LUCAS ÁVILA LESSA GARCIA

**Convergência Multimodal em Neurorradiologia: Aplicações na Epilepsia
Generalizada Idiopática**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências
Programa: Radiologia
Orientador: Prof. Dr. Edson Amaro Júnior

SÃO PAULO
2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Garcia, Lucas Ávila Lessa
Convergência multimodal em neurorradiologia :
aplicações na epilepsia generalizada idiopática /
Lucas Ávila Lessa Garcia. -- São Paulo, 2019.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientador: Edson Amaro Júnior.

Descritores: 1.Imagem por ressonância magnética
2.Imagem de tensor de difusão 3.Imagem funcional
por ressonância magnética 4.Imagem de contraste de
transferência de magnetização 5.Morfometria baseada
em Voxel 6.Análise baseada em superfície 7.Epilepsia
8.Epilepsia generalizada 9.Métodos de análise
10.Interpretação estatística de dados

USP/FM/DBD-303/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

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, Sistema integrado de bibliotecas. Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento e Suely Campos Cardoso. 3a ed. São Paulo; 2016.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com a List of Journals Indexed in Index Medicus.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Paulo e Léa, cujos princípios e virtudes moldaram meu caráter, exemplos de dedicação, perseverança, garra e honestidade, sempre a me incentivar e apoiar; a minha amada esposa Michelle, companheira, cúmplice e parceria, que foi capaz de compreender minha ausência em diversos momentos e que sem seu afeto e carinho não conseguiria, e a minha filha Beatriz, que enche-me de alegria, minha fonte de paixão pela vida.

AGRADECIMENTOS

Aos **pacientes** participantes do estudo e às suas famílias, que doaram seu tempo e contribuíram para ampliar o conhecimento a respeito das epilepsias generalizadas.

Aos **voluntários** integrantes do grupo controle, cuja participação foi fundamental para que pudéssemos auxiliar pacientes com epilepsia.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Edson Amaro Júnior**, exemplo de dedicação à pesquisa e fonte de inspiração, pela paciência, apoio, incentivo e ensinamentos, fundamentais para a conclusão deste estudo.

Ao **Prof. Dr. Luiz Henrique Martins Castro**, pelo suporte a nossa pesquisa e acolhimento de nosso estudo junto à Neurologia.

Ao **Dr Maurício Lima Lobato**, com quem compartilhei os anseios e desafios da pós-graduação e me auxiliou nos assuntos neurológicos.

Ao **Prof. Dr. Leandro Tavares Lucato**, ao **Dr. Ellison Fernando Cardoso** e ao **Prof. Dr. João Ricardo Sato**, com quem tive a oportunidade de receber valorosas orientações durante a qualificação da tese.

Às **Dra. Bettina Martins Castro** e à **Dra. Juliana Passos de Almeida**, que nos auxiliaram nos procedimentos e rotinas do LIM44.

À **Dra. María Concepción Garcia Otaduy** e ao **Dr. Khalil Taverna Chain**, pelo auxílio na confecção dos protocolos e do processamento das imagens desta pesquisa.

À **Rosana Maurelli** e à toda a **equipe de biomédicos** do INRAD, pelo auxílio na aquisição das imagens desta pesquisa e pela companhia nas inúmeras manhãs de terça-feira.

Ao **Gilson Viera** e ao **Dr. Davi Jorge Fontura Solla**, pelo auxílio na elaboração das análises estatísticas deste estudo.

À **Lia de Melo Souza Neta** e à **Márcia Mitico Yamada Cunha** pelo suporte em relação às questões administrativas durante nossa pesquisa.

À **Adelinda da Silva Arruda Conçalves** pelo auxílio no agendamento dos exames e pelo atendimento aos pacientes e voluntários da pesquisa no setor de ressonância magnética.

“Quanto mais aumenta nosso conhecimento, mais evidente fica nossa ignorância”. (John F. Kennedy)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Exemplo de padrão eletroencefalográfico generalizado.....	22
Figura 2 - Esquema demonstrando as principais teorias da propagação da atividade elétrica anormal.....	23
Figura 3 - Desenho do paradigma de nomeação por confrontação visual.	42
Figura 4 - Desenho do paradigma de nomeação por leitura.....	43
Figura 5 - Desenho do paradigma de geração de palavra.....	43
Figura 6 - Desenho do paradigma de processamento semântico.	44
Figura 7 - Desenho do paradigma de decisão semântica.....	45
Figura 8 - Desenho do paradigma de processamento visual.....	45
Figura 9 - Desenho do paradigma de memória de reconhecimento.....	45
Figura 10 - Exemplo das imagens de RM adquiridas no estudo	46
Figura 11 - Processamento da Volumetria.....	48
Figura 12 - Processamento da FA	51
Figura 13 - Processamento da MTR	53
Figura 14 - Processamento da RMF	55
Figura 15 - Diagrama da obtenção dos dados nas imagens de RM.....	57
Figura 16 - Diagrama da seleção dos pacientes e dos indivíduos do grupo controle.....	60
Figura 17 - Distribuição da amostra dos pacientes com EGI.....	60
Figura 18 - Resultado da análise da volumetria por meio da metodologia desenvolvida ..	61
Figura 19 - Representação tridimensional do resultado da análise da volumetria por meio da metodologia desenvolvida na tese	62
Figura 20 - Resultado da análise da volumetria por meio do FREESURFER (QDEC)	63
Figura 21 - Resultado da análise da volumetria por meio do SPM. Substância Cinzenta.	64
Figura 22 - Resultado da análise da volumetria por meio do SPM. Substância Branca....	65
Figura 23 - Representação tridimensional do resultado da análise da diferença de FA por meio da metodologia desenvolvida na tese	67
Figura 24 - Resultado da análise do TBSS.....	68
Figura 25 - Resultados da MTR	71
Figura 26 - Representação tridimensional do resultado da análise da MTR por meio da metodologia desenvolvida na tese	72
Figura 27 - Resultado da análise estatística do VBM-MTR pelo SPM. Substância branca	73
Figura 28 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Decisão Semântica por meio da metodologia desenvolvida na tese.....	74

Figura 29 - RMF: resultado da análise do contraste entre Decisão Semântica e tarefa controle.	75
Figura 30 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Geração de Palavras por meio da metodologia desenvolvida na tese	77
Figura 31 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Nomeação por Confrontação por meio da metodologia desenvolvida na tese.....	78
Figura 32 - RMF: resultado da análise do contraste entre Nomeação por Confrontação e tarefa controle	79
Figura 33 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Nomeação Responsiva a Leitura por meio da metodologia desenvolvida na tese.....	80
Figura 34 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Processamento Perceptual por meio da metodologia desenvolvida na tese.....	81
Figura 35 - Resultado da análise da RMF pelo FREESURFER. Processamento Perceptual	83
Figura 36 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Processamento Semântico por meio da metodologia desenvolvida na tese.....	84
Figura 37 - Classificação entre pacientes com EGI e voluntários normais.....	86
Figura 38 - Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Decisão Semântica	121
Figura 39 - Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Geração de Palavras	122
Figura 40 - Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Nomeação por Confrontação	123
Figura 41 - Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Processamento Perceptual	124
Figura 42 - Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Nomeação Responsiva a Leitura	125
Figura 43 - Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Processamento Semântico	126
Figura 44 - Mapa estatístico da diferença entre os mapas de contraste do paradigma decisão semântica	127
Figura 45 - Mapa estatístico da diferença entre os mapas de contraste do paradigma nomeação por confrontação	128

Figura 46 - Mapa estatístico da diferença entre os mapas de contraste do paradigma processamento perceptual.....	129
---	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação das EGI segundo a ILAE 1989.	24
Tabela 2 - Resultado do cálculo da área sobre a curva ROC para cada modalidade de imagem na predição de doença e para todas as modalidades em conjunto	85
Tabela 3 - Comparação das curvas ROC para cada modalidade e para todas as modalidades em conjunto na predição de doença.....	87
Tabela 4 - Estruturas que mais contribuíram para a classificação dos casos	87
Tabela 5 - Resultados da Análise da Volumetria pela Metodologia Desenvolvida	115
Tabela 6 - Resultados da Análise da FA pela Metodologia Desenvolvida.....	115
Tabela 7 - Resultados da Análise da MTR pela Metodologia Desenvolvida	116
Tabela 8 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Decisão Semântica	117
Tabela 9 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Geração de Palavras	117
Tabela 10 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Nomeação por Confrontação	118
Tabela 11 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Nomeação Responsiva a Leitura	119
Tabela 12 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Processamento Perceptual	119
Tabela 13 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Processamento Semântico	120

LISTA DE ABREVIações

AC/PC	Plano entre as comissuras anterior e posterior
ANEP	Ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
BOLD	<i>Blood Oxygenation Level Dependent</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CNB	Convulsões neonatais benignas
CinAPCe	Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisa sobre o Cérebro
DMN	<i>Default Mode Network</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Image</i>
EAI	Epilepsia de Ausência da Infância
EAJ	Epilepsia de Ausência da Juventude
ECTCD	Epilepsia com Crises Tônico-Clônicas do Despertar
EEG	Eletroencefalografia
EMBL	Epilepsia Mioclônica Benigna do Lactente
EMJ	Epilepsia mioclônica juvenil
EGI	Epilepsia Generalizada Idiopática
EPMEA	Epilepsia Precipitada por Modos Específicos de Ativação
OEGI	Outras Epilepsias Generalizadas Idiopáticas
FAPESP	Fundação de Pesquisa do Estado de São Paulo
FFE	<i>Fast Field Echo</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
FMRIB	<i>Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FOV	<i>Field of View</i>
GLM	<i>Generalized linear model</i>
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
INRAD	Instituto de Radiologia
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MNI	<i>Montreal Neurology Institute</i>
MTR	<i>Magnetic Transfer Ratio</i>
NIFTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
QDEC	<i>Query, Design, Estimate, Contrast</i>
RMF	Ressonância Magnética Funcional
SBM	<i>Surface Based Morphometry</i>
SBNR	Sociedade Brasileira de Neurorradiologia Diagnóstica e Terapêutica
SENSE	<i>Sensitivity Encoding</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
TE	Tempo de Eco
TFCE	<i>Threshold-Free Cluster Enhancement</i>
TFE	Turbo Field Echo
TI	Tempo de Inversão
TR	Tempo de Repetição
VBM	Volumetria baseada em Voxels

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE ABREVIACÕES	11
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 Aspectos clínicos, epidemiológicos e eletroencefalográficos.....	20
2.2 Características clínicas e eletroencefalográficas das principais crises generalizadas.....	24
2.3 Diagnóstico da Epilepsia Generalizada Idiopática	27
2.3.1 Eletroencefalografia.....	27
2.3.2 Neuroimagem	27
2.4 Neuroimagem Quantitativa	29
2.4.1 Volumetria	30
2.4.2 Imagem de Tensor de Difusão	31
2.4.3 Taxa de Transferência de Magnetização.....	32
2.4.4 Ressonância Magnética Funcional	33
3. OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo Geral	35
3.2 Objetivos Específicos	35
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
4.1 Casuística	36
4.2 Ressonância Magnética	37
4.2.1 Volumetria	39
4.2.2 Imagem de Tensor de Difusão	39
4.2.3 Taxa de Transferência de Magnetização.....	39
4.2.4 Ressonância Magnética Funcional	40
4.2.4.1 Nomeação por confrontação visual	41
4.2.4.2 Nomeação responsiva a leitura.....	42
4.2.4.3 Geração de Palavras.....	43
4.2.4.4 Processamento Semântico.....	44
4.2.4.5 Decisão Semântica	44
4.2.4.6 Processamento Perceptual	45
4.2.4.7 Memória de Reconhecimento	45
4.3 Processamento das Imagens	46
4.3.1 Volumetria	46
4.3.2 Imagem de Tensor de Difusão	50
4.3.3 Taxa de Transferência de Magnetização.....	52
4.3.4 Ressonância Magnética Funcional	53
4.4 Análise de Convergência.....	55
5. RESULTADOS.....	59
5.1 Casuística	59
5.2 Volumetria	61
5.3 Imagem de Tensor de Difusão	65
5.4 Taxa de Transferência de Magnetização	68
5.5 Ressonância Magnética Funcional.....	73
5.5.1 Memória de reconhecimento	73

5.5.2 Decisão semântica	74
5.5.3 Geração de Palavras.....	76
5.5.4 Nomeação por Confrontação.....	77
5.5.6 Nomeação Responsiva a Leitura	80
5.5.7 Processamento Perceptual	81
5.5.8 Processamento Semântico.....	84
5.6 Análise de Convergência.....	85
6. DISCUSSÃO	88
6.1 Casuística	88
6.2 Volumetria	89
6.3 Imagem de Tensor de Difusão	91
6.4 Taxa de transferência de Magnetização	92
6.5 Ressonância Magnética Funcional.....	93
7. CONCLUSÃO.....	96
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	97
ANEXO I	110
ANEXO II - Identificação e dados demográficos dos participantes do estudo.....	111
ANEXO III - Regiões analisadas segundo o atlas Desikan-Killiany	113
ANEXO IV - Tabelas utilizadas para a confecção dos gráficos desta tese	115
ANEXO V - Resultado da análise da RMF	121

RESUMO

Garcia LAL. *Convergência multimodal em neurorradiologia: aplicações na epilepsia generalizada idiopática* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2019.

A quantidade de dados que se pode gerar a partir de exames de neuroimagem atualmente é significativa e o processamento e a interpretação desses custosa. Com o intuito de otimizar e potencializar os achados a inteligência artificial vem sendo empregada cada vez mais como ferramenta de apoio médico. O objetivo do estudo é desenvolver e aplicar uma nova metodologia de análise de neuroimagens de Ressonância Magnética (RM) para descrever áreas de alteração, descrever áreas onde há alteração da anisotropia fracionada (imagem de tensor de difusão – DTI) ou da taxa de transferência de magnetização (imagem de transferência de magnetização – MTR e investigar alterações por meio de RMF, além de comparar a análise de convergência dos dados com as análises isoladas dos parâmetros anteriormente descritos. Essa nova metodologia de análise será empregada em dados de estudo com desenho tipo caso-controle de pacientes com epilepsia generalizada idiopática (IGE), acompanhados no Ambulatório de Epilepsia (ANEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em uma análise retrospectiva. Os exames foram realizados no Instituto de Radiologia (INRAD) do HCFMUSP de 2012 a outubro de 2017, em aparelho de 3 Tesla. As diferentes técnicas de imagem de RM utilizadas foram primeiramente processadas em respectivos softwares considerados estado da arte no momento, a análise de morfometria por meio do FREESURFER (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) e DTI, MTR e RMF pelo FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>), e posteriormente registradas e normalizadas para um atlas (MNI - *Montreal Neurology Institute*). Com as informações de registro e normalização e por meio de máscaras obtivemos dados das neuroimagens, as subdividindo em múltiplas estruturas corticais e subcorticais, e os comparamos, avaliando as diferenças dos dados dentro de cada técnica utilizada e posteriormente comparando a acurácia diagnóstica de cada técnica e de todas em conjunto. A análise morfométrica demonstrou redução do volume do corpo caloso nas regiões central ($p=0,025$) e médio posterior ($p=0,005$) e maior volume do líquido cefalorraquidiano (LCR) ($p=0,039$) no grupo paciente e tanto DTI e MTR evidenciaram extensas alterações da substância branca cerebral, comprometendo múltiplos tractos e fascículos, principalmente cerebrais. Dos paradigmas empregados na RMF caracterizaram que na média os pacientes apresentavam maior processamento nos lobos frontal, parietal e temporal esquerdos. As técnicas com maior capacidade de classificação segundo os dados foram RMF (área embaixo da curva de até 0,95), MTR (AEC de 0,94) e morfometria (0,76), entretanto, a convergência dos dados das múltiplas técnicas alcançou eficácia de 100%.

Descritores: Imagem por ressonância magnética; Imagem de tensor de difusão; Imagem funcional por ressonância magnética; Imagem de contraste de transferência de magnetização; Morfometria baseada em Voxel; Análise baseada em superfície; Epilepsia; Epilepsia generalizada; Métodos de análise; Interpretação estatística de dados.

SUMMARY

Garcia LAL. *Multimodal convergence in neuroradiology: applications in generalized idiopathic epilepsy* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

The amount of data that can be generated from neuroimaging exams is currently significant and the processing and interpretation of these costly. In order to optimize and enhance the findings, artificial intelligence has been increasingly used as a medical support tool. The objective of the study is to develop and apply a new methodology of magnetic resonance imaging (MRI) analysis to describe areas of alteration, to describe areas where fractional anisotropy (diffusion tensor image - DTI) or magnetic transfer rate (magnetization transfer image - MTR) and investigate changes through RMF, in addition to compare the convergence analysis of the data with the single analyzes of the previously described parameters. This new method of analysis will be used in case-control study data of patients with generalized idiopathic epilepsy (GIE), followed at the Epilepsy Outpatient Clinic (ANEP) of the Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo (HCFMUSP), in a retrospective analysis. The exams were performed at the Institute of Radiology (INRAD) of the HCFMUSP from 2012 to October 2017, in a 3 Tesla scanner. The different MR imaging techniques used were first processed in respective software considered state of the art at the moment, morphometry analysis through FREESURFER (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) and DTI, MTR and FMRI (Functional MRI) by the FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>), and subsequently recorded and normalized to an atlas (MNI - Montreal Neurology Institute). With the registration information and normalization masks we obtained data from the neuroimages, subdividing them into multiple cortical and subcortical structures, and comparing them, evaluating the differences in the data within each technique used and then comparing the diagnostic accuracy of each technique and all together. The morphometric analysis showed a reduction in corpus callosum volume in the central ($p = 0.025$) and posterior ($p = 0.005$) segments and higher cerebrospinal fluid (CSF) ($p = 0.039$) in the patient group and both DTI and MTR showed extensive alteration of the cerebral white matter, compromising multiple tracts and fascicles, mainly cerebral. From the paradigms used in FMRI, on average, the patients presented increased processing in the left frontal, parietal and temporal lobes. The techniques with the highest classification capacity according to the data were FMRI (area under the curve up to 0.95), MTR (AEC of 0.94) and morphometry (0.76), however, the convergence of the data of the multiple techniques reached 100% efficacy.

Descriptors: Magnetic resonance imaging; Diffusion tensor imaging; Functional magnetic resonance imaging; Magnetization transfer contrast imaging; Voxel based morphometry; Surface based analysis; Epilepsy; Generalized epilepsy; Analytical methods; Data interpretation, statistical.

1. INTRODUÇÃO

A convergência de dados oriundos de diferentes métodos de imagem é fundamental no planejamento e no tratamento cirúrgico de diversas anomalias do sistema nervoso central, sobretudo na ressecção de tumores, e cada vez mais é aplicada no diagnóstico de diferentes distúrbios neuropsiquiátricos(1-10).

Entretanto, esta convergência das informações é tratada qualitativamente em grande parte da rotina médica. Cabe ao médico integrar as informações que obtém de diversas fontes. Em particular, no caso da radiologia, o médico deve interpretar o caso levando em consideração diversas modalidades de imagem. Isto é realizado a partir da construção de algoritmos mentais que se baseiam na co-localização de achados de imagem e sua manifestação em cada modalidade. Por exemplo, cria-se o conceito de que determinado achado de imagem deve mais provavelmente ser resultante de um processo hemorrágico agudo se houver características em imagens de tomografia computadorizada compatíveis com maior absorção de fótons de raios-X; se houver características em imagens de Ressonância Magnética compatíveis com redução do relaxamento em imagens ponderadas em T1, redução do relaxamento em imagens ponderadas em T2 e aumento da susceptibilidade magnética na região em imagens sensíveis à este fenômeno. Este exemplo, sangramento agudo, ilustra a complexidade inerente à prática da radiologia em uma situação bastante comum e conhecida. Entretanto, quando achados são sutis e a doença é de etiologia ainda disputada, torna-se fundamental o apoio de instrumentação analítica mais sofisticada, que traga suporte e torne a decisão mais baseada em quantificação das variáveis co-localizadas. É este o tema de nosso trabalho, que desenvolveremos a seguir.

Desde que imagens médicas começaram a ser produzidas há cerca de 120 anos, o avanço tecnológico não cessou e radiologistas atualmente podem estudar o corpo humano em detalhes por meio de Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM), Tomografia por Emissão de Posítrons (do inglês *PET – Positron Emission Tomography*), Ultrassom e outras modalidades.

Estas novas modalidades são capazes de criar milhares de imagens das estruturas em foco, em diferentes sequências, antes, durante ou após a utilização do contraste e em diversas situações, o que aumenta em muito a complexidade da interpretação dos achados. Especialmente RM que pode estudar estrutura da substância branca, avaliar a perfusão cerebral e o funcionamento cerebral com imagens de alta resolução.

O problema analítico advindo da complexidade destes dados tem sido enfrentado de diferentes maneiras na prática clínica, na pesquisa e no ensino. Em cada uma destas áreas de aplicação e geração de conhecimento notam-se adoção de ferramentas de maneira variada, não congruente e muitas vezes até contraditória. Por exemplo, em contexto clínico é muito comum não se adotar mensurações de dados (quantificações) fornecidas pelos equipamentos em conclusões de laudos, uma vez que não há padronização das medidas e pelos riscos de interpretações desavisadas de seus valores(11).

A avaliação ampla e quantificável das possíveis alterações encefálicas pode ser realizada por meio da convergência de informações, com metodologia baseada em quantificação de imagens e abordagem analítica das co-localizações(5). Desta maneira, diferentes fontes podem corroborar achados semelhantes. Ainda, estas tecnologias permitem identificar alterações não previstas, o que vem gerando interesse em pesquisa.

Além disto, com a disponibilização de grandes volumes de dados, a abordagem estatística e de modelagem computacional – *Big Data Analytics* – é viável. Abre-se, portanto, a oportunidade de se identificar alterações sutis, o que torna imprescindível a investigação de ferramentas de controle de falsos positivos e negativos na adoção de técnicas de análise quantitativa.

Neste sentido, procuramos investigar uma condição onde fosse possível avaliar o potencial de utilização de análises quantitativas e abordagem de convergência multimodal com potencial de aplicação clínica e de interesse em pesquisa. Estudamos nesta tese, um grupo de pacientes com epilepsia generalizada idiopática (EGI), que a priori possuem exame de neuroimagem normal (12-16). Por meio de técnicas avançadas de RM, capazes de reunir informações quantitativas, investigamos as alterações relacionadas a doença.

No caso de pacientes com epilepsia, a avaliação multimodal de técnicas de RM já foi empregada, tanto com foco na triagem de lesões focais e no comprometimento extra-lesional como na pesquisa de possíveis alterações envolvidas na fisiopatologia da EGI (1,2,17-19). Entretanto, nenhum destes estudos utilizou metodologia integrada para co-localização de achados quantitativos.

Alguns estudos focaram na comparação entre o volume das estruturas encefálicas e outras na integridade da substância branca e em algumas vezes estudos endereçaram ambos, porém nenhum buscou utilizar de maneira integrada mais do que duas técnicas para estudar detalhadamente o córtex, a substância cinzenta e a substância

branca(1,18,20-30). Outros estudos utilizando técnicas avançadas de RM já identificaram alterações sutis no volume encefálico, sinais de disfunção de tractos e fascículos cerebrais e alterações no padrão da ativação cerebral em pacientes com EGI.

Em relação às metodologias, nos parágrafos seguintes resumimos alguns destes achados.

A mensuração do volume encefálico na RM é realizada através do estudo morfométrico baseado em voxels (do inglês VBM - *Volume Based Morphometry*), que permite identificar variações, mesmo que pequenas, na espessura cortical, no volume da substância cinzenta, da substância branca e do líquido cefalorraquidiano (LCR) e na morfologia das principais estruturas que compõem o encéfalo. No grupo alvo do nosso estudo, pesquisas demonstraram redução volumétrica e da espessura cortical nos lobos frontais, principalmente no córtex mesial e orbitário, e na substância cinzenta profunda cerebral, predominantemente no tálamo(16,18,24,26,31-33). Além da alteração no VBM outra técnica empregada na RM, a espectroscopia de prótons, que detecta a quantidade de determinados metabólicos cerebrais, também demonstrou o comprometimento talâmico(16,34-40).

A avaliação indireta da integridade da substância branca encefálica pode ser realizada por diversas técnicas na RM, sendo as mais empregadas o tensor de difusão (do inglês *DTI - Diffusion Tensor Image*), que ao mensurar a difusibilidade das moléculas de água no encéfalo pode, indiretamente, prever se determinados fascículos ou tractos estão íntegros, e a transferência de magnetização (do inglês *MTR - Magnetic Transfer Ratio*), que avalia a troca de magnetização entre prótons (hidrogênio) conectados a macromoléculas com os prótons livres (água), e estima a qualidade da mielina e que pode ser um reflexo da quantidade de prolongamentos neuronais(41-47).

Nos pacientes portadores de EGI estudos utilizando DTI demonstraram disfunção de algumas redes neurais, principalmente do sistema motor, límbico, memória, funções executivas e, possivelmente, da linguagem(16-18,33,48,49), sugerindo um comprometimento além do circuito corticotalâmico.

Outra técnica empregada em inúmeros estudos clínicos é a avaliação cognitiva de indivíduos na RM, a Ressonância Magnética funcional (RMF), que é capaz de caracterizar súbitas alterações na oxigenação e na circulação sanguínea cerebral e permite inferir atividade cerebral.

Em nossa população de interesse existem evidências de disfunção das áreas da cognição anteriormente mencionadas, com alteração circulatória que gera um padrão de ativação cerebral inesperado(2,21,30).

O objetivo da presente pesquisa é avaliar pacientes com EGI por meio de RM, utilizando-se as técnicas citadas a cima, para quantificar o volume cerebral de maneira automatizada, averiguar a integridade da substância branca por meio do DTI e do MTR e estudar as funções cognitivas pela RMF, com intuito de avaliar metodologia de análise de convergência de dados quantitativos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos clínicos, epidemiológicos e eletroencefalográficos

A epilepsia é doença presente em todo mundo, com alta taxa de prevalência, acometendo cerca de 1% da população, e sendo caracterizada por pelo menos duas crises convulsivas não provocadas separadas por pelo menos 24h(14).

Sua incidência e distribuição variam de acordo com o nível socioeconômico da população estudada, sendo os principais fatores de aumento dos casos nos países subdesenvolvidos o saneamento, a assistência pré-natal, as zoonoses e o trauma, com variação de 0,5% em países desenvolvidos até 2% da população em países em desenvolvimento.

Nos países desenvolvidos a epilepsia é mais frequente em crianças e idosos, secundária a malformações e processos degenerativos e vasculares. Nos demais países a incidência também é maior em jovens, entretanto, está mais associada a sofrimento perinatal, traumas e infecções e outras etiologias (50).

Nesta doença, neurônios e circuitos cerebrais estão hiperativos e produzem descargas elétricas anormais, habitualmente síncronas, porém, com manifestação clínica heterogênea, que podem ser desde descargas interictais, expressão apenas eletroencefalográfica (EEG), até crises convulsivas e estado de mal epilético.

As descargas anormais, que pode ser produzidas por excesso de neurotransmissores excitatórios ou escassez de neurotransmissores inibitórios, cronicamente produzem dano neuronal e as consequências deletérias, particularmente das crises generalizadas, são necrose aguda e apoptose, secundários a dano excitotóxico.

Devido a estas consequências a epilepsia se configura como doença crônica potencialmente progressiva, em relação a cognição, frequência e gravidade dos eventos.

O quadro clínico das epilepsias varia muito de acordo com a área cerebral afetada e se houve propagação ou não para o sistema reticular ativador ascendente, que resulta em perda da consciência.

O EEG é capaz de registrar esta atividade neuronal anormal, desde que a área cerebral envolvida seja na convexidade cerebral e grande o suficiente para a geração de corrente elétrica no eletrodo.

Geralmente tais descargas neuronais se originam de uma parte de um dos hemisférios cerebrais (crises focais) ou de uma extensa área de um hemisfério cerebral (crises generalizadas), apesar de crises focais poderem se generalizar secundariamente com a propagação da descarga.

Sendo assim, as epilepsias podem ser divididas em dois grandes grupos em relação as crises: as epilepsias com crises focais (característica clínica e eletroencefalográfica de ativação de uma área cerebral) e as epilepsias com crises generalizadas (comprometimento de extensas áreas corticais de um hemisfério ou amplas áreas de ambos os hemisférios), objeto deste estudo.

A grande maioria das epilepsias produz crises focais e são normalmente decorrentes de lesões que podem ser detectadas por estudos de neuroimagem.

Em um terço dos casos de epilepsia a manifestação clínica predominante é de crises generalizadas, onde habitualmente os exames de neuroimagem não detectam anormalidades significativas, o padrão EEG é peculiar, com espícula-onda, poliespícula-onda e poliespículas isoladas, de projeção difusa(51), e o prognóstico mais favorável.

Figura 1 - Exemplo de padrão eletroencefalográfico generalizado (complexo espícula-onda lenta a 3 Hz).

Fonte: Ambulatório de Epilepsia do HCFMUSP.

As epilepsias generalizadas, também conhecidas como epilepsias generalizadas primárias e epilepsias generalizadas idiopáticas, possuem substrato etiológico genético, com diversos genes já relacionados ao comportamento anormal de receptores neuronais e canais transmembrana, que levam ao desequilíbrio eletroquímico responsável pelo desencadeamento das crises epiléticas. Defeitos em receptores em canais de sódio voltagem-dependentes (SCN1B, SCN1A e SCN2A) e em receptores gabaérgicos (GABRG2) já foram descritos como envolvidos na geração de crises em pacientes com EGI(52,53), levando epilepsias que apresentem este perfil genético e fisiopatológico a serem denominadas canalopatias(54).

Neurotransmissores também estão envolvidos na disfunção do controle neuronal sobre o deflagrar das crises em pacientes com EGI, os sistemas glutamatérgico e gabaérgico e os receptores benzodiazepínicos (55,56).

Existem algumas teorias para a hiperatividade neuronal cerebral difusa nos pacientes com EGI e a que provavelmente é a mais importante e mais aceita na origem deste distúrbio é a centro-encefálica.

A atividade elétrica anormal neuronal nos pacientes com EGI vem sendo estudada desde o início das atividades com o EEG e já na década de 1940 se correlacionou as alterações elétricas talâmicas e das conexões tálamo-corticais com a apresentação clínica e modelos animais(57).

E estudos mais recentes do metabolismo cerebral por meio de PET demonstram hipermetabolismo talâmico em pacientes em crises de ausência, corroborando a teoria centroencefálica na fisiopatologia das EGI(58), assim como descrição de redução volumétrica dos tálamos em pesquisas com VBM(16,24,26,59) e alteração na atividade cerebral de base dos tálamos em análise por RMF(33,60).

Figura 2 - Esquema demonstrando as principais teorias da propagação da atividade elétrica anormal.

Adaptado de Arch Neurol. 2005 Mar;62(3):371-6.

Nas crises generalizadas não há evidência de início localizado dos sintomas e clinicamente se manifesta como envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais e descargas eletroencefalográficas bilaterais.

Como o sistema reticular ativador ascendente é comprometido nas crises generalizadas elas são acompanhadas de perda da consciência, exceto nos casos de epilepsia mioclônica juvenil, onde provavelmente há preservação da consciência e apenas eventos musculares breves.

As síndromes epiléticas que compõem o grupo das EGI, tendo por base a classificação ILAE 1989(15), são: epilepsia ausência da infância (EAI), epilepsia mioclônica juvenil (EMJ), epilepsia ausência da juventude (EAJ), epilepsia com crisesônico-clônicas do despertar (ECTCD), outras epilepsias generalizadas idiopáticas (OEGI), as convulsões neonatais benignas (CNB), epilepsia mioclônica benigna do lactente (EMBL) e a epilepsia precipitada por modos específicos de ativação (EPMEA).

Epilepsias e síndromes generalizadas idiopáticas
Convulsão neonatal benigna
Epilepsia mioclônica benigna do lactente
Epilepsia de ausência da infância
Epilepsia de ausência da juventude
Epilepsia mioclônica juvenil
Epilepsia com crises TC do despertar
Outras epilepsias generalizadas idiopáticas (não classificáveis)
Epilepsias com crises precipitadas por modos específicos de ativação

Tabela 1 - Classificação das EGI segundo a ILAE 1989.

2.2 Características clínicas e eletroencefalográficas das principais crises generalizadas

2.2.1 Crises Tônico-clônicas – perda abrupta da consciência seguida de contrações nos quatro membros, tônica e depois clônica, liberação esfinteriana, sialorréia, mordedura de língua e apneia, por cerca de 1 minuto, seguida por confusão mental e

sonolência. Na fase tônica o padrão eletroencefalográfico é de atividade rítmica a 10Hz, bilateral e simétrica, e na fase clônica polispículas-onda lenta.

2.2.2 Crises clônicas – abalos clônicos repetitivos acompanhados de perda da consciência. O EEG demonstra ritmo a 10Hz, associado a ondas lentas de frequência variável, formando descargas complexas, do tipo poliespícula-onda irregular, bilaterais e por vezes simétricas.

2.2.3 Crises tônicas – crises breves (de dez a vinte segundos) de contratura da musculatura axial, das raízes dos membros ou de todo o corpo. O EEG mostra padrão variável de descargas difusas, bilaterais, síncronas e simétricas de atividade rítmica em torno de 20Hz, descarga rítmica a 10Hz, dessincronização do traçado e ondas lentas.

2.2.4 Crises de ausência típicas – crises breves (cerca de dez a trinta segundos) de perda da consciência, associada a automatismos orais e manuais discretos, piscamento, aumento ou diminuição do tônus muscular e sintomas autonômicos. Ocorrem diversas vezes ao dia, possuem início e término abrupto e muitas vezes estão relacionadas a hiperventilação. O EEG demonstra paroxismos de complexo espícula-onda com ritmo de 3/s, bilaterais e síncronos.

2.2.5 Crises de ausência atípicas – crises onde o comprometimento da consciência é menor, o início e o término são menos abruptos e frequentemente o tônus muscular está alterado. Não possuem tanta relação com hiperpnéia e o EEG ictal mostra descargas bilaterais e síncronas, difusas, por vezes assimétricas, com complexos ponta-onda lenta com frequência de 1,5 a 2,5/s. irregulares e pseudo-ritmadas.

2.2.6 Crises de ausência mioclônicas – são crises de ausência acompanhadas de mioclonias bilaterais dos ombros, braços e pernas, associadas a discreta contração tônica, que determina elevação dos membros superiores, os mais acometidos.

2.2.7 Espasmos – crises de espasmos epiléticos são aquelas em que ocorre contração tônica rápida, com duração de até quinze segundos, do pescoço, tronco e membros, que podem assumir posição em extensão ou flexão. Costumam ocorrer em salvas, principalmente durante o sono ou ao despertar. O padrão EEG ictal é

hipsarrítmico, com ondas lentas de amplitude elevada, espículas e ondas agudas, de localização variável e sem organização temporal ou espacial.

2.2.8 Crises mioclônicas – crises de contrações musculares súbitas, breves, semelhantes a choques. Comprometem a musculatura facial, o tronco ou as extremidades, um músculo ou um grupamento muscular, podem ser generalizadas e ocorrem de maneira isolada ou repetida. Tipicamente ocorrem secundárias a privação do sono, ao despertar ou ao adormecerem e após fotoestimulação. O EEG caracteriza surtos de poliespícula-onda ou espícula-onda bilaterais e síncronas.

2.2.9 Mioclonias palpebrais – contrações rápidas das pálpebras ao fechamento dos olhos, com piscamento e desvio dos globos oculares para cima. Pode ocorrer de maneira isolada ou associada a crises de ausência. O EEG demonstra complexos de espícula-onda generalizados, que ocorrem apenas em ambientes iluminados.

2.2.10 Crises mioclono-atônicas – crises de abalos mioclônicos nos membros superiores, geralmente em flexão, acompanhadas de perda do tônus muscular, queda da cabeça e flexão dos joelhos. O EEG mostra poliespícula-onda ou ponta-onda a 2-3/s, difusas, predominando nas regiões anteriores.

2.2.11 Crises mioclonias negativas – crises muito breves (30-40ms) de atonia muscular, possivelmente secundárias de inibição súbita da inervação tônica dos motoneurônios alfa.

2.2.12 Crises atônicas – perda do tônus postural, que promove queda lenta. O EEG típico demonstra descargas generalizadas de espícula-onda ou, mais frequentemente, poliespícula-onda.

2.3 Diagnóstico da Epilepsia Generalizada Idiopática

2.3.1 Eletroencefalografia

Utilizado para o diagnóstico de epilepsia desde 1920, é essencial para o diagnóstico, embora não imprescindível, já que o diagnóstico é baseado em dados clínicos.

Na suspeita de epilepsia o EEG deve ser utilizado, preferencialmente exames em vigília, em sonolência e durante o sono, com privação de sono e com procedimentos de ativação como hiperventilação e fotoestimulação intermitente.

A maioria dos pacientes epiléticos apresentará algum EEG anormal (cerca de 90%), embora em 30-40% dos primeiros EEG em epiléticos sejam normais.

Além do diagnóstico e classificação da crise epilética o EEG também pode ser utilizado para acompanhamento do tratamento e otimização dos medicamentos.

Geralmente é realizado por meio de eletrodos no escalpo, mas podem ser utilizados eletrodos invasivos como placas e estrias subdurais ou mesmo eletrodos profundos, permitindo o mapeamento cortical funcional, além do registro elétrico das crises.

Na vídeo-EEG o registro eletroencefalográfico é associado ao registro das imagens do paciente, por pelo menos um dia, o que permite a avaliação do traçado eletroencefalográfico e da apresentação clínica da crise, fornecendo mais dados quanto a localização da área epilética.

2.3.2 Neuroimagem

Na busca por lesões epileptogênicas são empregadas técnicas de neuroimagem que permitem avaliação estrutural e funcional do encéfalo, capazes de produzir imagens de alta resolução e que demonstram os metabólitos cerebrais ou estudam a vascularização encefálica(61).

A TC e a RM são os métodos de neuroimagem estrutural mais empregados na prática clínica e possuem importante papel na pesquisa de anormalidades morfológicas, principalmente nos casos de epilepsia focal, e entre os métodos funcionais os mais utilizados são a tomografia por emissão de fóton único (do inglês SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography), a PET, a RMF e a espectroscopia de prótons(61).

2.3.2.1 Tomografia Computadorizada

Ferramenta de imagem de primeira linha na maioria dos cuidados agudos, devido à sua capacidade de excluir rapidamente uma hemorragia intracraniana ou uma massa que requer atenção neurocirúrgica urgente.

A TC sem contraste realizada no departamento de emergência pode orientar efetivamente o manejo das crises epiléticas, particularmente quando realizada no contexto de uma história de fatores predisponentes, evidência de início focal ou exame neurológico anormal (62).

A TC sem contraste é adequada para a detecção de focos epileptogênicos de gliose / encefalomalácia secundários a acidente vascular encefálico, trauma ou infecção, responsáveis por uma proporção significativa de crises não provocadas em adultos.

Pode ser a modalidade de imagem de escolha para pacientes idosos, porque é mais rápida e menos sensível ao movimento (63). A TC pode contribuir para o prognóstico, bem como para o diagnóstico, já que os adultos com achados anormais na TC no cenário de cuidados agudos têm maior risco de recorrência de convulsões nos seis meses após a primeira crise(64).

A TC continua a ser a ferramenta de neuroimagem predominante em alguns contextos de saúde, uma vez que as estratégias de gerenciamento de crises variam significativamente em todo o mundo, por motivos culturais e socioeconômicos(65).

2.3.2.2 Ressonância Magnética

O pacientes com epilepsia devem ser submetidos a RM, exceto aqueles com formas muito típicas de EGI (EMJ e EAI) ou epilepsias focais benignas da infância com características clínicas e EEG características e resposta adequada a drogas antiepiléticas(66,67).

Existem basicamente duas situações para realizar uma RM em pacientes com convulsões. A primeira em pacientes recém-diagnosticados e aqueles com epilepsia de longa data que não foram devidamente investigados, e a segunda pacientes com crises refratárias e/ou candidatos a cirurgia(66).

O exame de ressonância magnética é crucial para o diagnóstico e tratamento de pacientes com epilepsia. As imagens de RM permitem a caracterização da natureza da lesão e se ela é progressiva ou estática.

É o método de escolha para pesquisa de lesões epileptogênicas, pois trata-se de exame que não utiliza radiação ionizante, emprega contraste intravenoso a base de gadolínio e fornece imagens de alta resolução do encéfalo, sendo capaz de não só identificar pequenas alterações morfológicas, mas também alterações na intensidade de sinal do parênquima, que sugerem anormalidades do tecido, como distúrbio do desenvolvimento, gliose, desmielinização ou neoplasias.

Além destas características, a RM pode avaliar a perfusão cerebral, por meio de técnicas com contraste endógeno ou exógeno, os metabólitos encefálicos, por meio da espectroscopia de prótons, a arquitetura da substância branca com tractografia e estudo da transferência de magnetização e examinar o córtex eloquente na RMF(61).

Estas técnicas avançadas não são utilizadas rotineiramente na prática clínica e como são objeto deste estudo serão descritas em detalhes a parte.

2.3.2.3 Tomografia por Emissão de Pósitrons e Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

O PET avalia o metabolismo da glicose (PET FDG) e pode demonstrar hipermetabolismo durante a crise ou hipometabolismo nos períodos entre as crises. Cerca de 70-80% dos casos de lesões focais demonstram hipometabolismo glicolítico no período intercrise(50).

Já o SPECT estuda o fluxo sanguíneo cerebral e apresenta baixa resolução espacial, sendo empregado especialmente nos períodos durante a crise no vídeo-EEG, onde a sensibilidade pode ser tão alta como do PET. No período intercrise até 50% das lesões podem demonstrar hipoperfusão(50).

2.4 Neuroimagem Quantitativa

A extração de características quantificáveis de imagens médicas para a avaliação do normal ou da gravidade, grau de alteração ou status de uma doença, lesão ou condição crônica em relação ao normal pode ser empregada na avaliação de pacientes epiléticos.

A imagem quantitativa desenvolve, padroniza e otimiza protocolos de aquisição de imagens anatômicas, funcionais e moleculares, assim como a análise de dados, e permite a validação de métricas derivadas de imagens obtidas com precisão e exatidão com parâmetros anatomicamente e fisiologicamente relevantes(68).

A mensuração de parâmetros de imagem biomédica também permite a caracterização de variações decorrentes de diferentes dispositivos utilizados e favorece o desenvolvimento de estratégias de análise, com redução de pacientes e tempo nos estudos.

Com isso, o objetivo principal da neuroimagem quantitativa, que é buscar um parâmetro que seja capaz de detectar a doença e que se altere com a evolução e tratamento da doença (biomarcador), cada vez fica mais próximo com emprego dessas técnicas.

Em especial citamos o exemplo dos pacientes com epilepsia, em que técnicas de neuroimagem quantitativa são fundamentais para a detecção de lesões(61), por vezes sutis e que podem passar despercebidas por médicos avaliadores.

2.4.1 Volumetria

Esta técnica de imagem utiliza imagens de alta resolução, normalmente imagens de RM ponderadas em T1, apesar de outros métodos e outras ponderações de imagem poderem ser empregadas.

As imagens de alta resolução permitem uma melhor caracterização dos componentes encefálicos e assim sua segmentação em substância branca, substância cinzenta e LCR. Tal segmentação normalmente é realizada devido as diferenças de intensidade de sinal das estruturas e/ou por meio de mapas de probabilidade de tecidos e após esta etapa as imagens podem ser registradas às imagens padrão (*templates*). As deformações utilizadas para que a imagem do encéfalo do indivíduo se assemelhe a imagem padrão são então computadas e é extraída a diferença das dimensões ou forma das estruturas do indivíduo, comparando a imagem padrão, ou entre imagens da média de um grupo com imagens da média de outro grupo(69,70).

Estudos de VBM já demonstraram redução volumétrica talâmica bilateral em pacientes com EGI, comprometendo principalmente o aspecto anteromedial e posterior e dorsal, que é correlacionada com o tempo de doença(26), e redução volumétrica dos núcleos talâmicos do aspecto dorsomedial e dos pulvinares(33). Entretanto, outros

estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas no volume dos tálamos(71) ou encontraram resultados divergentes, de acordo com a homogeneização da amostra, com aumento do volume talâmico nos casos de epilepsia de ausência ou epilepsia mioclônica com crises de ausência(31,72).

Há referências na literatura descrevendo a redução volumétrica dos tálamos(32) e dos giros subcalosais em pacientes com epilepsia de ausência da infância e redução da substância branca nos lobos frontais e nos cíngulos(16).

Um estudo demonstrou aumento do volume da substância cinzenta no córtex mesiofrontal superior bilateral e redução do volume no aspecto anteromedial dos tálamos em pacientes com epilepsia mioclônica juvenil (24) e um outro estudo evidenciou redução volumétrica dos tálamos, redução da substância cinzenta nos lobos frontais, ínsulas e cerebelo, comparando pacientes com epilepsia tônico-clônica generalizada com indivíduos saudáveis, sendo que o volume talâmico e dos giros frontais médio se correlacionava negativamente com o tempo de duração da doença(59).

Autores anteriormente citados interpretaram os resultados como discordantes, em parte por diferenças metodológicas dos estudos, principalmente na seleção da amostra, embora sugeriram prováveis anormalidades nos tálamos e nos lobos frontais, possivelmente relacionadas a fisiopatologia da doença(73), o que reforça a teoria de comprometimento do circuito frontotalâmico(60,74).

2.4.2 Imagem de Tensor de Difusão

A avaliação da substância branca cerebral por meio da imagem por tensores de difusão possibilitou a detecção de anormalidades estruturais *in vivo* que pudessem ter relação com o quadro clínico e eletroencefalográfico dos pacientes com EGI(17,22,23).

Esta técnica permite estudar indiretamente a integridade da substância branca, baseando-se no movimento das moléculas de água dentro do tecido cerebral(75).

Diferentemente de um meio líquido homogêneo, onde as moléculas de água podem se dissipar para qualquer direção e possuem movimentos aleatórios (difusão isotrópica), no encéfalo os prótons de hidrogênio tendem a se movimentar na direção dos tractos e fascículos (difusão anisotrópica) e isto permite reconstruir matematicamente as principais vias na substância branca cerebral. Além da informação da direção é possível estimar a intensidade de difusão das moléculas de água naquele determinado meio (média de difusividade e coeficiente aparente de difusão), assim como a intensidade da

difusão ao longo daquele tracto (difusividade axial) e perpendicular a ele (difusividade radial) (76).

Pesquisadores utilizando os mapas de anisotropia fracionada (do inglês FA – *Fractional anisotropy*) demonstraram redução da FA nos pacientes com EMJ nas colunas dos fórnices, no tronco do corpo caloso, nos fascículos uncinados, nos fascículos longitudinais superiores e nos braços anteriores das cápsulas internas(17), embora pacientes com EGI e crises tônico-clônicas não tiveram diferenças na FA em relação aos controles.

Há referências na literatura mostrando aumento da FA nos caudados e aumento da difusibilidade média (do inglês MD – *Mean diffusivity*) nos putâmens, tálamos e caudado esquerdo, com correlação entre tempo de doença e alteração nos parâmetros do DTI (FA e MD) no núcleo lentiforme esquerdo(18) em pacientes com IGE e redução da FA no cerebelo de pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas(20).

Os estudos de pacientes com EGI não possuem grande número de participantes e muitas vezes focam nos subgrupos mais prevalentes. Um estudo com 25 indivíduos, uma amostra considerável, evidenciou profunda alteração na substância branca dos pacientes com EGI(23).

Os resultados dos estudos por vezes apontam para anormalidades focais ou de alguns circuitos neuronais(17,18,77) como anormalidades mais extensas e comprometendo múltiplos circuitos(23), devido a heterogeneidade metodológica e da amostra. Diferenças cada vez maiores entre as variáveis do tensor de difusão são identificadas quanto mais heterogênea for a amostra.

2.4.3 Taxa de Transferência de Magnetização

Outro método utilizado na avaliação por RM é a imagem por transferência de magnetização, que examina a taxa de transferência de magnetização (do inglês MTR – *Magnetization Transfer Rate*) entre prótons de hidrogênio relativamente inertes e prótons livres (em movimento) (45). No encéfalo os prótons estacionários são aqueles ligados a macromoléculas, como por exemplo mielina e membranas celulares, e os prótons livres são aqueles ligados a água.

Aplica-se um pulso de frequência adicional ao tecido (magnetização), que é capaz de saturar a magnetização dos prótons menos móveis, que posteriormente é transmitida

aos prótons livres, o que gera uma queda de sinal. A intensidade de sinal desta queda é diretamente proporcional a capacidade das macromoléculas de transferir magnetização no tecido estudado, isto é, a quantidade de macromoléculas, e pode indiretamente refletir dano a membrana axonal ou a mielina(76).

Não existem trabalhos na literatura inglesa que tenham estudado especificamente a transferência de magnetização nos pacientes com EGI, embora já se tenha estudado a substância branca por esta técnica em outras síndromes epiléticas(47,76,78), tendo como escopo as epilepsias mesiais temporais, onde demonstra provável disfunção da substância branca aparentemente normal, além da lesão epileptogênica.

Neste trabalho, a nossa hipótese é de que os resultados da MTR poderão demonstrar, ao menos em parte, e de maneira co-localizada as alterações identificadas pelos resultados de DTI.

2.4.4 Ressonância Magnética Funcional

A RMF é na verdade o estudo da intensidade do sinal do córtex cerebral dependendo da quantidade de oxigênio em um determinado voxel.

Normalmente estes estudos são adquiridos enquanto o indivíduo realiza uma tarefa dentro da RM. Esta tarefa (*task based* RMF) acaba selecionando neurônios envolvidos em sua realização e isto faz com que a oxigenação local aumente. Com o influxo de oxigênio para aquela área o sinal de RM aumenta, e aumenta mais ainda quando a tarefa é repetida algumas vezes e uma média do sinal durante o tempo de ativação é realizada, assim consegue-se demonstrar por meio de mapas paramétricos estatísticos o efeito hemodinâmico que a ativação cerebral produz e indiretamente se pode avaliar o funcionamento cortical(79).

Também é possível estudar por meio de RMF a ativação cerebral sem o intermédio das tarefas(80,81). Nestes casos busca-se estudar atividade cerebral de base (*default mode network*) (82). O indivíduo é submetido a exame de RMF por um período de tempo longo, geralmente 7 minutos, e mantém-se imóvel e acordado, o que permite a caracterização de áreas ativas durante este tempo em “repouso” (*resting state* RMF) (83).

Apesar da RMF já ter sido empregada nas pesquisas de epilepsias focais, tanto no planejamento cirúrgico em lesões próximas a áreas eloquentes quanto na avaliação da memória e da linguagem(84-89), não existem muitos estudos de task base RMF com esta

população na literatura inglesa, o que corrobora a opinião de que as EGI possuem bom prognóstico e provavelmente não interfiram significativamente nas capacidades cognitivas.

Existem referências na literatura de estudos que avaliaram a atividade cerebral de base nos indivíduos com EGI por meio de RMF, comparando-se a grupos de indivíduos saudáveis e que demonstraram: redução desta em pacientes com EAI e com espasmos infantis (21,80); aumento da atividade cerebral de base cerebral inter-hemisférica em pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas (90); aumento da ativação talamocortical e redução da atividade da DMN durante as crises em pacientes com EGI(60) e aumento da conectividade no circuito motor nos pacientes com EMJ(30).

O grupo de pesquisa de neuroimagem funcional (NIF) do laboratório (LIM44) possui experiência na condução de pesquisa em RMF, com teses de doutorado e publicação científica (91-97). Em especial, os trabalhos na avaliação pré-operatória da linguagem e da memória em pacientes com epilepsia mesial temporal por meio de RM foram fundamentais para tornar possível a realização deste trabalho e trouxeram *know-how* para investigar possíveis alterações na ativação cerebral em tarefas específicas como as aqui empregadas.

3. OBJETIVOS

3.1 *Objetivo Geral*

Descrever metodologia de análise que permita avaliar convergência de achados diferentes técnicas de imagens quantitativas de RM (VBM, DTI, MTR e RMF) e comparar com avaliações convencionais utilizando uma amostra de pacientes portadores de Epilepsia Generalizada Idiopática.

3.2 *Objetivos Específicos*

Caracterizar áreas cerebrais nos pacientes com epilepsia generalizada, comparando-se a indivíduos saudáveis em relação à dados quantitativos de VBM, DTI, MTR e RMF.

O presente estudo tem os seguintes objetivos específicos:

1. Comparar medidas volumétricas do encéfalo e medidas de espessura cortical cerebral entre os pacientes com EGI e indivíduos saudáveis.
2. Comparar medida da anisotropia fracionada encefálica entre os pacientes com EGI e indivíduos saudáveis.
3. Comparar a taxa de transferência de magnetização encefálica entre os pacientes com EGI e indivíduos saudáveis.
4. Comparar resultados da resposta cerebral investigados por meio de RMF entre os pacientes com EGI e indivíduos saudáveis.
5. Comparar a acurácia diagnóstica utilizando as informações de todas técnicas anteriormente citadas num modelo para classificação de pacientes com EGI em relação à indivíduos saudáveis.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo de desenvolvimento de metodologia analítica com utilização retrospectiva de dados de um estudo observacional analítico tipo casocontrole intitulado “Epilepsias generalizadas idiopáticas: fatores clínicos, neuropsicológicos e de neuroimagem relacionados a difícil controle medicamentoso”, aprovado pela CAPPesq sob o parecer de número 516/10 de 09/09/2010, cujo pesquisador executante foi o Dr. Maurício Lima Lobato, para obtenção de título de doutor no programa de pós-graduação do Departamento de Neurologia, sob a orientação do Prof. Dr. Luiz Henrique Martins Castro.

A permissão para a utilização dos dados do estudo mencionado acima, Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) número 516/10 de 09/09/2010, foi concedida com anuência do pesquisador executante e do pesquisador responsável (anexo I).

O projeto de pesquisa referente a essa tese foi aprovado pela Comissão de Ética CAPPesq do HCFMUSP em 14/10/2014 com o número de registro 12818.

Apesar de ser uma análise retrospectiva o pesquisador executante do presente estudo participou ativamente da coleta e da análise dos dados da pesquisa mencionada anteriormente.

4.1 Casuística

Foram avaliados pacientes acompanhados no Ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de São Paulo (USP), com hipótese diagnóstica de epilepsia generalizada idiopática (epilepsia de ausência da infância, epilepsia de ausência da juventude, epilepsia mioclônica da juventude e a epilepsia com crises tônico-clônicas generalizadas do despertar) por meio de avaliação clínica e eletroencefalográfica, seguindo a classificação da ILAE de 1989(15).

O estudo contou ainda com um grupo controle composto por voluntários sem histórico de crises epiléticas ou diagnóstico de epilepsia, que possuíam nível socioeconômico, educação e idade semelhantes, porém sem parentesco com os pacientes.

Critérios de inclusão:

- Pacientes acompanhados no ambulatório com diagnóstico de EGI e que após avaliação neurológica clínica apresentavam um exame neurológico normal e semiologia de crises compatível com crises de EGI;
- Exame EEG com padrão compatível com EGI;
- Destro (de acordo índice de lateralidade de Oldfield) (98);
- Idade entre 18 e 55 anos,
- Capacidade de ler e compreender o termo de consentimento livre, assim como os paradigmas empregados na RMF.

Critérios de exclusão:

- Pacientes com crises sugestivas de crises de origem focal;
- Pacientes com diagnóstico de epilepsia focal;
- Exame neurológico alterado;
- Lesões encefálicas de qualquer natureza evidenciadas por exame de ressonância magnética;
- EEG com padrão predominantemente focal,
- Contraindicação à realização de exame de Ressonância Magnética.

Após a pré-seleção foram reunidos 66 indivíduos, sendo 44 do grupo paciente e 22 do grupo controle (ANEXO II).

4.2 Ressonância Magnética

Os exames de RM foram realizados no Instituto de Radiologia (INRAD) do HCFMUSP em aparelho de 3 Tesla (Achieva, Philips, Holanda), versão do software 2.5, e com bobina dedicada à cabeça de 8 canais, com tecnologia para aquisição de imagens em paralelo (*SENSE*).

A execução dos exames foi realizada por biomédicos do INRAD, com treinamento específico para aquisição de imagens para pesquisa científica e habituados com os instrumentos e com os paradigmas de RMF, e pelo pesquisador deste estudo. O treinamento dos participantes do estudo nas tarefas de RMF foi realizado pelo pesquisador executante deste estudo.

O treinamento ocorria no dia do exame, por meio de um computador portátil que possuía a ferramenta de apresentação dos paradigmas, e neste momento o paciente se familiarizava com as tarefas que deveria empenhar, além dos métodos de resposta (vide adiante).

Durante esse treinamento era explicado como seria o procedimento e a importância da não movimentação excessiva da cabeça.

A cabeça dos indivíduos era estabilizada dentro da bobina com espumas laterais e uma fita adesiva sobre a fronte, para ajudar a manter a imobilização durante o exame.

O exame poderia ser interrompido a qualquer momento por um botão de segurança posicionado ao lado do indivíduo dentro da RM, sendo que o pesquisador contactava frequentemente o indivíduo na RM nos intervalos das séries das imagens, para se certificar da segurança do participante, e os mantia em observação durante todo o exame, para detecção de possíveis crises epiléticas.

Antes da apresentação de cada paradigma de RMF, o pesquisador se comunicava com o participante por meio do sistema de som com microfone e alto-falantes e a instrução de cada paradigma era fornecida novamente.

Em uma mesma sessão eram obtidas imagens estruturais e funcionais do encéfalo, totalizando cerca de 90 minutos de estudo.

Sempre que possível as imagens de RMF eram adquiridas inicialmente, para evitar a fadiga do indivíduo dentro da RM.

Com o intuito de pesquisar possíveis lesões encefálicas e alterações morfológicas que impedissem o indivíduo de participar do estudo adquirimos imagens em sequência ponderada em T2, no plano axial, pela técnica FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*), paralela ao plano entre as comissuras anterior e posterior (AC-PC). Foram adquiridas 20 fatias do encéfalo, com 4,5 mm de espessura por fatia e sem *gap*, com TR de 11.000ms, TI de 2.800ms, TE de 130 ms, matriz de 325 x 210 pixels e FOV de 230 x 180 mm. Tempo de aquisição: 3 minutos e 51 segundos.

Essas imagens foram inspecionadas pelo pesquisador executor deste estudo (LALG), que é neurorradiologista certificado pela Sociedade Brasileira de Neurorradiologia Diagnóstica e Terapêutica (SBNR) e possui cerca 11 anos de experiência com neuroimagem.

4.2.1 Volumetria

Para posterior avaliação do volume encefálico e da espessura cortical foi adquirida imagem tridimensional ponderada em T1 pela técnica *Fast Fied Echo* (FFE) no plano sagital, com os seguintes parâmetros: tempo de eco (TE) de 3,2 ms, tempo de repetição (TR) de 7 ms, tempo de inversão (TI) de 900 ms, campo de visão (FOV – Field of View) de 240 x 240 mm, 180 fatias de 1 mm espessura, sem intervalo entre as fatias (*gap*), matrix de 240 x 240 pixels, com resolução final do voxel de 1 x 1 x 1 mm³. Tempo de aquisição: 6 minutos. Esta sequência era obtida duas vezes, em sequência, com intuito de minimizar possíveis artefatos de imagem secundários a movimentação no processamento, e ambas as imagens foram utilizadas posteriormente na análise das estruturas encefálicas.

4.2.2 Imagem de Tensor de Difusão

As imagens de tensor de difusão foram adquiridas por meio da sequência *Spin Echo* (SE) *Echoplanar* ponderada em difusão e em aquisição paralela, no plano axial, anguladas de acordo com o plano bicomissural (AC-PC), com 70 fatias de 2mm de espessura e sem *gap*. Foram adquiridas 32 direções (gradientes de difusão) não colineares, com B de 1000 s/mm², e uma imagem sem ponderação de difusão com B de 0 s/mm², com TR de 8.500ms, TE de 61 ms, matriz de 128 x 128 pixels, FOV de 256 x 140 mm e voxel de 2 x 2 x 2 mm³. Tempo de aquisição aproximadamente 7 minutos. Esta sequência também era obtida duas vezes, e ambas as imagens utilizadas para a confecção dos mapas de anisotropia fracionada, com o objetivo de aumentar a razão sinal / ruído.

4.2.3 Taxa de Transferência de Magnetização

As imagens de transferência de magnetização foram obtidas por meio de sequência ponderada em densidade de prótons (DP) *Turbo Field Echo* (TFE), no plano axial, paralelas ao plano bicomissural, com TR de 7,2 ms, TE de 3,5 ms, largura de banda (*bandwidth*) 191,4 Hz/pix, matriz de 240 x 180 pixels, FOV de 240 x 180 mm, 60 fatias

com 3 mm de espessura e sem *gap* e voxel de 1 x 1 x 3 mm³. Foram adquiridas imagens sem e com o pulso de transferência de magnetização, para posterior processamento da imagem de transferência de magnetização. Tempo de aquisição por sequência 4 minutos e 22 segundos.

4.2.4 Ressonância Magnética Funcional

As imagens de RMF foram obtidas por meio de sequência *Gradiente Echo Echoplanar* e com aquisição paralela. A orientação da aquisição das imagens foi paralela ao plano entre as comissuras anterior e posterior; com 40 fatias de 3mm de espessura; *gap* de 0,3mm; TE de 30ms; TR de 2s (exceto nos paradigmas de geração de palavras, nomeação responsiva a leitura e nomeação por confrontação visual, onde o TR era de 4s); ângulo de inclinação (*flip angle*) de 90°; matrix de 80 x 80 pixels, FOV de 240 x 240mm e voxel de 3 x 3 x 3 mm³.

Os instrumentos utilizados durante o exame de Ressonância Magnética para avaliação cognitiva foram desenvolvidos especialmente para não interferirem no funcionamento do aparelho e não possuem material ferromagnético capaz de causar dano ao indivíduo.

Os equipamentos utilizados no interior da sala de exame eram conectados a sala de comando através de um painel de penetração, que não interia nas imagens de RM.

Foram utilizados os seguintes instrumentos:

- *Trigger*: permite a sincronização entre os pulsos de RM e a apresentação dos estímulos (Zurc & Zurc, São Paulo – SP);
- Sistema de resposta: pequena caixa com três botões, um na cor vermelha, um na cor verde e um na cor azul, utilizada para coletar as respostas a alguns paradigmas (Zurc & Zurc, São Paulo – SP);
- Tela de projeção: anteparo metálico não ferromagnético posicionado 150 cm da entrada do aparelho de RM, próximo aos pés do indivíduo na maca de exame, que possui tela acrílica onde eram projetados os paradigmas pelo projetor na sala de comando;
- Espelho refletor: acoplado a bobina de cabeça de RM, que permitia a visualização da tela de projeção pelo indivíduo em decúbito dorsal no interior da RM.

- Projetor de vídeo: projetor multimídia (Dell, modelo 2400mp, EUA) que exibia imagens a partir da sala de comandos da RM na tela de projeção no interior da sala de RM e assim permitia a exibição das imagens e textos dos paradigmas;
- Sistema de áudio: fones de ouvido e microfone pneumáticos (Zurc & Zurc, São Paulo – SP) conectados a um sistema de som fora do ambiente magnético, também através do painel de penetração, que permitia a apresentação de estímulos sonoros, a aquisição das respostas verbais e a comunicação com o indivíduo.

Os paradigmas empregados na avaliação cognitiva por meio de RMF foram desenvolvidos no LIM44(92,93,95,99) e utilizados para estudar pacientes com epilepsia mesial temporal. E como o presente estudo faz parte do programa para Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisa sobre o Cérebro (CinAPCe) da Fundação de Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), e com o intuito de facilitar a aquisição dos dados, decidimos empregá-los também no estudo da nossa amostra, com o objetivo de pesquisar possíveis alterações nos padrões de ativação cerebral não apenas nos pacientes com EGI, mas também eventualmente permitir análise de comparações entre os vários pacientes e participantes voluntários do programa CinAPCe.

A programação e a apresentação dos paradigmas de RMF foram realizadas por meio do pacote de programas E-Prime versão 1.0 (Psychology Software Tools, EUA).

Foram utilizados sete paradigmas para avaliação da memória e da linguagem, com desenho em bloco que alternava bloco de ativação e bloco de controle, de modo pseudorandomizado.

O tempo de repetição nos paradigmas variou de 2 a 4 segundos, a depender da resposta a ser adquirida.

Após a projeção do estímulo advinha um slide com o símbolo + no centro, que demarcava o momento da resposta.

A seguir descreveremos os paradigmas empregados na RMF para avaliação das funções cognitivas memória e linguagem

4.2.4.1 Nomeação por confrontação visual

Os estímulos consistiam em figuras tracejadas em branco com o fundo negro e ocupavam cerca de 30% da área central da tela de projeção.

Foram projetados 80 estímulos divididos em 16 blocos (ativos e controles) com 5 estímulos cada, com duração de 5 minutos e 20 segundos.

Oitenta figuras de objetos foram selecionadas(100,101) e balanceadas de acordo com sua frequência pelo site Google (<http://www.google.com>). As 20 mais frequentes e as 20 menos frequentes foram selecionadas e utilizadas em escala de dificuldade.

Na condição ativa o indivíduo deveria nomeá-las em voz alta e na condição controle eram apresentadas as mesmas figuras, porém com seus traços embaralhados, o que a tornava irreconhecível, apesar de mantidas as características, e o indivíduo era instruído a responder “não entendi”.

Figura 3 - Desenho do paradigma de nomeação por confrontação visual.

4.2.4.2 Nomeação responsiva a leitura

Foram selecionadas 80 figuras(101,102) e de acordo com a frequência destas pelo site Google as 20 mais frequentes e as 20 menos frequentes foram utilizadas.

Para descrever as figuras foram criadas frases com 5 palavras.

Os indivíduos eram instruídos a ler a frase mentalmente e responder em voz alta o que ela descrevia na fase ativa e na fase de controle a mesma frase era utilizada, porém com as letras fora de ordem e agrupadas de maneira diferente, o que resultava em um estímulo visual similar, embora incompreensível, e o indivíduo era instruído a responder “não entendi”.

Foram projetados 80 estímulos divididos em 16 blocos (ativos e controles) com 5 estímulos cada, com duração de 5 minutos e 20 segundos.

Figura 4 - Desenho do paradigma de nomeação por leitura.

4.2.4.3 Geração de Palavras

Corresponde a prova de fluência verbal FAS (letras “f”, “a” e “s”) e já foi adaptada para utilização em RMF(103).

O indivíduo observava uma letra no centro da tela de projeção (letra branca no fundo preto) e durante o slide de resposta (+) deveria dizer em voz alta uma palavra que iniciasse com aquela letra. A instrução era tentar não repetir a palavra mencionada, não utilizar derivativos de uma palavra já utilizada, não utilizar nomes de pessoas ou locais e não usar palavras impróprias. Na condição controle era apresentada no centro da tela o símbolo +, com as mesmas características da fase ativa, e o participante deveria dizer “nada” em voz alta.

O paradigma constituiu em 63 estímulos divididos em 9 blocos com 7 estímulos cada, com duração de 4 minutos e 12 segundos.

Figura 5 - Desenho do paradigma de geração de palavra.

4.2.4.4 Processamento Semântico

Neste paradigma o indivíduo era treinado a responder por meio do sistema de resposta (controle com os botões) se a palavra apresentada na tela de projeção tratava-se de um substantivo abstrato ou concreto.

Foram selecionadas 36 substantivos concretos e 36 abstratos a partir da razão de concretividade, imaginabilidade e frequência obtidas do *Medical Research Council Psycholinguistic Database* (http://www.psy.uwa.edu.au/mrcdatabase/uwa_mrc.htm).

O indivíduo observava a palavra no centro da tela de projeção (letra branca no fundo preto) e durante o slide de resposta (+) deveria responder se era abstrata (botão esquerdo) ou concreta (botão direito).

Foram projetados 72 estímulos, com duração de 4 minutos e 48 segundos.

Figura 6 - Desenho do paradigma de processamento semântico.

4.2.4.5 Decisão Semântica

Utilizamos uma adaptação do paradigma de decisão semântica(104,105) associado ao paradigma de rima(106).

Neste conjunto de tarefas foram apresentadas pares de palavras ou símbolos em duas linhas no centro da tela de projeção.

Caso a cor das letras fosse branco o indivíduo deveria responder no slide de resposta (+) se tratavam-se de duas palavras que rimavam (botão direito) ou não rimavam (botão esquerdo), caso a cor das letras fosse amarela o indivíduo deveria responder se eram palavras de mesma categoria semântica (botão direito) ou não (botão esquerdo) e se ao invés de palavras fossem apresentados símbolos o indivíduo deveria responder se os símbolos da primeira linha eram similares aos da segunda linha (botão direito para “sim” e botão esquerdo para “não”).

Foram projetados 70 estímulos, com duração de 4 minutos e 40 segundos.

Figura 7 - Desenho do paradigma de decisão semântica.

4.2.4.6 Processamento Perceptual

Foram apresentadas imagens abstratas para o indivíduo e este deveria responder por meio do sistema de resposta com o botão esquerdo, caso a imagem fosse simétrica, ou com o botão direito, caso fosse assimétrica.

Figura 8 - Desenho do paradigma de processamento visual.

4.2.4.7 Memória de Reconhecimento

Nesta tarefa eram apresentadas imagens de paisagens ou imagens de interiores de casas e o indivíduo devia precionar o botão esquerdo do sistema de resposta caso fosse uma imagem de paisagem ou o botão direito caso fosse uma imagem do interior de uma residência.

Na primeira metade da tarefa as imagens eram novas e na segunda parte o conjunto de imagens era repetido.

Figura 9 - Desenho do paradigma de memória de reconhecimento.

Figura 10 - Exemplo das imagens de RM adquiridas no estudo - indivíduo do grupo controle (C001010).
a: Sagital 3D T1. b: Axial T2 FLAIR. c: Axial T2* BOLD. d: DTI em uma direção e no plano Axial. e: Mapa de taxa de transferência de magnetização no plano Axial.

4.3 Processamento das Imagens

As imagens geradas nos exames de RM foram exportadas em formato NIFTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) diretamente do aparelho de RM, com orientação semelhante ao modelo MNI (*Montreal Neurology Institute*), por um software da fabricante da RM (Philips).

Todo o processamento das imagens foi realizado em workstation Mac Pro 2013 (Apple Inc., Cupertino, EUA), que utilizava o sistema operacional MacOS Sierra (10.12).

4.3.1 Volumetria

A sequência de passos para produzir as imagens tridimensionais de alta resolução ponderadas em T1 foi realizada por meio do pacote de programas FREESURFER, obtido gratuitamente no site <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>, versão 6.0.

Sequência do processamento das imagens:

- 1 – Remoção do tecido não cerebral usando um procedimento híbrido de divisão hidrográfica / superfície(107).
- 2 – Transformação automatizada de Talairach e segmentação da substância branca subcortical e da substância cinzenta profunda(108,109).
- 3 – Normalização da intensidade de sinal(110).
- 4 – Tesselagem do limite entre a substância branca e cinzenta(111).

5 – Correção automatizada(112) da topologia e deformação da superfície segundo a intensidade de sinal e as bordas de transição entre o LCR, substância branca e a substância cinzenta(70,113,114).

6 – Registro das imagens para um atlas esférico, que se baseia em padrões individuais de giros corticais, para combinar com as imagens atlas(109,115,116).

7 – Registro para o atlas MNI (*Montreal Neurology Institute*) segundo o padrão dos sulcos e fissuras encefálicos e a intensidade de sinal.

8 – Confecção dos mapas de curvatura e profundidade dos sulcos e fissuras encefálicos a partir das informações de intensidade de sinal e continuidade desta em todo volume tridimensional das imagens segmentadas e deformadas para o atlas.

9 – Confecção das máscaras de imagem segmentadas e parceladas. Salientamos que estas máscaras não estão restritas à resolução do voxel dos dados originais e podem ser utilizados em imagens de diferentes tamanhos de voxel registradas e normalizadas.

10 – Obteção da espessura cortical (distância entre as bordas LCR/substância cinzenta e substância cinzenta/substância branca(114)), do volume da substância cinzenta profunda cerebral e do volume da substância branca encefálica por meio de máscaras produzidas anteriormente.

Estes procedimentos para a obtenção da espessura cortical foram validados em análises histológicas(117) e manuais(118,119) e possuem boa relação teste/reteste entre diferentes fabricantes de *scanners* de RM e diferentes campos eletromagnéticos(120,121).

Após estes passos os dados foram utilizados para o cálculo da espessura de giros cerebrais, do volume da substância branca abaixo, assim como de estruturas subcorticais, segundo o atlas Desikan-Killiany(116). Os rótulos das estruturas estudadas estão no ANEXO III.

Assim como nos próximos processamentos, o fluxo de trabalho semi-automatizado era submetido a um controle de qualidade realizado pelo pesquisador executante da pesquisa, e o registro das máscaras e das imagens era verificado. Após avaliação das imagens nesta etapa, não foi necessária correção manual dos registros das imagens de alta resolução e das máscaras.

Figura 11 - Processamento da Volumetria. Primeira fileira imagens no plano sagital. Segunda fileira imagens no plano coronal. Terceira fileira imagens no plano axial. a) Imagem 3DT1 após a extração do escalpo. b) Sobreposição do mapa da segmentação da substância cinzenta profunda, tronco e cerebello. c) Sobreposição do mapa do parcelamento cortical cerebral. d) Sobreposição do mapa do parcelamento da substância branca cerebral.

O pacote de softwares FREESURFER possui ferramenta para comparação de diversos indivíduos denominada QDEC (*Query, Design, Estimate, Contrast*).

Esta ferramenta é permitida avaliar diferenças na espessura do córtex cerebral (morfometria baseada na superfície) e do volume das substâncias branca e cinzenta (volumetria baseada em voxels) entre grupos de indivíduos. É possível realizar a seleção dos participantes de cada grupo, matriz de desenho que contém as variáveis explanatórias do estudo, e contraste de vetores, que produzem imagens tridimensionais dos achados.

Ressaltamos que tal análise é baseada em GLM, que descreve os dados observados como uma combinação linear de fatores explanatórios acrescidos de resíduo e tem sido empregada na maior parte dos estudos quantitativos de morfologia cerebral, sendo considerada estado da arte em análises de morfologia baseada em voxels.

A aplicabilidade do FREESURFER para pesquisa na diferença da espessura cortical já é bem estabelecida, maneira pela qual será utilizada neste estudo (SBM). Optamos por não utilizar a ferramenta para avaliação das possíveis diferenças entre os volumes das estruturas encefálicas (VBM), pois: a) a sua implementação no FREESURFER ainda estava em fase de testes (versão beta) no momento do processamento dos dados e b) a ferramenta QDEC se baseia principalmente na avaliação da espessura cortical das convexidades cerebrais e não contempla o tronco encefálico, cerebelo ou a substância cinzenta profunda cerebral.

Desta maneira para análise de volumetria utilizamos o pacote de programas SPM (*Statistical Parametric Mapping - Wellcome Center for Human Neuroimaging*, Londres, Reino Unido), que pode ser obtido gratuitamente a partir do site <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>. A versão utilizada neste estudo foi a SPM 2012.

O SPM pesquisa as diferenças nas médias dos grupos de maneira distinta do FREESURFER, pois baseia-se na segmentação das imagens cerebrais (categorização de substância cinzenta, substância branca e LCR) por meio da diferença na intensidade de sinal das estruturas e auxiliado por mapas probabilísticos de distribuição tecidual. As imagens de alta resolução (3D T1) são normalizadas (deformadas) e ajustadas a uma imagem padrão (*template*), posteriormente segmentadas em LCR, substância branca e cinzenta e mais adiante são suavizadas (*smoothed*) para que a razão sinal ruído aumente, antes de serem comparadas.

O modelo estatístico (GLM) então é estimado a partir das imagens suavizadas, com a utilização de testes para averiguação da diferença na média do volume das estruturas entre os grupos, tanto para substância cinzenta, como para substância branca e LCR. O teste estatístico empregado nessa pesquisa foi o teste T de Student.

O processo todo é semi-automatizado por meio de uma rotina de comandos denominada CAT12 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat12/>), que é otimizada para análises de VBM e possui método de registro e normalização(122) das imagens mais robusto do que o oferecido inicialmente pelo SPM. A cada etapa do pré-processamento e do

processamento das imagens os resultados eram avaliados pelo pesquisador e o controle de qualidade não gerou ajustes manuais finos.

O teste estatístico empregado nas análises pelo SPM foi o teste T de Student, com nível de significância de $p < 0,001$, corrigido para múltiplas comparações por meio da taxa de erro de conjunto (FWER=0,005).

4.3.2 Imagem de Tensor de Difusão

A sequência de passos para produzir as imagens de tensor de difusão foi realizada por meio do pacote de programas FSL (FMRIB, Oxford, Reino Unido), que pode ser obtido gratuitamente a partir do site <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk>. A versão utilizada neste estudo foi a 5.0.9.

1 – Correção das distorções induzidas por movimentos e correntes parasitas (*eddy current*) (123,124). Nesta etapa do processamento o pacote de programas FSL utilizou-se de uma ferramenta denominada *eddy*(123).

2 – Com a informação das direções e das diferentes intensidades dos gradientes (tabela de gradientes) e a partir do modelo linear generalizado (*GLM – Generalized Linear Model*) obtivemos as imagens de anisotropia fracionada.

3 – Registro e normalização das imagens sem gradiente de difusão para as imagens de alta resolução, utilizadas no processamento do VBM, e posteriormente para os atlas.

4 – Obtenção dos valores de anisotropia fracionada no córtex, na substância branca subcortical e na substância cinzenta profunda segundo o atlas Desikan-Killiany nas imagens de FA de maneira semelhante ao processamento do VBM, por meio das máscaras.

Figura 12 - Processamento da FA. Primeira fileira imagens no plano sagital. Segunda fileira imagens no plano coronal. Terceira fileira imagens no plano axial. a) Imagem final de FA após processamento do DTI. b) Sobreposição do parcelamento cortical cerebral e da segmentação da substância cinzenta profunda, tronco e cerebelo. c) Sobreposição do parcelamento da substância branca.

Analizamos também as imagens de FA por meio do pacote de programas FSL, que possui a ferramenta TBSS (*Tract Based Spatial Statistics*), capaz de obter informações sobre conectividade anatômica cerebral, mensurando a difusão anisotrópica da água em tractos da substância branca(125,126).

Uma das medidas mais comumente derivadas de dados de difusão é a FA, que quantifica a direcionalidade da difusão da água nos tractos e fascículos. Muitos estudos de imagem utilizam imagens de FA em análises estatísticas de voxels, a fim de localizar as alterações cerebrais relacionadas ao desenvolvimento, degeneração e doença. No entanto, a análise ótima é comprometida pelo uso de algoritmos de registro. Ainda não há

solução satisfatória para a questão do alinhamento das imagens de FA de múltiplos indivíduos de uma forma que permita tirar conclusões válidas da análise subsequente por voxels. Além disso, a arbitrariedade da escolha da extensão da suavização espacial também não foi resolvida.

O TBSS visa resolver esses problemas por meio de registro não-linear(127-129), seguido de projeção em uma representação do tracto invariante ao alinhamento (o esqueleto médio de FA). O TBSS busca melhorar a sensibilidade, objetividade e interpretabilidade da análise de estudos de imagens de difusão de múltiplos sujeitos, pesquisando quais voxels no esqueleto de FA são significativamente diferentes entre os grupos estudados.

Uma matriz com o desenho do estudo e contrastes é fornecida ao programa e ele realiza uma comparação entre os dois grupos por meio do modelo linear geral e de métodos de permuta (método de randomização) (130).

Essa análise foi empregada para comparação com a metodologia desenvolvida nesta tese, descrita adiante, pois trata-se de uma das ferramentas consideradas estado da arte na avaliação da integridade da substância branca encefálica por meio da imagem de tensor de difusão.

4.3.3 Taxa de Transferência de Magnetização

As imagens sem e com o pulso de transferência de magnetização foram utilizadas para a confecção dos mapas de MTR por meio do pacote de programas FSL, a partir da seguinte operação matemática:

$$MTR = \frac{(MTR0 - MTRt)}{MTR0} \times 100$$

Equação 1 – Cálculo utilizado para a confecção da imagem de transferência de magnetização (MTR). MTR0 corresponde as imagens sem o pulso de transferência de magnetização e MTRt as imagens após o pulso de transferência de magnetização.

Em seguida as imagens foram registradas e normalizadas para as imagens de alta resolução utilizadas no processamento do VBM e posteriormente para os atlas.

Obtivemos os valores da transferência de magnetização no córtex, na substância branca, na substância cinzenta profunda e no tronco encefálico segundo as máscaras

geradas a partir do atlas Desikan-Killiany, assim como no processamento do VBM e do DTI.

Figura 13 - Processamento do MTR. Primeira fileira imagens no plano sagital. Segunda fileira imagens no plano coronal. Terceira fileira imagens no plano axial. a) Imagem DP sem o pulso de magnetização. b) Imagem DP com o pulso de magnetização. c) Mapa de Transferência de Magnetização final. d) Sobreposição do parcelamento cortical cerebral e da segmentação da substância cinzenta profunda, tronco e cerebelo. e) Sobreposição do parcelamento da substância branca.

Assim como na análise da volumetria, utilizamos o pacote de softwares SPM para pesquisar diferenças na MTR nos encéfalos dos grupos controle e paciente, de maneira semelhante a metodologia descrita para avaliação da volumetria, e a compararemos com a metodologia proposta anteriormente.

4.3.4 Ressonância Magnética Funcional

As imagens de RMF foram processadas por meio do pacote de programas FSL mencionado anteriormente.

Antes do processamento das imagens de RMF empregamos correção das

distorções induzidas por movimentos e correntes parasitas, também descritas anteriormente, correção de tempo de aquisição entre as fatias (*Slice Timing Correction*), e suavização espacial (filtro Gaussiano de 5mm), para aumentar a razão sinal/ruído.

O processamento dos mapas de ativação cerebral foi modelado segundo o contraste entre as condições ativa e de descanso de cada paradigma.

O pacote de softwares FSL também possui ferramenta para análise de dados de RMF, FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*), que automatiza o máximo possível de decisões de análise e permite análises mais fáceis, embora ainda robustas, eficientes e válidas, de experimentos simples, ao mesmo tempo em que oferece flexibilidade suficiente para permitir também análises sofisticadas dos experimentos mais complexos.

A modelagem de dados que o FEAT usa baseia-se na modelagem linear geral (GLM) (131), também conhecida como regressão múltipla. Ele permite que você descreva o design experimental e a partir de então é criado um modelo que deve ajustar os dados, informando onde houve alteração de sinal em resposta aos estímulos.

O FEAT foi empregado para a análise dos dados de primeiro nível (análise das imagens de cada indivíduo), por meio do FILM (Modelo Linear Aprimorado de FMRIB). O FILM utiliza uma estimativa não paramétrica robusta e precisa da autocorrelação das séries de imagens (série temporal) para pré-editar as séries temporais de cada voxel, o que produz maior eficiência de estimativa em comparação com métodos que não utilizam pré-branqueamento.

Para análise de nível superior (análise entre os grupos), o FEAT utilizou o FLAME (Análise Local de Efeitos Mistos do FMRIB). O FLAME usa métodos sofisticados para modelar e estimar o componente de efeitos aleatórios da variância de efeitos mistos mensurados entre sessões, por meio de amostragem MCMC (*Markov Chain Monte Carlo*) para obter uma estimativa precisa da verdadeira variância de efeitos aleatórios e graus de liberdade em cada voxel(132,133).

Assim como anteriormente, as imagens resultantes foram registradas e normalizadas para as imagens de alta resolução utilizadas no processamento do VBM e posteriormente para os atlas e por meio das máscaras adquirimos os valores de score padronizado Z no córtex, na substância branca encefálica, na substância cinzenta profunda cerebral, no tronco encefálico e no cerebelo, segundo o atlas Desikan-Killiany.

Figura 14 - Processamento da RMF. Primeira fileira imagens no plano sagital. Segunda fileira imagens no plano coronal. Terceira fileira imagens no plano axial. a) Imagem na sequência BOLD. b) Sobreposição do mapa de score padronizado Z. c) Sobreposição do parcelamento cortical cerebral e da segmentação da substância cinzenta profunda, tronco e cerebelo. d) Sobreposição do parcelamento de substância branca.

4.4 Análise de Convergência

As abordagens mais comuns para automatizar o processo para comparação dos dados quantitativos de imagens de RM buscam registrar e normalizar as imagens para uma imagem padrão (*template*), como a análise pelo SPM (VBM) ou do TBSS (DTI). As deformações necessárias para ajustar a imagem do indivíduo ao *template* são quantificadas e se pode avaliar, por exemplo, a diferença na morfometria dos encéfalos.

E como dito acima, apesar do FREESURFER ser capaz de fornecer ferramentas para avaliar diferenças entre grupos na VBM, não utilizamos a ferramenta QDEC pois esta analisa principalmente a espessura cortical nas convexidades cerebrais, sendo que a análise do volume cortical e da substância branca ainda está em fases de validação e não é possível estudar a substância cinzenta profunda, o tronco cerebral ou o cerebelo.

O mesmo ocorre com a ferramenta do FSL (FEAT) para pesquisa de diferenças nos mapas de ativação cerebral entre os grupos, que avalia apenas a substância cinzenta (cortical e profunda) e não avalia diferenças nos valores médios de score padronizado Z na substância branca ou no tronco encefálico, e na avaliação do DTI, que preconiza o estudo da substância branca, principalmente por meio de tractos e fascículos.

O presente estudo propõe metodologia que não utiliza imagens registradas para um espaço comum 3D. Estas transformações entre modalidades distintas geram deformidades sujeitas à vieses individuais e diferentes das aquisições de base fast-eco (para cálculo de MTR e volumetria/espessura cortical) e aquisições de base eco-planares (RMF e DTI) onde é conhecida a distorção espacial não-linear por susceptibilidade magnética (notadamente em áreas temporais, frontais e cerebelares). Nossa proposta é baseada no registro e na normalização das imagens de alta resolução de cada indivíduo para os atlas, onde os valores das variáveis são computados no mesmo atlas (Desikan-Killiany) para definição das regiões e depois aplicamos as mudanças necessárias nas máscaras, para então obter os dados nas imagens nativas.

Assim, utilizamos um dos softwares considerados estado da arte para registro de imagens de RM para atlas Desikan-Killiany, o FREESURFER, e as informações geradas foram utilizadas para a deformação das máscaras de imagens.

O segundo passo foi registrar as imagens de FA, MTR e RMF para as imagens de alta resolução e após utilizamos essas informações de registro para deformar as máscaras criadas anteriormente.

Essa análise gerou dados obtidos a partir das máscaras do córtex, substância branca, substância cinzenta profunda, tronco encefálico e cerebelo em cada modalidade (VBM, DTI, MTR e RMF), segundo o atlas Desikan-Killiany.

Desta maneira, a utilização de um único atlas e ferramentas especificadas de cada modalidade permitiu a convergência dos dados em cada área cerebral representada em um único espaço.

Figura 15 - Diagrama da obtenção dos dados nas imagens de RM para posterior análise de convergência.

Utilizamos o programa SPSS para Macintosh (IBM, Chicago, EUA), versão 23, para pesquisar diferenças entre os grupos dentro de cada modalidade.

Como a distribuição dos dados não possuía uma curva de frequência de distribuição em formato de sino (distribuição normal) utilizamos o teste estatístico Mann-Whitney(134) para pesquisar a diferença na média dos valores obtidos para cada estrutura encefálica, comparando-se grupo controle e grupo paciente.

Por meio do teste de Mann-Whitney, com correção para múltiplas comparações pela técnica de Bonferroni(135-137), comparamos as médias dos valores de volume de cada estrutura subcortical e da espessura das áreas corticais geradas pelos software FREESURFER com base no atlas Desikan-Killiany, conforme mencionado anteriormente (170 estruturas no total).

Também utilizamos o teste de Mann-Whitney, com correção para múltiplas comparações pela técnica de Bonferroni, para comparar as médias de FA, MTR e score padronizado Z (RMF) nas estruturas corticais e subcorticais, segundo a extração dos dados por regiões de interesse do atlas Desikan-Killiany.

Proposta deste trabalho para análise de convergência:

Em termos de metodologia, a proposta deste trabalho é utilizar a informação em espaço nativo de cada modalidade, registrada para convergência num espaço comum (mas sem utilização de transformação de dados) num modelo de classificação.

Desta maneira, analisamos a capacidade de cada modalidade de RM empregada nesta pesquisa em diferenciar os grupos, por meio de modelos lineares generalizados da família binomial, também conhecidos com regressão logística, que são capazes de prever a probabilidade de cada indivíduo possuir a doença, baseado nas suas características de imagem (modelagem preditiva de doença).

Ao todo foram estimados 11 modelos, sendo 1 modelo para cada modalidade de imagem e 1 modelo contendo todas as modalidades de imagem.

Cada modelo foi estimado pela maximização de sua função de verossimilhança penalizada, utilizando o algoritmo elasticnet do pacote glmnet escrito em linguagem R (Fundação R para Computação Estatística, Viena, Austria), que pode ser obtido gratuitamente no site <https://www.r-project.org>(138).

Os parâmetros de regularização foram obtidos de forma a minimizar o erro de classificação do modelo utilizando a técnica de validação cruzada (“cross validation”) com 10 subconjuntos mutualmente exclusivos.

Para cada modelo preditivo, a área sobre a curva ROC e seu respectivo intervalo de confiança foram obtidos utilizando a biblioteca pROC da linguagem R.

Todos os intervalos de confiança foram calculados utilizando o método de De Long(139).

A área sobre a curva ROC do modelo preditivo contendo todas as modalidades de imagem foi comparada com a área sobre a curva ROC de cada modelo preditivo contendo somente uma modalidade de imagem.

Todos os p-valores foram obtidos utilizando o método de De Long para amostras dependentes (pareado).

Para análise de convergência, avaliamos a capacidade de cada estrutura em prever se o indivíduo era componente do grupo controle ou do grupo doente. Essas análises buscam encontrar estruturas que mais participam da classificação dos indivíduos no estudo, levando-se em conta todas as modalidades empregadas, e assim verificarse há convergência de alguma ou algumas estruturas, indicando que a mesma possa, de fato, estar relacionada à mecanismo da doença em questão – em nosso caso, EGI.

5. RESULTADOS

5.1 Casuística

Participaram do estudo 44 pacientes com critérios clínicos e eletroencefalográficos compatíveis com EGI, respeitando os critérios de inclusão e exclusão previamente especificados.

O grupo paciente foi composto por 41 indivíduos, sendo 28 mulheres, com média de idade de 32,3 anos (desvio padrão de 9,4 anos) e com 10,7 anos de educação (desvio padrão 3,2 anos). Três indivíduos foram excluídos da amostra, dois que possuíam índice de lateralidade que apontava dominância do hemisfério esquerdo e um que possuía alteração no exame de RM (hidrocefalia compensada discreta), que foi encaminhado ao ambulatório de neurologia.

Também foram envolvidos nesta pesquisa 22 indivíduos saudáveis, que constituíram o grupo controle, que preferencialmente eram do convívio dos pacientes, com idade, escolaridade e nível sócio econômico semelhantes, entretanto, sem parentesco com esses últimos.

Este outro grupo foi composto por 10 homens e 11 mulheres, com média de idade de 34,26 anos (desvio padrão de 9,58 anos) e escolaridade de 11 anos (desvio padrão de 2,8 anos). Um indivíduo foi excluído, pois apresentava alteração no estudo de RM (agenesia do corpo caloso).

Não houve diferença significativa entre os grupos no que concerne as variáveis idade e escolaridade e não foi constatada associação estatística nos grupos para variável sexo, razão pela qual não utilizaremos tais dados como fatores de confundimento nas análises.

Quanto a demografia de nossa análise, os casos de EAI compuseram 12,2% da amostra, os de EAJ 7,32%, os de ECTGD 2,44%, os de EMJ 48,78 % e os de OEGI 29,27% (figura 17).

Figura 16 - Diagrama da seleção dos pacientes e dos indivíduos do grupo controle.

Figura 17 - Distribuição da amostra dos pacientes com EGI. EAI: Epilepsia de Ausência da Infância. EAJ: Epilepsia de Ausência da Juventude. EMJ: Epilepsia Mioclônica Juvenil. OEGI: Outras Epilepsias Generealizadas Idiopáticas.

5.2 Volumetria

A análise de comparação entre as médias de espessura cortical, volume de substância branca cerebral e volume da substância cinzenta profunda entre os grupos controle e paciente por meio da metodologia proposta neste estudo demonstrou diferenças do volume do corpo caloso nas regiões médio posterior ($p=0,005$) e central ($p=0,025$) e do LCR ($p=0,039$) entre os grupos controle e paciente (figura 18).

O grupo controle possuía média de volume do corpo caloso nas regiões médio posterior e central ($633 \pm 109 \text{ mm}^3$ e $526 \pm 113 \text{ mm}^3$) maior do que o grupo paciente ($613 \pm 177 \text{ mm}^3$ e $518 \pm 133 \text{ mm}^3$) e média de volume do LCR menor ($966 \pm 227 \text{ mm}^3$ x $1151 \pm 476 \text{ mm}^3$).

Figura 18 - Resultado da análise da volumetria por meio da metodologia desenvolvida na tese. Valores do eixo Y em mm^3 .

Figura 19 - Representação tridimensional do resultado da análise da volumetria por meio da metodologia desenvolvida na tese. a: lateral esquerda. b: anterior. c: inferior. d: lateral direita. e: posterior. f: superior.

A análise por meio do QDEC que não demonstrou diferenças na espessura cortical entre os grupos ($p < 0,05$), com correção para múltiplas comparações (razão de descoberta falsa: 0,05), entretanto, sem essa correção, o grupo paciente apresentou áreas com média da espessura cortical menor esparsas pelos giros frontais superior e inferior, giros temporais superior, médio e inferior e no lóbulo paracentral, cúneo e giro lingual esquerdos, bem como no giro pré-central, no lóbulo parietal superior e no giro temporal médio direitos (figura 20).

Figura 20 - Resultado da análise da volumetria por meio do FREESURFER (QDEC). Mapas paramétricos projetados em imagem tridimensional da superfície pial. As imagens à esquerda correspondem ao hemisfério cerebral esquerdo. a: lateral. b: medial. c: anterior. d: posterior. e: superior. f: inferior. g: Mapas paramétricos segundo o escore padronizado Z. Áreas vermelhas e amarelas indicam áreas de maior espessura cortical no grupo controle e áreas azuis de menor espessura cortical.

A análise da diferença entre o volume da substância cinzenta realizada pelo SPM não revelou alteração significativa ($p < 0,05$), com a correção para múltiplas comparações (razão de descoberta falsa: 0,05). Sem a correção para múltiplas comparações a análise realizada pelo SPM evidenciou redução do volume cortical cerebelar nos pacientes com EGI (figura 21).

O mesmo ocorreu na análise da diferença entre a média do volume da substância branca encefálica dos grupos controle e paciente, tendo sido encontradas apenas redução da substância branca no grupo paciente ($p < 0,001$) no lóbulo paracentral direito, pré-cúneo direito, giro temporal médio direito, giro angular esquerdo, colunas dos fórnices e giro lingual direito (figura 22).

Não foram caracterizadas áreas de maior volume de substância cinzenta ou de substância branca no grupo paciente, comparando-se ao grupo controle, na análise pelo SPM.

Figura 21 - Resultado da análise da volumetria por meio do SPM. Substância Cinzenta. a: Projeção do mapa paramétrico sobre a imagem em "vidro" do encéfalo. b: Projeção do mapa paramétrico sobre a imagem de alta resolução de um indivíduo (exemplo do SPM – canonical brain). Mapas paramétricos segundo o score padronizado Z. Áreas amarelas indicam as regiões onde há maior volume de substância cinzenta no grupo controle.

Figura 22 - Resultado da análise da volumetria por meio do SPM. Substância Branca. a: Projeção do mapa paramétrico sobre a imagem em "vidro" do encéfalo. b: Projeção do mapa paramétrico sobre a imagem de alta resolução de um indivíduo (exemplo do SPM – canonical brain). Mapas paramétricos segundo o escore padronizado Z. Áreas amarelas indicam as regiões onde há maior volume de substância branca no grupo controle.

5.3 Imagem de Tensor de Difusão

A análise de comparação entre as médias da FA no córtex encefálico, na substância branca encefálica e na substância cinzenta profunda encefálica entre os grupos controle e paciente por meio da metodologia proposta neste estudo, demonstrou redução da anisotropia fracionada no grupo paciente nas seguintes estruturas ($p < 0,05$), além do Corpo Caloso Médio (vide ANEXO IV):

- Hemisfério cerebral direito
 - Córtex do Giro Pós-Central
 - Córtex do Pré-Cúneo
 - Substância Branca do Giro Fusiforme
 - Substância Branca do Istmo do Giro do Cíngulo
 - Substância Branca da *Pars Triangularis* do Giro Frontal Inferior
 - Substância Branca do Córtex Pericalcarino
 - Substância Branca do giro do Cíngulo Posterior
 - Substância Branca Frontal Médio Rostral

- Substância Branca da Ínsula
- Hemisfério cerebral esquerdo
 - Núcleo *Accumbens*
 - Córtex Pericalcarino
 - Córtex do Giro Pós-Central
 - Córtex do Giro Frontal Superior
 - Substância Branca do Giro do Cíngulo Posterior

Figura 22 - Diferença entre as médias de FA entre os grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: hemisfério cerebral esquerdo. Dir: Hemisfério cerebral direito.

A análise do DTI por meio do TBSS também demonstrou redução da anisotropia fracionada na substância branca cerebral nos pacientes, de maneira difusa, semelhante aos já publicados(23), considerando as correções para as múltiplas comparações (figura 23).

Figura 23 - Representação tridimensional do resultado da análise da diferença de FA entre os grupos controle e paciente por meio da metodologia desenvolvida na tese. a: lateral esquerda. b: anterior. c: inferior. d: lateral direita. e: posterior. f: superior. Áreas em vermelho representam áreas de maior FA no grupo controle, comparando-se ao grupo paciente.

Figura 24 - Resultado da análise do TBSS. Primeira fileira imagens tridimensionais da substância branca encefálica alterada. Segunda fileira mapas paramétricos estatísticos superimostos a imagem de FA média de todos os indivíduos. Os mapas estatísticos estão na tabela de cores “quente”, que variam do amarelo ao vermelho. Regiões significativas são mostradas ($p < 0,05$). Corrigido para comparações múltiplas usando o realce de cluster livre de limiar (do inglês *Threshold-Free Cluster Enhancement - TFCE*). a: Lateral. b: Anteroposterior. c: Superiorinferior. d: Sagital. e: Coronal. f: Axial.

5.4 Taxa de Transferência de Magnetização

A análise de comparação entre as médias de MTR no córtex encefálico, na substância branca encefálica e na substância cinzenta profunda encefálica entre os grupos controle e paciente, por meio da metodologia proposta neste estudo, mostra diferença na razão da transferência de magnetização.

O grupo paciente possui média de MTR menor no córtex do hemisfério cerebelar esquerdo e nas seguintes estruturas, segundo a metodologia desenvolvida nessa tese (vide ANEXO IV):

- Hemisfério Cerebral Esquerdo:
 - Núcleo Caudado

- Hipocampo
- Núcleo *Accumbens*
- Córtex Giro Fusiforme
- Córtex Lóbulo Paracentral
- Córtex Pericalcarino
- Córtex Pré-Cúneo
- Córtex Lóbulo Parietal Superior
- Substância Branca Entorrinal
- Substância Branca Occipital Lateral
- Substância Branca Giro Lingual
- Substância Branca Giro Fronta Inferior *Pars Orbitalis*
- Substância Branca Pericalcarina
- Hemisfério Cerebral Direito:
 - Córtex Giro Frontal Médio Caudal
 - Córtex Cúneo
 - Córtex Giro Fusiforme
 - Córtex Lóbulo Parietal Inferior
 - Córtex Occipital Lateral
 - Córtex Giro Lingual
 - Córtex Giro Temporal Médio
 - Córtex Giro Frontal Inferior *Pars Opercularis*
 - Córtex Pericalcarino
 - Córtex Lóbulo Parietal Superior
 - Córtex Giro Supramarginal
 - Córtex Giro Temporal Transverso
 - Substância Branca Cúneo
 - Substância Branca Entorrinal
 - Substância Branca Giro Fusiforme
 - Substância Branca Lóbulo Parietal Inferior
 - Substância Branca Occipital Lateral
 - Substância Branca Giro Temporal Médio
 - Substância Branca Para-hippocampal
 - Substância Branca Giro Frontal Inferior *Pars Orbitalis*
 - Substância Branca Pericalcarina

- Substância Branca Giro do Cíngulo Posterior

Figura 25 - Resultados do MTR. Diferença entre as médias da MTR nas estruturas entre os grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: Esquerdo. Dir: Direito. Valores do eixo Y: medida de razão com base 100.

Figura 26 - Representação tridimensional do resultado da análise da MTR por meio da metodologia desenvolvida na tese. a: lateral esquerda. b: anterior. c: inferior. d: lateral direita. e: posterior. f: superior. Áreas em vermelho representam áreas de maior MTR no grupo controle, comparando-se ao grupo paciente.

A análise de comparação da média da MTR no córtex e na substância cinzenta encefálica profunda por meio do SPM não revelou alteração significativa entre os grupos ($p < 0,05$), com a correção para múltiplas comparações (razão de descoberta falsa: 0,05) ou sem essa correção ($p < 0,001$). O teste estatístico empregado foi o teste T de Student.

A análise de comparação da média da MTR na substância branca por meio do SPM não revelou alteração significativa entre os grupos ($p < 0,05$), com a correção para múltiplas comparações (razão de descoberta falsa: 0,05). Sem a correção para múltiplas comparações, a análise realizada pelo SPM ($p < 0,001$) demonstrou redução da MTR na substância branca dos giros frontais superiores, do giro pré-central esquerdo, do tronco do corpo caloso posteriormente, no aspecto anteromedial dos tálamos, na região frontobasal direita, nos istmos dos giros dos cíngulos, nos giro temporais inferiores e no giro occipital transversal inferior direito.

Figura 27 - Resultado da análise estatística do VBM-MTR pelo SPM. Substância branca. a: projeção do mapa paramétrico sobre a imagem em "vidro". b: projeção do mapa paramétrico sobre a imagem de alta resolução de um indivíduo. Mapas paramétricos segundo Z score (b). Áreas amarelas indicam as regiões onde há maior MTR na substância branca do grupo controle, comparando-se ao grupo paciente.

5.5 Ressonância Magnética Funcional

Utilizando a metodologia proposta neste estudo pesquisamos as possíveis diferenças na média dos scores padronizados Z dos grupos nos diferentes paradigmas empregados (vide ANEXOS IV e V), além da análise habitual destes dados pelo pacote de softwares FSL (FEAT), conforme descrito nos materiais e métodos.

5.5.1 Memória de reconhecimento

Não houve alteração significativa nas médias de ativação cerebral (mapas de score padronizado Z) comparando-se os grupos controle e paciente por meio da análise proposta neste estudo e da análise por meio do pacote de softwares FSL (FEAT).

5.5.2 Decisão semântica

Houve diferença entre os valores de score padronizado Z obtidos nos mapas da média de ativação cerebral comparando-se os grupos controle e paciente, segundo nossa metodologia, nas seguintes estruturas ($p < 0,05$):

- Córtex Hemisfério Cerebelo Esquerdo
- Núcleo Caudado Esquerdo
- Putamên Esquerdo
- Córtex Hemisfério Cerebelar Direito
- Córtex Giro Frontal Inferior Esquerdo *Pars Opercularis*
- Córtex Giro Frontal Inferior Esquerdo *Pars Triangularis*
- Córtex Giro Frontal Superior Esquerdo
- Substância Branca Giro Frontal Inferior Esquerdo *Pars Opercularis*
- Substância Branca Giro Frontal Inferior Esquerdo *Pars Orbitalis*
- Substância Branca Giro Pré-Central
- Substância Branca Giro Temporal Transverso Esquerdo

Figura 28 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Decisão Semântica por meio da metodologia desenvolvida na tese. a: lateral esquerda. b: anterior. c: inferior. d: lateral direita. e:

posterior. f: superior. Áreas em vermelho representam áreas de maior contraste entre o paradigma e a tarefa controle no grupo controle, comparando-se ao grupo paciente.

A análise de comparação da média de ativação entre os grupos por meio do FEAT (vide anexo IV), com a correção para múltiplas comparações, demonstrou maiores valores de score padronizado Z no grupo controle no córtex da região perirrolândica e do giro frontal superior (área motora suplementar) direitos.

Figura 29 - RMF: resultado da análise do contraste entre Decisão Semântica e tarefa controle. Mapa paramétrico de score padronizado Z sobreposto a imagem tridimensional da superfície pial do template MNI.

Diferença entre os grupos (maior no grupo controle), com limiar para clusters de $Z > 2,3$ e limiar de significância do cluster de $P=0,05$. As imagens à esquerda correspondem ao hemisfério cerebral esquerdo. a: lateral. b: medial. c: anterior. d: posterior. e: superior. f: inferior. g: Mapas paramétricos segundo o escore padronizado Z. Áreas em vermelho representam áreas de maior contraste entre o paradigma e a tarefa controle no grupo controle, comparando-se ao grupo paciente.

5.5.3 Geração de Palavras

Houve diferença entre os valores de score padronizado Z obtidos dos mapas de ativação cerebral dos grupos controle e paciente, segundo nossa metodologia, nas seguintes estruturas:

- Caudado Esquerdo
- Córtex Giro Fusiforme Esquerdo
- Córtex Lóbulo Parietal Inferior Esquerdo
- Substância Branca do Giro Lingual Esquerdo
- Substância Branca Polo Frontal

Figura 30 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Geração de Palavras por meio da metodologia desenvolvida na tese. a: lateral esquerda. b: anterior. c: inferior. d: lateral direita. e: posterior. f: superior. Áreas em vermelho representam áreas de menor contraste entre o paradigma e a tarefa controle no grupo controle, comparando-se ao grupo paciente.

A avaliação da diferença da média de ativação cerebral entre os grupos por meio do FEAT, com a correção para múltiplas comparações, não demonstrou assimetria significativa.

5.5.4 Nomeação por Confrontação

Houve diferença entre os valores padronizados de score Z obtidos dos mapas da média de ativação cerebral dos grupos controle e paciente, segundo nossa metodologia, nas seguintes estruturas:

- Córtex Esq Sulco Temporal Superior Esquerdo
- Córtex Lóbulo Parietal Inferior Esquerdo
- Córtex Giro Temporal Inferior Esquerdo
- Córtex Giro do Cíngulo Esquerdo Posterior
- Substância Branca Sulco Temporal Superior Direito

- Substância Branca Lóbulo Parietal Inferior Direito
- Substância Branca Lóbulo Temporal Médio Direito

Figura 31 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Nomeação por Confrontação por meio da metodologia desenvolvida na tese. a: lateral esquerda. b: anterior. c: inferior. d: lateral direita. e: posterior. f: superior. Áreas em vermelho representam áreas de maior contraste entre o paradigma e a tarefa controle no grupo paciente, comparando-se ao grupo controle.

A avaliação da diferença da média de ativação cerebral entre os grupos por meio do FEAT, com a correção para múltiplas comparações, demonstrou maior ativação média do grupo paciente nos giros frontal médio e do cíngulo direitos e no tálamo esquerdo (vide anexo V).

Figura 32 - RMF: resultado da análise do contraste entre Nomeação por Confrontação e tarefa controle. Mapa paramétrico de score padronizado Z sobreposto a imagem tridimensional da superfície pial do template MNI. Diferença entre os grupos (maior no grupo paciente), com limiar para clusters de $Z > 2,3$ e limiar de significância do cluster de $P=0,05$. As imagens à esquerda correspondem ao hemisfério cerebral esquerdo. a: lateral. b: medial. c: anterior. d: posterior. e: superior. f: inferior. g: Mapas paramétricos segundo o escore padronizado Z. Áreas em vermelho representam áreas de maior contraste entre o paradigma e a tarefa controle no grupo paciente, comparando-se ao grupo controle.

5.5.5 Nomeação Responsiva a Leitura

Houve diferença entre os valores de score padronizado Z obtidos dos mapas da média de ativação cerebral dos grupos controle e paciente segundo nossa metodologia nas seguintes estruturas:

- Córtex Istmo do Giro do Cíngulo Direito
- Córtex Giro Pré-Central Esquerdo
- Córtex Giro Supramarginal Direito
- Substância Branca Giro Temporal Inferior Esquerdo
- Substância Branca Giro Supramarginal Direito

Figura 33 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Nomeação Responsiva a Leitura por meio da metodologia desenvolvida na tese. a: lateral esquerda. b: anterior. c: inferior. d: lateral direita. e: posterior. f: superior. Áreas em vermelho representam áreas de maior contraste entre o paradigma e a tarefa controle no grupo paciente, comparando-se ao grupo controle.

A avaliação da diferença da média de ativação entre os grupos por meio do FEAT não demonstrou assimetria significativa.

5.5.6 Processamento Perceptual

Houve diferença entre os valores de score padronizado Z obtidos dos mapas da média de ativação cerebral dos grupos controle e paciente segundo nossa metodologia nas seguintes estruturas:

- Núcleo *Accumbens* Esquerdo
- Núcleo Amigdalóide Direito
- Corpo Caloso Médio Anterior
- Córtex Esq Temporal Superior
- Córtex Dir Sulco Temporal Superior
- Córtex Dir Pós-central
- Substância Branca Orbitofrontal Medial Esquerda
- Substância Branca Sulco Temporal Superior Direito
- Substância Branca Lóbulo Parietal Inferior Direito
- Substância Branca Giro Frontal Superior Direito
- Substância Branca Lóbulo Parietal Superior Direito

Figura 34 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Processamento Perceptual por meio da metodologia desenvolvida na tese. a: lateral esquerda. b: anterior. c: inferior. d:

lateral direita. e: posterior. f: superior. Áreas em vermelho representam áreas de maior contraste entre o paradigma e a tarefa controle no grupo paciente, comparando-se ao grupo controle. Áreas em vermelho representam áreas de maior contraste entre o paradigma e a tarefa controle no grupo paciente, comparando-se ao grupo controle.

A avaliação da diferença da média de ativação entre os grupos por meio do FEAT, com a correção para múltiplas comparações, demonstrou maior ativação na média do grupo paciente nos giros occipitais e no cúneo e giro lingual direitos (vide anexo V).

Figura 35 - Resultado da análise da RMF pelo FREESURFER. Processamento Perceptual. Mapa paramétrico de score padronizado Z sobreposto a imagem tridimensional da superfície pial do template MNI.

Diferença entre os grupos (maior no grupo paciente), com limiar para clusters de $Z > 2,3$ e limiar de significância do cluster de $P=0,05$. As imagens à esquerda correspondem ao hemisfério cerebral esquerdo. a: lateral. b: medial. c: anterior. d: posterior. e: superior. f: inferior. g: Mapas paramétricos segundo o escore padronizado Z. Áreas em vermelho representam áreas de maior contraste entre o paradigma e a tarefa controle no grupo paciente, comparando-se ao grupo controle.

5.5.7 Processamento Semântico

Houve diferença entre os valores de score padronizado Z obtidos dos mapas da média de ativação cerebral dos grupos controle e paciente segundo nossa metodologia nas seguintes estruturas:

- Quiasma Óptico
- Córtex Entorrinal Esquerdo
- Córtex Giro Temporal Superior Esquerdo
- Córtex Lóbulo Parietal Inferior Direito
- Córtex Giro Supramarginal Direito
- Substância Branca Occipital lateral Esquerda
- Substância Branca Giro Supramarginal Esquerdo
- Substância Branca Lóbulo Paracentral Direito
- Substância Branca Polo Temporal Direito

Figura 36 - Representação tridimensional do resultado da análise do paradigma de RMF Processamento Semântico por meio da metodologia desenvolvida na tese. a: lateral esquerda. b: anterior. c: inferior. d: lateral direita. e: posterior. f: superior. Áreas em vermelho representam áreas de maior contraste entre o paradigma e a tarefa controle no grupo paciente, comparando-se ao grupo controle.

A análise de comparação da média de ativação entre os grupos por meio do FEAT não demonstrou diferenças significativas.

5.6 Análise de Convergência

Utilizamos os dados gerados após a análise das diversas modalidades empregadas neste estudo para investigar a performance diagnóstica de cada método isoladamente em prever a doença no indivíduo, ou seja, classificá-lo como sendo do grupo paciente, no intuito de investigar quais técnicas empregas mais contribuiriam para a avaliação das diferenças entre os grupos.

Modelagem	AEC	Intervalo de Confiança 95%
Todas	1	1-1
Memória de Reconhecimento	0,6152	0,5117-0,7907
Decisão Semântica	0,9502	0,8886-1
Geração de Palavras	0,7583	0,6333-0,8834
Nomeação por Confrontação Visual	0,8012	0,6784-0,9239
Nomeação Reponsiva a Leitura	0,894	0,8116-0,9765
Processamento Perceptual	0,5	0,5-0,5
Processamento Semântico	0,5	0,5-0,5
MTR	0,9446	0,8802-1
VBM	0,769	0,6482-0,8899
FA	0,5	0,5-0,5

Tabela 2 - Resultado do cálculo da área sobre a curva ROC para cada modalidade de imagem na predição de doença e para todas as modalidades em conjunto. AEC – área embaixo da curva. ROC - *Receiver Operating Characteristic*.

Figura 37 - Classificação entre pacientes com EGI e voluntários normais mostrando as curvas ROC com o desempenho de modelos para: a: RMF - Decisão Semântica; b: RMF - Nomeação por Confrontação Visual; c: RMF - Geração de Palavras; d: RMF - Nomeação Responsiva a Leitura, e: MTR e f: Volumetria.

A comparação das curvas ROC para cada método com todas ao mesmo tempo resultou nos seguintes dados:

Comparação	AEC ROC1 1	AEC ROC2
Todos e Memória de Reconhecimento	1	0,6511905
Todos e Decisão Semântica	1	0,9502165
Todos e Geração de Palavras	1	0,7583333
Todos e Nomeação por Confrontação Visual	1	0,8011905
Todos e Nomeação Repensiva a Leitura	1	0,8940476
Todos e Processamento Perceptual	1	0,5
Todos e Processamento Semântico	1	0,5
Todos e MTR	1	0,9445946
Todos e VBM	1	0,7690476
Todos e FA	1	0,5

Tabela 3 - Comparação das curvas ROC para cada modalidade e para todas as modalidades em conjunto na predição de doença. AEC – área embaixo da curva. ROC - Receiver Operating Characteristic.

	Nomeação por confrontação visual
SB Dir Parietal Inferior	0,531538832
SB Dir Sulco Temporal Superior	0,326443336
	Processamento perceptual
SB Dir Pré-Central	0,170245815
SB Esq Cúneo	0,134271504
Ventrículo Lateral Esquerdo Inferior	0,090568962

Tabela 4 - Estruturas que mais contribuíram para a classificação dos casos. SB: Substância Branca. Esq: Hemisfério cerebral esquerdo. Dir: Hemisfério cerebral direito. Utilizando-se cada estrutura em cada técnica como preditor de doença essas estruturas nesses paradigmas de RMF foram as que mais bem classificavam os indivíduos.

6. DISCUSSÃO

A quantidade de dados gerados em exames de imagem atualmente é gigantesca e vem crescendo exponencialmente. Aliada a informações sobre as doenças e do indivíduo fazem com que a interpretação dos estudos empregue mais esforços e tempo.

Neste momento, cabe ao médico examinador convergir todas essas informações em uma resposta diagnóstica ou apontar para um caminho para que novos dados sejam adicionados e se possa chegar próximo ao diagnóstico final.

É por isso que a inteligência artificial vem sendo empregada na medicina diagnóstica, para auxiliar neste serviço, minimizar erros e otimizar o tempo do profissional empregado na execução da tarefa.

Torna-se então imprescindível a utilização de meios facilitadores na localização e interpretação dos achados dos exames diagnósticos, principalmente nos exames de imagem, no nosso caso os exames de neuroimagem; levando-se em consideração ainda o panorama nacional, que exige dos médicos a análises de milhares de imagens diariamente e nem muitas vezes de fácil detecção de alterações, pois em clínicas, diferentemente de hospitais ou outros serviços de emergência, a quantidade de exames sem alterações significativas é maior.

Assim sendo, idealizamos uma metodologia de análise de imagens que amparasse o examinador, principalmente nos casos de sutis alterações encefálicas, por meio de dados quantitativos de VBM, DTI, MTR e RMF e análise estatística.

Para isso selecionamos uma população que teoricamente possui exames de neuroimagem normal (EGI), conforme mencionado anteriormente, com intuito de testar o método, principalmente na capacidade de diferenciar paciente e indivíduos normais, avaliando cada componente que contribuiu para a classificação, além de estudar as alterações entre os grupos.

Nas próximas seções discutiremos as alterações encontradas em cada técnica utilizada e por fim debateremos sobre a metodologia proposta neste estudo.

6.1 *Casuística*

O presente projeto utilizou dados de pacientes com características previamente descritas que os definiam como portadores de EGI e os comparou com dados de

indivíduos saudáveis, com idade, educação e sexo em média semelhantes, pois a composição do grupo controle procurou obedecer a necessidade de pareamento.

A distribuição de nossa amostra é semelhante aquela observada por Sala-Padró e colaboradores(140), que estudaram retrospectivamente uma coorte de 308 casos de EGI em indivíduos com mais de 16 anos.

Neste estudo de referência a maioria dos pacientes era do sexo feminino (56,8%), como em nossa pesquisa (68%), entretanto, nossa população possuía mais mulheres do que o esperado, possivelmente devido a baixa contribuição dos homens, que no momento da pesquisa eram economicamente ativos e nem sempre dispunham de tempo para colaborar.

Os casos mais prevalentes no estudo de Sala-Padró e colaboradores eram de EMJ (40,9%), assim como nos nossos (48,72%), e os casos de EAJ (10%) e EAI (7,7%) também tiveram prevalência semelhante (12,2% e 7,32% em nossa população).

Há grande dificuldade de se obter dados de incidência e prevalência das diferentes síndromes que compõem as EGI. Isto decorre devido as diferentes classificações que foram desenvolvidas ao longo dos anos e da subnotificação desses subtipos de epilepsia, que normalmente só são diagnosticadas após uma crise tonico-clônica generalizada.

Vale ressaltar que a nossa amostra é heterogênea. Ainda que grande parte das pesquisas em pacientes com EGI utilize dados de portadores de EMJ, não se sabe se –e com qual grau de certeza – estes dividem o mesmo substrato biológico. Este subgrupo é possivelmente mais descrito na literatura devido a sua prevalência na população adulta, o que facilita o recrutamento e a realização dos testes e evita problemas éticos relacionados a estudos em crianças.

6.2 Volumetria

Estudos utilizando neuroimagem quantitativa demonstraram sutis diferenças na espessura cortical cerebral (SBM) e no volume encefálico (VBM) nos pacientes com EGI, comparando-se a indivíduos saudáveis.

Betting e colaboradores(31), estudando pacientes com EGI, em uma amostra semelhante a desta tese, caracterizou aumento do volume da substância cinzenta no córtex orbitofrontal, nos giros frontais superiores medialmente, nos lóbulos paracentrais e no aspecto anteromesial dos tálamos, por meio de análise de VBM pelo SPM. Este grupo de pesquisadores, estudando pacientes com crises de ausência(72), também demonstrou

aumento do volume dos tálamos no aspecto anteromesial, comparando volumes de segmentações manuais e comparando-os a indivíduos normais.

Chan e colaboradores(16), estudando adultos com EAI, demonstraram atrofia talâmica nos pacientes, comparando-se a indivíduos saudáveis, por meio de análise de VBM pelo SPM.

Huang e colaboradores(59) evidenciaram redução volumétrica dos tálamos e da substância cinzenta dos lobos frontais em pacientes com EGI com crises tônico-clônicas generalizadas também por meio de análise de VBM do SPM, além de redução volumétrica da substância cinzenta das ínsulas e do cerebelo, diretamente proporcional ao tempo de doença.

Kim e colaboradores(26) demonstraram por meio de análise de VBM realizada pelo SPM redução volumétrica dos tálamos nos pacientes com EGI, que se acentuava com o passar dos anos. Este mesmo pesquisador, estudando pacientes com EMJ(24), revelou aumento do volume da substância cinzenta no córtex mesiofrontal superior bilateral e redução dos tálamos nessa população.

Os nossos resultados em parte se assemelham àqueles encontrados na literatura, com sinais que indicam comprometimento do córtex dos lobos frontais e do cerebelo. Entretanto, o fato de não detectarmos alterações talâmicas causa surpresa, já que foi a estrutura alterada e alvo de algumas pesquisas (16,33,40,58,62).

Além disso, estudos eletrofisiológicos em animais evidenciaram a importância dos tálamos na geração e manutenção das descargas generalizadas espículas-ondas na crises em pacientes com EGI(141,142), assim como o estudo de Carney e colaboradores(143), envolvendo EEG e RMF.

A divergência quanto a atrofia e ao aumento do volume dos tálamos em pacientes com EGI pode ser atribuída não somente a heterogeneidade das subsíndromes da EGI, mas também a diferenças na metodologia dos estudos e das RM utilizadas.

Acredita-se que haja o envolvimento de circuitos talamo-corticais nas EGI, como exemplificado por estudos estruturais e funcionais acima mencionados, mas ainda não se sabe ao certo os verdadeiros correlatos neuroanatômicos dessas síndromes.

Quanto ao envolvimento do córtex cerebelar encontrado neste estudo, não sabemos ao certo se está relacionado a fisiopatologia da doença ou se é decorrente do tratamento, pois estudos demonstraram atrofia cerebelar induzida pelo valproato(144,145) e essa droga era utilizada como monoterapia ou como parte de politerapia em cerca de 80% de nossos pacientes.

Acreditamos que os achados de volumetria aqui encontrados em parte ocorrem devido a heterogeneidade da amostra, pois utilizamos diversos subtipos de EGI, diferentemente de estudos que apontaram comprometimento talâmico e frontal(24,26,31,72).

Por último, nossos dados demonstram que parte do corpo caloso difere entre os dois grupos, sendo a região central do tronco menor nos indivíduos do grupo doente, o que sugere redução na densidade das fibras comissurais, entretanto, também não é possível distinguir se esse achado é fruto do tratamento empregado ou está envolvido na fisiopatologia da doença nesse estudo transversal, embora Jenssen e colaboradores(146) tenha comprovado que a calosectomia, principalmente a calosectomia anterior, é efetiva em reduzir crises tônico-clônicas generalizadas em pacientes com EGI. Discutiremos mais sobre as alterações da substância branca nos pacientes com EGI na próxima seção.

6.3 Imagem de Tensor de Difusão

A pesquisa de diferença entre as médias de anisotropia fracionada (FA) no córtex encefálico, na substância branca encefálica e na substância cinzenta profunda encefálica entre os grupos controle e paciente por meio do teste de Mann-Whitney demonstrou múltiplas áreas que diferiam entre os grupos EGI e controle, replicando o que já foi demonstrado por Focke e colaboradores(23), que também estudaram população semelhante e avaliaram a FA por meio do TBSS, o que corrobora com a hipótese de que múltiplos tractos e fascículos cerebrais estariam disfuncionantes nesses pacientes.

Assim como na literatura os pacientes possuem em média FA menores em áreas corticais e na substância branca cerebral, o que sugere indiretamente que múltiplos prolongamentos neuronais difunde as substâncias internamente de um modo mais desorganizado.

Mais uma vez esse achado pode ser secundário a heterogeneidade da amostra, porém, pode também estar relacionado a fisiopatologia da doença ou mesmo ao tratamento empregado. O fato de utilizarmos metodologia para avaliar diferentes modalidades de imagem permite inferir com maior propriedade quais estruturas mais diferem na média entre os grupos e apontar para prováveis alterações fundamentais da doença e/ou decorrentes do tratamento.

6.4 Taxa de transferência de Magnetização

Conforme mencionado anteriormente, não encontramos na literatura em inglês e português estudos das alterações na transferência de magnetização na substância branca cerebral em pacientes com IGE.

Estudos que avaliaram a MTR(78,147) em pacientes com epilepsias focais utilizaram sistemática de análise semelhante a pesquisas de VBM, inclusive com o pacote de softwares SPM.

Tendo como base estes estudos, analisamos voxel a voxel a diferença da média de sinal dos mapas de MTR dos grupos, após as imagens terem sido segmentadas (148) e deformadas para se ajustarem morfológicamente ao modelo MNI(122) (normalização), conforme já descrito na seção materiais e métodos

A diferença entre as médias de transferência de magnetização no córtex encefálico, na substância branca encefálica e na substância cinzenta profunda encefálica entre os grupos controle e paciente foi semelhante aos achados encontrados na análise do DTI e também evidenciou múltiplas áreas que diferem entre os grupos EGI e controle.

Esse dado, inédito na literatura, portanto uma contribuição original desta tese, sugere que fibras, fascículos e tractos neuronais possam estar disfuncionantes e/ou com integridade comprometida, pois a MTR média do grupo paciente foi menor, ressaltando-se que não houve correlação com redução do volume encefálico, o que por si só poderia reduzir a MTR.

A MTR fornece uma indicação da quantidade de prótons ligados a macromoléculas em um tecido, que está reduzida em muitos processos patológicos, particularmente naqueles associados à desmielinização e dano axonal(78).

Alterações na MTR já foram reportadas em estudos clínicos e experimentais, como no estudo experimental de Lexa e colaboradores(149), que demonstrou que este método é mais sensível para detecção precoce de degeneração Walleriana.

Nos últimos anos, a MTR tem sido uma das técnicas de imagem por RM mais utilizadas para a avaliação das lesões do SNC na EM(150,151).

Correlações anatomopatológicas demonstraram que o principal substrato da diminuição da MTR é a desmielinização. Além disso, na substância branca aparentemente normal, a diminuição da MTR se correlaciona com a atenuação axonal (152).

Portanto, especulamos que a redução da MTR em nossa coorte pode ser explicada por uma combinação de danos neuronais e axonais e desmielinização.

6.5 Ressonância Magnética Funcional

Empregamos múltiplos paradigmas de RMF que foram desenhados para recrutar áreas encefálicas relacionadas a linguagem e a memória e a análise dos mapas de ativação não demonstrou número grande de diferenças entre os grupos quando analisamos os paradigmas como um todo. Entretanto, quando estudamos os paradigmas separadamente se observa que os paradigmas de memória apresentaram mais diferenças entre os grupos. Especialmente o paradigma de decisão semântica, que foi a melhor técnica para classificar o indivíduo como do grupo doente ou do grupo controle, suplantando o VBM e o MTR.

No paradigma de decisão semântica, os pacientes possuíam menor valor de score Z nos lobos frontal e parietal esquerdos e no cerebelo, o que sugere menor “ativação cerebral” (menor contraste entre o paradigma e a tarefa controle nos pacientes). E demais nos paradigmas maiores valores de Z score em regiões dos lobos frontal, parietal, temporal e occipital esquerdos, bem como do corpo estriado deste lado, e, por vezes, dos lobos frontal, parietal e temporal direitos.

A RMF é utilizada na avaliação de pacientes epiléticos(86), tanto na localização de lesões focais que possivelmente originam as crises, como também nas alterações cognitivas secundárias a doença e ao tratamento.

Em especial tem se dado muita importância para a memória(85,89,153) e para a linguagem(154,155) nos pacientes com epilepsia do lobo temporal, principalmente naqueles com proposta terapêutica cirúrgica, e no estudo da atividade de base de pacientes epiléticos em geral(27,80,81), para o maior entendimento da fisiopatologia da doença e das possíveis redes neurais comprometidas.

Nos paradigmas que encontramos diferenças de ativação entre os grupos controle e paciente, os pacientes apresentavam maior média de ativação cerebral, de acordo com os mapas de score padronizado Z, o que sugere dificuldade para realização da tarefa, sendo necessário maior processamento cerebral.

Luo e colaboradores(21) demonstraram que pacientes com epilepsia generalizada possuem redução da conectividade entre os lobos parietais, temporais e frontais, o que

pode indicar menor capacidade cerebral de multiprocessamento e exigência maior de ativação de determinadas áreas.

Em consonância com os nossos achados, o grupo de pesquisadores liderados por Berman(1), que estudou pacientes com crises de ausência durante o exame de RM e em simultâneo com EEG, evidenciou aumento da atividade nos tálamos, córtex frontal lateral, temporal lateral, occipital medial e tálamos (áreas da audição, sensitivomotora e visão) e redução da atividade nos lobos parietais lateral e medialmente, no cíngulo posterior e nos outros núcleos da base (circuito da atenção).

McGill(27) e colaboradores evidenciaram anormalidades na atividade cerebral de base em pacientes com EGI por meio de RMF. Especificamente, aqueles com IGE possuíam conectividade reduzida entre os nós da rede padrão (*Default Mode Network*) no *cluster* no córtex pré-frontal, em relação aos indivíduos controles saudáveis. Tais achados supõem que pessoas com EGI possuem organização funcional da DMN aberrante.

Acreditamos que a inteligência artificial será ferramenta indispensável na análise de neuroimagens em breve, entretanto, para que realmente seja capaz de otimizar o tempo do avaliador e aumentar a acurácia na detecção de alterações e na sua interpretação ainda necessita de aumento e barateamento do custo do processamento.

O processamento destes dados ainda é dispendioso, leva tempo considerável e exige computadores com grande capacidade de processamento, o que permite apenas seu emprego em pesquisa. Foram necessárias muitas horas de processamento das imagens, aproximadamente 20h por indivíduo, para a obtenção dos resultados, e muitos minutos de exame de RM, aproximadamente 90 minutos, para aquisição das imagens.

Com o avanço tecnológico novos computadores poderão executar tais tarefas analíticas em menor tempo e assim pré-analisar as imagens, sem interferir na logística da avaliação dos exames, e novas RM poderão adquirir mais dados em menor tempo de exame, tornando possível a aquisição de técnicas avançadas além das empregadas na rotina, e o armazenamento desses dados não será tão custoso como atualmente.

As grandes limitações desta tese estão no fato de não compararmos um indivíduo com um banco de dados, o que se assemelharia mais a prática clínica, já que a heterogeneidade entre os indivíduos pode mimetizar alteração proveniente de doença ou decorrente do tratamento, que é restrita quando comparamos médias de grupo, e de não testarmos nossa metodologia com imagens com grandes distorções anatômicas, que dificultariam o registro e a normalização para imagens de atlas. Além disso, como

discutido anteriormente, a necessidade de computadores com grande capacidade de processamento é outra desvantagem inerente a essa metodologia proposta.

Pesquisas futuras poderão testar a metodologia de análise desenvolvida nessa tese em outras enfermidades e com outras técnicas não empregadas neste estudo como espectroscopia de prótons e perfusão por RM e aprimoramentos no fluxo de trabalho dos processamentos necessários poderão ser empregados, principalmente no processamento paralelo, reduzindo o tempo necessário para a análise.

Em suma, nossos resultados, principalmente os encontrados nas seções DTI e MTR, suportam a hipótese da disfunção das fibras, fascículos e tractos nos pacientes com EGI, o que pode impedir o recrutamento de mais de uma área cerebral para a realização das tarefas de memória e linguagem e por isso uma maior ativação de uma específica área cerebral envolvida na tarefa em questão.

Nossa metodologia desenvolvida permitiu demonstrar esse comprometimento semelhante pelo DTI e pelo MTR, convergindo os dados e indicando a principal diferença entre os grupos na média.

7. CONCLUSÃO

Nossa pesquisa se propôs a desenvolver uma metodologia de análise de imagens de estudos de RM e utilizamos pacientes com EGI para testá-la.

Essa nova metodologia não parte do pressuposto que algumas áreas ou múltiplas áreas estão alteradas e as utiliza na avaliação da amostra e sim que todas as áreas podem estar alteradas e as investiga de maneira análoga. Assim, sem uma hipótese *a priori*, pode desvendar áreas que diferem na coorte utilizada.

Uma vez que as imagens produzidas pelas diferentes técnicas foram alinhadas e deformadas para uma template (atlas), foi possível empregar a análise por regiões de interesse e obter dados de inúmeras áreas (ANEXO III). Em relação aos objetivos específicos:

1. Houve redução volumétrica de parte do corpo caloso e maior volume de líquido cefalorraquidiano no grupo de pacientes.
2. A FA difere entre os grupos de pacientes e controle em múltiplas áreas na substância branca cerebral, apontando para provável disfunção de tractos e fascículos cerebrais nos pacientes.
3. A MTR difere entre os grupos de pacientes e controle em múltiplas áreas na substância branca cerebral, corroborando os achados encontrados na análise de FA e também provável disfunção de tractos e fascículos cerebrais nos pacientes.
4. A resposta cerebral em paradigmas cognitivos por meio de RMF foi variada. O maior número de diferenças entre os grupos foi encontrado em paradigmas de memória e as regiões onde houve maior diferença entre os grupos foram: lobos frontais, temporais e occipitais bilaterais. Os pacientes demonstraram maior dificuldade na realização das tarefas, sendo necessário recrutamento de mais áreas para a conclusão do paradigma.
5. A metodologia de análise de convergência desenvolvida mostrou estruturas que apresentaram alteração em mais de uma técnica empregada, o que na prática facilita a interpretação e o reconhecimento das alterações. Em particular neste grupo de pacientes com EGI, que em geral tem exames clínicos sem resultados específicos ou alterações significativas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berman R, Negishi M, Vestal M, Spann M, Chung MH, Bai X, et al. Simultaneous EEG, fMRI, and behavior in typical childhood absence seizures. *Epilepsia*. 2010 Oct;51(10):2011–22.
2. Moeller F, Stephani U, Siniatchkin M. Simultaneous EEG and fMRI recordings (EEG-fMRI) in children with epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Jun;54(6):971–82.
3. Doelken MT, Richter G, Stefan H, Doerfler A, Noemayr A, Kuwert T, et al. Multimodal coregistration in patients with temporal lobe epilepsy--results of different imaging modalities in lateralization of the affected hemisphere in MR imaging positive and negative subgroups. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Mar 1;28(3):449–54.
4. Polikar R, Tilley C, Hillis B, Clark CM. Multimodal EEG, MRI and PET data fusion for Alzheimer's disease diagnosis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010;2010:6058–61.
5. Sui J, Adali T, Yu Q, Chen J, Calhoun VD. A review of multivariate methods for multimodal fusion of brain imaging data. *J Neurosci Methods*. 2012 Feb 15;204(1):68–81.
6. Sui J, Yu Q, He H, Pearlson GD, Calhoun VD. A selective review of multimodal fusion methods in schizophrenia. *Front Hum Neurosci*. 2012;6:27.
7. Romano A, Ferrante M, Cipriani V, Fasoli F, Ferrante L, D'Andrea G, et al. Role of magnetic resonance tractography in the preoperative planning and intraoperative assessment of patients with intra-axial brain tumours. *Radiol med*. 2007 Sep;112(6):906–20.
8. Hlatky R, Jackson EF, Weinberg JS, McCutcheon IE. intraoperative neuronavigation using diffusion tensor MR tractography for the resection of a deep tumor adjacent to the corticospinal tract. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005;83(5-6):228–32.
9. Radua J, Grau M, van den Heuvel OA, Thiebaut de Schotten M, Stein DJ, Canales-Rodríguez EJ, et al. Multimodal voxel-based meta-analysis of white matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2014 Jun;39(7):1547–57.
10. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology*. 2007.

11. Sullivan DC, Obuchowski NA, Kessler LG, Raunig DL, Gatsonis C, Huang EP, et al. Metrology Standards for Quantitative Imaging Biomarkers. *Radiology*. 2015 Dec;277(3):813–25.
12. Korff CM, Nordli DR. Epilepsy syndromes in infancy. *Pediatr Neurol*. 2006 Apr;34(4):253–63.
13. 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 Apr;51(4):676–85.
14. 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 Apr;46(4):470–2.
15. Elipelsy ILA. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul;30(4):389–99.
16. Chan CHP, Briellmann RS, Pell GS, Scheffer IE, Abbott DF, Jackson GD. Thalamic atrophy in childhood absence epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Feb;47(2):399–405.
17. Liu M, Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Distinct white matter abnormalities in different idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Epilepsia*. 2011 Nov 16;52(12):2267–75.
18. Luo C, Xia Y, Li Q, Xue K, Lai Y, Gong Q, et al. Diffusion and volumetry abnormalities in subcortical nuclei of patients with absence seizures. *Epilepsia*. 2011 Mar 31;52(6):1092–9.
19. Chandra PS, Salamon N, Huang J, Wu JY, Koh S, Vinters HV, et al. FDG-PET/MRI coregistration and diffusion-tensor imaging distinguish epileptogenic tubers and cortex in patients with tuberous sclerosis complex: a preliminary report. *Epilepsia*. 2006 Sep;47(9):1543–9.
20. Li Y, Du H, Xie B, Wu N, Wang J, Wu G, et al. Cerebellum Abnormalities in Idiopathic Generalized Epilepsy with Generalized Tonic-Clonic Seizures Revealed by Diffusion Tensor Imaging. Valdes-Sosa PA, editor. *PLoS ONE*. 2010 Dec 21;5(12):e15219.
21. Luo C, Li Q, Lai Y, Xia Y, Qin Y, Liao W, et al. Altered functional connectivity in default mode network in absence epilepsy: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2011 Mar;32(3):438–49.
22. Yang T, Guo Z, Luo C, Li Q, Yan B, Liu L, et al. White matter impairment in the basal ganglia-thalamocortical circuit of drug-naïve childhood absence epilepsy. *Epilepsy Research*. Elsevier B.V; 2012 May 1;99(3):267–73.

23. Focke NK, Diederich C, Helms G, Nitsche MA, Lerche H, Paulus W. Idiopathic-generalized epilepsy shows profound white matter diffusion—tensor imaging alterations. *Hum Brain Mapp*. 2014 Jul 1;35(7):3332–42.
24. Kim JH, Lee JK, Koh S-B, Lee S-A, Lee J-M, Kim SI, et al. Regional grey matter abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy: A voxel-based morphometry study. *Neuroimage*. 2007 Oct;37(4):1132–7.
25. Kim JH, Suh S-I, Park S-Y, Seo W-K, Koh I, Koh S-B, et al. Microstructural white matter abnormality and frontal cognitive dysfunctions in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2012 Jun 18;53(8):1371–8.
26. Kim JH, Kim JB, Seo W-K, Suh S-I, Koh S-B. Volumetric and shape analysis of thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *J Neurol*. 2013 Mar 20;260(7):1846–54.
27. McGill ML, Devinsky O, Kelly C, Milham M, Castellanos FX, Quinn BT, et al. Default mode network abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. Elsevier Inc; 2012 Mar 1;23(3):353–9.
28. Li Q, Luo C, Yang T, Yao Z, He L, Liu L, et al. EEG-fMRI study on the interictal and ictal generalized spike-wave discharges in patients with childhood absence epilepsy. *Epilepsy Research*. 2009 Dec;87(2-3):160–8.
29. Li Q, Chen Y, Wei Y, Chen S, Ma L, He Z, et al. Functional Network Connectivity Patterns between Idiopathic Generalized Epilepsy with Myoclonic and Absence Seizures. *Front Comput Neurosci*. 2017 May 23;11:676–9.
30. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Barker GJ, Symms MR, Thompson P, Kumari V, et al. Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain*. 2011 Jun;134(Pt 6):1710–9.
31. Betting LE, Mory SB, Li LM, Lopes-Cendes I, Guerreiro MM, Guerreiro CAM, et al. Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. *Neuroimage*. 2006 Aug;32(2):498–502.
32. Pardoe H, Pell GS, Abbott DF, Berg AT, Jackson GD. Multi-site voxel-based morphometry: Methods and a feasibility demonstration with childhood absence epilepsy. *Neuroimage*. 2008 Aug;42(2):611–6.
33. Wang Z, Zhang Z, Jiao Q, Liao W, Chen G, Sun K, et al. Impairments of Thalamic Nuclei in Idiopathic Generalized Epilepsy Revealed by a Study Combining Morphological and Functional Connectivity MRI. Zang Y-F, editor. *PLoS ONE*. 2012 Jul 11;7(7):e39701.
34. Helms G. Increased thalamus levels of glutamate and glutamine (Glx) in patients with idiopathic generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2006 Apr 1;77(4):489–94.

35. Bernasconi A. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2003 Nov 1;126(11):2447–54.
36. Fojtiková D, Brázdil M, Horký J, Mikl M, Kuba R, Krupa P, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in patients with typical absence epilepsy. *Seizure*. 2006 Oct;15(7):533–40.
37. Lin K, Carrete H Jr, Lin J, Peruchi MM, de Araújo Filho GM, Guaranha MSB, et al. Magnetic resonance spectroscopy reveals an epileptic network in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1191–200.
38. Doelken MT, Mennecke A, Stadlbauer A, Kecskeméti L, Kasper BS, Struffert T, et al. Multi-voxel magnetic resonance spectroscopy at 3 T in patients with idiopathic generalised epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. BEA Trading Ltd; 2010 Oct 1;19(8):485–92.
39. Haki C, Gümüştas OG, Bora İ, Gümüştas AU, Parlak M. Proton magnetic resonance spectroscopy study of bilateral thalamus in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2007 Jun;16(4):287–95.
40. Mory SB, Li LM, Guerreiro CAM, Cendes F. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia*. 2003 Nov;44(11):1402–5.
41. van Waesberghe JH, Kamphorst W, De Groot CJ, van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Ann Neurol*. 1999 Nov;46(5):747–54.
42. Lexa FJ, Grossman RI. Dyke Award paper. MR of wallerian degeneration in the feline visual system: characterization by magnetization transfer rate with histopathologic correlation. *American journal of ...* 1994.
43. Nave Della R, Magauidda A, Michelucci R, Capizzi G, Calabrò A, Guerrini L, et al. Whole-brain histogram and voxel-based analyses of apparent diffusion coefficient and magnetization transfer ratio in celiac disease, epilepsy, and cerebral calcifications syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Mar;28(3):479–85.
44. Price G, Cercignani M, Chu EM, Barnes TRE, Barker GJ, Joyce EM, et al. Brain pathology in first-episode psychosis: magnetization transfer imaging provides additional information to MRI measurements of volume loss. *Neuroimage*. 2010 Jan 1;49(1):185–92.
45. Sled JG, Pike GB. Quantitative imaging of magnetization transfer exchange and relaxation properties in vivo using MRI. *Magn Reson Med*. 2001 Nov;46(5):923–31.
46. Ferini-Strambi L, Bozzali M, Cercignani M, Oldani A, Zucconi M, Filippi M. Magnetization transfer and diffusion-weighted imaging in nocturnal frontal lobe epilepsy. *American Academy of Neurology*. 2000 Jun 27;54(12):2331–3.

47. Filippi M, Rocca MA. Magnetization transfer magnetic resonance imaging in the assessment of neurological diseases. *Journal of Neuroimaging*. 2004 Oct;14(4):303–13.
48. Mangano S, Fontana A, Cusumano L. Benign myoclonic epilepsy in infancy: neuropsychological and behavioural outcome. *Brain Dev*. 2005 Apr;27(3):218–23.
49. 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*. 2010 Nov 3;52(3):507–14.
50. Nitrini R, Bacheschi LA. *A Neurologia que Todo Médico Deve Saber*. 2nd ed. Nitrini R, Bacheschi LA, editors. Vol. 1. São Paulo: Atheneu; 1 p.
51. Clemens B, Szigeti G, Barta Z. EEG frequency profiles of idiopathic generalised epilepsy syndromes. *Epilepsy Research*. 2000 Dec;42(2-3):105–15.
52. D IL-CMDP, PHD PAOR. ASPECTOS GENÉTICOS DAS EPILEPSIAS: UMA VISÃO ATUAL. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Elsevier; 2013 Nov 1;24(6):903–8.
53. Sander T, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio MC, Bianchi A, et al. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Mol Genet*. 2000 Jun 12;9(10):1465–72.
54. Kullmann DM. Neurological channelopathies. *Annu Rev Neurosci*. 2010;33:151–72.
55. Savic I, Pauli S, Thorell JO, Blomqvist G. In vivo demonstration of altered benzodiazepine receptor density in patients with generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. BMJ Publishing Group; 1994 Jul;57(7):797–804.
56. Benedek K, Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Longitudinal Changes in Cortical Glucose Hypometabolism in Children With Intractable Epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2006;21(1):26–31.
57. Hunter J, Jasper HH. Effects of thalamic stimulation in unanaesthetised animals. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1949 Jan;1(1-4):305–24.
58. Prevett MC, Duncan JS, Jones T, Fish DR, Brooks DJ. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using H2(15)O and PET. *American Academy of Neurology*. 1995 Jul;45(7):1396–402.
59. Huang W, Lu G, Zhang Z, Zhong Y, Wang Z, Yuan C, et al. Gray-matter volume reduction in the thalamus and frontal lobe in epileptic patients with generalized tonic-clonic seizures. *J Neuroradiol*. 2011 Dec;38(5):298–303.

60. Gotman J, Grova C, Bagshaw A, Kobayashi E, Aghakhani Y, Dubeau F. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 Oct 18;102(42):15236–40.
61. Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2016;136:985–1014.
62. Harden CL, Huff JS, Schwartz TH, Dubinsky RM, Zimmerman RD, Weinstein S, et al. Reassessment: neuroimaging in the emergency patient presenting with seizure (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Academy of Neurology; 2007 Oct 30;69(18):1772–80.
63. Stephen LJ, Brodie MJ. Epilepsy in elderly people. *Lancet*. 2000 Apr 22;355(9213):1441–6.
64. Pathan SA, Abosalah S, Nadeem S, Ali A, Hameed AA, Marathe M, et al. Computed Tomography Abnormalities and Epidemiology of Adult Patients Presenting With First Seizure to the Emergency Department in Qatar. Callaway C, editor. *Acad Emerg Med*. 2014 Nov 6;21(11):1264–8.
65. Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C, Camfield P. The first seizure and its management in adults and children. *BMJ*. 2006 Feb 11;332(7537):339–42.
66. 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 Apr;51(4):676–85.
67. Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH, Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia*. 2011 Sep;52(9):1750–6.
68. Kessler LG, Barnhart HX, Buckler AJ, Choudhury KR, Kondratovich MV, Toledano A, et al. The emerging science of quantitative imaging biomarkers terminology and definitions for scientific studies and regulatory submissions. *Stat Methods Med Res*. 2015 Feb;24(1):9–26.
69. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis: II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*. Elsevier; 1999;9(2):195–207.
70. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. Elsevier; 1999;9(2):179–94.

71. Seeck M, Dreifuss S, Lantz G, Jallon P, Foletti G, Despland P-A, et al. Subcortical nuclei volumetry in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2005 Oct;46(10):1642–5.
72. Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li LM, Guerreiro MM, Guerreiro CAM, et al. MRI volumetry shows increased anterior thalamic volumes in patients with absence seizures. *Epilepsy Behav*. 2006 May;8(3):575–80.
73. Meeren H, van Luijtelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol*. American Medical Association; 2005 Mar;62(3):371–6.
74. Avoli M, Rogawski MA, Avanzini G. Generalized epileptic disorders: an update. *Epilepsia*. 2001 Apr;42(4):445–57.
75. Jones DK, Leemans A. Diffusion tensor imaging. *Methods Mol Biol*. 2011;711:127–44.
76. Strambi LF, Bozzali M, Cercignani M, Oldani A. Magnetization transfer and diffusion-weighted imaging in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*. 2000.
77. Deppe M, Kellinghaus C, Duning T, Moddel G, Mohammadi S, Deppe K, et al. Nerve fiber impairment of anterior thalamocortical circuitry in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 2008 Oct 29;71(24):1981–5.
78. Diniz PRB, Velasco TR, Salmon CEG, Sakamoto AC, Leite JP, Santos AC. Extratemporal damage in temporal lobe epilepsy: magnetization transfer adds information to volumetric MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Nov;32(10):1857–61.
79. Faro SH, Mohamed FB. *Functional MRI*. Springer Science & Business Media; 2006. 1 p.
80. Wang Y, Li Y, Wang H, Chen Y, Huang W. Altered Default Mode Network on Resting-State fMRI in Children with Infantile Spasms. *Front Neurol*. 2017;8:209.
81. Widjaja E, Zamyadi M, Raybaud C, Snead OC, Smith ML. Impaired Default Mode Network on Resting-State fMRI in Children with Medically Refractory Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Mar 14;34(3):552–7.
82. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*. 2007 Oct 1;37(4):1083–90–discussion1097–9.
83. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Oct;34(10):1866–72.
84. Golby AJ, Poldrack RA, Brewer JB, Spencer D, Desmond JE, Aron AP, et al. Material-specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9):1841–54.

85. Golby AJ, Poldrack RA, Illes J, Chen D, Desmond JE, Gabrieli JDE. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia*. 2002 Aug;43(8):855–63.
86. Kesavadas C, Thomas B. Clinical applications of functional MRI in epilepsy. *Indian J Radiol Imaging*. 2008 Aug;18(3):210–7.
87. Limotai C, Mirsattari SM. Role of Functional MRI in Presurgical Evaluation of Memory Function in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012;2012(8):1–12.
88. Rosazza C, Ghielmetti F, Minati L, Vitali P, Giovagnoli AR, Deleo F, et al. Preoperative language lateralization in temporal lobe epilepsy (TLE) predicts peri-ictal, pre- and post-operative language performance: An fMRI study. *Neuroimage Clin. The Authors*; 2013;3(C):73–83.
89. Detre JA, Maccotta L, King D, Alsop DC, Glosser G, D'Esposito M, et al. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *American Academy of Neurology*. 1998 Apr;50(4):926–32.
90. Yang T, Ren J, Li Q, Li L, Lei Du, Gong Q, et al. Increased interhemispheric resting-state in idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures: A resting-state fMRI study. *Epilepsy Research. Elsevier B.V*; 2014 Oct 1;108(8):1299–305.
91. Balardin JB. Análise dos correlatos neurais associados ao uso de estratégias de memória no comprometimento cognitivo leve: avaliação por ressonância magnética funcional. 2013 Jul 10;:1–125.
92. da Silva MPN. Mariana Penteado Nucci da Silva Funções cognitivas em vítimas de afogamento: análise neuropsicológica e ressonância magnética funcional. São Paulo; 2013 Sep 13;:1–186.
93. Castro BPESM. Avaliação de linguagem por ressonância magnética funcional em pacientes com epilepsia associada à esclerose mesial temporal unilateral: correlação com avaliação clínica de linguagem. São Paulo; 2016 Jan 20;:1–229.
94. Batistuzzo MC. Ativação cerebral associada à memória episódica verbal no transtorno obsessivo-compulsivo por meio de ressonância magnética funcional. São Paulo; 2013 Nov 6;:1–233.
95. da Graça Moraes Martins M. Ressonância magnética funcional em indivíduos normais: base de dados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo; 2007 Jul 3;:1–274.
96. Arantes PR. Imagens de ressonância magnética funcional em pacientes com doença de Parkinson submetidos à estimulação cerebral profunda. São Paulo; 2005 Jan 10;:1–201.

97. de Souza Sakamoto V. Estudo da variabilidade do efeito BOLD em ressonância magnética funcional em sistemas de 3Teslas. São Paulo; 2017 Apr 5;:1–192.
98. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971 Mar;9(1):97–113.
99. de Almeida JP. Avaliação de linguagem por ressonância magnética funcional em indivíduos com epilepsia do lobo temporal secundária a esclerose mesial temporal. São Paulo; 2017 Apr 7;:1–141.
100. Cykowicz YM, Friedman D, Rothstein M, Snodgrass JG. Picture naming by young children: norms for name agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Child Psychol*. 1997 May;65(2):171–237.
101. Pompéia S, Miranda MC, Bueno OF. A set of 400 pictures standardised for Portuguese: norms for name agreement, familiarity and visual complexity for children and adults. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001 Jun;59(2-B):330–7.
102. Druks J, Masterson J. An Object and Action Naming Battery. Psychology Press; 2000.
103. Senhorini MCT, Cerqueira CT, Schaufelberger MS, Almeida JC, Amaro E, Sato JR, et al. Brain activity patterns during phonological verbal fluency performance with varying levels of difficulty: a functional magnetic resonance imaging study in Portuguese-speaking healthy individuals. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011 Oct;33(8):864–73.
104. Binder JR, Rao SM, Hammeke TA, Frost JA, Bandettini PA, Jesmanowicz A, et al. Lateralized human brain language systems demonstrated by task subtraction functional magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*. 1995 Jun;52(6):593–601.
105. Lopes TM, Yasuda CL, de Campos BM, Balthazar MLF, Binder JR, Cendes F. Effects of task complexity on activation of language areas in a semantic decision fMRI protocol. *Neuropsychologia*. 2016 Jan 29;81:140–8.
106. JT L, RN B, UP M, JU U, MJ L. Functional Brain Mapping. RSNA 2000. Oak Brook. IL; 2000.
107. Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*. 2004 Jul;22(3):1060–75.
108. 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;33:341–55.

109. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, et al. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cerebral Cortex*. 2004;14(1):11–22.
110. Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1998;17:87–97.
111. Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Medical Imaging*. 2001 Jan;20(1):70–80.
112. Ségonne F, Pacheco J, Fischl B. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans Med Imaging*. 2007;26:518–29.
113. Dale AM, Sereno MI. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. *Journal of cognitive neuroscience*. 1993;5(2):162–76.
114. Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(20):11050–5.
115. Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp*. 1999;8(4):272–84.
116. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–80.
117. Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, et al. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*. 2002;58(5):695–701.
118. Kuperberg GR, Broome M, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2003;60:878–88.
119. Salat D, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*. 2004;14:721–30.
120. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-Subject Template Estimation for Unbiased Longitudinal Image Analysis. *Neuroimage*. 2012;61(4):1402–18.
121. Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness:

- The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*. 2006;32(1):180–94.
122. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007 Oct 15;38(1):95–113.
 123. Andersson JLR, Sotiropoulos SN. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *Neuroimage*. The Authors; 2016 Jan 15;125(C):1063–78.
 124. Andersson JLR, Graham MS, Zsoldos E, Sotiropoulos SN. Incorporating outlier detection and replacement into a non-parametric framework for movement and distortion correction of diffusion MR images. *Neuroimage*. Elsevier B.V; 2017 Jun 4;141:1–40.
 125. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006 Jul 15;31(4):1487–505.
 126. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S208–19.
 127. Andersson J, Jenkinson M, Jun SSP2, 2007. Non-linear optimisation. FMRIB technical report TR07JA1. fmribxacuk
 128. Andersson J, Jenkinson M, of SSFAG, 2007. Non-linear registration, aka Spatial normalisation FMRIB technical report TR07JA2. fmribxacuk
 129. Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DL, Leach MO, Hawkes DJ. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Trans Med Imaging*. 1999 Aug;18(8):712–21.
 130. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*. 2014 May 15;92:381–97.
 131. Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. General multilevel linear modeling for group analysis in FMRI. *Neuroimage*. 2003 Oct;20(2):1052–63.
 132. Woolrich MW, Behrens TEJ, Beckmann CF, Jenkinson M, Smith SM. Multilevel linear modelling for FMRI group analysis using Bayesian inference. *Neuroimage*. 2004 Apr;21(4):1732–47.
 133. Woolrich M. Robust group analysis using outlier inference. *Neuroimage*. 2008 Jun;41(2):286–301.
 134. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether One of Two Random Variables is Stochastically Larger Than the Other. Vol. 1. *The Annals of Mathematical Statistics*; 1947. 11 p.

135. Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *Journal of the American Statistical Association*. 1955.
136. Dunnett CW. New tables for multiple comparisons with a control. *Biometrics*. 1964.
137. Shaffer JP. Multiple hypothesis testing. *Annual review of psychology*. 1995.
138. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. *J Stat Softw*. 2010;33(1):1–22.
139. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837.
140. Sala-Padro J, Toledo M, Santamarina E, Gonzalez-Cuevas M, Raspall-Chaure M, Sueiras-Gil M, et al. [Classification of idiopathic generalised epilepsies in patients over 16 years of age]. *Rev Neurol*. 2017 Jan 16;64(2):49–54.
141. Kato K, Urino T, Hori T, Tsuda H, Yoshida K, Hashizume K, et al. Experimental petit mal-like seizure induced by microinjection of kainic acid into the unilateral mediodorsal nucleus of the thalamus. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2008 Jul;48(7):285–90–discussion290–1.
142. Mirski MA, Tsai YC, Rossell LA, Thakor NV, Sherman DL. Anterior thalamic mediation of experimental seizures: selective EEG spectral coherence. *Epilepsia*. 2003 Mar;44(3):355–65.
143. Carney PW, Masterton RAJ, Harvey AS, Scheffer IE, Berkovic SF, Jackson GD. The core network in absence epilepsy. Differences in cortical and thalamic BOLD response. *Neurology*. 2010 Sep 7;75(10):904–11.
144. Moyal D, Sanyal S, Khanna A. Valproate induced cerebellar atrophy presenting as movement disorder. *Schizophr Res*. 2017 Jun;184:143–4.
145. Ghosh VB, Kapoor S, Prakash A, Bhatt S. Cerebellar atrophy in a child with valproate toxicity. *Indian J Pediatr*. 2011 Aug;78(8):999–1001.
146. Jenssen S, Sperling MR, Tracy JI, Nei M, Joyce L, David G, et al. Corpus callosotomy in refractory idiopathic generalized epilepsy. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2006 Dec;15(8):621–9.
147. Nave Della R, Magaudo A, Michelucci R, Capizzi G, Calabrò A, Guerrini L, et al. Whole-brain histogram and voxel-based analyses of apparent diffusion coefficient and magnetization transfer ratio in celiac disease, epilepsy, and cerebral calcifications syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol. Am Soc Neuroradiology*; 2007;28(3):479–85.
148. Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):839–51.

149. Lexa FJ, Grossman RI, Rosenquist AC. Dyke Award paper. MR of wallerian degeneration in the feline visual system: characterization by magnetization transfer rate with histopathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. American Journal of Neuroradiology; 1994 Feb 1;15(2):201–12.
150. Filippi M. Magnetization Transfer Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Neurological Diseases. *Journal of Neuroimaging*. 2004 Oct 1;14(4):303–13.
151. Barkhof F, van Walderveen M. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. McDonald WI, editor. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci*. 1999 Oct 29;354(1390):1675–86.
152. van Walderveen MA, Truyen L, van Oosten BW, Castelijns JA, Lycklama à Nijeholt GJ, van Waesberghe JH, et al. Development of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo magnetic resonance images in multiple sclerosis: relation to inflammatory activity. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):345–51.
153. Jokeit H, Okujava M, Woermann FG. Memory fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *American Academy of Neurology*. 2001 Nov 27;57(10):1786–93.
154. Fontoura DRD, Branco D de M, Anés M, Costa JCD, Portuguese MW. Language brain dominance in patients with refractory temporal lobe epilepsy: a comparative study between functional magnetic resonance imaging and dichotic listening test. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Mar;66(1):34–9.
155. Benke T, Koylu B, Visani P, Karner E, Brenneis C, Barthä L, et al. Language Lateralization in Temporal Lobe Epilepsy: A Comparison between fMRI and the Wada Test. *Epilepsia*. 2006 Aug;47(8):1308–19.

ANEXO I

São Paulo, 03 de junho de 2014.

A Comissão de Pós-graduação de Radiologia da FMUSP.

Declaro que o Dr. Lucas Ávila Lessa Garcia, CPF 271903118-66, RG 30633469-8, CREMESP 112281, está desimpedido para analisar os dados coletados no projeto intitulado "EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS: FATORES CLÍNICOS, NEUROPSICOLÓGICOS E DE NEUROIMAGEM RELACIONADOS A DIFÍCIL CONTROLE MEDICAMENTOSO", aprovado pela CAPPesq sob o parecer de número: 516/10 de 09/09/2010, cujo pesquisador executante é o Dr. Maurício Lima Lobato, CPF 156987648-75, RG 25768613-7 e CREMESP 93922, para a realização da tese de doutorado no programa de pós-graduação do Departamento de Radiologia sob a orientação do Prof. Dr. Edson Amaro Jr., intitulada "CONVERGÊNCIA MULTIMODAL BASEADA EM VOXELS EM NEURORRADIOLOGIA: APLICAÇÕES NA EPILEPSIA GENERALIZADA IDIOPÁTICA".

Prof. Dr. Luiz Henrique Martins Castro
Chefe de Enfermaria da Neurologia Clínica
Divisão de Clínica Neurológica
Matrícula FMUSP: 722580 / CRM: 52.805
ICHC

Dr. Luiz Henrique Martins Castro
Pesquisador Responsável
CPF: 063284048-08
RG: 6287988-1
CRM: 52.805 / SP

ANEXO II - Identificação e dados demográficos dos participantes do estudo

Identificação	Idade	Sexo	Escolaridade	Grupo
C001010	38a11m	Feminino	11	CONTROLE
C001017	39a8m	Feminino	11	CONTROLE
C001036	47a6m	Masculino	11	CONTROLE
C001063	48a7m	Feminino	13	CONTROLE
C001075	45a6m	Feminino	13	CONTROLE
C001090	45a5m	Feminino	11	CONTROLE
C001115	19a2m	Feminino	10	CONTROLE
C001120	43a8m	Feminino	11	CONTROLE
C001137	29a8m	Feminino	11	CONTROLE
C001152	28a2m	Feminino	13	CONTROLE
C001170	22a	Feminino	11	CONTROLE
C001174	37a	Feminino	4	CONTROLE
C001242	20a2m	Masculino	11	CONTROLE
C001352	35a2m	Masculino	11	CONTROLE
C001417	40a8m	Masculino	17	CONTROLE
C001426	21a6m	Masculino	11	CONTROLE
C001444	35a3m	Masculino	17	CONTROLE
C001450	26a8m	Masculino	11	CONTROLE
C001556	39a8m	Masculino	11	CONTROLE
C001571	39a7m	Masculino	7	CONTROLE
C001578	19a10m	Feminino	10	CONTROLE
C001678	44a4m	Masculino	8	CONTROLE
P000597	42a4m	Feminino	4	PACIENTE
P000674	21a6m	Feminino	8	PACIENTE
P000732	50a10m	Feminino	11	PACIENTE
P000750	28a5m	Feminino	11	PACIENTE
P000797	32a1m	Feminino	4	PACIENTE
P000812	25a7m	Feminino	11	PACIENTE
P000819	24a8m	Masculino	12	PACIENTE
P000821	29a6m	Feminino	11	PACIENTE
P000827	25a	Feminino	8	PACIENTE
P000829	32a11m	Feminino	11	PACIENTE
P000861	16a10m	Feminino	10	PACIENTE

P000887	29a10m	Feminino	15	PACIENTE
P000896	45a8m	Masculino	4	PACIENTE
P000954	24	Masculino	10	PACIENTE
P000968	19	Feminino	11	PACIENTE
P000988	24	Masculino	11	PACIENTE
P001036	50	Feminino	11	PACIENTE
P001065	48a7m	Feminino	11	PACIENTE
P001079	32a10m	Feminino	11	PACIENTE
P001118	20a9m	Feminino	11	PACIENTE
P001123	31a7m	Masculino	13	PACIENTE
P001178	40a3m	Feminino	4	PACIENTE
P001481	30a10m	Feminino	11	PACIENTE
P001505	22a7m	Masculino	11	PACIENTE
P001610	32a7m	Masculino	11	PACIENTE
P001665	31a3m	Feminino	18	PACIENTE
P001695	21a10m	Feminino	11	PACIENTE
P001738	24	Feminino	11	PACIENTE
P001764	37a2m	Feminino	11	PACIENTE
P001781	44a6m	Feminino	11	PACIENTE
P001787	24a4m	Feminino	12	PACIENTE
P001854	36a4m	Masculino	15	PACIENTE
P001865	31a4m	Feminino	18	PACIENTE
P001931	49a11m	Masculino	8	PACIENTE
P001971	42a9m	Feminino	8	PACIENTE
P002022	22a5m	Feminino	13	PACIENTE
P002034	47a8m	Masculino	11	PACIENTE
P002050	25a3m	Feminino	11	PACIENTE
P002065	37a1m	Feminino	15	PACIENTE
P002123	41a	Masculino	4	PACIENTE
P002141	33a3m	Feminino	11	PACIENTE
P002154	23a4m	Feminino	14	PACIENTE
P002225	30a10m	Masculino	13	PACIENTE
P002404	34a1m	Masculino	11	PACIENTE

Em vermelho indivíduos excluídos da análise.

ANEXO III - Regiões analisadas segundo o atlas Desikan-Killiany

Córtex e Substância Cinzenta Profunda

<p> Ventrículo lateral esquerdo Ventrículo lateral esquerdo inferior Subst branca do Hemi Cerebellar esquerdo Tálamo esquerdo Caudado esquerdo Putâmen esquerdo Globo Pálido esquerdo III Ventrículo IV Ventrículo Tronco encefálico Hipocampo esquerdo Amígdala esquerda Líquor <i>Accumbens</i> esquerdo Diencefalo ventral esquerdo Ventrículo lateral direito Ventrículo lateral direito inferior Subst branca do Hemi Cerebellar direito Tálamo direito Caudado direito Putâmen direito Globo Pálido direito Hipocampo direito Amígdala direita Corpo Caloso Posterior Corpo Caloso Médio Posterior Corpo Caloso Central Corpo Caloso Médio Anterior Corpo Caloso Anterior </p>	<p> Hemi Esquerdo Córtex Sulco Temporal Superior Hemi Esquerdo Córtex Cíngulo Anterior Caudal Hemi Esquerdo Córtex Frontal Médio Caudal Hemi Esquerdo Córtex Corpo Caloso Hemi Esquerdo Córtex Cúneo Hemi Esquerdo Córtex Entorrinal Hemi Esquerdo Córtex Fusiforme Hemi Esquerdo Córtex Parietal Inferior Hemi Esquerdo Córtex Temporal Inferior Hemi Esquerdo Córtex Istmo do Cíngulo Hemi Esquerdo Córtex Occipital Lateral Hemi Esquerdo Córtex Orbitofrontal Lateral Hemi Esquerdo Córtex Lingual Hemi Esquerdo Córtex Orbitofrontal Medial Hemi Esquerdo Córtex Temporal Medial Hemi Esquerdo Córtex Para-Hipocampal Hemi Esquerdo Córtex Paracentral Hemi Esquerdo Córtex <i>Pars Opercularis</i> Hemi Esquerdo Córtex <i>Pars Orbitalis</i> Hemi Esquerdo Córtex <i>Pars Triangularis</i> Hemi Esquerdo Córtex Pericalcarino Hemi Esquerdo Córtex Postcentral Hemi Esquerdo Córtex Cíngulo Posterior Hemi Esquerdo Córtex Pré-Central Hemi Esquerdo Córtex Pré-Cúneo Hemi Esquerdo Córtex Cíngulo Anterior e Rostral Hemi Esquerdo Córtex Frontal Médio Rostral Hemi Esquerdo Córtex Frontal Superior Hemi Esquerdo Córtex Parietal Superior Hemi Esquerdo Córtex Temporal </p>	<p> Hemi Direito Córtex Sulco Temporal Superior Hemi Direito Córtex Cíngulo Anterior Caudal Hemi Direito Córtex Frontal Médio Caudal Hemi Direito Córtex Corpo Caloso Hemi Direito Córtex Cúneo Hemi Direito Córtex Entorrinal Hemi Direito Córtex Fusiforme Hemi Direito Córtex Parietal Inferior Hemi Direito Córtex Temporal Inferior Hemi Direito Córtex Istmo do Cíngulo Hemi Direito Córtex Occipital Lateral Hemi Direito Córtex Orbitofrontal Lateral Hemi Direito Córtex Lingual Hemi Direito Córtex Orbitofrontal Medial Hemi Direito Córtex Temporal Medial Hemi Direito Córtex Para-Hipocampal Hemi Direito Córtex Paracentral Hemi Direito Córtex <i>Pars Opercularis</i> Hemi Direito Córtex <i>Pars Orbitalis</i> Hemi Direito Córtex <i>Pars Triangularis</i> Hemi Direito Córtex Pericalcarino Hemi Direito Córtex Postcentral Hemi Direito Córtex Cíngulo Posterior Hemi Direito Córtex Pré-Central Hemi Direito Córtex Pré-Cúneo Hemi Direito Córtex Cíngulo Anterior e Rostral Hemi Direito Córtex Frontal Médio Rostral Hemi Direito Córtex Frontal Superior Hemi Direito Córtex Parietal Superior Hemi Direito Córtex Temporal Superior Hemi Direito Córtex Supramarginal Hemi Direito Córtex Polo Frontal Hemi Direito Córtex Polo Temporal </p>

	Superior Hemi Esquerdo Córtex Supramarginal Hemi Esquerdo Córtex Polo Frontal Hemi Esquerdo Córtex Polo Temporal Hemi Esquerdo Córtex Temporal Transverso Hemi Esquerdo Córtex Ínsula	Hemi Direito Córtex Temporal Transverso Hemi Direito Córtex Ínsula
--	--	---

Substância Branca

Hemi Esquerdo Subst Branca Sulco Temporal Superior	Hemi Direito Subst Branca Sulco Temporal Superior	
Hemi Esquerdo Subst Branca Cíngulo Anterior Caudal	Hemi Direito Subst Branca Cíngulo Anterior Caudal	
Hemi Esquerdo Subst Branca Frontal Médio Caudal	Hemi Direito Subst Branca Frontal Médio Caudal	
Hemi Esquerdo Subst Branca Corpo Caloso	Hemi Direito Subst Branca Corpo Caloso	
Hemi Esquerdo Subst Branca Cúneo	Hemi Direito Subst Branca Cúneo	
Hemi Esquerdo Subst Branca Entorrinal	Hemi Direito Subst Branca Entorrinal	
Hemi Esquerdo Subst Branca Fusiforme	Hemi Direito Subst Branca Fusiforme	
Hemi Esquerdo Subst Branca Parietal Inferior	Hemi Direito Subst Branca Parietal Inferior	
Hemi Esquerdo Subst Branca Temporal Inferior	Hemi Direito Subst Branca Temporal Inferior	
Hemi Esquerdo Subst Branca Istmo do Cíngulo	Hemi Direito Subst Branca Istmo do Cíngulo	
Hemi Esquerdo Subst Branca Occipital Lateral	Hemi Direito Subst Branca Occipital Lateral	
Hemi Esquerdo Subst Branca Orbitofrontal Lateral	Hemi Direito Subst Branca Orbitofrontal Lateral	
Hemi Esquerdo Subst Branca Lingual	Hemi Direito Subst Branca Lingual	
Hemi Esquerdo Subst Branca Orbitofrontal Medial	Hemi Direito Subst Branca Orbitofrontal Medial	
Hemi Esquerdo Subst Branca Temporal Medial	Hemi Direito Subst Branca Temporal Medial	
Hemi Esquerdo Subst Branca Para-Hipocampal	Hemi Direito Subst Branca Para-Hipocampal	
Hemi Esquerdo Subst Branca Paracentral	Hemi Direito Subst Branca Paracentral	
Hemi Esquerdo Subst Branca <i>Pars Opercularis</i>	Hemi Direito Subst Branca <i>Pars Opercularis</i>	
Hemi Esquerdo Subst Branca <i>Pars Orbitalis</i>	Hemi Direito Subst Branca <i>Pars Orbitalis</i>	
Hemi Esquerdo Subst Branca <i>Pars Triangularis</i>	Hemi Direito Subst Branca <i>Pars Triangularis</i>	
Hemi Esquerdo Subst Branca Pericalcarino	Hemi Direito Subst Branca Pericalcarino	
Hemi Esquerdo Subst Branca Postcentral	Hemi Direito Subst Branca Postcentral	
Hemi Esquerdo Subst Branca Cíngulo Posterior	Hemi Direito Subst Branca Cíngulo Posterior	
Hemi Esquerdo Subst Branca Pré-Central	Hemi Direito Subst Branca Pré-Central	
Hemi Esquerdo Subst Branca Pré-Cúneo	Hemi Direito Subst Branca Pré-Cúneo	
Hemi Esquerdo Subst Branca Cíngulo Anterior e Rostral	Hemi Direito Subst Branca Cíngulo Anterior e Rostral	
Hemi Esquerdo Subst Branca Frontal Médio Rostral	Hemi Direito Subst Branca Frontal Médio Rostral	
Hemi Esquerdo Subst Branca Frontal Superior	Hemi Direito Subst Branca Frontal Superior	
Hemi Esquerdo Subst Branca Parietal Superior	Hemi Direito Subst Branca Parietal Superior	
Hemi Esquerdo Subst Branca Temporal Superior	Hemi Direito Subst Branca Temporal Superior	
Hemi Esquerdo Subst Branca Supramarginal	Hemi Direito Subst Branca Supramarginal	
Hemi Esquerdo Subst Branca Polo Frontal	Hemi Direito Subst Branca Polo Frontal	
Hemi Esquerdo Subst Branca Polo Temporal	Hemi Direito Subst Branca Polo Temporal	
Hemi Esquerdo Subst Branca Temporal Transverso	Hemi Direito Subst Branca Temporal Transverso	
Hemi Esquerdo Subst Branca Ínsula	Hemi Direito Subst Branca Ínsula	

ANEXO IV - Tabelas utilizadas para a confecção dos gráficos desta tese

Estrutura	Controle		Paciente		p
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
LCR	966,05	227,291	1151,45	476,637	0,039
CC Medio Posterior	633,43	109,388	526,25	113,730	0,005
CC Central	613,81	177,730	518,63	133,894	0,025

Tabela 5 - Resultados da Análise da Volumetria pela Metodologia Desenvolvida. Diferença entre as médias do volume das estruturas entre os grupos controle e paciente. Significância estatística $p < 0,05$. CC: Corpo Caloso.

Estrutura	Controle		Paciente		p
	Média	Desvio Pad.	Média	Desvio Pad.	
<i>Accumbens</i> Esquerdo	,261090	,0467403	,236193	,0469327	0,039
CC Médio Posterior	,486005	,0566224	,435548	,0873607	0,025
Ctx Esq Pericalcarino	,134310	,0137450	,123367	,0220038	0,018
Ctx Esq Pós-Central	,158129	,0117260	,145975	,0240848	0,025
Ctx Esq Frontal Superior	,163910	,0150316	,154225	,0245855	0,025
Ctx Dir Pós-Central	,148743	,0134642	,135692	,0212132	0,015
Ctx Dir Pré-Cúneo	,142033	,0126414	,132577	,0223308	0,025
SB Esq Cíngulo Posterior	,535671	,0356062	,493343	,0859400	0,025
SB Dir Fusiforme	,317848	,0221418	,298147	,0521632	0,025
SB Dir Istmo do Cíngulo	,515310	,0408532	,482230	,0829786	0,025
SB Dir <i>Pars Triangularis</i>	,328514	,0248243	,299945	,0550642	0,025
SB Dir Pericalcarino	,293086	,0388127	,265305	,0522269	0,025
SB Dir Cíngulo Posterior	,516848	,0287392	,475915	,0823566	0,005
SB Dir Frontal Médio Rostral	,332948	,0162642	,310540	,0512883	0,025
SB Dir Ínsula	,428519	,0287431	,404208	,0671432	0,025

Tabela 6 - Resultados da Análise da FA pela Metodologia Desenvolvida. Diferença estatisticamente significativa entre as médias da anisotropia fracionada nas estruturas entre os grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: hemisfério cerebral esquerdo. Dir: Hemisfério cerebral direito.

Estrutura	Controle		Paciente		p
	Média	Desvio Pad.	Média	Desvio Pad.	
Ctx Esq Cerebelo	18,368	4,913	15,246	4,384	0,041
Caudado Esq	39,959	2,934	37,976	3,917	0,041
Hipocampo Esq	49,570	0,979	48,469	1,048	0,009
<i>Accumbens</i> Esq	50,642	1,152	50,135	0,742	0,009
Ctx Esq Fusiforme	50,592	0,571	50,019	0,780	0,041
Ctx Esq Paracentral	50,490	1,346	49,987	1,508	0,041
Ctx Esq Pericalcarino	52,027	0,942	51,248	1,323	0,007
Ctx Esq Pré-Cúneo	50,237	1,340	49,995	0,827	0,041
Ctx Esq Parietal Superior	50,424	0,806	49,408	1,051	0,041
Ctx Dir Frontal Médio Caudal	51,027	1,009	50,374	0,750	0,041
Ctx Dir Cúneo	49,003	3,402	49,354	0,984	0,041
Ctx Dir Fusiforme	49,497	1,242	49,194	1,094	0,041
Ctx Dir Parietal Inferior	50,873	0,867	49,846	0,973	0,009
Ctx Dir Occipital Lateral	52,236	1,579	51,665	1,077	0,041
Ctx Dir Lingual	50,402	1,294	49,749	0,943	0,041
Ctx Dir Temporal Médio	51,263	1,631	50,072	1,579	0,041
Ctx Dir <i>Pars Opercularis</i>	51,128	0,729	50,114	0,919	0,009
Ctx Dir Pericalcarino	51,328	0,795	50,497	1,086	0,009
Ctx Dir Parietal Superior	50,700	1,561	50,615	0,811	0,009
Ctx Dir Supramarginal	50,503	0,922	49,371	0,974	0,009
Ctx Dir Temporal Transverso	48,790	2,505	48,864	0,980	0,041
SB Esq Entorrinal	50,340	1,309	49,986	0,938	0,041
SB Esq Occipital Lateral	50,357	1,345	50,133	1,255	0,041
SB Esq Lingual	57,087	1,287	56,211	0,875	0,002
SB Esq <i>Pars Orbitalis</i>	57,488	0,875	56,827	0,636	0,002
SB Esq Pericalcarino	57,253	0,815	56,469	0,798	0,009
SB Dir Cúneo	58,319	0,997	58,013	1,062	0,041
SB Dir Entorrinal	56,662	0,832	55,825	0,877	0,041
SB Dir Fusiforme	57,126	0,894	56,691	0,748	0,037
SB Dir Parietal Inferior	57,634	1,481	56,627	1,051	0,041
SB Dir Occipital Lateral	58,992	0,833	58,529	0,661	0,041
SB Dir Temporal Médio	57,717	0,964	57,343	0,725	0,009
SB Dir Para-hippocampal	57,771	0,917	56,910	1,326	0,041
SB Dir <i>Pars Orbitalis</i>	59,004	0,869	58,388	0,650	0,041
SB Dir Pericalcarino	57,774	0,929	57,302	0,859	0,001
SB Dir Cíngulo Posterior	58,085	1,107	57,554	0,914	0,041

Tabela 7 - Resultados da Análise da MTR pela Metodologia Desenvolvida. Diferença estatisticamente significativa entre as médias da transferência de magnetização das estruturas entre os grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: Esquerdo. Dir: Direito.

	Controle		Paciente		
Estrutura	Média	Desvio Pad.	Média	Desvio Pad.	p
Ctx Cerebelo Esq	0,445205	0,8770762	0,063482	0,7492069	0,023
Caudado Esq	0,751933	0,9306986	-0,000921	0,722858	0,005
Putamên Esq	0,472733	0,6161869	-0,120961	0,7351789	0,023
Ctx Cerebelo Dir	0,892652	0,7526042	0,412279	0,7427183	0,023
Ctx Esq <i>Pars Opercularis</i>	2,104371	0,8372489	1,233534	1,0169397	0,023
Ctx Esq <i>Pars Triangularis</i>	2,677271	1,1584.257	1,511442	1,1463330	0,005
Ctx Esq Frontal Superior	0,583929	0,7967411	-0,049611	0,686456	0,023
SB Esq <i>Pars Opercularis</i>	1,243814	0,6965888	0,800213	0,703145	0,023
SB Esq <i>Pars Orbitalis</i>	1,284690	0,8824892	0,703639	1,0820108	0,005
SB Esq Pré-Central	0,188876	0,37992	0,020037	0,5219002	0,023
SB Esq Temporal Transv	-0,231824	0,6869257	-0,673071	0,7898891	0,023

Tabela 8 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Decisão Semântica. Diferença entre as médias do valor de score padronizado Z nas estruturas dos grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: Esquerdo. Dir: Direito. Trans: Transverso.

	Controle		Paciente		
Estrutura	Média	Desvio Pad.	Média	Desvio Pad.	p
Caudado Esq	1,236114	1,0399434	0,888565	0,8462397	0,025
Ctx Esq Fusiforme	0,903048	0,5893023	0,365915	0,6102825	0,005
Ctx Esq Parietal Inferior	0,076324	1,0243.305	-0,404582	0,8496772	0,025
SB Esq Lingual	0,093971	0,8502782	-0,447423	0,8490866	0,025
SB Dir Polo Frontal	-0,92039	1,2739926	-0,200767	1,1519780	0,039

Tabela 9 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Geração de Palavras. Diferença entre as médias do valor de score padronizado Z nas estruturas dos grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: hemisfério cerebral esquerdo. Dir: Hemisfério cerebral direito.

Estrutura	Controle		Paciente		p
	Média	Desvio Pad	Média	Desvio Pad	
Ctx Esq Sulco Temporal Superior	-0,08879	0,995751	0,250895	0,8934248	0,002
Ctx Esq Parietal Inferior	-0,016638	0,8461827	0,179573	0,7201652	0,039
Ctx Esq Temporal Inferior	0,672967	0,6482019	0,894637	0,6796223	0,039
Ctx Esq Cíngulo Posterior	-0,339971	0,7214823	0,001142	0,8820623	0,0369
SB Dir Sulco Temporal Superior	-0,587295	0,5994501	0,08991	0,6635009	0,009
SB Dir Parietal Inferior	-0,40499	0,663533	0,180518	0,6267831	0,009
SB Dir Temporal Médio	-0,22331	0,6224055	0,11731	0,6518379	0,039

Tabela 10 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Nomeação por Confrontação. Diferença entre as médias do valor de score padronizado Z nas estruturas dos grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: hemisfério cerebral esquerdo. Dir: Hemisfério cerebral direito.

	Estrutura		Média		
Estrutura	Média	Desvio Pad.	Média	Desvio Pad.	p
Ctx Dir Istmo Cíngulo	-0,887476	0,9355112	-0,175375	1,3002358	0,039
Ctx Esq Pré-Central	-0,069671	0,9022162	0,118083	0,7740638	0,039
Ctx Dir Supramarginal	-1,169724	0,8453909	-0,696678	0,9956704	0,045
SB Esq Temporal Inferior	1,080014	0,6898973	0,686668	0,7825647	0,005
SB Dir Supramarginal	-0,673395	0,6993669	-0,2091	0,8417128	0,039

Tabela 11 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Nomeação Responsiva a Leitura. Diferença estatisticamente significativa entre as médias do valor Z score das estruturas entre os grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: hemisfério cerebral esquerdo. Dir: Hemisfério cerebral direito.

	Controle		Paciente		
Estrutura	Média	Desvio Pad.	Média	Desvio Pad.	p
Accumbens Esq	-,245095	,6504482	,103755	,6539263	0,039
Amígdala Dir	-,308981	,6908994	,033458	,6359586	0,039
CC Médio Anterior	-,268505	,6334550	,144030	,6922119	0,039
Ctx Esq Temporal Superior	-,664162	,4760257	-,376553	,6026971	0,039
Ctx Dir Sulco Temporal Superior	-1,316605	,7685951	-,865382	1,0191158	0,039
Ctx Dir Pós-central	-,271610	,5819816	,007045	,6352309	0,039
SB Esq Orbitofrontal Medial	-,518457	,4482156	-,205278	,6220732	0,039
SB Dir Sulco Temporal Superior	-,605395	,5355657	-,326820	,5662531	0,039
SB Dir Parietal Inferior	-,240805	,4980051	-,003443	,4855423	0,039
SB Dir Frontal Superior	-,117310	,3558556	,015050	,4529868	0,039
SB Dir Parietal Superior	,637757	,6934703	,550405	,7309217	0,039

Tabela 12 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Processamento Perceptual. Diferença estatisticamente significativa entre as médias do valor Z score das estruturas entre os grupos controle e paciente. CC: Corpo Caloso. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: hemisfério cerebral esquerdo. Dir: Hemisfério cerebral direito.

Estrutura	Controle		Paciente		p
	Média	Desvio Pad.	Média	Desvio Pad.	
Quiasma Óptico	0,114514	0,7993849	-0,18959	0,810478	0,025
Ctx Esq Entorrinal	0,082686	0,5564594	0,15212	0,5517105	0,039
Ctx Esq Temporal Superior	-0,139281	0,5523942	0,181663	0,5501961	0,039
Ctx Dir Parietal Inferior	-0,426671	0,6776778	-0,085323	0,6222501	0,039
Ctx Dir Supramarginal	-0,678195	0,7364418	-0,352053	0,6701125	0,039
SB Esq Occipital lateral	0,079752	0,7161059	0,490643	0,5555878	0,013
SB Esq Supramarginal	-0,070471	0,3758413	0,210933	0,5396893	0,009
SB Dir Paracentral	-0,128	0,3271054	-0,034677	0,4896159	0,039
SB Dir Pólo Temporal	-0,285952	0,8191137	-0,049	0,5462515	0,039

Tabela 13 - Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Processamento Semântico.

Diferença estatisticamente significativa entre as médias do valor Z score das estruturas entre os grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: hemisfério cerebral esquerdo. Dir: Hemisfério cerebral direito.

ANEXO V - Resultado da análise da RMF

Figura 38 – Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Decisão Semântica. Diferença entre as médias do valor de score padronizado Z nas estruturas dos grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: Esquerdo. Dir: Direito. Trans: Transverso.

Figura 39 – Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Geração de Palavras. Diferença entre as médias do valor de score padronizado Z nas estruturas dos grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: Esquerdo. Dir: Direito.

Figura 40 – Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Nomeação por Confrontação. Diferença entre as médias do valor de score padronizado Z nas estaturas dos grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: Esquerdo. Dir: Direito.

Figura 41 – Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Processamento Perceptual. Diferença entre as médias do valor de score padronizado Z nas estuturas dos grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: Esquerdo. Dir: Direito.

Figura 42 – Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Nomeação Responsiva a Leitura. Diferença entre as médias do valor de score padronizado Z nas estaturas dos grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: Esquerdo. Dir: Direito.

Figura 43 – Gráfico dos Resultados da Análise da RMF pela Metodologia Desenvolvida. Processamento Semântico. Diferença entre as médias do valor de score padronizado Z nas estruturas dos grupos controle e paciente. Ctx: Córtex. SB: Substância Branca. Esq: Esquerdo. Dir: Direito.

Figura 44 - Mapa estatístico Z score da diferença entre os mapas de contraste entre o paradigma decisão semântica e a tarefa controle dos grupos controle e paciente (maior ativação do grupo controle), com limiar para clusters com $Z > 2,3$ e limiar de significância do cluster de $P=0,05$. O mapa está superposto a uma imagem 3DT1 do modelo MNI. As áreas em vermelho indicam as regiões onde há maior diferença entre os grupos.

Figura 45 - Mapa estatístico Z score da diferença entre os mapas de contraste entre o paradigma nomeação por confrontação e a tarefa controle dos grupos controle e paciente (maior ativação do grupo paciente), com limiar para clusters com $Z > 2,3$ e limiar de significância do cluster de $P=0,05$. O mapa está superposto a uma imagem 3DT1 do modelo MNI. As áreas em vermelho indicam as regiões onde há maior diferença entre os grupos.

Figura 46 - Mapa estatístico Z score da diferença entre os mapas de contraste entre o paradigma processamento perceptual e a tarefa controle dos grupos controle e paciente (maior ativação do grupo paciente), com limiar para clusters com $Z > 2,3$ e limiar de significância do cluster de $P=0,05$. O mapa está superposto a uma imagem 3DT1 do modelo MNI. Às áreas em vermelho indicam as regiões onde há maior diferença entre os grupos.