-71.
155. Pierpaoli C, Barnett A, Pajevic S, Chen R, Penix LR, Virta A, *et al.* Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture. *Neuroimage*. 2001;13(6 Pt 1):1174-85.
156. Concha L, Gross DW, Wheatley BM, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *Neuroimage*. 2006;32(3):1090-9.
157. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002;17(3):1429-36.
158. Song SK, Yoshino J, Le TQ, Lin SJ, Sun SW, Cross AH, *et al.* Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*. 2005;26(1):132-40.

-
159. Wheeler-Kingshott CA, Cercignani M. About "axial" and "radial" diffusivities. *Magn Reson Med*. 2009;61(5):1255-60.
160. Jones DK, Cercignani M. Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR Biomed*. 2010;23(7):803-20.
161. Concha L, Livy DJ, Beaulieu C, Wheatley BM, Gross DW. In vivo diffusion tensor imaging and histopathology of the fimbria-fornix in temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*. 2010;30(3):996-1002.
162. Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*. 2003;20(3):1714-22.
163. Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2005;57(2):188-96.
164. Liu M, Concha L, Lebel C, Beaulieu C, Gross DW. Mesial temporal sclerosis is linked with more widespread white matter changes in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clin*. 2012;1(1):99-105.
165. Scanlon C, Mueller SG, Cheong I, Hartig M, Weiner MW, Laxer KD. Grey and white matter abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(9):2320-9.
166. Liu Z, Xu Y, An J, Wang J, Yin X, Huang R, *et al*. Altered brain white matter integrity in temporal lobe epilepsy: a TBSS study. *J Neuroimaging*. 2014.
167. Knake S, Salat DH, Halgren E, Halko MA, Greve DN, Grant PE. Changes in white matter microstructure in patients with TLE and hippocampal sclerosis. *Epileptic Disord*. 2009;11(3):244-50.
168. Lieb JP, Dasheiff RM, Engel J. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 1991;32(6):822-37.
169. Henry TR, Mazziotta JC, Engel J. Interictal metabolic anatomy of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 1993;50(6):582-9.
170. Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K, Van Laere K, Palmini A, Van Billoen H, *et al*. Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage*. 2006;32(2):684-95.
171. Pandya DN, Yeterian EH. Prefrontal cortex in relation to other cortical areas in rhesus monkey: architecture and connections. *Prog Brain Res*. 1990;85:63-94.

172. Kemmotsu N, Girard HM, Bernhardt BC, Bonilha L, Lin JJ, Tecoma ES, *et al.* MRI analysis in temporal lobe epilepsy: cortical thinning and white matter disruptions are related to side of seizure onset. *Epilepsia*. 2011;52(12):2257-66.
173. Dodrill C, Hermann B, Rausch R. Neuropsychological testing for assessing prognosis following surgery for epilepsy. In: Engel J, editor. *Surgical treatment of epilepsies*. New York: Raven Press; 1993. p. 263-71.
174. Thivard L, Lehericy S, Krainik A, Adam C, Dormont D, Chiras J, *et al.* Diffusion tensor imaging in medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage*. 2005;28(3):682-90.
175. Keshavan MS, Diwadkar VA, DeBellis M, Dick E, Kotwal R, Rosenberg DR, *et al.* Development of the corpus callosum in childhood, adolescence and early adulthood. *Life Sci*. 2002;70(16):1909-22.
176. Bando SY, Alegro MC, Amaro E, Silva AV, Castro LH, Wen HT, *et al.* Hippocampal CA3 transcriptome signature correlates with initial precipitating injury in refractory mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One*. 2011;6(10):e26268.
177. Bernasconi N, Bernasconi A, Andermann F, Dubeau F, Feindel W, Reutens DC. Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Neurology*. 1999;52(9):1870-6.