## UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA A MEDICINA E BIOLOGIA

Em busca da região epileptogênica em pacientes com epilepsia do lobo temporal: métodos alternativos baseados em fMRI e EEG-fMRI

Bruno Fraccini Pastorello

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: Física Aplicada a Medicina e Biologia

Ribeirão Preto – SP 2011

## UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA A MEDICINA E BIOLOGIA

Em busca da região epileptogênica em pacientes com epilepsia do lobo temporal: métodos alternativos baseado em fMRI e EEG-fMRI

## Bruno Fraccini Pastorello

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da USP, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências, Área: Física Aplicada a Medicina e Biologia

Versão Corrigida

Orientador: Prof. Dr. Dráulio Barros de Araújo

Ribeirão Preto – SP

2011

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Pastorello, Bruno Fraccini.

Em busca da região epileptogênica em pacientes com epilepsia do lobo temporal: métodos alternativos baseados em fMRI e EEG-fMRI

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo, Área de Concentração: Ciências

Orientador: de Araújo, Dráulio Barros

1. fMRI, EEG-fMRI, hipercapnia, ritmo cerebral, alfa, teta, epilepsia, processamento de sinal

# DEDICATÓRIA

à minha família

e

amigos

### AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Dráulio Barros de Araujo, pela oportunidade de realizar esse trabalho, por acreditar na minha capacidade e pela amizade adquirida ao longo desses tempos.

Ao Doutor Tonicarlo Velasco, pelo suporte fornecido na seleção dos pacientes, discussões e andamento desse trabalho.

A todo pessoal do CIREP, Dr. Veriano, Dr. Bruno, Sandra, pela ajuda despendida sempre que necessária.

Ao Professor Antonio Carlos dos Santos e toda equipe da ressonância magnética, Rita, Luciana, Luciano, Elton, Cecilio, Natalia, Adriana, Célia, Helô, Biga, Kelley, pelo suporte na aquisição dos dados desse estudo

Ao Professor Carlos Ernesto Garrido, ao Professor Oswaldo Baffa Filho e o pessoal do laboratório InBrain, meus amigos Tiago, Fabi, Renata, Danilo, Felipe, Milena pelo apoio científico.

Gostaria de agradecer ao meu amigo, que tanto me ajudou no decorrer do trabalho principalmente na reta final, Marcio Sturzbecher Jr. Muito obrigado pelas conversas elucidantes e pela grande ajuda na discussão dos dados de EEG-fMRI e confecção da tese.

À minha amiga Kelley Cristina Mazzetto-Betti pela amizade, companherismo e pelo grande auxílio na discussão dos dados de hipercapnia.

A todo pessoal do Departamento de Física, Nilza, Sonia, Marcilio, Leo, Serginho, Aziani, Lori, Elcio, por todo apoio técnico e administrativo.

A meu amigo Victor Lugli pelas pertinentes sugestões e apoio. "Porque parceiro…missão dada é missão cumprida"

Aos meus amigos de São Paulo, Diego, tia Dê, Marilene, Thais, Socorro e Renata, aos meus amigos de Ribeirão Preto, Khallil, Deni, Marina, Vania, Marcelão, Araxa, Maiana, Tati, André, Tenysson, Raquel, a galera da Vak e meus amigos de Natal, Fernanda, Morgana, Adriene e Camila. Meus agradecimentos pelos incentivos e suporte emocional. Em especial, gostaria de agradecer à minha família, minha tia Sô, meu afilhado Biel, meu pai Giba, minha mãe Malu e minha querida irmã Sors. Obrigado por acreditar em mim quando eu não acreditei, obrigado pelo apoio incondicional. Amo muito vocês!

A CNPq e CAPES pelo suporte financeiro.

Por fim agradeço a Deus

#### RESUMO

Pastorello, BF. Título do trabalho: **Em busca da região epileptogênica em pacientes com epilepsia do lobo temporal: métodos alternativos baseados em fMRI e EEG-fMRI**. 2011. 195 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia e a mais resistente ao tratamento medicamentoso. Existem diversos tipos de drogas anti-epilépticas usadas no controle das crises. Entretanto, em alguns casos, esse tipo de tratamento não é eficaz e a cirurgia para remoção da zona epileptogênica (ZE) pode ser uma alternativa recomendada. A ZE é definida como aquela onde as crises são originadas. Trata-se de um conceito teórico e, atualmente, não existem técnicas capazes de delimitá-la precisamente. Na prática, exames de EEG, vídeo-EEG, MEG, SPECT, PET e diversas técnicas de MRI, em especial as funcionais, têm sido usados para mapear zonas relacionadas à ZE. Contudo, em alguns casos, os resultados permanecem não convergentes e a determinação da ZE inconclusiva. Desse modo, é evidente a importância do surgimento de novas metodologias para auxiliar a localização da ZE. Assim, pois, o objetivo deste trabalho foi desenvolver dois métodos para a avaliação da ZE, ambos baseados na imagem funcional por ressonância magnética. No primeiro, investigamos possíveis alterações da resposta hemodinâmica (HRF) quando da modulação da pressão parcial de CO<sub>2</sub>. Para tanto, fizemos um estudo sobre 22 pacientes com ELT e 10 voluntários assintomáticos modulando a pressão parcial de CO<sub>2</sub> sanguíneo cerebral por um protocolo de manobra de pausa respiratória e outro de inalação passiva de  $CO_2/ar$ . Os resultados mostram que o tempo de *onset* da HRF tende a ser maior e a amplitude da HRF tende a ser menor em áreas do lobo temporal de pacientes com ELT quando comparados com os dados de voluntários assintomáticos. Além disso, os resultados mostram mapas de *onset* individuais coincidentes com exames de SPECT ictal. O segundo estudo foi baseado em medidas de EEG-fMRI simultâneo. Neste, avaliamos a relação entres as potências dos ritmos cerebrais alfa e teta (EEG) e o contraste BOLD (fMRI) de 41 pacientes com ELT e 7 voluntários assintomáticos em estado de repouso. A análise da banda alfa mostrou correlações negativas nos lobos occipital, parietal e frontal tanto nos voluntários quanto nos pacientes com ELT. As correlações positivas nos voluntários foram dispersas e variáveis em ambos hemisférios cerebrais. Por outro lado, encontramos forte correlação positiva no tálamo e ínsula dos pacientes com ELT. Na análise da banda teta observamos correlações positivas bilaterais nos giros pré e pós central de voluntários. Ainda, foram observados clusters no cíngulo anterior, tálamo, ínsula, putamen, em regiões parietais superior, frontais e giros temporais. Também, utilizamos um cálculo de índice de lateralização (IL) no lobo temporal em confrontos entre pacientes com ELT à direita, pacientes com ELT à esquerda e voluntários assintomáticos. Verificamos que os ILs, utilizando os *clusters* obtidos nas análises em teta, foram coincidentes com o diagnóstico clínico prévio da localização da ZE em todas as análises dos grupos de pacientes com ELT à direita, e na maioria do grupo de pacientes com ELT à esquerda. De forma geral, verificamos que o método de hipercapnia se mostrou ferramenta interessante na localização da ZE comprovada pelos coincidentes achados pela avaliação de SPECT. Inferimos que o maior tempo de onset e menor amplitude da HRF observadas nos pacientes em relação a voluntários possam estar relacionados a um stress vascular devido à recorrência de crises. Já o método de ritmicidade alfa e teta proposto parece promissor para ser usado na determinação da lateralização da ZE em pacientes com ELT.

## Palavras-Chave: fMRI, EEG-fMRI, hipercapnia, ritmo cerebral, alfa, teta, epilepsia, processamento de sinal

### ABSTRACT

Pastorello, BF. Title: **Searching for epileptogenic region in patients with temporal lobe epilepsy: alternative methods based on fMRI and EEG-fMRI.** 2011. 195 f. Thesis (Doctoral). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common and resistant form of epilepsy to antiepileptic drug. There are several types of anti-epileptic drugs used in seizure control. However, in some cases drug treatment is not effective and surgery to remove the epileptogenic zone (EZ) is a recommended alternative. EZ is a theoretical concept and there are many techniques that have been applied to enclose it precisely. In practice, EEG, video-EEG, MEG, SPECT, PET and various MRI techniques, especially functional MRI (fMRI), have been used to map areas related to EZ. However, in some cases, the results remain non-convergent and the EZ, undefined. Therefore, the use of new methodologies to assist the location of EZ have been proposed. Herein, our goal was to develop two methods for assessing the EZ. The first one was designed to access changes in the hemodynamic response (HRF) of the EZ in response to hypercapnia. 22 patients with TLE and 10 normal volunteers were evaluated by modulating the partial pressure of  $CO_2$ during the acquisition of fMRI in a breathing holding and a passive inhalation CO<sub>2</sub>/air protocols. The results show increased onset times and decreased amplitude of the HRF in the temporal lobe of TLE patients compared with asymptomatic volunteers. Moreover, most patients had onset maps coincident with ictal SPECT localizations. The second proposed study was based on simultaneous EEG-fMRI acquisitions. The relationship between powers of alpha and theta bands (EEG) and BOLD contrast (fMRI) was investigated in 41 TLE patients and 7 healthy controls. Alpha band results show a consistent negative correlation in the occipital, parietal and frontal lobes both in controls and TLE patients. In addition, controls show disperse positive correlations in both hemispheres. On the other hand, TLE patients presented strong positive correlations in the thalamus and insula. Theta band analysis, in controls, primarily show positive correlations in bilateral pre-and post-central gyri. In patients, robust positive correlations were observed in the anterior cingulate gyrus, thalamus, insula, putamen, superior parietal, frontal and temporal gyri. Moreover, the lateralization index (LI) indicates a coincidence between the side of the EZ evaluated by clinical diagnosis and clusters detected in the theta band. In conclusion, the hipercapnia study showed to be an interesting tool in locating EZ and the results are similar to SPECT findings. The longer onset and lower amplitude of the HRF observed in patients may be related to a vascular stress due to the recurrence of seizures. Furthermore, alpha and theta rhythms may be a promising tool to be used in determining the lateralization of EZ in patients with TLE.

# Word-Keys: fMRI, EEG-fMRI, hypercapnia, brain rhythm, alpha, theta, epilepsy, signal processing

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema da eletrografia do EEG. (A) Comparativo entre uma atividade de base normal e um paroxismo epileptiforme. (B) Paroxismos epileptiformes interictais. (C) Paroxismo epileptiformes ictais. (Figura retirada e modificada de Fernandes, Exame de SPECT interictal (A) e ictal (B). As setas brancas indicam uma Figura 2. hipoperfusão (A) e uma hiperperfusão (B) no cortex frontal mesial direito (figura retirada de Radhakrishnan *et al.*, 2008)......15 Esquema ilustrando a aquisição de imagens utilizando uma sequencia EPI. Da Figura 3. esquerda pra direita, a primeira ilustração mostra o posicionamento de 16 fatias ao longo do cérebro. Em seguida a representação dessas mesmas 16 fatias em imagem do tipo mosaico. Logo à direita, ilustramos a aquisição de uma fatia (que nada mais é que uma representação matricial de uma imagem composta de voxels (do inglês, volume element)) ao longo do tempo. E por fim, um gráfico da intensidade de um pixel ao longo do tempo que é proporcional a HRF e conseqüentemente a evolução temporal do contraste BOLD (figura retirada de Representações dos desenhos experimentais evento-relacionado (A) e bloco (B). Figura 4. Na representação A, do desenho experimental evento-relacionado, pode-se perceber os períodos de atividade (retângulos pretos) curtos seguidos por períodos longos de repouso (retângulos cinza), e embaixo o formato da resposta hemodinâmica. Na representação B, do desenho experimental em bloco, pode-se perceber que os períodos de atividade (retângulos pretos) e períodos de repouso (retângulos cinzas) são iguais, o que leva a uma saturação da intensidade da Figura 5. Esquema de aquisição de imagens EPI. Nesse exemplo é mostrado o posicionamento na aquisição de 16 fatias. Em seguida são mostradas as 16 fatias lado a lado em uma imagem do tipo mosaico. Todas as 16 fatias são adquiridas 200 vezes ao longo do tempo. A fatia 8 é destacada para ilustrar que cada fatia é composta de 64 X 64 voxels e que cada voxel apresenta uma evolução temporal de brilho devido as variações do sinal de ressonância magnética, por causa do efeito Figura 6. Modelagem do GLM. No exemplo, a evolução temporal de um dado voxel Y é explicada por 7 funções preditoras xp (1 relacionada com a tarefa do paradigma e 6 com o movimento da cabeca do sujeito no decorrer do exame). O termo do resíduo  $\varepsilon$  contém a evolução temporal que não pode ser explicada pelas funções preditoras. Os retângulos verdes, indicam períodos em que o sujeito foi submetido a atividade do paradigma de estímulo e os retângulos cinza indicam os períodos de Figura 7. Distribuições de probabilidade para o ruído e para o sinal. A distribuição de ruído pode ser estimada enquanto a distribuição do sinal não pode ser estimada e está ilustrada na figura somente para explicar o teste de hipóteses. Definido um valor crítico de t (t \*), todos voxels que tem seu valores t acima de t \* são considerados sinal, mesmo que isso acarrete em cometer erro do tipo I (região amarela) e erro do tipo II (região hachurada com diagonais descendentes). (Figura retirada e Figura 8. Figura 9. Esquema ilustrando o mapeamento dos 8 pontos anatômicos que definem o espaço Talairach e um esquema que ilustra o papel da normalização espacial, que é

	tranaformar cérebros de diferentes tamanhos em um cérebro padrão passível de comparações entre sujeitos (Figura retirada e modificada Chaim, 2009)
Figura 10.	Ilustração da disposição dos eletrodos no sistema 10-20. (A) Representa uma visão sagital da disposição dos eletrodos no escalpo. (B) Visão axial do sistema 10-20. As letras maiúscula F, P, C, T e O, significam frontal, parietal, central, temporal e occipital, respectivamente. Os números impares indicam eletrodos posicionados do lado esquerdo do escalpo, enquanto que o os números pares indicam o lado direito, a letra minúscula 'z', indica eletrodos posicionados na linha média sagital (figura retirada de Malmivuo & Plonsey, 1995)
Figura 11.	<ul> <li>(a) Segmento de um traçado de EEG durante as aquisições de imagens EPI. Pode- se perceber os artefatos de gradientes referentes à 5 aquisições de volumes EPI (b)</li> <li>O mesmo segmento após remoção dos artefatos de gradiente com o método de AAS. As setas indicam os artefatos de pulso cardíaco presente na maioria dos canais. O ultimo canal do traçado representa o eletrodo do eletrocardiograma. (c)</li> <li>Mesmo segmento livre de artefatos cardiobalístico e de gradiente (figura retirada de Sturzbecher,2011)</li></ul>
Figura 12.	Representação do VOI contendo a substância cinzenta nos três cortes anatômicos e a resposta média hemodinâmica dos voxels contidos nesse VOI. O primeiro, segundo e quarto quadrante representam os três cortes anatômicos com o VOI cortical global. O terceiro quadrante representa a resposta hemodinâmica global média dos voxels contidos nesse VOI
Figura 13.	Ajuste trapezoidal (em vermelho) de uma evolução temporal média. O modelo inclui a linha de base até o início da resposta, um platô, e um retorno à linha de base. Quatro variáveis são fornecidas: tempo até o início da resposta ( <i>onset</i> ), tempo ao pico, amplitude e largura à meia altura (duração)
Figura 14.	O primeiro, segundo e quarto quadrante ilustram a máscara cortical nos três cortes anatômicos, enquanto o terceiro quadrante ilustra o resultado da segmentação do córtex, base para a construção da máscara cortical
Figura 15.	Mapa dos tempos de <i>onset</i> ilustrados nos três cortes anatômicos. A escala de cores ao lado do corte coronal indica os valores temporais de <i>onset</i> para cada voxel da mascara cortical, quanto mais amarelo o voxel maior é o <i>onset</i> , ou seja, mais a resposta hemodinâmica demora para acontecer em relação ao protocolo de pausa respiratória
Figura 16.	Representação das respostas hemodinâmicas globais médias dos pacientes JGS e APR. No gráfico superior, do paciente JGS, a reposta hemodinâmica não foi modulada pelo protocolo de estímulo de pausas respiratórias, enquanto o gráfico inferior, do paciente APR, a reposta hemodinâmica aumenta de amplitude depois dos instantes de pausa respiratória (retângulos em verde)
Figura 17.	VOI direito e esquerdo da área de Brodmann 6 do paciente DM. As curvas em verde representam a reposta hemodinâmica média do VOI e as curvas em vermelho, os respectivos ajustes trapezoidais. No canto inferior esquerdo, estão listados os valores de <i>onset</i> , tempo ao pico e duração em segundos, e de amplitude em psc ( do inglês, <i>percent signal change</i> ). Ainda no canto inferior esquerdo, estão listados os p-valores obidos com o teste t comparando o VOI direito e esquerdo
Figura 18.	Mapa de tempo de <i>onset</i> do paciente <i>APR</i> . Região do giro temporal superior direito, área de Brodmann 42 com perfusão cerebral alterada. SPECT ictal do paciente <i>APR</i> . As imagens mostram cortes coronais e uma visão frontal. A seta branca da imagem 72 indica uma hiperperfusão temporal direita67
Figura 19.	Mapa de tempo de <i>onset</i> do paciente <i>HFC</i> . Região do giro temporal médio esquerdo, área de Brodmann 22 com perfusão cerebral alterada. SPECT ictal do paciente <i>HFC</i> . As imagens mostram cortes transversal, sagital e coronal,

	respectivamente. Sendo uma visão frontal do corte coronal, podemos perceber que a região esquerda é mais hiperperfundida que a região direita
Figura 20.	Mapa de tempo de <i>onset</i> do paciente <i>VASR</i> . Região do giro hipocampal, com perfusão cerebral alterada. SPECT ictal do paciente <i>VASR</i> . As imagens mostram cortes transversais. Na primeira linha podemos perceber dois pontos brilhantes, um em cada lobo temporal, indicando um aumento perfusional bi-lateral
Figura 21.	(a) Foto do dispositivo de válvulas desenvolvido no DF-FFCLRP-USP. (b) Foto do capnógrafo Veris utilizado. (c) Foto do Monitor móvel do capnógrafo, que ficava na sala de controle (Figura modificada da dissertação de mestrado de Kelley Mazzeto Betti)
Figura 22.	(A) Esquema do aparato experimental utilizado no experimento. As linhas azuis e vermelha representam mangueiras de borracha, por onde passavam ar e/ou $CO_2$ . A linha verde representa uma fibra óptica que fez a comunicação entre o capnógrafo (dentro da sala blindada da ressonância magnética) com o monitor móvel (situado na sala de controle da ressonância magnética). (B) Esquema da entrada e saída do ar pelo cateter. Pela narina esquerda do sujeito entra a mistura ar ambiente e $CO_2$ e o ar analisado pelo capnógrafo sai da narina direita do sujeito
Figura 23.	Protocolo de estímulo por $CO_2$ . Os períodos em cinza representam os intervalos de inalação de ar ambiente, enquanto os períodos em verde representam os intervalos de inalação da mistura $CO_2$ e ar ambiente. A curva em branco representa a resposta hemodinâmica de um sujeito durante a aquisição das imagens
Figura 24.	<ul> <li>(A) Imagem de um sujeito no espaço Talairach. (B) Mesma imagem durante a segmentação. (C) Imagem renderizada da fronteira entre substância branca e cinzenta, representativa do hemisfério cerebral esquerdo</li></ul>
Figura 25.	Procedimento de alinhamento cortical e definição dos VOIs. (a) Superfície renderizada do hemisfério esquerdo de um sujeito contendo a fronteira entre matéria branca e cinzenta em coordenadas cartesianas. (b) Mapa de curvatura calculado a partir da figura "a". (c) Transformação da figura "b" pra uma superfície esférica (coordenadas esféricas). (d) Alinhamento entre a superfície esférica do sujeito alvo e do sujeito da figura "c". (e) As coordenadas parametrizadas da região de interesse do sujeito alvo sobrepostas na superfície do sujeito da figura "a", a região em questão é o lobo temporal esquerdo. (f) Criação do VOI (em verde) a partira da figura "e"
Figura 26.	Resposta fMRI média do VOI temporal esquerdo (em verde) e seu respectivo ajuste trapezoidal em função do tempo. As duas linhas paralelas (sobre os instantes 0 e 4) indicam o período de inalação da mistura ar ambiente e CO <sub>2</sub> , enquanto as demais linhas indicam os 4 parâmetros da resposta hemodinâmica: <i>onset</i> , tempo ao pico, duração(FWHM) e amplitude. A linha tracejada indica a linha de base
Figura 27.	Teste-t entre voluntários e pacientes com relação ao tempo de <i>onset</i> da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de <i>onset</i> em segundos. O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo ( $p < 0.05$ )
Figura 28.	Teste-t entre voluntários e pacientes com relação ao tempo ao pico da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de tempo ao pico em segundos. Nessa comparação não houve VOI com diferenças estatisticamente significativas (p < 0,05)

- Figura 30. Teste-t entre voluntários e pacientes com relação à amplitude da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de amplitude em unidade percentuais em relação à linha de base, psc (do inglês, *percent signal change*). O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>

- Figura 47. Análise da banda alfa do confronto entre pacientes com ELT à direita e pacientes com ELT à esquerda. Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a analise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à direita foram maiores que os pacientes com ELT à esquerda. As cores frias indicam o contrário, pacientes com ELT à esquerda maiores que os pacientes com ELT à direita. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.
- Figura 48. Análise do ritmo alfa do confronto entre pacientes com ELT à direita e voluntários. Os clusters de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à direita foram maiores que os voluntários. As cores frias indicam o contrário, voluntários maiores que os pacientes com ELT à direita. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR=0,005.

Figura 52. Análise do ritmo teta somente com voluntários, utilizando informações dos eletrodos direitos (T8 Tp10 P8). As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005. .....112 Figura 53. Análise do ritmo teta somente com pacientes com ELT à direita, utilizando informações dos eletrodos esquerdos (T7 Tp9 P7). As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005. ..... 113 Figura 54. Análise do ritmo teta somente com pacientes com ELT à direita, utilizando informações dos eletrodos direitos (T8 Tp10 P8). As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005. ..... 113 Figura 55. Análise do ritmo teta somente com pacientes com ELT à esquerda, utilizando informações dos eletrodos esquerdos (T7 Tp9 P7). As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005. ......116 Figura 56. Análise do ritmo teta somente com pacientes com ELT à esquerda, utilizando informações dos eletrodos direito (T8 Tp10 P8). As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005. ..... 116 Figura 57. Análise do ritmo teta do confronto entre pacientes com ELT à direita e pacientes com ELT à esquerda, utilizando informações obtidas com os eletrodos esquerdos (T7 Tp9 P7). Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à direita foram maiores que os pacientes com ELT à esquerda. As cores frias indicam o contrário, pacientes com ELT à esquerda maiores que os pacientes com ELT à direita. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi Figura 58. Análise do ritmo teta do confronto entre pacientes com ELT à direita e pacientes com ELT à esquerda, utilizando informações obtidas com os eletrodos direito (T8 Tp10 P8). Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à direita foram maiores que os pacientes com ELT à esquerda. As cores frias indicam o contrário, pacientes com ELT à esquerda maiores que os pacientes com ELT à direita. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e

medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi

- Figura 60. Análise do ritmo teta do confronto entre pacientes com ELT à direita e voluntários, utilizando informações obtidas com os eletrodos direitos (T8 Tp10 P8). Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à direita foram maiores que os voluntários. As cores frias indicam o contrário, voluntários maiores que os pacientes com ELT à direita. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.

- Figura 31. Teste-t entre 7 voluntários e 3 pacientes com ELT à direita em relação ao tempo de onset da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de onset em segundos. O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>

- Figura 35. Teste-t entre 7 voluntários e 3 pacientes com ELT à direita em relação à duração da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de duração em segundos. O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>
- Figura 36. Teste-t entre 7 voluntários e 4 pacientes com ELT à esquerda em relação à duração da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de duração em segundos. O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>
- Figura 37. Teste-t entre 7 voluntários e 3 pacientes com ELT à direita com relação à amplitude da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de amplitude em unidade percentuais em relação à linha de base, psc (do inglês, *percent signal change*). O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>
- Figura 38. Teste-t entre 7 voluntários e 4 pacientes com ELT à esquerda com relação à amplitude da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de amplitude em unidade percentuais em relação à linha de base, psc (do inglês, *percent signal* change). O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Decisões possíveis do teste de hipóteses	32
Tabela 3.	Laudo clínico dos exames de <i>SPECT</i> ictal dos pacientes analisados para comparação com os achados de fMRI	66
Tabela 4.	Localização central de <i>clusters</i> pertencentes ao lombo temporal ou límbico dos pacientes analisados e o diagnóstico baseado em exames clínicos e neurofisiológicos prévios	66
Tabela 6.	p-valores de <i>onset</i> e amplitude das áreas cerebrais analisadas na comparação entre pacientes e voluntários. As áreas com diferenças estatisticamente significativas estão apresentadas com asterisco ao lado do p-valor	77
Tabela 7.	Resumo das áreas cerebrais e parâmetros da resposta hemodinâmica que tiveram diferenças estatisticamente significativas (p < 0,05), resultantes do teste t, no confronto entre pacientes com ELT à direita versus controle e no confronto entre pacientes com ELT à esquerda versus controle.	78
Tabela 9.	<i>Clusters</i> de regiões do lobo temporal em que o ajuste do <i>GLM</i> foi maior nos pacientes com ELT à direita quando comparados com os pacientes com ELT à esquerda, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL)	.105
Tabela 10.	<i>Clusters</i> de regiões do lobo temporal em que o ajuste do <i>GLM</i> foi maior nos pacientes com ELT à esquerda quando comparados com os pacientes com ELT à direita, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL)	.105
Tabela 11.	<i>Clusters</i> de regiões do lobo temporal em que o ajuste do <i>GLM</i> foi maior nos pacientes com ELT à direita quando comparados com os voluntários, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL)	.107
Tabela 12.	<i>Clusters</i> de regiões do lobo temporal em que o ajuste do <i>GLM</i> foi maior nos voluntários quando comparados com os pacientes com ELT à direita, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL)	.107
Tabela 13.	<i>Clusters</i> de regiões do lobo temporal em que o ajuste do <i>GLM</i> foi maior nos pacientes com ELT à esquerda quando comparados com os voluntários, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL)	.108
Tabela 14.	<i>Clusters</i> de regiões do lobo temporal em que o ajuste do <i>GLM</i> foi maior nos voluntários quando comparados com os pacientes com ELT à esquerda, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL)	.109
Tabela 15.	<i>Clusters</i> significativos de regiões do lobo temporal em analise de grupo individual dos pacientes com ELT à direita, utilizando potências da banda teta obtidas pelos eletrodos temporais esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direito T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL).	.114
Tabela 16.	<i>Clusters</i> significativos de regiões temporais em análise de grupo individual dos pacientes com ELT à esquerda, utilizando potências da banda teta obtidas pelos eletrodos temporais esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direito T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL)	.116

Tabela 17.	<i>Clusters</i> significativos de regiões do lobo temporal em análise em que os pacientes ELT à direita tiveram maiores valores de ajustes que pacientes com ELT à esquerda, utilizando potências da banda teta obtidas pelos eletrodos esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direito T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL)	119
Tabela 18.	<i>Clusters</i> significativos de regiões do lobo temporal em análise em que os pacientes com ELT à esquerda tiveram maiores valores de ajustes que pacientes com ELT à direita, utilizando potências da banda teta obtidas pelos eletrodos esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direitos T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL)	120
Tabela 19.	<i>Clusters</i> significativos de regiões do lobo temporal em análise em que os pacientes com ELT à direita tiveram maiores valores de ajustes que voluntários, utilizando potências da banda teta obtidas pelos eletrodos esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direito T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL)	123
Tabela 20.	<i>Clusters</i> significativos de regiões do lobo temporal em análise em que os voluntários tiveram maiores valores de ajustes que pacientes com ELT à direita, utilizando potências da banda teta obtidas pelos eletrodos esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direitos T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL).	123
Tabela 21.	<i>Clusters</i> significativos de regiões do lobo temporal em análise em que os pacientes com ELT à esquerda tiveram maiores valores de ajustes que voluntários, utilizando potências da banda teta obtidas pelos eletrodos temporais esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direito T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL)	125
Tabela 22.	<i>Clusters</i> significativos de regiões do lobo termporal em análise em que os voluntários tiveram maiores valores de ajustes que pacientes com ELT à esquerda, utilizando potências da banda teta obtidas pelos eletrodos esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direito T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL).	126
Tabela 2.	Dados dos pacientes selecionados para o estudo de pausa respiratória. A tabela contém o sexo e a idade do paciente, freqüência das crises, os laudos do <i>EEG</i> ictal e interictal, conclusão do vídeo <i>EEG</i> , as drogas anti-epiléticas usadas, o laudo da imagem por ressonância magnética estrutural e localização das origens das crises epilépticas.	155
Tabela 5.	Dados dos pacientes selecionados para o estudo de inalação de $CO_2/ar$ . A tabela contém o sexo e a idade do paciente, freqüência das crises, os laudos do <i>EEG</i> ictal e interictal, conclusão do vídeo <i>EEG</i> , as drogas anti-epiléticas usadas, o laudo da imagem por ressonância magnética estrutural e localização das origens das crises epilépticas.	157
Tabela 8.	Dados dos pacientes selecionados para o estudo de ritmos cerebrais alfa e teta utilizando <i>EEG-fMRI</i> . A tabela contém o sexo e a idade do paciente, freqüência das crises, os laudos do <i>EEG</i> ictal e interictal, conclusão do vídeo <i>EEG</i> , as drogas anti-epiléticas usadas, o laudo da imagem por ressonância magnética estrutural e localização das origens das crises epilépticas.	159
Tabela 23.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo alfa somente com voluntários. São listadas somente estruturas que obtiveram correlações negativas entre a potência do ritmo alfa e o BOLD.	170
Tabela 24.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo alfa somente com pacientes. São listadas somente estruturas que obtiveram correlações negativas entre a potência do ritmo alfa e o <i>BOLD</i>	170
Tabela 25.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo alfa, referente à análise pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, em que os pacientes com ELT à direita tiveram maiores valores de ajuste de beta ( <i>GLM</i> ) que os pacientes com ELT à esquerda.	172

Tabela 26.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo alfa, referente à análise pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, em que os pacientes com ELT à esquerda tiveram maiores valores de ajuste de beta ( <i>GLM</i> ) que os pacientes com ELT à direita	173
Tabela 27.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo alfa, referente à análise pacientes com ELT à direita versus voluntários, em que os pacientes com ELT à direita tiveram maiores valores de ajuste de beta ( <i>GLM</i> ) que os voluntários.	174
Tabela 28.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo alfa, referente à análise pacientes com ELT à direita versus voluntários, em que os voluntários tiveram maiores valores de ajuste de beta ( <i>GLM</i> ) que os pacientes com ELT à direita.	174
Tabela 29.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo alfa, referente à análise pacientes com ELT à esquerda versus voluntários, em que os pacientes com ELT à esquerda tiveram maiores valores de ajuste de beta ( <i>GLM</i> ) que os voluntários.	176
Tabela 30.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo alfa, referente à análise pacientes com ELT à esquerda versus voluntários, em que os voluntários tiveram maiores valores de ajuste de beta ( <i>GLM</i> ) que os pacientes com ELT à esquerda.	176
Tabela 31.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise do grupo de voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdo (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas entre a potência teta e o BOLD.	177
Tabela 32.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise do grupo de voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos direito (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas entre a potência teta e o <i>BOLD</i> .	178
Tabela 33.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise do grupo pacientes com ELT à direita, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdo (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas entre a potência teta e o <i>BOLD</i>	178
Tabela 34.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise do grupo pacientes com ELT à direita, utilizando as potências tetas dos eletrodos direito (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas entre a potência teta e o <i>BOLD</i>	180
Tabela 35.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise do grupo pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdo (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas entre a potência teta e o <i>BOLD</i>	182
Tabela 36.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise do grupo pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos eletrodos direitos (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas entre a potência teta e o <i>BOLD</i>	183
Tabela 37.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas em que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à direita foram maiores que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à esquerda.	185

Tabela 38.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas em que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à direita.	185
Tabela 39.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos eletrodos direitos (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas em que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à direita foram maiores que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à esquerda.	186
Tabela 40.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos eletrodos direitos (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas em que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à direita.	187
Tabela 41.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9e P7). Somente estruturas em que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à direita foram maiores que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos voluntários.	187
Tabela 42.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas em que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos voluntários foram maiores que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à direita.	188
Tabela 43.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos direito (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas em que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à direita foram maiores que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos voluntários.	189
Tabela 44.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos direito (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas em que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos voluntários foram maiores que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à direita.	189
Tabela 45.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à esquerda versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9e P7). Somente estruturas em que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos voluntários.	190
Tabela 46.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à esquerda versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9e P7). Somente estruturas em que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos voluntários foram maiores que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à esquerda.	191
Tabela 47.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de <i>GLM</i> do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à esquerda versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos direitos (T8, Tp10 e P8).	

Somente estruturas em que os ajustes de beta ( <i>GLM</i> ) dos pacientes com ELT à	
esquerda foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos voluntários	192

## LISTA DE ABREVIATURAS

ATP	Adenosina Trifosfato
AAS	Average Artifact Subtraction, subtração do artefato médio
ASL	Arterial Spin Labeling
BH	Breath Holding, pausa respiratória
BLM	BOLD Latency Mapping
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CBV	Cerebral Blood Volume, volume sanguíneo cerebral
CBF	Cerebral Blood Flow, fluxo sanguíneo cerebral
CIREP	Centro de Cirurgia de Epilepsia de Ribeirão Preto
CSF	Cerebral Spinal Fluid, fluido cerebro espinal
D	Direito
DMN	Default Mode Network, rede de modo padrão
DSC	Dynamic Susceptibility Contrast
DTI	Diffusion Tensor Imaging
DWI	Diffusion Weighted Imaging
Е	Esquerdo
ECoG	Electrocorticography, eletrocorticografia
EEG	Eletroencefalografia
EKG	Eletrocardiograma
ЕМТ	Esclerose Mesial Temporal
ELT	Epilepsia do Lobo Temporal
EPI	Echo planar imaging, imagem ecoplanar
EPSP	Excitatory Post-Synaptic Potential
ER	Event-related, relacionado a eventos
FA	Flip angle – ângulo de inclinação
FDR	False Discovery Rate
FFX	Fixed-Effects Analysis

fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging
FOV	Field of view, campo de visão
FWHM	Full Width at Half Maximum, largura a meia altura
GLM	General linear model, modelo linear geral
HRF	Hemodynamic response funcion, função resposta hemodinâmica
IED	Interictal epileptic discharge, descarga epiléptica interictal
ICA	Independent component analysis, análise de componentes independentes
IL	Índice de lateralização
IPSP	Inhibitory Post-Synaptic Potential
ILAE	<i>International League Against Epilepsy,</i> Comissão de Classificação e Terminologia da Liga Internacional Contra Epilepsia
LCR	Líquido CefaloRraquidiano
LFP	Local Field Potential, potencial de campo local
LTD	Lobo Temporal Direito
LTE	Lobo Temporal Esquerdo
MAV	Malformação ArterioVenosa
MCD	Malformação de Desenvolvimento Cortical
MEG	Magnetoencefalografia
MNI	Montreal National Institute
MRI	Magnetic Resonance Imaging, imagem por ressonância magnética
MUA	Multi Unit Activity
NAA	N-Acetil Aspartato
PET	Positron Emission Tomography
PWI	Perfusion Weighted Imaging
QRS	pontos nodais da onda do batimento cardíaco
REM	Rapid Eyes Movement
RF	Rádio frequência
RFX	Random Effects Analysis
RM	Ressonância magnética

SPGR	Spoiled Gradient Recall Echo
SNR	Signal to noise ratio, razão sinal ruído
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
T1	tempo de relaxação longitudinal
TR	tempo de repetição
TTL	Transistor-Transistor Logic
VOI	<i>Volume of Interest,</i> volume de interesse
Voxel	<i>volume element</i> – elemento volumétrico – unidade espacial tridimensinoal, onde o sinal de RM foi medido
ZE	Zona Epileptogênica
ZI	Zona Irritativa
ZII	Zona de Início Ictal
ZS	Zona Sintomatogênica

# SUMÁRIO

<u>CONSIDERAÇÕES INICIAIS</u>	1
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	4
	5
1. DEFINECTION $1$ DEFINICATES E CLASSIFICACÃO DAS COISES EDITÉOTICAS E EDITEOSIAS	5
1.1. DEFINIÇÕES E CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EFILEF FICAS E EFILEF SIAS 1.2. $\Delta v_{ALLACÃO} C_L (NICA DAS CRISES$	5
1.2. AVALIAÇÃO CLIMICA DAS CRISES	7
1.2.1. Milannese 1.2.2. Vídeo e Eletroencefalografia (EEG)	י א
1.2.2. Video e Electoeneeralograna (EEG) 1.3. Avattacão Pré-cirtírcica	10
131 Magnetoencefalografia	10
132 Anlicação de testes neuronsicológicos	12
1.3.3. Avaliação de Neuroimagens: RM. <i>PET</i> e SPECT	13
1.3.4. Implantação de eletrodos intracranianos	15
2. FMRI	16
2.1. LIM POLICO DE HISTÓRIA	16
2.2. FMRIE BOLD	18
2.3. PRÉ-PROCESSAMENTO DAS IMAGENS EPI	21
2 3 1 Controle de Qualidade	21
2.3.2. Correção temporal entre fatias	21
2.3.3. Correção de movimento	22
2.3.4. Filtros	22
2.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA DA FMRI	24
2.4.1. GLM (General Linear Model)	25
2.4.2. Inferência, teste de hipóteses e nível de significância	29
2.5. MODELO DA RESPOSTA HEMODINÂMICA	33
2.6. CORREÇÃO PARA TESTES MÚLTIPLOS	34
2.7. APRESENTAÇÃO DOS MAPAS ESTATÍSTICOS E CO-REGISTRO ENTRE IMAGENS	36
2.8. ANÁLISE ENTRE SUIEITOS: NORMALIZAÇÃO ESPACIAL E ANÁLISE ESTATÍSTICA DE GRUPOS	37
2.8.1. Normalização espacial	37
2.8.2. Análise estatística de grupo	38
2.9. APLICACÕES DA FMRI	40
3. <i>FMRI</i> E HIPERCAPNIA	40
4. FMRI E EEG	43
4.1. EEG	43
4.2. EEG-FMRI	45
4.3. Considerações práticas da aquisição simultânea de EEG- <i>FMRI</i>	47
4.4. ESTUDOS DE RITMICIDADE USANDO EEG- <i>FMRI</i>	51
OBJETIVOS	55
5 ORIFTIVO PRINCIPAL	56
5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS (ESTUDO 1)	56
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS (ESTUDO 2)	57
ESTUDO 1: HIPERCAPNIA	58
	<u> </u>
ο. Τ ΚΟΤΟCOLO DE LAUSA RESFIRATORIA 6.1 ΜΑΤΕΡΙΑΙ Ε ΜΈΤΩDOS	59
6.1.1 Particinantes	59
6.1.2 Critários de Inclução e Exclução	59
6.1.2. Griterios de mediado e Exclusão 6.1.3 Aquisição das imagens e protocolo de pausa respiratória	59
6.1.4. Análise dos Dados	60

6.1.4.1. Pré-Processamento:	60
6.2. Resultados	64
6.2.1. Exclusão de pacientes	64
6.2.2. Análise de regiões inter-hemisféricas	65
6.2.3. Análise dos mapas de <i>onset</i> cortical global	65
7. PROTOCOLO DE INALAÇÃO PASSIVA DA MISTURA CO <sub>2</sub> /AR	68
7.1. MATERIAL E MÉTODOS	68
7.1.1. Sujeitos	68
7.1.2. Aquisição das Imagens	68
7.1.3. Modulação por $CO_2$	69
7.1.4. Analise dos Dados	/1
7.1.4.1. Pre-Processamento	/1
7.1.4.2. CO-registro, Segmentação, Ammamento Corticar e Dennição dos vois	/1
7.1.4.3. BOLD Latency Mapping e teste-t	/3
7.2. RESULIADUS	74
7.2.1. EXClusion des VOIs	74
	74
<b>Ο. ΠΙΣΕUSSAU</b> 9.1 - Πισεμες δα μετοροι όσις μιο προτοςοι ο σε Πλικα Πεςρισμτάρια	/ <b>0</b> 70
<b>0.1.</b> DISCUSSÃO METODOLOGICA DO PROTOCOLO DE FAUSA RESPIRATORIA <b>0.2.</b> DISCUSSÃO METODOLÓGICA DO PROTOCOLO DE INALAÇÃO DA MISTURA CO- $/$ AD	/0 02
<b>0.2.</b> DISCUSSAU METUDULUGILA DU PROTUCULU DE INALAÇÃO DA MISTURA CU <sub>2</sub> /AR	02
0.3. ALTERAÇÕES HEMODINAMICAS NO <i>UNSET</i> E AMPLITODE	04
ESTUDO 2: RITMOS CEREBRAIS EM ALFA E TETA	89
9. MATERIAL E MÉTODOS	90
9.1. Sujeitos	90
9.2. Aquisição dos Dados	90
9.2.1. Preparação dos Sujeitos	90
9.2.2. Posicionamento do Paciente dentro do Tomógrafo	91
9.2.3. Registro do EEG	91
9.2.4. Aquisição das Imagens	92
9.3. ANALISE DOS DADOS	92
9.3.1. EEG	92
9.3.1.1. Pré-Processamento	92
9.3.1.2. Análise dos ritmos alfa e teta	94
9.3.2. <u>fMRI</u>	96
9.3.2.1. Analise de grupo : <i>multi-study-GLM</i>	98
10. RESULTADOS	100
10.1. ANALISES DA POTENCIA ALFA	101
10.2. ANALISES DA POTENCIA TETA	109
11. DISCUSSAO	126
CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	133
12. Conclusão	134
12.1. HIPERCAPNIA E ELT (ESTUDO 1)	134
12.2. RITMICIDADE E ELT (ESTUDO 2)	135
13. PERSPECTIVAS	137
REFERÊNCIAS	139
APÊNDICE	15/
Anàndian I Dedes dínicos dos Decientos	154
Apendice II – Dados clínicos dos Pacientes	155
Apéndice II – <i>Uliset,</i> Amplitude, Tempo ao Pico e Duração Apéndice III – Tabolas das Árcas do Estudo com EEC MUD	100
Apendice III – Tabelas das Areas do Estudo com EEG-IMRI	1/0

A	NE	<u>X0</u>

Anexo A – Aprovação do Comite de Ética

# CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A epilepsia é um distúrbio neurológico caracterizado pela atividade neuronal excessiva e hipersincrônica. Existem diversos tipos de epilepsia e síndromes epilépticas, em que os sintomas são controlados de maneira eficaz com drogas anti-epilépticas. Em alguns casos, porém, pacientes se mostram refratários ao tratamento medicamentoso. Em boa parte desses indivíduos a alternativa é o procedimento cirúrgico, que tem por objetivo remover a zona epileptogênica.

A zona epileptogênica (ZE) é um conceito teórico, e é definida como a região neuronal responsável por gerar as crises epilépticas. Atualmente, não existe método diagnóstico único capaz de delimitá-la de forma precisa. Por esse motivo, na prática a ZE é definida pela convergência de resultados de várias técnicas diagnósticas: semiologia clínica, magnetoencefalografia (MEG), eletroencefalografia (EEG), vídeo-EEG, testes neuropsicológicos e neuroimagens, como, por exemplo, a *PET* (do inglês, *Positron Emission Tomography*), a *SPECT* (do inglês, *Single Photon Emission Computed Tomography*) e a *MRI* (do inglês, *Magnetic Resonance Imaging*).

Mesmo existindo grande diversidade de técnicas de neuroimagem e técnicas de diagnósticos para localização da ZE, ainda assim, sua delimitação em alguns pacientes permanece inconclusiva. Por isso, é importante aperfeiçoar as técnicas já existentes e propor métodos alternativos para auxiliar na localização da ZE. Sendo assim, o objetivo central deste trabalho foi propor e avaliar dois métodos distintos para a elucidação da ZE. O primeiro (estudo 1) está relacionado à avaliação da resposta hemodinâmica de estados transientes de hipercapnia utilizando aspectos da imagem funcional por ressonância magnética (do inglês *Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI*). O outro (estudo 2) consistiu da avaliação dos ritmos cerebrais alfa e teta utilizando aquisições simultâneas de EEG-*fMRI*.

A tese foi dividida em fundamentação teórica, objetivos, estudo 1 (Hipercapnia), estudo 2 (Ritmos cerebrais alfa e teta), conclusões e perspectivas futuras, referências e apêndices e anexo. Na fundamentação teórica começamos descrevendo o conceito de epilepsia, bem como a epidemiologia, tipos de epilepsia, sintomatologia, e procedimentos diagnósticos utilizados no mapeamento da zona epileptogênica, dentre os quais está a técnica de *fMRI*. Em seguida, descrevemos o panorama geral da técnica de *fMRI*, abordando as propriedades fisiológicas, a aquisição de dados, o pré-processamento das imagens, a análise estatística dos dados, a utilização de espaços estereotáxicos comuns, a avaliação de

grupo e algumas aplicações, dentre elas, a modulação da pressão parcial de CO<sub>2</sub> sanguínea (Hipercapnia) e conciliação com a técnica de EEG, em estudos dos ritmos cerebrais.

No estudo 1, descrevemos a metodologia proposta para modular estados de hipercapnia em pacientes com ELT utilizando um protocolo de pausa respiratória, em que avaliamos mapas de *onset* (tempo entre o ínicio de um estímulo e o início da subida da resposta hemodinâmica) da resposta hemodinâmica cerebral global, em busca de regiões com alterações perfusionais locais e comparamos os achados com exames de *SPECT*, tanto ictal como inter-ictal. Na tentativa de melhorar o primeiro protocolo, realizamos outro estudo baseado na inalação passiva de CO<sub>2</sub>. O estímulo foi padronizado de maneira a possibilitar o confronto entre os parâmetros da resposta hemodinâmica global de voluntários assintomáticos e pacientes com ELT.

No estudo 2, apresentamos o panorama atual da aquisição simultânea de EEG-fMRI, desde a preparação dos sujeitos até a análise da evolução temporal das potências dos ritmos cerebrais alfa e teta com o sinal *BOLD*. Discutimos algumas regiões cerebrais usualmente encontradas na literatura em estudos de ritmos alfa e teta, e em seguida utilizamos cálculos de índice de lateralização (IL) em confrontos entre pacientes com ELT à direita, pacientes com ELT à esquerda e voluntários assintomáticos, com a finalidade de avaliar lateralidade nos *clusters* (aglomerados de voxels) de ativação no lobo temporal.

A conclusão e perspectivas fecham este trabalho resumindo os principais achados e propondo novas idéias para melhorar as duas técnicas aqui apresentadas. Incluímos figuras e tabelas adicionais em apêndices na tentativa de melhorar a fluidez da leitura do texto. Em anexo encontra-se, ainda, a aprovação pelo comitê de ética em pesquisa para realização deste estudo.

# FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 1. Epilepsia

#### 1.1. Definições e Classificação das crises epilépticas e epilepsias

Desde a época dos sumérios e egípcios (ao redor de 3500 a.C.) existem relatos sobre manifestações semelhantes às crises epilépticas. Acreditava-se que as manifestações eram acontecimentos sobrenaturais relacionados a crendices populares. Somente em 400 a.C., com Hipócrates, a causa das crises epilépticas foi atribuída à disfunção cerebral. Dessa época até os dias de hoje, essas disfunções cerebrais intrigam a comunidade científica. Atualmente, a epilepsia pode ser definida conceitualmente como um conjunto de distúrbios neurológicos crônicos, predominantemente cerebrais, caracterizados pela predisposição neurológica persistente em gerar crises epilépticas. A crise epiléptica, por definição, é um episódio transiente dos sinais e/ou sintomas devido à atividade excessiva, hipersincrônica e anormal de neurônios localizados predominantemente no córtex cerebral (Fisher *et al.*, 2005). Clinicamente o período durante a crise é chamado de período ictal ou crítico e o período entre as crises de período interictal ou inter-crítico.

Para diagnosticar um indivíduo portador de epilepsia, é necessário que o mesmo tenha tido pelo menos uma crise epiléptica, e que exista alta probabilidade de recorrência da mesma. Além disso, alterações nas esferas neurobiológica, cognitiva, psicológica e psicossocial também estão associadas ao diagnóstico da epilepsia. Como é difícil quantificar a probabilidade de recorrência de uma crise epiléptica, é conveniente definir a epilepsia do ponto de vista operacional, como sendo uma condição caracterizada por crises epilépticas recorrentes (duas ou mais), não provocadas por qualquer causa imediata.

Classificar os tipos de epilepsia não é tarefa fácil, uma vez que ela não é uma entidade nosológica única, ou seja, existe grande variabilidade de condições que promovem esse tipo de disfunção cerebral. Por isso, em 1981, na tentativa de organizar os achados clínicos, a Comissão de Classificação e Terminologia da Liga Internacional Contra Epilepsia (do inglês, *International League Against Epilepsy*, ILAE) propôs critérios para classificação das crises epilépticas. Mais tarde, em 1989, a ILAE aprimorou essa classificação e ampliou a classificação para epilepsias e síndromes epilépticas, aceita atualmente, embora algumas modificações tenham sido propostas (Engel, 2001, 2006). Até 1989, os termos "epilepsia" e "síndrome epiléptica" eram empregados com o mesmo sentido. Porém, atualmente, o termo "síndrome epiléptica" pode ser definido como um distúrbio epiléptico caracterizado pela presença de sinais e sintomas específicos que definem uma condição epiléptica única. Caso os sinais e sintomas não se adequem a todos os critérios de classificação de uma síndrome, utiliza-se o termo "epilepsia", que pode ser classificada de acordo com fatores clínicos relevantes, como, por exemplo, etiologia, tipo de crise, etc.

A ILAE estabelece 4 grupos de epilepsias ou síndromes: focal, generalizada, indeterminada e síndromes especiais. Do ponto de vista prático e clínico, duas categorias de crises são estabelecidas: parcial e generalizada. Essa classificação simples é importante porque a eficiência dos medicamentos anticonvulsivantes depende do tipo de crise.

As crises parciais ou focais, de interesse no presente manuscrito, originam-se em um pequeno grupo de neurônios que constituem o foco da crise, podendo ou não apresentar sintomatologia específica e apresentam atividade eletroencefalográfica restrita a determinada região cerebral de um único hemisfério. As crises parciais podem ainda ser divididas em simples, quando não há a perda da consciência, e em complexas, quando existe alteração da consciência. Crises parciais podem apresentar "auras", que são sintomas correspondentes ao início de uma crise, como, por exemplo, sensações anormais de medo, de odor específico e gastrointestinais.

Por sua vez, as crises generalizadas acontecem de maneira difusa por todo o cérebro, ou seja, envolvem os dois hemisférios simultaneamente. Essas crises não são precedidas por auras e podem ser subdivididas em convulsivas, como por exemplo a crise tônico-clônica ou grande mal, e não-convulsivas, como por exemplo a crise de ausência ou pequeno mal.

As epilepsias focais e generalizadas podem ainda ser classificadas etiologicamente em: sintomáticas, idiopáticas ou provavelmente sintomáticas (Engel *et al.*, 2001). As epilepsias sintomáticas são aquelas com lesões anatômicas ou histológicas detectáveis, por exemplo, traumas cerebrais, infecções do sistema nervoso central, malformação vascular, neoplasias, malformação congênita e anormalidades genéticas. É importante observar que nem todas as pessoas com a mesma alteração cerebral desenvolvem a condição epiléptica. Uma possível explicação é que aqueles que desenvolvem a doença têm maior vulnerabilidade por conta de processos bioquímicos ou alterações na neurotransmissão. Existem ainda fatores precipitantes endógenos ou exógenos que podem ocasionar crises, como o consumo de álcool, febre e privação de sono. Quando a disfunção primária da epilepsia sintomática não é detectada ela é chamada de provavelmente sintomática. As epilepsias idiopáticas não possuem fonte endógena ou exógena específica no desencadeamento do processo epileptogênico. Como os estudos em epilepsia vêm evoluindo ao longo dos anos pelo uso de técnicas de neuroimagem, neurofisiologia e genética, a classificação do ILAE vem sendo modificada para melhor definir os tipos de epilepsia, facilitando a aplicabilidade clínica (Rosenow & Luders, 2001).

#### 1.2. Avaliação Clínica das crises

#### 1.2.1. Anamnese

Para poder caracterizar as crises é necessário que o paciente seja submetido a algumas etapas de investigação clínica. A primeira consiste na anamnese, em que são obtidas informações sobre a história clínica detalhada dos sintomas (pode ser relatada pelo paciente e/ou testemunhas). Fazem parte dessa investigação: dados sobre a situação de ocorrência das crises (posição do corpo, circunstâncias, sono ou vigília, entre outros); fatores desencadeantes das crises (consumo de álcool, privação de sono, fadiga, estímulos luminosos etc); padrão dos eventos (isolados ou em grupo, relação com ciclo menstrual); sintomas premonitórios das crises; descrição da aura e características motoras durante a crise; perda ou não da consciência; queda; sintomas pós-ictais (cefaléia, mialgia, fadiga, mordedura de língua etc); histórico familiar de ocorrência de crises epilépticas; idade do início das crises, entre outros.

Normalmente, se as informações obtidas na anamnese forem suficientes para classificar precisamente a crise, já é possível prescrever drogas anti-epilépticas ao paciente e avaliar a evolução do tratamento. Passado o período estimado para a melhora, caso o paciente não apresente melhora das crises, outras avaliações são incluídas e novas drogas são sugeridas. Ainda, caso as informações de anamnese sejam inconclusivas, exames complementares, como, por exemplo, a avaliação de elentroencefalografia (EEG), de vídeo e de vídeo-EEG, podem ser utilizados.

#### 1.2.2. Vídeo e Eletroencefalografia (EEG)

O registro de vídeo pode ser feito por familiares no período ictal, e, quando possível, durante o período de aura, e auxiliam a melhor classificação das crises. Por sua vez, o registro de EEG ainda é o método mais específico para avaliação de epilepsia, amplamente utilizado no seu diagnóstico.

Pela avaliação dos traçados de EEG é possível identificar alguns marcadores eletrográficos característicos de pacientes com epilepsia. Os marcadores mais comuns são os "paroxismos epileptiformes." Esses eventos são ondas cerebrais que se destacam por sua morfologia, com aspecto mais pontiagudo, amplitude habitualmente mais elevada e composição variável em relação à linha de base do EEG (Figura 1-A). Costumam também ser acoplados, ou seguidos por ondas lentas, diferentes das que se observam na atividade elétrica normal do indivíduo. Quando o paroxismo epileptiforme não se correlaciona a sintomas e/ou sinais das crises epilépticas, é designado paroxismo epileptiforme interictal ou descarga epiléptica interictal (do inglês, Interictal Epileptic Discharge, IED). Já os grafoelementos que se correlacionam com as manifestações clínicas das crises epilépticas são chamados paroxismos epileptiformes ictais ou descargas críticas (ictal). Porém, o achado deste tipo de marcador no EEG não permite a inferência de que o indivíduo seja diagnosticado como tendo epilepsia. Apenas 1% das pessoas não epilépticas apresentam esses grafoelementos nos traçados de EEG, enquanto que é possível identificá-los nos traçados de EEG de 60-90% dos pacientes com epilepsia. Quando o paroxismo epileptiforme é observado em um número limitado de eletrodos, existe forte indício para se caracterizar a crise como sendo focal. Por outro lado, se esse grafoelemento envolver todos eletrodos de registro, mesmo que em amplitudes diferentes, a classificação tende para crise generalizada.

As IED podem se manifestar como as chamadas "pontas" ou espículas (do inglês, *spikes*), ou como "ondas agudas" (do Inglês, *sharp waves*). A duração das pontas situa-se entre 20 e 70 milisegundos, de acordo com a Federação Internacional de Sociedades de Neurofisiologia Clínica. As ondas agudas são potenciais semelhantes às espículas, com duração acima de 70 e até 200 ms. Outras variedades de paroxismos epileptiformes são as combinações de pontas com ondas lentas, de ondas agudas com ondas lentas, as polipontas e as polipontas-ondas lentas (Figura 1-B). As IED podem ocorrer de forma isolada ou em trens de descargas (do inglês, *burst*).

Já as descargas críticas apresentam duração superior a 10 segundos. O aspecto característico dessas descargas, especialmente aquelas de origem focal, são atividades rítmicas em diferentes faixas de freqüência, com mudanças de amplitude, morfologia, freqüência e área de projeção, no decorrer do fenômeno crítico (figura 1-C). A súbita redução de amplitudes com registro de ritmos rápidos de baixa voltagem (dessincronização) no(s) eletrodo(s) do escalpo próximos de onde a crise se inicia, também pode ser o elemento indicativo de uma crise epiléptica detectada pelo EEG. Por outro lado, trechos de intensa depressão na voltagem dos ritmos, por vezes sugerindo silêncio elétrico transitório (eletrodecremento) podem ser observados logo após o término da atividade rítmica ictal, o que corrobora com a natureza crítica do fenômeno previamente registrado. Embora mais comumente visto na sequência de descargas críticas generalizadas, o eletrodecremento também pode ocorrer de forma localizada, nas epilepsias focais (Fernandes, 2007).



**Figura 1.** Esquema da eletrografia do EEG. (A) Comparativo entre uma atividade de base normal e um paroxismo epileptiforme. (B) Paroxismos epileptiformes interictais. (C) Paroxismo epileptiformes ictais. (Figura retirada e modificada de Fernandes, 2007).

Dada a dificuldade de se prever uma crise epiléptica, e ao fato de que a duração da crise pode ser muito rápida, a investigação instantânea dos sintomas e sinais torna-se muito difícil. Desse modo, convém adicionar o registro por vídeo ao monitoramento de EEG do paciente. Essa técnica é denominada de vídeo-EEG. Assim, pode-se avaliar os períodos ictais e de aura repetidas vezes, e comparar a semiologia com os achados eletrográficos, uma vez que eles são adquiridos de forma simultânea.

Após essa bateria de investigações sobre a semiologia das crises, a equipe médica tem dados clínicos que possibilitam a classificação mais precisa dos eventos e, com isso, maior possibilidade de adesão ao tratamento. Baseado na classificação das crises, drogas anti-epilépticas são prescritas ao paciente e a evolução dos efeitos da droga no tratamento, bem como os efeitos colaterais, são registrados no histórico clínico do paciente. No tratamento de crises focais, podemos citar algumas medicações como:
fenitoina, carbamazepina, lamotrigina, entre outras. Contudo, mesmo testando diversas doses e tipos de drogas anti-epilépticas, alguns tipos de epilepsias mostram-se refratárias à ação medicamentosa. Em alguns desses casos, a alternativa para reduzir ou eliminar as crises é o tratamento cirúrgico.

#### 1.3. Avaliação Pré-cirúrgica

Cerca de 60% dos pacientes com epilepsia tem diagnóstico de epilepsia focal. Em 15% desses pacientes com epilepsia focal, a condição epiléptica não é controlada com ação medicamentosa (Rosenow & Luders, 2001), e metade destes são candidatos ao tratamento cirúrgico. De todos os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico, aproximadamente 60% ficam livres das crises epilépticas (Engel, 1993).

O principal objetivo da cirurgia é remover ou desconectar completamente a zona epileptogênica (ZE), que é teoricamente definida como a área do córtex reponsável por gerar as crises. Atualmente, é difícil delinear precisamente a ZE, pois não existem métodos diagnósticos para tal, contudo é possível elucidá-la indiretamente. Com o auxilio de informações da semiologia clínica, EEG, MEG, vídeo-EEG, testes neuropsicológicos e neuroimagens (*PET, SPECT* e técnicas de *MRI*) é possível determinar zonas corticais relacionadas com a ZE, tais quais: zona de início ictal, zona sintomatogênica, zona irritativa, zona de déficit funcional e lesão epileptogênica. A convergência dessas áreas é usada para a definição prática da ZE e consequentemente a indicação do paciente à cirurgia (Sturzbecher, 2011).

A zona de início ictal (ZII), como o próprio nome diz, é a zona em que a crise realmente se inicia, ela pode ser menor, maior ou ser coincidente com a ZE. Sua remoção é imprecindível ao controle das crises, porém pode não ser suficiente para a extinção das crises nos casos em que ZE é maior que a ZII. Atualmente são utilizadas as técnicas de *PET*, EEG e *SPECT* nos períodos ictais para identificá-la. A zona sintomatogênica (ZS) é definida como a àrea cortical relacionada com os sintomas ictais do paciente. A ZS e ZE podem não ser coincidentes, e a crise epiléptica pode ser originária de uma região distinta àquela que produz os sintomas (Sturzbecher, 2011).

A zona irritativa (ZI) é a zona cortical em que são observadas descargas epilépticas interictais (*IED*, do inglês *Interictal Epileptiform Discharges*). Ou seja, é uma zona composta por neurônios com maior probabilidade de desencadear uma crise epiléptica.

A maior utilidade da ZI está na lateralização da ZE. A técnica mais utilizada na delineação dessa área é o EEG inter-ictal. Por sua vez, as zonas de déficit funcional são regiões que apresentam anormalidades funcionais nos períodos interictais devido à recorrência das crises epilépticas. Essas zonas são identificáveis com testes neuropsicológicos e neuroimagens funcionais como *PET, SPECT* e *fMRI* (Sturzbecher, 2011). Por fim, as lesões epileptogênicas são alterações estruturais identificáveis através de métodos de neuroimagem, como por exemplo a *MRI* (do inglês, *Magnetic Resonance Imaging*), e que são responsáveis pela geração das crises epilépticas. Como exemplo, podemos citar a esclerose mesial temporal (EMT), malformações vasculares e corticais, e tumores. Vale a pena ressaltar que nem todas lesões identificáveis pelas neuroimagens sejam epileptogênicas (Cendes, 1997).

Além de identificar as zonas relacionadas com a ZE é extremamente importante identificar regiões consideradas sadias e essencias para manutenção de funções motoras, sensoriais e cognitivas, por isso o mapeamento através da bateria de avaliações clínicas (EEG, vídeo-EEG, *MEG, SPECT, PET, MRI*, testes neuropisicologicos, etc) é tão importante.

#### 1.3.1. Magnetoencefalografia

A magnetoencefalografia (MEG) também avalia a atividade neuronal cerebral. Contudo, ao invés de avaliar os potenciais elétricos gerados pelos neurônios, detecta tênues campos magnéticos locais induzidos pelas correntes elétricas cerebrais.

A maior vantagem da MEG sobre o EEG é que os campos magnéticos induzidos não são distorcidos e atenuados pelas meninges e pelo crânio como o potencial elétrico. Como resultado, a MEG tem maior resolução espacial que o EEG (na ordem de 2-3 mm). Em compensação, a MEG é muito mais custosa que o EEG, pois requer dispositivos de detecção mais complexos que eletrodos, os chamados SQUIDS (do inglês, *Superconducting Quantum Interference Device*). Além disso, o equipamento de MEG não é portátil como o EEG. Mesmo assim, grandes centros de estudo em epilepsia têm utilizado a técnica na elucidação da região epileptogênica (Wheless *et al.*, 1999; Baumgartner *et al.*, 1990). A MEG inclusive tem sido usada de maneira complementar, para definir as regiões eloqüentes do córtex, como área somatosensorial (Gallen *et al.*, 1993), área motora (Kristeva-Fiege *et al.*, 1994) e áreas de linguagem (Hari *et al.*, 1989). Para revisão, ver de Araujo *et al.*, 2003a.

#### 1.3.2. Aplicação de testes neuropsicológicos

Esse tipo de teste visa avaliar e quantificar empiricamente algumas funcionalidades cerebrais através de uma variedade de perguntas cognitivas, testes relacionados a atenção, concentração e linguagem, avaliação das habilidades visuo-espaciais, e de memória visual e verbal, e avaliação de habilidade em execução de determinadas tarefas, tais como resolução de problemas, organização e estratégias de planejamento. São realizados testes de personalidade e também testes emocionais. Esses testes são padronizados e bem estabelecidos, e estão baseados em pontuações. As pontuações obtidas são comparadas com tabelas pré-estabelecidas através de inferências estatísticas.

As especificidades de alguns testes são bem estabelecidas e ajudam na localização e lateralização de algumas funções cerebrais. Por exemplo, é bem estabelecido que um teste de memória verbal, usando a mão direita, é suportado por estruturas mesiais temporais do hemisfério cerebral esquerdo, ao passo que um teste de memória visual, usando a mão direita, é suportado por estruturas mesiais temporais do hemisfério cerebral direito. Desta forma, pontuações de cognição forte ou fraca nesses testes indicam áreas de disfunções cerebrais e podem auxiliar na localização da área epileptogênica. Da mesma maneira, alguns testes podem indicar regiões eloqüentes que devem ser preservadas no tratamento cirúrgico. Os testes podem ser aplicados também no pós-operatório do paciente para verificar se as áreas eloqüentes foram preservadas e se a região epileptogênica foi totalmente removida (Yacubian, 2007).

O teste de Wada pode ser aplicado no pré-operatório do paciente para indicar qual é a dominância hemisférica cerebral da função de linguagem e memória. Esse teste consiste em injetar amital sódico pela carótida do paciente, anestesiando todo um hemisfério cerebral. Em seguida, o paciente é submetido a testes para avaliar a linguagem expressiva e receptiva, nomeação, repetição e sintaxe complexa. Se o paciente, mesmo apresentando hemiparesia, conseguir obter resultados satisfatórios nos testes, pode-se concluir que o hemisfério anestesiado não é o responsável pela dominância de linguagem. A avaliação de memória segue o mesmo raciocínio. Apesar do teste de Wada ainda ser usado, ele vem sendo substituído por exames funcionais de ressonância magnética, que fornecem bons resultados de localização de lateralização sem necessidade de um procedimento invasivo (de Araujo *et al.*, 2003b).

#### 1.3.3. Avaliação de Neuroimagens: RM, PET e SPECT

Existem inúmeras modalidades de exames de neuroimagem, e mesmo dentro de determinada modalidade, como, por exemplo, a *MRI*, diferentes tipos de aquisição que podem, quando bem empregadas, ser decisivas para o melhor delineamento da crises epilépticas (Cendes, 2007). A *MRI* é baseada na excitação e recepção de sinais de núcleos de átomos como o hidrogênio, abundantes nos tecidos do corpo humano. Basicamente, o sinal obtido depende de características específicas dos núcleos, bem como suas vizinhanças. Com essa técnica é possível criar contrastes entre tecidos e portanto diferenciá-los, como entre a substância cinzenta e substância branca, bem como detectar a presença de tecidos anormais.

Por outro lado, alguns casos de epilepsias estão relacionados a alterações anatômicas cerebrais passíveis de serem identificadas (por inspeções visuais de radiologistas experientes) em imagens estruturais de *MRI*. Por exemplo, nas epilepsias focais contínuas é possível identificar anormalidades como displasia cortical focal e hemimegalencefalia (Palmini *et al.*, 2000). Dentre as anormalidades anatômicas relacionadas à epilepsia identificadas pela *MRI*, as mais comuns são: esclerose mesial temporal (EMT), malformações de desenvolvimento cortical (MDC), malformações vasculares, tumores e lesões corticais adquiridas (Duncan, 1997). Nesse cenário, o processamento digital de imagens tem auxiliado bastante na identificação de alterações relacionadas à zona epileptogênica, abrindo a possibilidade de identificar alterações anatômicas, imperceptíveis à inspeção visual. Um exemplo é a volumetria de hipocampo e amígdala, capaz de identificar alterações volumétricas em pacientes com epilepsia (Watson *et al.*, 1997).

A espectroscopia por *MRI* é outra técnica que ajuda no delineamento da epilepsia. Esse método permite obter informações químicas de alguns metabólitos que estão presentes em baixas concentrações nos tecidos. Por exemplo, vários estudos têm demonstrado que a redução da concentração relativa do marcador neuronal N-acetil aspartato (NAA) pode lateralizar e localizar o foco epileptogênico em pacientes com epilepsias parciais, sobretudo em epilepsia do lobo temporal (Kuzniecky *et al.*, 1995; Cendes *et al.*, 1994). Além do NAA, o aumento do lactato parece ser outro marcador que está relacionado à síndrome epiléptica (Matthews *et al.*, 1990).

Outro método de neuroimagem que merece destaque no estudo da epilepsia é a *PET*. A *PET* é uma técnica tomográfica baseada na reação de aniquilação que ocorre quando pósitrons encontram elétrons dentro de determinada região do corpo humano. Nesse instante, são produzidos 2 fótons simultâneos que se propagam em sentidos diametralmente opostos, cada um com energia de 511 KeV. Estudos de pacientes com epilepsia focal do lobo temporal mostram que regiões próximas à zona epileptogênica apresentam uma redução no metabolismo de glicose cerebral, nos períodos interictais, e um aumento nos períodos ictais, sendo assim um marcador interessante para a lateralização da zona epileptogênica (Engel *et al.*, 1982; Theodore *et al.*, 1983).

O *SPECT* é outra técnica que tem sido intensamente utilizada no contexto da epilepsia. Ela está baseada na geração de imagens tomográficas pelo uso de radiofármacos (marcador radioativo ligado a um fármaco), capazes de emitir raios-γ. No caso da epilepsia, acredita-se que a região epileptogênica possui maior atividade cerebral quando comparada a outras regiões. Como conseqüência, existe maior perfusão sanguínea local para suprir a demanda metabólica. Desse modo, a injeção intravenosa do radiofármaco 99m-Tc-HMPAO tende a se concentrar nessa região.

Normalmente, o exame de *SPECT* é realizado tanto no período inter-ictal e como no período ictal. A diferença entre os dois exames está no instante em que o radiofármaco é injetado. Enquanto no *SPECT* interictal a injeção é feita em um instante em que o paciente não está em crise, nem teve crises precedentes, no *SPECT* ictal a injeção é feita no instante da crise, estabelecido em tempo real pelo monitoramento do vídeo-EEG. Para obter resultados confiáveis as crises devem durar pelo menos 10 segundos e o período entre o seu início e a injeção do radiofármaco deve ser menor que 45 segundos (Masdeu *et al.*, 2008).

O *SPECT* ictal é utilizado de forma complementar ao vídeo-EEG na elucidação da ZII. Ele fornece informações com relação à propagação das crises que não necessariamente são coincidentes com a ZII, isso porque o radiofármaco é rapidamente extraído por células nervosas ativas e permanece nelas por várias horas. Sendo assim, essa metodologia é extremamente dependente do intervalo entre o início da crise e a injeção do radiofármaco. Respeitado esse intervalo, é possível identificar hiperperfusão na zona epileptogênica (Van Paesschen *et al.*, 2003; Ho *et al.*, 1996). No *SPECT* interictal estudos relatam hipoperfusão na ZE (Lamusuo *et al.*, 1997). A figura 2 traz um exemplo de um *SPECT* interictal e ictal de um paciente com epilespsia. Podemos observar a hipoperfusão e a hiperperfusão nos períodos interictal e ictal, respectivamente (setas brancas).



**Figura 2.** Exame de *SPECT* interictal (A) e ictal (B). As setas brancas indicam uma hipoperfusão (A) e uma hiperperfusão (B) no cortex frontal mesial direito (figura retirada de Radhakrishnan *et al.*, 2008).

## 1.3.4. Implantação de eletrodos intracranianos

O monitoramento por eletrodos intracranianos (também chamado de eletrocorticografia, do inglês, *chronic electrocorticography*-ECoG) é um procedimento importante quando as informações obtidas pelos métodos não-invasivos não foram congruentes. A decisão pela localização e implantação dos eletrodos é conjunta da equipe médica (neurocirurgião, neurologista, psicólogo, radiologista, entre outros). Nesses casos, a decisão engloba o uso de eletrodos superficiais ou profundos ("superficial" nesse caso designa eletrodos posicionados sobre o córtex, e "profundo" significa que o eletrodo foi inserido para monitorar estruturas mais profundas como amígdala e hipocampo) para proceder com avaliações mais precisas.

De regra, a implantação de eletrodos profundos é indicada quando: (1) as crises são lateralizadas mas não localizadas (por exemplo, o início ictal acontece no hemisfério esquerdo, porém bem espalhada entre os lobos frontal e temporal); (2) as crises são localizadas, mas não lateralizadas (por exemplo, os traçados de EEG mostram que o início ictal está localizado em ambos os lobos temporais); (3) as crises não são localizadas, nem lateralizadas (por exemplo, crises focais complexas estereotipadas com alterações ictais difusas ou obscurecidas por artefatos); (4) a localização do foco da crise é discordante entre os procedimentos (por exemplo, as informações obtidas com o monitoramento de EEG de escalpo são diferentes daquelas obtidas pela neuroimagem (*PET, SPECT, MRI*) ou testes neuropsicológicos; entre outras aplicações (Yacubian, 2007). Muitas vezes, porém, mesmo com a implantação de eletrodos intracranianos é possível que os resultados continuem inconclusivos, impossibilitando a realização da cirurgia.

Existem diversos procedimentos cirúrgicos disponíveis. O mais utilizado é a cirurgia cortico-amigdalohipocampectomia, aplicada no tratamento da epilepsia do lobo temporal. As outras compreendem ressecções corticais extra temporais, ablações amplas de lobos cerebrais, lesionectomias, hemisferectomia, calosotomia, transeccção subpial múltipla e várias combinações desses procedimentos (Engel, 2001).

Conforme mencionado anteriormente, apenas metade dos pacientes candidatos à cirurgia são de fato indicados à realização do procedimento. Isso porque em boa parte dos casos as informações dos diversos procedimentos de mapeamento da zona epileptogênica não convergem para o mesmo diagnóstico. Por isso novas propostas de procedimentos têm surgido na tentativa de melhor entender as epilepsias refratárias e de difícil diagnóstico. Dentre eles, cabe mencionar a *fMRI* e, em particular, a aquisição simultânea de EEG e *fMRI*.

# 2. *fMRI*

## 2.1. Um pouco de história

No final do século XIX, os fisiologistas ingleses Roy e Sherrington postularam que mudanças de atividade relacionadas com funções cerebrais podiam resultar em um aumento do fluxo sanguíneo cerebral local. Em 1881, o fisiologista italiano Angelo Mosso confirmou esse achado posicionando sujeitos em uma mesa móvel e submetendo-os à atividade intelectual e emocional. Ele observou que a mesa pendia para baixo, do lado em os sujeitos repousavam a cabeça, no instante que se iniciavam as tarefas, concluindo assim que a atividade cerebral leva à redistribuição do sangue, concentrando-o na região da cabeça. Em outras palavras, no final do século XIX já havia indícios do acoplamento neuro-vascular (Huettel *et al.*, 2003).

Pouco tempo depois, em 1936, Pauling e Coryell estudaram as propriedades magnéticas da hemoglobina e observaram que elas dependiam da ligação com o oxigênio, ou seja, que a oxi-hemoglobina (Oxi-Hb) é diamagnética, perturbando sutilmente o campo magnético estático local, e a desoxi-hemoglobina (Desoxi-Hb) é paramagnética, aumentando o grau de não-homogeneidade do campo magnético local. Dez anos depois, em 1946, Bloch e Purcell, independentemente, conseguiram medir o fenômeno de ressonância magnética nuclear, e seu tempo de relaxação associado, em uma amostra macroscópica, utilizando ondas eletromagnéticas na faixa de rádio-Lauterbur frequência (RF). Em 1973, e Mansfield propuseram, também independentemente, maneiras de se mapear espacialmente algumas propriedades do momento magnético nuclear, dando início ao processo de formação de imagens por ressonância magnética nuclear (Magnetic Resonance Imaging – MRI). Dois anos depois, em 1975, Ernst propõe a utilização da transformada de Fourier 2-D para formação de imagens por ressonância magnética, o que fez surgir os primeiros tomógrafos de ressonância magnética utilizados na clínica (Huettel et al., 2003).

Finalmente, em 1990, dois pesquisadores resolveram investigar alterações vasculares utilizando a técnica de *MRI*. Reunindo todos os achados históricos científicos descritos nos parágrafos anteriores, Ogawa e Belliveau, independentemente, propuseram utilizar imagens de ressonância magnética para avaliar o fluxo sanguíneo cerebral em ratos anestesiados, baseado nos níveis de oxigenação sanguínea (Ogawa *et al.*, 1990; Belliveau *et al.*, 1990). A principal diferença entre os dois estudos foi que Ogawa e colaboradores utilizaram um agente de contraste endógeno para estudar o fluxo e oxigenação sanguíneos, enquanto Belliveau e colaboradores utilizaram um contraste exógeno. Eles confirmaram as propriedades magnéticas da hemoglobina, observando que o sangue oxigenado apresentava maior sinal que o sangue não oxigenado nas imagens por ressonância. Alguns anos mais tarde surgiram trabalhos em humanos relacionando a atividade elétrica neuronal e a alteração vascular em tarefas motoras (Bandettini *et al.*, 1992) e visuais (Belliveau *et al.*, 1991; Kwong *et al.*, 1992).

funcionais por ressonância magnética, *fMRI* (do inglês, *functional Magnetic Resonance Imaging*).

#### 2.2. fMRI e BOLD

A *fMRI* é uma técnica muito utilizada para avaliar as funções cerebrais normais e na presença de doença por meio da medida indireta da atividade elétrica neuronal. Ela é dita indireta porque é baseada nas alterações vasculares para inferir a respeito da atividade neuronal. Apesar do acoplamento neuro-vascular ainda não ser muito bem compreendido, sabe-se que o aumento da atividade elétrica neuronal causa aumento no consumo de ATP (adenosina trifosfato), e de oxigênio, implicando no aumento da demanda metabólica, por glicose e oxigênio. Para atender à necessidade energética neuronal, ocorre o aumento local no volume sanguíneo cerebral, CBV (do inglês, *Cerebral Blood Volume*) e fluxo sanguíneo cerebral, CBF (do inglês, *Cerebral Blood Flow*). O resultado global desse processo é o aumento da razão entre a Oxi-Hb e a Desoxi-Hb. Com isso aumenta-se levemente o tempo de relaxação  $T_2^*$  e, consequentemente, a amplitude do sinal local de ressonância magnética. Este mecanismo é conhecido como contraste *BOLD* (do inglês, *Blood Oxygenation Level Dependent*), e é o tipo de contraste mais utilizado em exames de *fMRI*.

A sequência de aquisição de imagens mais utilizada na detecção da evolução temporal do contraste *BOLD* é a do tipo EPI (do inglês, *Echo Planar Imaging*), que permite adquirir imagens de uma mesma região cerebral em intervalos que podem atingir a ordem de algumas dezenas de milissegundos. Esse intervalo de tempo é denominado tempo de repetição (TR). Nesse tipo de sequência, o cérebro é dividido em fatias espacialmente fixas e cada fatia é adquirida ao longo do tempo (figura 3). O conjunto de todas as fatias adquiridas em um TR compõe um volume. A evolução temporal do brilho de um voxel de uma fatia ao longo do tempo é proporcional à evolução temporal do contraste *BOLD* desse mesmo voxel, e que recebe o nome de função de resposta hemodinâmica, HRF (do inglês, *Haemodynamic Response Function*).

A figura 3 traz uma ilustração de um exemplo de aquisição EPI com 16 fatias, em que cada fatia é adquirida 8 vezes ao longo do tempo. Da esquerda pra direita, temos representado a posição espacial das 16 fatias, em seguida as 16 fatias são apresentadas em uma imagem do tipo mosaico. Na sequencia da figura, ilustramos a evolução temporal dos voxels da fatia número 8. Logo à direita, mostramos a evolução temporal do brilho de um voxel da fatia 8, que é proporcional à HRF.



Figura 3. Esquema ilustrando a aquisição de imagens utilizando uma sequencia EPI. Da esquerda pra direita, a primeira ilustração mostra o posicionamento de 16 fatias ao longo do cérebro. Em seguida a representação dessas mesmas 16 fatias em imagem do tipo mosaico. Logo à direita, ilustramos a aquisição de uma fatia (que nada mais é que uma representação matricial de uma imagem composta de voxels (do inglês, *volume element*)) ao longo do tempo. E por fim, um gráfico da intensidade de um pixel ao longo do tempo que é proporcional a HRF e conseqüentemente a evolução temporal do contraste *BOLD* (figura retirada de Chaim, 2009).

Na tentativa de estudar determinada função cerebral isoladamente, torna-se conveniente criar um desenho experimental de tal maneira a modular a HRF do grupo neuronal envolvido naquela função de interesse. Por exemplo, se o interesse do estudo for o córtex motor, deve-se submeter o sujeito a um estímulo motor, como, por exemplo, mexer a mão; se o interesse é o córtex visual, deve-se submeter o sujeito a estímulos visuais e assim por diante. Existem duas maneiras clássicas de desenhos experimentais: o paradigma em bloco e o paradigma evento-relacionado (figura 4).

O paradigma evento-relacionado (Fig. 4a) é muito utilizado para desenhos experimentais mais complexos, avaliando o formato da HRF e possibilitando estudos de comparação entre diferentes estímulos e conectividade. Para esse caso, o período de tarefa é curto e o período de repouso, longo. Pode-se ainda associar diferentes condições variáveis ao longo do protocolo de forma aleatória de tal maneira a reduzir "confundidores" decorrentes, por exemplo, da previsibilidade na ordem dos estímulos. Desenhos evento-relacionados também permitem inspecionar parâmetros da resposta *BOLD* (Pu *et al.*, 2001).

Já o paradigma em bloco (Fig. 4b) possui alto poder de detecção e baixo poder de estimativa da HRF. Nesse desenho experimental, durante a aquisição de imagens, realiza-se repetidamente determinada tarefa por período de tempo relativamente longo, intercalados por períodos de repouso de mesma duração. Apesar desse tipo de desenho não permitir a estimativa precisa da evolução temporal do sinal *BOLD*, possui alto poder

de detecção estatística (Friston *et al.*, 1999) e é mais apropriado se o objetivo do experimento é detectar diferenças sutis no sinal *BOLD* em condições distintas nos testes (Buxton *et al.*, 1998).



Figura 4. Representações dos desenhos experimentais evento-relacionado (A) e bloco (B). Na representação A, do desenho experimental evento-relacionado, pode-se perceber os períodos de atividade (retângulos pretos) curtos seguidos por períodos longos de repouso (retângulos cinza), e embaixo o formato da resposta hemodinâmica. Na representação B, do desenho experimental em bloco, pode-se perceber que os períodos de atividade (retângulos pretos) e períodos de repouso (retângulos cinzas) são iguais, o que leva a uma saturação da intensidade da reposta hemodinâmica (Figura retirada de Chaim,2009).

Pode-se perceber pela figura 4a o formato da HRF dado um estímulo curto. O início da resposta é caracterizado, algumas vezes, pela redução do sinal em relação à linha de base. Esse decréscimo é chamado de *initial dip*. Em seguida existe a demanda de O<sub>2</sub> e glicose, o que leva ao aumento de fluxo e consequentemente aumento da Oxi-Hb, fazendo com que a HRF aumente. Em determinado momento a HRF para de crescer, e em seguida caminha aos poucos para valores da linha de base. Como as curvas de fluxo e de volume seguem dinâmicas distintas, existe leve aumento da concentração de desoxi-Hb, fazendo com o que a HRF tenha um novo decréscimo abaixo da linha de base chamado *post-undershoot*. Em seguida, a resposta retorna a valores de linha de base. Na figura 4B percebe-se que o formato da HRF não é tão claro, pois a manutenção do estímulo por um período longo faz com que a resposta fique saturada e volte à linha de base depois que o estímulo é cessado.

Na maioria dos estudos de *fMRI* é esperado que a condição de interesse resulte no aumento da atividade elétrica neural e, como consequência, no aumento positivo do sinal *BOLD*. Entretanto, é importante notar que a curva da resposta *BOLD* pode ser invertida. Essas reduções de sinal, conhecidas por *BOLD* negativo, têm sido observadas em experimentos de *fMRI* com diferentes tarefas sensórias e cognitivas (Hamzei *et al.*,

2002; Stefanovic *et al.*, 2004; Klingner *et al.*, 2011), estudos do ritmo alfa (Goldman *et al.*, 2002; Laufs *et al.*, 2003a) e em respostas a descargas epilépticas focais e generalizadas nos estudos com EEG-*fMRI* em epilepsia (Kobayashi *et al.*, 2006).

## 2.3. Pré-Processamento das imagens EPI

As alterações temporais na HRF devido ao contraste *BOLD*, ilustradas na figura 4, são sutis, da ordem de 3 a 4% no brilho da imagem por ressonância magnética em aquisições do tipo EPI. Desse modo, é impossível o reconhecimento do contraste pela simples inspeção visual. Por isso é necessário recorrer a análises estatísticas com a finalidade de caracterizar essas alterações. Para tanto, é de fundamental importância que em um primeiro momento as imagens sejam pré-processadas. Dentre os pré-processamentos mais utilizados podemos destacar: o controle de qualidade das imagens, a correção temporal entre fatias, a correção de movimento e a aplicação de filtros espaciais e temporais.

## 2.3.1. Controle de Qualidade:

Depois de adquiridas, é necessário conferir as imagens observando se não existem grandes artefatos no decorrer da aquisição devido a ruídos dos campos de radiofrequência ou até mesmo mudanças abruptas nos cursos temporais dos voxels ao longo do tempo. Isso é feito organizando todas as fatias do volume cerebral em formato do tipo mosaico (figura 3). Em seguida é feito um filme com os volumes ao longo do tempo e pela sua inspeção visual verificam-se possíveis artefatos. Outra alternativa é colocar em um gráfico a média temporal do brilho de algumas regiões ao longo do tempo e verificar se não existem mudanças abruptas no curso temporal do brilho.

## 2.3.2. Correção temporal entre fatias

O esquema de aquisição de imagens EPI é feito de forma sequencial. Em outras palavras, o tomógrafo demora certo tempo para adquirir cada fatia que compõe um mesmo volume, fazendo com que exista um intervalo temporal entre a aquisição de cada uma das fatias. Sendo assim, a primeira fatia registra o sinal *BOLD* em um instante diferente daquele que é registrado pela última fatia, por exemplo. Tendo em vista que o intervalo temporal entre a aquisição da primeira fatia e da última é de quase um TR, esse atraso temporal pode se tornar problema importante, ainda mais se considerarmos que

as análises estatísticas partem do pressuposto de que todas as fatias estão alinhadas no tempo. A correção desse tipo de evento é realizado por meio de interpolação em que se estima qual seria o valor de brilho de um voxel se esse fosse adquirido em um instante anterior ao que ele foi realmente adquirido. Os três tipos de interpolação mais utilizados em pré-processamento de *fMRI* são: a linear, spline e funções do tipo sinc.

#### 2.3.3. Correção de movimento

Talvez o problema mais frequente em estudos de *fMRI* seja o movimento (voluntário ou involuntário) da cabeça do sujeito no decorrer da aquisição das imagens. Deslocamentos da ordem da dimensão do voxel já são suficientes para que o exame tenha que ser descartado. A principal causa desses movimentos é o desconforto do sujeito dentro do tomógrafo, tendo em vista que os exames podem ser longos. Muitas vezes, na tentativa de aliviar o desconforto, o sujeito acaba por movimentar a cabeça involuntariamente. Esse problema pode ser amenizado utilizando-se travesseiros a vácuo, que aumentam o poder de imobilização da cabeça, ou estratégias que reduzam o desconforto, como, por exemplo, o uso de acolchoamento próprio. Contudo, muitas vezes essas estratégias ainda não são suficientes para eliminar o movimento. Nesses casos, e se a quantidade de movimento não é significativa, torna-se necessário utilizar algoritmos computacionais específicos para corrigi-los. Esses algoritmos utilizam transformações de corpo rígido e minimização de uma função de custo. A transformação de corpo rígido está fundamentada em uma matriz, em que podemos estimar 6 parâmetros de movimento: três translações (x, y e z) e três rotações (em torno do eixo x, em torno do eixo y e em torno do eixo z). Primeiramente, o algoritmo considera determinado volume, normalmente o primeiro, como sendo a referência. Aos demais volumes é aplicada, sequencialmente, a matriz de transformação de corpo rígido. Em seguida é calculada a diferença quadrática média do brilho de todos os voxels dos dois volumes. Por fim, o algoritmo procede iterativamente tentando minimizar essa diferença em relação aos 6 parâmetros. De regra considera-se que se o movimento estimado for da ordem do tamanho do voxel adquirido, o algoritmo conseguirá bons resultados.

#### 2.3.4. Filtros

Os filtros podem ser aplicados tanto na dimensão temporal, ou seja, ao longo do curso temporal de um voxel (filtro temporal), ou espacialmente, no conjunto de voxels que formam um volume (filtro espacial). Os filtros temporais são utilizados para retirar sinais indesejados, e que possuem padrões de frequências característicos. Exemplos são as variações lineares lentas (do inglês, *linear drift*), batimento cardíaco e respiração. Todos são artefatos que apresentam frequências baixas, por isso, é interessante aplicar um filtro passa-alta, de maneira a eliminar ou reduzir esses artefatos. Deve-se ter em mente que alguns paradigmas têm sua frequência de tarefa perto dessas baixas frequências. Desse modo, dependendo do paradigma deve-se aumentar a frequência de corte do filtro passa-alta, mesmo que esse mantenha outros artefatos. Por outro lado, dependendo do estudo, torna-se interessante a aplicação de filtros passa-baixa para reduzir ruídos de frequências mais altas.

Já o uso de filtros espaciais aumenta a relação sinal-ruído, SNR (do inglês, *Signal to Noise Ratio*) reduzindo a variabilidade espacial do sinal e aumentando as similaridades funcionais entre os voxels vizinhos. Esses filtros são construídos geralmente pela convolução de uma função do tipo gaussiana especificada pela largura à meia altura, FWHM, (do inglês, *full width at half maximum*) com as imagens funcionais. Visualmente, o filtro tem efeito de suavização ou borramento da imagem. A FWHM deve ser escolhida considerando a escala espacial esperada das mudanças hemodinâmicas. Isso sem dúvida vai depender do desenho experimental e das áreas funcionais do cérebro que estão sendo investigadas.

Com a suavização das imagens aumenta-se a validade de testes estatísticos paramétricos e se reduzem as variações anatômicas e funcionais entre sujeitos. Nesse sentido, a suavização espacial faz com que a distribuição de erros se aproxime de uma distribuição normal. Já nos estudos de comparação entre grupos, é necessário que os cérebros individuais sejam normalizados e transformados para um espaço estereotáxico comum. Portanto, a suavização espacial aumenta a sobreposição de estruturas entre os sujeitos estudados. Ainda, aplicação de filtros espaciais é recomendada para correção por múltiplas comparações baseadas na teoria de campos aleatórios (Worsley *et al.*, 1992). É importante notar que a aplicação de filtros espaciais nem sempre é necessária, e, por vezes, não é recomendada.

#### 2.4. Análise Estatística da fMRI

Antes de descrever os processos de análises estatística, vale a pena recordar e enfatizar que o objetivo prático dos estudos por *fMRI* é tentar caracterizar indiretamente a dinâmica espaço temporal da rede neuronal cerebral, por meio de inferências feitas sobre a evolução temporal do brilho dos voxels que compõem as aquisições seriadas das aquisições *EPI*.

Existem alguns métodos propostos para a análise estatística das imagens que estão baseados na análise direta da evolução temporal hemodinâmica dos voxels (do inglês, *data-driven analysis*). Dentre estes podemos citar: a análise de componentes independentes - ICA (do inglês, *Independent Component Analysis*) (McKeown *et al.*, 1998), inferência Bayesiana (Friston *et al.*, 2002), métodos baseados em teoria da informação (de Araujo *et al.*, 2003c) e os métodos entrópicos generalizados (Sturzbecher *et al.*, 2009; Cabella *et al.*, 2009). Porém, os métodos mais utilizados são baseados em dada hipótese experimental (do inglês, *hypothesis-driven analysis*) que pode ser modelada por uma função que prediz a evolução temporal hemodinâmica (HRF) ao longo do exame. Desse modo, a resposta temporal de cada voxel no decorrer do exame é modelada por funções preditoras. O modelo de análise mais empregado atualmente é o modelo linear geral, GLM (do inglês, *General Linear Model*) (Friston *et al.*, 1994). Pode-se citar também casos específicos do uso do GLM com é o caso do teste de correlação, teste-T de Student, ANOVA e ANCOVA.

O GLM é um teste paramétrico, ou seja, supostamente se conhece a função de distribuição dos dados que serão analisados, e a hipótese do teste diz respeito a um ou mais parâmetros dessa distribuição. Na prática, considera-se que a distribuição dos dados se aproxima de uma distribuição de probabilidades previamente conhecida, como, por exemplo, a estatística T. Os parâmetros da amostra são estimados e, em seguida, confrontados com a hipótese nula, que segue a distribuição de probabilidade previamente conhecida. Baseado no limiar estatístico escolhido, e valores de probabilidades (p-valor) a partir desse limiar, pode ser determinado se a hipótese nula é aceita ou não. Para melhor ilustrar, e promover explicação mais didática da utilização do GLM na análise de *fMRI*, a sessão seguinte descreve um exemplo numérico prático.

#### 2.4.1. GLM (General Linear Model)

Suponha-se um estudo de *fMRI* em que um sujeito é submetido a um paradigma evento-relacionado, em que ele executa 6 períodos de atividade, executando a tarefa por intervalo curto de tempo, intercalados por intervalos de repouso relativamente longos. Enquanto ele realiza esse paradigma, são adquiridos 200 volumes de imagens EPI do seu cérebro, sendo que cada volume é composto por 16 fatias, de 64 x 64 voxels cada (figura 5). Sendo assim, têm-se um total de 65536 voxels (16 x 64 x 64), cada qual com sua evolução temporal de brilho, contendo 200 valores. Pode-se dizer que cada voxel é uma variável dependente **Y** descrita por 200 valores de brilho diferentes,  $y_i$ , com i = 1, 2,..., 200, ou seja, cada voxel representa um vetor de 200 elementos:

$$\mathbf{Y} = [y_1 \ y_2 \ y_3 \ y_4 \ \dots \ y_i \ \dots \ y_{199} \ y_{200}]$$

Em análises usando o GLM o objetivo é descrever a evolução temporal de cada voxel utilizando funções que podem modelar essa evolução, denominadas funções preditoras, *x*. Essa modelagem é feita para cada voxel individualmente, e a explicação a seguir refere-se a um único voxel, *Y*, sendo válida para os demais voxels.



**Figura 5.** Esquema de aquisição de imagens EPI. Nesse exemplo é mostrado o posicionamento na aquisição de 16 fatias. Em seguida são mostradas as 16 fatias lado a lado em uma imagem do tipo mosaico. Todas as 16 fatias são adquiridas 200 vezes ao longo do tempo. A fatia 8 é destacada para ilustrar que cada fatia é composta de 64 X 64 voxels e que cada voxel apresenta uma evolução temporal de brilho devido as variações do sinal de ressonância magnética, por causa do efeito *BOLD*.



**Figura 6.** Modelagem do GLM. No exemplo, a evolução temporal de um dado voxel *Y* é explicada por 7 funções preditoras  $x_p$  (1 relacionada com a tarefa do paradigma e 6 com o movimento da cabeça do sujeito no decorrer do exame). O termo do resíduo  $\varepsilon$  contém a evolução temporal que não pode ser explicada pelas funções preditoras. Os retângulos verdes, indicam períodos em que o sujeito foi submetido a atividade do paradigma de estímulo e os retângulos cinza indicam os períodos de repouso do paradigma.

Imagine que, segundo a hipótese do experimento realizado, espera-se encontrar evoluções temporais de brilho do voxel explicadas por uma função preditora correlacionada com a tarefa realizada. Mas sabe-se também que os voxels podem estar contaminados por artefatos de movimento da cabeça do sujeito no decorrer do exame, e que 6 funções devido ao movimento da cabeça (6 graus de liberdade) podem ser encontradas pelos métodos de correção de movimento. Nesse exemplo, iremos utilizar essas funções como preditores adicionais da resposta, obtida no voxel *Y*. É importante notar que, embora possível e utilizado algumas vezes, esse não é procedimento usual.

Nesse caso, então, são propostas 7 funções preditoras que tentarão explicar a evolução temporal do voxel *Y*. A modelagem é feita por uma combinação linear das funções preditoras, em que são ajustados pesos  $\beta$  dessas funções preditoras. Por mais que o experimentador consiga propor funções preditoras que descrevam bem a hipótese do experimento, e por mais que essas funções sejam independentes entre si, a modelagem nunca será perfeita, pois dificilmente se conhecem todas as fontes que originaram *Y*.

Além disso, o número de funções preditoras (7, no caso desse exemplo) será sempre menor que o número de observações feitas (200, no caso desse exemplo), resultando em um resíduo  $\varepsilon$  entre a evolução temporal e o ajuste feito pelo GLM (figura 6). Os termos do resíduo,  $\varepsilon_i$ , com i = 1, 2, ... 200, são variáveis aleatórias tratadas como

independentes e identicamente distribuídas (*iid*) em distribuição normal de média zero e variância  $\sigma^2$ ,  $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$ .

Sendo assim pode-se descrever a evolução temporal do voxel Y por uma combinação linear das funções preditoras  $x_p$ , com p =1,2,...,7, acrescidas por um resíduo  $\varepsilon$ :

$$Y = x_1\beta_1 + x_2\beta_2 + x_3\beta_3 + x_4\beta_4 + x_5\beta_5 + x_6\beta_6 + x_7\beta_7 + \varepsilon,$$

em que  $x_i$  e  $\varepsilon$  são vetores de 200 elementos. Logo a equação acima forma um sistema linear:

$$y_{1} = x_{1,1} \cdot \beta_{1} + x_{1,2} \cdot \beta_{2} + \dots + x_{1,7} \cdot \beta_{7} + \varepsilon_{1}$$

$$y_{2} = x_{2,1} \cdot \beta_{1} + x_{2,2} \cdot \beta_{2} + \dots + x_{2,7} \cdot \beta_{7} + \varepsilon_{2}$$

$$y_{3} = x_{3,1} \cdot \beta_{1} + x_{3,2} \cdot \beta_{2} + \dots + x_{3,7} \cdot \beta_{7} + \varepsilon_{3}$$

$$y_{4} = x_{4,1} \cdot \beta_{1} + x_{4,2} \cdot \beta_{2} + \dots + x_{4,7} \cdot \beta_{7} + \varepsilon_{4}$$

$$\vdots$$

$$y_{199} = x_{199,1}.\beta_1 + x_{199,2}.\beta_2 + \dots + x_{199,7}.\beta_7 + \varepsilon_{199}$$
$$y_{200} = x_{200,1}.\beta_1 + x_{200,2}.\beta_2 + \dots + x_{200,7}.\beta_7 + \varepsilon_{200}$$

Em termos matriciais, o sistema linear acima seria:

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ y_4 \\ \vdots \\ y_{199} \\ y_{200} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{1,1} & x_{1,2} & \dots & x_{1,7} \\ 1 & x_{2,1} & x_{2,2} & \dots & x_{2,7} \\ 1 & x_{3,1} & x_{3,2} & \dots & x_{3,7} \\ 1 & x_{4,1} & x_{4,2} & \dots & x_{4,7} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_{199,1} & x_{199,2} & \dots & x_{199,7} \\ 1 & x_{200,1} & x_{200,2} & \dots & x_{200,7} \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \beta_2 \\ \beta_3 \\ \beta_4 \\ \beta_5 \\ \beta_6 \\ \beta_7 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \varepsilon_2 \\ \varepsilon_3 \\ \varepsilon_4 \\ \vdots \\ \varepsilon_{199} \\ \varepsilon_{200} \end{pmatrix}$$

ou na forma simplificada,

$$Y = \mathcal{X} \boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon},$$

*Y* é o vetor que representa a evolução temporal do brilho do voxel; X é a matriz de desenho (do ingles, *design matrix*) que contém as funções preditoras. Nessa matriz, foi

introduzida uma função preditora  $x_0$ , cujos valores temporais são iguais a 1. Embora seu valor absoluto não seja informativo, é importante incluí-la na matriz de desenho, pois ela permite que outros preditores modelem pequenas flutuações relacionadas à condição experimental como, por exemplo, o aumento e diminuição do sinal com respeito à linha de base.  $\boldsymbol{\beta}$  é o vetor contendo os pesos de cada função preditora. Nesse vetor também foi introduzido o valor de  $\beta_0$  que pondera o termo constante e representa o nível de sinal em relação à linha de base. E  $\boldsymbol{\varepsilon}$  é o vetor contendo os resíduos que não foram "explicados" pelas funções preditoras.

Já foi dito que, na prática, é impossível obter resíduos nulos, porém reduzir ao máximo esses resíduos é um indicativo de que o modelo proposto ( $\mathcal{X} \beta$ ) tem a melhor aproximação com os valores medidos (Y). O método matemático proposto para obter o melhor ajuste dos parâmetros  $\beta$  é o chamado ajuste por mínimos quadrados (OLS, do ingles, *Ordinary Least Square*). Considerando que o vetor contendo os parâmetros estimados pelo modelo seja  $\hat{\beta}$  e que o valor estimado pelo modelo seja  $\hat{Y} = \mathcal{X} \hat{\beta}$ , então o resíduo entre os valores medidos e os valores estimados é  $\hat{\varepsilon} = Y - \hat{Y} = Y - \mathcal{X} \hat{\beta}$ . O sinal circunflexo aqui só é utilizado para designar que os termos estão sendo estimados. Ele serve para diferenciar do termo sem o sinal circunflexo que indica o termo do valor observado, nesse caso, a evolução temporal do brilho do voxel. A soma dos quadrados do resíduo é  $S = \sum_{i=1}^{200} \hat{\varepsilon}^2$  com *i* sendo o número de observações (200 volumes, nesse exemplo). Em termos vetoriais tem-se:

$$S = \sum_{i=1}^{200} \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}^2 = \hat{\boldsymbol{\varepsilon}}' \hat{\boldsymbol{\varepsilon}} = (\boldsymbol{Y} - \boldsymbol{X} \boldsymbol{\beta})'.(\boldsymbol{Y} - \boldsymbol{X} \boldsymbol{\beta})$$

Os termos seguidos do apóstrofo designam matrizes ou vetores transpostos. Desenvolvendo a equação acima, tem-se:

$$S = Y'Y - 2Y'\mathcal{X}\beta + \mathcal{X}'\beta'\mathcal{X}\beta$$

Para minimizar a soma *S*, deve-se derivar em relação à  $\beta$  e igualar a zero:  $\frac{\partial S}{\partial \beta} = 0$ . Resolvendo essa igualdade, se obtém que o vetor  $\hat{\beta}$  que reduz ao máximo o resíduo e maximiza o ajuste é dado por:

$$\widehat{\boldsymbol{\beta}} = (\boldsymbol{\mathcal{X}}' \, \boldsymbol{\mathcal{X}}\,)^{-1} \boldsymbol{\mathcal{X}}' \boldsymbol{Y}$$

Logo, o voxel cuja evolução temporal é **Y** tem um vetor  $\hat{\beta}$  associado a ele. No exemplo desta seção,  $\hat{\beta} = [\hat{\beta}_0 \ \hat{\beta}_1 \ \hat{\beta}_2 \ \hat{\beta}_3 \ \hat{\beta}_4 \ \hat{\beta}_5 \ \hat{\beta}_6 \ \hat{\beta}_7 ]$ , em que  $\hat{\beta}_p$ , com p = 0, 1,...7, são os pesos estimados pelo GLM para cada função preditora que compõe a matriz de desenho. Por exemplo,  $\hat{\beta}_0$  é o peso estimado para o termo constante,  $\hat{\beta}_1$  é o peso estimado para função preditora relacionada à tarefa, e assim por diante.

Se todas as funções preditoras fossem independentes entre si, e a combinação linear delas descrevesse exatamente a evolução temporal do voxel, o resíduo seria nulo, logo os valores de  $\widehat{\beta}_i$  seriam exatos. Então, baseado na hipótese inicial do experimento, se poderia afirmar que quanto maior fosse o valor  $\widehat{\beta}_p$  em relação ao fator de normalização, melhor seria o ajuste de **Y** com o modelo proposto.

Valores de  $\hat{\beta}$  altos associados a dispersão baixa sugerem que **Y** é muito bem explicada pelo modelo proposto e é pouco provável que esse efeito tenha sido obtido ao acaso ou que seja ruído. Contudo, é necessário definir quão alta deve ser essa razão entre o valor de  $\hat{\beta}$  e sua dispersão para que esse valor seja considerado de fato um efeito significativo da hipótese testada. Para tanto, deve-se recorrer a um teste de hipóteses baseado em uma distribuição estatística previamente conhecida.

#### 2.4.2. Inferência, teste de hipóteses e nível de significância

Em uma dada aquisição de *fMRI* não é possível estimar a distribuição de probabilidades do sinal, ou seja, saber quais valores de  $\hat{\beta}$  indicam que o voxel contém sinal, mas é possível estimar a distribuição do ruído. Mesmo não conhecendo a distribuição dos sinais, se acredita que a resolução das duas distribuições é definida pela SNR, ou seja, quanto maior a SNR, mais separadas são as distribuições (figura 7). Isso pode ser verificado em estudos de dados simulados. Porém, em dados reais nunca saberemos quão separadas estão as duas distribuições, por isso toda inferência é feita sobre a distribuição que é passível de ser estimada: a distribuição dos ruídos.

Existe uma máxima policial que diz o seguinte: "Todo mundo é suspeito, até que se prove o contrário". Recorrendo a uma licença poética, pode-se extrapolar essa expressão para os voxels da *fMRI*: Toda evolução temporal dos voxels é ruído até que se prove o

contrário. Em outras palavras, todos os valores de  $\hat{\beta}$  ajustados pelo GLM são considerados ruídos até que seja feito um teste de hipóteses que indique que o valor de  $\hat{\beta}$  pela sua dispersão é grande o suficiente, sendo pouco provável que a evolução temporal daquele voxel seja ruído.

Um teste de hipóteses está fundamentado em duas hipóteses: a hipótese nula  $(H_0)$ e a hipótese alternativa  $(H_1)$ . De regra, deseja-se que a hipótese nula seja falsa, pois ela indica que não existe o efeito testado. No exemplo desta seção, segundo  $H_0$ , o modelo proposto não ajustaria a evolução temporal de um voxel, enquanto que a hipótese alternativa indica que existe o efeito obtido, sendo pouco provável que ele tenha ocorrido ao acaso. A rejeição de  $H_0$  automaticamente declara  $H_1$  verdadeira.

Os contrastes são vetores ou matrizes que indicam as combinações lineares das estimativas dos parâmetros  $\beta$ . Eles permitem testar vários efeitos sem a necessidade de refazer o ajuste do GLM, etapa computacionalmente custosa. Dado um contraste *c*, as hipóteses podem ser definidas como:

$$H_0: c'\beta = 0$$
$$H_1: c'\beta \neq 0$$

em que *c* é um vetor da mesma dimensão de  $\beta$  e permite a comparação entre diferentes condições na estatística T. Por exemplo, para testar se o sinal *BOLD* em dada condição 1 (no exemplo dessa seção, função preditora da tarefa) é significativamente diferente da condição 2 (função preditora relativa à translação em x), a hipótese nula do teste de hipóteses indicará que as duas condições não diferem:

$$H_0: [0+1-1\ 0\ 0\ 0\ 0]'. \left[ \widehat{\beta_0} \ \widehat{\beta_1} \ \widehat{\beta_2} \ \widehat{\beta_3} \ \widehat{\beta_4} \ \widehat{\beta_5} \ \widehat{\beta_6} \ \widehat{\beta_7} \right] = (+1)\ \widehat{\beta_1} + (-1)\ \widehat{\beta_2} = 0.$$

Observe que o termo constante é tratado como uma variável "confundidora". Logo, considera-se que  $\widehat{\beta}_0$  é multiplicado por 0 em todos os constrastes.

Considerando que as evoluções temporais dos voxels são independentes, a estatística *T* pode ser calculada, baseada na hipótese nula, dividindo o contraste dos parâmetros estimados pelo seu erro padrão (dispersão):

$$t = \frac{c'\widehat{\beta}}{\sqrt{\widehat{\sigma}^2 c' (X'X)^{-1} c}}$$

Que segue uma distribuição *T* com *n* graus de liberdade.

n = (n úmero de volumes) - (n úmero de preditores) - 1

No exemplo desta seção, n = 192, pois são 200 volumes e 7 preditores. O estimador de quadrados mínimos  $\hat{\sigma}^2$  é dado por:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{n} (\boldsymbol{Y} - \boldsymbol{X} \boldsymbol{\beta})'. (\boldsymbol{Y} - \boldsymbol{X} \boldsymbol{\beta})$$

Logo, cada voxel apresenta um valor t e consequentemente tem um valor de probabilidade de ocorrer denominado p-valor. Altos valores de t correspondem a voxels muito bem ajustados pelo modelo proposto. Conforme dito anteriormente o valor de tfoi calculado considerando que todos os voxels são ruído, e que, portanto, agora deve ser estabelecido um valor crítico ( $t^*$ ) que separe voxels considerados ruído daqueles considerados sinal. Esse valor crítico determina se rejeitamos ou não  $H_0$ . Se o valor de tcalculado pra um dado voxel for maior ou igual que o valor crítico, então rejeitamos  $H_0$  e aceitamos  $H_1$ . Consequentemente, o voxel é considerado sinal. Em contrapartida, se  $t < t^*$ , aceitamos  $H_0$ , e o voxel é considerado ruído. Pode-se perceber pela figura 7, que decidir qual será esse valor crítico acarreta em cometer dois erros.

O primeiro deles é considerar sinal um voxel que na verdade é ruído (falsos positivos). Esse erro é chamado de erro do tipo I. A probabilidade de cometer esse tipo de erro está ilustrado em amarelo na figura 7. Essa probabilidade também é chamada de nível de significância ( $\alpha$ ) e determina qual a taxa de falsos positivos que estamos dispostos em aceitar na nossa análise. Usualmente, estipula-se  $\alpha = 0,05$ . Isso quer dizer que a cada 100 voxels que considerarmos sinal, 5 deles serão, na verdade, ruído.

O segundo erro é considerar ruído um voxel que na realidade é sinal (falso negativo). Esse erro é chamado de erro do tipo II e a probabilidade de cometer esse erro ( $\beta$ ) está hachurada em linhas diagonais descendentes na figura 7. Deve-se tomar cuidado para não confundir os parâmetros ajustados pelo GLM e o erro do tipo II, pois os dois são representados pela letra grega  $\beta$ .



**Figura 7.** Distribuições de probabilidade para o ruído e para o sinal. A distribuição de ruído pode ser estimada enquanto a distribuição do sinal não pode ser estimada e está ilustrada na figura somente para explicar o teste de hipóteses. Definido um valor crítico de t ( $t^*$ ), todos voxels que tem seu valores t acima de  $t^*$  são considerados sinal, mesmo que isso acarrete em cometer erro do tipo I (região amarela) e erro do tipo II (região hachurada com diagonais descendentes). (Figura retirada e modificada Cabella,2008).

A figura 7 ainda traz duas informações importantes: especificidade e sensibilidade. A especificidade é a probabilidade de aceitar  $H_0$  quando de fato ela é verdadeira (verdadeiro negativo). Dado que cada densidade de probabilidade está normalizada, a área total embaixo de cada curva é numericamente igual a 1. Sendo assim, a especificidade é quantificada por  $1 - \alpha$ . Por outro lado, a sensibilidade é a probabilidade de rejeitar  $H_0$  quando de fato ela é falsa (verdadeiro positivo). A sensibilidade é quantificada como sendo  $1 - \beta$ . A tabela 1 resume todas as decisões possíveis nesse teste de hipóteses.

	H <sub>0</sub> verdadeira	H <sub>0</sub> falsa
H <sub>0</sub> rejeitada	Erro do tipo I	Decisão Correta
	Probabilidade: $\alpha$	Probabilidade: $1 - \beta$
	Nível de significância	Sensibilidade
	Falso Positivo	Verdadeiro Positivo
H <sub>0</sub> aceita	Decisão Correta	Erro do tipo II
	Probabilidade: $1 - \alpha$	Probabilidade: $\beta$
	Especificidade	
	Verdadeiro Negativo	Falso Negativo

**Tabela 1.**Decisões possíveis do teste de hipóteses.

#### 2.5. Modelo da Resposta Hemodinâmica

Conforme já mencionado, a apresentação de uma tarefa em um estudo de *fMRI* proporciona a estimulação neuronal relacionada àquela tarefa e, consequente alteração hemodinâmica local. Em análises de *fMRI* utilizando o GLM é necessário criar a função matemática que representará a resposta hemodinâmica originada a partir desse estímulo neuronal. O preditor "tarefa" da figura 6, utilizado pelo GLM para explicar a evolução temporal do voxel **Y**, ilustra uma possível representação matemática da função resposta hemodinâmica, HRF. Usualmente, a HRF é gerada pela convolução de uma função representativa do estímulo e uma função representativa da resposta hemodinâmica (Lange & Zeger, 1997, Boynton *et al.*, 1996, Friston *et al.*, 1994, Friston *et al.*, 1998) (figura 4), como por exemplo o modelo muito utilizado proposto por Glover (1999) como respostas da área auditiva primária (figura 8):

$$h(t) = {\binom{t}{d_1}}^{a_1} exp\left(\frac{-(t-d_1)}{b_1}\right) - c {\binom{t}{d_2}}^{a_2} exp\left(\frac{-(t-d_2)}{b_2}\right)$$

em que *t* é o tempo em segundos,  $d_j = a_j b_j$  é o tempo ao pico (*j* = 1) e tempo para o *undershoot* (*j* = 2), e  $a_1$  =6,  $a_2$  =12,  $b_1 = b_2$  =0,9 s e c = 0,35 (Worsley *et al.*, 2002).



Figura 8. HRF proposta por Glover (1999) (figura retirada de Sturzbecher, 2011).

Normalmente utiliza-se a função delta para representar estímulos de paradigmas evento-relacionados e uma função do tipo *boxcar* para representar estímulos usados em paradigmas em bloco. Já a HRF canônica pode ser modelada como uma simples função de distribuição gama (Lange & Zeger, 1997, Boynton *et al.*, 1996) ou Poisson (Friston *et al.*, 1994). Outro modelo da HRF sugerido por Friston e colaboradores (1998) é baseado

sobre a HRF canônica, mas se inclui o *undershoot* e suas derivadas parciais. A HRF canônica é uma resposta típica caracterizada por duas funções gama, uma modelando o pico e outra o *undershoot*. A HRF é parametrizada por um pico em 6 s e um *undershoot* em 16 s, com uma razão de amplitude pico/*undershoot* de 6 (figura 8). Para permitir variações sobre a forma canônica, derivadas parciais da HRF com respeito ao atraso e dispersão podem ser adicionadas como função de base.

O uso de HRFs canônicas considera que a resposta hemodinâmica não tem variabilidade muito alta, por isso podem ser utilizadas na maioria dos modelamentos de preditores em estudos de *fMRI*. Entretanto, estudos com sujeitos normais e com alguma alteração têm mostrado que a HRF varia como função da idade, tarefa, sessão, e forma através de regiões cerebrais e sujeitos (Aguirre *et al.*, 1998, Miezin *et al.*, 2000, Handwerker *et al.*, 2004, Huettel *et al.*, 2001).

#### 2.6. Correção para testes múltiplos

Até agora foi descrito o ajuste pelo GLM e o teste de hipóteses para a evolução temporal de um único voxel. Mas em um estudo de *fMRI* existem *n* voxels. No caso do exemplo que vem sendo usado, 65536 voxels. Logo, são realizados 65536 testes sob um nível de significância  $\alpha$  de 0,05, para cada um. Quando não se sabe em qual região cerebral está o efeito de interesse, a análise é feita voxel a voxel (do inglês, *voxel-wise*) e a hipótese experimental é feita sobre todo o cérebro. É pouco provável que todas as evoluções temporais dos voxels tenham surgido de uma única distribuição de ruído, dado  $H_0$ . Logo, devemos levar em consideração a família de testes que está em análise. O risco do erro que estamos preparados para aceitar é a taxa de erros observados por família de testes (FWE, do inglês, *family-wise error rate*). Logo, é necessário corrigir o valor de  $\alpha$ .

Em outras palavras, imagine que fosse feita uma simulação e fossem atribuídos valores aleatórios aos 65536 voxels segundo distribuição gaussiana. Um teste de hipóteses feito sob  $\alpha$  de 0,05, resultaria em aproximadamente 3300 voxels considerados como sendo sinal, sendo falsos positivos, pois se sabe que foram simulados como sendo ruído. O número de falsos positivos é determinado multiplicando o número de voxels (*n*) pelo valor de  $\alpha$ . Como a probabilidade de se obter falso positivo é  $\alpha$ , a probabilidade

de não obter falso positivo é  $1 - \alpha$ . Considerando que se tem *n* voxels, a probabilidade de não cometer o erro do tipo I sobre todos os voxels é:

$$P(n \tilde{a} o o b t er r r o d o t i p o I) = (1 - \alpha)^n$$
.

Uma maneira de corrigir os valores de  $\alpha$  controlando o erro do tipo I é considerar todos os voxels como sendo independentes entre si e corrigir o  $\alpha$ , pelo número total de voxels (*n*). Esse métodos é conhecido como correção de Bonferroni, em que o valor de  $\alpha$ corrigido tem o seguinte valor:

$$\alpha_{bonferroni} = \alpha/n$$

Porém, essa correção é extremamente conservativa e apesar de controlar o erro do tipo I, aumenta o erro do tipo II, ou seja, a sensibilidade do método fica comprometida e ele deixa de detectar voxels que são na realidade sinal. Além disso, voxels adjacentes não são completamente independentes, uma vez que suas evoluções temporais tendem a ser correlacionadas por alguns motivos: movimento da cabeça, fontes locais de ruído, regiões fisiologicamente conectadas, dentre outros. Por isso, Worsley e colaboradores (2002) propuseram uma correção que determina o número de testes independentes, baseado na correlação espacial das evoluções temporais dos voxels adjacentes. Essa correção é conhecida como teoria de campos aleatórios gaussianos (do inglês, *Gaussian Random Field*). Nesse tipo de estratégia é necessária a utilização de um filtro espacial gaussiano e o número de testes independentes (*R*) é dado por:

$$R = n/v^3$$
,

em que n é o número total de voxels e v é o número de voxels que delimita a FWHM do filtro gaussiano. Logo, o valor de  $\alpha$  corrigido segundo essa teoria torna-se:

$$\alpha_{campos \ aleat \circ rios} = \alpha/R$$

Outro método alternativo aos procedimentos que controlam a probabilidade de erro para a família de testes é o controle da taxa esperada entre falsos positivos e o número de testes realizados. Conhecido como método FDR (do inglês, *false discovery rate*), esse método consiste em, primeiramente, executar um teste de hipóteses para cada voxel baseado no valor de  $\alpha$ . Conforme mencionado anteriormente,  $\alpha.n$  voxels

serão falsos positivos. Em seguida, sobre esses  $n. \alpha$  voxels é aplicada uma correção baseada no q-valor, que nada mais é que a taxa esperada de falsos positivos sobre o número total de testes (Benjamini & Hochberg, 1995; Genovese *et al.*, 2002). Para ficar mais claro, imagine que 3300 voxels são falsos positivos de 65536 testes realizados. E deseja-se que somente 3 % desses 3300 voxels sejam de fato um falso positivo. Para isso deve-se aplicar uma correção de FDR = 0,03 (q-valor=0,03) sobre os 3300 voxels detectados, o que resultaria em 99 falsos positivos. Esse método é mais leniente que aqueles baseados em valores de probabilidade  $\alpha$ .

Outra abordagem pra controlar o problema de testes múltiplos é utilizar um limiar de tamanho de *cluster* (do inglês, *cluster-size thresholding*) (Xiong *et al.*, 1995; Forman *et al.*, 1995). Segundo essa metodologia acredita-se que um cluster de muitos voxels tem grande chance de representar um sinal, enquanto um *cluster* de poucos voxels tem grande chances ser formado por falso positivo. Por isso, determina-se um limiar de tamanho de *cluster*, em que voxels pertencentes a um tamanho de *cluster* abaixo desse limiar são considerados ruído, enquanto voxels pertencentes a tamanhos de *clusters* acima do limiar são considerados sinal.

#### 2.7. Apresentação dos mapas estatísticos e co-registro entre imagens

Os mapas estatísticos obtidos pelas análises de *fMRI* são apresentados como mapas de cores e são baseados no p-valor, ou seja, serão apresentados somente voxels cujo p-valor são inferiores a certo limiar. As cores variam de acordo com o p-valor, e normalmente é utilizada uma escala de cores quentes para apresentar voxels correlacionados positivamente com o modelo proposto. Selecionado o limiar, aos voxels de menor p-valor serão atribuídas cores mais próximas ao amarelo e aos voxels de maior p-valor serão atribuídas cores próximas ao vermelho. Para voxels correlacionados negativamente com o modelo, utilizam-se cores frias, e a escala vai normalmente do azul (voxels com menores p-valores) ao verde (voxels com maiores p-valores).

Uma vez que as EPI possuem baixo contraste, e possuem baixa resolução espacial (geralmente na ordem de 3 x 3 x 3 mm<sup>3</sup>), a visualização de algumas estruturas anatômicas fica comprometida. Por isso, é muitas vezes interessante apresentar os mapas estatísticos sobrepostos a imagens de alta resolução espacial, ponderadas em  $T_1$ , cujo os voxels normalmente têm 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup> de dimensão. Para tanto, é necessário

alinhar espacialmente as duas modalidades de imagem, para que a sobreposição das duas represente as mesmas estruturas anatômicas. Como se trata de modalidades diferentes é necessário que o co-registro seja feito no volume, por isso em um primeiro momento as fatias são reconstruídas como sendo o volume cerebral. Bem como na correção de movimento, recorre-se a um algoritmo de minimização de uma função de custo e transformações espaciais, como rotações, translações e alteração de escala para alinhar os dois volumes.

Uma vez co-registradas as duas modalidades de imagem, os mapas estatísticos podem ser apresentados com alta resolução anatômica. As formas mais comuns de se apresentar os mapas são: em fatias, imagens segmentadas e reconstruídas no volume, em um cérebro inflado, em uma representação esférica ou em mapas achatados (do inglês, *flat maps*).

2.8. Análise entre Sujeitos: normalização espacial e análise estatística de grupos

## 2.8.1. Normalização espacial

Até agora os procedimentos de análise foram descritos para o caso de um único sujeito. Em vários estudos é conveniente comparar diferentes sujeitos e até mesmo diferentes grupos. Contudo combinar dados de diferentes sujeitos constitui grande desafio tendo em vista a dificuldade de se fazer coincidir estruturas anatômicas, dada a grande variabilidade entre os cérebros dos sujeitos. Por isso, juntamente com a aplicação de filtros espaciais (já mencionados no item de pré-processamanto), torna-se conveniente normalizar todos os cérebros em um espaço estereotáxico padrão. Os dois espaços estereotáxicos mais utilizados são: o padrão MNI (Montreal National Institute) (Brett *et al.*, 2002) e o padrão Talairach (Talairach & Tournoux, 1988).

O padrão Talairach está baseado em 8 pontos anatômicos: comissuras anterior e posterior, ponto cerebral mais anterior, ponto mais posterior, ponto mais inferior, ponto mais superior, ponto mais lateralizado à direita e ponto mais lateralizado à esquerda. Em um primeiro momento define-se um plano formado pelas comissuras anterior e posterior, e através de uma transformação espacial de corpo rígido, o cérebro do sujeito é transformado para o plano das comissuras. Em seguida, utilizando transformações espaciais que deformam o cérebro do sujeito de forma linear, tenta-se ajustar os 8 pontos anatômicos estabelecidos no cérebro do sujeito como os 8 pontos definidos no cérebro Talairach (figura 9).

O espaço Talairach vem sendo largamente utilizado. Contudo apresenta limitações. O atlas foi criado a partir da dissecação post-mortem de um único cérebro, que pertencia a uma mulher europeia de cerca de 60 anos. Portanto, não é um cérebro representativo de uma população, sendo diferente dos jovens voluntários saudáveis geralmente estudados nos experimentos de *fMRI* (Collins, 1994). Procurando utilizar um atlas mais representativo, muitos grupos têm usado um padrão populacional definido por imagens de vários sujeitos *in vivo* desenvolvido conjuntamente pelo Montreal Neurological Institute (MNI) e o Consórcio ICBM (*International Consortium for Brain Mapping*). A versão atual, chamada de MNI-152, foi gerada a partir de imagens de 152 voluntários (Brett *et al.*, 2002). O atlas MNI utiliza um sistema de coordenadas semelhante ao utilizado no atlas Talairach, porém não coincidentes. Entretanto, é possível realizar uma transformação de coordenadas simples que leva de um espaço ao outro (Laird *et al.*, 2010).



**Figura 9.** Esquema ilustrando o mapeamento dos 8 pontos anatômicos que definem o espaço Talairach e um esquema que ilustra o papel da normalização espacial, que é tranaformar cérebros de diferentes tamanhos em um cérebro padrão passível de comparações entre sujeitos (Figura retirada e modificada Chaim, 2009).

#### 2.8.2. Análise estatística de grupo

Uma vez que um grupo de sujeitos encontra-se normalizado para um espaço estereotáxico comum, podem ser aplicadas inferências estatísticas sobre esse grupo. Em análises estatísticas de grupo em *fMRI* existem basicamente dois tipos de abordagem: a análise de efeito fixo FFX (do inglês, *fixed-effects analysis*) e a análise de efeito aleatório, RFX (do inglês, *random effects analysis*) (Friston *et al.*, 2007).

A FFX, como o próprio nome diz, considera que o efeito testado no teste de hipóteses é fixo ao longo dos sujeitos. Os resultados obtidos com esse tipo de análise não podem ser extrapolados para a população, e ficam restritos aos sujeitos que compuseram a amostra. O procedimento para se efetuar a FFX é relativamente simples uma vez compreendido o GLM. As evoluções temporais dos voxels entre sujeitos são concatenadas, bem como suas matrizes de desenho. Por exemplo, imagine que foram feitas 5 aquisições, uma pra cada sujeito, utilizando o exemplo descrito na seção GLM. Concatenando as evoluções temporais dos voxels, continuaríamos tendo 65536 voxels, mas agora cada um teria a evolução temporal representada por 1000 pontos (5 sujeitos x 200 volumes). A matriz de desenho seria composta de 1000 por 7, considerando que cada sujeito contém 7 preditores. O vetor contendo os resíduos seria de 1000 por 1, enquanto que o vetor de parâmetros estimados  $\hat{\beta}$  continuaria com as mesmas dimensões 7 por 1. Em termos matriciais isso seria:



Já a RFX, considera que o efeito testado é variável ao longo dos sujeitos. Por considerar essa variabilidade de efeito, essa analise é mais conservativa e os resultados obtidos podem ser extrapolados para a população. O procedimento para executar o RFX pode ser dividido basicamente em 2 níveis:

- Todas as aquisições dos sujeitos são modeladas individualmente segundo o GLM. É escolhido um contraste para avaliar o efeito desejado segundo a hipótese experimental para cada sujeito. Cada sujeito terá assim seu mapa estatístico baseado no contraste estimado de cada voxel;
- 2. Esses mapas são entradas para um novo ajuste GLM, que utiliza um teste T para uma amostra caso tenha 1 grupo de sujeitos e um teste T para duas

amostras, caso se tenha 2 grupos de sujeitos, por exemplo, paciente versus controle.

#### 2.9. Aplicações da fMRI

Os estudos pioneiros em *fMRI* tinham como objetivo verificar a possibilidade de se mapear estruturas cuja topografia neurofuncional era conhecida. Para isso, pesquisadores utilizavam conhecimentos prévios da localização do córtex motor (Badettini *et al.*, 1992) e visual (Belliveau *et al.*, 1991), para modular a atividade elétrica neuronal dessas regiões e medí-la indiretamente com a *fMRI*. Dado o sucesso desses estudos, a não-invasividade da técnica e sua boa resolução espacial, a *fMRI* tem sido usada em diversos estudos de neurociências clínica e aplicada, como para estudar o córtex auditivo (Binder *et al.*, 1997), olfativo (Cerf-Ducastel *et al.*, 2003), de linguagem (Friederici *et al.*, 2000), memória (D'Esposito *et al.*, 1999), atenção e emoção (Vuilleumier *et al.*, 2001), tempo de reação (Liu *et al.*, 2004), dor (Borsook *et al.*, 2006), dentre outros.

Clinicamente, a *fMRI* também tem sido amplamente usada para o estudo de diferentes doenças como a esquizofrenia (Gur *et al.*, 2002), depressão (Beauregard *et al.*, 1998), Alzheimer (Rombouts *et al.*, 2005), Parkinson (Grossman *et al.*, 2003), Acidente Vascular Cerebral (Ward *et al.*, 2003), epilepsia (Detre *et al.*, 2004), dentre outras.

Os estudos citados anteriormente usam a modulação hemodinâmica em resposta à atividade neuronal. Contudo é possível usar a *fMRI* para avaliar a resposta hemodinâmica em si, modulada, por exemplo, pela alteração da pressão parcial de CO<sub>2</sub>, que promove estados de hipercapnia.

## 3. *fMRI* e Hipercapnia

As características temporais das variações hemodinâmicas estão intimamente relacionadas à perfusão cerebral e podem ser avaliadas independentemente de estímulos neuronais. Estudos têm aplicado diferentes protocolos em *fMRI*, como a pausa respiratória (BH, do inglês, *breath holding*) (Andrade *et al.*, 2006; Leoni *et al.*, 2008; Kastrup *et al.*, 1998), injeção de acetazolamida (Bruhn *et al.*, 1994) ou inalação de CO<sub>2</sub> (Kemna & Posse, 2001), para modular a perfusão cerebral e, consequentemente, estudar variações na HRF.

De forma resumida, o mecanismo envolvido nos três protocolos é o mesmo: o aumento da concentração de CO<sub>2</sub> no plasma sanguíneo aumenta a concentração de íons H+, causando diminuição do pH do tecido cerebral, o que desencadeia vasodilatação, e, assim, o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, diluindo o excesso de íons H+ para equilibrar o sistema (Kuschins *et al.*, 1972).

As aplicações desse tipo de protocolo vêm aumentando consideravelmente. Em voluntários saudáveis, as provas de hipercapnia têm sido realizadas a fim de diminuir a variabilidade do sinal *BOLD* (Thomason & Glover, 2008), na busca de melhorar a sensibilidade dessa técnica em experimentos nos quais somente alterações sutis no sinal são observadas, como é o caso de muitos protocolos cognitivos (Thomason *et al.*, 2007).

A utilização da hipercapnia para a calibração do sinal *BOLD* se baseia no fato que, apesar de promover o aumento do fluxo sanguíneo cerebral globalmente, essa alteração não é idêntica entre as diversas regiões cerebrais (Andrade *et al.*, 2006; Leoni *et al.*, 2008) e entre diferentes grupos etários (Thomason *et al.*, 2005) . Esses achados têm impacto importante nos estudos que utilizam *fMRI*: se a perfusão não é homogênea, os mapas estatísticos podem refletir essas diferenças perfusionais, contribuindo para o aumento da variabilidade do sinal (Della-Justina *et al.*, 2008).

A hipercapnia em conjunto com a técnica de *fMRI* também tem sido utilizada em estudos para entender parte do processo de senescência em idosos saudáveis, que tem associado alterações cerebrovasculares, estruturais e metabólicas neuronais. Um desses estudos, utilizando pausa respiratória, demonstrou que a origem da variabilidade do sinal *BOLD* em idosos é predominantemente vascular durante tarefas motoras e leva à variabilidade das respostas durante tarefas cognitivas (Kannurpatti *et al.*, 2010). Seguindo a mesma linha, Handwerker e colaboradores (2007) observaram que a resposta hemodinâmica estava reduzida durante tarefa visual realizada por idosos saudáveis. Nesse caso, o protocolo de hipercapnia serviu para indicar que essa diminuição tinha origem no sistema cerebrovascular.

Concomitantemente, essas estratégias têm começado a ser aplicadas na investigação de diversas doenças. Hsu e colaboradores (2004) utilizaram a tarefa de pausa respiratória e observaram diminuição da resposta hemodinâmica em gliomas de alto grau, diferenciando sua resposta tanto com relação ao tecido normal como de gliomas menos agressivos. Outros trabalhos relatam que o protocolo de hipercapnia é importante para a caracterização da microvasculatura do tumor (Baudelet *et al.*, 2006) além de ajudar na condução de tratamentos radioterápicos em pacientes com meningeoma (Rijpkema *et al.*, 2004).

Alterações na modulação da resposta hemodinâmica também parecem oferecer informações quanto ao diagnóstico e prognósticos clínicos de pacientes com AVC (Silvestrini et al., 2000; Shiino et al., 2003; Aso et al., 2009). Um estudo realizado por Zhao e colaboradores (2009) explorou o efeito de provas de hipo e hipercapnia em pacientes com AVC crônico e observaram alterações na reatividade ao CO<sub>2</sub> desses pacientes quando comparados a controles. Além disso, essas alterações se estendiam para regiões cerebrais distantes do tecido lesado e até mesmo ao hemisfério contralateral. Ainda no contexto das doenças cerebrovasculares, a avaliação da reatividade cerebral pela hipercapnia é um importante método diagnóstico na determinação do compromisso hemodinâmico de pacientes com doenças obstrutivas das artérias carótidas. Clinicamente, a alteração da modulação do fluxo sanguíneo pela hipercapnia prediz um maior risco de AVC em pacientes com estenoses arteriais e após hemorragia subaracnoide (Frontera et al., 2006; Silvestrini et al., 2000). Nesse tipo de paciente os achados mais comuns são as alterações temporais da resposta hemodinâmica assim como a diminuição de sua amplitude no hemisfério ipsilateral à estenose (Bilecen et al., 2002; Hamzei et al., 2003). Além disso, alguns estudos recentes apresentam resultados promissores da utilização desses protocolos em pacientes com malformações arteriovenosas (MAV). Por exemplo, a diminuição da reserva cerebrovascular peri-nidal tem sido associada à presença de crises epiléticas em pacientes com MAV (Fierstra et al., 2011).

Por outro lado, a literatura é escassa no que diz respeito a estudos de hipercapnia em pacientes com epilepsia. O único estudo que avalia a vasorreatividade em epilepsia utilizou a manobra de pausa respiratória para avaliar o índice de apneia (BHI, do inglês, *Breath Holding Index*) por meio do doppler transcraniano em pacientes com epilepsia generalizada (Bek *et al.*, 2010). Nesse trabalho foi encontrado aumento significativo do BHI nos pacientes quando comparados a indivíduos controle.

Portanto, a carência de trabalhos na literatura, somado aos recentes achados relacionando hipercapnia e epilepsia, criam um panorama altamente promissor para um

melhor entendimento da fisiopatologia das várias formas de epilepsia, assim como para a promoção de informações para o auxílio no diagnóstico em casos mais complexos, e isto constitui o foco da primeira parte deste trabalho (Objetivo 1).

# 4. fMRI e EEG

## 4.1. EEG

A eletroencefalografia (EEG) é uma técnica capaz de realizar medidas de potenciais elétricos pós-sinápticos originados por grupos neuronais do encéfalo, o que possibilita fazer inferências sobre a atividade elétrica cerebral. Para isso são utilizados sensores de potencial elétrico denominados eletrodos, que são dispostos sobre o escalpo. Usualmente, os eletrodos estão dispostos de acordo com um sistema internacional 10-20 (Malmivuo & Plonsey, 1995), em que a distância entre um eletrodo e seu vizinho adjacente seja 10% ou 20 % da distância *nasion-inion* ou da distância auricular esquerda-direita. Dois eixos imaginários principais são estabelecidos na cabeça do sujeito, utilizando uma fita métrica: o eixo longitudinal e o eixo latidudinal. O primeiro deles é justamente a distância entre o *nasion* (denteação entre o nariz e a sombrancelha) e o *inion* (protuberância cranial localizada na parte occiptal), e o segundo é a distância entre o aparte dianteira da orelha entre a cartilagem torcida e a cartilagem protetora). O cruzamento desses dois eixos imaginários define a posição do eletrodo central Cz, e consequentemente, no caso da touca, a posição de todos os outros eletrodos (Figura 10).



Figura 10. Ilustração da disposição dos eletrodos no sistema 10-20. (A) Representa uma visão sagital da disposição dos eletrodos no escalpo. (B) Visão axial do sistema 10-20. As letras maiúscula F, P, C, T e O, significam frontal, parietal, central, temporal e occipital, respectivamente. Os números impares indicam eletrodos posicionados do lado esquerdo do escalpo, enquanto

que o os números pares indicam o lado direito, a letra minúscula 'z' , indica eletrodos posicionados na linha média sagital (figura retirada de Malmivuo & Plonsey, 1995).

No sistema 10-20, as letras maiúsculas F, P, C, T e O são usadas para designar eletrodos frontais, parietais, centrais, temporais e occipitais respectivamente, os números ímpares designam eletrodos posicionados no lado esquerdo do escalpo, os números pares, indicam eletrodos posicionados no lado direito e a letra "z" indica eletrodos dispostos na linha média cerebral. Por exemplo, o eletrodo TP10, é um eletrodo localizado na junção temporo-parietal do lado direito. A numeração cresce do *nasion* para o *inion* e da linha medial para as extremidades esquerda e direita, obedecendo sempre a porcentagem de distância entre um eletrodo e outro.

Somente grandes populações de neurônios são capazes de gerar potenciais elétricos suficientemente intensos passíveis de serem detectados pelos eletrodos. Isso ocorre pois, entre o eletrodo e a população de neurônios existem várias estruturas cerebrais que apresentam alta resistividade elétrica e atenuam o sinal, como por exemplo o escalpo, ossos do crânio, meninges, fluido cérebro espinhal e o próprio encéfalo dependendo da localização dos neurônios. Sabe-se que os potenciais de ação apresentam alta amplitude, porém curta duração, da ordem de 1 a 2 ms. Para que um potencial de ação seja detectável é necessário que neurônios vizinhos disparem de forma síncrona, e isso é pouco provável. Por esse motivo acredita-se que grande parte do sinal detectável pelos eletrodos de escalpo são oriundos de potenciais pós-sinápticos, sejam eles excitatórios (EPSP) ou inibitórios (IPSP) (Kandel *et al.*, 2000).

A explicação para a variação do potencial elétrico registrado pelo EEG está na fisiologia neuronal. A geração de um potencial de ação no neurônio está condicionada aos EPSP ou IPSP nos terminais sinápticos dependendo do tipo de sinapse (excitatória ou inibitória). A variação de fluxo de íons nos neurônios pós-sinápticos faz com que existam diferentes concentrações dos mesmos, dentro e fora da célula, e também ao longo do meio extra-celular, criando assim dipolos elétricos. Considerando dipolos elétricos de mesma magnitude, aqueles orientados perpendicularmente à superfície dos eletrodos conseguirão induzir maiores correntes nos eletrodos, do que aqueles orientados paralelamente (Niedermeyer, 2004). Os potenciais elétricos medidos nos registros de EEG são compostos pela contribuição desses dipolos elétricos. A resolução temporal do EEG é da ordem de milisegundos, porém, sua resolução espacial é baixa, da ordem de centímetros, sendo assim a técnica apresenta limitações na tentativa de localizar fontes neuronais. As estimativas das fontes por métodos de problemas inversos (Phillips *et al.*, 2002) permanecem baseadas em modelos complexos, e não tão fáceis de serem comprovados. Por sua vez, como visto anteriormente, a *fMRI* permite medir indiretamente características da atividade elétrica neuronal, por meio do contraste *BOLD*. Ela possui boa resolução espacial (da ordem de milímetros), e resolução temporal relativamente baixa (da ordem de segundos). Sendo assim, torna-se extremamente vantajoso conciliar as duas técnicas para uma melhor elucidação da atividade neuronal.

#### 4.2. EEG-fMRI

Ao conciliar as técnicas de EEG e fMRI, devemos garantir que as duas técnicas detectem sinais que possam estar correlacionados do ponto de vista fisiológico. É conhecido que a atividade elétrica neuronal é detectável pela técnica de EEG através da detecção de potencias de campo local gerados pelos neurônios (LFP, do inglês, Local *Field Potential*). Sabe-se também que a *fMRI* está indiretamente relacionada à atividade neuronal, refletindo em variações no metabolismo neuronal, através da detecção das propriedades magnéticas da hemoglobina (sinal *BOLD*). Embora ainda não se conheçam os pormenores do acoplamento neurovascular, Logothetis e colaboradores (2001) encontraram correlação entre os LFPs e o sinal BOLD, mapeando a área visual primária de macacos anestesiados, em um estudo de eletrofisiologia e *fMRI* simultâneo. Outros estudos também têm observado linearidade entre disparos (do inglês, spikes) neuronais e alterações na resposta hemodinâmica em estudos com animais (Mukamel *et al.*, 2005; Smith et al., 2002). Mais recentemente, Goense e Logothetis (2008) observaram que além dos LFPs, a atividade MUA (do inglês, Multi Unity Activity) que reflete os potencias de ação, também estava correlacionada à resposta BOLD. Entretanto, os LFPs têm por característica apresentar uma resposta adicional sustentada com a resposta BOLD. Os resultados desses estudos permitem projetar a utilidade da técnica combinada de EEG*fMRI* na elucidação do funcionamento cerebral e suas patologias.

As técnicas de EEG e *fMRI* podem ser combinadas de 3 maneiras: (1) os dados de EEG e *fMRI* são adquiridos separadamente, e é feita uma análise pela fusão computacional dos dados. Essa técnica é chamada de EEG-*fMRI* conjunta (do inglês,
*conjoint EEG-fMRI*); (2) os dados de EEG e *fMRI* são adquiridos de maneira intercalada, ou seja, os dados de EEG usados na análise correspondem a intervalos em que não estava sendo feita a aquisição de *fMRI*. Essa técnica é chamada de aquisição simultânea intercalada (do inglês, *concurrent interleaved EEG-fMRI*, ou ainda *EEG-triggered fMRI*); (3) os dados de EEG e *fMRI* são adquiridos e analisados de maneira simultânea e contínua. Essa técnica é chamada de aquisição simultânea de aquisição simultânea contínua de EEG-*fMRI* (do inglês, *concurrent continuous EEG-fMRI*) (Ritter & Villringer, 2006).

Baseados na hipótese de que, sob várias situações, a resposta cerebral é independente do momento da aquisição, muitos grupos adquiriram separadamente dados de EEG e de fMRI e analisaram ambos como sendo complementares (Babiloni et al., 2001). A vantagem desse tipo de estratégia é que os dados de EEG não são influenciados pelos artefatos de campo magnético do tomógrafo de ressonância. Além disso, o ruído sonoro e a vibração do tomógrafo podem influenciar na atenção e ansiedade dos sujeitos, fazendo com que os dados adquiridos fora (EEG) e dentro (*fMRI*) representem respostas cerebrais distintas (Michal et al., 2007). Em estudos que os eventos de EEG são imprevisíveis como, por exemplo, eventos interictais em pacientes com epilepsia, essa estratégia de aquisição de EEG e *fMRI* não é possível. Não é de se estranhar, portanto, que a grande motivação para adquirir dados simultâneos de EEGfMRI foi estudar pacientes com epilepsia (Ives et al., 1993). Os primeiros estudos de EEG-fMRI simultâneos utilizaram a técnica de aquisição intercalada, em que os dados de fMRI só eram adquiridos imediatamente após identificado um evento epiléptico nos traçados de EEG (Warach et al., 1996). Essa técnica é possível somente porque a resposta hemodinâmica está atrasada em relação à atividade elétrica neuronal. Essa estratégia possui algumas desvantagens: (1) é dependente do tempo de reação do experimentador, ao detectar um evento do EEG e iniciar a aquisição da *fMRI*; (2) nesses casos não é respeitada a estabilização da magnetização longitudinal nas aquisições de *fMRI*, podendo acarretar em dados não condizentes com o evento observado no EEG.

Com o desenvolvimento de equipamentos compatíveis com o ambiente hostil da *MRI*, aliado ao surgimento de algoritmos capazes de reduzir os artefatos causados dentro do tomógrafo de ressonância (descritos na próxima seção), foi possível realizar a aquisição simultânea e contínua dos dados de EEG e *fMRI* (Lemieux *et al.*, 2001). Essa estratégia garante que o evento está sendo adquirido simultaneamente pelas duas

técnicas. A maioria dos estudos de EEG-*fMRI* simultâneo e contínuo ainda são de investigação em epilepsia. (Salek-Hadad *et al.*, 2002; Gotman & Pittau, 2011; Vulliemoz *et al.*, 2011; Kobayashi *et al.*, 2009; Goldman *et al.*, 2000). Entretanto, novas áreas de interesse como a dor (Christmann *et al.*, 2007) e pesquisas com anestesiologia (Makiranta *et al.*, 2005) têm recebido atenção nos últimos anos. Além de aplicações clínicas, esse método tem sido usado crescentemente na neurociência cognitiva buscando investigar, por exemplo, a atividade cerebral espontânea (ritmos cerebrais) (de Munck *et al.*, 2007; Goldman *et al.*, 2002, Makiranta *et al.*, 2004; Tyvaert *et al.*, 2008), rede de modo padrão (do inglês, *default mode network*) (Laufs *et al.*, 2003b), estágios do sono e vigília (Czisch *et al.*, 2002) e potenciais evocados (Bonmassar *et al.*, 1999; Porcaro *et al.*, 2011).

Contudo, adquirir dados simultâneos de EEG-*fMRI* requer alguns cuidados, pois a aquisição da *fMRI* interfere na aquisição de dados de EEG e vice-versa. Além disso, algumas questões de segurança devem ser levadas em consideração.

# 4.3. Considerações práticas da aquisição simultânea de EEG-fMRI

O grande desafio em conciliar as técnicas de EEG e *fMRI* é adquirir dados livres de artefatos e de maneira segura para o sujeito. Considerando que invariavelmente correntes são induzidas no corpo do sujeito em um exame de MRI, resultando em aquecimento controlado do tecido, a presença de material condutor do eletrodo sobre a pele poderia promover intensa corrente local, levando ao aumento da temperatura acima do permitido podendo até causar queimaduras em tecidos adjacentes ao eletrodo. Desse modo, quando dados de EEG são adquiridos no interior de um tomógrafo de ressonância magnética, os eletrodos não devem ser posicionados diretamente em contato com a pele do sujeito, sendo usados espaçadores plásticos. Porém, esse procedimento diminui a condutância entre o tecido e o eletrodo, sendo necessário utilizar pastas eletrolíticas que facilitam o contato e aumentam a condutância local. Essas pastas são desenvolvidas para uso específico no ambiente da MRI, e devem produzir artefatos por deslocamento químico (do inglês, *chemical shift artifact*) desprezíveis (Bonmassar et al., 2001). Além disso, são utilizados resistores para limitar a magnitude da corrente induzida, sendo tipicamente utilizadas resistências entre 5k e 15 kOhms (Ives et al., 1993;Lemieux et al., 1997).

A segunda preocupação é a presença de artefatos nos traçados de EEG e nas imagens de *fMRI*. Os artefatos nas imagens são originados pela presença de materiais que alteram a susceptibilidade magnética local, como eletrodos ferromagnéticos e formação de laços (do inglês, *loop*) dos próprios eletrodos (que se comportam como se fossem espiras). Portanto, eletrodos e cabos ferromagnéticos usualmente usados em exames clínicos de EEG convencionais não podem ser utilizados em aquisições EEG*fMRI*, sendo substituídos por cabos de fibra de carbono e eletrodos de Ag/AgCl ou Ouro. Existem dois principais tipos de artefato que contaminam os traçados de EEG, ambos provenientes da lei de indução de Faraday: os artefatos devido à variação dos gradientes de campo magnéticos e campos de radiofreqüência, e os artefatos por movimento dos eletrodos na presença do alto campo magnético estático  $B_0$ .

A amplitude da força eletromotriz induzida nos eletrodos, devido aos gradientes de campo, pode atingir 13000  $\mu$ V, ou seja, quase 1000 vezes maior que as amplitudes registradas em uma aquisição típica de EEG (10-100  $\mu$ V). Além disso, as taxas de variação de campo induzidas chegam a 25000  $\mu$ V/ms, ou seja, quase 500 vezes maiores que aquelas observadas nos traçados espontâneos de EEG. Sendo assim, torna-se impossível visualizar os potenciais de campo elétrico (do inglês, *Electric Field Potential*) originados no encéfalo (figura 11-a). Além disso, os artefatos estão dispostos na mesma faixa de freqüência dos sinais de interesse, sendo difícil eliminá-las sem perder sinal. Porém, felizmente, a função da resposta das mudanças de gradiente pode ser postulada e verificada como um sistema linear invariante no tempo (Felblinger *et al.*, 1999). Isso implica que os artefatos são independentes do sinal de interesse, e uma vez adicionados ao traçado, podem também ser removidos. Em outras palavras, a maioria dos gradientes são semelhantes, periódicos e independentes do sinal de interesse, sendo possível estimar sua média ao longo dos volumes e subtraí-los dos traçados.

A estratégia mais utilizada para a remoção dos artefatos de gradiente é o algoritmo de subtração do artefato médio (do inglês, *average artifact subtraction*, AAS) (Allen *et al.*, 2000). A técnica consiste em identificar, primeiramente, o início de cada volume de aquisição por marcadores, ou pelo cálculo da derivada do traçado em segmentos que têm a mesma duração de um TR, ou por emissão de um pulso TTL (do inglês, *Transistor-Transistor Logic*) do tomógrafo a cada TR. Em seguida é calculada a média dos segmentos definido pelos marcadores ao longo dos volumes e, então, é feita a subtração

dessa média sobre cada um dos volumes adquiridos. Como os sinais fisiológicos de interesse não apresentam correlação com os artefatos, a subtração resulta na remoção somente dos sinais dos artefatos, permanecendo o sinal fisiológico. Ainda assim, alguns resíduos de artefato podem permanecer nos traçados, sendo esses removidos pela aplicação de um filtro adaptativo.

O segundo tipo de artefato é causado pela movimentação dos eletrodos na presença do campo magnético,  $B_0$ . A natureza desse movimento tem 3 causas principais (Benar *et al.*, 2003): (i) movimento da cabeça do sujeito; (ii) movimentos do equipamento de ressonância (P. Ex. das bombas criogênicas e sistemas de gradiente); e (iii) pulsação de sangue no cérebro, também conhecidos como artefatos cardiobalísticos (do inglês, *cardioballistic artifact*). Os dois primeiros são menos frequentes. Porém, os artefatos cardiobalísticos estão invariavelmente presentes nos traçados e requerem processamento mais elaborado para serem removidos(figura 11-b).

A origem do artefato cardiobalístico ainda não é inteiramente compreendida, mas acredita-se que sua origem está na contração e dilatação dos vasos sanguíneos cerebrais, em consonância aos batimentos cardíacos. Esses eventos levariam ao deslocamento sutil dos eletrodos que, na presença do campo  $B_0$ , faz surgir uma força eletromotriz induzida. Diferentemente dos artefatos de gradiente, os artefatos cardiobalísticos não têm periodicidade regular e sua amplitude é da ordem de grandeza dos sinais fisiológicos cerebrais de interesse, dificultando sua detecção nos traçados. Desse modo, sua detecção acaba por depender da utilização de um canal periférico posicionado próximo ao coração.

Apesar da variedade de métodos propostos para reduzir esses artefatos (Allen *et al.*, 1998; Benar *et al.*, 2003; Srivastava *et al.*, 2005), o uso do AAS ainda é a alternativa mais eficiente (Allen *et al.*, 2000; Grouiller *et al.*, 2007). Porém, nesse caso, a abordagem é mais elaborada. Sucintamente, o algoritmo define um pulso do canal periférico como sendo o modelo do artefato (do inglês, *template*). Em seguida, os pulsos seguintes são identificados por similaridade com o modelo por meio de 3 parâmetros: correlação cruzada, amplitude e freqüência cardíaca média. O próximo passo é calcular o atraso médio entre os pulsos identificados no canal periférico e os pulsos identificados nos eletrodos cerebrais. Por fim, é aplicado o algoritmo de AAS, em que a média itinerante é calculada sobre cada canal de EEG com relação a cada pulso identificado no

eletrocardiograma, e respectivo atraso. Alternativamente, podem ser usados filtros adaptativos em combinação com um sistema de detecção de movimento, capaz de remover não somente pulsos, mas também artefatos relacionados a qualquer tipo de movimento (Bonmassar *et al.*, 2002). Outro método que ajuda a reduzir resíduos nos artefatos é a aplicação da ICA (do inglês, *Independent Component Analysis*), que identifica e remove componentes relacionadas aos pulsos (Srivastava *et al.*, 2005).



Figura 11. (a) Segmento de um traçado de EEG durante as aquisições de imagens EPI. Pode-se perceber os artefatos de gradientes referentes a 5 aquisições de volumes EPI (b) O mesmo segmento após remoção dos artefatos de gradiente com o método de AAS. As setas indicam os artefatos de pulso cardíaco presentes na maioria dos canais. O último canal do traçado representa o eletrodo do eletrocardiograma. (c) Mesmo segmento livre de artefatos cardiobalístico e de gradiente (figura reitrada de Sturzbecher,2011).

Uma vez livres de artefatos (figura 11-c), os traçados de EEG podem ser analisados e utilizados em conjunto com as *fMRI* em diversos estudos. Pode-se dividir os estudos utilizando aquisições simultâneas de EEG-*fMRI* em 3 linhas: (1) estudos que utilizam informações dos traçados de EEG como informação *a priori* para ser usada na geração do modelo (preditor) de *fMRI*, como, por exemplo, utilizar informações sobre eventos interictais (Bagshaw *et al.*, 2005) ou de ritmicidade cerebral (Goldman *et al.*, 2002; Gonçalves *et al.*, 2006; Tyvaert *et al.*, 2008); (2) estudos que utilizam informações dos dados de *fMRI* como informações espaciais da *fMRI* como preditor em modelos de problema inverso de EEG (Ou *et al.*, 2009); (3) estudos que utilizam a fusão de informações das duas modalidades. Nesse caso, as análises fornecem informações tanto no que diz respeito aos dados de EEG quanto de *fMRI* (Daunizeau *et al.*, 2007; Valdes-Sosa *et al.*, 2009). Nesse trabalho foi utilizada a primeira estratégia, em particular, no estudo sobre ritmicidade cerebral em epilepsia.

## 4.4. Estudos de ritmicidade usando EEG-fMRI

A análise espectral de um traçado normal de EEG de escalpo revela altas potências na faixa de 0 – 50 Hz, que podem ser divididas em bandas de frequências: delta (1-3Hz), teta (4-8Hz), alfa (8-12Hz), beta1(13-16Hz), beta2(17-23Hz) e gama(30-50Hz). Em estudos de EEG-*fMRI*, Laufs e colaboradores (2003b) correlacionaram as evoluções temporais das potências de eletrodos occipitais nas bandas alfa, teta, beta1 e beta2 à evolução temporal dos dados de *fMRI*. Eles encontraram correlação entre a potência da banda beta2 com as redes de modo padrão (do inglês, *default mode network*, DMN, Raichle *et al.*, 2001). Em outro estudo, Mantini e colaboradores estenderam o estudo para a faixa gama (Mantini *et al.*, 2007). Eles identificaram 6 redes de estado de repouso (do inglês, *resting state network*) utilizando ICA nos dados de *fMRI* e correlacionaram a evolução temporal das redes com as evoluções temporais de potência nas bandas teta, alfa, beta1, beta2 e gama. Cada uma dessas redes apresentou diferentes correlações entre a resposta hemodinâmica representante da rede e cada banda anteriormente citadas, representando , uma "assinatura eletrofisiológica" única para cada rede.

Para encontrar padrões de ritmos cerebrais alterados e relacionados a patologias cerebrais, como por exemplo a epilepsia, é necessário, primeiramente, conhecer como a atividade cerebral espontânea é organizada no estado de repouso (do inglês, *resting state*) em voluntários assintomáticos (Raichle *et al.*, 2001). É importante também saber quais regiões cerebrais estão envolvidas em cada faixa de freqüência observada no EEG de escalpo. Em especial, nesse estudo, direcionamos maior atenção aos ritmos alfa (8-12 Hz) e teta (4-8 Hz).

Dentre as frequências observadas no espectro de EEG, a potência mais proeminente encontra-se na faixa alfa quando o sujeito encontra-se relaxado e de olhos fechados. Essa faixa de frequência recebe o nome de banda ou ritmo alfa e foi pela primeira vez observada em 1929, pelo fisiologista alemão Hans Berger. O ritmo alfa é caracterizado por apresentar altas amplitudes em regiões occipitais e estar presente em aproximadamente 95% de sujeitos sadios quando estes estão em repouso (Laufs *et al.*, 2003a). Acredita-se que esse ritmo possa vir das oscilações de potenciais pos-sinápticos do neocortex (Nunez *et al.*, 2001). Funcionalmente, o ritmo alfa está associado com um estado de 'marcha lenta' cerebral (do inglês, *idling*) e a amplitude do ritmo diminui quando os olhos estão abertos ou durante atividades mentais, sugerindo um desacoplamento entre os sinais de entrada oriundos do corpo e do ambiente (Tyvaert *et al.*, 2008).

Alfa foi o primeiro ritmo cerebral estudado com a técnica simultânea de EEG-*fMRI* em voluntários assintomáticos, no estado de repouso(Goldman *et al.*, 2002). Goldman e colaboradores relacionaram a evolução temporal da potência alfa, obtida nos traçados de EEG, com a evolução temporal da resposta hemodinâmica, obtida pela *fMRI*. Eles perceberam uma correlação negativa nas áreas occipital, temporal superior e frontal inferior e uma correlação positiva no tálamo e ínsula. Em contrapartida, Laufs e colaboradores (2003a), não encontraram correlações positivas no tálamo, mas encontraram correlação negativa nas regiões fronto-parietal simétricas. Esses resultados aparentemente contraditórios são parcialmente explicados pela variabilidade da atividade alfa entre sujeitos (Gonçalves *et al.*, 2006). Outros trabalhos confirmam resultados com correlação negativa occipital (Moosmann *et al.*, 2003; Feige *et al.*, 2005; Tyvaert *et al.*, 2008).

A correlação positiva do *BOLD* no tálamo pode ser explicada pela despolarização rítmica conduzindo a disparos consecutivos e repetitivos de potenciais de ação. O significado das correlações negativas do sinal *BOLD* permanece não muito claro. Estudos têm demonstrado que esse padrão nos lobos occipitais sugere uma diminuição na atividade neuronal com baixo consumo local de oxigênio (Moosmann *et al.*, 2003; Sotero & Trujillo-Barreto, 2008).

Por sua vez, o ritmo teta encontra-se na faixa de frequência de 4-8Hz, o qual realiza um papel chave nos processos cognitivos em humanos (Kahana *et al.*, 1999). Segundo Bland e Colom (1993), a origem do ritmo teta acontece no tronco cerebral em disparos neuronais não-rítmicos, estes sinais são re-transmitidos para regiões hipotalâmicas e posteriormente para regiões septais, onde se convertem em disparos síncronos na frequência teta e seguem para a região hipocampal e outras áreas corticais. A despolarização síncrona dos neurônios hipocampais gera potenciais de campo locais, conhecidos com o teta hipocampal e são verificados em roedores e alguns mamíferos como os primatas em estudos invasivos (Bland & Colom, 1993).

O aumento do ritmo teta tem sido observado nos processos mentais que envolvem carga de trabalho (do inglês, *workload*) e está também associado a processos como

memória de trabalho e esforço mental para a solução de problemas. A ocorrência de teta está principalmente associada com as regiões da ínsula, hipocampo, áreas temporais superiores, cíngulo, regiões parietais superiores e áreas frontais (Sammer *et al.*, 2007). Particularmente no hipocampo, o ritmo teta está associado com memória episódica e codificação (Klimesch *et al.*, 1999). Além disso, o córtex insular (bem como, o cortex préfrontal, cingulado anterior, amígdala, hipocampo e cerebelo) associado com o teta, pode envolver regulação autonômica e indicar *stress* em resposta a esforço de carga de trabalho (Kimmerly *et al.*, 2005). Redes neuronais do estado de repouso, como a formada pelos córtex medial-frontal, medial-parietal e cíngulo posterior também estão associados com teta (Sammer *et al.*, 2007).

Muitas evidências sugerem que oscilações eletromagnéticas anormais contribuem para diversos sintomas neurológicos (Buzsaki et al., 1990). Em um estudo de monitoramento da atividade talâmica envolvendo pacientes com distúrbios neurológicos e psiquiátricos, Jeanmonod e colaboradores (1996) detectaram trens de disparos neuronais na faixa teta (2,5-5,6 Hz). Os autores postulam que a atividade talâmica cortical pode estar relacionada com alguns sintomas positivos como dores neurogênicas, movimentos anormais e crises epilépticas focais. Outro estudo detectou teta hipercoerente, hipersíncrono e difuso em pacientes com distúrbios similares (Llinas et al., 1999). Oscilações tálamo-corticais patológicas em teta têm sido relacionadas com crises de ausência, em estudos envolvendo animais com epilepsia generalizada (Huguenard, 1998; McCormick & Contreras, 2001). Clemens e colaboradores (2004) sugerem a existência de oscilações lentas patológicas potentes englobando os ritmos teta e delta, em pacientes com epilepsia generalizada no estado interictal. A alteração da atividade teta está correlacionada com o déficit e melhora cognitiva, (Nolan et al., 2004; McNaughton et al., 2006), o comprometimento de teta durante a epileptogênese pode ser um fator importante que contribui para a disfunção cognitiva (Chauviere et al, 2009).

Chauviere e colaboradores (2009) reportaram um déficit precoce e persistente na memória espacial durante a epileptogênese usando modelo de pilocarpina em epilepsia do lobo temporal. Eles observaram que a diminuição da atividade teta hipocampal se correlacionou com uma rebaixamento cognitivo, mas não observaram correlações com a atividade interictal. Desta forma, eles sugerem que as alterações cognitivas podem ser devidas à diminuição da habilidade em gerar ritmos teta adequados e que as alterações podem constituir marcadores de epileptogênese em pacientes com epilepsia.

Em termos patológicos, os neurônios colinérgicos septo-hipocampais parecem ser responsáveis por um efeito anti-epileptogênico nos disparos neuronais hipocampal (Ferencz *et al.*, 2001). As descargas epilépticas são menos frequentes durante a vigília ou estágio de sono REM (do inglês, *Rapid Movement Eyes*), que são situações em que os ritmos hipocampais ocorrem. Portanto, o ritmo teta parece indicar um estado funcional do hipocampo no qual a produção de descargas é inibida. A atividade dos neurônios do septo medial inibe crises farmacologicamente induzidas e também o *status epilepticus* límbico provocado eletricamente. A atividade dos neurônios septais provoca diminuição nas taxas de disparo em ambos os modelos de epilepsia, assim como a estimulação elétrica nas freqüências de teta. Já a lesão de septo medial abole a atividade teta e diminui o limiar para crise. Estes resultados sugerem que o ritmo teta hipocampal é parte de um estado funcional de resistência a crises epilépticas (Miller *et al.*, 1994).

Tyvaert e colaboradores (2008) estudaram as potências das faixas de frequência alfa, teta, delta, beta e fusos do sono em pacientes com epilepsia. Eles identificaram correlações positivas no tálamo e putâmen e correlações negativas no lobo occipital, parietal e frontal, do sinal *BOLD* com a banda alfa e com as espículas, tanto na análise individual, quanto em grupo dos pacientes. Na banda teta, eles observaram correlações negativas interessantes nos lobos temporais, parietais e frontais de alguns pacientes. Contudo, não foi possível obter resultados consistentes na análise de grupo em teta (Tyvaert *et al.*, 2008).

Várias evidências demonstraram a relação entre ritmos cerebrais alterados e patologias, em particular, o ritmo teta em epilepsia. Desse modo, a segunda parte deste trabalho se refere à tentativa de se encontrar alterações, em especial na banda de teta, em pacientes com epilepsia focal temporal e verificar se esse ritmo pode trazer alguma informação adicional com relação à lateralização da zona epileptogênica, utilizando a técnica conjunta de EEG-*fMRI* 

# **OBJETIVOS**

# 5. Objetivo Principal

O objetivo geral do presente trabalho é o desenvolvimento de diferentes métodos de avaliação da zona epileptogênica por meio da técnica de *fMRI* em pacientes com epilepsia focal do lobo temporal utilizando modulação de hipercapnia (estudo 1) e avaliação de ritmicidade cerebral (estudo 2).

# 5.1. Objetivos Específicos (Estudo 1)

- Adaptar um protocolo de pausa respiratória desenvolvido pelo nosso grupo e testado em voluntários controle para que o mesmo fosse utilizado em pacientes com epilepsia do lobo temporal;
- Analisar quantitativamente quatro parâmetros da resposta hemodinâmica (*onset*, tempo ao pico, duração (FWHM) e amplitude) desses pacientes, utilizando um método autorregressivo;
- 3. Desenvolver um método de análise capaz de comparar os parâmetros da resposta hemodinâmica em diferentes regiões de interesse;
- 4. Comparar os achados do protocolo de pausa respiratória com os resultados de *SPECT*.
- Adaptar um sistema de modulação da resposta hemodinâmica baseado na variação passiva da concentração de CO<sub>2</sub>, já testado e validado pelo nosso grupo em voluntários controle;
- 6. Otimizar o protocolo de aquisição em um grupo de voluntários controle para que o mesmo seja utilizado em pacientes com epilepsia do lobo temporal;
- Adaptar o modelo de análise quantitativa da resposta hemodinâmica (*onset*, tempo ao pico, duração – FWHM – e amplitude), utilizando o mesmo método autorregressivo utilizado anteriormente;
- 8. Buscar por diferenças significativas entre o grupo controle e de pacientes dos parâmetros medidos em diferentes regiões de interesse;
- 9. Buscar por diferenças significativas entre o grupo de pacientes com ELT à direita e à esquerda.

# 5.2. Objetivos Específicos (Estudo 2)

- 1. Dominar a técnica de aquisição combinada de EEG*-fMRI* em voluntários controle e pacientes com epilepsia;
- Adaptar um método de análise de sinais de EEG baseado na transformada Wavelet a fim de obter o padrão de evolução de potência do sinal ao longo do tempo;
- 3. Desenvolver um método para avaliar a correspondência da evolução temporal da potência do EEG em diferentes bandas e a evolução temporal do sinal *BOLD*;
- 4. Realizar a análise de grupo e padronizar essa análise para realizar a comparação entre os dados de pacientes com epilepsia e voluntários controles;
- Buscar por diferenças significativas entre voluntários controle e pacientes com epilepsia do lobo temporal no que diz respeito à localização dos geradores dos sinais de EEG nas bandas alfa e teta;
- 6. Comparar os dados de pacientes com ELT à direita e à esquerda nas bandas alfa e teta;
- 7. Contruir índices de lateralização baseados nos resultados obtidos nas bandas alfa e teta, e buscar diferenças entre pacientes com ELT à esquerda e à direita.

# ESTUDO 1: HIPERCAPNIA

Nesse estudo de hipercapnia utilizamos dois protocolos independentes em grupos diferentes de pacientes com epilepsia focal do lobo temporal: pausa respiratória e inalação passiva de CO<sub>2</sub>. Por isso, na tentativa de deixarmos o texto mais didático, apresentaremos a seção de métodos e os resultados de cada um desses estudos de forma independente. Em seguida, a discussão buscará contemplar os dois assuntos de forma única, quando possível, uma vez que os dois protocolos estão relacionados à modulação do estado transiente de hipercapnia em pacientes com epilepsia focal do lobo temporal.

# 6. Protocolo de Pausa Respiratória

## 6.1. Material e Métodos

## 6.1.1. Participantes

O estudo foi realizado em 9 pacientes (8 mulheres, 34 ± 8 anos) do Centro de Cirurgia de Epilepsia de Ribeirão Preto (CIREP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP). Todos os pacientes (Tabela 2, apêndice I) foram selecionados no CIREP com base nos critérios de inclusão e exclusão deste trabalho (listados abaixo). Os pacientes participaram de uma bateria de testes diagnósticos clínicos internos do CIREP para definir a zona epileptogênica (ZE). Realizaram, ainda, os seguintes testes diagnósticos: anamnese, testes neuropsicológicos, monitoramento por vídeo-EEG, aquisição de imagens estruturais por *MRI, SPECT* ictal e interictal entre outros exames. Todos os pacientes tiveram seus diagnósticos confirmados como epilepsia do lobo temporal e foram convidados a participar deste estudo utilizando o protocolo de pausa respiratória e *fMRI* previamente aprovado pelo comitê de ética desta instituição (Anexo A).

## 6.1.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: (i) história clínica e semiologia de crises consistente com epilepsia focal; (ii) pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso.

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: (i) Pacientes com achados clínicos que colocassem em dúvida o diagnóstico de epilepsia focal; (ii) pacientes com impossibilidade de realizar a *fMRI* por contra-indicação ao exame, tais como: ser portador

de marca-passo cardíaco, presença de gravidez (até três meses), presença de implantes metálicos, presença clipe de aneurisma, presença de próteses em vasos etc.

## 6.1.3. Aquisição das imagens e protocolo de pausa respiratória

Todas as imagens foram adquiridas em um tomógrafo de ressonância magnética de 1,5 Tesla (Siemens, Magneton Vision), com bobina de cabeça de quadratura e polarização circular. O aparelho estava localizado no HC-FMRP-USP, no Serviço de Radiodiagnóstico, em condições normais de funcionamento, e recebia manutenção periódica.

O protocolo de aquisição incluiu (a) uma aquisição de alta resolução espacial ponderada em T1, sagital do tipo *Spoiled Gradient Recall Echo* (*SPGR*), cobrindo ambos os hemisférios, com um *field-of-view* (*FOV*) de 256 mm, TR = 9,7 ms,TE = 4 ms, FA = 12°, 156 fatias e voxel isotrópico de 1 mm<sup>3</sup>; (b) As imagens funcionais foram adquiridas com sequências do tipo *Echo Planar Imaging* (*EPI*) com 98 aquisições de volume, utilizando os seguintes parâmetros: TR = 2000 ms, TE = 40 ms, FA = 90°, FOV = 220 mm, largura da fatia = 5 mm, e 16 fatias . O protocolo de estímulo consistiu em 7 blocos de 8 segundos (4 volumes) de pausa respiratória intercalados com 7 blocos de 20 segundos (10 volumes) de respiração normal. Os pacientes recebiam a instrução por interlocução auditiva e foram orientados a prender a respiração no instante em que ouvissem a palavra 'prende' e voltassem a respirar normalmente no instante em que ouvissem a palavra "respira".

### 6.1.4. Análise dos Dados

#### 6.1.4.1. Pré-Processamento:

Todas as imagens funcionais (*EPI*) do protocolo de pausa respiratória foram analisadas utilizando o software Brain Voyager<sup>™</sup>, versão QX 1.1 (Brain Innovation, Maastrich, Holanda). Em um primeiro momento elas passaram por um pré-processamento para remoção de artefatos para condicionar os dados a fim de maximizar a sensibilidade da análise estatística posterior. Para tanto, foram realizadas a correção temporal entre fatias, a correção de movimento e a aplicação de filtro espacial gaussiano FWHM de 4 mm e filtro temporal passa-alta em 0,01 Hz.

As imagens funcionais foram co-registradas com as imagens de alta resolução espacial e então transformadas para o espaço estereotáxico Talairach. Em seguida foram

analisadas segundo dois procedimentos distintos, discutidos a seguir.

#### a) Análise de regiões inter-hemisféricas

Primeiramente, utilizamos um VOI (do inglês, *Volume of Interest*) contendo o córtex baseado no espaço Talairach, representativa de todas as áreas de Brodmann. Para cada paciente, utilizamos esse mesmo VOI e calculamos a média global da resposta hemodinâmica sobre todos os voxels desse VOI (Figura 12). Em seguida, montamos um protocolo de análise da resposta hemodinâmica seguindo o formato dessa resposta global.

Dividimos esse mesmo VOI em áreas de Brodmann individuais, esquerda e direita, e utilizamos o protocolo montado para quantificar a resposta hemodinâmica local em cada área de Brodmann em termos de 4 parâmetros da resposta hemodinâmica; tempo entre o ínicio do estímulo e o início da da subida da resposta (*onset*), tempo ao pico, amplitude e largura à meia altura (FWHM ou duração). Para tal, utilizamos um método de ajuste autoregressivo do software Brain Voyager denominado *BOLD* Latency Mapping (BLM), que calcula esses 4 parâmetros ajustando a resposta hemodinâmica através de um pseudotrapézio (figura 13).



**Figura 12.** Representação do VOI contendo a substância cinzenta nos três cortes anatômicos e a resposta média hemodinâmica dos voxels contidos nesse VOI. O primeiro, segundo e quarto quadrante representam os três cortes anatômicos com o VOI cortical global. O terceiro quadrante representa a resposta hemodinâmica global média dos voxels contidos nesse VOI.

Por fim, comparamos os parâmetros médios das respostas hemodinâmicas das áreas de Brodmann contra-laterais utilizando o test t paramétrico pareado e um p-valor limite de 0,05, para verificar se existe alteração perfusional estatisticamente significativa. Em cada teste, consideramos o número de voxels contidos no VOI, como o número utilizado no

cálculo de graus de liberdade do teste t. Nesse passo utilizamos o software *GraphPad Prism versão 4.0*.



**Figura 13.** Ajuste trapezoidal (em vermelho) de uma evolução temporal média. O modelo inclui a linha de base até o início da resposta, um platô, e um retorno à linha de base. Quatro variáveis são fornecidas: tempo até o início da resposta (*onset*), tempo ao pico, amplitude e largura à meia altura (duração).

#### b) Análise do mapa de onset cortical global

Na segunda maneira, segmentamos o cérebro de cada paciente em córtex (substância cinzenta), substância branca e fluido cérebro-espinhal e definimos uma máscara exclusiva para cada paciente contendo somente o córtex (figura 14). Utilizamos o método auto-regressivo BLM para calcular somente o valor de tempo de *onset*, para cada voxel pertencente a essa máscara. Utilizamos só o parâmetro *onset*, pois, dentre os parâmetros analisados no procedimento anterior (VOIs inter-hemisféricos), foi o que se mostrou mais robusto.

Em seguida, geramos um mapa de cores dos tempos de *onset* para cada paciente (figura 15) e avaliamos visualmente os mapas em busca de regiões corticais com tempos alterados em relação às regiões contra-laterais. Quanto mais próximo do amarelo é o voxel, maior é o seu tempo de *onset*, e consequentemente maior é o atraso da resposta hemodinâmica em relação ao protocolo de pausa respiratória. A localização das alterações perfusionais foi obtida através do software livre Talairach Client. Comparamos então nossos achados com os laudos de exames de *SPECT* ictal (talela III) e inter-ictal dos mesmos pacientes, que já haviam sido realizados na rotina clínica do HCFMRP-USP.



**Figura 14.** O primeiro, segundo e quarto quadrante ilustram a máscara cortical nos três cortes anatômicos, enquanto o terceiro quadrante ilustra o resultado da segmentação do córtex, base para a construção da máscara cortical.



**Figura 15.** Mapa dos tempos de *onset* ilustrados nos três cortes anatômicos. A escala de cores ao lado do corte coronal indica os valores temporais de *onset* para cada voxel da máscara cortical, quanto mais amarelo o voxel maior é o *onset*, ou seja, mais a resposta hemodinâmica demora para acontecer em relação ao protocolo de pausa respiratória.

Com a finalidade de melhorar a inspeção visual dos mapas de cores obtidos, restringimos a faixa temporal de *onset*, e variamos o limiar do tamanho de *cluster*, na tentativa de elucidar melhor somente os *clusters* mais robustos. Os mapas de cada paciente foram avaliados individualmente e por isso em cada um foi utilizada uma faixa de corte dos valores de *onset*.

#### 6.2. Resultados

#### 6.2.1. Exclusão de pacientes

Dos nove pacientes, cinco obtiveram resposta hemodinâmica cerebral condizente com a manobra de pausa respiratória, ou seja, pacientes cuja resposta hemodinâmica global média apresentou amplitude média maior que a linha de base após o início de pausa respiratória, ou seja, conseguimos obter uma modulação de hipercapnia da resposta hemodinâmica utilizando o protocolo de pausa respiratória. Portanto, quatro pacientes foram descartados dessas análises.

Podemos observar na figura 16 que a resposta hemodinâmica global média do VOI do paciente JGS não se mostrou modulada com o protocolo de pausa respiratória, ou seja, a resposta hemodinâmica (em branco) oscilou em torno da linha de base e não apresentou aumento de amplitude depois dos instantes de pausa respiratória (em verde). Em contrapartida, o paciente APR mostra modulação da resposta hemodinâmica de acordo com o protocolo de pausa respiratória, ou seja, a amplitude da resposta aumenta de acordo com os instantes de pausa respiratória.



**Figura 16.** Representação das respostas hemodinâmicas globais médias dos pacientes JGS e APR. No gráfico superior (paciente JGS), a resposta hemodinâmica não foi modulada pelo protocolo de estímulo de pausas respiratórias, enquanto o gráfico inferior, (paciente APR), a resposta hemodinâmica aumenta de amplitude depois dos instantes de pausa respiratória (retângulos em verde).

# 6.2.2. Análise de regiões inter-hemisféricas

Não obtivemos diferenças significativas (p < 0,05) nas médias dos parâmetros da resposta hemodinâmica entre hemisférios em nenhuma das áreas de Brodmann investigadas. A figura 17 ilustra o exemplo da área de Brodmann 6 (representada em amarelo) de um paciente representativo, a resposta hemodinâmica média (em verde) do VOI direito e esquerdo, seus respectivos ajustes trapezoidais (em vermelho), os valores dos parâmetros da resposta hemodinâmica e o p-valor. Percebemos que o p-valor obtido comparando o VOI direito e esquerdo para o *onset*, duração, tempo ao pico e amplitude foram: 0,34; 0,61; 0,47; 0,52, respectivamente.



**Figura 17.** VOI direito e esquerdo da área de Brodmann 6 do paciente DM. As curvas em verde representam a resposta hemodinâmica média do VOI e as curvas em vermelho, os respectivos ajustes trapezoidais. No canto inferior esquerdo, estão listados os valores de *onset*, tempo ao pico e duração em segundos, e de amplitude em psc ( do inglês, *percent signal change*). Ainda no canto inferior esquerdo, estão listados os p-valores obtidos com o teste t comparando o VOI direito e esquerdo.

#### 6.2.3. Análise dos mapas de *onset* cortical global

Utilizando a análise baseada na segmentação individual do córtex, pudemos observar algumas alterações interessantes nos tempos de *onset* nos lobos temporais dos cinco pacientes (Tabela 4). Nesta etapa do trabalho limitamos a busca por alterações perfusionais no lobo temporal, uma vez que laudos de exames clínicos e neurofisiólogicos prévios indicaram que todos pacientes apresentaram alterações nesse lobo. A correlação entre os dados de *onset* e os laudos de *SPECT* ictal (tabela 3) foram bastante concordantes, pelo menos no que diz respeito ao hemisfério onde as alterações foram detectadas. Curiosamente, essa observação foi coincidente aos laudos do *SPECT* ictal.

**Tabela 3.**Laudo clínico dos exames de SPECT ictal dos pacientes analisados para comparação<br/>com os achados de *fMRI* 

Paciente	SPECT ictal
APR	*Aumento perfusional acentuado no lobo temporal direito e em núcleos da base à direita
	*Aumento perfusional moderado frontal (inferior pré-motor) à direita
	*Aumento perfusional discreto no tálamo direito
VASR	*Aumento perfusional moderado no lobo temporal esquerdo
	*Aumento perfusional discreto na região anterior do lobo temporal direito
HFC	*Aumento perfusional acentuado no lobo parietal direito
	*Aumento perfusional moderado a acentuado na região anterior
	*Aumento perfusional discreto na face mesial do lobo temporal esquerdo e nos gânglios da base bilateralmente
RCPM	*Aumento perfusional acentuado no lobo temporal esquerdo
DM	*Aumento perfusional acentuado no lobo temporal direito e na região parietal direita

**Tabela 4.**Localização central de *clusters* pertencentes ao lobo temporal ou límbico dos<br/>pacientes analisados e o diagnóstico baseado em exames clínicos e neurofisiológicos prévios.

Paciente	Coordenada Talairach	Localização Cerebral	Diagnóstico Prévio
APR	66, -23, 11	Giro Temporal Superior Direito	Lobo Temporal Direito
	-27, -42, -1	Giro Parahipocampal Bilateral	e
	53, -55, -10	Giro temporal Médio Direito	Lobo Límbico
VASR	-37, -23, -23	Giro Parahipocampal Bllateral	Lobo Límbico
HFC	-57, -35, -11	Giro Temporal Médio Esquerdo	Lobo Temporal Esquerdo
RCPM	-48, -6, -1	Giro Temporal Superior Esquerdo	Lobo Temporal Esquerdo
DM	-50, -12, -3	Giro temporal superior Esquerdo	Lobo Temporal Direito

Apresentamos, a seguir, as imagens de 3 pacientes representativos, cada um com lateralização distinta: à direita, à esquerda ou bilateral, de acordo com o *SPECT* ictal. Na figura 18 apresentamos os achados do *SPECT* ictal e mapas de *onset* do paciente APR. Observam-se 2 *clusters* no lobo temporal, ambos à direita: um no giro temporal superior

direito e outro no giro temporal médio direito. Identificamos, também, 2 *clusters* bilaterais no giro parahipocampal do lobo límbico. O diagnóstico prévio desse paciente é de crises originadas no lobo temporal direito, ou seja, condizente com os nossos achados. Em outro exemplo, do paciente HFC, foi identificado um *cluster* significativo na região do giro temporal médio esquerdo condizente com seu diagnostico prévio de crises originadas no lobo temporal esquerdo pelo *SPECT* ictal (Figura 19). Já no paciente VASR encontramos *clusters* bilaterais no giro hipocampal (Figura 20). Seu laudo clínico dos exames relatava que as crises eram originadas no lobo temporal esquerdo.



**Figura 18.** Mapa de tempo de *onset* do paciente *APR*. Região do giro temporal superior direito, área de Brodmann 42 com perfusão cerebral alterada. *SPECT* ictal do paciente *APR*. As imagens mostram cortes coronais e uma visão frontal. A seta branca da imagem 72 indica uma hiperperfusão temporal direita.



**Figura 19.** Mapa de tempo de *onset* do paciente *HFC*. Região do giro temporal médio esquerdo, área de Brodmann 22 com perfusão cerebral alterada. *SPECT* ictal do paciente *HFC*. As imagens mostram cortes transversal, sagital e coronal, respectivamente. Sendo uma visão frontal do corte coronal, podemos perceber que a região esquerda é mais hiperperfundida que a região direita.



**Figura 20.** Mapa de tempo de *onset* do paciente *VASR*. Região do giro hipocampal, com perfusão cerebral alterada. *SPECT* ictal do paciente *VASR*. As imagens mostram cortes transversais. Na primeira linha podemos perceber dois pontos brilhantes, um em cada lobo temporal, indicando um aumento perfusional bi-lateral.

# 7. Protocolo de Inalação passiva da mistura CO<sub>2</sub>/ar

# 7.1. Material e Métodos

# 7.1.1. Sujeitos

Participaram desse estudo 13 pacientes ( $42 \pm 9$  anos, 10 homens), cujos dados clínicos são apresentados na tabela 5 no apêndice I. Para fins de comparação, 10 voluntários assintomáticos ( $23 \pm 4$  anos, 9 homens) foram convidados a participar do estudo. Os critérios de inclusão e de exclusão foram os mesmos daqueles utilizados no estudo anterior.

# 7.1.2. Aquisição das Imagens

Nessa parte do trabalho foi utilizado um tomógrafo de ressonância magnética de 3T (*Achieva*, Philips, Erlangen, Holanda) com uma bobina de cabeça de 8 canais tipo SENSE. Analogamente ao estudo de pausa respiratória, foram adquiridos dois conjuntos de imagens: um com alta resolução espacial, a partir de uma sequência SPGR ponderada em T<sub>1</sub> (TR/TE = 6,75/3,1ms, *flip angle* = 8°, largura da fatia = 1 mm, FOV = 256 mm, matriz de 256 x 256, SENSE = 1). O outro conjunto foi composto por imagens com boa resolução temporal, adquiridas utilizando uma sequência do tipo *EPI* ponderada em T<sub>2</sub>\* (TR = 2000 ms, TE = 30 ms, *flip angle* = 90°, espessura da fatia = 5mm, 30 fatias, FOV = 230 mm, e

matriz 128 x 128, SENSE = 2). Foram adquiridos 236 volumes totalizando um tempo aproximado de exame de 8 minutos.

### 7.1.3. Modulação por CO<sub>2</sub>

Para a modulação da atmosfera de  $CO_2$  foi utilizado um dispositivo de abertura e fechamento de válvulas desenvolvido no departamento de Física, da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto (DF – FFCLRP)(Leoni *et al.*, 2008). Esse dispositivo contém válvulas controladas via porta paralela por um programa de computador desenvolvido no software Presentation 12.1 (Neurobehavioral Systems Inc., Albany, CA, EUA).

O sistema é conectado, via cabo coaxial, ao tomógrafo de ressonância, para sincronizar a aquisição das imagens ao processo de abertura/fechamento das válvulas. Para monitorização da pressão parcial de  $CO_2$  no final de cada expiração (do inglês, *End Tidal CO<sub>2</sub> – EtCO2*), bem como para oximetria periférica foi utilizado um capnógrafo (Veris MR, Medrad inc., Pittsburgh, PA, EUA) (Figura 21b). A inspeção foi feita de forma visual através do monitor do capnógrafo de tal forma a padronizar a vazão em 5 L/min de CO<sub>2</sub> para todos os participantes desse estudo (figura 22).

No dispositivo há uma válvula de entrada por onde o cilindro de CO<sub>2</sub> é conectado e uma válvula de saída onde está conectado um misturador de gases (figura 21a). Por sua vez, o misturador de gases é composto por um cilindro dosador, por onde entra ar comprimido com vazão a 3 L/min e CO<sub>2</sub> a 5 L/min, e contendo saída para um catéter do tipo óculos fixados nas narinas do sujeito (Figura 22). Em um dos terminais do catéter sai a mistura CO<sub>2</sub>/ar, e pelo outro terminal, o ar exalado pelo sujeito, que é conectado ao capnógrafo.

Após vários testes, foi definido o protocolo final. Neste, a abertura e fechamento das válvulas foi composta por 8 intervalos de inalação de ar ambiente, contendo 52 segundos cada (correspondente a 26 volumes de aquisição), intercalados por 7 intervalos de inalação de CO<sub>2</sub> + ar ambiente contendo 8 segundos cada (correspondentes a 4 volumes da aquisição). O protocolo era iniciado pela inalação de ar ambiente para garantir uma linha de base estável (figura 23). Os pacientes passaram por testes antes de fazer o exame, já que a característica ácida do CO<sub>2</sub> causa ardor nas narinas, podendo acarretar movimentos de

cabeça dentro do tomógrafo. Os sujeitos foram instruídos a permanecerem imóveis, respirando normalmente sem interromper a respiração.



**Figura 21.** (a) Foto do dispositivo de válvulas desenvolvido no DF-FFCLRP-USP. (b) Foto do capnógrafo Veris utilizado. (c) Foto do Monitor móvel do capnógrafo, que ficava na sala de controle (Figura modificada de Mazzeto-Betti, 2009).



Figura 22. (A) Esquema do aparato experimental utilizado no experimento. As linhas azuis e vermelha representam mangueiras de borracha, por onde passavam ar e/ou CO<sub>2</sub>. A linha verde representa uma fibra óptica que fez a comunicação entre o capnógrafo (dentro da sala blindada da ressonância magnética) com o monitor móvel (situado na sala de controle da ressonância magnética). (B) Esquema da entrada e saída do ar pelo cateter. Pela narina esquerda do sujeito entra a mistura ar ambiente e CO<sub>2</sub> e o ar analisado pelo capnógrafo sai da narina direita do sujeito.



Figura 23. Protocolo de estímulo por CO<sub>2</sub>. Os períodos em cinza representam os intervalos de inalação de ar ambiente, enquanto os períodos em verde representam os intervalos de inalação da mistura CO<sub>2</sub> e ar ambiente. A curva em branco representa a resposta hemodinâmica de um sujeito durante a aquisição das imagens.

### 7.1.4. Análise dos Dados

Todas as imagens foram analisadas no software Brain Voyager <sup>™</sup> QX versão 10.2 (Maastrich, Holanda), de forma semelhante ao estudo de pausa respiratória, desde os parâmetros que compuseram o pré-processamento até o cálculo dos 4 parâmetros da resposta hemodinâmica, pelo ajuste auto-regressivo da mesma (BLM), com algumas poucas alterações nos parâmetros dos métodos, conforme definido a seguir.

# 7.1.4.1. Pré-Processamento

As imagens *EPI* passaram pela correção temporal de fatias, por um filtro espacial de 8 mm (FWHM), um filtro temporal passa-alta em 0,01 Hz, e pela correção de movimento com interpolação do tipo sinc. Os sujeitos que tiveram alterações de mais de 3 (mm ou graus) em qualquer grau de liberdade da correção de movimento tiveram seus exames descartados.

As imagens SPGR foram corrigidas com relação à não-homogeneidade de campo, a fim de aumentar o contraste entre substância branca, cinzenta e fluido cérebro-espinhal, e garantir maior homogeneidade dentro de cada um desses três grupos de tecido.

7.1.4.2. Co-registro, Segmentação, Alinhamento Cortical e Definição dos VOIs

As imagens *EPI* e *SPGR* foram co-registradas utilizando-se transformação de corpo rígido. Em seguida, as imagens foram transformadas para o espaço comum Talairach, de forma análoga à descrita anteriormente.

Para proceder com a comparação entre o grupo controle e pacientes foi realizado o alinhamento cortical entre indivíduos. Para tanto, primeiramente é feita a segmentação individual em que é removida a calota craniana, cerebelo, ponte e bulbo, e separados os voxels do fluido cérebro espinhal e substância branca, daqueles que compõem a substância cinzenta (figura 24).



**Figura 24.** (A) Imagem de um sujeito no espaço Talairach. (B) Mesma imagem durante a segmentação. (C) Imagem renderizada da fronteira entre substância branca e cinzenta, representativa do hemisfério cerebral esquerdo.

Em seguida os giros e sulcos corticais dos sujeitos devem ser alinhados com respeito a um sujeito alvo (que faz parte do atlas interno do programa Brain Voyager) em que foram pré-estabelecidos os VOIs para este estudo. Para tanto, em um primeiro momento a superfície contendo os giros e sulcos (figura 25a) é mapeada quanto às curvaturas dos giros e sulcos do padrão. Observa-se na figura 25b que são atribuídas cores diferentes para giros e sulcos. Essa superfície é então transformada em uma representação esférica (figura 25c) que propicia uma representação parametrizável passível de ser utilizada no alinhamento entre sujeitos. Cada ponto dessa esfera (coordenadas esféricas) corresponde a um ponto da superfície renderizada da segmentação (coordenadas cartesianas). As informações de curvatura calculadas na superfície renderizada são mantidas na representação esférica. O mapa de curvatura da esfera do sujeito é suavizado ao longo de sua superfície para obter informações espaciais do gradiente de curvatura. É calculado, então, o quadrado da diferença entre o mapa de curvatura do sujeito e o mapa de curvatura do sujeito alvo, e por um processo iterativo de mínimos quadrados, reduz-se essa diferença estabelecendo o melhor alinhamento cortical possível entre os dois (Figura 25d). No atlas do Brain Voyager existe alguns VOIs pré-definidos no sujeito alvo. Uma vez estabelecida a correspondência entre o córtex do sujeito padrão e os córtices dos sujeitos deste estudo, os

VOIs do sujeito padrão podem ser também extrapolados para os sujeitos deste estudo (Figuras 25e e 25f).

Como o foco do presente estudo diz respeito a pacientes com epilepsia do lobo temporal, foram selecionados 7 VOIs em cada hemisfério cerebral: lobo temporal, porção temporal superior, porção temporal média, porção temporal inferior, a amígdala, hipocampo e complexo amígdala-hipocampo.



Figura 25. Procedimento de alinhamento cortical e definição dos VOIs. (a) Superfície renderizada do hemisfério esquerdo de um sujeito contendo a fronteira entre substância branca e cinzenta em coordenadas cartesianas. (b) Mapa de curvatura calculado a partir da figura "a". (c) Transformação da figura "b" pra uma superfície esférica (coordenadas esféricas). (d) Alinhamento entre a superfície esférica do sujeito alvo e do sujeito da figura "c". (e) As coordenadas parametrizadas da região de interesse do sujeito alvo sobrepostas na superfície do sujeito da figura "a", a região em questão é o lobo temporal esquerdo. (f) Criação do VOI (em verde) a partira da figura "e".

# 7.1.4.3. BOLD Latency Mapping e teste-t

Depois de estabelecidas os 14 VOIs (7 para cada hemisfério cerebral), utilizamos o método de ajuste auto-regressivo trapezoidal, *BOLD Latency Mapping (BLM*), descrito

anteriormente, para o cálculo dos mesmos 4 parâmetros da resposta hemodinâmica: tempo de início da reposta (*onset*), duração (FWHM), tempo ao pico e amplitude, utilizando agora o protocolo de modulação por CO<sub>2</sub>. Ao contrário do estudo anterior (pausa respiratória), em que tivemos problemas em definir os VOIs para todos os pacientes, o alinhamento cortical permitiu o ajuste dos parâmetros para cada VOI definido. Em outras palavras, em cada VOI foi calculado um valor de *onset*, um de duração (FWHM), um de tempo ao pico e um de amplitude.

Em seguida, os 4 parâmetros de um mesmo VOI foram analisados para significância estatística, entre o grupo de pacientes e o grupo controle, utilizando o teste-t nãoparamétrico de Mann-Whitney (*GraphPad Prism*, versão 4.0), em que foram consideradas significativas as diferenças com p < 0,05. Foi realizada, ainda, a comparação estatística entre pacientes com epilepsia temporal à esquerda e à direita com relação ao grupo controle.

## 7.2. Resultados

#### 7.2.1. Exclusão de Pacientes

Três pacientes e um voluntário tiveram que ser descartados do estudo por excessivo movimento da cabeça durante o exame. Dois pacientes e dois voluntários foram excluídos da análise porque não foram obtidas respostas hemodinâmicas condizentes com o protocolo de modulação por CO<sub>2</sub>, ou seja, a resposta hemodinâmica flutuou em torno da linha de base sem aumentar de amplitude nos períodos de hipercapnia. Os dados de um paciente tiveram que ser eliminados por problemas técnicos no software Brain Voyager para gerar seus VOIs. Sendo assim, ao todo os dados de seis pacientes e três voluntários tiveram que ser excluídos das análises deste estudo, restando sete pacientes (quatro com epilepsia do lobo temporal à esquerda e três à direita) e sete voluntários assintomáticos.

#### 7.2.2. Análise dos VOIs

Todos os VOIs de todos os sujeitos tiveram suas respostas hemodinâmicas médias ajustadas por trapézios, em que foi possível estimar os parâmetros da mesma. A figura 26 exemplifica a resposta hemodinâmica média e seu respectivo ajuste, para o VOI do lobo temporal à esquerda de um sujeito. As comparações estatísticas entre pacientes e voluntários usando teste-t não paramétrico, para todos os VOIs, são mostradas na figura 27 (*onset*), figura 28 (tempo ao pico), figura 29 (duração) e figura 30 (amplitude). Em todas as figuras, nas abscissas encontram-se os nomes dos VOIs estudados. As barras hachuradas representam os valores dos parâmetros obtidos nos controles e as barras em cor branca representam os pacientes. O asterisco sobre as barras indica que o VOI em questão apresentou diferença estatisticamente significativa (p < 0,05). Na tabela 6 estão os p-valores das áreas para os parâmetros *onset* e amplitude.



**Figura 26.** Resposta *fMRI* média do VOI temporal esquerda (em verde) e seu respectivo ajuste trapezoidal em função do tempo. As duas linhas paralelas (sobre os instantes 0 e 4) indicam o período de inalação da mistura ar ambiente e CO<sub>2</sub>, enquanto as demais linhas indicam os 4 parâmetros da resposta hemodinâmica: *onset*, tempo ao pico, duração(FWHM) e amplitude. A linha tracejada indica a linha de base.



Figura 27. Teste-t entre voluntários e pacientes com relação ao tempo de *onset* da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de *onset* em segundos. O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>



Figura 28. Teste-t entre voluntários e pacientes com relação ao tempo ao pico da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de tempo ao pico em segundos. Nessa comparação não houve VOI com diferenças estatisticamente significativas (p < 0,05).</p>



**Figura 29.** Teste-t entre voluntários e pacientes com relação à duração da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem às barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de duração em segundos. Nessa comparação não houve VOI com diferenças estatisticamente significativas (p < 0,05).



- Figura 30. Teste-t entre voluntários e pacientes com relação à amplitude da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de amplitude em unidade percentuais em relação à linha de base, psc (do inglês, *percent signal change*). O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>
  - **Tabela 6.** p-valores de *onset* e amplitude das áreas cerebrais analisadas na comparação entre pacientes e voluntários. As áreas com diferenças estatisticamente significativas estão apresentadas com asterisco ao lado do p-valor.

Área Cerebral	p-valor ( <i>onset</i> )	p-valor (amplitude)
Lobo Temporal Esquerdo	*0,05	*0,04
Lobo Temporal Direito	*0,03	0,10
Temporal Superior Esquerdo	0,07	0,38
<b>Temporal Superior Direito</b>	*0,01	0,26
Temporal Médio Esquerdo	0,06	0,26
Temporal Médio Direito	*0,02	0,54
Temporal Inferior Esquerdo	0,11	*0,04
Temporal Inferior Direito	*0,05	*0,02
Amígdala Esquerda	0,65	0,90
Amígdala Direita	0,56	0,46
Hipocampo Esquerdo	0,14	0,12
Hipocampo Direito	0,09	0,14
Complexo Amígdala-Hipocampo Esquerdo	0,14	0,14
Complexo Amígdala-Hipocampo Direito	0,21	0,16

Embora o número de pacientes seja relativamente pequeno (quatro pacientes com

ELT à esquerda e três pacientes com ELT à direita), realizamos a comparação entre o grupo controle e os pacientes com ELT à esquerda e entre os controles e pacientes com ELT à direita. Essa avaliação tem o objetivo de verificar se seria possível observar lateralização dos parâmetros analisados com respeito ao hemisfério do foco epiléptico. Essas análises estão apresentadas em apêndice (Apendice II, figuras 31-38). Observa-se que, mesmo com a amostra reduzida, é possível observar significância em alguns VOIs e em alguns parâmetros da resposta hemodinâmica (tabela 7).

**Tabela 7.** Resumo das áreas cerebrais e parâmetros da resposta hemodinâmica que tiveram diferenças estatisticamente significativas (p < 0,05), resultantes do teste t, no confronto entre pacientes com ELT à direita versus controle e no confronto entre pacientes com ELT à esquerda versus controle.

Área cerebral / parâmetro da resposta hemodinâmica p-valor					
	Hipocampo Direito / Onset	*0,03			
	Complexo Amígdala-Hipocampo Direito /	*0.02			
ita	Duração	0,02			
Dire	Lobo Temporal Esquerdo / Amplitude	*0,02			
TàI	Lobo Temporal Direito / Amplitude	*0,03			
*EL	Temporal Médio Esquerdo / Amplitude	*0,03			
	Temporal Inferior Esquerdo / Amplitude	*0,03			
	Temporal Inferior Direito / Amplitude	*0,04			
	Lobo Temporal Direito / Onset	*0,05			
ELT à	Temporal Superior Direito / Onset	*0,02			
	Temporal Médio Direito / Onset	*0,05			

\*ELT: Epilepsia do Lobo Temporal

# 8. Discussão

# 8.1. Discussão metodológica do protocolo de Pausa Respiratória

Na primeira parte deste estudo buscamos desenvolver uma forma de localizar a ZE por meio da caracterização quantitativa da resposta hemodinâmica a um estímulo de estresse cerebrovascular, utilizando, neste caso, a modulação da PaCO<sub>2</sub> induzida por pausa respiratória.

Dos nove pacientes que realizaram o protocolo, quatro deles não apresentaram modulação da resposta hemodinâmica. Existem quatro possíveis causas para a falha da modulação. A primeira delas sugere que apesar de todos os pacientes terem sido treinados

fora do tomógrafo minutos antes do exame, sem dificuldades, o fato de estarem dentro do tomógrafo pode ter sido um fator ansiogênico, que atrapalhou a execução da tarefa durante a aquisição dos dados. Outra hipótese seria a dificuldade dos pacientes em ouvir as instruções das tarefas feitas por meio de um fone de ouvido, devido ao ruído intenso do tomógrafo. Ainda, os pacientes podem ter confundido o momento de prender a respiração e respirar normalmente, em especial tendo em vista que alguns dos pacientes apresentavam rebaixamento cognitivo. Por fim, o protocolo utilizado pode não ter sido eficaz na modulação da resposta hemodinâmica devido à variabilidade entre sujeitos como já discutido por Leoni e colaboradores (2008). Essa variabilidade interindividual pode ser resultado de diferença de vasorreatividade entre cada paciente ao mesmo estímulo, ou seja, um tempo de pausa respiratória de oito segundos pode ser eficaz para modular a resposta hemodinâmica de um paciente, mas não de outro paciente. Ainda dentro dessa hipótese, o fato de não controlarmos se a pausa respiratória foi realizada após uma inspiração ou após uma expiração pode ter influência no tempo para que ocorra a modulação da resposta hemodinâmica. Andrade e colaboradores (2006) mostraram que existem diferenças hemodinâmicas entre os dois processos. Uma possível solução para garantir que o paciente está executando a tarefa da forma correta é a utilização de cinta torácica para monitoração dos movimentos respiratórios e de equipamentos de capnografia.

Uma das análises realizadas no presente trabalho comparou as respostas hemodinâmicas entre os hemisférios cerebrais para cada área de Brodmann baseada no espaço Talairach. Todavia, essa análise não mostrou diferenças significativas em nenhum dos VOIs analisados. Acreditamos que o principal motivo desse achado seja a baixa precisão no processo de alinhamento para o espaço de normalização, já que se trata de um VOI único utilizado para todos os pacientes. Além disso, o espaço Talairach é considerado mais eficiente para regiões cerebrais internas, ou seja, regiões próximas às comissuras anterior e posterior, mas se mostra pouco eficiente nas regiões mais afastadas do plano cerebral definido pelas comissuras. Ainda, mesmo que os pacientes tenham sido padronizados a um mesmo espaço estereotáxico, é possível observar pequenos erros de posicionamento dos VOIs em relação ao córtex, fazendo com que sejam incluídos nas análises voxels pertencentes à subtância branca e CSF, que podem ser considerados confundidores para a análise dos VOIs.

Na figura 17, ilustramos a análise feita na área de Brodmann 6 para o paciente DM.

Podemos perceber que tanto as curvas representativas da resposta hemodinâmica (em verde) e os ajustes (em vermelho) dos VOIs direito e esquerdo, parecem ser visualmente diferentes. Em contrapartida, notamos alta variabilidade no cálculo dos parâmetros da resposta hemodinâmica. Por exemplo, o *onset* do VOI direito foi de 8,1  $\pm$  4,9 s e do VOI esquerdo foi de 6,7  $\pm$  6,6 s. Ou seja, apesar das médias serem diferentes, a dispersão é alta, implicando em p-valores altos.

A alta dispersão observada pode ser notada também na figura 16. Podemos observar que a resposta hemodinâmica devida à quarta pausa respiratória (parte da curva branca logo depois do quarto retângulo verde, contados da esquerda para direita) é visualmente diferente da resposta hemodinâmica devido à quinta pausa respiratória do protocolo (parte da curva branca logo depois do quinto retângulo verde).

Uma solução encontrada para o problema foi o aperfeiçoamento da sobreposição dos VOIs no córtex por meio de um alinhamento cortical entre os cérebros dos pacientes, que foi implementada no protocolo de inalação passiva de CO<sub>2</sub> discutido posteriormente. Como esse recurso só foi possível dado a alta qualidade das imagens (maior SNR) que foram adquiridas em um tomógrafo de 3T, não tivemos como implementá-lo nos dados obtidos no estudo de hipercapnia, em uma máquina de 1,5T.

Os mapas de *onset* global de cada paciente foram avaliados individualmente e por isso em cada um foi utilizada uma faixa temporal que foi variável entre os pacientes, o que em dados individuais é procedimento corriqueiro (Jones *et al.*, 2005).

Conseguimos com essa metodologia observar atrasos interessantes nos mapas de *onset* dos cinco pacientes que tiveram suas respostas hemodinâmicas moduladas pela pausa respiratória. Apesar de observar atrasos em diversas regiões cerebrais, o interesse principal deste trabalho foi concentrado em regiões dos lobos temporais, já que os pacientes foram diagnosticados com epilepsia focal do lobo temporal. Nesse contexto, quatro dos cinco pacientes (APR, HFC, RCPM e VASR) apresentaram atrasos perfusionais em regiões dos lobos temporais condizentes com as regiões de hiperperfusão observadas por um radiologista experiente nos exames de *SPECT*. Curiosamente, esse achado foi correlacionado apenas ao *SPECT* ictal, e não houve correspondência com o interictal. Apesar do pequeno número de pacientes analisados, os mapas de *onset* obtidos pelo protocolo de pausa respiratória sugerem que essa ferramenta pode ter papel interessante

na localização do foco epileptogênico.

Analogamente aos achados aqui apresentados, Szabo e colaboladores (2005) encontraram alterações perfusionais e de coeficiente de difusão aparente em pacientes com epilepsia, utilizando a técnica de *PWI* (do inglês, *Perfusion Weighted Imaging*) e *DWI* (do inglês, *Diffusion Weighted Imaging*), respectivamente, concordantes com os achados de *SPECT* de alguns pacientes.

Embora o *SPECT* seja uma técnica estabelecida para a avaliação da zona epileptogênica, podemos apontar três grandes vantagens da ferramenta aqui apresentada: a primeira delas consiste no fato de que o exame de *fMRI* é completamente não-invasivo, não necessitando de aplicação de contrastes radioativos para obtenção das imagens; os exames de *fMRI* apresentam boa resolução espacial, sendo mais específicos que exames de *SPECT*; não seria necessário a monitorização e a realização de um procedimento durante o estado ictal (no caso do *SPECT* a administração do radiofármaco).

Uma aplicação direta dos achados de atraso do *onset* seria determinar um intervalo estatístico significativo no qual os seus valores poderiam ser definidos como patológicos. Todavia, torna-se necessária a realização de um estudo com maior número de pacientes para então reduzir as variabilidades individuais e tornar o dado ainda mais robusto e, dessa forma, definir médias de *onset* de regiões consideradas sadias e confrontá-las com os resultados de regiões consideradas patológicas. Ainda, esses dados poderiam ser comparados às médias de *onset* de regiões homólogas em voluntários assintomáticos. Uma vez definidos atrasos estatisticamente significativos, poderíamos fazer inferências estatísticas entre regiões dos lobos temporais, primariamente definidas como patológicas, e regiões extra-temporais, que também apresentassem atrasos perfusionais estatisticamente significativos.

Uma questão que poderia surgir na análise dos dados é em relação à contribuição do estímulo auditivo para o aparecimento de alterações perfusionais nas regiões dos lobos temporais, tendo em vista que nele está representada a área auditiva primária (Estombelo-Montesco *et al.*, 2010). Contudo, se assim fosse, a resposta hemodinâmica da figura 16 apresentaria modulação proporcional aos intervalos dos estímulos auditivos 'prende' e 'respira' (início e fim do retângulo verde). No entanto, observamos somente a modulação em resposta à hipercapnia. Além disso, se essa hipótese fosse verdadeira a modulação da
resposta hemodinâmica ficaria restrita ao giro temporal superior e apresentaria caráter bilateral. Uma das alternativas de garantir isso é utilizar a inalação passiva de uma mistura  $CO_2/ar$  em baixa concentração.

## 8.2. Discussão metodológica do protocolo de Inalação da mistura CO<sub>2</sub>/ar

O uso do protocolo de pausa respiratória no estudo anterior apresenta algumas limitações, dentre elas o problema de normalização do protocolo de estímulo de hipercapnia e a necessidade de colaboração por parte dos indivíduos. Por isso, a inalação passiva de uma mistura de  $CO_2/ar$  se torna uma alternativa.

A maioria dos estudo que descreve o cálculo da mistura  $CO_2/ar$  oferecido aos sujeitos é feita em termos de porcentagem fixa. Nestes, é utilizada uma máscara naso-bucal (Ziyeh *et al.*, 2005), em que é possível fazer esse controle. Contudo, em testes pilotos feitos em nosso grupo, foi observado que esse tipo de máscara causa desconforto nos sujeitos, aumentando a sensação de claustrofobia dentro do tomógrafo (Mazzetto-Betti, 2009). Por isso, neste estudo foi utilizado o catéter nasal do tipo óculos. Nesse caso, tendo em vista que não é possível ter o controle completo sobre a porcentagem de gás inalada e exalada, faz-se necessária a utilização de um capnógrafo para a avaliação da PaCO<sub>2</sub> ao final da expiração (End-Tidal  $CO_2 - PETCO_2$ ). Por isso, neste trabalho a mistura de  $CO_2$  e ar ambiente está escrita em termos da vazão, que foram de 5 e 3 L/min, respectivamente. Escolhemos o uso deste protocolo pois Mazzetto-Betti (2009) mostrou que a PETCO<sub>2</sub> ao final da expiração segue uma variação quase linear até 4 L/min e depois disso a variação tende a uma saturação. Desse modo, decidiu-se utilizar o valor de 5 L/min para garantir o valor de saturação. Valores superiores mostraram causar desconforto, tontura e ardência nas narinas dos sujeitos.

Um estudo piloto com 5 indivíduos foi realizado para o estabelecimento do protocolo final de inalação. Este deveria garantir a modulação robusta da resposta hemodinâmica durante períodos de hipercapnia e que esta retornasse à linha de base antes do início da próxima modulação.

Em um primeiro momento tentamos utilizar um protocolo de 14 segundos de inalação de CO<sub>2</sub> e ar, seguidos de 30 segundos de inalação de ar ambiente, baseado em estudos prévios de pausa respiratória (Andrade *et al.*, 2006 e Leoni *et al.*, 2008). Contudo, a

pausa respiratória não é tão robusta quanto a inalação passiva de  $CO_2/ar$ . O intervalo na pausa respiratória deve ser maior para se conseguir modular a resposta hemodinâmica de forma satisfatória. Por outro lado, para avaliar e quantificar o formato da resposta hemodinâmica, um intervalo de 14 segundos de inalação de  $CO_2$  requereria intervalos muito longos de respiração de ar ambiente para que a resposta voltasse à linha de base antes da próxima modulação, além de provocar maior desconforto ao sujeito. Por esse motivo, resolvemos reduzir esse tempo para 8 segundos, o que produziu modulação satisfatória da resposta hemodinâmica. O intervalo entre as inalações de 30 segundos ainda não era suficiente para que a resposta hemodinâmica voltasse totalmente à linha de base.

A figura 39 mostra o traçado da resposta (linhas em branco) que não retorna à linha de base antes do próximo intervalo de modulação por  $CO_2$  (em verde) para os protocolos 14-30 (14 segundos de inalação de  $CO_2/ar$  e 30 segundos de inalação de ar) e o protocolo 8-36 seg. Já utilizando o protocolo 8-52, percebemos que a resposta volta à linha de base dentro do intervalo de inalação de ar ambiente e antes do próximo intervalo de modulação por  $CO_2$ . Desse modo, escolhemos o valor de 52 segundos.

A literatura aponta que mesmo utilizando protocolos controlados, a variabilidade da resposta entre os sujeitos, tanto em pacientes quanto voluntários assintomáticos, é muito grande (Thomason *et al.*, 2007; Chang *et al.*, 2008; Abbot *et al.*, 2005; Andrade *et al.*, 2006; Mazzetto-Betti *et al.*, 2010; Leoni *et al.*, 2008), o que não foi diferente em nossos resultados. Apesar da definição do protocolo de 8-52 segundos com inalação de CO<sub>2</sub> à vazão de 5 L/min e de ar a 3L/min, a resposta hemodinâmica entre os voluntários do grupo controle e de pacientes se mostrou bastante variável.

O alinhamento cortical mostrou-se excelente ferramenta para correlacionar as estruturas cerebrais entre diferentes sujeitos. Ao contrário da estratégia do estudo anterior (pausa respiratória sem o alinhamento cortical), os VOIs aqui obtidos se ajustaram de forma satisfatória aos sujeitos que participaram do alinhamento cortical (figura 25). Na figura 25f percebemos que o VOI em verde se ajusta quase que perfeitamente ao córtex temporal. Como a resposta hemodinâmica média obtida foi bastante representativa, é possível ajustar muito bem o trapézio sobre ela e, consequentemente, obter valores dos parâmetros da *HRF* de maneira robusta (figura 26).



Figura 39. Diferentes protocolos com diferentes intervalos de inalação de CO<sub>2</sub> e ar ambiente (em verde) e intervalos de inalação de ar ambiente (em cinza) para um dado sujeito do teste piloto. Nessa avaliação foram adquiridos 125 volumes (TR = 2 segundos). São mostradas as respostas para 3 protocolos: 14-30, se refere a intervalos de 14 segundos de inalação da mistura CO<sub>2</sub> e Ar ambiente e intervalos de 30 segundos de inalação de ar ambiente; 8-36, e 8-52.

Apesar da utilização de várias estratégias para otimização dos resultados, dois pacientes e dois voluntários que não apresentaram resposta hemodinâmica condizente com o protocolo de modulação por CO<sub>2</sub> não puderam ter suas respostas hemodinâmicas modeladas e quantificadas. Após as aquisições desses exames, dois sujeitos relataram que estavam com as vias respiratórias parcialmente congestionadas, o que impossibilitou a entrada do CO<sub>2</sub>, explicando então a falta de modulação da resposta hemodinâmica. Observa-se, portanto, que a presença de vias aéreas livres é fundamental nesse tipo de estudo, e deve ser questionada antes da realização do exame.

8.3. Alterações hemodinâmicas no onset e amplitude

O protocolo de inalação de  $CO_2/ar$  mostrou resultados interessantes quando comparamos pacientes com epilepsia focal temporal e voluntários assintomáticos, a começar pelo *onset* da resposta *BOLD*, que tende a ser maior nos pacientes. Mesmo que não tenhamos obtido valores significativos em todos os VOIs do lobo temporal, percebemos que os resultados tendem a esse comportamento. Interessantemente, esse resultado está de acordo com nosso primeiro estudo de hipercapnia utilizando o protocolo de pausa respiratória (item 6.2.3), em que foram observados tempos de *onset* mais longos em regiões temporais dos pacientes com ELT condizentes com hiperperfusões observadas em exames de *SPECT* ictal. Observamos também que a amplitude da resposta *BOLD* tende a ser menor nos pacientes quando confrontados com o grupo controle. Tais resultados estão de acordo com a literatura se comparados a estudos que utilizam outras técnicas como o *SPECT* e o *PET* (Markand *et al.*, 1997; Karis, 2008). Neste contexto, os achados que utilizam o *SPECT* interictal mostram hipoperfusão ipsilateral às regiões epileptogênicas (Markand *et al.*, 1997). Da mesma forma, nossos resultados de atraso da resposta hemodinâmica podem ser relacionados à redução da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral causado pela hipoperfusão já descrita anteriormente na literatura (Karis, 2008). Estudos utilizando *PET* também demonstram uma diminuição do metabolismo da glicose durante os períodos interictais (Markand *et al.*, 1997), em concordância com nossos achados de diminuição de amplitude da resposta hemodinâmica. O desenvolvimento desta hipótese vem do fato que o consumo de oxigênio é proporcional ao metabolismo, ou seja, se o metabolismo está diminuído, a demanda por oxigênio também diminui, consequentemente a vasodilatação vai ocorrer em uma proporção reduzida.

Vários estudos na literatura, utilizando diferentes técnicas de avaliação da zona epileptogênica, substanciam tal teoria. Um estudo de *ASL* (do inglês, *Arterial Spin Labeling*) no período interictal mostrou hipoperfusão concordante com achados de hipometabolismo em imagens de *PET* de pacientes com epilepsia refratária (Pendse *et al.*, 2010). Ainda, Placidi e colaboradores (2002), utilizando a técnica de *DSC* (do inglês, *Dynamic Susceptibility Contrast*), mostraram que pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT) com altas taxas de descargas interictais, apresentaram assimetria nos exames de *DSC* coincidentes com o lado da zona epileptogênica. Já um estudo utilizando a técnica de *DWI* demonstrou redução da difusibilidade em áreas relacionadas com as crises (Diehl *et al.*, 1999) e aumento da difusibilidade aliado a redução da anisotropia de difusão no hipocampo de pacientes com esclerose hipocampal (Wieshmann *et al.*, 1999).

Já utilizando a Imagem por Tensor de Difusão (do inglês, *Diffusion Tensor Imaging - DTI*) foram observados aumento da difusibilidade e redução da anisotropia em pacientes com epilepsia focal refratária (Chen *et al.*, 2008) e crianças com epilepsia idiopática (Hutchinson *et al.*, 2010). Arfanakis e colaboradores (2002) também mostraram que existe uma redução significativa da anisotropia de difusão em várias regiões da substância branca em paciente com ELT quando comparados com grupo controle. Essas diferenças não foram restritas ao lobo temporal e as restrições à difusão foram observadas nas direções

perpendiculares aos axônios. Os autores levantam a hipótese de que isso pode ser devido a um déficit de mielina, ou um aumento da permeabilidade nas membranas dos axônios ou a uma rede neuronal mais espaçada. Um estudo recente mostrou que pacientes com ELT que apresentavam esclerose mesial temporal (EMT) apresentaram anormalidades nos parâmetros de DTI quando comparados a pacientes sem EMT na região fimbria-fornix. Esses dados foram confirmados por avaliação histológica, e demonstraram que os pacientes com EMT apresentaram aumento na fração extra-axonal, e diminuição na circunferência da membrana do axônio e na área de mielina condizentes com achados histológicos de estudos em animais (Concha *et al.*, 2010). Em outro estudo, Hayward e colaboradores observaram aumento nas densidades de vasos sanguíneos na região da amígdala dos ratos que foram induzidos a *status epilepticus* em relação aos ratos controles (Hayward *et al.*, 2010). Além da angiogênese, outros processos de remodelamento de tecido estão relacionados com a epileptogênese. Dentre eles podemos citar neurodegeneração, neurogênese, plasticidade dendrítica e axonal e gliose (Pitkanen *et al.*, 2009).

Por outro lado, os mesmos tipos de estudos feitos nos períodos ictais têm mostrado hiperperfusão e hipermetabolismo de glicose (Markand *et al.*, 1997; Theodore *et al.*, 1990; Karis, 2008). Estudos utilizando as técnicas de *ASL*, *DSC* e *PWI* também confirmam esses achados (Placidi *et al.*, 2002; Warach *et al.*, 1994; Pendse *et al.*, 2010). Todos esses achados fazem sentido do ponto de vista fisiológico, embora o acoplamento neurovascular ainda não seja muito bem compreendido. Acredita-se que, quando o neurônio dispara, existe aumento da demanda metabólica (glicose e oxigênio), suprida pelo aumento local de fluxo sanguíneo resultado da vasodilatação. Acontece que em crises epilépticas a demanda metabólica é muito maior que a perfusão tecidual, acarretando em sobrecarga mitocondrial e, por isso, apesar de se ter um aumento da perfusão, existe uma isquemia celular localizada, ou seja, o fluxo sanguíneo não é suficiente para suprir a demanda metabólica celular.

A essa capacidade de vasodilatação/vasoconstricção em resposta a um estímulo dá-se o nome de vasorreatividade cerebral. Estudos de perfusão cerebral em epilepsia usando a hiperventilação têm mostrado que regiões relacionadas com a epilepsia aparecem hipoperfundidas, resultando em pequenas isquemias localizadas, devido à vasoconstrição causada pela baixa concentração de CO<sub>2</sub> (Weinand *et al.*, 1995; Katayama *et al.*, 1992). Contudo, esses estudos utilizaram técnicas como Doppler transcraniano, *PET* e *SPECT*, que não permitem a precisa localização das alterações hemodinâmicas, o que não é o caso da *fMRI*.

Como se trata do primeiro estudo de hipercapnia utilizando *fMRI* em que utilizamos parâmetros quantitativos da resposta hemodinâmica para avaliação das zonas epileptogênicas, pouco se sabe sobre esses parâmetros. A literatura é escassa no que diz respeito à vasculatura do tecido epileptogênico em humanos (Pitkanen *et al.*, 2009). Apenas Bek e colaboradores, em um estudo com Doppler transcraniano e manobras de apneia transitória, demonstram resultados de vasorreatividade cerebral em pacientes com epilepsia (Bek *et al.*, 2010). Eles defendem que estes possuiriam maior reserva vascular que voluntários durante provas de hipercapnia. Verificaram também que o aumento do fluxo sanguíneo em manobras de hipóxia é mais proeminente nos pacientes que em voluntários, atribuindo isto à maior capacidade de vasodilatação das arteríolas dos pacientes. Contudo, nossos achados de alto atraso e baixa amplitude na resposta hemodinâmica em pacientes não explicam a maior capacidade de vasodilatação das arteríolas des arteríolas de pacientes.

Contrapondo a hipótese de Bek, outra possível causa subjacente aos nossos achados consiste na presença de descargas anormais constantes na região epileptogênica, o que pode provocar a vasodilatação crônica dessa região. Dessa forma, em condição de estresse vascular, como é o caso das provas de CO<sub>2</sub>, por já estar previamente dilatada, a região pode não responder da mesma forma que em voluntários saudáveis, ou como regiões distantes não comprometidas. De fato, estudos em modelos de hipertensão indicam que a hipertensão crônica causa remodelamento vascular (Yamakawa *et al.*, 2003) levando ao aumento na resistência vascular, redução na capacidade de deformação dos vasos (Heistad *et al.*, 1990; Tuttle *et al.*, 2002), e prejudica a reatividade vascular cerebral em resposta ao CO<sub>2</sub> (Nakajima *et al.*, 2007). Além disso, tem sido demonstrado que o envelhecimento leva à diminuição da resposta vascular a estímulos vasodilatadores (Riecker *et al.*, 2003), e há indicativos de que essas alterações vem do enrijecimento vascular (Feihl *et al.*, 2009).

Levando em consideração que estamos medindo diferenças entre a linha de base e o pico do sinal, esta seria reduzida nos pacientes, o que ocasionaria a diminuição na amplitude observada. Quanto ao *onset*, a vasorreatividade seria prejudicada, tendo em vista

que a recorrência de descargas e o *stress* vascular fariam com que o vaso pudesse apresentar uma maior rigidez em relação a vasos considerados sadios.

# ESTUDO 2: RITMOS CEREBRAIS EM ALFA E TETA

## 9. Material e Métodos

#### 9.1. Sujeitos

Este estudo contou com a participação de 41 pacientes (24 homens;  $39 \pm 11$  anos) diagnosticados no CIREP-FMRP-USP com epilepsia focal do lobo temporal, sendo 3 bilaterais, 16 à esquerda e 22 à direita. A tabela 8 (Apêndice I) contém os dados clínicos de todos os pacientes que participaram deste estudo. Os critérios de inclusão e exclusão foram os mesmos utilizados nos estudos anteriores (objetivo 1) deste trabalho, e estão descritos na seção 6.1.2. Para definição do protocolo e teste dos métodos foram recrutados 7 voluntários assintomáticos (6 homens;  $25 \pm 3$  anos).

#### 9.2. Aquisição dos Dados

#### 9.2.1. Preparação dos Sujeitos

Utilizamos uma touca do tipo *EasyCap* (*BrainProducts*, Munique, Alemanha) contendo 32 eletrodos de escalpo (sendo um deles usado como referência e outro como terra e 2 eletrodos periféricos, um para monitoramento cardíaco e outro para monitoramento de movimentos oculares). Trata-se de uma touca formada de um material elástico lavável, com fixadores de eletrodos plásticos em forma de anéis dispostos no sistema de referência eletroencefalográfico 10/20 (descrito na fundamentação teórica, item 4.1). Além de ter a função de fixar os eletrodos na cabeça do sujeito, os fixadores têm por função evitar o contato direto entre o eletrodo e o escalpo para evitar possíveis queimaduras devido à indução de corrente elétrica pelos gradientes de campo magnético produzidos pelo tomógrafo.

Os eletrodos têm forma de anéis achatados, e são compostos por Ag/AgCl com resistência interna de 5 k $\Omega$ , próprios para serem usados em ambientes de imagem por ressonância magnética. Cada eletrodo tem um fio individual. Estes fios são unidos no topo da touca e torcidos de maneira a reduzir os efeitos de auto-indução magnética nos mesmos.

Utilizamos bastonetes de algodão embebidos em álcool para afastar o cabelo dos orifícios dos fixadores deixando o couro cabeludo acessível. Em um segundo momento, utilizamos uma pasta abrasiva à base de limão (*Lemon Prep*®), para remover a gordura do couro cabeludo com a finalidade de melhorar a condutância. Encaixamos os eletrodos nos seus devidos fixadores plásticos e colocamos a pasta eletrolítica (*Abralyt*®) responsável por

fazer o contato entre o escalpo e a base dos eletrodos. Com bastonetes de algodão modelamos a pasta eletrolítica dentro do orifício do eletrodo de maneira a obter impedâncias mais próximas possível de 5 k $\Omega$ .

Dois eletrodos periféricos foram fixados na região torácica esquerda, próximo a localização do coração e outro logo abaixo do olho esquerdo do sujeito. Estes serviram para monitoramento cardíaco e de movimentação ocular, e também tiveram suas impedâncias ajustadas para valores próximos a  $5k\Omega$ .

#### 9.2.2. Posicionamento do Paciente dentro do Tomógrafo

Os sujeitos foram instruídos a permanecerem na posição decúbito dorsal, imóveis e de olhos fechados. Para melhorar o conforto dos sujeitos na bobina, foram utilizadas almofadas sob e lateralmente a suas cabeças. Utilizamos também um fone de ouvido para amenizar o ruído durante a aquisição das imagens, e para melhorar a comunicação entre os sujeitos e pesquisadores. O conjunto de fios enrolados da touca foi esticado, mais uma vez com a finalidade de evitar laços. Os fios foram então conectados à entrada do amplificador do sistema de aquisição de EEG.

#### 9.2.3. Registro do EEG

Utilizamos o sistema de aquisição de dados de EEG *BrainVision Recorder*, (*BrainProducts*, Munique, Alemanha). Além da touca, o sistema possui um amplificador e uma bateria recarregável externa, compatíveis com o ambiente da ressonância magnética, fibras ópticas, um transdutor de sinais e um software para aquisição instalado em um computador portátil.

O amplificador foi alimentado pela bateria externa, e foram posicionados logo abaixo da saída do tubo do tomógrafo para reduzir a influência dos altos campos magnéticos. Os sinais de saída do amplificador foram transmitidos via fibra ótica até o transdutor localizado fora da sala blindada do tomógrafo. Os sinais de saída do transdutor foram transmitidos via porta USB para o computador, também localizados fora da sala.

Foram registrados traçados de potenciais elétricos dos 32 canais (30 do escalpo e 2 periféricos) com relação a uma referência localizada entre o eletrodo Cz e Fz. Utilizamos uma taxa de aquisição de 5 kHz e impedâncias do conjunto escalpo-eletrodos próximas a 5

 $k\Omega$ . As aquisições de EEG foram iniciadas segundos antes da aquisição das imagens *EPI* e finalizadas segundos depois para garantir uma linha de base e evitar erros de sincronia entre as aquisições de EEG e *fMRI*.

#### 9.2.4. Aquisição das Imagens

Utilizamos o aparelho de ressonância magnética de 3T *Philips Achieva* com uma bobina de cabeça de 8 canais tipo SENSE do HCRP-FMRP-USP. Inicialmente 600 volumes *fMRI* de um grupo de 14 pacientes foram adquiridos usando seqüência *EPI* ponderada em T2\* (TR = 1000, TE=20 ms, *FA*=90°, espessura da fatia=5mm, 17 fatias, *FOV*=230 mm, e matriz 128x128, SENSE=2, tempo de exame = 10 min). Para permitir maior cobertura, o número de fatias foi ampliado com consequente maior TR. Assim, as imagens EPI de 25 pacientes e 7 voluntários foram adquiridas com (TR = 2000, TE=20 ms, *FA*=90°, espessura da fatia = 5mm, 30 fatias, *FOV*=230 mm, e matriz 64x64, SENSE = 2, tempo de exame = 20 min), em um total de 600 volumes. Imagens de alta resolução espacial *SPGR* ponderadas em T1 foram adquiridas para o corregistro e localização anatômica para todos sujeitos (TR/TE=6.75/3.1ms, *FA*=8°, largura da fatia=1mm, *FOV*=256 mm, matriz de 256x256, SENSE=1). Nas duas aquisições de *EPI* foram adquiridos 4 volumes adicionais iniciais usados para garantir a estabilidade da magnetização transversal (também chamados de "*dummy scans*").

#### 9.3. Análise dos Dados

#### 9.3.1. EEG

Os dados de EEG foram pré-processados no software *BrainVision Analyser 2* (*BrainProducts*, Munique, Alemanha) e analisados em um programa desenvolvido por nós, em Matlab (The Mathworks, 2007, EUA), para cálculo das potências dos ritmos alfa e teta.

## 9.3.1.1. Pré-Processamento

Em um primeiro momento, foram identificados os artefatos gerados pelos gradientes de campo magnético, por um método que calcula o gradiente do sinal ao longo de um dos canais, no caso, Fp1. Definido um limiar de gradiente, o software identifica pontos onde o gradiente foi maior que o limiar. Como dentro do volume de *EPI* existem vários pontos com valores maiores que esse limiar, o software utiliza um método de janelamento, em que só é marcado o primeiro ponto acima do limiar de acordo com a escolha da janela. Neste caso, a

janela usada foi igual ao TR (1000 ms ou 2000 ms dependendo da aquisição). Sendo assim, ao final é criado um marcador identificando o início da aquisição de cada volume.

Em seguida, o trecho de EEG correspondente aos 4 *dummy scans* das aquisições de fMRI foram excluídos, deixando o traçado de EEG somente com o trecho correspondente aos 600 volumes de interesse. Como controle de qualidade da marcação dos gradientes, segmentamos trechos de 120 ms ao redor dos marcadores (60 ms antes e 60 ms depois), para verificar se a posição dos marcadores estava localizada de forma regular ao longo do registro. Se por acaso fossem encontrados marcadores fora de posição, o limiar do gradiente era ligeiramente alterado pra obter melhores resultados.

Utilizando o método de AAS descrito anteriormente (Allen *et al.*, 2000), removemos os artefatos de gradiente permanecendo somente com o traçado de EEG (figura 11, item 4.3). Nesse passo a freqüência de amostragem foi reduzida para 250 Hz e foi utilizado um filtro passa baixa com freqüência de corte em 50 Hz, com a finalidade de eliminar resíduos de gradiente e contaminações da rede elétrica (60 Hz).

Em seguida é feita a preparação do sinal para a remoção dos artefatos cardiobalísticos. Em primeiro lugar é necessário identificar no canal periférico do coração (EKG) as posições de maiores despolarizações ventriculares do coração, ou seja, é necessário identificar as posições do complexo QRS. De maneira geral, o software identifica um modelo (do inglês, template) representativo de um complexo QRS nos primeiros 30 segundos da aquisição do canal EKG. Em seguida é feito um janelamento com esse modelo representativo, e são marcadas as posições no traçado que apresentem um complexo QRS no canal EKG. Trata-se de um método semi-automático, em que o programa executa as marcações e, posteriormente, por inspeção visual, decide-se por aceitar as marcações, podendo alterá-las caso necessário. Definidos os instantes exatos dos pulsos originados no coração devemos calcular o atraso entre a pulsação cardíaca torácica e a pulsação no cérebro (artefato cardiobalístico). Para isso o programa utiliza os marcadores encontrados no EKG e calcula a diferença média entre as pulsações do tórax e do cérebro, pelo janelamento e média quadrática de amplitudes. Por um processo semelhante ao da remoção dos artefatos de gradiente, os artefatos cardiobalísticos são removidos de cada canal (Allen et al., 1998).

Utilizamos, ainda, um método de ICA ao final do procedimento para retirar possíveis resíduos de artefatos de gradiente e cardiobalísticos. Em seguida, foi utilizado um filtro

passa-banda de 48dB de 5 a 15 Hz para as análises da banda alfa e um outro de 1 a 11 Hz para as análise em teta. Foram utilizados faixas de filtros ligeiramente maiores que as faixas de interesse alfa (8-12 Hz) e teta (4-8 Hz) para garantir que as bordas dos filtros preservassem os limites inferior e superior dessas faixas de frequência de interesse. O truncamento exato da faixas de frequência alfa e teta foi feito posteriormente na análise utilizando transformada Wavelet. Os dados foram então exportados em formato ASCII para serem analisados no programa desenvolvido em Matlab.

#### 9.3.1.2. Análise dos ritmos alfa e teta

Em um primeiro momento representações da evolução temporal das potências do ritmo alfa e teta foram montadas para serem utilizadas posteriormente como funções preditoras para alimentar o GLM. Cada representação foi formada por 600 pontos, e cada ponto representava o valor de potência de uma banda de freqüência (alfa ou teta) em determinado volume de *EPI*.

Para tanto, foi elaborado um programa em Matlab para ler os dados de EEG exportados do Analyser. Nesse programa os dados são lidos e cada canal é separado. As posições do início dos volumes também são lidas. Implementamos a transformada Wavelet com núcleo das funções de Morlet, para avaliar a evolução ao longo do tempo da potência em cada freqüência em cada canal. Nessa representação temos a freqüência no eixo das ordenadas e o tempo nos eixo das abscissas. O valor da potência da freqüência foi representado por um mapa de cores. Cores quentes (próximos ao vermelho) representavam potências altas, e cores frias (próximos ao azul) representavam potências baixas (Fig. 40b).

No caso da banda alfa, para obtermos um valor único de potência para cada volume de *EPI*, fizemos uma soma na faixa de freqüência de 8 – 12Hz (eixo das ordenadas da transformada wavelet) e a soma em cada TR a partir do marcador inicial de volume para cada volume adquirido (eixo das abscissas da transformada wavelet). Utilizamos os eletrodos occipitais pois é conhecido da literatura que o ritmo alfa aparece de maneira robusta nas regiões occipitais (Goldman *et al.*, 2002). Selecionamos então as representações de três canais occipitais, um à esquerda, um medial e outro à direita (O1, Oz e O2) e fizemos a soma das evoluções temporais da potência alfa desses preditores. Em seguida fizemos a normalização do preditor (figura 40).



**Figura 40.** Ilustração da metodologia utilizada para geração dos preditores alfa. (A) Registro EEG do canal Oz. (B) Transformada wavelet do canal Oz. (C) Cálculo da evolução temporal da potência alfa para o canal Oz. (D) Soma das potências dos canais O1, O2 e Oz, utilizados na confecção do preditor alfa. (E) Preditor alfa, contendo informação sobre a evolução temporal da potência alfa ao longo dos volumes.

Procedemos da mesma forma com a potência teta (faixa de freqüência de 4 – 8 Hz), pois os dados clínicos de vídeo-EEG dos pacientes analisados neste estudo mostram alterações no ritmo teta. Neste caso, utilizamos a soma normalizada de 3 eletrodos temporo-parietais à esquerda (T7, Tp9 e P7) e a soma normalizada de 3 eletrodos temporo-parietais à direita (T8, Tp10 e P8). Escolhemos utilizar os eletrodos temporais, pelo fato de todos os pacientes apresentarem epilepsia focal do lobo temporal.

Ao final, para cada sujeito foi calculado um preditor alfa, baseado nos canais occipitais (O1, O2 e Oz) e 2 preditores em teta, um baseado nos eletrodos à esquerda (T7, Tp9 e P7) e outro baseado nos eletrodos à direita (T8, Tp10 e P8).

## 9.3.2. <u>fMRI</u>

As imagens passaram por correções temporais entre fatias, filtros espaciais de 8 mm, filtros temporais, correção de movimento, corregistro e transformação para o espaço Talairach.

Neste estudo fizemos também a segmentação entre subtância branca, cinzenta e líquor. Definimos um VOI representativo da subtância branca e do líquor para cada paciente e foi calculada a resposta hemodinâmica média dentro de cada VOI. Em seguida, fizemos a normalização dessa resposta obtendo, assim, um preditor representativo da subtância branca e outro do líquor. Esses preditores podem ser utilizados no GLM como regressores "de confusão" (do inglês, *confounding effects*) tendo em vista que não se espera pela presença de sinais neurais nessas duas estruturas. Seguindo o mesmo raciocínio, criamos outros 6 preditores correspondentes à correção de movimento nos 6 graus de liberdade de corpo rígido (rotação em torno dos eixos x, y e z, e translação nos eixos x, y e z). Sendo assim, foram criados 8 preditores adicionais que modelam efeitos de confusão para cada sujeito (figura 41).

Os preditores de alfa e teta gerados no *Matlab* foram convoluídos com uma função gama dupla (tempo de início da resposta = 0 s; tempo ao pico = 5 s; dispersão da reposta = 1 s; tempo para o pico do *undershoot* = 15 s; dispersão do *undershoot* = 1 s) (figura 42).



**Figura 41.** Variáveis de confusão utilizadas no GLM. No canto superior esquerdo está ilustrada a máscara da substância branca e o preditor representante da média dos voxels que compõem essa máscara. No canto superior direito está ilustrado a máscara do fluido cérebro espinal e o preditor representante da média dos voxels que compõem essa máscara. Na parte inferior da figura encontram-se os 6 preditores de correção de movimento, 3 referentes às translações ao longo de x, y e z, e 3 referentes às rotações em torno de x, y e z.

Montamos 3 grupos de 9 preditores para cada sujeito: o primeiro contendo o preditor alfa dos eletrodos occipitais convoluído com HRF mais os 8 de confusão; o segundo contendo teta dos eletrodos à esquerda (T7, Tp9 e P7) convoluído com HRF e os 8 preditores de confusão; e o terceiro contendo o preditor teta dos eletrodos à direita (T8, Tp10 e P8) convoluído com HRF e os 8 preditores de confusão.



**Figura 42.** Esquema representativo da análise GLM de um sujeito, utilizando preditor alfa obtido com EEG (figura 40). No canto superior direito está representado o preditor alfa (figura 40-E). Em seguida o preditor é convoluído com a função hemodinâmica e encontra-se ilustrado no canto inferior direito. No lado esquerdo da figura está representadoo resultado do GLM, em que está representado as correlações negativas entre o *BOLD* e a potência alfa.

### 9.3.2.1. Análise de grupo : *multi-study-GLM*

Todas as análises foram conduzidas utilizando os 9 preditores criados por sujeito, descritos anteriormente. Nas análises GLM de grupo único (ou somente voluntários, ou somente pacientes com ELT à esquerda ou somente pacientes com ELT à direita) o contraste foi ponderado para +1 no preditor de banda (alfa ou teta) e zero para os demais preditores. Utilizamos uma análise de grupo considerando o modelo de *fixed-effects*, com o FDR = 0,005 em cada análise. Nas análises em que confrontamos dois grupos, utilizamos o contraste '+1' no preditor da banda de um grupo, '-1' no preditor da banda do outro grupo e zero para os preditores confundidores. Utilizamos um limiar de 135 mm<sup>3</sup> para os *clusters* em todas as análises (Makris *et al.*, 2008).

Ao todo 5 contrastes foram criados utilizando os preditores alfa: (i) somente voluntários; (ii) somente pacientes; (iii) pacientes com ELT à direita (+1) versus pacientes com ELT à esquerda (-1); (iv) pacientes com ELT à direita (+1) versus voluntários (-1); (v) pacientes com ELT à esquerda (+1) versus voluntários (-1).

Em teta, foram criados 15 contrastes: (vi) voluntários e eletrodos à esquerda; (vii) voluntários e eletrodos à direita; (viii) pacientes com ELT à direita e eletrodos à esquerda; (ix) pacientes com ELT à direita e eletrodos à direita; (x) pacientes com ELT à esquerda e

eletrodos à esquerda; (xi) pacientes com ELT à esquerda e eletrodos à direita; (xii) eletrodos à esquerda, pacientes com ELT à direita (+1) versus pacientes com ELT à esquerda (-1); (xiii) eletrodos à direita, pacientes com ELT à direita (+1) versus pacientes com ELT à esquerda (-1); (xiv) eletrodos à esquerda, pacientes com ELT à direita (+1) versus voluntários (-1); (xv) eletrodos à direita, pacientes com ELT à direita (+1) versus voluntários (-1); (xvi) eletrodos à esquerda, pacientes com ELT à esquerda (+1) versus voluntários (-1); (xvii) eletrodos à direita, pacientes com ELT à esquerda (+1) versus voluntários (-1); (xviii) voluntários, eletrodos à esquerda (+1) versus eletrodos à direita (-1); (xix) pacientes com ELT à direita, eletrodos à esquerda (+1) versus eletrodos à direita (-1); (xx) pacientes com ELT à esquerda, eletrodos à esquerda (+1) versus eletrodos à direita (-1). Os números ±1 entre parênteses indicam a coloração nos clusters nas figuras dos resultados, +1 indica as cores quentes e -1 indica as cores frias. Por exemplo, na análise (xvii) em teta, estamos avaliando os eletrodos à direita dos pacientes com ELT à esquerda contra os eletrodos à direita dos voluntários. Neste caso, os clusters em vermelho e amarelo, se referem a regiões onde o ajuste dos parâmetros beta do GLM do grupo de pacientes com ELT à esquerda foi maior que o grupo dos voluntários, e os *clusters* em verde e azul, indicam que o ajuste dos parâmetros beta do GLM do grupo dos pacientes com ELT à esquerda foi menor que o grupo dos voluntários.

Os *clusters* obtidos nas análises foram exportados do *BrainVoyager* e filtrados em um software próprio, *Cluster Filter* (Chaim, 2009), em que os *clusters* são separados em estruturas cerebrais previamente mapeadas no espaço Talairach. As tabelas contendo essas estruturas encontram-se no apêndice III.

Em seguida, utilizamos as estruturas do lobo temporal obtidas nessas tabelas para calcular o índice de lateralização (IL) das análises de potência em teta, seguindo a equação:

$$IL = \frac{n \acute{u}mero \ de \ voxels \ a \ esquerda - n \acute{u}mero \ de \ voxels \ a \ direita}{n \acute{u}mero \ de \ voxels \ a \ esquerda + n \acute{u}mero \ de \ voxels \ a \ direita} \times 100$$
(1)

Em relação às analises de grupo único em teta (somente voluntários, ou pacientes com ELT à direita ou ELT à esquerda), utilizamos somente as correlações positivas obtidas no GLM para o cálculo do IL.

## 10. Resultados

Dos 41 pacientes analisados, 10 pacientes foram eliminados por movimentos excessivos, que resultaram em artefatos nos dados de EEG (2 pacientes), *fMRI* (3 pacientes) ou em ambos (5 pacientes). Desse modo, foram analisados 31 pacientes (20 homens, 41 ± 10 anos), sendo 17 pacientes com ELT à direita, 12 com ELT à esquerda, e 2 bilaterais. A figura 43 contém os dados adquiridos de um sujeito representativo em que os artefatos de gradiente obscurecem os potenciais cerebrais medidos pelo EEG (Figura 43-A) e os mesmo dados após a remoção de artefatos depois de um filtro de 5- 15Hz nas análises de alfa (Figura 43-B) e depois de um filtro de 1-11 Hz nas análises em teta (figura 43-C).



(a)



(b)



(c)

**Figura 43.** Exemplo do registro de EEG de um sujeito e a remoção dos artefatos. (A) Trecho de um traçado de EEG contaminados com os artefatos de gradiente e cardiobalistico. (B) Mesmo trecho depois da remoção dos artefatos e com filtro de 5 a 15 Hz para visualizar alfa. (c) Mesmo trecho depois da remoção dos artefatos e com filtro de 2 a 10 Hz para visualizar teta.

## 10.1. Análises da potência alfa

A figura 44 contém o resumo do que foi encontrado pelas análises com GLM de grupo único em cortes axiais, utilizando os preditores alfa. Na análise do grupo de voluntários assintomáticos (primeira e segunda linha da figura 44) verificamos um *cluster* robusto na região occipital correlacionado negativamente e outros *clusters* menores espalhados irregularmente pelo cérebro. O mesmo acontece com os *clusters* de correlação positiva. Tanto a análise dos pacientes com ELT à direita, quanto a análise dos pacientes com ELT à esquerda mostraram *clusters* robustos na região occipital correlacionados negativamente (terceira e quinta linhas da figura 44), e no tálamo, putâmen e ínsula correlacionados positivamente (quarta e sexta linhas da figura 44). Nas primeiras imagens da quarta e sexta linhas, podemos perceber a robusta lateralização de clusters à direita na análise de pacientes com ELT à direita, e uma pequena lateralização à esquerda na análise dos pacientes com ELT à esquerda, no confronto entre os lobos temporais. Nas figuras 45 e 46 estão ilustrados os mapas inflados da correlação negativa do grupo de voluntários e pacientes respectivamente. As tabelas 23 e 24 do apêndice III contém as estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* que foram estatisticamente significativos, nessas análises de voluntários e pacientes, respectivamente.



Figura 44. Análises com GLM utilizando os preditores da potência alfa em 5 cortes axiais. (A) A primeira e segunda linhas representam mapas de correlações negativas e positivas, respectivamente, dos voluntários assintomáticos, com FDR = 0,05. (B) A terceira e quarta linhas representam as correlações negativas e positivas, respectivamente, do pacientes com ELT à direita, com FDR = 0,005. (C) A quinta e sexta linhas representam mapas de correlações negativas e positivas

respectivamente, dos pacientes com ELT à esquerda, com FDR = 0,005. Ao lado de cada linha estão os mapas de cores e os respectivos t-valores.



**Figura 45.** Análise do ritmo alfa somente com voluntários. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda para direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR=0,005.





**Figura 46.** Análise do ritmo alfa somente com pacientes com ELT. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda para direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR=0,005.

No confronto entre pacientes com ELT à direita e à esquerda (figura 47) foi possível observar um *cluster* robusto envolvendo os giros temporais médio e superior direitos (cores quentes) bem como no tálamo (tabela 25, apêndice III). O cálculo do IL do lobo temporal para essa análise revela que existem 51% de *clusters* a mais no lobo temporal direito (LTD) quando comparado ao lobo temporal esquerdo (LTE) (tabela 9). Observamos, ainda, pequenos *clusters* na região temporal esquerda, precisamente nos giros temporal superior e hipocampal (cores frias) (tabela 26, apêndice III). O IL nessa análise foi +100%, que significa que todos os *clusters* avaliados no lobo temporal estavam localizados no LTE (tabela 10).





- **Figura 47.** Análise da banda alfa do confronto entre pacientes com ELT à direita e pacientes com ELT à esquerda. Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a analise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à direita foram maiores que os pacientes com ELT à esquerda. As cores frias indicam o contrário, pacientes com ELT à esquerda maiores que os pacientes com ELT à direita. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.
  - **Tabela 9.** *Clusters* de regiões do lobo temporal em que o ajuste do GLM foi maior nos pacientes com ELT à direita quando comparados com os pacientes com ELT à esquerda, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL (%)
Giro Temporal Médio	Esquerdo	0	01 02 0 07	-100
	Direito	193	01, 02 e 02	
Giro Temporal Superior	Esquerdo	0	01, 02 e 0z	-100
	Direito	448		
Giro Fusiforme	Esquerdo	208	01 02 0 07	100
	Direito	0	01, 02 e 0z	+100
Lobo temporal	Esquerdo	208	01, 02 e 0z	-51
	Direito	641		-31

\*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.

**Tabela 10.** *Clusters* de regiões do lobo temporal em que o ajuste do GLM foi maior nos pacientes com ELT à esquerda quando comparados com os pacientes com ELT à direita, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL (%)
Giro Temporal Superior	Esquerdo	662	01, 02 e 0z	+100
	Direito	0		

_	Giro Parahipocampal	Esquerdo	156	01 02 0 07	+100
		Direito	0	01, 02 e 02	+100
-	Insula	Esquerdo	299	01, 02 e 0z	+100
		Direito	0		
-	Lobo temporal	Esquerdo	818	01.02.07	100
		Direito	0	01, 02 e 02	+100

\*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.



**Figura 48.** Análise do ritmo alfa do confronto entre pacientes com ELT à direita e voluntários. Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à direita foram maiores que os voluntários. As cores frias indicam o contrário, voluntários maiores que os pacientes com ELT à direita. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR=0,005.

Na análise do lobo temporal feita entre os grupos de pacientes com ELT à direita e voluntários (figura 48) observamos *clusters* significativos na ínsula, giro hipocampal e temporal superior direito, e no tálamo (cores quentes) (tabela 27, apêndice III). O cálculo do IL para essa análise revela que todos os *clusters* do lobo temporal (-100%) encontramse à direita (tabela 11). Assim como na figura 47, observamos *clusters* menores e espalhados na região temporal esquerda, precisamente nos giros temporal superior, temporal médio, fusiforme e hipocampal (cores frias) (tabela 28, apêndice III). O IL nessa análise revelou que ocorreram 55,8% de *clusters* a mais no LTE quando comparado com LTD (tabela 12).

**Tabela 11.** *Clusters* de regiões do lobo temporal em que o ajuste do GLM foi maior nos pacientes com ELT à direita quando comparados com os voluntários, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL (%)
Giro Temporal Superior	Esquerdo	0	01, 02 e 0z	-100
	Direito	789		
Insula	Esquerdo	0	01, 02 e 0z	-100
	Direito	270		
Giro Parahipocampal	Esquerdo	0	01, 02 e 0z	-100
	Direito	209		
Lobo temporal	Esquerdo	0	01, 02 e 0z	-100
	Direito	998	·	

\*1L negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto 1L positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.

**Tabela 12.** *Clusters* de regiões do lobo temporal em que o ajuste do GLM foi maior nos voluntários quando comparados com os pacientes com ELT à direita, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL (%)
	Esquerdo	439	01.02.0	100
Giro Temporal Superior	Direito	0	01, 02 e 0z	+100
	Esquerdo	332		
Giro Fusiforme	Direito	212	01, 02 e 0z	+22,1
	Esquerdo	465		
Giro Parahipocampal	Direito	195	01, 02 e 0z	+40,9
Giro Temporal Médio	Esquerdo	200		
	Direito	0	01, 02 e 0z	+100
Insula	Esquerdo	304		
	Direito	0	01, 02 e 0z	+100
	Esquerdo	1436	04.00.0	
Lobo temporal	Direito	407	01, 02 e 0z	+55,8

#### \*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.

Para finalizar as análises em alfa, o confronto entre pacientes com ELT à esquerda e voluntários (figura 49) revelou poucos *clusters* no lobo temporal, tanto naqueles em que os betas dos pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os betas dos voluntários (cores quentes) (tabela29, apêndice III), quanto o contrário (cores frias) (tabela 30, apêndice III). Obtivemos valores de IL muito baixos (tabelas 13 e 14)



- **Figura 49.** Análise do ritmo alfa do confronto entre pacientes com ELT à esquerda e voluntários. Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os voluntários. As cores frias indicam o contrário, voluntários maiores que os pacientes com ELT à esquerda. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.
  - **Tabela 13.** *Clusters* de regiões do lobo temporal em que o ajuste do GLM foi maior nos pacientes com ELT à esquerda quando comparados com os voluntários, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL (%)
Insula	Esquerdo	0	01, 02 e 0z	-100
	Direito	971		

_	Giro Temporal Superior	Esquerdo	224	01.02 e 0z	-0.7
	uno remporar superior	Direito	227	,	-,-
_	Lobo temporal	Esquerdo	224	01, 02 e 0z	-0,7
	read and read	Direito	227	- ,	-,

\*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.

**Tabela 14.** *Clusters* de regiões do lobo temporal em que o ajuste do GLM foi maior nos voluntários quando comparados com os pacientes com ELT à esquerda, utilizando potências da banda alfa obtidas pelos eletrodos occipitais O1, O2 e Oz, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL (%)
	Esquerdo	691		
Giro Fusiforme	Diroito	012	01, 02 e 0z	-13,8
	Direito	912		
Circ Develsion and	Esquerdo	247	01.02 - 0-	20.2
Giro Parahipocampal	Direito	373	01, 02 e 0z	-20,3
	Esquerdo	938		
Lobo Temporal	Direito	1285	01, 02 e 0z	-15,6

\*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.

#### 10.2. Análises da potência teta

A figura 50 contém o resumo do que foi encontrado em análises com GLM de grupo único em cortes axiais, utilizando os preditores teta. Na análise do grupo de voluntários assintomáticos (primeira e segunda linha da figura 50) verificamos pequenos *clusters* irregulares no cíngulo anterior e posterior, cuneus, e giro parietal inferior (cores frias). *Clusters* positivos apareceram na ínsula e giros pós e pré-central bilaterais. Tanto a análise dos pacientes com ELT à direita quanto ELT à esquerda mostraram *clusters* correlacionados negativamente relacionados com redes neuronais do estado de repouso, no cuneus bilateralmente, cíngulo posterior, áreas parietais inferior e temporal superior (terceira e quinta linhas da figura 50). Encontramos *clusters* robustos no cíngulo anterior, tálamo, putâmen, ínsula bilateral e giro temporal superior (quarta e sexta linhas da figura 50). Assim como na análise em alfa, verifica-se *clusters* com lateralização temporal à direita em pacientes com ELT à direita (primeira imagem da linha quatro da figura 50), e lateralização à esquerda em pacientes com ELT à esquerda (primeira imagem da linha seis da figura 50 referente a análise dos paciente.



**Figura 50.** Análises GLM utilizando os preditores da potência teta. (A) A primeira e segunda linhas representam mapas de correlações negativas e positivas, respectivamente, dos voluntários assintomáticos, com FDR = 0,05. (B) A terceira e quarta linhas representam as correlações negativas e positivas, respectivamente, do pacientes com ELT à direita, com FDR = 0,005. (C) A quinta e sexta linhas representam mapas de correlações negativas e positivas respectivamente, do

dos pacientes com ELT à esquerda, com FDR = 0,005. Ao lado de cada linha estão os mapas de cores e os respectivos t-valores.

Tanto a análise em teta dos voluntários utilizando informações dos eletrodos à esquerda (figura 51), quanto eletrodos à direita (figura 52) revelaram *clusters* semelhantes. Nenhum *cluster* correlacionado negativamente foi encontrado. Também não foram encontrados *clusters* correlacionados positivamente nas regiões do lobo temporal, impedindo o cálculo do IL nesse caso. Foram encontrados pequenos *clusters* bilaterais nos giros pré e pós centrais (tabelas 31 e 32, apêndiceIII).



**Figura 51.** Análise do ritmo teta somente com voluntários, utilizando informações dos eletrodos esquerdo (T7 Tp9 P7). As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.



**Figura 52.** Análise do ritmo teta somente com voluntários, utilizando informações dos eletrodos direitos (T8 Tp10 P8). As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.

Na análise dos grupos de pacientes com ELT à direita com eletrodos à esquerda (figura 53) e à direita (figura 54) observamos correlações positivas difusas em todo lobo temporal direito, e *cluster* no giro temporal superior esquerdo. Além disso, observamos *clusters* bilaterais na ínsula, hipocampo, giro do cíngulo e tálamo (tabelas 33 e 34, apêndice III). Foram também observados *clusters* negativos (figura 50). Nas figuras 53 e 54 estão ilustrados os *clusters* positivos. Como os *clusters* observados pelos dois grupos de eletrodos se mostraram semelhantes, resolvemos juntar as duas informações no cálculo do IL (tabela 15). O cálculo do IL da análise do lobo temporal revelou que existem 53,5 % de *clusters* a mais no LTD em relação ao LTE.



**Figura 53.** Análise do ritmo teta somente com pacientes com ELT à direita, utilizando informações dos eletrodos esquerdos (T7 Tp9 P7). As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda para direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.



**Figura 54.** Análise do ritmo teta somente com pacientes com ELT à direita, utilizando informações dos eletrodos direitos (T8 Tp10 P8). As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério

esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.

**Tabela 15.** *Clusters* significativos de regiões do lobo temporal em análise de grupo individual dos pacientes com ELT à direita, utilizando potências da banda teta obtidas pelos eletrodos temporais esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direitos T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL
	Esquerdo	1544	T7 Te0 e D7	
	Direito	2156	17, Tp9 e P7	26.2
Giro Temporal Superior	Esquerdo	920	T0 T 40 D0	-26,2
	Direito	2055	18, Tp10 e P8	
	Esquerdo	0	T7 Te0 e D7	
	Direito	609	17, 1p9 e P7	100
Giro Temporal Medio	Esquerdo	0	T0 T-10 - D0	-100
	Direito	504	18, TP10 e P8	
	Esquerdo	0	T7 Te0 e D7	
Giro Temporal Inferior	Direito	283	17, 199 8 87	100
	Esquerdo	0	T0 T-10 D0	-100
	Direito	0	18, 1p10, P8	
	Esquerdo	0		
Giro Fusiforme	Direito	512	17, 199 8 87	100
	Esquerdo	0	T0 T=10 = D0	-100
	Direito	394	18, TP10 e P8	
	Esquerdo	2131	T7 Tp0 o D7	
Insula	Direito	2211	17, 195 6 77	20.0
	Esquerdo	729	T9 To 10 o D9	-20,9
	Direito	2156	18, TP10 e P8	
-	Esquerdo	396	T7 Tn9 e D7	
Giro Temporal Transverso	Direito	674	17, 193 617	_11 0
	Esquerdo	148		-41,8
	Direito	651	18, 1p10 e P8	

	Esquerdo	231	T7, Tp9 e P7	
Giro Parahipocampal	Direito	1910	, 1	-77
	Esquerdo	249	T8, Tp10 e P8	,,
	Direito	1779		
	Esquerdo	0	T7 Tn9 e P7	
Lincus (amígdala)	Direito	512	17, 195 ст 7	-100
Uncus (amguala)	Esquerdo	0	T9 To 10 o D9	-100
	Direito	318	18, 1p10 e P8	
	Esquerdo	3488	T7, Тр9, Р7,	F2 F
Lobo Temporal	Direito	11527	T8, Tp10 e P8	-53,5

\*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.

O estudo com pacientes com ELT à esquerda revelou *clusters* muito parecidos com os *clusters* encontrados na análise dos pacientes com ELT à direita, tanto nas informações de potência teta obtidas com os eletrodos esquerdos (figura 55), quanto com eletrodos direitos (figura 56). Observamos *clusters* bilaterais no tálamo, nos giros temporais transverso e superior, giros fusiforme e hipocampal, e ínsula, sendo levemente mais proeminentes no hemisfério esquerdo (tabelas 35 e 36, apêndice III). No cálculo do IL do lobo temporal, revelou 22,6% de *clusters* a mais no LTE em relação ao LTD (tabela 16). Bem como nos pacientes com ELT à direita observamos correlações negativas, que não estão ilustradas nas figuras 55 e 56.





**Figura 55.** Análise do ritmo teta somente com pacientes com ELT à esquerda, utilizando informações dos eletrodos esquerdos (T7 Tp9 P7). As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.



- **Figura 56.** Análise do ritmo teta somente com pacientes com ELT à esquerda, utilizando informações dos eletrodos direito (T8 Tp10 P8). As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.
  - **Tabela 16.** *Clusters* significativos de regiões temporais em analise de grupo individual dos pacientes com ELT à esquerda, utilizando potencias da banda teta obtidas pelos eletrodos temporais esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direito T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL
Giro Temporal Superior	Esquerdo	2021	Т7, Тр9 е Р7	+13,1

	Direito	1536		
	Esquerdo	2319		
	Direito	1796	18, 1p10 e P8	
	Esquerdo	349		
Giro Temporal Transverso	Direito	416	Т7, Тр9 е Р7	FO
	Esquerdo	629	<b>Τ</b> 8 <b>Τኪ</b> 10 ο D8	-3,6
	Direito	682	10, 1910 e 10	
	Esquerdo	1240	TT Trops D7	
Giro Parahipocampal	Direito	782	17,107017	+30
	Esquerdo	1443	<b>ΤΩ Τ</b> η10 ο DQ	+30
	Direito	662	10, 1010 010	
	Esquerdo	967	T7, Tp9 e P7	
Giro Fusiforme	Direito	0		.76.6
	Esquerdo	1274	T8, Tp10 e P8	+/0,0
	Direito	297		
	Esquerdo	0	T7, Tp9 e P7	
Giro Temporal Inferior	Direito	142		100
	Esquerdo	0	TO T-10 - DO	-100
	Direito	156	10, 1010 e Po	
	Esquerdo	0	<b>Τ</b> 7 <b>ΤρΩ</b> ο <b>Ρ</b> 7	
Uncus (amígdala)	Direito	279	17,109017	-100
	Esquerdo	0	$TO Tm 10 \circ DO$	
	Direito	0	18, 1p10 e P8	
	Esquerdo	1839		
Insula	Direito	2420	17, 1p9 e P7	10.0
	Esquerdo	2432	<b>TO T</b> 10 DO	-10,9
	Direito	2894	18, 1p10 e P8	
labl	Esquerdo	10242	Т7, Тр9, Р7,	
LODO Temporal	Direito	6469	T8, Tp10 e P8	+22,6

\*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.
No confronto entre pacientes com ELT à direita e pacientes com ELT à esquerda, observamos *clusters* significativos nos giros temporais médio e superior direito, em regiões onde os pacientes com ELT à direita tiveram maiores valores significativos de beta (GLM) em relação aos betas ajustados para os pacientes com ELT à esquerda (figuras 57, 58, tabelas 37 e 39, apêndice III). O IL dessa análise revelou totalidade de *clusters* do lobo temporal à direita (tabela 17). Por outro lado, foram observados *clusters* interessantes nas regiões do LTE, como giros fusiforme, parahipocampal e temporal superior, bem como no hipocampo esquerdo, em regiões onde os betas dos pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os betas dos pacientes com ELT à direita (figuras 57 e 58, tabelas 38 e 40, apêndice III). O IL dessa análise revelou totalidade de *clusters* do lobo temporal à esquerda (tabela18).



**Figura 57.** Análise do ritmo teta do confronto entre pacientes com ELT à direita e pacientes com ELT à esquerda, utilizando informações obtidas com os eletrodos esquerdos (T7 Tp9 P7). Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à direita foram maiores que os pacientes com ELT à esquerda. As cores frias indicam o contrário, pacientes com ELT à esquerda maiores que os pacientes com ELT à direita. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.



**Figura 58.** Análise do ritmo teta do confronto entre pacientes com ELT à direita e pacientes com ELT à esquerda, utilizando informações obtidas com os eletrodos direito (T8 Tp10 P8). Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à direita foram maiores que os pacientes com ELT à esquerda. As cores frias indicam o contrário, pacientes com ELT à esquerda maiores que os pacientes com ELT à direita. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL (%)
Giro Temporal Médio	Esquerdo	0	T7 Tn9 e P7	
	Direito	284	17,107017	-100
	Esquerdo	0	<b>ΤΩ Τ</b> ρ10 ο DQ	
	Direito	386	10, 1010 e 10	
	Esquerdo	0		
Giro Temporal Superior	Direito	0	Т7, Тр9 е Р7	-100
	Esquerdo	0	T8, Tp10 e P8	
	Direito	202		

**Tabela 17.** *Clusters* significativos de regiões do lobo temporal em análise em que os pacientes ELT à direita tiveram maiores valores de ajustes que pacientes com ELT à esquerda, utilizando potências da banda teta obtidas pelos eletrodos esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direito T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Lobo Temporal	Esquerdo	0	Т7, Тр9, Р7,	-100
	Direito	872	T8, Tp10 e P8	-100

\*1L negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto 1L positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.

**Tabela 18.** *Clusters* significativos de regiões do lobo temporal em análise em que os pacientes com ELT à esquerda tiveram maiores valores de ajustes que pacientes com ELT à direita, utilizando potencias da banda teta obtidas pelos eletrodos esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direitos T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL
	Esquerdo	212	T7 Τηθο D7	
Giro Fusiforme	Direito	0	17,107017	. 100
	Esquerdo	230		+100
	Direito	0	18, 1p10 e P8	
	Esquerdo	380		
Giro Parahipocampal	Direito	0	17, 1p9 e F7	. 100
	Esquerdo	362	T8, Tp10 e P8	+100
	Direito	0		
	Esquerdo	149	T7, Tp9 e P7	
Giro Temporal Superior	Direito	0		+100
	Esquerdo	0	<b>ΤΟ Το 10 ο DO</b>	
	Direito	0	T8, Tp10 e P8 T7, Tp9 e P7 T8, Tp10 e P8	
	Esquerdo	0	- 	
Insula	Direito	0	17, 1p9 e P7	+100
	Esquerdo	321	T8, Tp10 e P8	
	Direito	0		
Lobo Tomporal	Esquerdo	1333	Т7, Тр9, Р7,	+100
Lobo remporal	Direito	0	T8, Tp10 e P8	+100

\*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.



**Figura 59.** Análise do ritmo teta do confronto entre pacientes com ELT à direita e voluntários, utilizando informações obtidas com os eletrodos esquerdos (T7 Tp9 P7). Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à direita foram maiores que os voluntários. As cores frias indicam o contrário, voluntários maiores que os pacientes com a ELT à direita. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores.Foi utilizado um FDR =0,005.

As análises entre pacientes com ELT à direita e voluntários utilizando eletrodos à esquerda (figura 59) e à direita (figura 60) revelaram pequenos *clusters* espalhados de forma difusa pelo cérebro (tabelas 41-44, apêndice III). A análise dos poucos *clusters* encontrados nas regiões do lobo temporal revelou 100% de lateralidade dos *clusters* de regiões em que os betas dos pacientes com ELT à direita foram maiores que os betas dos voluntários (tabela19). Por outro lado, obtivemos uma leve lateralidade à esquerda (IL = +21,8) em regiões do lobo temporal em que os betas dos voluntários superaram os betas dos pacientes com ELT à direita foram maiores superaram os betas dos pacientes com ELT à direita (tabela20).

Na análise entre pacientes com ELT à esquerda e voluntários utilizando eletrodos à esquerda (figura 61) e à direita (figura 62), também observamos uma dispersão nos *clusters* por todo cérebro, com *clusters* proeminentes em áreas associativas (tabelas 45-48, apêndice III). Os IL do lobo temporal mostraram IL sutis à esquerda, tanto em regiões em

que os betas dos pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os betas dos voluntários (+19,3), quanto em regiões em que os betas dos voluntários foram maiores que os betas dos pacientes (+33,1) (tabelas 21 e 22).

Os estudos confrontando os eletrodos à esquerda e à direita de um mesmo grupo não resultaram em *clusters* significativos nas análises de grupos únicos (somente voluntários, ou somente pacientes com ELT à direita, ou somente pacientes com ELT à esquerda).



**Figura 60.** Análise do ritmo teta do confronto entre pacientes com ELT à direita e voluntários, utilizando informações obtidas com os eletrodos direitos (T8 Tp10 P8). Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à direita foram maiores que os voluntários. As cores frias indicam o contrário, voluntários maiores que os pacientes com ELT à direita. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.

**Tabela 19.** *Clusters* significativos de regiões do lobo temporal em análise em que os pacientes com ELT à direita tiveram maiores valores de ajustes que voluntários, utilizando potencias da banda teta obtidas pelos eletrodos esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direito T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL
	Esquerdo	0	<b>Τ7 Τρθ ο Ρ7</b>	
Giro Temporal Superior	Direito	629	17, 107677	100
	Esquerdo	0		-100
	Direito	427	T8, Tp10 e P8	
	Esquerdo	0	T7 Tn9 e P7	
Giro Temporal Transverso	Direito	337	17, 199017	-100
	Esquerdo	0	<b>ΤΟ Το 10 ο ΡΟ</b>	
	Direito	0	18, IP10 e P8	
	Esquerdo	0	T7 Tn9 e P7	
Insula	Direito	320	17, 197617	100
	Esquerdo	0		-100
	Direito	178	18, Tp10 e P8	
Loho Tomporal	Esquerdo	0	T7, Tp9, P7,	100
Lobo remporar	Direito	1393	T8, Tp10 e P8	-100

\*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.

**Tabela 20.** *Clusters* significativos de regiões do lobo temporal em análise em que os voluntários tiveram maiores valores de ajustes que pacientes com ELT à direita, utilizando potencias da banda teta obtidas pelos eletrodos esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direitos T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL
	Esquerdo	167	T7 Tn9 e P7	
Giro Temporal Superior	Direito	140	17,105017	+8.8
	Esquerdo	167	<b>Τ</b> Ω <b>Τ</b> η10 ο DΩ	10,0
	Direito	140	18, 1p10 e P8	
	Esquerdo	385	Τ7 Τη9 e P7	
Giro Temporal Médio	Direito	217	17, 199 017	±26
	Esquerdo	208	$TQ T = 10 \circ DQ$	120
	Direito	131	10, 1010 8 98	

	Esquerdo	760	Т7, Тр9, Р7,	
Lobo Temporal			+	21,8
-	Direito	488	T8, Tp10 e P8	

\*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.



**Figura 61.** Análise do ritmo teta do confronto entre pacientes com ELT à esquerda e voluntários, utilizando informações obtidas com os eletrodos esquerdos (T7 Tp9 P7). Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os voluntários. As cores frias indicam o contrário, voluntários maiores que os pacientes com ELT à esquerda. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.



**Figura 62.** Análise do ritmo teta do confronto entre pacientes com ELT à esquerda e voluntários, utilizando informações obtidas com os eletrodos direito (T8 Tp10 P8). Os *clusters* de cores quentes representam regiões onde a análise estatística identificou valores de ajustes do GLM em que os pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os voluntários. As cores frias indicam o contrário, voluntários maiores que os pacientes com ELT à esquerda. As imagens da linha de cima correspondem ao hemisfério esquerdo, nas visões lateral, inferior e mesial, da esquerda pra direita respectivamente. A linha de baixo corresponde às imagens do hemisfério direito, e visões lateral, inferior e medial. A barra ao lado indica os valores estatísticos graduados em cores. Foi utilizado um FDR = 0,005.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL
	Esquerdo	729	T7 Tr0 c D7	
Giro Temporal Superior	Direito	341	17, 1p9 e P7	060
	Esquerdo	0		+36,3
	Direito	0	T8, Tp10 e P8	
	Esquerdo	0	<b>Ψ7 ΨΟ D7</b>	
Giro Temporal Transverso	Direito	152	17, 1p9 e P7	-100
	Esquerdo	0		
	Direito	0	18, Tp10 e P8	

**Tabela 21.** *Clusters* significativos de regiões do lobo temporal em análise em que os pacientes com ELT à esquerda tiveram maiores valores de ajustes que voluntários, utilizando potencias da banda teta obtidas pelos eletrodos temporais esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direito T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL).

	Esquerdo	272	Т7, Тр9 е Р7	
Insula	Direito	252		0
	Esquerdo	171	T8 Tn10 o D8	0
	Direito	191	10, 1910 e 10	
Laha Tamparal	Esquerdo	729	T7, Tp9, P7,	. 10.2
Lobo Temporal	Direito	493	T8, Tp10 e P8	+19,3

\*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.

**Tabela 22.** *Clusters* significativos de regiões do lobo termporal em análise em que os voluntários tiveram maiores valores de ajustes que pacientes com ELT à esquerda, utilizando potencias da banda teta obtidas pelos eletrodos esquerdos T7, Tp9 e P7, pelos eletrodos direito T8, Tp10 e P8, e os respectivos índices de lateralização (IL).

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Eletrodos	IL
Giro Temporal Superior	Esquerdo	218	T7 Tn9 e P7	
	Direito	391	17,199017	. 2 5
	Esquerdo	201	<b>ΤΟ Τ 10 - DO</b>	+3,5
	Direito	0	16, 1010 e Po	
	Esquerdo	427	T7 Tn9 ο D7	
Giro Temporal Médio	Direito	228	17, 199017	+562
	Esquerdo	386	<b>ΤΟ Τ</b> η10 ο DΟ	100,2
	Direito	0	10, 1010 e ro	
	Esquerdo	1232	T7, Тр9, Р7,	<b>⊥</b> 22 1
Lobo remporar	Direito	619	T8, Tp10 e P8	- 55,1

\*IL negativo indica estrutura cerebral lateralizada à direita, enquanto IL positivo indica estrutura cerebral lateralizada à esquerda.

## 11. Discussão

O efeito da evolução temporal das potências dos ritmos alfa e teta foi explorado em dados de EEG-*fMRI* em voluntários assintomáticos e pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT). O objetivo desta etapa do trabalho foi mapear as regiões cerebrais funcionalmente relacionadas aos ritmos alfa e teta em voluntários assintomáticos, necessárias para uma posterior inferência sobre possíveis alterações nas redes encontradas em pacientes com ELT e sua possível relação com a lateralidade da ZE. Para tanto, criamos medidas de índices de lateralização (IL) baseadas nos contrastes de dados entre grupos de pacientes e voluntários. Os resultados revelaram IL das regiões do lobo temporal coincidentes com o diagnóstico clínico prévios dos pacientes com ELT, que podem vir a ajudar na lateralização da ZE.

Os exames de EEG-*fMRI* prolongados estão limitados pela atenção fisiológica e flutuações na vigilância dos sujeitos. Entretanto, a duração longa do exame é necessária, pois proporciona aquisições suficientes de eventos cerebrais, aumentando o poder estatístico das análises (Tyvaert *et al.*, 2008). Em contrapartida, o longo tempo de aquisição causa desconforto e leva ao aparecimento de artefatos de movimento, tanto nos dados de *EEG* quanto nos de *fMRI*. Os artefatos de movimento nos dados de *EEG* seguem a mesma linha de raciocínio dos artefatos cardiobalísticos, uma vez que a movimentação da cabeça leva ao consequente movimento dos eletrodos. Na presença do campo magnético, esse movimento gera correntes induzidas nos canais de EEG. Em algumas situações, é possível a remoção utilizando a técnica de *ICA*, em outros, porém, a indução é tão complexa que afeta todas as componentes independentes, dificultando sua remoção. Esses artefatos também afetam as séries temporais de *fMRI* conforme discutido no estudo de hipercapnia.

A utilização de preditores de confusão de correção de movimento se mostrou útil para a melhora da análise com *GLM*, bem como os preditores de confusão da atividade hemodinâmica média da subtância branca e líquor. Neste caso, sua utilização proporciona a redução do resíduos na análise *GLM*, melhorando a estimativa dos parâmetros beta. Além da utilização do preditor do ritmo cerebral de interesse, alfa e teta no caso do nosso estudo, Tyvaert e colaboradores (2008), propuseram a utilização de outros ritmos como preditores confundidores (beta, delta e fusos do sono). Eles acreditam que um determinado ritmo cerebral tem origem específica e pode estar associado a outros ritmos cerebrais. A combinação de vários ritmos define, dessa forma, um estado cerebral. De fato, Mantini e colaboradores (2007) verificaram que redes cerebrais identificadas no estado de repouso estão associadas a várias bandas (delta, teta, alfa, beta e gamma), que formam uma assinatura eletrofisiológica de uma rede neuronal. Contudo, em um primeiro momento, preferimos utilizar somente um preditor de interesse em cada análise, na tentativa de controlar melhor as variáveis do estudo.

Na análise da potência alfa do grupo dos voluntários assintomáticos (primeira e segunda linha da figura 44 e figura 45) encontramos correlações negativas nas regiões

occipitais (tabela 23, apêndice III) condizentes com a literatura (Goldman *et al.*, 2002; Feige *et al.*, 2005;Gonçalves *et al.*, 2006) e observamos correlações positivas dispersas em pequenos *clusters* por todo cérebro. Embora estudos da literatura tenham demonstrado correlações positvas na região talâmica (Goldmann *et al.*, 2002; Gonçalves *et al.*, 2006), não foi possível observá-las em nossos resultados. A explicação pode estar no fato da alta variabilidade entre os sujeitos (Laufs *et al.*, 2006; Gonçalves *et al.*, 2006) e também, pelo fato de termos usado um número relativamente pequeno de sujeitos (n = 7).

Por outro lado, a análise do ritmo alfa em pacientes com ELT revelou correlações negativas bilateralmente nos lobos occipital, parietal, frontal, que também foram verificadas por Tyvaert e colaboradores (2008), em um estudo de pacientes com epilepsia focal. Encontramos também *clusters* negativos bilateralmente localizados em algumas estruturas do lobo temporal e hipocampo (figura 44 e 46; tabela 24, apêndice III). Os *clusters* no hipocampo são relevantes, uma vez que se sabe há muito tempo que a perda neuronal no hipocampo (Dam, 1980) e a esclerose hipocampal (Berkovic *et al.*, 1991) estão associadas a algumas formas de epilepsia, como é o caso da ELT. Nesse caso, modulação no tálamo e putâmen também foram observados nos mapas estatísticos (figura 44) (Goldman *et al.*, 2002; Moosmann *et al.*, 2003; Gonçalves *et al.*, 2006).

A origem e funcionalidade do ritmo alfa ainda não são bem estabelecidas. Contudo, acredita-se que a atividade talâmica rítmica e uma componente cortico-cortical podem estar intimamente relacionadas à geração de um domínio cortical de alfa e sua propagação sobre o córtex. A correlação positiva do *BOLD* no tálamo pode ser explicada pela despolarização rítmica conduzindo a disparos consecutivos e repetitivos de potenciais de ação (Tyvaert *et al.*, 2008). A diminuição do contraste *BOLD* nos lobos occipitais tem sido atribuida à diminuição na atividade neuronal com baixo consumo local de oxigênio (Moosmann *et al.*, 2003; Sotero & Trujillo-Barreto, 2008).

É de ser esperar que em casos de doenças os ritmos cerebrais estejam alterados (Buzsaki *et al.*, 1990). Recentemente, Zijlmans e colaboradores (2007) sugeriram que atividades interictais possam influenciar os geradores do ritmo alfa, causando mudanças no fluxo sanguíneo occipital. Nesse sentido, estudamos a lateralização das estruturas cerebrais do lobo temporal para encontrar evidências relacionadas à ZE de pacientes com ELT estudando o ritmo alfa.

O grande diferencial do nosso trabalho em relação à literatura existente está no número de pacientes avaliados e a possibilidade de geração de contrastes estatísticos entre grupos de pacientes com ELT e voluntários assintomáticos, explorando a relação entre padrões de atividade com a lateralidade da ZE no lobo temporal. Nas análises com ritmo alfa os contrastes positivos entre pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda revelam IL condizente com lateralização à direita, precisamente no giro temporal médio e superior (tabela 9 e figura 47). Já o contraste positivo entre pacientes com ELT à esquerda versus pacientes com ELT à direita, demonstra IL à esquerda, especificamente nos giros temporal superior, hipocampal e ínsula (tabela 10 e figura 47).

Nos contrastes positivos entre pacientes com ELT à direita versus voluntários, também observamos lateralidade à direita nos giros temporal superior, hipocampal, e ínsula (tabela 11). O mapa dessa análise (figura 48) é muito semelhante ao mapa da análise anterior (figura 47). Por outro lado, contrastes positivos entre os voluntários e os pacientes com ELT à direita, revelam IL à esquerda, especificamente nos giros temporal superior e médio, parahipocampal, fusiforme e ínsula (tabela 12). Uma possível explicação para esse resultado seria que os betas (parâmetros de ajuste do GLM) do LTD são maiores que os betas do LTE dos pacientes, e em contrapartida os betas de voluntários são semelhantes em ambos hemisférios. Por outro lado, no lobo contralateral (LTE) os betas dos voluntários podem ser maiores que os betas dos pacientes. Essa sugestão só poderia ser verificada na análise de grupo de voluntários assintomáticos.

Na análise entre pacientes com ELT à esquerda e voluntários não foi possível encontrar lateralização (figura 49, Tabelas 13 e 14). Uma possível explicação para esse resultado pode estar relacionada à menor homogeneidade da localização espacial da ZE quando comparada com o grupo de pacientes com ELT à direita, ou seja, pode ser que as ZE dos pacientes com ELT à direita sejam mais concentradas em uma região do lobo temporal. Dessa forma, uma análise estatística de grupo, a convergência desse efeito, o deixa mais robusto e passível de ser identificado, como mostrado nas análises dos pacientes com ELT à direita.

Em termos metodológicos, as análises em teta dos eletrodos T7, Tp9, P7, T8, Tp10 e P8 exigiram maior atenção, uma vez que, a amplitude do artefato cardiobalístico está na mesma ordem de grandeza que os sinais normais do EEG. Além disso, ele acontece de forma mais proeminente nos eletrodos laterais que nos centrais, e a faixa de freqüência em que ele está contido engloba os ritmos delta (1-3 Hz) e teta baixo (4-6 Hz), ou seja, o artefato encontra-se inscrito nos registros de EEG. Por esse motivo, a remoção do artefato pode também remover o sinal teta de interesse, prejudicando a estimativa da sua potência. Como solução realizamos o controle visual das potências do ritmo teta, utilizando a transformada de Fourier, antes e depois da remoção dos artefatos, buscando optimizar os parâmetros de correção (amplitude, correlação e janelalmento) de modo a remover ao máximo os artefatos e conservar a potência teta.

Na análise de potência do ritmo teta do grupo dos voluntários assintomáticos (figuras 50, 51 e 52) encontramos correlações positivas nos giros pré e pós centrais (tabelas 31 e 32, apêndice III), condizentes com algumas regiões encontradas por Sammer e colaboradores (2007) em voluntários submetidos à uma tarefa de aritmética mental, avaliando o ritmo teta. Observamos correlação negativa em pequenos *clusters* no cíngulo posterior e em regiões parietais e frontais.

Em análises individuais de pacientes com ELT, Tyvaert e colaboradores (2008) encontraram correlações positivas entre a evolução temporal da potência teta e o sinal *BOLD* irregularmente em diferentes regiões cerebrais, como no tálamo, putâmem, giro frontal inferior, lobo occipital, lobo parietal inferior, cíngulo anterior, entre outras. Correlações negativas envolveram o lobo parietal inferior, giro frontal inferior, lobo occipital, giro temporal superior, giro anterior e posterior do cíngulo. Contudo, a análise de grupo desses pacientes não resultou em *clusters* estatisticamente significativos.

Ao contrário do que demonstrou Tyvaert e colaboradores (2008), nossas análises de grupo em teta feitas em pacientes com epilepsia focal temporal resultaram em *clusters* relevantes em regiões sabidamente relacionadas à ELT, como hipocampo, amígdala e giros temporais. Inferimos que isso foi possível devido à utilização de pacientes com a localização da ZE em um único lobo cerebral, ao contrário de Tyvaert e colaboradores, que utilizaram pacientes com diagnóstico clínico de ZE em diferentes lobos cerebrais. Encontramos também *clusters* robustos na ínsula, giro do cíngulo, caudato, tálamo e putâmen (figura 50) entre outros menos robustos.

Nossos achados são coincidentes com o trabalho de Sammer e colaboradores (2007) que encontraram regiões cerebrais correlacionadas positivamente incluindo a ínsula, hipocampo, áreas temporais superiores, cingulado, regiões parietais superior e áreas frontais (Sammer *et al.*, 2007) em voluntários assintomáticos. Além disso, Clemens e colaboradores (2004) também acharam ativações semelhantes em estudos com epilepsia generalizada, e observaram em outro estudo, aumento na atividade teta em regiões relacionadas com epilepsia parcial, quando comparadas com regiões análogas em voluntários assintomáticos (Clemens *et al.*, 2010).

A origem do ritmo teta tem início com disparos não-rítmicos na região do tronco cerebral, que chegam a regiões septais em disparos síncronos na freqüência teta e seguem para a região hipocampal e outras áreas corticais (Bland & Colom, 1993). O ritmo está associado a diferentes processos cognitivos (Sammer *et al.*, 2007). O ritmo teta hipocampal está associado com memória episódica e codificação (Klimesch *et al.*, 1999). O córtex insular, pré-frontal, cingulado anterior, amígdala em teta podem envolver regulação autonômica e indicar esforço mental (Kimmerly *et al.*, 2005).

Foram encontradas regiões cerebrais correlacionadas negativamente com a resposta *BOLD* no cíngulo posterior, parietal medial e regiões frontais condizentes com rede de estado de repouso. O modo de rede padrão da atividade cerebral tem sido proposta e é formada por regiões cerebrais que têm um alto metabolismo durante o repouso (Gusnard & Raichel, 2001).

Como descrito no item 4.4 da fundamentação teórica existem várias evidências mostrando a relação entre a alteração da oscilação do ritmo teta e a epilepsia (Clemens *et al.*, 2004,2010; Miller *et al.*, 1994; Ferencz *et al.*, 2001; Chauviere *et al.*, 2009). Desta forma, é de se esperar que pacientes com ELT tenham alterações nas estruturas cerebrais envolvidas com este ritmo ipsilaterais à ZE. Isso nos levou a realizar o estudo de lateralização envolvendo o lobo temporal e constrastando com o grupo de voluntários assintomáticos.

Nossa hipótese inicial era de obter mais *clusters* à direita em pacientes com ELT à direita, e mais *clusters* à esquerda em pacientes com ELT à esquerda e nenhuma lateralidade na análise de voluntários assintomáticos. Os resultados de lateralidade nas análises de grupo único dos pacientes com ELT à direita, em que obtivemos 53% de *clusters* à mais no LTD (figuras 53 e 54, tabela 15), quando comparados com o LTE. Da mesma maneira, apesar de não tão robusta quanto a lateralidade dos pacientes com ELT à direita, obtivemos a maioria dos *clusters* das análises dos pacientes com ELT à esquerda no LTE (IL =+22,6 %, figuras 55 e 56, tabela 16). A hipótese inicial de que não obteríamos lateralidade na análise de voluntários assintomáticos foi confirmada (figuras 51 e 52). Contudo, dado o

número relativamente reduzido de indivíduos, não podemos afirmar com certeza se realmente verificamos a hipótese, ou se o fato de não obtermos lateralidade em voluntarios está relacionado à variabilidade do padrões cerebrais de ativação entre os sujeitos, como ocorreu na análise no ritmo alfa.

Assim como na análise de lateralidade em alfa, observamos lateralidade em teta à direita em regiões em que os betas ajustados dos pacientes com ELT à direita foram maiores que os betas ajustados dos pacientes com ELT à esquerda e vice-versa (figuras 57 e 58, tabelas 17 e 18). No confronto entre pacientes com ELT à direita e voluntários (figuras 59 e 60, tabelas 19 e 20), observamos lateralidade à direita. Porém, novamente, não foram observados IL à esquerda na análise entre pacientes com ELT à esquerda e voluntários (figuras 61 e 62, tabelas 21 e 22), segundo nossa hipótese inicial. Isso reforça a idéia de que o grupo de pacientes à esquerda poderia ser menos homogêneo no que diz respeito à localização da ZE, quando comparados aos pacientes com ELT à direita.

As análises feitas confrontando eletrodos direitos e esquerdos tinham por objetivo detectar maiores amplitudes no hemisfério ipsilateral à ZE dos pacientes, em relação ao hemisfério contralateral. Contudo não obtivemos *clusters* estatisticamente significativos em nenhum grupo (voluntários, pacientes com ELT à direita e pacientes com ELT à esquerda). Isso pode ser explicado pelo fato de que os eletrodos medem os mesmos fenômenos fisiológicos, e a diferença entre as amplitudes dos potenciais detectados pelos eletrodos contralaterais não foi suficientemente grande para resultar em *clusters* significativos. Laufs e colaboradores (2003a) fizeram observações semelhantes em medidas com grupamentos de eletrodos centrais, frontais e occipitais, em que identificaram os mesmos padrões de ativação nas 3 análises.

## CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

### 12. Conclusão

Neste trabalho foram propostos dois métodos de avaliação da zona epileptogênica por meio da técnica de *fMRI* em pacientes com epilepsia focal do lobo temporal utilizando modulação de hipercapnia (estudo 1) e avaliação de ritmicidade cerebral alfa e teta (estudo 2).

#### 12.1. Hipercapnia e ELT (Estudo 1)

Adaptamos um protocolo com 8 segundos de pausa respiratória para que o mesmo fosse utilizado em pacientes com ELT. O protocolo se mostrou robusto, quando houve a colaboração ou entendimento do paciente em sua execução. Nesses casos, conseguimos obter modulação da resposta hemodinâmica por estados transientes de hipercapnia passível de ser quantificada pelo método autorregressivo.

Dos quatro parâmetros da resposta hemodinâmica analisados quantativamente pelo método autorregressivo (*onset*, tempo ao pico, duração e amplitude), o *onset* se mostrou o parâmetro mais robusto, apresentando melhores ajustes e p-valores mais baixos que os demais, mesmo não atingindo limiar estatisticamente significativo.

O método de análise de VOIs simétricos proposto para comparar os parâmetros da resposta hemodinâmica em diferentes regiões de interesse não se mostrou eficaz, uma vez que nenhum dos parâmetros analisados pôde ser considerado um indicativo de lateralidade da ZE nesse tipo de análise.

Dos 5 pacientes que tiveram suas respostas hemodinâmicas moduladas pelo protocolo de pausa respiratória, 4 obtiveram atrasos perfusionais (maiores *onset*) focais coincidentes com o aumento perfusional local observado no *SPECT* desses mesmos pacientes. Essa observação foi exclusivamente correlacionada ao *SPECT* ictal, embora os dados de *SPECT* interictal tenham sido analisados.

Conseguimos adaptar o sistema de modulação da resposta hemodinâmica baseado na variação passiva da concentração de CO<sub>2</sub> em pacientes com epilepsia. Apesar do desconforto inicial devido ao ardor nasal causado pela inalação do CO<sub>2</sub>, todos os pacientes conseguiram realizar o protocolo, assim como os voluntários assintomáticos.

Otimizamos o protocolo de aquisição em um grupo de voluntários controle para que o mesmo fosse utilizado em pacientes com ELT. O protocolo de 8 segundos de inalação de mistura CO<sub>2</sub> e ar, a vazão de 5 e 3 L/min, respectivamente, seguidos de intervalos de 52 segundos de inalação de ar, se mostrou eficaz para a modulação da resposta hemodinâmica tanto em pacientes quanto em voluntários. Esse método garantiu a padronização e execução do estímulo, uma vez que não dependíamos mais da colaboração dos sujeitos para execução do protocolo.

O modelo de análise auto-regressiva foi adaptado para que fosse possível estabelecer a comparação entre pacientes e voluntários assintomáticos. A alta qualidade das imagens *MRI* obtidas no equipamento de 3 Tesla, aliada à proposta de alinhamento cortical entre grupos permitiu a definição de regiões de interesse mais precisas, melhorando os ajustes de *onset*, duração, amplitude e tempo ao pico.

Conseguimos verificar diferenças estatisticamente significativas entre voluntários assintomáticos e pacientes nos parâmetros de *onset* precisamente nas regiões temporais inferior, média e superior direita e no lobo temporal esquerdo como um todo. Observamos também diferenças significativas em amplitude, no lobo temporal esquerdo como um todo, e especificamente nas regiões temporais inferiores bilaterais. Mesmo não obtendo diferenças significativas em todas as regiões, de maneira geral o *onset* manteve a tendência de ser maior e amplitude ser menor nos pacientes, quando comparado aos voluntários assintomáticos.

Mesmo com baixo número de pacientes com ELT à direita e ELT à esquerda, conseguimos verificar diferenças significativas em algumas regiões no confronto com o grupo controle, principalmente nos parâmetros de *onset* e amplitude. Os pacientes com ELT à esquerda apresentaram diferenças significativas no *onset* em regiões temporais do lado direito, enquanto que nos pacientes com ELT à direita foram observadas diferenças em regiões bilaterais. Logo, o intuito de verificar lateralidade com essa análise falhou, uma vez que essa variabilidade das regiões encontradas, deixa a análise inconclusiva.

#### 12.2. Ritmicidade e ELT (Estudo 2)

Adaptamos um método de análise de sinais de EEG baseado na transformada *Wavelet* em que foi possível estabelecer padrões da evolução temporal das potências alfa e teta. Dessa forma foi possível gerar preditores desses ritmos cerebrais a fim de buscar por padrões do contraste *BOLD* que estivessem correlacionados com essas evoluções temporais, utilizando o método de GLM. A eficácia do método foi estabelecida em análises do ritmo alfa, em que encontramos padrões condizentes com diversos trabalhos encontrados na literatura. Nesse sentido, encontramos padrões correlacionados positivamente com o ritmo alfa em regiões talâmicas e insulares, e negativamente, em regiões temporais, parietais, frontais e principalmente occipitais.

O mesmo ocorreu com o ritmo teta, em que foi possível observar correlações positivas na ínsula, putâmen, hipocampo, áreas temporais superiores, cingulado, regiões parietais superiores e áreas frontais. Além disso, observamos regiões correlacionadas negativamente com a resposta *BOLD* no cíngulo posterior, parietal medial e regiões frontais, condizentes com rede de estado de repouso descrita na literatura.

O ritmo teta se mostrou um marcador promissor na lateralidade da ZE, uma vez que obtivemos IL condizentes com a ZE nas análises de grupos dos pacientes com ELT e não obtivemos lateralidade na análise de grupo de voluntários assintomáticos.

## 13. Perspectivas

Algumas perspectivas são sugeridas para o estudo 1:

1 – Como os resultados com o protocolo de pausa respiratória mostraram alterações no *onset* condizentes com o SPECT ictal, podemos aperfeiçoa-lo para ser utilizado como método alternativo na lateralização da ZE. Uma sugestão é utilizar uma cinta torácica para monitoramento da respiração para conferir se, de fato, o paciente prende a respiração nos instantes corretos do protocolo. Além disso, podemos sugerir um aumento do tempo de pausa e maior número de pausas, para melhorar o poder estatístico das análises.

2 – Nessa mesma vertente, podemos utilizar o protocolo de inalação passiva de  $CO_2$  com o mesmo intuito do item anterior. Contudo, faz-se necessário reduzir a concentração do  $CO_2$  inalado, uma vez que a concentração utilizada em nosso estudo provoca um efeito de hipercapnia intenso, fazendo com que as pequenas diferenças entre os tempos de *onset*, observadas no protocolo de pausa respiratória, fiquem obscurecidas pelo alto efeito vasodilatador do  $CO_2$ .

3 – Como nosso estudo foi exploratório e percebemos que o *onset* e a amplitude da resposta hemodinâmica podem se tornar indicadores promissores na lateralidade da ZE, torna-se interessante fazer um estudo com número maior de voluntários e pacientes. Com isso, possivelmente poderíamos determinar estatisticamente uma faixa de valores de *onset* e amplitude, representativos da doença.

4 – Em um primeiro momento, nossas buscas no estudo 1 limitaram-se às regiões do lobo temporal. Entretanto, com o surgimento atual de diversos estudos de conectividade cerebral, podemos extrapolar nossas análises para o cérebro todo, em busca de redes de *onset* e amplitude alteradas em diferentes doenças.

5 – Utilizar um método quantitativo baseado em análise da variância do contraste BOLD com relação a linha de base nos critérios de exclusão dos sujeitos que não obtiveram modulação do sinal pelo protocolo de hipercapnia, ao invés de efetuar a exclusão por uma análise visual do sinal.

Com relação ao estudo 2, podemos sugerir:

1 - Dada a variabilidade encontrada em análises com voluntários e pacientes com ELT à esquerda, torna-se proveitoso avaliar as potências absolutas dos ritmos cerebrais nos dados do EEG, antes de utilizá-los na análise de grupo, garantindo maior homogeneidade entre os dados.

2 - Uma vez que conseguimos observar lateralidade em teta nas diferentes categorias de grupos analisados, podemos extrapolar essas análises para demais ritmos cerebrais, como o ritmo lento delta, que tem sido reportado na literatura também como um marcador promissor em estudos de epilepsia.

3 - O IL proposto, apesar de ter indicado lateralidade, ainda possui limitações pois não leva em consideração o número de voxels total da estrutura analisada nem os valores da estatistica T dos *clusters*. Desse modo, sugerimos que nas próximas análises esses dois fatores possam ser acrescentados no cálculo do IL, conforme proposto por Chaim (2009).

4 - Assim como no estudo 1, poderíamos extrapolar a análise para outras regiões cerebrais, uma vez que foram observados padrões de modulação condizentes com redes de modo padrão descritas na literatura.

# REFERÊNCIAS

- Abbott, D. F., H. I. Opdam, R. S. Briellmann & G. D. Jackson (2005) Brief breath holding may confound functional magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, 24, 284-290.
- Aguirre, G. K., E. Zarahn & M. D'Esposito (1998) The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage*, 8, 360-369.
- Allen, P. J., G. Polizzi, K. Krakow, D. R. Fish & L. Lemieux (1998) Identification of EEG events in the MR scanner: The problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage*, 8, 229-239.
- Allen, P. J., O. Josephs & R. Turner (2000) A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage*, 12, 230-239.
- Andrade KC, Pontes-Neto OM, Baffa O, Leite JP, Santos AC, De Araujo DB (2006). Quantitative Aspects of Brain Perfusion Dynamic Induced by BOLD fMRI. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 64, 895 - 898.
- Arfanakis, K., B. Hermann, B. P. Rogers, J. D. Carew, M. Seidenberg & M. E. Meyerand (2002) Diffusion tensor MRI in temporal lobe epilepsy. *Magnetic Resonance Imaging*, 20, 511-519.
- Aso, K., K. Ogasawara, M. Sasaki, M. Kobayashi, Y. Suga, K. Chida, Y. Otawara & A. Ogawa (2009) Preoperative cerebrovascular reactivity to acetazolamide measured by brain perfusion SPECT predicts development of cerebral ischemic lesions caused by microemboli during carotid endarterectomy. *European Journal of Nuclear Medicine* and Molecular Imaging, 36, 294-301.
- Babiloni F, Babiloni C, Carducci F, Angelone L, Del Gratta C, Romani GL, Rossini PM, Cincotti F (2001). Linear inverse estimation of cortical sources by using high resolution EEG and fMRI priors. *International Journal of Bioelectromagnetism* 3 (1),1–11.
- Bagshaw, A. P., C. Hawco, C. G. Benar, E. Kobayashi, Y. Aghakhani, F. O. Dubeau, G. B. Pike & J. Gotman (2005) Analysis of the EEG-fMRI response to prolonged bursts of interictal epileptiform activity. *Neuroimage*, 24, 1099-1112.
- Bandettini PA, Wong EC, Hyde JS et al.(1992) Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn. Reson.Med.*, 25(2):390-7.
- Baudelet, C., G. O. Cron, R. Ansiaux, N. Crokart, J. DeWever, O. Feron & B. Gallez (2006) The role of vessel maturation and vessel functionality in spontaneous fluctuations of T-2\*-weighted GRE signal within tumors. *Nmr in Biomedicine*, 19, 69-76.
- Baumgartner C., Deeke L.(1990) Magnetoencephalography in clinical epileptology and epilepsy research. *Brain Topography*, 2(3), 203-219
- Beauregard, M., J. M. Leroux, S. Bergman, Y. Arzoumanian, G. Beaudoin, P. Bourgouin & E. Stip (1998) The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport*, 9, 3253-3258.
- Bek, S., T. Kasikci, G. Koc, G. Genc, S. Demirkaya, Z. Gokcil & Z. Odabasi (2010) Cerebral vasomotor reactivity in epilepsy patients. *Journal of Neurology*, 257, 833-838.
- Belliveau JW, Rosen BR, Kantor HI, Rzedzian RR, Kennedy DN, McKingstry RC, Vevea JM, Cohen MS, Pykett IL, Brafy TJ (1990) Funcional cerebral imaging by susceptibilitycontrast NMR. *Magn Resn Med*,14:538-546.
- Belliveau, J. W., D. N. Kennedy, R. C. McKinstry, B. R. Buchbinder, R. M. Weisskoff, M. S. Cohen, J. M. Vevea, T. J. Brady & B. R. Rosen (1991) Functional mapping of the human visual-cortex by magnetic-resonance-imaging. *Science*, 254, 716-719.

- Benar, C. G., Y. Aghakhani, Y. H. Wang, A. Izenberg, A. Al-Asmi, F. Dubeau & J. Gotman (2003) Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 114, 569-580.
- Benjamini, Y. & Y. Hochberg (1995) Controlling the false discovery rate a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Methodological*, 57, 289-300.
- Berkovic, S. F., F. Andermann, A. Olivier, R. Ethier, D. Melanson, Y. Robitaille, R. Kuzniecky, T. Peters & W. Feindel (1991) Hippocampal sclerosis in temporal-lobe epilepsy demonstrated by magnetic-resonance-imaging. *Annals of Neurology*, 29, 175-182.
- Bilecen, D., E. W. Radu, A. C. Schulte, J. Hennig, K. Scheffler & E. Seifritz (2002) fMRI of the auditory cortex in patients with unilateral carotid artery steno-occlusive disease. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 15, 621-627.
- Binder, J. R., J. A. Frost, T. A. Hammeke, R. W. Cox, S. M. Rao & T. Prieto (1997) Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, 17, 353-362.
- Bland, B. H. & L. V. Colom (1993) Extrinsic and intrinsic-properties underlying oscillation and synchrony in limbic cortex. *Progress in Neurobiology*, 41, 157-208.
- Bonmassar, G., K. Anami, J. Ives & J. W. Belliveau (1999) Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI. *Neuroreport*, 10, 1893-1897.
- Bonmassar, G., N. Hadjikhani, J. R. Ives, D. Hinton & J. W. Belliveau (2001) Influence of EEG electrodes on the BOLD fMRI signal. *Human Brain Mapping*, 14, 108-115.
- Bonmassar, G., P. L. Purdon, I. P. Jaaskelainen, K. Chiappa, V. Solo, E. N. Brown & J. W. Belliveau (2002) Motion and ballistocardiogram artifact removal for interleaved recording of EEG and EPs during MRI. *Neuroimage*, 16, 1127-1141.
- Borsook, D. & L. R. Becerra (2006) Breaking down the barriers: fMRI applications in pain, analgesia and analgesics. *Molecular Pain*, 2.
- Boynton, G. M., S. A. Engel, G. H. Glover & D. J. Heeger (1996) Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *Journal of Neuroscience*, 16, 4207-4221.
- Brett, M., I. S. Johnsrude & A. M. Owen (2002) The problem of functional localization in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **3**, 243-249.
- Bruhn, H., A. Kleinschmidt, H. Boecker, K. D. Merboldt, W. Hanicke & J. Frahm (1994) The effect of acetazolamide on regional cerebral blood oxygenation at rest and under stimulation as assessed by mri. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 14, 742-748.
- Buxton RB, Wong EC, Frank LR (1998) Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation. The ballon model. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39:855-864.
- Buzsaki, G., A. Smith, S. Berger, L. J. Fisher & F. H. Gage (1990) Petit-mal epilepsy and parkinsonian tremor hypothesis of a common pacemaker. *Neuroscience*, 36, 1-14.
- Cabella BCT, Sturzbecher M, De Araujo D, Neves UPC (2009). Generalized relative entropy in functional magnetic resonance imaging. *Physica A*, 388:41-50.
- Cabella, BCT. Título do trabalho: Inferência estatística em métodos de análise de ressonância magnética funcional. 2008. Dissertação (Mestrado). Faculdade de

Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

- Cendes F (2007) Neuroimaging in the characterization of the epileptic syndromes. *I-Latin American Summer School on Epilepsy.*
- Cendes, F., F. Andermann, M. C. Preul & D. L. Arnold (1994) Lateralization of temporal-lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic-resonance spectroscopic images. *Annals of Neurology*, 35, 211-216.
- Cendes, F., Z. Caramanos, F. Andermann, F. Dubeau & D. L. Arnold (1997) Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: A series of 100 patients. *Annals of Neurology*, 42, 737-746.
- Cerf-Ducastel, B. & C. Murphy (2003) fMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain Research*, 986, 39-53.
- Chaim, KH. Título do trabalho: Imagem funcional por ressonância magnética para mapeamento de memória episódica em pacientes com epilepsia de difícil controle. 2009. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.
- Chang C, Thomason ME, Glover GH (2008). Mapping and correction of vascular hemodynamic latency in the BOLD signal. *Neuroimage*, 43,1, 90-102.
- Chang, C., M. E. Thomason & G. H. Glover (2008) Mapping and correction of vascular hemodynamic latency in the BOLD signal. *Neuroimage*, 43, 90-102.
- Chauviere, L., C. Thinus-Blanc, F. Bartolomei, M. Esclapez & C. Bernard (2009) Early Deficits in Spatial Memory and Theta Rhythm in Experimental Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Neuroscience*, 29, 5402-5410.
- Chen, Q., S. Lui, C. X. Li, L. J. Jiang, O. Y. Luo, H. H. Tang, H. F. Shang, X. Q. Huang, Q. Y. Gong & D. Zhou (2008) MRI-negative refractory partial epilepsy: Role for diffusion tensor imaging in high field MRI. *Epilepsy Research*, 80, 83-89.
- Christmann, C., C. Koeppe, D. F. Braus, M. Ruf & H. Flor (2007) A simultaneous EEG-fMRI study of painful electric stimulation. *Neuroimage*, 34, 1428-1437.
- Clemens, B. (2004) Pathological theta oscillations in idiopathic generalised epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 115, 1436-1441.
- Clemens, B., M. Bessenyei, I. Fekete, S. Puskas, I. Kondakor, M. Toth & K. Hollody (2010) Theta EEG source localization using LORETA in partial epilepsy patients with and without medication. Clinical Neurophysiology, 121, 848-858.
- Collins DL. 3D Model-based Segmentation of Individual Brain Structures from Magnetic Resonance Imaging Data. Tese (Doutorado). McGill University, 1994.
- Concha, L., D. J. Livy, C. Beaulieu, B. M. Wheatley & D. W. Gross (2010) In Vivo Diffusion Tensor Imaging and Histopathology of the Fimbria-Fornix in Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Neuroscience*, 30, 996-1002.
- Czisch, M., T. C. Wetter, C. Kaufmann, T. Pollmacher, F. Holsboer & D. P. Auer (2002) Altered processing of acoustic stimuli during sleep: Reduced auditory activation and visual deactivation detected by a combined fMRI/EEG study. *Neuroimage*, 16, 251-258.

Dam, A. M. (1980) Epilepsy and neuron loss in the hippocampus. *Epilepsia*, 21, 617-629.

Daunizeau, J., C. Grova, G. Marrelec, J. Mattout, S. Jbabdi, M. Pelegrini-Issac, J. M. Lina & H.

Benali (2007) Symmetrical event-related EEG/fMRI information fusion in a variational Bayesian framework. *Neuroimage*, 36, 69-87.

- de Araujo DB Leite JP, Wakai RT, Baffa O (2003a) Magnetoencephalography in Epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 61, n. 1, p. 1-6.
- de Araujo DB, Wichert-Ana L, Baffa O, Araujo D, Sakamoto AC, Leite JP, Santos AC(2003b) fMRI in Epilepsy and Recent Advances in Spatial Memory Mapping. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, v. 9, n. 4, p. 213-219.
- de Araujo DB, Tedeschi W, Santos AC, Elias JJR, Neves UP, Baffa O (2003c). Shannon entropy applied to the analysis of event-related fMRI time series. *Neuroimage*, 20(1):311-7.
- de Munck, J. C., S. I. Goncalves, L. Huijboom, J. P. A. Kuijer, P. J. W. Pouwels, R. M. Heethaar & F. H. L. da Silva (2007) The hemodynamic response of the alpha rhythm: An EEG/fMRI study. *Neuroimage*, 35, 1142-1151.
- Della-Justina, H. M., B. F. Pastorello, T. E. G. Santos-Pontelli, O. M. Pontes, A. C. Santos, O. Baffa, J. F. Colafemina, J. P. Leite & D. B. de Araujo (2008) Human variability of fMRI brain activation in response to oculomotor stimuli. *Brain Topography*, 20, 113-121.
- D'Esposito, M., B. R. Postle, D. Ballard & J. Lease (1999) Maintenance versus manipulation of information held in working memory: An event-related fMRI study. *Brain and Cognition*, 41, 66-86.
- Detre, J. A. (2004) fMRI: Applications in epilepsy. *Epilepsia*, 45, 26-31.
- Diehl, B., I. Najm, P. Ruggieri, N. Foldvary, A. Mohamed, J. Tkach, H. Morris, G. Barnett, E. Fisher, J. Duda & H. O. Luders (1999) Periictal diffusion-weighted imaging in a case of lesional epilepsy. *Epilepsia*, 40, 1667-1671.
- Duncan, J. S. (1997) Imaging and epilepsy. Brain, 120, 339-377.
- Engel J Jr, Kuhl DE, Phelps ME, Mazziotta JC (1982). Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Annals of Neurology*,12:510–7.
- Engel, J. (1993) Update on surgical-treatment of the epilepsies summary of the 2nd international palm desert conference on the surgical-treatment of the epilepsies. *Neurology*, 43, 1612-1617.
- Engel, J. (2001) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42, 796-803.
- Engel, J., Jr. (2006) Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*, 47, 1558-1568.
- Estombelo-Montesco, C. A., M. J. Sturzbecher, A. K. D. Barros & D. B. de Araujo (2010) Detection of Auditory Cortex Activity by fMRI Using a Dependent Component Analysis. *Brain Inspired Cognitive Systems 2008*, 657, 135-145.
- Feige, B., K. Scheffler, F. Esposito, F. Di Salle, J. Hennig & E. Seifritz (2005) Cortical and subcortical correlates of electroencephalographic alpha rhythm modulation. *Journal of Neurophysiology*, 93, 2864-2872.
- Feihl, F., L. Liaudet & B. Waeber (2009) The macrocirculation and microcirculation of hypertension. *Current Hypertension Reports*, 11, 182-189.
- Felblinger, J., J. Slotboom, R. Kreis, B. Jung & C. Boesch (1999) Restoration of electrophysiological signals distorted by inductive effects of magnetic field gradients during MR sequences. *Magnetic Resonance in Medicine*, 41, 715-721.

- Ferencz, I., G. Leanza, A. Nanobashvili, Z. Kokaia, M. Kokaia & O. Lindvall (2001) Septal cholinergic neurons suppress seizure development in hippocampal kindling in rats: Comparison with noradrenergic neurons. *Neuroscience*, 102, 819-832.
- Fernandes R.M.F. (2007) O Eletrencefalograma na Caracterização das Síndromes Epilépticas. *I Latin American Summer School on Epilepsy*.
- Fierstra, J., J. Conklin, T. Krings, M. Slessarev, J. S. Han, J. A. Fisher, K. terBrugge, M. C. Wallace, M. Tymianski & D. J. Mikulis (2011) Impaired peri-nidal cerebrovascular reserve in seizure patients with brain arteriovenous malformations. *Brain*, 134, 100-109.
- Fisher, R. S., W. V. Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee & J. Engel (2005) Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46, 470-472.
- Forman, S. D., J. D. Cohen, M. Fitzgerald, W. F. Eddy, M. A. Mintun & D. C. Noll (1995) Improved assessment of significant activation in functional magnetic-resonanceimaging (fMRI) - use of a cluster-size threshold. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33, 636-647.
- Friederici, A. D., M. Meyer & D. Y. von Cramon (2000) Auditory language comprehension: An event-related fMRI study on the processing of syntactic and lexical information. *Brain and Language*, 74, 289-300.
- Friston KJ, Jezzard P, Turner R (1994). Analysis of functional MRI time séries. *Human Brain Mapping*,1:153-171.
- Friston, K. J., E. Zarahn, O. Josephs, R. N. A. Henson & A. M. Dale (1999) Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage*, 10, 607-619.
- Friston, K. J., P. Fletcher, O. Josephs, A. Holmes, M. D. Rugg & R. Turner (1998) Event-related fMRI: Characterizing differential responses. *Neuroimage*, **7**, 30-40.
- Friston, K. J., W. Penny, C. Phillips, S. Kiebel, G. Hinton & J. Ashburner (2002) Classical and Bayesian inference in neuroimaging: Theory. *Neuroimage*, 16, 465-483.
- Friston K.J., Penny WD, Ashburner JT, Kiebel SJ, Nichols TE (2007). Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images 1st ed. Academic Press, San Diego, California Usa
- Frontera, J. A., B. Boden-Albala, X. H. Zhou, M. Paik, S. Cammack & R. L. Sacco (2006) Blood pressure parameters and the risk of ischemic stroke: The Northern Manhattan study. *Stroke*, 37, 669-669.
- Gallen, C. C., D. F. Sobel, J. D. Lewine, J. A. Sanders, B. L. Hart, L. E. Davis & W. W. Orrison (1993) NEUROMAGNETIC MAPPING OF BRAIN-FUNCTION. *Radiology*, 187, 863-867.
- Genovese, C. R., N. A. Lazar & T. Nichols (2002) Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*, 15, 870-878.
- Glover, G. H. (1999) Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *Neuroimage*, 9, 416-429.
- Goense, J. B. M. & N. K. Logothetis (2008) Neurophysiology of the BOLD fMRI signal in awake monkeys. *Current Biology*, 18, 631-640.
- Goldman RI (2002) Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport,* 13, 2487-2492.

- Goldman, R. I., J. M. Stern, J. Engel & M. S. Cohen (2000) Acquiring simultaneous EEG and functional MRI. *Clinical Neurophysiology*, 111, 1974-1980.
- Gonçalves, S. I., J. C. de Munck, P. J. W. Pouwels, R. Schoonhoven, J. P. A. Kuijer, N. M. Maurits, J. M. Hoogduin, E. J. W. Van Someren, R. M. Heethaar & F. H. L. da Silva (2006) Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: Inter-subject variability. *Neuroimage*, 30, 203-213.
- Gotman, J. & F. Pittau (2011) Combining EEG and fMRI in the study of epileptic discharges. *Epilepsia*, 52, 38-42.
- Grossman, M., A. Cooke, C. DeVita, C. Lee, D. Alsop, J. Detre, J. Gee, W. Chen, M. B. Stern & H. I. Hurtig (2003) Grammatical and resource components of sentence processing in Parkinson's disease - An fMRI study. *Neurology*, 60, 775-781.
- Grouiller, F., L. Vercueil, A. Krainik, C. Segebarth, P. Kahane & O. David (2007) A comparative study of different artefact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. *Neuroimage*, 38, 124-137.
- Gur, R. E., C. McGrath, R. M. Chan, L. Schroeder, T. Turner, B. I. Turetsky, C. Kohler, D. Alsop, J. Maldjian, J. D. Ragland & R. C. Gur (2002) An fMRI study of facial emotion processing in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159, 1992-1999.
- Gusnard, D. A. & M. E. Raichle (2001) Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*, 685-694.
- Hamzei F, Dettmers C, Rzanny R, Liepert J, buchel C, Weiller C (2002). Reduction of excitability ("inibition") in the ipsilateral primary motor cortex is mirrored by fMRI signal decreases. *Neuroimage*,17:490-496.
- Hamzei, F., R. Knab, C. Weiller & J. Rother (2003) The influence of extra- and intracranial artery disease on the BOLD signal in FMRI. *Neuroimage*, 20, 1393-1399.
- Handwerker, D. A., A. Gazzaley, B. A. Inglis & M. D'Esposito (2007) Reducing vascular variability of fMRI data across aging populations using a breathholding task. *Human Brain Mapping*, 28, 846-859.
- Handwerker, D. A., J. M. Ollinger & M. D'Esposito (2004) Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *Neuroimage*, 21, 1639-1651.
- Hari R., Lounasmaa O.V.(1989) Recording and interpretation of cerebral magnetic fields. *Science*, 244, 432-436.
- Hayward, N., X. E. Ndode-Ekane, N. Kutchiashvili, O. Grohn & A. Pitkanen (2010) Elevated cerebral blood flow and vascular density in the amygdala after status epilepticus in rats. *Neuroscience Letters*, 484, 39-42.
- Heistad, D. D., W. G. Mayhan, P. Coyle & G. L. Baumbach (1990) Impaired dilatation of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Blood Vessels*, 27, 258-262.
- Ho, S. S., S. F. Berkovic, W. J. McKay, R. M. Kalnins & P. F. Bladin (1996) Temporal lobe epilepsy subtypes, differential patterns of cerebral perfusion on ictal SPECT. *Epilepsia*, 37, 788-795.
- Hsu, Y. Y., C. N. Chang, S. M. Jung, K. E. Lim, J. C. Huang, S. Y. Fang & H. L. Liu (2004) Blood oxygenation level-dependent MRI of cerebral gliomas during breath holding. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 19, 160-167.
- Huettel, S. A., J. D. Singerman & G. McCarthy (2001) The effects of aging upon the

hemodynamic response measured by functional MRI. *Neuroimage*, 13, 161-175.

- Huettel SA, Song AW, McCarthy G (2003) Functional Magnetic Resonance Imaging. 2nd ed, Sinauer Associates,Inc. Sunderland, Massachusetts,USA.
- Huguenard, J. R. (1998) Anatomical and physiological considerations in thalamic rhythm generation. *Journal of Sleep Research*, **7**, 24-29.
- Hutchinson, E., D. Pulsipher, K. Dabbs, A. M. Y. Gutierrez, R. Sheth, J. Jones, M. Seidenberg, E. Meyerand & B. Hermann (2010) Children with new-onset epilepsy exhibit diffusion abnormalities in cerebral white matter in the absence of volumetric differences. *Epilepsy Research*, 88, 208-214.
- Ives JR, Warack S, Shmitt F, Edelman RR, Schomer DL (1993). Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;87:417-420.
- Jeanmonod, D., M. Magnin & A. Morel (1996) Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. *Brain*, 119, 363-375.
- Jones, M., J. Berwick, N. Hewson-Stoate, C. Gias & J. Mayhew (2005) The effect of hypercapnia on the neural and hemodynamic responses to somatosensory stimulation. *Neuroimage*, 27, 609-623.
- Kahana, M. J., R. Sekuler, J. B. Caplan, M. Kirschen & J. R. Madsen (1999) Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature*, 399, 781-784.
- Kandel, ER, Schwartz, JH, Jessell TM (2000). Principles of neural science. 4th ed. New York: McGraw-Hill.
- Kannurpatti, S. S., M. A. Motes, B. Rypma & B. B. Biswal (2010) Neural and vascular variability and the fMRI-BOLD response in normal aging. *Magnetic Resonance Imaging*, 28, 466-476.
- Karis JP, (2008). Epilepsy. ACR Appropiatness criteria AJNR 29 1222-24.
- Kastrup, A., T. Q. Li, A. Takahashi, G. H. Glover & M. E. Moseley (1998) Functional magnetic resonance imaging of regional cerebral blood oxygenation changes during breath holding. *Stroke*, 29, 2641-2645.
- Katayama, S., T. Momose, I. Sano, Y. Nakashima, T. Nakajima, S. Niwa & M. Matsushita (1992) Temporal-lobe CO<sub>2</sub> vasoreactivity in patients with complex partial seizures. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 46, 379-385.
- Kemna LJ and Posse S (2001). Effect of respiratory CO<sub>2</sub> changes on temporal dynamics of the hemodynamic response in functional MR imaging. *Neuroimage*, 14, 642-649.
- Kimmerly, D. S., D. D. O'Leary, R. S. Menon, J. S. Gati & J. K. Shoemaker (2005) Cortical regions associated with autonomic cardiovascular regulation during lower body negative pressure in humans. *Journal of Physiology-London*, 569, 331-345.
- Klimesch, W. (1999) EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Research Reviews*, 29, 169-195.
- Klingner, C. M., R. Huonker, S. Flemming, C. Hasler, S. Brodoehl, C. Preul, H. Burmeister, A. Kastrup & O. W. Witte (2011) Functional Deactivations: Multiple Ipsilateral Brain Areas Engaged in the Processing of Somatosensory Information. *Human Brain Mapping*, 32, 127-140.
- Kobayashi, E., A. P. Bagshaw, C. Grova, F. Dubeau & J. Gotman (2006) Negative BOLD

responses to epileptic spikes. Human Brain Mapping, 27, 488-497.

- Kobayashi, E., C. Grova, L. Tyvaert, F. Dubeau & J. Gotman (2009) Structures involved at the time of temporal lobe spikes revealed by interindividual group analysis of EEG/fMRI data. *Epilepsia*, 50, 2549-2556.
- Kristeva-fiege R., Walter H., Lutkenhoner B. *et al.* (1994) A neuromagnetic study of the functional organization of the sensorimotor cortex. *European J Neuroscience*, 6, 632-639.
- Kuschins.K (1972) Review of biochemical bases for effects of morphin-like analgesic drugs on central nervous-system. *Klinische Wochenschrift*, 50, 401-&.
- Kuzniecky RI, Jackson GD (1995) Magnetic resonance in epilepsy. *New York:Raven Press*, 107-183.
- Kwong, K. K., J. W. Belliveau, D. A. Chesler, I. E. Goldberg, R. M. Weisskoff, B. P. Poncelet, D. N. Kennedy, B. E. Hoppel, M. S. Cohen, R. Turner, H. M. Cheng, T. J. Brady & B. R. Rosen (1992) Dynamic magnetic-resonance-imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89, 5675-5679.
- Laird, A. R., J. L. Robinson, K. M. McMillan, D. Tordesillas-Gutierrez, S. T. Moran, S. M. Gonzales, K. L. Ray, C. Franklin, D. C. Glahn, P. T. Fox & J. L. Lancaster (2010) Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: Validation of the Lancaster transform. *Neuroimage*, 51, 677-683.
- Lamusuo S, Ruottinen HM, Knuuti J, et al. (1997). Comparison of 18F FDG-PET, (99mTc)-HMPAO-SPECT, and(123I)-Iomazenil-SPECT in localizing the epileptogenic cortex. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.*, 63, p. 743-748.
- Lange N, Zeger SL(1997). Non-Linear Fourier time séries analysis for human brain mapping by functional magnetic resonance imaging. *Journal of the Royal Statistical Society Séries C: Applied Statistics*, 46:1-29.
- Laufs, H., A. Kleinschmidt, A. Beyerle, E. Eger, A. Salek-Haddadi, C. Preibisch & K. Krakow (2003a) EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage*, 19, 1463-1476.
- Laufs, H., K. Krakow, P. Sterzer, E. Eger, A. Beyerle, A. Salek-Haddadi & A. Kleinschmidt (2003b) Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100, 11053-11058.
- Laufs, H., J. L. Holt, R. Elfont, M. Krams, J. S. Paul, K. Krakow & A. Kleinschmidt (2006) Where the BOLD signal goes when alpha EEG leaves. *Neuroimage*, 31, 1408-1418.
- Lemieux, L., A. Salek-Haddadi, O. Josephs, P. Allen, N. Toms, C. Scott, K. Krakow, R. Turner & D. R. Fish (2001) Event-related fMRI with simultaneous and continuous EEG: Description of the method and initial case report. *Neuroimage*, 14, 780-787.
- Lemieux, L., P. J. Allen, F. Franconi, M. R. Symms & D. R. Fish (1997) Recording of EEG during fMRI experiments: Patient safety. *Magnetic Resonance in Medicine*, 38, 943-952.
- Leoni RF, Betti KCM, Andrade KC, de Araujo DB (2008). Quantitative Evaluation of Hemodynamic Response after Hypercapnia among Different Brain Territories by fMRI. *NeuroImage*, 41, 1192-1198.
- Liu, H. L., W. T. Liao, S. Y. Fang, T. C. Chu & H. T. Li (2004) Correlation between temporal response of fMRI and fast reaction time in a language task. *Magnetic Resonance*

*Imaging*, 22, 451-455.

- Llinas, R. R., U. Ribary, D. Jeanmonod, E. Kronberg & P. P. Mitra (1999) Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 96, 15222-15227.
- Logothetis, N. K., J. Pauls, M. Augath, T. Trinath & A. Oeltermann (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412, 150-157.
- Makiranta, M. J., J. Ruohonen, K. Suominen, E. Sonkajarvi, T. Salomaki, V. Kiviniemi, T. Seppanen, S. Alahuhta, V. Jantti & O. Tervonen (2004) BOLD-contrast functional MRI signal changes related to intermittent rhythmic delta activity in EEG during voluntary hyperventilation simultaneous EEG and fMRI study. *Neuroimage*, 22, 222-231.
- Makiranta, M., J. Ruohonen, K. Suominen, J. Niinimaki, E. Sonkajarvi, V. Kiviniemi, T. Seppanen, S. Alahuhta, V. Jantti & O. Tervonen (2005) BOLD signal increase preceeds EEG spike activity a dynamic penicillin induced focal epilepsy in deep anesthesia. *Neuroimage*, 27, 715-724.
- Makris N, Gasic GP, Kennedy DN, Hodge SM, Kaiser JR, Lee MJ,Kim BW, Blood AJ, Evins AE, Seidman LJ,Iosifescu DV, Lee S, Baxter C, Perlis RH, Smoller JW, Fava M, and Breiter HC (2008).Cortical Thickness Abnormalities in Cocaine Addiction—A Reflection of Both Drug Use and a Pre-existing Disposition to Drug Abuse?. *Neuron*,60,1,p.174-188.
- Malmivuo J, Plonsey R. Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. Oxford University Press, New York, 1995.
- Mantini, D., M. G. Perrucci, C. Del Gratta, G. L. Romani & M. Corbetta (2007) Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, 13170-13175.
- Markand, O. N., V. Salanova, R. Worth, H. M. Park & H. N. Wellman (1997) Comparative study of interictal PET and ictal SPECT in complex partial seizures. Acta Neurologica Scandinavica, 95, 129-136.
- Masdeu, J. C. & J. Arbizu (2008) Brain Single Photon Emission Computed Tomography: Technological Aspects and Clinical Applications. *Seminars in Neurology*, 28, 423-434.
- Matthews, P. M., F. Andermann & D. L. Arnold (1990) A proton magnetic-resonance spectroscopy study of focal epilepsy in humans. *Neurology*, 40, 985-989.
- Mazzetto-Betti, K. C., R. F. Leoni, O. M. Pontes-Neto, A. C. Santos, J. P. Leite, A. C. Silva & D. B. de Araujo (2010) The Stability of the Blood Oxygenation Level-Dependent Functional MRI Response to Motor Tasks Is Altered in Patients With Chronic Ischemic Stroke. *Stroke*, 41, 1921-1926.
- Mazzetto-Betti, KC. Título do trabalho: Análise quantitativa hemodinâmica do córtex auditivo por meio de ressonância magnetica funcional sob diferentes níveis de hipercapnia . 2009. Dissertação (mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.
- McCormick, D. A. & D. Contreras (2001) On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annual Review of Physiology*, 63, 815-846.
- McKeown, M. J. & T. J. Sejnowski (1998) Independent component analysis of fMRI data:

Examining the assumptions. *Human Brain Mapping*, 6, 368-372.

- McNaughton, B. L., F. P. Battaglia, O. Jensen, E. I. Moser & M. B. Moser (2006) Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 663-678.
- Michal, M., C. Roder, J. Mayer, U. Lengler & K. Krakow (2007) Spontaneous dissociation during functional MRI experiments. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 69-73.
- Miezin, F. M., L. Maccotta, J. M. Ollinger, S. E. Petersen & R. L. Buckner (2000) Characterizing the hemodynamic response: Effects of presentation rate, sampling procedure, and the possibility of ordering brain activity based on relative timing. *Neuroimage*, 11, 735-759.
- Miller, J. W., G. M. Turner & B. C. Gray (1994) Anticonvulsant effects of the experimental induction of hippocampal theta-activity. *Epilepsy Research*, 18, 195-204.
- Moosmann, M., P. Ritter, I. Krastel, A. Brink, S. Thees, F. Blankenburg, B. Taskin, H. Obrig & A. Villringer (2003) Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 20, 145-158.
- Mukamel, R., H. Gelbard, A. Arieli, U. Hasson, I. Fried & R. Malach (2005) Coupling between neuronal firing, field potentials, and fMR1 in human auditory cortex. *Science*, 309, 951-954.
- Nakajima S , Kondoh T, Morishita A, Yamashita H, Khomura E, Sakurai T, Yokono K, Umetani K (2007). Loss of CO<sub>2</sub>-induced distensibility in cerebral arteries with chronic hypertension or vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Kobe J Med Sci* 53, 317-326.
- Niedermeyer E (2004). Epileptic seizures disorders. In E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva, editors, Electroencephalography, Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields, 5nd edition.
- Nolan, M. A., M. A. Redoblado, S. Lah, M. Sabaz, J. A. Lawson, A. M. Cunningham, A. F. Bleasel & A. M. E. Bye (2004) Memory function in childhood epilepsy syndromes. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 40, 20-27.
- Nunez, P. L., B. M. Wingeier & R. B. Silberstein (2001) Spatial-temporal structures of human alpha rhythms: Theory, microcurrent sources, multiscale measurements, and global binding of local networks. *Human Brain Mapping*, 13, 125-164.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW (1990). Brain magnetic resonance imaging with constrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci.* 87(24):9868-72.
- Ogawa, S., D. W. Tank, R. Menon, J. M. Ellermann, S. G. Kim, H. Merkle & K. Ugurbil (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation - functional brain mapping with magnetic-resonance-imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89, 5951-5955.
- Ou, W. M., A. Nummenmaa, M. Hamalainen & P. Golland (2009) Multimodal Functional Imaging Using fMRI-Informed Regional EEG/MEG Source Estimation. *Information Processing in Medical Imaging, Proceedings*, 5636, 88-100.
- Palmini A, Calcagnotto ME, Cendes F (2000) Epilepsias refratárias: diagnóstico sindrômico, topográfico e etiológico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, eds. Epilepsia. Sao Paulo: Lemos, 369-378.
- Pendse, N., M. Wissmeyer, S. Altrichter, M. Vargas, J. Delavelle, M. Viallon, A. Federspiel, M. Seeck, K. Schaller & K. O. Lovblad (2010) Interictal arterial spin-labeling MRI

perfusion in intractable epilepsy. *Journal of Neuroradiology*, 37, 60-63.

- Phillips, C., M. D. Rugg & K. J. Friston (2002) Anatomically informed basis functions for EEG source localization: Combining functional and anatomical constraints. *Neuroimage*, 16, 678-695.
- Pitkanen, A. & K. Lukasiuk (2009) Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 14, 16-25.
- Placidi, F., R. Floris, A. Bozzao, A. Romigi, M. Tombini, M. E. Baviera, F. Sperli, F. Izzi, D. Mattia & M. G. Marciani (2002) Dynamic susceptibility contrast (DSC) MRI and interictal epileptiform activity in cryptogenic partial epilepsy. *Epilepsia*, 43, 1515-1521.
- Porcaro, C., D. Ostwald, A. Hadjipapas, G. R. Barnes & A. P. Bagshaw (2011) The relationship between the visual evoked potential and the gamma band investigated by blind and semi-blind methods. *Neuroimage*, 56, 1059-1071.
- Pu, Y. L., H. L. Liu, J. A. Spinks, S. Mahankali, J. H. Xiong, C. M. Feng, L. H. Tan, P. T. Fox & J. H. Gao (2001) Cerebral hemodynamic response in Chinese (first) and English (second) language processing revealed by event-related functional MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 19, 643-647.
- Radhakrishnan, A., P. Sithinamsuwan, A. S. Harvey, D. Flanagan, G. Fitt, S. Berlangieri, G. D. Jackson, S. F. Berkovic & I. E. Scheffer (2008) Multifocal epilepsy: the role of palliative resection intractable frontal and occipital lobe epilepsy secondary to radiotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Epileptic Disorders*, 10, 362-370.
- Raichle, M. E., A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard & G. L. Shulman (2001) A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 676-682.
- Riecker, A., W. Grodd, U. Klose, J. B. Schulz, K. Groschel, M. Erb, H. Ackermann & A. Kastrup (2003) Relation between regional functional MRI activation and vascular reactivity to carbon dioxide during normal aging. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 23, 565-573.
- Rijpkema, M., J. Schuuring, P. L. Bernsen, H. J. Bernsen, J. Kaanders, A. J. van der Kogel & A. Heerschap (2004) BOLD MRI response to hypercapnic hyperoxia in patients with meningiomas: correlation with Gadolinium-DTPA uptake rate. *Magnetic Resonance Imaging*, 22, 761-767.
- Ritter, P. & A. Villringer (2006) Simultaneous EEG-fMRI. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 823-838.
- Rombouts, S., F. Barkhof, R. Goekoop, C. J. Stam & P. Scheltens (2005) Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, 26, 231-239.
- Rosenow, F. & H. Luders (2001) Presurgical evaluation of epilepsy. Brain, 124, 1683-1700.
- Salek-Haddadi, A., M. Merschhemke, L. Lemieux & D. R. Fish (2002) Simultaneous EEGcorrelated ictal fMRI. *Neuroimage*, 16, 32-40.
- Sammer, G., C. Blecker, H. Gebhardt, M. Bischoff, R. Stark, K. Morgen & D. Vaitl (2007) Relationship between regional hemodynamic activity and simultaneously recorded EEG-theta associated with mental arithmetic-induced workload. *Human Brain Mapping*, 28, 793-803.
- Shiino, A., Y. Morita, A. Tsuji, K. Maeda, R. Ito, A. Furukawa, M. Matsuda & T. Inubushi

(2003) Estimation of cerebral perfusion reserve by blood oxygenation leveldependent imaging: Comparison with single-photon emission computed tomography. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 23, 121-135.

- Silvestrini, M., F. Vernieri, P. Pasqualetti, M. Matteis, F. Passarelli, E. Troisi & C. Caltagirone (2000) Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 283, 2122-2127.
- Smith, A. J., H. Blumenfeld, K. L. Behar, D. L. Rothman, R. G. Shulman & F. Hyder (2002) Cerebral energetics and spiking frequency: The neurophysiological basis of fMRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 10765-10770.
- Sotero, R. C. & N. J. Trujillo-Barreto (2008) Biophysical model for integrating neuronal activity, EEG, fMRI and metabolism. *Neuroimage*, 39, 290-309.
- Srivastava, G., S. Crottaz-Herbette, K. M. Lau, G. H. Glover & V. Menon (2005) ICA-based procedures for removing ballistocardiogram artifacts from EEG data acquired in the MRI scanner. *Neuroimage*, 24, 50-60.
- Stefanovic, B., J. M. Warnking & G. B. Pike (2004) Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage*, 22, 771-778.
- Sturzbecher, MJ, Tedeschi W, Cabella BCT, Baffa O, Neves UPC, de Araujo DB (2009). Nonextensive entropy and the extraction of BOLD spatial information in event-related functional MRI. *Physics in Medicine and Biology*, 54:161-174.
- Sturzbecher, MJ. Título do trabalho: Métodos clássicos e alternativos para a análise de dados de fMRI e EEG-fMRI simultâneo em indivíduos assintomáticos, pacientes com epilepsia e com estenose carotídea. 2011. 203 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.
- Szabo, K., A. Poepel, B. Pohlmann-Eden, J. Hirsch, T. Back, O. Sedlaczek, M. Hennerici & A. Gass (2005) Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain*, 128, 1369-1376.
- Talairach J, Tournoux P(1988). Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Thieme, Stuttgart, Alemanha.
- Theodore, W. H., M. E. Newmark, S. Sato, R. Brooks, N. Patronas, R. Delapaz, G. Dichiro, R. M. Kessler, R. Margolin, R. G. Manning, M. Channing & R. J. Porter (1983) F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in refractory complex partial seizures. *Annals of Neurology*, 14, 429-437.
- Theodore WH, Katz D, Kufta C, Sato S, Patronas N, Smothers P, Bromfield HT, Bromfield E (1990). Pathology of temporal lobe foci,Correlation with CT, MRI, and PET. Neurology,40, 5, 797.
- Thomason, M. E. & G. H. Glover (2008) Controlled inspiration depth reduces variance in breath-holding-induced BOLD signal. *Neuroimage*, 39, 206-214.
- Thomason, M. E., B. E. Burrows, J. D. E. Gabrieli & G. H. Glover (2005) Breath holding reveals differences in fMRI BOLD signal in children and adults. *Neuroimage*, 25, 824-837.
- Thomason, M. E., L. C. Foland & G. H. Glover (2007) Calibration of BOLD fMRI using breath holding reduces group variance during a cognitive task. *Human Brain Mapping*, 28, 59-68.

- Tuttle, J. L., B. M. Sanders, H. M. Burkhart, S. W. Fath, K. A. Kerr, W. C. Watson, B. P. Herring, M. C. Dalsing & J. L. Unthank (2002) Impaired collateral artery development in spontaneously hypertensive rats. *Microcirculation*, 9, 343-351.
- Tyvaert, L., P. LeVan, C. Grova, F. Dubeau & J. Gotman (2008) Effects of fluctuating physiological rhythms during prolonged EEG-fMRI studies. *Clinical Neurophysiology*, 119, 2762-2774.
- Valdes-Sosa, P. A., J. M. Sanchez-Bornot, R. C. Sotero, Y. Iturria-Medina, Y. Aleman-Gomez, J. Bosch-Bayard, F. Carbonell & T. Ozaki (2009) Model Driven EEG/fMRI Fusion of Brain Oscillations. *Human Brain Mapping*, 30, 2701-2721.
- Van Paesschen, W., P. Dupont, G. Van Driel, H. Van Billoen & A. Maes (2003) SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis. *Brain*, 126, 1103-1111.
- Vuilleumier, P., J. L. Armony, J. Driver & R. J. Dolan (2001) Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: An event-related fMRI study. *Neuron*, 30, 829-841.
- Vulliemoz, S., D. W. Carmichael, K. Rosenkranz, B. Diehl, R. Rodionov, M. C. Walker, A. W. McEvoy & L. Lemieux (2011) Simultaneous intracranial EEG and fMRI of interictal epileptic discharges in humans. *Neuroimage*, 54, 182-190.
- Warach S, Levin JM, Schomer DL, Holman BL, Edelman RR (1994).Hyperperfusion of ictal seizure focus demonstrated by MR perfusion imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*,15(5):965-8.
- Warach, S., J. R. Ives, G. Schlaug, M. R. Patel, D. G. Darby, V. Thangaraj, R. R. Edelman & D. L. Schomer (1996) EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology*, 47, 89-93.
- Ward, N. S., M. M. Brown, A. J. Thompson & R. S. J. Frackowiak (2003) Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain*, 126, 1430-1448.
- Watson, C., C. R. Jack & F. Cendes (1997) Volumetric magnetic resonance imaging Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 54, 1521-1531.
- Weinand, M. E., L. P. Carter, K. J. Oommen, R. Hutzler, D. M. Labiner, D. Talwar, W. Elsaadany & G. L. Ahern (1995) Response of human epileptic temporal-lobe cortical blood-flow to hyperventilation. *Epilepsy Research*, 21, 221-226.
- Wheless, J. W., L. J. Willmore, J. I. Breier, M. Kataki, Smith, Jr., D. W. King, K. J. Meador, Y. D. Park, D. W. Loring, G. L. Clifton, J. Baumgartner, A. B. Thomas, J. E. C. Constantinou & A. C. Papanicolaou (1999) A comparison of magnetoencephalography, MRI, and V-EEG in patients evaluated for epilepsy surgery. *Epilepsia*, 40, 931-941.
- Wieshmann, U. C., C. A. Clark, M. R. Symms, G. J. Barker, K. D. Birnie & S. D. Shorvon (1999) Water diffusion in the human hippocampus in epilepsy. *Magnetic Resonance Imaging*, 17, 29-36.
- Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. (1992) A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 12:900-918
- Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evans AC (2002). A general statistical analysis for fMRI data. *NeuroImage*,15:1-15.
- Xiong, J. H., J. H. Gao, J. L. Lancaster & P. T. Fox (1995) Clustered pixels analysis for functional MRI activation studies of the human brain. *Human Brain Mapping*, **3**, 287-

301.

Yacubian EMT (2007) Surgery on epilepsy. I-Latin American Summer School on Epilepsy.

- Yamakawa, H., M. Jezova, H. Ando & J. M. Saavedra (2003) Normalization of endothelial and inducible nitric oxide synthase expression in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats by angiotensin II AT(1) receptor inhibition. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 23, 371-380.
- Zhao, P., D. C. Alsop, A. AbdulJalil, M. Selim, L. Lipsitz, P. Novak, L. Caplan, K. Hu & V. Novak (2009) Vasoreactivity and peri-infarct hyperintensities in stroke. *Neurology*, 72, 643-649.
- Zijlmans, M., G. Huiskamp, M. Hersevoort, J. H. Seppenwoolde, A. C. van Huffelen & F. S. S. Leijten (2007) EEG-fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery. *Brain*, 130, 2343-2353.
- Ziyeh, S., J. Rick, M. Reinhard, A. Hetzel, I. Mader & O. Speck (2005) Blood oxygen leveldependent MRI of cerebral CO<sub>2</sub> reactivity in severe carotid stenosis and occlusion. *Stroke*, 36, 751-756.
# APÊNDICE

#### Apêndice I – Dados clínicos dos Pacientes

Tabela 2.Dados dos pacientes selecionados para o estudo de pausa respiratória. A tabela contém o sexo e a idade do paciente, freqüência das crises, os laudos do<br/>EEG ictal e interictal, conclusão do vídeo EEG, as drogas anti-epiléticas usadas, o laudo da imagem por ressonância magnética estrutural e localização das<br/>origens das crises epilépticas.

Paciente	Sexo, Idade	Frequencia das crises	EEG ictal	EEG interictal Conclusão do V EEG		Drogas	MRI	Localização
APR	F,31	Diária	3 crises com atividade teta temporal bilateral, com artefatos de movimento que impedem uma lateralização inequívoca. Nas crises 4 e 5, a atividade teta é lateralizada para a direita.	100 % à direita	A paciente apresentou crises originadas no lobo temporal direito, compatíveis com os achados de neuroimagem.	LMT, CBZ	Esclerose mesial temporal à direita	LTD
DM	M,38	Mensal	Descargas repetitivas em SP2, seguidas de dessincronização temporal direita e teta temporal com alfa em Fp2 e F8.	Atividade de base normal. Atividade delta rítmica intermitente frontal (FIRDA), mais acentuado à direita. 100% das descargas interictais lateralizadas à direita.	O paciente apresentou 2 crises cuja semiologia, EEG interictal e ictal sugerem o envolvimento do lobo temporal direito.	CBZ	Esclerose mesial temporal à direita	LTD
HAS	F,21	Quinzenal	Teta temporal à direita.	Atividade de base normal no hemisfério cerebral esquerdo e discretamente desorganizada no hemisfério cerebral direito, às custas de alentecimento contínuo dos ritmos. Ritmos posterior de vigília de 8 Hz. Presença de paroxismos epileptiformes do tipo ponta, 100% detectados em eletrodos direito.	A paciente apresenta crises epilépticas que se originam nas estruturas mesiais do lobo temporal direito	LMT, ATT	Imagem sugestiva de angioma venoso subcortical frontal à direita e Esclerose mesial temporal à direita	LTD
HFC	F,36	Semanal	Padrão de interrupção de descargas no hemisfério cerebral esquerdo, atividade beta no hemisfério cerebral esquerdo seguida de teta irregular	Atividade de base normal no hemisfério cerebral direito. Ritmo posterior de 9 Hz. Moderada desorganização difusa da atividade de base no hemisfério cerebral esquerdo, às custas de alentecimento difuso dos ritmos. Paroxismos epileptiformes do tipo ponta 100% em T7, com campo para F7 e P7 e 98% no SP1 e 2% no SP2, após instalação dos eletrodos esfenoidais	A paciente apresenta crises epilépticas que se originam no lobo temporal mesial esquerdo	FB, TPM	Não consta	LTE
OFP	F,41	Semanal	Padrão de ponta nos eletrodos F8-T8 ou então interrupção de descargas, seguido de dessincronização difusa do traçado, artefatos de movimento, evoluindo com atividade teta e depois delta rítmica, generalizada, sempre mais ampla e regular na	DDDAB à custas de alentecimento discreto dos ritmos fisiológicos, incluindo ritmo posterior de 7-8Hz. Presença de paroxismos epileptiformes de moderada incidência no traçado, aumentando em freqüência ao longo da monitoração, predominando durante o sono, 100% no hemisfério cerebral direito, com campo para	A paciente apresenta crises epilépticas com origem na região fronto- temporais à direita, em concordância com a lesão observada na	DFH,LMT	Área de paquigiria frontal à direita	LFD e LTD

			região temporal direita.	eletrodos da cadeia fronto-temporal, com máxima eletronegatividade em F8(80%) e T8(20%).	neuroimagem			
RCPM	F,38	Semanal	Atividade teta rítmica temporal bilateral, mais ampla e até se iniciando no hemisfério cerebral esquerdo.	Atividade de base normal no hemisfério cerebral direito e moderadamente desorganizada no hemisfério cerebral esquerdo às custas de alentecimento contínuo no hemisfério cerebral esquerdo, em vigília e durante o sono. Presença de paroxismos epileptiformes de moderada incidência no traçado, 100% deles nos eletrodos T1 e, após instalação de eletrodos esfenoidais, no eletrodo esfenoidal esquerdo.	A paciente apresenta crises epilépticas oriundas do lobo temporal mesial esquerdo.	OxCz	Esclerose mesial temporal à esquerda	LTE
JGS	F,27	Semanal	Dessincronização no hemisfério cerebral direito, teta temporal direito. Atividade teta bilateral, às vezes mais rítmicas no hemisfério cerebral direito.	Atividade de base normal no hemisfério cerebral esquerdo e anormal no hemisfério cerebral direito às custas de excesso de ritmos lentos na faixa teta de ritmo posterior de 8 Hz. Paroxismos epileptiformes 100% deles detectados nos eletrodos temporais à direita.	A paciente apresenta crises cuja zona de inicio encontra-se provavelmente nas regiões mesiais do lobo temporal direito.	CBZ, Depakote	Alterações vasculares inespecíficas	LTD
GSM	F,46	Semanal	Nos 3 eventos de tremores não houve alteração. Nas 2 crises iniciou uma atividade alfa e teta temporal esquerda obscurecida por artefatos musculares após e em uma delas precedida por beta difuso.	Atividade de base normal. Surtos lentos e descargas 97% na região temporal esquerda, e raras frontopolar esquerda e temporal direita.	A paciente apresenta crises epilépticas sugestivas de iniciarem na região temporal esquerda.	Fb, TPM	Esclerose mesial temporal à esquerda	LTE
VASR	F,29	Semanal	Atividade teta rítmica temporal esquerda.	Atividade de base normal em sono e vigília. Alentecimento intermitente na faixa teta no hemisfério cerebral esquerdo. Presença de paroxismos epileptiformes bilaterais, 53% com máxima eletronegatividade no eletrodo Sp1 e 47% com máxima eletronegatividade no Sp2.	A paciente apresenta crises que se originam no lobo temporal mesial à esquerda.	TPM, OxCz, CLB	Normal	LTE

\*F: Feminino; M: Masculino; CBZ: Carbamazepina; TPM: Topiramato; OxCz: Oxcarbazepina; LMT:Lamotrigina; DFH: Fenitoína; CLB: Clobazan; FB:Fenobarbitol; ATT: Amitriptilina; LTD: Lobo Temporal Direito; LTE: Lobo Temporal Esquerdo; LFD: Lobo Frontal Direito

**Tabela 5.** Dados dos pacientes selecionados para o estudo de inalação de CO<sub>2</sub>/ar. A tabela contém o sexo e a idade do paciente, freqüência das crises, os laudos do EEG ictal e interictal, conclusão do vídeo EEG, as drogas anti-epiléticas usadas, o laudo da imagem por ressonância magnética estrutural e localização das origens das crises epilépticas.

Paciente	Sexo, Idade	Freqüência das crises	EEG ictal	EEG interictal	Conclusão do Vídeo-EEG	Drogas	MRI	Localização
CAA	М,39	Semanal	Dessincronização hemisférica no hemisfério cerebral esquerdo, atividade teta rítmica esquerda, nas 6 crises.	Atividade de base desorganizada às custas de ritmo posterior de 8 Hz e alentecimento intermitentes nas regiões temporais, mais acentuado no hemisfério cerebral esquerdo. Presença de paroxismos epileptiformes freqüentes, do tipo ponta e onda aguda, envolvendo regiões temporais mesiais à esquerda, 100% com máxima eletronegatividade no eletrodo SP1.	A avaliação sugere que o paciente apresenta crises epilépticas com a zona de início ictal no lobo temporal mesial esquerdo, embora haja alteração bilateral no exame de ressonância magnética.	TPM, CLB, CBZ	Hipersinal, na seqüência FLAIR, de ambos os hipocampos	LTE
JNRN	F,28	Diária	Atividade alfa(crises 2-5) ou teta(6,7,9) temporais à direita ou atividade teta rítmica temporal à esquerda(1,8) → atividade teta ritmica temporal à esquerda (2-6,9) ou à direita (7) → descargas generalizadas (7,8). Duração média de 35 segundos.	Ritmo de base posterior 9 Hz. Alentecimento intermitente irregular temporal à direita (máximo em T8), faixa delta. Paroxismos epileptiformes temporais à esquerda (50%:ondas agudas, máximo SP1) e à direita(50%: polipontas, máximo em T8 e pontas, máximo em Sp2 e Tp8). Alta incidência de descargas(>1/min).	Não é possível lateralizar a zona epileptogenica, pois há evidencias de possível envolvimento de ambos os lobos temporais.	LTG, CLB	Leucomalácia no giro temporal médio direito	LTD
LTCG	F,46	Semanal	Dessincronização difusa por mudança de estado de sono-vigilia, teta temporal esquerdo 12 segundos depois e, mais tarde teta temporal bilateral seguido de artefatos musculares na fase de generalização.	Atividade de base normal.	A paciente apresentou uma única crise epiléptica, provavelmente originada no lobo temporal esquerdo.	LTG, CLB	Pequena formação cística entre a cabeça do hipocampo e amígdala à esquerda	LTE
JDF	M,37	Semanal	Dessincronização difusa seguida de teta temporal à esquerda e atividade difusa depois,na fase de generalização.	Atividade de base normal. Paroxismos epileptiformes 100% em região temporal anterior e média à esquerda.	O paciente apresenta crises epilépticas possivelmente originadas no lobo temporal esquerdo.	OXC	Esclerose hipocampal esquerda	LTE
EFMS	F,49	-	Dessincronização da atividade de base, delta bilateral maior à direita e teta temporal à direita.	Atividade de base normal. Surtos de ondas lentas na região temporal esquerda. Paroxismos epileptiformes de baixa incidência	A paciente apresenta crises epilépticas provavelmente originadas no lobo temporal	OXC, TPM, CLB	Esclerose mesial temporal direita	LTD

				na região temporal esquerda.	direito.			
JIO	M,36	Semanal	Dessincroniza, atividade rítmica rápida lateralizada para o hemisfério cerebral direito, e no lobo temporal direito, porem com envolvimento difuso. A atividade rápida pode ser melhor vista em várias crises (até em <i>cluster</i> ) nos eletrodos fronto-temporais à direita (Fp2-F4-F8) antes de evoluir para o padrão acima descrito. Inclusive algumas atividades deste tipo tiveram menor repercussão clínica.	Assimetria na atividade de base, menos constituída à direita. Surtos frontais e temporais à direita. Achados agudizados temporais à esquerda (significado incerto). Descargas fronto-temporais à direita, ora mais anteriores (Fp2- F4-F8), ora envolvendo o lobo temporal anterior e médio, e também descargas paroxísticas rápidas nestas topografias.	O paciente apresenta crises epilépticas com semiologia e EEG lateralizados para o hemisfério cerebral direito, porém pelo tipo de descargas e pelo envolvimento fronto- temporal em várias crises, faz- se necessário pensar em zona epiléptogenica envolvimento a região temporal anterior neocortical e extra-temporal (frontal deste hemisfério.	CBZ	Esclerose mesial temporal à direita	LTD
JLS	M,50	Semanal	Atividade inicialmente obscurecida por artefatos musculares e tardiamente é possível se visualizar ritmo teta no lobo temporal esquerdo.	Atividade de base normal. Raros paroxismos epileptiformes no eletrodo SP1.	O paciente apresenta crises epilépticas provavelmente originadas no lobo temporal esquerdo.	CBZ	Esclerose mesial temporal à esquerda	LTE
NSF	M,43	Diária	Beta com maior amplitude temporal esquerdo concomitante com salvas de ondas teta temporal direito, evoluindo para ritmo mais rápido e bem constituído na região temporal posterior esquerda (Tp7-P7-Tp9), tardiamente temporal bilateral ou difuso.	Atividade de base normal. Paroxismos epileptiformes tipo ondas agudas e polipontas em F7 8,6%, temporal esquerdo 21,7%, P7 50%, Tp7 12,8%, bissincronia secundária 2,5%, temporal direito (SP2) 4,1%.	O paciente apresenta crises epilépticas provavelmente originadas na região temporal neocortical esquerda, concordante com a área de lesão.	Fb, LMT	Neoplasia ou displasia temporal esquerda	LTE
FFA	M,53	Semanal	Atividade alfa rítmica bilateral sem predomínio → atividade teta rítmica bilateral sem predomínio (crise 1). Atividade teta temporal à direita (6,7,11,17,18). Atividade teta hemisférica à direita (10, 12). Atividade teta temporal bilateral → atividade teta temporal à direita (13,14). Ritmo de base posterior 10 Hz (2,4,5,9). Artefatos de piscamento (3), musculares e de movimentação (8,15,16).	Ritmo de base posterior 10 Hz. Ondas agudas temporais à direita(99%; Maximo em Sp2) e à esquerda(1% máximo em Sp1).Incidências de descargas: 3,7/min. Predomínio em sono NREM (74%). Duração VEEG:107 hs.	-	OXC, PB, PHT	Laudo pendente	LTD
ММ	M,30							LTE
CFC	M,44	Semanal	Das crises epilépticas, 5 têm inicio temporal mesial esquerdo (atividade teta temporal rítmica) e 1 tem atividade eletrográfica bilateral desde o inicio. Das 5 que tem inicio à esquerda, 3 apresentam propagação do EEG para a direita ou	Atividade de base moderadamente desorganizada apresentando ritmo posterior de 7 Hz e alentecimento continuo dos ritmos, na faixa teta, mais acentuado no hemisfério cerebral esquerdo. Presença de paroxismos epilléptiformes	O paciente apresenta crises epilépticas que se originam no lobo temporal mesial. Como os achados neurofisiológicos divergem da neuroimagem e em parte da semiologia ictal, sugere-se avaliação semi-	FB,CBZ,ATT	Esclerose mesial temporal à direita	LTD

			bilateral.	freqüentes, sempre mesiais temporais, de elevada incidência no traçado, bilaterais: 87% no eletrodo Sp1 e 17% no Sp2.	invasiva com eletrodos de forame oval na tentativa de definir a lateralidade das crises.			
VFF	M,35	Semanal	Interrompe descargas, artefatos, alfa bilateral difuso e evolui por poucos segundos mais amplo no hemisfério cerebral esquerdo, antes do final da crise.	Atividade de base normal. Paroxismos epileptiformes 94,45% na região temporal anterior e média esquerda e 5,54% direita.	O paciente apresenta crises parciais complexas com automatismos, sugestivas de lobo temporal, porém com atividade ictal e clinica não lateralizatórias, apesar do interictal à esquerda.	CBZ,LTG,CLB	Esclerose mesial temporal à direita	LTD
EP	M,60	Diária	Padrão de inicio ictal com atividade rítmica na faixa teta 7 Hz em região temporal esquerda com duração de > 20 segundos.	Ritmo de base posterior de 8 Hz. Lentificação intermitente regular temporal anterior esquerda. Ondas agudas, região temporal anterior esquerda, máximo T1?Sp1 (100%).	Esse estudo revela que a zona epileptogênica encontra-se provavelmente na região mesial do lobo temporal esquerdo.	CBZ,LTG, CLB	Esclerose mesial temporal à esquerda. Borramento da substância branca temporal anterior esquerda. Redução volumétrica do parênquima cerebral e cerebelar.	LTE

\*F: Feminino; M: Masculino; CBZ: Carbamazepina; TPM: Topiramato; OxCz: Oxcarbazepina; LMT:Lamotrigina; DFH: Fenitoína; CLB: Clobazan; FB:Fenobarbitol; ATT: Amitriptilina; LTD: Lobo Temporal Direito; LTE: Lobo Temporal Esquerdo; LFD: Lobo Frontal Direito

Tabela 8.Dados dos pacientes selecionados para o estudo de ritmos cerebrais alfa e teta utilizando EEG-fMRI. A tabela contém o sexo e a idade do paciente,<br/>freqüência das crises, os laudos do EEG ictal e interictal, conclusão do vídeo EEG, as drogas anti-epiléticas usadas, o laudo da imagem por ressonância<br/>magnética estrutural e localização das origens das crises epilépticas.

Paciente	Sexo, Idade	Freqüência das crises	EEG ictal	EEG interictal	Conclusão do Video-EEG	Drogas	MRI	Localização
1-AESC	M,27	Mensal	Atividade rítmica na faixa alfa ou beta nas regiões temporais.	Paroxismos epileptiformes ponta e poliponta difusas, máxima eletronegativiade F7-F3.	Crises provavelmente originadas nas regiões temporal posterior-parieto- occipical.	Fenoteína, Coblazam, Cortadrem	-	Ocipto-temporal bilateral
2-CAA	M,39	Semanal	Dessincronização hemisférica no hemisfério cerebral esquerdo, atividade teta rítmica esquerda, nas 6 crises.	Atividade de base desorganizada às custas de ritmo posterior de 8 Hz e alentecimento intermitentes nas regiões temporais, mais acentuado no hemisfério cerebral esquerdo.	A avaliação sugere que o paciente apresenta crises epilépticas com a zona de início ictal no lobo temporal mesial esquerdo, embora	TPM, CLB, CBZ	Hipersinal, na seqüência FLAIR, de ambos os hipocampos	LTE

				Presença de paroxismos epileptiformes freqüentes, do tipo ponta e onda aguda, envolvendo regiões temporais mesiais à esquerda, 100% com máxima eletronegatividade no eletrodo SP1.	haja alteração bilateral no exame de ressonância magnética.			
3-CFC	M,44	Semanal	Das crises epilépticas, 5 têm inicio temporal mesial esquerdo (atividade teta temporal rítmica) e 1 tem atividade eletrográfica bilateral desde o inicio. Das 5 que tem inicio à esquerda, 3 apresentam propagação do EEG para a direita ou bilateral.	Atividade de base moderadamente desorganizada apresentando ritmo posterior de 7 Hz e alentecimento continuo dos ritmos, na faixa teta, mais acentuado no hemisfério cerebral esquerdo. Presença de paroxismos epilléptiformes freqüentes, sempre mesiais temporais, de elevada incidência no traçado, bilaterais: 87% no eletrodo Sp1 e 17% no Sp2.	O paciente apresenta crises epilépticas que se originam no lobo temporal mesial. Como os achados neurofisiológicos divergem da neuroimagem e em parte da semiologia ictal, sugere- se avaliação semi-invasiva com eletrodos de forame oval na tentativa de definir a lateralidade das crises.	FB,CBZ,ATT	Esclerose mesial temporal à direita	LTD
4-CRGG	M,25	Semanal	Atividade rítmica na faixa teta na região temporal esquerda.	Atividade de base normal durante sono e vigília. Escassos paroxismos epileptiformes do tipo ponta, na região temporal esquerda.	O paciente apresenta crises epilépticas com zona epileptogênica no lobo temporal mesial esquerdo, havendo concordância entre achados semiológicos, neurofisiológicos e de neuroimagem.	CBZ, PHE	Esclerose mesial temporal à esquerda	LTE
5-CHSS	F,58	Quinzenal	Padrão de início ictal: atividade teta rítmica 7Hz em região temporal esquerda ( 9 crises) ou direita (2 crises), com duração superior a 10 segundos.	Ritmo de base posterior 9 Hz. Lentificação intermitente irregular na faixa delta da região temporal esquerda, máxima em F7-T7 Wicket spikes, máximos em Sp2. Ondas agudas, região temporal anterior bilateral, com predomínio à esquerda em vigília (60% Sp1 e 40%Sp2), mas predomínio à direita no total (66% Sp2 e 34%Sp1), exceto em período de 8 horas em que houve paroxismos epileptiformes em alta incidência no traçado , superior a 1 Hz em Sp1.	Este estudo revela que a paciente apresenta crise epiléptica com origem no lobo temporal mesial, entretanto os dados são insuficientes para inferir o lado da zona epiléptogenica. É necessária a complementação da investigação com monitorização semi-invasiva (instalação de eletrodos de forame oval).	CBZ, LMT, CLB	Esclerose mesial temporal à esquerda, aumento de volume da neurohipófise.	LTE
6-EMS	F,27	Semanal	Atividade teta temporal direita rítmica.	Paroxismos interictal 100 % em Sp2.	A monitoração evidenciou crises epilépticas originadas no lobo temporal direito.	LMT, CBZ e CLB	Esclerose mesial temporal à direita	LTD

7-EFMS	F,49	-	Dessincronização da atividade de base, delta bilateral maior à direita e teta temporal à direita.	Atividade de base normal. Surtos de ondas lentas na região temporal esquerda. Paroxismos epileptiformes de baixa incidência na região temporal esquerda.	A paciente apresenta crises epilépticas provavelmente originadas no lobo temporal direito.	OXC, TPM, CLB	Esclerose mesial temporal direita	LTD
8-EXO	M,42	Semanal	Atividade beta temporal esquerda que evoluiu para teta temporal direita. Tipo ping-pong, desaparecendo esquerda e mantendo a direita, desaparece direita e reaparece na esquerda.	Paroxismos epileptiformes síncrono e assincrono nas regiões temporais mesiais com campo para as regiões temporais laterais. Sendo 58% Sp2 e 42% Sp1.	Epilepsia de lobo temporal mesial, porém não podemos definir claramente lateralização.	CBZ e CLZ	Esclerose mesial temporal à esquerda	LTE
9-EP	M,60	Diária	Padrão de inicio ictal com atividade rítmica na faixa teta 7 Hz em região temporal esquerda com duração de > 20 segundos.	Ritmo de base posterior de 8 Hz. Lentificação intermitente regular temporal anterior esquerda. Ondas agudas, região temporal anterior esquerda, máximo T1?Sp1 (100%).	Esse estudo revela que a zona epileptogênica encontra-se provavelmente na região mesial do lobo temporal esquerdo.	CBZ,LTG, CLB	Esclerose mesial temporal à esquerda. Borramento da substância branca temporal anterior esquerda. Redução volumétrica do parênquima cerebral e cerebelar.	LTE
10-FFA	M,53	Semanal	Atividade alfa rítmica bilateral sem predomínio → atividade teta rítmica bilateral sem predomínio (crise 1). Atividade teta temporal à direita (6,7,11,17,18). Atividade teta hemisférica à direita (10, 12). Atividade teta temporal bilateral → atividade teta temporal à direita (13,14). Ritmo de base posterior 10 Hz (2,4,5,9). Artefatos de piscamento (3), musculares e de movimentação (8,15,16).	Ritmo de base posterior 10 Hz. Ondas agudas temporais à direita(99%; Maximo em Sp2) e à esquerda(1% máximo em Sp1).Incidências de descargas: 3,7/min. Predomínio em sono NREM (74%). Duração VEEG:107 hs.	-	OXC, PB, PHT	Laudo pendente	LTD
11-GRS	M,51	Quinzenal	Em 3 crises observou-se atividade temporal direita e em uma crise a atividade foi não lateralizatória.	Surtos de onda lentas e descargas temporais mesiais bilaterais com predomínio a direita.	O paciente apresenta atividade interictal temporal bilateral e crises epilépticas sugestivas de iniciarem no lobo temporal direito.	CBZ, CLZ	-	LTD
12-ICM	F,28	Diária	Atividade teta rítmica temporal anterior e média direita (T8 e SP2).	Atividade de base normal; surto de ondas lentas temporal anterior direito; paroxismos epileptiformes tipo ponta em 47,5% F8; 5,9% T2 e 46,5% T8. Com Sp2, 100% neste	Ainda que não ocorra semiologia típica, o estudo sugere que o paciente apresenta crises epilépticas originadas da regiao mesial	CBZ	Esclerose mesial temporal à direita	LTD

## Apêndice 162

				local.	de lobo temporal direito.			
13-IBS	F,50	Mensal	Duas crises com início nas regiões temporais, não lateralizadas: Uma crise iniciando com teta temporal direita – teta bitemporal, mais amplo a direita.	Ondas agudas na região temporal anterior e mesial direita. Uma crise eletrográfica com atividade teta bitemporal, mais ampla a direita.	Em duas crises o registro foi compatível com zona de início ictal na região temporal direita.		Esclerose mesial temporal à direita	LTD
14-JKBB	M,38	Quinzenal	Atividade rítmica evolutiva no eletrodo esfenoidal direito, temporal direito e generalização.	Raros surtos de ondas lentas na região temporal direita.	Epilepsia focal sintomática com provável origem das crises no lobo temporal mesial direita.	LTG	Esclerose mesial temporal à direita	LTD
15-JDF	M,37	Semanal	Dessincronização difusa seguida de teta temporal à esquerda e atividade difusa depois,na fase de generalização.	Atividade de base normal. Paroxismos epileptiformes 100% em região temporal anterior e média à esquerda.	O paciente apresenta crises epilépticas possivelmente originadas no lobo temporal esquerdo.	OXC	Esclerose hipocampal esquerda	LTE
16-JIO	M,36	Semanal	Dessincroniza, atividade rítmica rápida lateralizada para o hemisfério cerebral direito, e no lobo temporal direito, porem com envolvimento difuso. A atividade rápida pode ser melhor vista em várias crises (até em cluster) nos eletrodos fronto-temporais à direita (Fp2-F4-F8) antes de evoluir para o padrão acima descrito. Inclusive algumas atividades deste tipo tiveram menor repercussão clínica.	Assimetria na atividade de base, menos constituída à direita. Surtos frontais e temporais à direita. Achados agudizados temporais à esquerda (significado incerto). Descargas fronto-temporais à direita, ora mais anteriores (Fp2- F4-F8), ora envolvendo o lobo temporal anterior e médio, e também descargas paroxísticas rápidas nestas topografias.	O paciente apresenta crises epilépticas com semiologia e EEG lateralizados para o hemisfério cerebral direito, porém pelo tipo de descargas e pelo envolvimento fronto- temporal em várias crises, faz-se necessário pensar em zona epiléptogenica envolvimento a região temporal anterior neocortical e extra-temporal (frontal deste hemisfério.	CBZ	Esclerose mesial temporal à direita	LTD
17-JLS	M,50	Semanal	Atividade inicialmente obscurecida por artefatos musculares e tardiamente é possível se visualizar ritmo teta no lobo temporal esquerdo.	Atividade de base normal. Raros paroxismos epileptiformes no eletrodo SP1.	O paciente apresenta crises epilépticas provavelmente originadas no lobo temporal esquerdo.	CBZ	Esclerose mesial temporal à esquerda	LTE
18-JNRN	F,28	Diária	Atividade alfa(crises 2-5) ou teta(6,7,9) temporais à direita ou atividade teta rítmica temporal à esquerda(1,8)→atividade teta ritmica temporal à esquerda (2-6,9) ou à direita (7) → descargas generalizadas (7,8). Duração média de 35 segundos.	Ritmo de base posterior 9 Hz. Alentecimento intermitente irregular temporal à direita (máximo em T8), faixa delta. Paroxismos epileptiformes temporais à esquerda (50%:ondas agudas, máximo SP1) e à direita(50%: polipontas, máximo em T8 e pontas, máximo em Sp2 e Tp8). Alta incidência de	Não é possível lateralizar a zona epileptogenica, pois há evidencias de possível envolvimento de ambos os lobos temporais.	LTG, CLB	Leucomalácia no giro temporal médio direito	LTD

#### descargas(>1/min). Crises epilépticas que se Paroxismos epileptiformes na Atividade teta rítmica temporal mesial 19-JBL M.49 Semanal originam no lobo temporal CBZ LTD direita. região temporal direita. mesial direita. Presenca de paroxismos Crises com origem no lobo Semanal a Esclerose mesial CBZ, Pb, CLB 20-LX M.37 Atividade teta temporal direita. epileptiformes temporais mesiais LTD diária temporal direito. temporal à direita (Sp2 e T8) à direita. Dessincronização difusa por mudanca Pequena formação cística entre a de estado de sono-vigilia, teta A paciente apresentou uma temporal esquerdo 12 segundos única crise epiléptica, cabeça do 21-LTCG F.46 LTG. CLB LTE Semanal Atividade de base normal. depois e, mais tarde teta temporal provavelmente originada no hipocampo e bilateral seguido de artefatos lobo temporal esquerdo. amígdala à musculares na fase de generalização. esquerda Crises epilépticas sugestivas Atividade teta bilateral que evolui para Paroxismos epileptiformes 100% na Esclerose mesial 22-LCO M.29 Mensal de iniciarem na região CBZ, PB,LTG LTD a região temporal direita. região temporal direita. temporal à direita temporal direita. Atividade de base discretamente desorganizada pelo excesso de A paciente apresenta crises Atividade rítmica e evolutiva temporal descargas interictais e crises epilépticas parciais posterior e parietal direita, segue eletrográficas. Descargas tipo ponta complexas com atividade Esclerose mesial 23-MCFF F,40 envolvendo o lobo temporal e o e onda aguda em região temporal eletrográfica interictal e ictal VPA e PHT LPD e LTD Semanal temporal à direita hemisfério cerebral direito e posterior e parietal à direita (P8apontando para a região bilateralmente. P4) e menos frequentemente parieto-temporal posterior anterior e mesial também à direita direita. (SP2). 24-MM M,30 LTE Ritmo de base posterior normal (10 Hz); lentificação intermitente Este vídeo-EEG sugere irregular temporal direita na faixa provável zona 25-Atividade ritmica faixa teta hemisfério Esclerose mesial F,37 Quinzenal delta. Paroxismos epileptiformes epileptogênica em região TPM, Pb, CLB LTD **MPSA** cerebral direito com máximo em Sp2. temporal à direita tipo onda aguda de distribuição mesial de lobo temporal temporal bilateral, com predomínio direito. à direita (61,52%). Esclerose mesial Padrão de início ictal com atividade Zona epileptogênica temporal a teta rítmica 5 Hz. bilateral. Evoluindo Ritmo de base posterior 10 Hz. encontra-se, provavelmente, esquerda. Discreta 26-MJPS F,44 Semanal para padrão significativo tardio com Ondas agudas, máx Sp1 (98%), T7 CBZ, TPM LTE na região mesial do lobo atrofia cerebral e atividade teta 7,5Hz região temporal (1%) e Sp2 (1%). moderada temporal esquerda. esquerda. cerebelar

27-MA	M,46	Semanal	Início da crise foi localizado em região bi-fronto-temporal e foi constituído de atividade rítmica, na faixa beta, evoluindo com ritmo teta.	Atividade constituída por pontas de incidência elevada (17 min.), sendo 95,6% no eletrodo esfenoidal esquerdo e 4,4% no direito, ocorrendo predominantemente em vigília.	Estruturas mesiais do lobo temporal direito como área epileptogênica.		Esclerose mesial temporal à direita. Áreas de heterotopia em região frontal esquerda.	Bifrontotemporal
28-NSF	M,43	Diária	Beta com maior amplitude temporal esquerdo concomitante com salvas de ondas teta temporal direito, evoluindo para ritmo mais rápido e bem constituído na região temporal posterior esquerda (Tp7-P7-Tp9), tardiamente temporal bilateral ou difuso.	Atividade de base normal. Paroxismos epileptiformes tipo ondas agudas e polipontas em F7 8,6%, temporal esquerdo 21,7%, P7 50%, Tp7 12,8%, bissincronia secundária 2,5%, temporal direito (SP2) 4,1%.	O paciente apresenta crises epilépticas provavelmente originadas na região temporal neocortical esquerda, concordante com a área de lesão.	Fb, LMT	Neoplasia ou displasia temporal esquerda	LTE
29-RGS	F,28	Semanal	Atividade teta rítmica temporal direita.	Atividade de base desorganizada no hemisfério cerebral direito às custas de alentecimento constante na freqüência delta.Paroxismos epileptiformes temporais médios, do tipo ponta ou ondas agudas, muitas vezes em salvas de quase 10 segundos, por vezes caracterizando crise eletrogràfica.	A paciente apresenta crises epilépticas com origem no lobo temporal mesial direito, a despeito de achados semiológicos lateralizatórios não usuais, porém não contraditórios.	CBZ, Fb, CLB	Alteração de sinal e redução de volume do hipocampo direito	LTD
30-SS	M,37	-	Teta bitemporal, seguido de teta temporal maior à direita. Delta temporal esquerda, seguido de alfa temporal esquerda.	Atividade de base normal, 66,8% das descargas em Sp1 e 33,2% em Sp2.	Crises provavelmente originadas no lobo temporal mesial esquerdo.	-	Esclerose mesial temporal à esquerda	LTE
31-VFF	M,35	Semanal	Interrompe descargas, artefatos, alfa bilateral difuso e evolui por poucos segundos mais amplo no hemisfério cerebral esquerdo, antes do final da crise.	Atividade de base normal. Paroxismos epileptiformes 94,45% na região temporal anterior e média esquerda e 5,54% direita.	O paciente apresenta crises parciais complexas com automatismos, sugestivas de lobo temporal, porém com atividade ictal e clinica não lateralizatórias, apesar do interictal à esquerda.	CBZ,LTG,CLB	Esclerose mesial temporal à direita	LTD
32-LCM	F,29	Diária	Teta rítmico bilateral, ora com predomínio bi-frontal e evoluindo para atividade temporal esquerdo e depois bilateral.	Atividade de base normal. Descargas epileptiformes 98% no lobo temporal esquerdo e raras descargas à direita.	Alguns dados podem sugerir o lobo temporal esquerdo como possível zona epileptogênica.	CBZ, CLB	Exame normal	LTE
33-COT	F,20	Semanal	-	-	temporal mesial, com início nos contatos da estria subdural mesial à D	CBZ, TPM, CLB	Discreto aumento do sinal FLAIR envolvendo o polo temporal D	LTD

34-VOS	F,43	Semanal	Teta rítmico localizado no lobo temporal D	Atividade de base discretamente desorganizada, às custas de alentecimento teta difuso. Descargas interictais raras, à D	Crises originadas no lobo temporal D		Esclerose mesial temporal à direita	LTD
35- JRA	M,50	Diária	Atividade alfa – teta nos eletrodos localizados na borda posterior da ressecção temporal e frontal	Na borda da cicatriz cirúrgica e na região temporal mesial alentecimento contínuo na faixa teta e ondas lentas na faixa delta	Crises originadas na borda da ressecção. Sequela de cirurgia no lobo temporal E			LTE
36-MSL	M.43	Diárias	Atividade na faixa beta-alfa Forame oval esquerdo, que evoluiu para uma atividade teta agudizada.	Paroxismos epileptiformes tipo ponta e ponta – onda bitemporais sendo 94% no Forame Oval esquerdo e 6% no Forame Oval direito	Crises epilépticas originadas na região mesial temporal E		Esclerose mesial temporal à esquerda	LTE
37-NCS	F,25	Semanal	Atividade teta ritmica 5 Hz de início bilateral, que em cerca de 10 seg. Se concentra em região temporal D com máximo em Sp2.	Paroxismos epileptiformes tipo onda aguda exclusivamente em região temporal média D, com máximo em T8	Zona epileptogênica se encontra provavelmente em região mesial do lobo temporal D	TPM, CBZ, CLB	Esclerose mesial temporal à direita	LTD
38- GLSC	F,26	Semanal	Atividade ritmica teta e delta difusamente	Assimetria de atividade de base, discretamente escassa a D. Descargas em topografia temporal posterior D	Sugere o início ictal no hemisfério cerebral D, porém com atividae eletrográfica ictal difusa	VPA, LTG	Polimic. Perisilvi. com extensão lobar fronto-parieto- temporal D. ETM D.	LTD
39-ECP	F,29	Diária	Polipontas rápidas, seguidas de beta fronto-central difuso não lateralizatório	Foram registradas descargas interictais bifrontais e de linha média muito frequentes	Crises tônicas não lateralizatórias e não localizatórias	TPM, CBZ, CLB	Esclerose mesial temporal à esquerda	LT
40-MFA	M,63	Semanal	Interrupção de descargas epileptiformes e intrusão de ritmo rápido na freqüência beta nos eletrodos fronto-parietais a D (T8, F8).	Paroxismos epileptiformes frequentes, máximos nos eletrodos temporais médios a D. T8: 93%; Sp2: 2,5%; F8: 1,5%; T7: 2%; Sp1: 1%	Crises que se originam na região temporal D. l	CBZ,CLB	Esclerose mesial temporal à direita	LTD
41-FAS	M,34	Semanal	Atividade beta seguida de alfa e depois teta no FOE. A atividade mantém-se no FOE apenas. Aparece nos eletrodos de superfície em média 10 s após início da atividade no FO	Paroxismos epileptiformes no Forame Oval esquerdo.	Crises que pela avaliação semi-invasiva, puderam ser localizadas e lateralizadas, com origem no lobo temporal mesial E	CBZ, LMT	Esclerose mesial temporal à esquerda	LTE

\*F: Feminino; M: Masculino; CBZ: Carbamazepina; TPM: Topiramato; OxCz: Oxcarbazepina; LMT:Lamotrigina; DFH: Fenitoína; CLB: Clobazan; FB:Fenobarbitol; ATT: Amitriptilina; LTD: Lobo Temporal Direito; LTE: Lobo Temporal Esquerdo; LFD: Lobo Frontal Direito





**Figura 31.** Teste-t entre 7 voluntários e 3 pacientes com ELT à direita em relação ao tempo de *onset* da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes.Nas ordenadas encontram-se os valores de *onset* em segundos. O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).



**Figura 32.** Figura 32. Teste-t entre 7 voluntários e 4 pacientes com ELT à esquerda em relação ao tempo de *onset* da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de *onset* 



em segundos. O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).

**Figura 33.** Teste-t entre 7 voluntários e 3 pacientes com ELT à direita em relação ao tempo ao pico da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de tempo ao pico em segundos. O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).



**Figura 34.** Teste-t entre 7 voluntários e 4 pacientes com ELT à esquerda em relação ao tempo ao pico da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de tempo ao pico em segundos. O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).



Figura 35. Teste-t entre 7 voluntários e 3 pacientes com ELT à direita em relação à duração da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de duração em segundos. O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>



Figura 36. Teste-t entre 7 voluntários e 4 pacientes com ELT à esquerda em relação à duração da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de duração em segundos. O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>



Figura 37. Teste-t entre 7 voluntários e 3 pacientes com ELT à direita com relação à amplitude da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de amplitude em unidade percentuais em relação à linha de base, psc (do inglês, *percent signal change*). O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>



Figura 38. Teste-t entre 7 voluntários e 4 pacientes com ELT à esquerda com relação à amplitude da resposta hemodinâmica. Nas abscissas encontramos os nomes dos VOIs estudados logo abaixo das barras hachuradas dos voluntários, as barras em branco logo à direita correspondem as barras dos mesmos VOIs para os pacientes. Nas ordenadas encontram-se os valores de amplitude em unidade percentuais em relação à linha de base, psc (do inglês, *percent signal change*). O asterisco sobre a barras dos voluntários indica que o teste t entre voluntários e pacientes do VOI em questão foi estatisticamente significativo (p < 0,05).</p>

### Apêndice III - Tabelas das Áreas do Estudo com EEG-fMRI

**Tabela 23.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo alfa<br/>somente com voluntários. São listadas somente estruturas que obtiveram correlações negativas<br/>entre a potência do ritmo alfa e o BOLD.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Lingual	Esquerdo	229	-6	-78	2	4	3	2	17 e 18
Cuneus	Esquerdo	301	-13	-77	10	3	4	3	17, 18, 23 e 30

**Tabela 24.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo alfa<br/>somente com pacientes. São listadas somente estruturas que obtiveram correlações negativas<br/>entre a potência do ritmo alfa e o BOLD.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Pós-Central	Esquerdo	1774	-48	-22	40	8	5	6	1, 2, 4, 40, 43
Giro Pós-Central	Direito	1582	45	-23	42	7	4	5	1, 2, 3, 4 e 40
Giro Pré-Central	Esquerdo	2232	-45	-4	35	7	10	9	3, 4, 6, 9 e 44
Giro Pré-Central	Direito	1775	44	-5	38	8	11	9	3, 4, 6, 9 e 44
Lobo Parietal Inferior	Esquerdo	1624	-44	-37	42	6	8	4	2, 7, 39 e 40,
Lobo Parietal Inferior	Direito	1578	42	-40	43	4	8	3	7 e 40
Lobo Parietal Superior	Esquerdo	441	-26	-62	44	4	6	1	7
Lobo Parietal Superior	Direito	533	27	-60	46	3	6	2	7 e 40
Precuneus	Esquerdo	1331	-17	-66	35	9	11	9	7, 18, 19, 23 e 31
Precuneus	Direito	2777	13	-63	38	8	10	9	7, 18, 19, 23, 31 e 39
Giro do Cíngulo	Esquerdo	308	-5	-37	33	5	25	7	24, 31 e 32
Giro do Cíngulo	Direito	369	6	-22	38	2	19	6	24, 31 e 32
Cíngulo Posterior	Esquerdo	1433	-9	-59	13	7	6	5	18, 23, 29, 30 e 31
Cíngulo Posterior	Direito	1781	10	-59	13	7	6	4	18, 23, 29, 30 e 31
Giro Lingual	Esquerdo	3732	-11	-75	-2	6	13	5	17, 18, 19 e 30
Giro Lingual	Direito	3579	12	-75	-2	6	13	5	17, 18, 19 e 30

Giro Parahipocampal	Esquerdo	1308	-19	-23	-9	4	21	6	18, 19, 27, 28, 30, 34, 35, 36, 37, Amigdala e Hipocampo
Giro Parahipocampal	Direito	567	19	-42	-5	4	9	5	19, 27, 28, 30, 35, 36, 37 e Hipocampo
Giro Fusiforme	Esquerdo	1312	-31	-68	-12	9	14	2	18, 19, 20 e 37
Giro Fusiforme	Direito	1192	31	-73	-13	9	13	2	18, 19 e 37
Giro Ocipital Inferior	Esquerdo	559	-29	-84	-8	8	5	3	17, 18 e 19
Giro Ocipital Inferior	Direito	583	31	-83	-8	9	6	3	17, 18 e 19
Giro Temporal Inferior	Esquerdo	193	-49	-61	-1	3	13	4	19, 21 e 37
Cuneus	Esquerdo	4318	-10	-79	16	6	7	8	7, 17, 18, 19, 23 e 30
Cuneus	Direito	4569	11	-79	17	6	7	8	7, 17, 18, 19, 23, 30 e 31
Giro Ocipital Médio	Esquerdo	923	-31	-80	3	11	9	10	18, 19 e 37
Giro Ocipital Médio	Direito	824	34	-78	4	11	8	10	18, 19 e 37
Giro Temporal Médio	Esquerdo	1241	-52	-39	3	5	28	12	19, 21, 22, 37, 38 e 39
Giro Temporal Médio	Direito	481	48	-65	15	3	5	7	19, 22, 37 e 39
Giro Temporal Superior	Esquerdo	981	-51	-22	1	8	27	13	13, 21, 22, 38, 39 e 41
Giro Temporal Superior	Direito	293	46	-11	-5	5	36	19	22, 38 e 39
Giro Frontal Inferior	Esquerdo	2953	-45	18	9	8	10	13	6, 9, 10, 13, 44, 45, 46 e 47
Giro Frontal Inferior	Direito	1020	47	13	14	6	9	15	6, 9, 13, 44, 45, 46 e 47
Insula	Esquerdo	420	-37	2	8	6	22	9	13, 40, 41, 45 e 47
Giro Frontal Médio	Esquerdo	1990	-37	15	34	8	16	13	6, 8, 9, 10, 11, 46 e 47
Giro Frontal Médio	Direito	1653	35	10	40	9	13	8	6, 8, 9, 10 e 46
Giro Frontal Superior	Esquerdo	901	-10	45	36	7	11	9	8,9e 10
Giro Frontal Superior	Direito	859	11	47	33	6	14	11	8, 9 e 10
Giro Frontal Medial	Esquerdo	1881	-4	40	25	3	20	17	6, 8, 9, 10 e 32
Giro Frontal Medial	Direito	1808	5	47	24	2	14	15	6, 8, 9, 10 e 32

Talamo	Esquerdo	245	-18	-23	4	4	6	4	
Lobo Paracentral	Esquerdo	462	-4	-25	47	2	8	2	5, 6 e 31
Lobo Paracentral	Direito	509	4	-24	46	2	8	2	5, 6 e 31
Cíngulo Anterior	Esquerdo	533	-6	41	6	3	8	6	10, 24, 32 e 33
Cíngulo Anterior	Direito	207	4	36	7	2	15	10	10, 24, 32 e 33
Caudato	Esquerdo	680	-8	8	11	2	5	3	
Caudato	Direito	281	7	6	12	1	3	3	

**Tabela 25.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo alfa,<br/>referente à análise pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, em que os<br/>pacientes com ELT à direita tiveram maiores valores de ajuste de beta (GLM) que os pacientes<br/>com ELT à esquerda.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Médio	Direito	193	54	-56	9	3	3	5	21, 22, 37 e 39
Giro Temporal Superior	Direito	448	48	-45	12	5	10	3	13, 22, 39 e 41
Giro Fusiforme	Esquerdo	208	-31	-81	-13	5	4	1	18 e 19
Núcleo Lentiforme	Direito	1303	22	2	0	3	7	3	
Precuneus	Esquerdo	465	-7	-73	38	4	3	5	7, 19 e 31
Precuneus	Direito	346	13	-72	30	4	5	7	7, 18, 19 e 31
Cuneus	Esquerdo	501	-8	-76	32	3	2	3	7, 18, 19 e 31
Cuneus	Direito	631	12	-76	32	4	3	3	7, 18, 19 e 31
Talamo	Esquerdo	1017	-10	-14	11	5	6	4	
Talamo	Direito	1378	10	-15	11	4	7	3	

**Tabela 26.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo alfa,<br/>referente à análise pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, em que<br/>os pacientes com ELT à esquerda tiveram maiores valores de ajuste de beta (GLM) que os<br/>pacientes com ELT à direita.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Frontal Inferior	Esquerdo	846	-43	17	4	6	10	17	6, 9, 10, 13, 44, 45, 46 e 47
Giro Frontal Inferior	Direito	326	51	12	21	3	7	10	9, 44, 45 e 47
Giro Frontal Médio	Esquerdo	393	-43	20	26	5	18	16	6, 9, 10, 46 e 47
Giro Frontal Médio	Direito	199	47	17	31	4	8	4	6, 8, 9 e 46
Giro Pré-Central	Esquerdo	508	-45	1	34	5	3	6	6, 9 e 44
Giro Pós-Central	Esquerdo	498	-43	-26	38	5	2	10	2, 3, 40 e 43
Giro Pós-Central	Direito	536	44	-26	44	5	2	3	2, 3 e 40
Lobo Parietal Inferior	Esquerdo	424	-44	-37	41	4	8	3	2 e 40
Lobo Parietal Inferior	Direito	231	48	-30	43	5	2	3	40
Giro Temporal Superior	Esquerdo	662	-47	-15	5	4	26	12	22, 38, 39 e 41
Giro Lingual	Esquerdo	1357	-10	-72	0	5	10	3	17, 18 e 19
Giro Lingual	Direito	944	8	-76	-1	6	11	4	17, 18 e 19
Cuneus	Esquerdo	1064	-9	-77	14	6	5	5	7, 17, 18, 19, 23 e 30
Cuneus	Direito	576	8	-79	16	4	7	6	17, 18, 19 e 23
Giro Parahipocampal	Esquerdo	156	-20	-51	-5	2	4	1	19
Giro Frontal Medial	Esquerdo	510	-3	47	29	2	7	10	6, 8, 9 e 10
Giro Frontal Superior	Esquerdo	626	-8	57	24	5	5	6	8, 9 e 10
Insula	Esquerdo	299	-44	-21	15	5	14	7	13, 40, 41 e 47

Tabela 27.	Estruturas cerebrais pertencentes aos clusters encontrados com a análise de GLM do ritmo alfa,
	referente à análise pacientes com ELT à direita versus voluntários, em que os pacientes com
	ELT à direita tiveram maiores valores de ajuste de beta (GLM) que os voluntários.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Superior	Direito	789	52	-31	11	7	16	5	13, 22, 38, 39, 41 e 42
Giro Pós-Central	Direito	158	59	-25	19	3	6	2	40 e 43
Insula	Direito	270	49	-32	17	7	5	6	13, 22 e 41
Lobo Parietal Inferior	Direito	282	57	-31	25	3	3	2	40
Giro Pré-Central	Direito	269	53	-5	9	3	2	2	4, 6, 43 e 44
Giro Parahipocampal	Direito	209	28	-35	-6	9	8	4	19, 27, 28, 30, 36, 37 e Amigdala
Caudato	Direito	325	19	-13	14	9	10	10	
Núcleo Lentiforme	Esquerdo	346	-24	-4	6	4	2	3	
Núcleo Lentiforme	Direito	2091	23	-2	1	4	7	5	
Giro do Cíngulo	Esquerdo	691	-5	7	37	4	5	4	24 e 32
Giro do Cíngulo	Direito	682	8	11	35	4	7	4	23, 24 e 32
Talamo	Esquerdo	3127	-10	-14	9	5	5	4	
Talamo	Direito	3226	10	-14	9	4	7	4	
Precuneus	Esquerdo	226	-8	-76	40	3	2	3	7 e 19

**Tabela 28.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo alfa,<br/>referente à análise pacientes com ELT à direita versus voluntários, em que os voluntários<br/>tiveram maiores valores de ajuste de beta (GLM) que os pacientes com ELT à direita.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Pós-Central	Esquerdo	882	-46	-24	40	6	3	7	1, 2, 3, 4, 40 e 43
Giro Pós-Central	Direito	614	42	-25	45	4	4	3	2, 3, 4 e 40
Lobo Parietal Inferior	Esquerdo	896	-43	-41	42	5	12	3	2, 7, 39 e 40
Lobo Parietal Inferior	Direito	567	43	-41	43	4	8	3	40
Giro Pré-Central	Esquerdo	866	-44	0	34	6	8	10	4, 6, 9 e 44

Giro Pré-Central	Direito	255	43	-6	36	6	16	16	3, 4, 6, 9 e 44
Giro Frontal Inferior	Esquerdo	1293	-45	17	11	6	12	15	6, 9, 10, 13, 44, 45, 46 e 47
Giro Frontal Inferior	Direito	413	48	15	17	7	9	13	9, 13, 44, 45 e 47
Giro Temporal Superior	Esquerdo	439	-49	-25	4	6	21	9	21, 22, 38, 39, 41 e 42
Giro Frontal Médio	Esquerdo	1115	-40	16	34	7	15	13	6, 8, 9, 10, 46 e 47
Giro Frontal Médio	Direito	533	39	19	36	9	13	12	6, 8, 9, 10 e 46
Giro Ocipital Inferior	Direito	213	37	-78	-5	9	5	2	17, 18 e 19
Giro Fusiforme	Esquerdo	332	-24	-61	-10	3	12	2	18, 19, 20 e 37
Giro Fusiforme	Direito	212	26	-68	-11	5	8	2	19 e 37
Giro Lingual	Esquerdo	3384	-11	-73	-2	5	12	5	17, 18, 19 e 30
Giro Lingual	Direito	3067	10	-75	-2	5	12	5	17, 18 e 19
Giro Ocipital Médio	Esquerdo	348	-22	-84	11	9	5	8	18, 19 e 37
Giro Ocipital Médio	Direito	327	28	-83	8	11	5	8	18 e 19
Cuneus	Esquerdo	3405	-10	-78	15	6	7	6	7, 17, 18, 19, 23 e 30
Cuneus	Direito	3590	10	-79	16	6	7	7	7, 17, 18, 19, 23 e 30
Giro Parahipocampal	Esquerdo	465	-21	-45	-5	5	8	5	18, 19, 27, 30, 35, 36, 37 e Hipocampo
Giro Parahipocampal	Direito	195	19	-50	-4	3	4	2	30 e 19
Cíngulo Posterior	Esquerdo	805	-11	-63	12	6	4	3	23, 29, 30 e 31
Cíngulo Posterior	Direito	697	9	-61	11	5	5	3	23, 29, 30 e 31
Precuneus	Esquerdo	731	-22	-71	30	10	4	9	7, 18, 19, 31 e 39
Precuneus	Direito	334	15	-71	26	9	5	8	7, 18, 19, 23, 31 e 39
Lobo Parietal Superior	Esquerdo	142	-32	-65	44	3	5	1	7
Giro Temporal Médio	Esquerdo	200	-55	-38	2	7	13	8	21, 37 e 39
Giro Frontal Superior	Esquerdo	663	-9	53	28	6	10	9	6, 8, 9 e 10
Giro Frontal Superior	Direito	616	15	49	28	7	20	12	6, 8, 9 e 10
Giro Frontal Medial	Esquerdo	1091	-3	49	21	2	8	16	6, 8, 9, 10 e 32

Giro Frontal Medial	Direito	406	4	47	29	2	7	13	6, 8, 9 e 10
Cíngulo Anterior	Esquerdo	244	-3	46	2	1	3	4	10 e 32
Insula	Esquerdo	304	-43	-12	9	6	15	11	13, 40, 41 e 47

Tabela 29.	Estruturas cerebrais pertencentes aos <i>clusters</i> encontrados com a análise de GLM do ritmo alfa,
	referente à análise pacientes com ELT à esquerda versus voluntários, em que os pacientes com
	ELT à esquerda tiveram maiores valores de ajuste de beta (GLM) que os voluntários.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	X	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Lobo Parietal Inferior	Direito	266	55	-30	26	3	2	4	40
Insula	Direito	971	42	-9	12	5	13	7	13, 40, 41 e 44
Giro Pós-Central	Direito	180	56	-26	18	3	3	2	40 e 43
Giro Temporal Superior	Esquerdo	224	-50	-7	4	5	20	9	22, 38, 41 e 42
Giro Temporal Superior	Direito	227	54	-28	15	6	9	4	13, 22, 41 e 42
Giro Pré-Central	Direito	193	51	-4	9	4	4	2	6, 13, 43 e 44
Talamo	Esquerdo	1212	-10	-14	8	4	5	3	
Talamo	Direito	916	9	-11	8	3	5	3	
Giro Cíngulo	Esquerdo	642	-5	11	34	3	11	4	6, 9, 23, 24 e 32
Giro Cíngulo	Direito	177	5	8	30	1	14	3	23, 24 e 32

\*X, Y, Z = coordenadas Talairach do centro do *cluster* e respectivos desvios padrão, DPX, DPY, DPZ. Áreas de Brodmann = áreas de Brodmann contidas no *cluster* da estrutura cerebral.

**Tabela 30.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo alfa,<br/>referente à análise pacientes com ELT à esquerda versus voluntários, em que os voluntários<br/>tiveram maiores valores de ajuste de beta (GLM) que os pacientes com ELT à esquerda.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Fusiforme	Esquerdo	691	-27	-77	-12	7	10	2	18, 19 e 37
Giro Fusiforme	Direito	912	29	-75	-12	7	13	2	18, 19 e 37
Giro Lingual	Esquerdo	3127	-11	-73	-3	6	12	5	17, 18 e 19
Giro Lingual	Direito	3079	12	-75	-3	6	11	5	17, 18 e 19
Giro Ocipital Médio	Esquerdo	669	-27	-83	3	9	5	10	18, 19 e 37

Giro Ocipital Médio	Direito	643	32	-79	3	10	7	9	18, 19 e 37
Giro Ocipital Inferior	Esquerdo	608	-31	-83	-8	8	5	3	17, 18 e 19
Giro Ocipital Inferior	Direito	505	31	-83	-8	9	6	3	17, 18 e 19
Giro Parahipocampal	Esquerdo	247	-15	-47	-1	4	4	4	19, 30 e 37
Giro Parahipocampal	Direito	373	20	-46	-5	5	4	3	19, 30, 36 e 37
Cuneus	Esquerdo	3164	-9	-79	19	6	7	9	7, 17, 18, 19, 23, 30 e 31
Cuneus	Direito	3806	10	-79	19	6	6	9	7, 17, 18, 19, 23, 30 e 31
Cingulato Posterior	Esquerdo	993	-6	-59	12	5	6	3	23, 29, 30 e 31
Cingulato Posterior	Direito	1035	10	-61	12	6	5	3	18, 23, 29, 30 e 31
Precuneus	Esquerdo	722	-13	-70	30	12	5	8	7, 19, 23 e 31
Precuneus	Direito	1581	16	-71	33	7	6	10	7, 18, 19, 23 e 31
Lobo Parietal Superior	Esquerdo	297	-33	-59	47	3	5	2	7 e 40
Lobo Parietal Superior	Direito	296	29	-58	48	4	3	2	7 e 40
Lobo Parietal Inferior	Esquerdo	194	-37	-57	45	3	3	2	7, 39 e 40
Giro Frontal Superior	Direito	279	14	63	17	3	1	3	10
Giro Pré-Central	Esquerdo	160	-57	-1	22	4	8	8	4, 6 e 44
Giro Frontal Inferior	Esquerdo	297	-52	17	13	2	2	3	44 e 45

**Tabela 31.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta,<br/>referente à análise do grupo de voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos<br/>esquerdo (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas entre a<br/>potência teta e o BOLD.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Pós-Cenral	Esquerdo	144	-57	-12	21	3	4	5	1, 2, 3, 4, 40 e 43
Giro Pré-Central	Esquerdo	266	-56	-8	25	2	5	6	3,4,6 e 43
Giro Lingual	Esquerdo	141	-16	-51	0	2	7	1	18 e 19

**Tabela 32.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta,<br/>referente à análise do grupo de voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos direito<br/>(T8, Tp10 e P8). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas entre a potência<br/>teta e o BOLD.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Pré-Central	Esquerdo	462	-56	-7	22	2	4	8	3, 4, 6 e 43
Giro Pré-Central	Direito	143	56	-9	32	3	5	5	3, 4 e 6
Giro Pós-Central	Esquerdo	187	-56	-11	21	3	4	6	1, 2, 3, 4, 40 e 43
Giro Pós-Central	Direito	164	54	-17	39	3	2	5	1, 2, 3 e 4

\*X, Y, Z = coordenadas Talairach do centro do *cluster* e respectivos desvios padrão, DPX, DPZ. Áreas de Brodmann = áreas de Brodmann contidas no *cluster* da estrutura cerebral.

**Tabela 33.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta,<br/>referente à análise do grupo pacientes com ELT à direita, utilizando as potências tetas dos<br/>eletrodos esquerdo (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas<br/>entre a potência teta e o BOLD.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Superior	Esquerdo	1544	-52	-16	6	7	11	6	13, 22, 38, 41, e 42
Giro Temporal Superior	Direito	2156	51	-15	4	8	16	9	13, 21, 22, 38, 41 e 42
Giro Temporal Médio	Direito	609	58	-26	-5	5	14	8	20, 21, 22, 37 e 38
Giro Temporal Inferior	Direito	283	52	-40	-15	3	15	3	20, 21 e 37
Giro Fusiforme	Direito	512	47	-43	-15	7	8	4	20, 36 e 37
Insula	Esquerdo	2131	-39	-14	10	5	11	8	13, 22 e 41
Insula	Direito	2211	41	-13	10	5	13	7	13, 22, 40, 41 e 44
Giro Pós- Central	Esquerdo	524	-57	-18	18	4	7	5	1, 3, 4, 40 e 43
Giro Pós- Central	Direito	531	56	-19	18	4	8	4	2, 3, 4, 40 e 43
Lobo Parietal Inferior	Esquerdo	169	-55	-30	24	2	2	2	40
Lobo Parietal Inferior	Direito	405	57	-33	25	2	6	3	40
Giro Temporal Transverso	Esquerdo	396	-51	-18	11	10	6	1	41 e 42

Giro Temporal Transverso	Direito	674	49	-23	11	8	7	1	41 e 42
Claustrum	Esquerdo	227	-34	-18	5	2	5	5	
Claustrum	Direito	409	35	-13	4	2	8	6	
Giro Pré-Central	Esquerdo	712	-52	-6	15	5	6	9	3, 4, 6, 13, 42, 43 e 44
Giro Pré-Central	Direito	557	54	-7	12	5	4	7	3, 4, 6, 13, 42, 43 e 44
Giro Parahipocampa I	Esquerdo	231	-24	-23	-13	6	16	7	18, 19, 28, 30, 34, 35, 36 e Amigdala
Giro Parahipocampa I	Direito	1910	24	-12	-14	6	12	5	19, 20, 27, 28, 30, 34, 35, 36, 37, 38, Amigdala e Hipocampo
Caudato	Direito	397	19	-6	10	9	14	11	
Uncus	Direito	512	23	-1	-21	4	5	2	28, 34, 36 e Amigdala
Núcleo Lentiforme	Esquerdo	3032	-23	-4	1	5	9	5	
Núcleo Lentiforme	Direito	4291	24	-2	1	4	10	5	
Tálamo	Esquerdo	3541	-11	-14	8	5	6	4	
Tálamo	Direito	3212	10	-14	8	4	5	4	
Giro Frontal Inferior	Direito	197	30	12	-14	10	4	4	47
Giro Frontal Medial	Esquerdo	86	-8	18	35	7	15	13	6, 9, 10 e 32
Giro Frontal Medial	Direito	180	12	35	15	5	20	16	6, 9, 10, 25 e 32
Cíngulo Anterior	Esquerdo	390	-5	31	20	4	6	5	10, 24, 32 e 33
Cíngulo Anterior	Direito	616	7	36	13	4	7	10	10, 24, 25 e 32
Giro do Cíngulo	Esquerdo	1553	-5	7	34	4	12	5	23, 24, 31 e 32
Giro do Cíngulo	Direito	1384	6	9	34	3	11	5	23, 24, 31 e 32
Giro Lingual	Esquerdo	195	-25	-68	-2	2	5	4	18 e 19
Giro Frontal Médio	Esquerdo	225	-32	43	20	3	4	7	9 e 10

Precuneus	Esquerdo	238	-8	-76	38	5	2	5	7, 19 e 31
Precuneus	Direito	314	11	-70	30	4	4	5	7, 19 e 31
Cuneus	Esquerdo	918	-5	-82	26	4	5	8	7, 17, 18, 19 e 31
Cuneus	Direito	474	9	-76	31	3	4	5	7, 18, 19 e 31

**Tabela 34.** Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise do grupo pacientes com ELT à direita, utilizando as potências tetas dos eletrodos direito (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas entre a potência teta e o BOLD.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Superior	Esquerdo	920	-51	-13	4	7	10	5	13, 22, 41 e 42
Giro Temporal Superior	Direito	2055	52	-13	3	8	15	9	13, 21, 22, 38, 41 e 42
Giro Temporal Médio	Direito	504	58	-24	-6	6	14	8	20, 21, 22 e 38
Giro Pós- Central	Esquerdo	281	-56	-14	20	4	4	7	1, 3, 4, 40 e 43
Giro Pós- Central	Direito	520	57	-19	18	4	8	4	2, 3, 4, 40 e 43
Insula	Esquerdo	729	-41	-14	8	4	6	8	13 e 22
Insula	Direito	2156	40	-15	11	5	13	7	13, 22, 40, 41, 44 e 47
Giro Temporal Transverso	Esquerdo	148	-54	-16	11	7	7	1	41 e 42
Giro Temporal Transverso	Direito	651	50	-22	11	8	7	1	41 e 42
Claustrum	Esquerdo	229	-33	-16	8	3	6	5	
Claustrum	Direito	490	34	-13	5	2	8	7	
Caudato	Esquerdo	424	-10	9	0	6	13	3	
Caudato	Direito	705	16	3	5	8	17	10	
Giro Parahipocampal	Esquerdo	249	-20	-17	-18	2	5	5	28, 30, 35, Amigdala e Hipocampo
Giro Parahipocampal	Direito	1779	23	-15	-13	6	14	6	19, 20, 27, 28, 30, 34, 35, 36, 37, 38, Amigdala e Hipocampo

Giro Fusiforme	Direito	394	39	-48	-15	10	17	5	18, 19, 20, 36 e 37
Núcleo Lentiforme	Esquerdo	3228	-22	-3	1	5	10	5	
Núcleo Lentiforme	Direito	4203	24	-2	1	4	10	5	
Uncus	Direito	318	22	-4	-21	4	4	2	28, 34, 36 e Amigdala
Giro Subcaloso	Direito	142	16	8	-12	6	5	1	13, 25, 34 e 47
Cíngulo Anterior	Esquerdo	822	-5	33	16	5	7	7	10, 24, 25, 32 e 33
Cíngulo Anterior	Direito	1363	7	36	12	4	7	9	9, 10, 24, 25 e 32
Tálamo	Esquerdo	3162	-10	-14	8	5	5	4	
Tálamo	Direito	2896	10	-14	8	4	5	4	
Cíngulo Posterior	Esquerdo	381	-4	-47	15	3	10	5	23, 29, 30 e 31
Giro Pré-Central	Esquerdo	357	-53	-8	16	3	4	9	3, 4, 6, 13, 42 e 43
Giro Pré-Central	Direito	540	54	-7	14	5	4	8	3, 4, 6, 13, 42, 43 e 44
Giro Frontal Inferior	Direito	201	38	15	-10	10	4	4	47
Giro Frontal Medial	Esquerdo	151	-16	36	22	3	6	8	9, 10 e 32
Giro Frontal Medial	Direito	407	12	39	15	5	17	15	6, 9, 10, 25 e 32
Lobo Parietal Inferior	Direito	148	57	-31	24	2	2	1	40
Giro Frontal Médio	Esquerdo	329	-31	42	22	3	5	8	9 e 10
Giro do Cíngulo	Esquerdo	1231	-4	6	31	3	16	4	23, 24 e 32
Giro do Cíngulo	Direito	1344	7	10	33	3	11	5	23, 24, 31 e 32
Precuneus	Esquerdo	395	-8	-73	32	4	4	9	7, 19 e 31
Precuneus	Direito	250	11	-71	31	3	4	4	7, 19 e 31
Cuneus	Esquerdo	1142	-6	-79	28	4	4	5	7, 18, 19 e 31
Cuneus	Direito	375	9	-75	32	3	3	2	7, 18, 19 e 31

**Tabela 35.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta,<br/>referente à análise do grupo pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos<br/>eletrodos esquerdo (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas<br/>entre a potência teta e o BOLD.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	z	DP X	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Pós- Central	Esquerdo	501	-59	-22	18	4	5	3	1, 2, 40 e 43
Giro Pós- Central	Direito	385	56	-23	17	4	6	2	2, 40 e 43
Giro Temporal Superior	Esquerdo	2021	-52	-14	5	7	17	10	13, 22, 38, 41 e 42
Giro Temporal Superior	Direito	1536	49	-15	6	7	15	10	13, 22, 38, 41 e 42
Insula	Esquerdo	1839	-40	-10	9	5	11	6	13 e 22
Insula	Direito	2420	42	-12	11	5	14	7	13, 22, 40, 41, 44 e 47
Giro Temporal Transverso	Esquerdo	349	-53	-20	11	9	6	1	41 e 42
Giro Temporal Transverso	Direito	416	49	-22	12	5	5	1	41 e 42
Caudato	Esquerdo	250	-21	-18	10	9	17	10	
Caudato	Direito	398	19	-13	15	8	10	11	
Giro Parahipocampa I	Esquerdo	1240	-30	-31	-12	4	14	6	18, 19, 20, 30, 35, 36, 37, Amigdala e Hipocampo
Giro Parahipocampa I	Direito	782	22	-18	-13	5	17	7	18, 19, 27, 28, 30, 34, 35, 36, 37 Amigdala e Hipocampo
Núcleo Lentiforme	Esquerdo	1892	-24	-8	4	4	5	5	
Núcleo Lentiforme	Direito	2624	25	-7	5	4	7	4	
Tálamo	Esquerdo	1730	-12	-14	9	5	5	4	
Tálamo	Direito	3232	13	-16	9	5	6	4	
Claustrum	Esquerdo	307	-32	-7	7	3	11	5	
Claustrum	Direito	890	34	-5	5	2	8	6	
Lobo Parietal Inferior	Esquerdo	182	-54	-30	25	2	2	3	40
Lobo Parietal	Direito	417	56	-31	25	3	2	3	40

Inferior									
Giro Fusiforme	Esquerdo	967	-35	-46	-14	7	19	4	18, 19, 20 e 37
Giro Ociptal Médio	Esquerdo	260	-33	-83	-2	3	2	8	18 e 19
Giro Pré-Central	Esquerdo	690	-55	-1	10	4	7	3	6, 13, 42, 43 e 44
Giro Pré-Central	Direito	593	53	-3	11	5	4	3	4, 6, 13, 43 e 44
Giro Temporal Inferior	Direito	142	52	-51	-12	1	3	1	20
Uncus	Direito	279	22	1	-21	5	4	1	28, 34 e Amigdala
Giro Frontal Inferior	Esquerdo	358	-51	15	2	8	7	16	9, 44, 45 e 47
Giro Frontal Inferior	Direito	101	46	16	14	8	16	7	6, 13, 44, 46 e 47
Giro do Cíngulo	Esquerdo	1500	-5	4	35	3	11	6	24 e 32
Giro do Cíngulo	Direito	1101	8	-6	37	5	18	5	23, 24, 31 e 32
Precuneus	Direito	157	12	-56	37	2	6	5	7 e 31
Giro Frontal Médio	Esquerdo	221	-36	35	34	3	3	2	8 e 9
Giro Frontal Superior	Esquerdo	192	-39	37	32	3	2	1	9

**Tabela 36.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta,<br/>referente à análise do grupo pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos<br/>eletrodos direitos (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas que apresentaram correlações positivas<br/>entre a potência teta e o BOLD.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	z	DPX	DP Y	DP Z	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Superior	Esquerdo	2319	-51	-19	8	8	15	8	13, 22, 38, 41 e 42
Giro Temporal Superior	Direito	1796	51	-18	8	7	14	7	13, 22, 38, 41 e 42
Insula	Esquerdo	2432	-40	-14	11	5	11	6	13, 22 e 41
Insula	Direito	2894	41	-14	11	5	13	7	13, 22, 40, 41, 44 e 47
Giro Temporal Transverso	Esquerdo	629	-50	-21	11	9	7	1	41 e 42
Giro Temporal	Direito	682	51	-21	12	8	6	1	41 e 42

Transverso									
Giro Pós- Central	Esquerdo	717	-56	-18	20	8	8	8	1, 2, 3, 4, 40 e 43
Giro Pós- Central	Direito	524	55	-23	22	6	7	11	2, 4, 40 e 43
Claustrum	Esquerdo	493	-33	-8	7	3	9	5	
Claustrum	Direito	993	34	-7	6	2	9	6	
Tálamo	Esquerdo	3038	-11	-15	8	5	5	4	
Tálamo	Direito	4104	13	-17	9	6	7	4	
Núcleo Lentiforme	Esquerdo	2664	-25	-8	5	3	6	5	
Núcleo Lentiforme	Direito	3414	25	-6	5	4	8	4	
Giro Pré- Central	Esquerdo	936	-55	-2	11	5	7	5	3, 4, 6, 13, 42, 43 e 44
Giro Pré- Central	Direito	809	52	-3	16	6	5	10	4, 6, 13, 42, 43 e 44
Caudato	Direito	519	17	-11	17	6	10	9	
Giro Parahipocamp al	Esquerdo	1443	-29	-28	-12	5	15	6	18, 19, 20, 30, 35 36, 37 Amigdala e Hipocampo
Giro Parahipocamp al	Direito	662	25	-24	-11	6	18	6	18, 19, 27, 28, 30, 34, 35, 36, 37, Amigdala e Hipocampo
Giro Fusiforme	Esquerdo	1274	-37	-52	-14	8	17	4	18, 19, 20, 36 e 37
Giro Fusiforme	Direito	297	37	-44	-13	9	5	3	20 e 37
Giro Temporal Inferior	Direito	156	52	-51	-12	1	3	1	20
Giro Ocipital Médio	Esquerdo	472	-31	-84	-1	4	3	7	18 e 19
Giro Ocipital Inferior	Esquerdo	325	-34	-83	-7	3	2	3	18 e 19
Giro Lingual	Esquerdo	160	-27	-65	-1	3	6	5	18 e 19
Cuneus	Direito	142	20	-73	11	2	4	2	17, 18 e 30
Lobo Parietal Inferior	Esquerdo	322	-55	-31	25	3	2	3	40
Lobo Parietal	Direito	527	55	-31	29	5	2	8	40

Inferior									
Precuneus	Esquerdo	156	-22	-65	40	3	10	6	7 e 19
Precuneus	Direito	279	15	-59	45	3	8	7	7 e 31
Giro Frontal Inferior	Esquerdo	327	-47	17	-5	7	6	12	44 e 47
Giro do Cíngulo	Esquerdo	1797	-4	2	36	3	10	5	24 e 32
Giro do Cíngulo	Direito	1114	6	-2	36	3	15	4	24, 31 e 32
Giro Frontal Médio	Esquerdo	181	-35	33	33	3	4	2	6 e 9
Giro Frontal Superior	Esquerdo	159	-38	37	32	3	2	1	9

Tabela 37. Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas em que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à direita foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à esquerda.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Médio	Direito	284	56	-26	-5	5	14	9	21, 22 e 39
Cuneus	Esquerdo	549	-5	-77	26	3	4	7	7, 17, 18 e 19
Cuneus	Direito	219	7	-77	28	3	6	9	7, 17, 18 e 19
Precuneus	Esquerdo	226	-5	-73	30	2	2	7	7, 19 e 31
Cíngulo Posterior	Esquerdo	461	-3	-48	14	1	4	5	23, 29 e 30

\*X, Y, Z = coordenadas Talairach do centro do *cluster* e respectivos desvios padrão, DPX, DPZ. Áreas de Brodmann = áreas de Brodmann contidas no *cluster* da estrutura cerebral.

Tabela 38. Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas em que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à direita.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Lobo Parietal Inferior	Direito	152	46	-35	42	3	5	2	40

Giro Fusiforme	Esquerdo	212	-31	-39	-13	3	4	3	20 e 37
Giro Parahipocampal	Esquerdo	380	-28	-39	-10	2	5	3	19, 35, 36, 37 e Hipocampo
Giro Temporal Superior	Esquerdo	149	-47	13	-12	2	13	5	38 e 39
Giro Frontal Inferior	Esquerdo	171	-46	18	-6	2	4	3	47

**Tabela 39.** Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos eletrodos direitos (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas em que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à direita foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à esquerda.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Médio	Direito	386	57	-25	-3	6	13	10	21, 22 e 39
Giro Temporal Superior	Direito	202	49	-43	16	6	17	12	13, 21, 22 e 39
Cuneus	Esquerdo	769	-6	-75	30	3	4	4	7, 18 e 19
Cuneus	Direito	181	7	-74	33	3	4	2	7, 18 e 19
Precuneus	Esquerdo	1434	-6	-64	35	3	9	7	7, 19, 23 e 31
Precuneus	Direito	151	6	-66	32	3	8	3	7 e 31
Cíngulo Posterior	Esquerdo	959	-3	-48	16	2	8	5	23, 29, 30 e 31
Cíngulo Posterior	Direito	324	4	-54	13	2	5	3	23, 29 e 30
Giro do Cíngulo	Esquerdo	610	-4	-37	31	3	14	4	23, 31 e 32
Cíngulo Anterior	Direito	176	7	43	2	2	2	3	10, 24 e 32
Giro Frontal Superior	Esquerdo	175	-6	57	23	5	3	4	9 e 10

**Tabela 40.** Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus pacientes com ELT à esquerda, utilizando as potências tetas dos eletrodos direitos (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas em que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à direita.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Lobo Parietal Inferior	Direito	621	45	-33	42	4	3	3	40
Giro Pós-Central	Direito	318	45	-27	42	3	2	3	2, 3 e 40
Giro Frontal Inferior	Esquerdo	375	-48	9	21	3	8	14	6, 9, 44, 45, 46 e 47
Giro Pré-Central	Esquerdo	244	-47	1	32	4	2	5	6
Giro Ocipital Médio	Esquerdo	272	-31	-81	2	9	7	9	18 e 19
Cuneus	Esquerdo	199	-19	-79	13	2	4	7	7, 17, 18, 19 e 30
Cuneus	Direito	867	14	-82	18	5	4	7	7, 17, 18, 19, 23, 30 e 31
Precuneus	Esquerdo	247	-23	-72	34	2	4	8	7, 18, 19 e 31
Precuneus	Direito	419	22	-68	41	2	7	6	7, 19 e 31
Lobo Parietal Superior	Direito	329	25	-63	45	2	5	2	7
Giro Fusiforme	Esquerdo	230	-32	-42	-13	6	8	2	20, 19 e 37
Giro Parahipocampal	Esquerdo	362	-28	-39	-10	3	4	3	19, 30, 36 e 37
Insula	Esquerdo	321	-38	0	10	5	11	3	13 e 40
Giro Frontal Médio	Esquerdo	143	-47	17	27	2	8	6	6, 9 e 46

**Tabela 41.**Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta,<br/>referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus voluntários, utilizando<br/>as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9e P7). Somente estruturas em que os<br/>ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à direita foram maiores que os ajustes de beta<br/>(GLM) dos voluntários.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Superior	Direito	629	53	-17	8	6	12	5	13, 21, 22, 41 e 42
Insula	Direito	320	46	-28	15	9	6	6	13, 22, 40 e 41
Lobo Parietal Inferior	Direito	182	57	-30	24	2	2	2	40

Giro Pós-Central	Direito	136	56	-26	18	2	5	2	40 e 43
Giro Temporal Transverso	Direito	337	48	-24	11	7	6	1	41 e 42
Talamo	Esquerdo	2374	-11	-15	8	4	5	4	
Talamo	Direito	1887	10	-14	8	4	5	4	
Precuneus	Esquerdo	115	-7	-76	38	3	2	4	7, 19 e 31
Precuneus	Direito	196	12	-70	29	3	4	4	7 e 31
Cuneus	Esquerdo	335	-8	-77	32	4	1	3	7, 18 e 19
Cuneus	Direito	233	10	-74	32	3	3	2	7, 18, 19 e 31
Giro do Cíngulo	Esquerdo	775	-5	9	34	3	6	4	24 e 32
Giro do Cíngulo	Direito	405	4	7	33	1	12	4	23, 24 e 32

**Tabela 42.** Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9 e P7). Somente estruturas em que os ajustes de beta (GLM) dos voluntários foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à direita.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Frontal Inferior	Esquerdo	467	-50	14	19	3	8	9	6, 9, 44, 45 e 46
Giro Frontal Inferior	Direito	295	49	7	27	3	6	5	6, 9, 44, 45 e 47
Giro Pré-Central	Esquerdo	598	-48	2	31	5	6	10	6, 9 e 44
Giro Frontal Médio	Esquerdo	198	-46	6	36	3	7	5	6 <i>,</i> 9 e 46
Giro Frontal Médio	Direito	228	40	13	38	9	7	8	6, 8, 9 e 10
Giro Pós-Central	Direito	198	47	-24	42	5	3	3	2 e 3
Lobo Parietal Inferior	Esquerdo	262	-40	-43	44	2	6	2	40
Lobo Parietal Inferior	Direito	337	44	-39	44	2	4	3	40
Giro Temporal Superior	Esquerdo	167	-50	-57	15	4	3	3	22 e 39
Giro Temporal Superior	Direito	140	46	-58	17	4	2	2	22 e 39
Giro Temporal Médio	Esquerdo	385	-49	-61	17	4	4	7	19, 22, 37 e 39
Giro Temporal Médio	Direito	217	48	-63	16	3	4	4	19, 22 e 39
Giro Frontal Superior	Esquerdo	141	-4	51	32	2	2	2	8 e 9

Giro Frontal Superior	Direito	188	10	46	34	10	14	8	6, 8, 9 e 10
Giro Lingual	Esquerdo	561	-14	-64	-3	4	9	3	18, 19 e 30
Giro Frontal Medial	Esquerdo	238	-3	48	36	1	3	3	6, 8 e 9
Giro Frontal Medial	Direito	441	4	46	33	2	3	5	6, 8, 9 e 10

Tabela 43.Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta,<br/>referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus voluntários, utilizando<br/>as potências tetas dos eletrodos direito (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas em que os ajustes<br/>de beta (GLM) dos pacientes com ELT à direita foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos<br/>voluntários.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Superior	Direito	427	53	-16	7	7	11	5	13, 21, 22, 41 e 42
Insula	Direito	178	42	-23	11	8	10	6	13, 22 e 41
Giro Frontal Médio	Esquerdo	167	-30	36	30	2	4	5	9 e 10
Talamo	Esquerdo	1376	-11	-14	9	5	4	4	
Talamo	Direito	737	7	-12	7	3	6	3	
Núcleo Lentiforme	Esquerdo	241	-18	-7	3	2	2	3	
Giro do Cíngulo	Esquerdo	584	-6	10	32	4	12	4	23, 24 e 32
Giro do Cíngulo	Direito	310	4	7	32	1	16	3	23, 24 e 32
Cuneus	Esquerdo	351	-8	-76	32	3	2	3	7, 18, 19 e 31
Precuneus	Esquerdo	152	-10	-74	34	3	3	5	7, 19 e 31

\*X, Y, Z = coordenadas Talairach do centro do *cluster* e respectivos desvios padrão, DPX, DPZ. Áreas de Brodmann = áreas de Brodmann contidas no *cluster* da estrutura cerebral.

Tabela 44.Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta,<br/>referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à direita versus voluntários, utilizando<br/>as potências tetas dos eletrodos direito (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas em que os ajustes<br/>de beta (GLM) dos voluntários foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com<br/>ELT à direita.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Frontal Inferior	Esquerdo	361	-49	8	28	3	6	4	6, 9, 44, 45 e 46
Giro Frontal Inferior	Direito	265	47	8	24	6	9	10	6, 9, 44, 45 e 47
Giro Pré-Central	Esquerdo	375	-50	1	30	4	2	5	4, 6 e 9
------------------------	----------	-----	-----	-----	----	----	----	----	----------------------------
Giro Pré-Central	Direito	168	43	3	32	4	5	5	3, 6 e 9
Giro Frontal Médio	Esquerdo	204	-48	14	29	2	7	5	6, 9 e 46
Giro Frontal Médio	Direito	174	45	9	38	7	4	5	6, 8, 9 e 46
Lobo Parietal Inferior	Esquerdo	735	-39	-47	43	3	8	2	7, 39 e 40
Lobo Parietal Inferior	Direito	307	45	-35	44	3	6	3	39 e 40
Giro Temporal Médio	Esquerdo	208	-50	-59	5	7	9	12	21, 22, 37 e 39
Giro Temporal Médio	Direito	131	48	-66	14	2	4	3	19 e 39
Giro Ocipital Médio	Esquerdo	191	-34	-73	4	17	12	11	18, 19 e 37
Giro Ocipital Médio	Direito	273	35	-80	9	8	6	5	18 e 19
Cuneus	Esquerdo	208	-15	-84	17	4	4	6	17, 18 e 19
Cuneus	Direito	966	13	-79	15	6	6	6	17, 18, 19, 23, 30 e 31
Giro Lingual	Esquerdo	638	-13	-69	-3	5	11	4	17, 18 e 19
Giro Lingual	Direito	640	11	-70	0	5	8	4	17, 18 e 19
Precuneus	Direito	153	26	-62	42	5	6	7	7, 19 e 31
Lobo Parietal Superior	Direito	302	26	-62	45	2	5	2	7
Giro Frontal Medial	Direito	197	4	44	34	1	2	4	6, 8 e 9

\*X, Y, Z = coordenadas Talairach do centro do *cluster* e respectivos desvios padrão, DPX, DPZ. Áreas de Brodmann = áreas de Brodmann contidas no *cluster* da estrutura cerebral.

Tabela 45. Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à esquerda versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9e P7). Somente estruturas em que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos voluntários.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Superior	Esquerdo	729	-53	-5	2	6	17	10	22, 38, 41 e 42
Giro Temporal Superior	Direito	341	50	-7	5	4	18	9	22, 38, 41 e 42
Insula	Esquerdo	272	-41	-9	12	6	15	5	13 e 41
Insula	Direito	252	45	-9	7	4	14	7	13, 22, 40, 41 e 44
Giro Temporal Transverso	Direito	152	47	-27	12	6	4	1	41

Giro Frontal Médio	Esquerdo	140	-34	35	33	3	3	2	9
Talamo	Esquerdo	1659	-10	-15	8	4	4	3	
Talamo	Direito	1896	10	-14	8	4	4	3	
Núcleo Lentiforme	Esquerdo	351	-23	-12	2	4	3	2	
Giro do Cíngulo	Esquerdo	1264	-4	11	33	3	8	4	24 e 32
Giro do Cíngulo	Direito	322	4	10	35	1	8	6	24 e 32

\*X, Y, Z = coordenadas Talairach do centro do *cluster* e respectivos desvios padrão, DPX, DPZ. Áreas de Brodmann = áreas de Brodmann contidas no *cluster* da estrutura cerebral.

**Tabela 46.** Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à esquerda versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos esquerdos (T7, Tp9e P7). Somente estruturas em que os ajustes de beta (GLM) dos voluntários foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à esquerda.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Superior	Esquerdo	218	-52	-58	19	2	2	5	22 e 39
Giro Temporal Superior	Direito	391	47	-56	21	4	4	4	13, 22 e 39
Giro Temporal Médio	Esquerdo	427	-49	-62	19	4	4	6	22, 19, 37 e 39
Giro Temporal Médio	Direito	228	45	-58	23	4	3	4	22, 19 e 39
Precuneus	Esquerdo	635	-5	-58	31	7	8	4	7, 19, 23, 31 e 39
Lobo Parietal Inferior	Esquerdo	368	-41	-44	47	3	8	2	7 e 40
Giro Frontal Inferior	Direito	277	52	17	16	2	2	5	9, 44 e 45
Giro Pré-Central	Esquerdo	613	-48	-2	36	8	11	9	4, 6 e 9
Giro Pré-Central	Direito	138	41	2	33	5	14	14	4, 6, 9 e 44
Giro Frontal Médio	Esquerdo	241	-42	10	42	5	5	4	6, 8 e 9
Giro Pós-Central	Esquerdo	524	-48	-19	43	5	4	6	1, 2, 3, 4 e 43
Giro Frontal Superior	Esquerdo	378	-10	53	31	5	4	6	8, 9 e 10
Giro Frontal Superior	Direito	186	13	33	40	8	12	7	8 e 9
Giro Frontal Medial	Esquerdo	784	-4	41	33	2	10	9	6, 8, 9 e 10
Giro Frontal Medial	Direito	910	4	44	28	1	9	13	6, 8, 9 e 10
Giro do Cíngulo	Esquerdo	190	-4	-50	29	2	14	4	31 e 32
Giro Lingual	Esquerdo	1498	-9	-74	-3	5	12	4	17, 18 e 19
Giro Lingual	Direito	826	8	-75	-3	4	8	4	17, 18 e 19

Cíngulo Posterior	Esquerdo	763	-3	-53	16	2	4	5	23, 29, 30 e 31
Cíngulo Posterior	Direito	340	4	-51	16	2	2	5	23, 29, 30 e 31
Cuneus	Esquerdo	311	-4	-72	25	2	5	6	7, 18 e 30

\*X, Y, Z = coordenadas Talairach do centro do *cluster* e respectivos desvios padrão, DPX, DPZ. Áreas de Brodmann = áreas de Brodmann contidas no *cluster* da estrutura cerebral.

Tabela 47. Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à esquerda versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos direitos (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas em que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à esquerda foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos voluntários.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Insula	Esquerdo	171	-39	1	9	2	4	4	13
Insula	Direito	191	43	-5	5	2	9	5	13 e 44
Talamo	Direito	500	7	-17	6	3	2	3	
Giro do Cíngulo	Esquerdo	620	-5	13	32	3	7	5	24 e 32

\*X, Y, Z = coordenadas Talairach do centro do *cluster* e respectivos desvios padrão, DPX, DPZ. Áreas de Brodmann = áreas de Brodmann contidas no *cluster* da estrutura cerebral.

Tabela 48. Estruturas cerebrais pertencentes aos *clusters* encontrados com a análise de GLM do ritmo teta, referente à análise entre o grupo de pacientes com ELT à esquerda versus voluntários, utilizando as potências tetas dos eletrodos direitos (T8, Tp10 e P8). Somente estruturas em que os ajustes de beta (GLM) dos voluntários foram maiores que os ajustes de beta (GLM) dos pacientes com ELT à esquerda.

Estrutura Cerebral	Hemisfério	Número de Voxels	Х	Y	Z	DPX	DPY	DPZ	Áreas de Brodmann
Giro Temporal Superior	Esquerdo	201	-52	-58	19	3	2	4	22 e 39
Giro Temporal Médio	Esquerdo	386	-48	-62	21	5	4	5	19 e 39
Precuneus	Esquerdo	509	-8	-57	32	10	9	3	7, 19, 23, 31 e 39
Precuneus	Direito	321	29	-66	36	14	5	3	7, 19, 31 e 39
Lobo Parietal Inferior	Esquerdo	158	-41	-51	47	2	3	2	40
Lobo Parietal Inferior	Direito	265	41	-61	42	3	4	3	7, 39 e 40
Giro Frontal Inferior	Direito	162	51	16	16	2	2	5	9, 44 e 45
Giro Lingual	Esquerdo	672	-7	-78	-5	3	11	5	17, 18 e 19
Giro Lingual	Direito	470	7	-79	-3	3	5	5	17, 18 e 19
Cíngulo Posterior	Esquerdo	824	-3	-52	16	1	4	5	23, 29, 30 e 31

Cíngulo Posterior	Direito	287	4	-52	16	1	3	5	23, 29, 30 e 31
Giro do Cíngulo	Esquerdo	138	-4	-47	30	2	23	5	31 e 32
Giro Frontal Medial	Esquerdo	784	-3	37	37	1	9	6	6, 8 e 9
Giro Frontal Medial	Direito	314	4	40	36	1	7	5	6, 8 e 9
Giro Frontal Superior	Esquerdo	256	-6	49	33	3	9	8	8 e 9

\*X, Y, Z = coordenadas Talairach do centro do *cluster* e respectivos desvios padrão, DPX, DPZ. Áreas de Brodmann = áreas de Brodmann contidas no *cluster* da estrutura cerebral.

## ANEXO

## Anexo A - Aprovação do Comite de Ética



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO Comitê de Ética em Pesquisa



Fone: (16) 3602-2228 / Fax: (16) 3633-1144 cep@hcrp.fmrp.usp.br www.hcrp.fmrp.usp.br Campus Universitário - Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

Ribeirão Preto, 24 de maio de 2006

Ofício nº 1416/2006 CEP/SPC

**Prezado Professor:** 

O trabalho intitulado "CARACTERIZAÇÃO DAS RESPOSTAS HEMODINÂMICAS DE IMAGENS FUNCIONAIS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E SUAS APLICAÇÕES A PACIENTES COM ESTENOSE CAROTÍDEA E EPILEPSIA", foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 225ª Reunião Ordinária realizada em 22/05/2006, e enquadrado na categoria: <u>APROVADO</u>, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com o Processo HCRP nº 6369/2006. Aproveito a oportunidade para apresentar

a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.

PROF. DR. SÉRGIO PEREIRA DA CUNHA Coordenador do Comité de Ética em Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor **PROF. DR. DRÁULIO BARROS DE ARAÚJO** Centro de Ciências das Imagens e Física Médica