

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LUCIANA MARIA MIJOLER DA CUNHA

**ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS NA ESCLEROSE
TEMPORAL MESIAL**

Ribeirão Preto - SP
2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

LUCIANA MARIA MIJOLER DA CUNHA

**ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS NA ESCLEROSE
TEMPORAL MESIAL**

PROFORMA de Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, para a obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Área: Neurologia (Neurociências).
Orientador: Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos.

**Ribeirão Preto - SP
2010**

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

Cunha, Luciana Maria Mijoler da.

Espectroscopia de prótons na esclerose temporal mesial / Luciana Maria Mijoler da Cunha; orientador Antonio Carlos dos Santos. - Ribeirão Preto, 2010.

145págs, 27 ilustrações, 30 cm.

Dissertação (Mestrado Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Neurociências e Ciência do Comportamento, Área de concentração: Neurologia / Neurociências, 2010.

1. Epilepsia do lobo temporal. 2. Esclerose Temporal Mesial. 3. Esclerose hipocampal. 4. Imagem por Ressonância magnética. 5. Espectroscopia por Ressonância Magnética.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Luciana Maria Mijoler da Cunha
Espectroscopia de Prótons na Esclerose Temporal Mesial.

Dissertação apresentada a Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto, para a obtenção
do título de Mestre em Neurociências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Celso Agostinho da Cunha e Ana Mijoler Gonçalves da Cunha, pelo carinho, amor, apoio, incentivo e por construírem o alicerce do que hoje sou e conquistei.

Aos meus irmãos Ana Lúcia, João Carlos e a minha cunhada Keila Ramos.

As minhas afilhadas Talita e Ana Beatriz.

Ao João Gabriel pelo apoio, incentivo e companheirismo durante toda a jornada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na figura da divisão de Neurologia (Neurociências).

E, em especial ao Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos pela confiança, amizade e que muito me honrou como orientador deste estudo, e que me acolheu nesta Universidade orientando-me e abrindo portas para uma longa caminhada.

Ao Prof. Dr. Carlos Ernesto Garrido Salmon, que sempre me incentivou, sempre pronto a me ajudar com muita paciência e sabedoria, que cuja preciosa colaboração este trabalho não se concretizaria.

A minha amiga Paula Rejane B. Diniz, pela amizade sincera, companheirismo, apoio e carinho.

A toda equipe do CIREP (Centro de Cirurgia da Epilepsia), em especial ao Prof. Dr. Américo S Sakamoto, Dra. Ana Paula Pinheiro, Dr. Veriano Alexandre Júnior, Dr. Toni Velasco, Adriana e Elidia.

Aos amigos da Ressonância Magnética que sempre me apoiaram e colaboraram para que este estudo fosse realizado.

Aos amigos do CCIFM, em especial Rita, Daniel, Jaqueline, Gustavo e Jessé, Luciana Patricio, pela amizade e apoio.

Aos voluntários, pela generosa contribuição neste estudo

Aos pacientes com epilepsia do lobo temporal, pela colaboração na realização deste estudo.

Muito obrigada a todos!

“Tudo vale a pena quando a alma não é pequena”

(Fernando Pessoa)

RESUMO

Cunha, L. M. M. **Espectroscopia de Prótons na Esclerose Temporal Mesial**. 2010. 145 pág. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é o tipo mais comum de epilepsia em adultos e a esclerose temporal mesial (ETM) é a lesão estrutural mais frequentemente encontrada nestes pacientes. Caracterizada por atrofia e gliose do hipocampo e estruturas anatomicamente correlacionadas, a ETM é identificada na maioria dos exames estruturais de ressonância magnética (RM). Porém, em cerca de 10 a 20%, os exames de RM ou são normais ou apresentam alterações bilaterais e simétricas, dificultando a orientação da correção cirúrgica. Assim, métodos alternativos para lateralizar a região epileptogênica, são necessários. Dentre as alternativas, a espectroscopia por RM (ERM), uma técnica não invasiva que permite a análise metabólica de uma amostra *in vivo*, tem sido utilizada. Muitos estudos em pacientes com ELT têm mostrado uma redução focal do N-Acetyl Aspartato (NAA) em um ou ambos os lobos temporais indicando perda ou disfunção metabólica neuronal. No entanto, existe uma variedade grande de protocolos utilizados por diferentes autores, fazendo-se necessária uma padronização para a utilização clínica deste recurso. O objetivo deste estudo é quantificar concentrações metabólicas em pacientes com esclerose temporal mesial e controles sadios, comparando diferentes condições experimentais, a fim de otimizar o uso da ^1H -ERM para lateralizar o foco epileptogênico nas condições experimentais do nosso serviço. Para isto foram avaliados 74 pacientes portadores de ETM ($39,5 \pm 10,5$ anos) claramente definida tanto clínica como por avaliação completa por video-EEG, comparados com 74 controles normais ($33,7 \pm 11,7$ anos). Os estudos foram realizados em equipamentos de ressonância magnética de 1.5 e 3.0T, instalados no HCRP e em regulares condições de funcionamento. Foram usadas as sequências STEAM (TE=20ms) e PRESS (270ms, 33ms e 55ms), um volume de interesse mais amplo ($3 \times 2 \times 2 \text{cm}^3$) e, um restrito ao hipocampo ($4 \times 1,5 \times 1 \text{cm}^3$), e por último fizemos um grupo multi-voxel posicionado em ambos lobos temporais. Todos os dados foram pós-processados pela própria máquina de RM (Siemens, 1.5T; Achieva, 3.0T) e, por softwares adquiridos, sendo o jMRUI usado no processamento dos grupos feitos no equipamento de RM de 1.5T e o LCModel foi usado no equipamento de 3.0T. A razão NAA/Cr foi o parâmetro mais adequado na lateralização do foco epileptogênico. A sequência PRESS mostrou melhores resultados que a sequência STEAM. O campo magnético de intensidade maior (3.0T) lateralizou melhor que o de intensidade menor (1.5T). O volume de interesse que resultou em uma diferença mais estatisticamente significativa ($p < 0.05$) foi de $3 \times 2 \times 2 \text{cm}^3$ posicionados em ambos os hipocampus. O Tempo ao eco longo apresentou melhores resultados e, em relação ao pós processamento, o software LCModel, obteve melhor performance em nossas condições experimentais. A maior lateralização (acima de 75 %) foi obtida nas seguintes condições: Campo magnético de maior intensidade (3T), sequência PRESS, TE longo, VOI com $3 \times 3 \times 2 \text{cm}^3$ restrito ao hipocampo, pós processamento com o pacote LCmodel. Concluimos que a ^1H -ERM é um método útil para a avaliação metabólica na ELT, podendo ser utilizada como complementação à imagem estrutural no processo de avaliação do paciente com ELT.

Palavras-chaves: Epilepsia do lobo temporal, Esclerose Temporal Mesial, Esclerose hipocampal, Imagem por Ressonância magnética, Espectroscopia por Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Cunha, L.M.M. **Proton magnetic resonance spectroscopy in the temporal mesial sclerosis.** 2010. 145 pág. Master Thesis. Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2010

The temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common type of epilepsy in adults and mesial temporal sclerosis (MTS) is the most frequently found structural damage in these patients. Characterized by atrophy and gliosis of the hippocampus and anatomically related structures, the MTS is identified in most examinations of structural magnetic resonance imaging (MRI). However, in about 10-20% of MRI examinations are normal or show changes bilateral and symmetrical, making it difficult to guide surgical correction. Thus, alternative methods for lateralizing the epileptogenic region, are needed. Among the alternatives, MR spectroscopy (MRS), a noninvasive technique that allows metabolic analysis of a sample in vivo, has been used. Many studies in patients with TLE have shown a focal reduction of N-acetyl aspartate (NAA) in one or both temporal lobes indicating neuronal loss or metabolic dysfunction. However, there is a large variety of protocols used by different authors, making it necessary standardization for the clinical use of this resource. The aim of this study is to quantify metabolic concentrations in patients with mesial temporal sclerosis and healthy controls by comparing different experimental conditions in order to optimize the use of the ^1H - ERM for lateralizing the epileptogenic focus in the experimental conditions of our service. We used 74 patients with TLE (39.5 ± 10.5 years) clearly defined by both clinical and complete evaluation by video-EEG, compared with 74 normal controls (33.7 ± 11.7 years). The studies were performed in magnetic resonance equipments (1.5Tesla and 3.0Tesla) installed on HCRP and in regular operating conditions. We used the STEAM sequence (TE = 20 ms) and PRESS (270ms, 33ms and 55ms). Volume of broader interest ($3 \times 2 \times 2 \text{cm}^3$), one restricted to the hippocampus ($4 \times 1, 5 \times 1 \text{cm}^3$), and, finally, a multi-voxel positioned in both temporal lobes. All data were post - processed by software: Siemens and jMRUI (1.5T) and Achieva and LCModel (3.0T). The ratio NAA / Cre was the most appropriate parameter in lateralization of epileptogenic focus. The PRESS sequence showed better results than the STEAM sequence. The magnetic field intensity higher (3.0T) lateralize better than lower strength (1.5T). The volume of interest that resulted in a more statistically significant difference ($p < 0.05$) was $3 \times 2 \times 2 \text{cm}^3$ positioned in both hippocampi. The long echo time (ET) showed better results. The post processing with LCModel had better performance in our experimental conditions. Most lateralization (above 75%) was obtained with: 3T, PRESS, long ET, with VOI $3 \times 3 \times 2 \text{cm}^3$ restricted to the hippocampus, after processing with the LCModel package. We conclude that ^1H - ERM is a useful method for the metabolic evaluation in TLE and may be used as a complement to structural imaging in the evaluation of patients with TLE.

Key Words: Temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, metabolic abnormalities, magnetic resonance imaging, proton magnetic resonance spectroscopy.

Lista de Figuras

Figura 1. Exemplo de single voxel.	65
Figura 2. Exemplo de multivoxel.	66
Figura 3. Posicionamento do voxel na porção anterior do hipocampo direito 1.5T/STEAM_20/jMRUI/3x2x2cm ³	82
Figura 4. Posicionamento do voxel na porção anterior do hipocampo esquerdo 1.5T/STEAM_20/jMRUI/3x2x2cm ³	82
Figura 5. Posicionamento do voxel na porção posterior do hipocampo direito 1.5T/STEAM_20/jMRUI/3x2x2cm ³	83
Figura 6. Posicionamento do voxel na porção posterior do hipocampo esquerdo 1.5T/STEAM_20/jMRUI/3x2x2cm ³	83
Figura 7. Posicionamento do voxel no Hipocampo anterior direito 3.0T/PRESS_32/Achieva/3x2x2cm ³	88
Figura 8. Posicionamento do voxel no hipocampo anterior esquerdo 3.0T/PRESS_32/Achieva/3x2x2cm ³	88
Figura 9. Posicionamento do voxel no hipocampo posterior direito 3.0T/PRESS_32/Achieva/3x2x2cm ³	88
Figura 10. Posicionamento do voxel no hipocampo posterior esquerdo 3.0T/PRESS_32/Achieva/3x2x2cm ³	89
Figura 11. Posicionamento do voxel no hipocampo direito 3.0T/PRESS_32/Achieva/4x1,5x1cm ³	90
Figura 12. Posicionamento do voxel no hipocampo esquerdo 3.0T/PRESS_32/Achieva/4x1,5x1cm ³	90
Figura 13. Posicionamento do voxel. a) lobo temporal direito. b) lobo temporal esquerdo. 3.0T/PRESS_55/LCModel/Multi-Voxel.....	92
Figura 14. Posicionamento do Voxel e espectro do mesmo. 1.5T/STEAM_20/jMRUI/ 3x2x2cm ³ . a)Hipocampo anterior direito. b) Hipocampo anterior esquerdo.	100
Figura 15. Posicionamento do Voxel e espectro do mesmo. 1.5T/STEAM_20/jMRUI/ 3x2x2cm ³ . a)Hipocampo posterior direito. b) Hipocampo posterior esquerdo.....	101
Figura 16. Posicionamento do Voxel e espectro do mesmo. 1.5T/PRESS_270/jMRUI/ 3x2x2cm ³ . a)Hipocampo anterior direito. b) Hipocampo anterior esquerdo.	104

Figura 17. Posicionamento do Voxel e espectro do mesmo. 1.5T/PRESS_270/jMRUI/ 3x2x2cm ³ . a) Hipocampo posterior direito. b) Hipocampo posterior esquerdo.....	105
Figura 18. Posicionamento do voxel no Hipocampo anterior direito e espectro do mesmo (a). Posicionamento do voxel no hipocampo anterior esquerdo e espectro do mesmo (b). 3.0T/PRESS_32/Achieva/3x2x2cm ³	108
Figura 19. Posicionamento do voxel no hipocampo posterior direito e espectro do mesmo(a). Posicionamento do voxel no hipocampo posterior esquerdo e espectro do mesmo (b) 3.0T/PRESS_32/Achieva/3x2x2cm ³	109
Figura 20. Posicionamento do voxel no hipocampo anterior direito e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/3x2x2cm ³	112
Figura 21. Posicionamento do voxel no hipocampo anterior esquerdo e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/3x2x2cm ³	112
Figura 22. Posicionamento do voxel no hipocampo posterior direito e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/3x2x2cm ³	113
Figura 23. Posicionamento do voxel no hipocampo posterior esquerdo e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/3x2x2cm ³	113
Figura 24. Posicionamento do voxel no hipocampo direito e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/Achieva/4x1,5x1cm ³	118
Figura 25. Posicionamento do voxel no hipocampo esquerdo e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/Achieva/4x1,5x1cm ³	118
Figura 26. Posicionamento do voxel no hipocampo direito e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/4x1,5x1cm ³	119
Figura 27. Posicionamento do voxel no hipocampo esquerdo e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/4x1,5x1cm.....	119

Lista de Tabelas

Tabela 1. Metabólitos e suas concentrações:	63
Tabela 2. Grupos de comparação para as diferentes condições experimentais	79
Tabela 3. Etapas de aquisição de dados dos grupos 1 e 2 da tabela 2	85
Tabela 4. PARÂMETROS-GRUPOS	93
Tabela 5. Razão NAA/CRE do grupo 01. Sequência STEAM com tempo de eco curto e campo magnético de 1.5T.....	98
Tabela 6. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 01 Tabela 02. Sequência STEAM com tempo de eco curto e campo magnético 1.5T.....	99
Tabela 7. Índice de assimetria dos controles do grupo 01 Tabela 02. Sequência STEAM com tempo de eco curto e campo magnético 1.5T.....	100
Tabela 8. Razão NAA/CRE do grupo 02 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco longo e campo magnético de 1.5T.....	102
Tabela 9. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 02 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco longo e campo magnético 1.5T.	103
Tabela 10. Índice de assimetria dos controles do grupo 02 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco longo e campo magnético 1.5T.	104
Tabela 11. Razão NAA/CRE do grupo 03 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T e pós-processamento Achieva.	106
Tabela 12. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 03 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T e pós-processamento Achieva.....	107
Tabela 13. Índice de assimetria dos controles do grupo 03 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T e pós-processamento Achieva.....	107
Tabela 14. Razão NAA/CRE do grupo 04 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T e pós-processamento LCModel.....	110
Tabela 15. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 04 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T e pós-processamento LCModel.....	111
Tabela 16. Índice de assimetria dos controles do grupo 04 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T e pós-processamento LCModel.....	111
Tabela 17. Razão NAA/CRE do grupo 05 e 06 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T, VOI restrito ao hipocampo e pós-processamento Achieva (a) e pós-processamento LCmodel (b).....	115

Tabela 18. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 05 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T, VOI restrito ao hipocampo e pós-processamento Achieva.....	116
Tabela 19. Índice de assimetria dos controles do grupo 05 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T, VOI restrito ao hipocampo e pós-processamento Achieva.....	116
Tabela 20. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 06 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T, VOI restrito ao hipocampo e pós-processamento LCModel.	117
Tabela 21. Índice de assimetria dos controles do grupo 06 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T, VOI restrito ao hipocampo e pós-processamento LCModel.	117
Tabela 22. Razão NAA/CRE do grupo 07 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T, Multi-voxel (MV). Tabela (a) MV abrangendo apenas o hipocampo e tabela (b) abrangendo todo lobo temporal.	121
Tabela 23. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 07 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T, Multi-voxel(MV) abrangendo apenas o hipocampo(a) e abrangendo o lobo temporal (b)	122
Tabela 24. Índice de assimetria dos controles do grupo 07 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T , Multi-voxel(MV) abrangendo apenas o hipocampo(a) e abrangendo o lobo temporal (b)	122
Tabela 25. Lateralidade dos grupos ELT e valor p resultante da comparação entre hipocampus controles e doentes. Em cada grupo é indicado Intensidade do campo/Sequência/Tempo de eco/ Software de pós-processamento.....	127
Tabela 26. Lateralização de artigos.....	133

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Razão NAA/CRE hipocampo anterior (a) e hipocampo posterior (b) do grupo 01 da Tabela 02. Sequência STEAM com tempo de eco curto e campo magnético de 1.5T.....	97
Gráfico 2. Razão NAA/CRE hipocampo anterior (a) e hipocampo posterior (b) do grupo 02 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco longo e campo magnético de 1.5T.....	102
Gráfico 3. Razão NAA/CRE hipocampo anterior (a) e hipocampo posterior (b) do grupo 03 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T e pós – processamento Achieva.....	106
Gráfico 4. Razão NAA/CRE hipocampo anterior (a) e hipocampo posterior (b) do grupo 04 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T e pós – processamento LCModel.	110
Gráfico 5. Razão NAA/CRE grupo 05 da Tabela 02(a) e grupo 06 da Tabela 02. Sequência PRESS, tempo de eco curto, campo magnético 3.0T,VOI restrito ao hipocampo.Pós-processamento Achieva (a) e pós-processamento LCModel (b)	114
Gráfico 6. Razão NAA/CRE grupo 07 da Tabela 02. Sequência PRESS, tempo de eco curto, campo magnético 3.0T, Multi –voxel (MV). Gráfico (a) MV abrangendo apenas o hipocampo e gráfico (b) abrange todo lobo temporal.	120
Gráfico 7. Comparação entre as sequências: STEAM com tempo de eco curto, grupo 01 Tabela 02 (a) e PRESS com tempo de eco longo, grupo 02 Tabela 02 (b).	123
Gráfico 8. Comparação entre as sequências STEAM com tempo de eco, grupo 01 Tabela 02 (a) e PRESS com tempo de eco longo, grupo 02 Tabela 02 (b).	124
Gráfico 9. Comparação entre diferentes intensidades de campo magnético: 1.5 T, grupo 01 Tabela 2 (a) e 3.0T, grupo 03 Tabela 2 (b).	124
Gráfico 10. Comparação entre diferentes intensidades de campo magnético: 1.5 T, grupo 01 Tabela 2 (a) e 3.0T, grupo 03 Tabela 2 (b).	125
Gráfico 11. Comparação em relação ao tamanho do volume de interesse $3 \times 2 \times 2 \text{cm}^3$ (grupo 03 hip anterior)(a) versus $4 \times 1,5 \times 1 \text{cm}^3$ (grupo 05)(b).....	125
Gráfico 12. Comparação entre: método voxel único (SV) com tempo de eco curto, grupo 03 Tabela 02 (a, b) e método múltiplos voxels (MV) com tempo de eco curto, grupo 07 Tabela 02 (c).	126
Gráfico 13. Comparação no pós processamento Achieva (grupo 05)(a) versus LCmodel(grupo 06)(b).....	126

Lista de siglas

AMARES	Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral fitting of MRS data
CA1	Células do corno de Ammon na região 1
CA2	Células do corno de Ammon na região 2
CA3	Células do corno de Ammon na região 3
CA4	Células do corno de Ammon na região 4
CF	Crise febril
Cr	Creatina
CHES	Chemical shift selective
Cho	Colina
CPC	Crise parcial complexa
CPS	Crise parcial simples
DAE	Drogas antiepiléticas
DTI	Imagem por tensor de difusão
ECH	Esclerose do Corno de Ammon
EEG	Eletroencefalograma
EH	Esclerose hipocampal
ELT	Epilepsia do lobo temporal
ETM	Esclerose temporal mesial
FOV	campo de visão
Glx	glutamato + glutamina
¹ H-ERM	Espectroscopia por ressonância magnética de prótons
ILAE	Liga Internacional para o Combate da Epilepsia
IPI	Injúria precipitante inicial
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
IRMVol	Imagem por ressonância magnética volumétrica
LCModel	Linear Combination of Model in vitro spectra
MV	Multi voxel
NAA	N-acetil-aspartato
PET	Tomografia de emissão de pósitrons
PRESS	Point- resolved spectroscopy
RF	Rádiorfrequência
RM	Ressonância magnética
RNM	Ressonância nuclear magnética
RSR	Razão sinal ruído
SB	Substância branca
SC	Substância cinzenta
SNC	Sistema nervoso central
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Mode
SV	Voxel único
T	Tesla
T1	Sequência ponderada por T1

T2	Sequência ponderada por T2
TE	Tempo de eco
TM	Transferência de magnetização
Teste de Wada	Teste do amobarbital intracarotídeo
Vídeo EEG	Vídeo eletro-encefalografia
VOI	volume de interesse
ZE	Zona epileptogênica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
1.1 EPILEPSIA.....	20
1.1.1 Classificação das crises epiléticas.....	22
1.1.2 Crises parciais simples (CPS).....	22
1.1.3 Crise parcial complexa (CPC).....	23
1.1.4 Crises generalizadas	25
1.1.5 Diagnóstico.....	25
1.1.6 Prognóstico.....	26
1.1.7 Tratamento.....	26
1.2 Epilepsia do Lobo Temporal.....	28
1.2.1 Frequência.....	29
1.2.2 Etiologia.....	30
1.2.3 Sintomatologia da ELT.....	30
1.2.4 Diagnóstico.....	31
1.2.5 Tratamento.....	33
1.3 Esclerose temporal mesial	34
1.3.1 Histórico	37
1.3.2 Anatomia hipocampal:	40
1.3.3 Importância funcional do lobo temporal:	41
1.3.4 Fisiopatogenia da esclerose hipocampal:	42
1.3.5 Características clínicas da EH:	45
1.3.6 Tratamento e prognóstico:	45
1.4 ETM e Imagem por RM.....	46
1.4.1 IRM e ETM	46

1.4.2	IRM Quantitativa e ETM:.....	49
1.5	ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE PRÓTONS (¹ H-ERM).....	55
1.5.1	O que é Espectroscopia por ressonância magnética (ERM).....	55
1.5.2	Histórico:	57
1.5.3	Características e princípios físicos da ¹ H-ERM:.....	58
1.6	ERM e ELT:.....	71
2.	OBJETIVO.....	75
3.	METODOLOGIA.....	77
3.1	Grupos de estudo:.....	78
3.1.1	Pacientes:	78
3.1.2	Controles:	80
3.2	Espectroscopia por Ressonância Magnética:.....	81
3.2.1	Protocolo de aquisição:.....	81
4.	DESENVOLVIMENTO.....	96
4.1	RESULTADOS	97
4.2	DISCUSSÃO	128
5.	CONCLUSÃO	134
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	136
7.	ANEXOS	142

1. INTRODUÇÃO

A esclerose temporal mesial (ETM) representa cerca de 60 a 70% da etiologia da epilepsia do lobo temporal (ELT), que, por sua vez, é a forma mais comum de epilepsia parcial. Além da alta incidência, a ELT é a forma de epilepsia com a maior taxa de sucesso no controle cirúrgico das crises, com 50% e 91% dos pacientes obtendo controle das crises após a cirurgia. Obviamente, o sucesso da cirurgia de epilepsia depende da precisão da localização da fonte das crises, o que, na ETM significa a identificação do hipocampo esclerótico e estruturas relacionadas. A imagem por ressonância magnética (IRM) é um método extremamente eficaz para localizar a ETM, porém, em todas as séries, cerca de 10 a 20% dos casos apresentam-se normais à IRM ou com lesão bilateral e simétrica, o que diminui muito a capacidade de identificação da origem das crises e, portanto, a taxa de sucesso cirúrgico. Assim, métodos adicionais de identificação da origem das crises são sempre buscados com afincos pelos centros de cirurgia de epilepsia, sendo os mais classicamente utilizados o SPECT (single photon emission computed tomography) e o PET (positron emission tomography), em termos de imagem. Em adição, técnicas quantitativas de ressonância magnética (RM) são recursos com potencial de otimizar a excelente capacidade da IRM dita convencional ou qualitativa de identificar a área a ser ressecada. Técnicas quantitativas é uma combinação de sequências de pulso especiais associadas a métodos de pós-processamento que fornecem dados numéricos para diferentes variáveis com correlação biológica. Dentre estas técnicas quantitativas, podemos citar como as mais comuns a volumetria ou imagem por ressonância magnética volumétrica (IRM-Vol), a espectroscopia por ressonância magnética baseada no hidrogênio ($^1\text{H-ERM}$), o cálculo do tempo de relaxação T2 dos hipocampos, ou relaxometria, a razão de transferência de magnetização e o cálculo da anisotropia fracionada por imagem de difusão. Dentre estes, a volumetria é a mais elementar, consistindo simplesmente na

contagem de voxels da imagem do hipocampo, o que nos indica o seu volume em milímetros cúbicos, e é a técnica mais utilizada. Em seguida, a espectroscopia talvez seja o método quantitativo mais difundido, porque apresenta a vantagem de adicionar informação funcional sobre o metabolismo dos neurônios hipocâmpais. Os dados de ^1H -ERM na literatura são extremamente variáveis, dependendo de diversos parâmetros que podem ser utilizados de diferentes maneiras, levando a resultados muito discrepantes em termos de capacidade de lateralização da área epileptogênica na ELT por ETM. Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar a potencialidade de diferentes protocolos e propor o que apresente o melhor resultado nas condições clínicas do nosso serviço.

Procederemos a seguir com uma revisão bibliográfica sobre os diferentes subtópicos deste assunto.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 EPILEPSIA

Epilepsia é uma condição caracterizada por crises epiléticas recorrentes, resultantes de uma atividade elétrica anormal, que tem início súbito e acomete uma ou várias áreas do córtex cerebral. Essa anormalidade no sistema de neurotransmissão do SNC se dá pelo estado de aumento de transmissão excitatória, pela diminuição da inibitória, ou ambas. Clinicamente é diagnosticada quando ocorrem pelo menos três crises recorrentes e pode ser resultante de diferentes tipos de processos patológicos encefálicos, incluindo doenças cerebrovasculares em 10,9%, malformações congênitas em 8,0%, traumas em 5,5%, neoplasias em 4,2%, doenças degenerativas em 3,5% e doenças infecciosas em 2,5% dos pacientes (Hauser 1997). A alta incidência, alta morbidade das crises não controladas, os

efeitos sociais e o efeito debilitante das drogas anti-epilépticas, em oposição à eficácia do tratamento cirúrgico, têm aumentado o número de pesquisas sobre a epilepsia (Fisher, Sperber et al. 1998).

A sua causa pode não ser identificada, quando são denominadas idiopáticas. A repetição das crises é condição para a definição de epilepsia, devendo-se diferenciar esta das crises epiléticas isoladas, situacionais e únicas, que podem ser decorrentes de intoxicações e estados metabólicos alterados como hipoglicemia, hipóxia, hipertermia, etc.

A epilepsia afeta entre 1 a 2% da população geral (Hauser, Annegers et al. 1996). Sua prevalência mundial é de 0,7-0,8%, e é cumulativa durante a vida, afetando entre 50 a 100 em cada 100.000 pessoas por ano (Shorvon 1996). Em países subdesenvolvidos essa incidência pode ser maior (Shamansky and Glaser 1979). Assim, a epilepsia é um dos distúrbios neurológicos mais freqüentes. Segundo os dados da OMS (Organização Mundial da Saúde), a epilepsia representa a segunda maior causa de procura por centros de Saúde Mental, depois da depressão. A incidência é maior durante os primeiros meses de vida, apresentando redução dramática a partir do primeiro ano de vida e voltando a aumentar na idade avançada (Hauser, Rich et al. 1998). Muitos estudos sugerem que os homens têm um risco maior para epilepsia e crises espontâneas, comparados às mulheres, provavelmente devido a riscos maiores de trauma craniano, acidente vascular encefálico e infecções do sistema nervoso central (Hauser, Annegers et al. 1993).

Para avaliar o impacto social e econômico da epilepsia, um estudo revelou que mais de 45.000 pacientes receberam drogas antiepilépticas somente na Finlândia em 1995, sendo que dentre estes, 5.000 a 6.000 eram crianças (Keranen, Riekkinen et al. 1989), com um grande impacto em termos de comprometimento cognitivo. A doença é na maioria das vezes, controlada com drogas antiepilépticas, porém, o tratamento medicamentoso é

ineficiente em aproximadamente 15% desses pacientes, considerados refratários após o uso de várias drogas até seu nível tóxico tornando-os candidatos potenciais ao tratamento cirúrgico. Grandes centros de epilepsia têm relatado uma taxa média de 60% de pacientes submetidos à cirurgia que ficaram livres das crises epiléticas. Esta taxa é ainda maior quando consideramos somente a esclerose temporal mesial, que apresenta taxas em torno de 70% de bom controle após a cirurgia.

1.1.1 Classificação das crises epiléticas

As crises epiléticas são classificadas em crises parciais (focais) e generalizadas. A epilepsia parcial é uma das formas mais assustadoras da doença, onde as crises têm origem em uma região (foco) do cérebro e são denominadas crises parciais ou focais. As crises parciais são divididas em crises parciais simples (CPS) e crises parciais complexas (CPC).

1.1.2 Crises parciais simples (CPS)

São aquelas que ocorrem sem o comprometimento da consciência. Ocorrem em qualquer idade, com duração de segundos a minutos, sem confusão pós ictal, e também podem ser denominadas de “aura” (Shorvon 1990; Colombo, Citterio et al. 1996). Podem apresentar sinais motores, autonômicos, sintomas somatossensoriais e manifestações psíquicas.

- Sinais motores: focal motora sem progressão, focal motora com progressão, postural, fonatória (vocalização ou perda da fala).
- Sinais ou sintomas autonômicos: desconforto epigástrico, palidez, sudorese, ruborização, pilo-ereção e taquicardia.
- Sintomas somatossensoriais: somato - sensitiva, visuais, auditivas, olfativas, gustativas e vertiginosas.

- Manifestações psíquicas: disfásica, dismnéstica, cognitiva, afetiva, ilusões, alucinações estruturadas.

1.1.3 Crise parcial complexa (CPC)

Caracteriza-se pelo comprometimento da consciência que pode ocorrer desde o início, sendo denominada primariamente complexa, ou evoluir a partir de crises parciais simples. Cerca de 78% dos casos tem origem no lobo temporal, sendo que mais de dois terços se originam das estruturas mesiais, especialmente no hipocampo, amígdala e giro parahipocampal. Eventualmente a CPC pode ser decorrente de descargas epileptiformes originadas em outras áreas corticais (lobo frontal, e mais raramente lobos parietal e occipital) que, se espalhando para o lobo temporal, podem desencadear crises do tipo parcial complexa.

As CPCs ocorrem em qualquer idade e têm média de duração entre 1 e 2 minutos, apresenta confusão ictal e também podem apresentar sintomatologia ictal das formas mais variadas, dependendo do local da origem da crise (Colombo, et al, 1996; Shorvon, 1990). Representam cerca de 40% de todas as epilepsias, sendo, portanto, a síndrome mais frequente (Leandro Arthur Diehl 1998). O início das crises se dá geralmente na infância, por volta dos seis aos 10 anos de idade, sendo as crises iniciais mais brandas, quando comparadas às crises mais tardias. Ainda é incerto se a frequência de crises aumenta com a idade. Estima-se que cerca de 65% dos pacientes estará em remissão 10 anos após o diagnóstico e 75%, 20 anos após o diagnóstico. Cerca de 50% dos pacientes têm possibilidade de cessar o tratamento com sucesso, porém, um fato que chama a atenção, é que mais da metade dos pacientes com difícil controle da doença têm crises parciais complexas - a forma mais resistente à terapêutica (Leandro Arthur Diehl 1998). Pacientes

com CPCs originadas no lobo temporal têm a melhor evolução clínica após o tratamento cirúrgico, quando comparados com pacientes com outros tipos de crises epiléticas.

As crises parciais complexas (CPCs) são caracterizadas por perda da consciência e isso ocorre quando a descarga ictal propaga-se bilateralmente e envolve não só as áreas do hipocampo e da amígdala como também os giros para-hipocampais e, em parte, o córtex entorrinal e as regiões subfrontais.

A crise pode progredir e até envolver movimentos de mastigação, atividades motoras incoordenadas, ou, algumas vezes, o paciente pode assumir comportamentos sem qualquer sentido. Esses atos motores estereotipados, dos quais o paciente não tem consciência no momento, nem guarda qualquer memória após a crise, são chamados de “automatismos”.

Frequentemente as CPCs são precedidas por um período de aura, sendo a aura mais comum é um tipo de aura abdominal (60%); aura psíquica ou *déjà vu* é menos comum (40%) (Leandro Arthur Diehl 1998). Além da perturbação da consciência, que caracteriza a CPC, as manifestações que acompanham esta alteração podem ser:

- **Crises motoras:** é o sintoma mais comum e caracteriza-se por movimentos tônicos ou clônicos;
- **Crises sensoriais:** representada por alucinações auditivas, gustativas, olfatórias e visuais;
- **Crises somatossensoriais:** caracterizam - se pelos sintomas de formigamento, adormecimento, queimação, dor, frio, ou sensação de movimento de qualquer parte do corpo;
- **Crises autonômicas:** manifestações como palidez, ruborização, vômitos, sudorese, pilo- ereção, taquicardia e midríase;
- **Crises psíquicas:** queixas de *déjà vu*, *jamais vu* (ausência de familiaridade com algo que deveria ser familiar).

1.1.4 Crises generalizadas

São crises nas quais as alterações clínicas correspondem, desde o seu início, ao envolvimento de ambos os hemisférios cerebrais, com conseqüente comprometimento da consciência. Podem ser primariamente generalizadas ou surgir como progressão de crises parciais simples ou complexas. As manifestações motoras são bilaterais e as alterações eletroencefalográficas acometem ambos os hemisférios cerebrais desde o início

As crises generalizadas podem ser:

- crises de ausência (pequeno mal e ausências atípicas);
- crises mioclônicas;
- crises clônicas;
- crises tônicas;
- crises tônico - clônicas (grande mal);
- crises atônicas (astáticas).

1.1.5 Diagnóstico

Qualquer pessoa pode ter uma crise epiléptica quando submetida a condições estressantes (i.e, privação do sono, abuso do álcool ou drogas, infecções, hipoglicemia, alterações metabólicas) e o diagnóstico de epilepsia exige a ocorrência de três crises epilépticas espontâneas, sem fator estressante identificável (Hauser, Rich et al. 1998).

Para o diagnóstico clínico da epilepsia é necessário uma história clínica detalhada, com informações de possíveis eventos precipitantes, exames físico geral e especialmente neurológico e cardiovascular. Em termos de exames complementares, os fundamentais são o eletroencefalograma (EEG) e, em termos de imagem, a ressonância magnética é o exame que permite a melhor avaliação do encéfalo e a identificação de possíveis lesões.

1.1.6 Prognóstico

O prognóstico da epilepsia depende principalmente da causa subjacente. Os estudos indicam que quando tratados, mais de dois terços dos pacientes com epilepsia, recentemente diagnosticada, logo se tornavam curados e sem reincidência das crises. Porém, sendo a epilepsia uma condição crônica que exige tratamento medicamentoso de uso contínuo, muitas vezes, o paciente responde mal ao tratamento com drogas clássicas, e assim sendo, o tratamento cirúrgico é a opção para a refratariedade ao tratamento clínico.

Uma meta-análise da literatura sobre a recorrência de crises mostrou que a taxa de risco para a recorrência de crises era de 0,25 com um ano de suspensão da medicação, e de 0,29 com dois anos (Berg and Shinnar 1994).

As epilepsias sintomáticas eram as que apresentavam maior controle, quando comparadas com as epilepsias idiopáticas ou provavelmente sintomáticas. A presença de um padrão EEG poderia aumentar o risco para a recorrência de crises. Por outro lado, tem sido reconhecido que a mortalidade dos pacientes com epilepsia excede em duas a três vezes a mortalidade da população geral. O aumento da mortalidade é devido ao excesso de morbidade relacionada a várias doenças cerebrais, acidentes durante as crises, status epilepticus e suicídios (Sillanpaa 1997).

1.1.7 Tratamento

Tratamento farmacológico

Nas últimas décadas, o desenvolvimento de novas drogas antiepilépticas (DAEs) tem sido notável, porém, aproximadamente 20% a 30% dos pacientes com epilepsia desenvolverão resistência às DAEs (Kwan and Brodie 2000). O controle das crises com a monoterapia (tratamento com apenas uma DAE) é o objetivo principal do tratamento clínico

da epilepsia atualmente e aproximadamente dois terços dos pacientes com epilepsia alcançarão este controle, e ocasionalmente, a politerapia deverá ser usada para controlar as crises epiléticas e a decisão das associações das drogas deverá ser tomada racionalmente (Kwan and Brodie 2000).

As novas drogas, como a oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato, gabapentina, tiagabine e levetiracetam, parecem ter uma melhor tolerabilidade, mas têm custo maior do que as drogas convencionais, como a fenitoína, carbamazepina e valproato (Brodie and Dichter 1996).

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é oferecido a um pequeno grupo de pacientes, embora esta modalidade terapêutica tenha uma crescente aceitação recentemente, ela ainda permanece pouco utilizada. Nas epilepsias parciais, como as do lobo temporal, a ressecção da zona epileptogênica (ZE - área da de geração das crises epiléticas) pode ser realizada para controlar as crises epiléticas refratárias a DAEs.

Os riscos da cirurgia são relativamente baixos, com mortalidade global menor que 0,5% e morbidade menor que 5%. Um grande número de estudos mostra a melhora do controle de crises epiléticas nas lesionectomias e lobectomias temporais e extra-temporais, sejam em crianças ou adultos. Spencer e colaboradores (Spencer, Berg et al. 2003) apresentaram os resultados iniciais de um estudo multicêntrico sobre cirurgia de epilepsia, onde a probabilidade de remissão das crises após cirurgia ressectiva variou entre 65% e 80% para as epilepsias lesionais e do lobo temporal mesial, e de 45% a 55% para as epilepsias extratemporais ou neocóricais. A reincidência das crises ocorreu em 22% dos pacientes que haviam apresentado remissão inicial das crises. Se os pacientes são cuidadosamente selecionados para a cirurgia, o resultado cirúrgico é bom, uma vez que a maioria dos

pacientes torna-se livre de crises, melhorando a capacidade cognitiva, qualidade de vida, ansiedade e a depressão.

1.2 Epilepsia do Lobo Temporal

A epilepsia do lobo temporal é a síndrome epiléptica crônica mais comum em adultos, sendo a forma mais comum de epilepsia focal, correspondendo a aproximadamente 70% dos casos.

A ELT foi dividida inicialmente em ELT mesial (ETM), ELT neocortical (ELTN) ELT familiar (ELTF) segundo a comissão de classificação e terminologia da ILAE (Liga Internacional para o Combate da Epilepsia) em 1989.

Em 2001, membros da comissão de classificação e terminologia da ILAE formularam uma nova proposta para a classificação das síndromes epiléticas, motivada pelos avanços da caracterização genética e do diagnóstico pela RM (Engel 2001).

Segundo a proposta de classificação da ILAE de 2001, a ELT pode ser dividida quanto a sua etiologia em ELT familiar e ELT sintomática ou provavelmente sintomática (Engel 2001). O termo criptogenético, que caracterizava pacientes com epilepsia presumidamente sintomática nos quais uma etiologia precisa ainda não havia sido determinada, foi substituído por provavelmente sintomática nesta última classificação. Ainda, a proposta de classificação da ILAE de 2001 subdivide a ELT em ELT mesial (ETM) e ELT lateral (ELTL) segundo a origem e semiologia das crises epiléticas (Engel, 2001).

Os pacientes com ELT apresentam história familiar de crises epiléticas mais frequentemente que a população geral, variando desde crises focais até epilepsias pós-traumáticas, sugerindo uma relação com predisposição genética (Hauser, Annegers et al.

1983; Engel 1992). É muito frequente ocorrer crises epilépticas na infância, sendo febril ou não, com crises focais na maioria das vezes prolongadas, lateralizadas ou não, sendo que outros antecedentes etiológicos podem provocar as epilepsias, como “status epilepticus”, traumatismos cranianos ou sofrimento perinatal (Holthausen 1994).

Pode haver um período assintomático, durante meses e anos, após as crises iniciais aparecendo geralmente no final da primeira década de vida, ocorrendo como CPC, característica da ELT (Engel, 1992).

As crises parciais estão associadas a atividades paroxísticas intercríticas registradas como ondas agudas focais e/ou ponta-onda ou descargas focais referentes ao lobo temporal (Margerison and Corsellis 1966).

A lesão básica envolve caracteristicamente as estruturas límbicas temporais mesiais, e é mais frequentemente uma esclerose do hipocampo (Leandro Arthur Diehl 1998).

Os pacientes têm auras e manifestam crises parciais complexas típicas. Podem ter déficits de memória e sintomas psiquiátricos, sendo difícil controlar as crises muitas vezes com medicamentos, porém, podem ter melhora significativa com tratamento cirúrgico.

1.2.1 Frequência

Estudos epidemiológicos revelam que cerca de 40 a 50% da população sofrem de epilepsia parcial. Destes, 50% pode ter CPC, sendo grande número originário do lobo temporal (Kuzniecky 1995)(Hauser, et al, 1996; Kuzniecky & Jackson, 1995). A epilepsia do lobo temporal (ELT) responde aproximadamente por 30% das epilepsias(Leandro Arthur Diehl 1998).

1.2.2 Etiologia

A etiologia provavelmente mais comum deste tipo de epilepsia é a Esclerose no corno de Ammon (ECH) onde há uma forte associação entre crises epiléticas prolongadas durante a infância (frequentemente febris) e o subsequente desenvolvimento de crises parciais com origem no lobo temporal (Leandro Arthur Diehl 1998). Apesar de uma relação de causa e efeito ainda não ter sido provada, há fortes indícios de que estas crises, na infância, são causadoras de ECH e que poderá mais tarde dar origem a ELT. Eventualmente, outras lesões estruturais podem causar as CPC do lobo temporal mesial, incluindo displasias corticais, neoplasias (gliomas de baixo grau ou tumor neuroectodérmico disembrionoplástico), cicatrizes gliais por trauma craniano, infarto cerebral, meningite, encefalite, ou neurocisticercose.

1.2.3 Sintomatologia da ELT

Na epilepsia do lobo temporal, a maioria das crises é do tipo parcial complexa e começam com uma “parada motora”, seguida por automatismos. Dentre os automatismos temporais mais comuns podemos citar o da vocalização, oro-alimentar e o motor. Dos sintomas psíquicos podemos citar a disfasia, sintomas afetivos, sintomas dismnésicos (*deja/jamais vu*, *dream state*). As crises epiléticas são mais acentuadas durante ou após estresse emocional, período menstrual e privação do sono (French, Williamson et al. 1993).

Em geral, a crise dura poucos minutos, ocorrendo amnésia, confusão mental pós-ictal, sonolência, cefaléia e, ocasionalmente, incontinência urinária.

As crises do lobo temporal se subdividem em dois tipos:

- Amigdaló - hipocámpicas (mesio-basal límbicas ou rincefálicas);
- Temporo laterais;

A maioria das crises do lobo temporal inicia em estruturas límbicas mesiobasais (hipocampo e amígdala). Os principais componentes destes ataques são sintomas autonômicos (borborismos, eructações, palidez ou vermelhidão no rosto, parada respiratória, dilatação pupilar medo, pânico), alterações da consciência, desconforto epigástrico ascendente, náusea e automatismos. Essas crises amigdalo-hipocampais evoluem com maior frequência para crises tônico-clônicas secundárias.

O comprometimento da consciência é frequentemente de natureza qualitativa; isto é, uma incapacidade para responder adequadamente aos estímulos externos, devido à interferência nos mecanismos responsáveis pela compreensão e responsividade. O relato de uma “aura” é muito comum, sendo a aura abdominal referida por cerca de 60% dos pacientes. Esse comprometimento da consciência é sugestivo do envolvimento de ambos os lobos temporais pela descarga epiléptica. Crises parciais podem evoluir para ataques generalizados tônico-clônicos, e isso ocorre frequentemente (Leandro Arthur Diehl 1998).

Nas crises temporais laterais iniciam com alucinações como os estados de sonho (“*dream state*”) que envolvem audição, visão e linguagem no caso do hemisfério dominante.

1.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da epilepsia é clínico. Coletar a história clínica detalhada do paciente e seus familiares é de suma importância na avaliação do paciente.

Geralmente o médico neurologista baseia-se na descrição dos fatos (comportamento antes, durante e após crise, interrogar sobre complicações na gravidez e nascimento, alterações de comportamento, entre outros).

Exames complementares

No EEG (eletroencefalograma) temos eletrodos fixados no couro cabeludo que registram e amplificam a atividade cerebral. Os eletrodos profundos são capazes de revelar anomalias das áreas anteriores e medianas do lobo temporal, do que as derivações do couro cabeludo, porém a sua natureza invasiva e o seu custo devem ser ponderados.

A TC (tomografia computadorizada) é importante quando o paciente apresentar crises parciais, sinais neurológicos ou EEG focais alterados. Importante para descartar neoplasias, malformações arteriovenosas, atrofias, calcificações, entre outros.

A RNM (ressonância nuclear magnética) tem se mostrado uma ferramenta indispensável na avaliação da epilepsia de difícil controle. Seus achados podem direcionar os procedimentos clínicos e cirúrgicos, bem como as técnicas de ressecção, auxiliando na avaliação prognóstica pós-operatória das crises. O papel da RM é localizar o substrato epileptogênico, e, definir suas naturezas dentro dos cinco maiores grupos anatômicos: neoplasias, malformações vasculares, esclerose temporal mesial, anormalidades glióticas (secundárias a trauma, infecção, inflamação ou infartos) e malformações do desenvolvimento cortical (disgenesias corticais).

O SPECT (tomografia computadorizada de emissão de fóton único) utiliza traços de ⁹⁹Tc radioativo, onde detecta mudanças no fluxo sanguíneo associados com alguns focos epileptogênicos. É de suma importância que a injeção do ⁹⁹Tc seja feita logo que detectado a crise epiléptica, onde produzirá melhor diagnóstico. Estudos indicam que o foco da ELT pode ser localizado em aproximadamente 90% dos pacientes.

O PET (tomografia de emissão de pósitrons) método de imagem que utiliza emissão de traços de pósitrons unidos a substâncias biologicamente ativa para estudar a distribuição de metabólitos dentro do cérebro, fluxo sanguíneo e densidade dos receptores em ligantes

específicos 18-fluodeoxiglucose ou FDG que é a substância química usada na epilepsia onde, é distribuído proporcionalmente em regiões cerebrais que metabolizam glucose. O resultado é um mapa tridimensional com a atividade cerebral representada através de diferentes cores. A principal aplicação clínica de 18-FDG é para auxiliar no diagnóstico de epilepsia temporal mesial, avaliando a presença de áreas de esclerose no cérebro, sobretudo na região do hipocampo (Leandro Arthur Diehl 1998).

Nas ELT o padrão característico ao PET é o hipometabolismo unilateral do lobo temporal epileptogênico, localizado mais frequentemente no córtex mesial, mas também pode ser observado no neocórtex lateral ou a totalidade do lobo temporal (Devous, Thisted et al. 1998). Também tem como objetivo a quantificação e localização precisa da mesma, bem como a evolução de todo o processo patológico.

Teste Wada (teste do amobarbital intracarotídeo): observamos déficit de memória específico para alguns pontos no lugar de origem das crises, na maioria dos pacientes com epilepsia mesial do lobo temporal, mas cerca de 40% tem memória intacta bilateralmente (Leandro Arthur Diehl 1998).

1.2.5 Tratamento

O principal objetivo do tratamento na ELT é eliminar ou reduzir a crises epiléticas, promovendo uma melhora na vida social e profissional do paciente.

No início do tratamento o paciente é tratado com medicação onde são controladas as crises. As drogas antiepiléticas mais usadas no tratamento contra as crises são a carbamazepina e a fenitoína. Em muitos casos, pode ocorrer associação medicamentosa.

Porém, nos casos onde as crises se tornam refratárias ao tratamento medicamentoso, ocorre a indicação cirúrgica. A indicação cirúrgica deve seguir critérios minuciosos como

identificação do foco epileptogênico, sendo que este deve ser unilateral, tendo a certeza de que após a ressecção, não haverá danos neurológicos importantes. Portanto, é fundamental uma criteriosa avaliação pré- cirúrgica para evidenciar a área a ser ressecada. A avaliação pré-cirúrgica consiste em uma avaliação clínica em relação às crises, é feito uma investigação eletroencefalográfica (EEG), uma monitorização por vídeo EEG, realiza imagens por Ressonância Magnética, avaliação neuropsicológica. Quando os resultados das investigações não são conclusivos, é realizada uma monitorização com eletrodos intracranianos.

O objetivo da cirurgia em pacientes com ELT é a ressecção da zona epileptogênica (ZE) com a preservação do córtex eloquente. A ZE, entretanto, é um conceito teórico que descreve a área do córtex anormal que gera a crise epiléptica, cuja completa ressecção resulta na eliminação das crises. A remoção cirúrgica do tecido doente é capaz de eliminar ou reduzir as crises de 80 a 90% nos pacientes com ELT que não respondem ao tratamento medicamentoso (Cendes, Andermann et al. 1997). Nos últimos anos tem aumentado o interesse no tratamento cirúrgico na epilepsia do lobo temporal, sendo esse, um método seguro e eficaz no tratamento da ELT refrataria ao tratamento medicamentoso. Pode ter recorrências pós-cirúrgicas, mas estas geralmente estão relacionadas com estruturas mesiais residuais.

1.3 Esclerose temporal mesial

A epilepsia do lobo temporal mesial (ETM) é a forma mais comum de epilepsia do lobo temporal na idade adulta, normalmente é associada a crises de difícil controle, e representam cerca de 60% dos casos. As crises epilépticas mais frequentes na ETM são as

parciais complexas, que geralmente se originam em estruturas temporais mesiais, como o hipocampo e a amígdala.

A ETM é reconhecidamente uma síndrome de grande importância clínica não somente por sua alta incidência, mas também, por ser frequentemente refratária ao tratamento medicamentoso.

Os termos esclerose do corno de Ammon, esclerose temporal mesial (ETM) e esclerose hipocampal (EH), são usadas quase que indistintamente, mas não são sinônimos, por causa das alterações patológicas diferentes nestas entidades (Bruton 1988). A esclerose hipocampal (EH) é encontrada em cerca de 60 a 70% dos pacientes com ETM (Margerison and Corsellis 1966) (Watson, Jack et al. 1997). O termo esclerose temporal mesial (ETM) é usado alternativamente à EH, por denotar atrofia de outras estruturas mesiais como a amígdala, giro parahipocampal, córtex entorrinal, associada à esclerose do hipocampo propriamente dito. Porém, a associação entre EH e lesão em outras áreas temporais mesiais deve ser verificada pelo exame histopatológico de espécimes retirados cirurgicamente, para que o termo ETM seja mais apropriadamente empregado.

O critério mínimo para o diagnóstico de EH está no relatório da Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE, do inglês *International League against Epilepsy*) (Wieser 2004) e relata perda neuronal seletiva e gliose de intensidade variável nos diversos subcampos hipocampais, sendo mais intensa em CA1, CA3 e endofolho, com relativa preservação de CA2, subículo e camada de células granulares, além de dispersão da camada de células granulares e reorganização sináptica das fibras musgosas (Thom 2004). Já a região CA2 tem se mostrado mais resistente a esse tipo de insulto (Babb 1987; Blumcke, Beck et al. 1999).

Adicionalmente, a presença de reorganização axonal foi observada na EH. Esta é caracterizada por brotamentos de colaterais axônicas das células granulares, as fibras

musgosas (FMs), na região molecular interna (MI) do giro denteado. Os terminais sinápticos axonais das fibras musgosas são ricos em zinco e podem ser evidenciados pelo método histoquímico de neo-Tim (Cronin and Dudek 1988).

Babb e colaboradores (Babb, Lieb et al. 1984) observaram que pacientes com ELT tinham marcas focais de hiperexcitabilidade em áreas do hipocampo onde, no caso de ELT ocorre perda seletiva de neurônios piramidais. Com isso, Babb e colaboradores mostraram ligação direta com esclerose hipocampal e hiperexcitabilidade hipocampal, sugerindo que áreas específicas do hipocampo podem causar circuitos anormais, gerando assim, ataques focais.

O mecanismo pelo qual uma crise epiléptica produziria morte celular não é bem definido. Acredita-se que mecanismos excitatórios envolvidos no processo de geração das crises epilépticas estariam ligados à liberação de substâncias excitatórias como o glutamato. Este, ao ser liberado de forma maciça na fenda sináptica levaria a hiperexcitação neuronal e consequente morte celular (Olney, deGubareff et al. 1983).

Estudos clínicos em autópsias de pacientes que acabaram morrendo após um estado de mal epiléptico encontrou a presença de lesões hemorrágicas no lobo temporal mesial. Estes estudos apontaram a necrose neuronal como consequência de distúrbios no metabolismo ou na circulação local causados pela crise. Os mesmos referiam ainda que crises epilépticas febris prolongadas estivessem relacionadas com a gênese de ETM. Embora a presença de EH na ETM esteja bem estabelecida, ainda restam dúvidas se a esclerose é a causa ou a consequência da epilepsia, ou seja, se a EH é provocada pelo desenvolvimento de um foco epiléptico ou se é resultado de crises repetidas.

Outros estudos apontam a idéia de que a ETM tanto induz crises como resulte da mesma, observando de que a remoção de somente da parte doente do hipocampo é

suficiente para reduzir a incidência ou abolir as crises. Se a ETM fosse apenas, a consequência das crises, a remoção desta área lesada não seria capaz de reduzir a frequência de crises. Com isso, o fato da atividade epileptiforme estar confinada ao hipocampo, sugere que a ETM seja a causa das crises (Leandro Arthur Diehl 1998).

O papel do evento precipitante inicial (EPI) na EH, como crise febril ou um traumatismo crânio-encefálico, também não está completamente estabelecido. É possível que na EH, a perda neuronal, verificada em espécimes cirúrgicos, resulte da combinação de uma perda aguda por ocasião de um evento inicial somada a perdas adicionais resultantes de crises repetidas.

1.3.1 Histórico

Em 1825, Bouchet e Cazauvielh descreveram pela primeira vez o aspecto macroscópico de endurecimento e redução volumétrica das estruturas mesiais do lobo temporal em pacientes epiléticos *postmortem* (Falconer and Taylor 1968).

Sommer, em 1880 (apud Jackson, 2002), descreveu achados histopatológicos e anamneses, de 90 pacientes epiléticos submetidos à necropsia. Em suas observações, os pacientes epiléticos apresentavam uma degeneração preferencial de uma lâmina de células piramidais chamadas de subcampo CA1 (mais tarde denominado “setor de Sommer”). Sommer também correlacionou pela primeira vez as crises epiléticas com as alterações no hipocampo.

Alguns autores haviam descrito, na mesma época, achados neuropatológicos semelhantes (Pfleger, Bratz, 1880, apud Jackson, 2002), porém sem o correlato clínico. Em seu trabalho inicial ele também descreveu alterações presentes em outras estruturas extrahipocampais como o complexo subicular e o néocortex temporal. Suas inferências

incluem a afirmação de que “é provável que um defeito único possa se espalhar a diferentes áreas anatômicas funcionalmente interligadas, explicando a maior parte das manifestações da síndrome epiléptica”.

Bratz, em 1899 (Margerison and Corsellis 1966), também descreveu alteração histopatológica de pacientes com epilepsia, evidenciando a relativa preservação de CA2, em casos de atrofia do hipocampo.

No final do século XIX, John Hughlings Jackson corroborou os achados de Sommer em vários artigos, descrevendo pacientes com tumores e malácias na porção anterior dos lobos temporais, com crises epiléticas de características semiológicas semelhantes àquelas descritas na ETM e, ainda observou que as crises originadas do lobo temporal medial frequentemente resultavam num “estado onírico”, envolvendo alucinações vívidas no passado do tipo semelhante à memória, algumas vezes acompanhadas por *deja vu* ou *jamais vu*. Jackson descreveu esses quadros como “estados mentais altamente elaborados”, às vezes chamados de aura intelectual, envolvendo “sonhos misturados com idéias presentes”, ou um “sentimento de estar em algum outro lugar”. Esse quadro era acompanhado de medo e desconforto abdominal, associado com perda de contato com os arredores, e automatismos envolvendo a boca e trato gastrointestinal (lamber, contrair os lábios, grunhir) (Falconer, Serafetinides et al. 1964; Taylor and Marsh 1980).

Em 1936, Stauder (Margerison and Corsellis 1966) foi o primeiro a correlacionar a EH com crises parciais complexas do lobo temporal. Nessas crises, definiu que os sintomas e tipo de auras eram típicos de epilepsia por lesão do hipocampo.

Já no século XX, nas décadas de 40-50, Wilder Penfield (Penfield 1954), conseguiu reproduzir sintomas e sinais da ETM através da estimulação elétrica cortical do neocórtex temporal lateral, o hipocampo anterior ou a amígdala em pacientes epiléticos acordados,

antes das suas ressecções cirúrgicas. Durante os experimentos, os pacientes experimentaram “ilusões experienciais”, sendo essas ilusões caracterizadas por uma alteração, às vezes sutil, da relação da pessoa com seu ambiente. Ao contrário dos pacientes psicóticos, os pacientes de Penfield permaneceram totalmente conscientes de que suas interpretações alteradas eram uma ilusão.

Na mesma época desenvolveram-se alguns conceitos importantes sobre a ETM: a) a ETM é uma doença das conexões neurais, causada por interações anormais entre estruturas do lobo temporal, não restrita a apenas uma estrutura do sistema nervoso central; b) em alguns casos pode ser originada e tratada pela remoção de estruturas extrahipocampais (Spencer 2002)

Falconer e colaboradores (Falconer, Serafetinides et al. 1964) observaram em espécime de ressecção em bloco do lobo temporal, lesão da amígdala e gliose da substância branca associadas à EH. Propuseram então, o termo esclerose mesial temporal para descrever as lesões que acometessem esses outros sítios além do hipocampo. Dois anos depois, Margerison, Corsellis (Margerison and Corsellis 1966), identificaram além da esclerose do corno de Ammon, outro sítio de lesão localizado no endfolium que denominaram esclerose do endfolium. Introduziram, então, o termo esclerose hipocampal para incluir a clássica esclerose do corno de Ammon e esclerose do endfolium. Esse termo tem sido empregado quando as anormalidades estão restritas às áreas CA1 à CA4, ao giro denteado e ao subiculum. Margerison e Corsellis também combinaram a avaliação clínica, eletroencefalográfica e avaliação neuropatológica em 55 pacientes com epilepsia, encontrando associações estatisticamente positivas entre os pacientes (Margerison and Corsellis 1966). A terminologia inicialmente dada a esta patologia foi esclerose do corno de Ammon pelo comprometimento seletivo do hipocampo (CA1 à CA4).

O termo esclerose temporal mesial foi novamente utilizado em 1968, quando Falconer e Taylor, em série cirúrgica de pacientes com ELT, observaram que, além do hipocampo, a anormalidade era mais regional, porém em menores proporções em outras estruturas como amígdala e o uncus (Falconer and Taylor 1968).

1.3.2 Anatomia hipocampal

O hipocampo pertence ao lobo temporal do ponto de vista anatômico e ao lobo límbico funcionalmente. Este se situa à posição medial dos dois lobos temporais, postero-inferiormente à amígdala. O hipocampo aparece como um arco, medialmente côncavo, que pode parecer um “cavalo marinho”. Esse arco é formado por três segmentos: cabeça ou parte anterior, de orientação transversal; corpo ou parte mediana, a qual está sagitalmente orientada; e cauda ou parte posterior, transversalmente orientada.

A formação hipocampal pode ser dividida em três regiões: o giro denteado (ou fascia denteada), corno de Ammon (hipocampo propriamente dito) e, complexo subicular (Braak, Braak et al. 1996)

O hipocampo é formado por dois tipos principais de células: as células granulares do giro denteado e as células piramidais do corno de Ammon.

O corno de Ammon é dividido em sub-regiões: CA1, adjacente ao subiculum, CA2, CA3 que estão em contato com a cavidade ventricular e CA4, que está em contato com o giro denteado. Essas regiões são diferenciadas das variações no tamanho das células piramidais, o neurônio primário do corno de Ammon.

O hipocampo recebe aferentes neocortical, subcortical, límbico, tronco cerebral da via perfurante e córtex entorrinal para o giro denteado. As células piramidais modificadas da região CA4 (células musgosas) são ricas em receptores de glutamato, que é um

neurotransmissor excitatório, e dão origem a muitas fibras que fazem sinapse com o giro denteado criando um circuito “feedback” entre o giro denteado e regiões de CA3 e CA4.

1.3.3 Importância funcional do lobo temporal

O lobo temporal está relacionado a diversas funções importantes, como a memória autobiográfica, reconhecimento de padrões da face e visuais, tarefas de combinações mnemônicas e de aprendizado, integração linguística e processo de linguagem emocional (Dupont 2002).

Na ELT a memória declarativa está visualmente comprometida quando estruturas mesiais estão lesadas ou disfuncionais. Helmstaedter (Helmstaedter 2002) em um estudo com 1.000 pacientes com ELT refratária avaliados desde 1988 demonstrou que 70 a 80% destes pacientes apresentavam comprometimento de memória verbal ou visual. Ele afirma ainda que provavelmente os déficits de memórias episódicas sejam os mais evidentes em pacientes com ELT. Porém, não é possível definir se as funções mencionadas são executadas pelo lobo temporal propriamente dito ou se gerenciadas por uma rede neuronal mais extensa e complexa.

A atrofia hipocampal é frequentemente associada a prejuízos de memória relacionados o como fato da zona epileptogênica localizar-se na região reconhecida por ser crítica na consolidação de novas memórias (Kim, Yi et al. 2003). Portanto, lesões na região temporal mesial originam déficits de memória e, não somente a região hipocampal, mas também regiões corticais adjacentes estão envolvidas no processamento da memória.

1.3.4 Fisiopatogenia da esclerose hipocampal

Vários estudos foram realizados objetivando a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na gênese da EH. Em 1927, Spilmeyer sugeriu que a lesão hipocampal seria consequência de crises repetidas, as quais levariam à isquemia por espasmo arterial levando a lesão do hipocampo. Earle e colaboradores já haviam sugerido em 1953 o papel de um evento agressor cerebral precoce, antecedendo a época de instalação das crises epilêpticas usuais, como um dos fatores responsáveis pelo desencadeamento da EH. Os autores avaliaram crianças que haviam falecido de anóxia neonatal, observando nas mesmas a presença de edema e herniação uncal. A partir destes achados, os autores propuseram a chamada teoria vascular que discutia o papel da hipóxia no desenvolvimento da EH. Nesta teoria, eventos agressores cerebrais produziram edema cerebral que conduziria a herniação do uncus. A herniação uncal comprimiria a artéria septal do hipocampo levando ao seu espasmo e consequente déficit perfusional hipocampal que resultaria em morte neuronal. No entanto, a suscetibilidade variada dos diversos setores hipocampais na EH e a baixa prevalência de EH associada à anoxia neonatal (somente 10% dos casos) eram evidências contrárias às idéias defendidas por Earle e colaboradores (Earle, Baldwin et al. 1953).

Meyer e colaboradores (Meyer, Falconer et al. 1954) já especulavam que a EH estaria associada a uma história prévia de injúrias precipitantes iniciais. Já Falconer e colaboradores (Falconer, Serafetinides et al. 1964) propuseram que EH apresentaria mais de um fator etiológico, assim, além de sofrimento ao nascimento, infecções e traumatismos de crânio na infância também contribuiriam como agentes causais.

O evento precipitante inicial mais comumente associado à ETM é a crise febril, sendo um dos principais fatores de risco para a ETM, relatado em várias séries (Cendes, Andermann et al. 1993; French, Williamson et al. 1993). Mas, apesar da associação

epidemiológica bem definida entre crise febril e posterior ocorrência de ETM, não existe consenso em relação à participação dessas crises na fisiopatologia da ETM. Pacientes com ETM e antecedente de crise febril apresentaram lesões mais evidentes nas estruturas mesiais dos lobos temporais, quando comparados a pacientes sem esse antecedente, isso porque as estruturas temporais mesiais são particularmente susceptíveis ao dano excitotóxico das crises febris, sendo que o dano levaria à perda neuronal e reorganização sináptica características da ETM. Porém, há dúvidas sobre se a crise febril é a causa inicial da lesão hipocampal ou se reflete meramente uma lesão pré-existente. Tarkka e colaboradores (Tarkka, Paakko et al. 2003) fez um estudo com 24 crianças com crise febril prolongada, por um período médio de 12,3 anos, e não constatou evidências de EH nessas crianças. Por outro lado, Cendes (Cendes 2004) em estudo de revisão na qual relatou a ocorrência de injúria hipocampal aguda que evoluiu para atrofia hipocampal, detectado por exames de imagem em pacientes com crise febril prolongada, sugeriu que a associação entre crise febril e ELT provavelmente resultaria de interações complexas entre os diversos fatores genéticos e ambientais.

Estudos anatomopatológicos em crianças que vieram a óbito em consequência de uma crise febril demonstraram lesões neuronais características da ETM. Bruton (Bruton 1993) relatou que em 55 pacientes com epilepsia do lobo temporal que tinham história de crises febris, não menos do que 50 destes pacientes apresentavam esclerose do corno de Ammon. As crises febris afetam 2 a 5% das crianças nos Estados Unidos e na Europa ocidental, sendo mais comum em meninos, e ocorrendo principalmente entre os 6 meses aos 3 anos de idade.

O estado de mal epiléptico (EME) é definido como crises epilépticas contínuas ou repetidas sem períodos de consciência durante 30 minutos ou mais (Leandro Arthur Diehl

1998). Essa situação induz a lesões cerebrais graves ou morte. Portanto, a influência do estado do mal epiléptico na patogênese da ETM tem sido estudada.

Em 1995, Mathern e colaboradores sugeriram que a EH fosse resultado de qualquer insulto cerebral precoce relevante e que o mesmo antecedia à instalação das crises epiléticas usuais. Os eventos agressores podiam ser representados por: crise epilética febril prolongada, meningite, traumatismo crânio-encefálico, dentre outros (Mathern, Babb et al. 1995; Mathern, Babb et al. 1995). Estes eventos foram denominados pelos autores de injúria precipitante inicial (IPI).

No entanto, trauma obstétrico, traumatismo de crânio, infecções no SNC e outras lesões aparecem com menor frequência nas estatísticas e podem não ocupar um lugar importante como fator predisponente ao desenvolvimento de EH.

Mais recentemente, tem se estudado a existência de predisposição genética para o desenvolvimento de ETM com EH, mas não sendo um processo único. Uma predisposição genética para crise febril poderia estar associada a crises especialmente graves em alguns pacientes capazes de produzir EH e ETM. Também tem sido descrita ETM familiar, e alguns desses pacientes apresentam crises refratárias com EH. Nesse caso, um defeito genético poderia causar ETM, a qual então levaria à EH com ou sem crise febril.

Em oposição à idéia de que uma injúria precipitante inicial seria o mecanismo preponderante na indução da EH, estudos clínicos e experimentais têm discutido o papel das crises epiléticas límbicas no desenvolvimento da EH. Mathern e colaboradores em 2002 observaram que a perda neuronal hipocampal ocorria em grande parte secundariamente a um evento agressor cerebral relevante precoce. Contudo, perda neuronal hipocampal adicional podia ser também observada como consequência de crises epiléticas límbicas repetidas com mais de 30 anos de evolução. Porém, o papel das crises epiléticas no

desencadeamento de morte neuronal somente foi observado em pacientes que apresentavam história prévia de IPI (Mathern, Babb et al. 1995; Mathern, Adelson et al. 2002). Assim, os autores concluíram que as crises epiléticas repetidas observadas na ETM são consequência e também causa da EH, uma vez que estas podem contribuir após longos anos de evolução da doença para a perda neuronal hipocampal.

1.3.5 Características clínicas da EH

Os achados clínicos característicos em pacientes com EH são: auras epigástricas ou psíquicas, seguidas por atividade comportamental diminuída ou “*staring*”, diminuição progressiva da consciência, automatismos oro - alimentares e gestuais, e fenômenos autonômicos. Mais de 90% dos pacientes com EH apresentam auras, podendo ser a primeira apresentação das crises afebris e, não raro, podem ocorrer isoladamente. Também são descritos vários tipos de distúrbios da fala durante o período ictal e no pós-ictal imediato. Observamos também, confusão mental no período pós - ictal.

1.3.6 Tratamento e prognóstico

Segundo a literatura, aproximadamente 75% dos pacientes portadores de ETM secundária à EH evoluem para intratabilidade medicamentosa (Kim, Park et al. 1999). O tratamento medicamentoso dessa síndrome consiste geralmente em medicação anti - epilética convencional, usada em epilepsias focais.

Nos casos considerados intratáveis clinicamente, o tratamento cirúrgico é uma boa opção terapêutica. A lobectomia temporal anterior associada a amígdalohipocampectomia é o procedimento cirúrgico mais utilizado na maioria dos pacientes portadores de ETM secundária a EH. A ressecção cirúrgica do foco epileptogênico conduz a um controle de crises

em 60 a 80% dos casos e a percentagem de pacientes que ficam livres de crises, um ano após a ressecção temporal varia entre 67% e 80%.

A presença de alterações sugestivas de ETM detectadas “*in vivo*” mostrou-se um fator preditivo de bom prognóstico. Pacientes com acentuada atrofia de estruturas mesiais temporais ao exame pré-operatório apresentam prognóstico significativamente melhor que aqueles com exames de imagens normais (Berkovic, McIntosh et al. 1995; Arruda, Cendes et al. 1996; Hennessy, Elwes et al. 2000).

1.4 ETM e Imagem por RM

1.4.1 IRM e ETM

A imagem por ressonância magnética (IRM) é uma das técnicas mais utilizadas para se estudar o cérebro humano, possibilitando diferentes modalidades de aquisição.

A IRM tem sido aplicada na investigação e tratamento da epilepsia há cerca de três décadas, sendo, atualmente, a técnica de neuroimagem mais utilizada para a avaliação estrutural do encéfalo porque proporciona um alto contraste entre os tecidos, aliada a uma altíssima resolução espacial, sem usar radiação ionizante. Por permitir a combinação de diferentes sequências de pulso, pode fornecer informações metabólicas e funcionais. Com a imagem por RM é possível estudar detalhes milimétricos da anatomia hipocampal e do lobo temporal, correlacionando-os com dados clínicos, quantificar o volume das estruturas, utilizando diferentes planos e corte, incluindo aqueles angulados paralelamente ou perpendiculares ao hipocampo (Cendes, Andermann et al. 1993).

A IRM tem se mostrado uma ferramenta indispensável na avaliação das epilepsias de difícil controle, demonstrando grande utilidade no diagnóstico e localização da ZE, ocupando

posição de destaque na avaliação pré-cirúrgica dos pacientes com ETM refratária, permitindo que tenham informações detalhadas sobre alterações hipocampais, auxiliando também na avaliação prognóstica pós-operatória. Assim, é considerado o método padrão ouro para a detecção da EH *in vivo*. O papel da IRM é localizar o substrato epileptogênico e definir sua natureza dentre dos cinco maiores grupos anatômicos: neoplasias, malformações vasculares, esclerose temporal mesial, anormalidades glióticas (secundária a trauma, infecção, inflamação ou infartos) e malformações do desenvolvimento cortical (também chamadas disgenesias corticais).

Já durante as primeiras aplicações do método em 1987, Kuzniecky e colaboradores (Kuzniecky, de la Sayette et al. 1987), demonstraram a capacidade de detectar alterações de sinal no lobo temporal de pacientes com ETM, utilizando naquela ocasião, equipamento de 0,5T. O potencial da RM na investigação da ETM foi então demonstrado por Jackson e colaboradores em 1990, tendo a EH sido detectada com sensibilidade de 93% e especificidade de 96% em 81 pacientes, (Heinz, Crain et al. 1990), e Berkovic e colaboradores (Jackson, Berkovic et al. 1990) com 100% de lateralização correta em um grupo de 10 pacientes. Sua superioridade sobre a tomografia computadorizada, em termos de sensibilidade e especificidade para identificação de anormalidades estruturais em pacientes com ETM está claramente estabelecida. Entre os benefícios da IRM estão, a identificação de pacientes candidatos a tratamento cirúrgico e a elucidação da base estrutural da epilepsia que era previamente vista como sendo criptogênica. Além disso, a sensibilidade da IRM na detecção de lesões estruturais em epilepsia reduziu a utilização de procedimentos diagnósticos invasivos, como a implantação de eletrodos semi-invasivos, subdurais e intracerebrais (Watson, Jack et al. 1997).

O diagnóstico da EH por imagem estrutural de RM baseia-se em anormalidades detectadas como:

- a) Aumento do sinal do hipocampo doente nas sequências T2, bem como sequências de recuperação da inversão com atenuação da água livre “FLAIR” (do inglês *fluid attenuated inversion recovery*), uma sequência ponderada em T2. Este achado ocorre na grande maioria dos pacientes operados e com comprovação histopatológica. O aumento de sinal se deve a um aumento da água livre nos tecidos, com encurtamento do tempo T2, em consequência da gliose (Cendes, Andermann et al. 1993).
- b) Redução do volume do hipocampo, com perda da visibilização da estrutura interna. Jack e colaboradores (Jack, Sharbrough et al. 1992) encontraram esta característica em 85% de seus pacientes, com correlatos anatomopatológicos, a perda neuronal ficou mais evidenciada nos setores CA1, CA3 e CA4. Artigos relatam padrões distintos de atrofia, principalmente na porção anterior do hipocampo.

Foi demonstrada redução do volume hipocampal na magnitude de 50 a 75% quando comparados com grupo controle em pacientes com ETM. Esta redução volumétrica tende a ser ipsilateral ao foco epiléptico, sendo este definido através da conjunção de dados clínicos e laboratoriais (Cendes, Andermann et al. 1993).
- c) Alteração da diferenciação entre substância branca e cinzenta no lobo temporal ipsilateral. Mitchell e colaboradores em 1999 (Mitchell, Jackson et al. 1999) avaliaram as alterações de SB ipsilateral à atrofia hipocampal

(borramento da transição branco-cinzenta, hipersinal em T2 e atrofia do pólo temporal) em pacientes com EH.

- d) Outros achados: atrofia unilateral do corpo mamilar, fórnix, ou da amígdala; aumento do corno temporal do ventrículo lateral; e afilamento da substância branca colateral no giro parahipocampal adjacente e, redução volumétrica do lado ipsilateral. Em relação à redução volumétrica, Coste e colaboradores (Coste, Ryvlin et al. 2002) relataram redução volumétrica em medidas quantitativas em 72% de seus pacientes. Cook e colaboradores (Cook 1994) observou assimetria dos lobos temporais em controles normais e em pacientes não epiléticos e, redução volumétrica das porções posteriores contralaterais ao foco epilético do lobo temporal em pacientes com ETM. Lee e colaboradores (Lee, Andermann et al. 1998) fizeram a análise morfométrica automatizada do lobo temporal em pacientes epiléticos e controles normais, encontrando redução do volume da SB e SC dos lobos temporais ipsilateralmente ao foco epilético, sendo esses achados sugerindo uma redução volumétrica do lobo temporal que, deve ser analisada junto com outras alterações de ETM.

1.4.2 IRM Quantitativa e ETM

O uso de imagens de ressonância magnética (IRM) como uma ferramenta quantitativa atraiu grande interesse de vários centros de pesquisa, pois esta vem provendo uma melhoria na sensibilidade e a redução da subjetividade durante a avaliação visual, tal fato, criou um impacto significativo na identificação de anormalidades em tecidos.

A quantificação em IRM permite estudar as mudanças biológicas intrínsecas às doenças e a resposta delas os potenciais tratamentos, podendo proceder a avaliação de forma mais precisa e satisfatória. Problemas como reprodutibilidade e interpretação são substancialmente reduzidos.

O processo de quantificar parâmetros no cérebro necessariamente leva mais tempo e esforço que um estudo qualitativo direto. Para tanto se faz necessário o desenvolvimento de ferramentas computacionais, capazes de extrair as informações de interesse.

As técnicas de IRM mais comuns para diagnóstico quantitativo são:

- Volumetria
- Relaxometria
- Transferência de magnetização (TM)
- Espectroscopia
- Imagem por tensor de difusão (DTI)

A espectroscopia será discutida com ênfase mais adiante, por ser o assunto principal do estudo.

Volumetria

Técnicas como a aquisição volumétrica através de finas fatias contínuas de 1mm, com posterior reformatação em três dimensões ortogonais, tem sido usadas para afirmar a habilidade da RM para a visualização da anatomia cerebral, bem como das lesões epileptogênicas *in vivo* (Bernasconi, Duchesne et al. 2004). Esses estudos quantitativos volumétricos por RM em ELT são geralmente dirigidos para os hipocampos. Isto se deve à sua importância no início e na propagação das crises de epilepsia, bem como ao alto grau de remissão dessas crises obtido com a sua ressecção. As anormalidades volumétricas são

identificadas consistentemente no hipocampo ipsilateral ao foco das crises, estando a atrofia altamente correlacionada com achados histopatológicos de EH e com um prognóstico cirúrgico favorável.

A EH é detectável na IRM geralmente quando os índices de assimetria de volume entre o hipocampos são iguais ou maiores que 20% (Duncan 1996). Porém, em muitos casos os hipocampos são igualmente atroficos (ETM bilateral), com índices de assimetria baixos, ou apresentam atrofias discretas, não detectáveis a IRM. O índice de bilateralidade variam na literatura de 9 a 40% dos casos (Jackson, Berkovic et al. 1990). Cendes e colaboradores (Cendes, Andermann et al. 1997) encontraram 28% de bilateralidade em um grupo de 100 pacientes. Arruda e colaboradores (Arruda, Cendes et al. 1996) encontraram 23% e bilateralidade em um grupo de 74 pacientes. A incidência de RM normal nas epilepsias do lobo temporal é em torno de 10% a 15% (Jackson, Berkovic et al. 1990; Arruda, Cendes et al. 1996; Cendes, Andermann et al. 1997).

Relaxometria T2

A relaxometria T2 quantitativo ou medida de taxas de relaxamento é baseada nos aspectos físicos de relaxamento de núcleos de hidrogênio, ou seja, quando estes voltam para o estado de equilíbrio após terem sido excitados pelo pulso de radiofrequência. A imagem dita qualitativa produz diferenças de brilho entre a substância branca e cinzenta que não podem ser quantificados, mas que permitem uma análise visual dita qualitativa. Para se obter um número relativo do tempo de relaxação em milisegundos é preciso a obtenção de várias imagens com tempos de eco diferentes para o cálculo da curva de relaxação que fornecerá o tempo de relaxação relativo do tecido. Com o fenômeno de RM, ocorre simultaneamente:

- Relaxação longitudinal: relaxação spin-rede ao longo do eixo Z, ou relaxação T1, que pode ser quantificada com sequências variando o tempo de repetição.
- Relaxação transversal, relaxação spin-spin no plano XY, ou relaxação T2, que pode ser quantificada com sequências variando o tempo de eco.

Geralmente os valores de T1 e T2 se correlacionam com o volume de água contida nos tecidos. Quanto maior o volume de água, mais longos são os tempos de T1 e T2.

Aplicações na epilepsia

Essa técnica pode ser utilizada para a avaliação do tecido hipocampal anormal, principalmente para casos de anormalidade de sinal discreto ou lesão bilateral, as quais poderiam não ser reconhecidas apenas em uma análise visual. A relaxometria ainda é uma técnica que apresenta várias dificuldades em sua execução. Porém, alguns trabalhos na investigação da epilepsia, foram publicados relatando boa correlação com dados neurofisiológicos, de volumetria hipocampal e de neuroimagem estrutural (Jack 1996).

Briellmann e colaboradores (Briellmann, Kalnins et al. 2002) em seu trabalho intitulado “Hippocampal pathology in refractory temporal lobe epilepsy” estudaram 44 pacientes com epilepsia do lobo temporal e concluíram que, o aumento de sinal em sequências ponderadas em T2 no hipocampo é principalmente influenciado pela gliose no giro denteado onde uma proporção alta de células da glia mostra atividade anormal. Sendo que, esta atividade poderia refletir mudanças no desenvolvimento da epileptogenicidade do hipocampo.

Já Townsend e colaboradores (Townsend, Bernasconi et al. 2004) em seu estudo buscavam avaliar quantitativamente a substância branca do lobo temporal usando a relaxometria de T2 em pacientes com epilepsia do lobo temporal farmacologicamente intratável. Neste trabalho, a maior parte dos pacientes com atrofia unilateral do hipocampo

ficou livres das crises depois da cirurgia, enquanto os pacientes com volume hipocampal normal (VHN) não tiveram resultados favoráveis e, nesses pacientes com VHN, as medidas de T2 da SB podem prover informações adicionais para a lateralização quando comparada com os valores de T2 do hipocampo.

Transferência de Magnetização (TM)

Em 1989, a imagem de transferência de magnetização (ITM) foi introduzida como uma técnica que possibilita medidas em um exame de RM que vão além técnicas convencionais de T1, T2 e densidade de prótons. Estes autores mostraram que a TM possibilita um novo contraste, com vantagens em relação às técnicas de IRM convencionais permitindo caracterizar de maneira mais específica o processo de quebra de macromoléculas do tecido, que, no encéfalo se correlaciona com desmielinização na SB e perda celular na SC (Tofts, Sisodiya et al. 1995).

A IRM convencional tem como principal fonte de contraste o comportamento magnético dos prótons de água livre nos tecidos. Este método (ITM) baseia-se no fato de existir na maioria dos tecidos biológicos, um relaxamento cruzado entre: o agregado de prótons de água livre (prótons móveis de água-“contingente livre”) e o agregado de prótons restritos (prótons ligados a macromoléculas ou água imóvel). Este agregado de prótons restritos apresenta mobilidade reduzida, com tempos de relaxação extremamente curtos, não visíveis à RM convencional.

A maioria das sequências desenvolvidas para ITM aplica um pulso de saturação com supressão de ressonância relativamente longa e de energia baixa para saturar os efeitos dos prótons restritos de maneira seletiva. Assim, sua magnetização não exercerá efeito sobre o contingente livre. A este fenômeno chamamos de transferência de magnetização.

Pode ser calculada de maneira semi-quantitativa a partir de um par de sequências idênticas exceto pela adição de um pulso de saturação gaussiano, “*off-resonance*”, na segunda sequência, direcionado para o componente macromolecular do tecido, com tempo de relaxação menor que 100ms, denominado pulso de TM. A seguir deve-se calcular um mapa de diferença de porcentagem entre as duas sequências, sem e com o pulso de TM. A idéia é eliminar a influência dos diferentes parâmetros relacionados com o equipamento e diferenças biológicas pelo uso de sequências idênticas e calcular a diferença introduzida apenas pelo pulso de TM. Qualquer tipo de sequência pode ser usado, sendo o mais eficiente as sequências gradiente-eco 3D ponderadas em densidade de prótons.

Pela maior quantidade de macromoléculas nas membranas, em especial na mielina, a técnica de TM teve enorme utilização em doenças desmielinizantes. Na epilepsia, em especial na ELT são poucos os trabalhos envolvendo ITM. Um primeiro trabalho, de Paul Tofts e colaboradores (Tofts, Sisodiya et al. 1995), realizado com poucos pacientes, concluiu que a TM tinha potencial para identificar a esclerose hipocampal. Porém, Li Li Min e colaboradores (Li, Narayanan et al. 2000) encontraram resultados opostos, também com um grupo reduzido de pacientes, desestimulando o uso da técnica no estudo do hipocampo.

Imagem por tensor de difusão (DTI)

A utilização de imagem por difusão é mais recente na investigação da ELT. Em geral, as imagens com gradientes em diferentes direções e com diferentes valores de intensidade são utilizadas para gerar mapas quantitativos de coeficientes de difusão aparente (ADC) ou de anisotropia fracionada (FA, a preferência difusional da movimentação). O ADC apresenta redução no estado pós-ictal imediato, de modo mais pronunciado na região epileptogênica e tem sido atribuído a edema citotóxico. Já o aumento dos valores de ADC e redução do FA

foram demonstrados no período interictal nos hipocampos dos pacientes com ELT, que pode refletir perda neuronal.

1.5 ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE PRÓTONS (¹H-ERM)

1.5.1 O que é Espectroscopia por ressonância magnética (ERM)

A espectroscopia por ressonância magnética (MRS, do Inglês “*magnetic resonance spectroscopy*”) é uma técnica que permite a quantificação não invasiva *in vivo* de alguns compostos químicos com importância biológica. O espectro é um gráfico no qual são representados as intensidades dos picos de diversos compostos químicos em uma escala de frequência em “parte por milhão” (ppm) versus intensidade. A área do pico corresponde à concentração molar do composto sendo possível quantificar o metabólito em questão, de uma maneira não invasiva.

Na década de 70 foram realizados os primeiros experimentos no cérebro de animais vivos, utilizando ERM. Uma década mais tarde foram descritos aplicação da ERM em vários distúrbios neurológicos em humanos (Ackerman, Grove et al. 1980). O núcleo mais estudado na ERM é o núcleo de hidrogênio [¹H], devido a sua abundância natural, sua importância química e biológica e alta receptividade magnética, dando lugar ao nome de ¹H-ERM. Porém a ERM pode ser obtida por outros átomos como: Fósforo (P), Carbono (C), Sódio (Na) e Flúor (F). Baseada no núcleo de hidrogênio, os maiores picos detectados nesta técnica são: NAA (N-acetil-aspartato); Cr total (Creatina total = creatina + fosfocreatina); Cho (colina total); ml (mioinositol) e Glx (Glutamato + Glutamina). O NAA é encontrado exclusivamente em neurônios e seus prolongamentos e sua diminuição é sinal de perda neuronal ou disfunção

metabólica, transitória ou não (Serles, Li et al. 2001). A concentração do NAA é usada como um marcador da viabilidade neuronal no momento da sua mensuração, podendo aumentar com a recuperação da função neuronal comprometida previamente. Segundo Cendes (Cendes, Andermann et al. 1997) existem observações de redução reversível do NAA em várias doenças, demonstrando que uma disfunção neuronal ou uma redução relativa do volume neuronal podem provocar redução do NAA.

A creatina é geralmente usada como padrão interno para normalizar a intensidade da ressonância do NAA e Cho, por corrigir variações artefatuais de intensidade de sinal (devido à falta de homogeneidade do campo magnético e da radiofrequência utilizada). Porém, isto deve ser feito com muita cautela segundo Costa e colaboradores (J. C. Costa 1998). Um trabalho publicado por Cendes e colaboradores mostra uma variação na Cr no lobo temporal, interpretada como consequência de gliose (Cendes, Andermann et al. 1997).

Outro metabólito de interesse é a colina (Cho) Segundo Costa e colaboradores (J. C. Costa 1998), mudanças na intensidade da Cho provavelmente resultam de uma elevação das concentrações de equilíbrio da fosfocolina e da glicerofosfocolina. Esses fosfolipídios de membrana que contêm colina e são liberados para o meio externo extracelular durante a destruição da mielina.

De modo geral a ^1H -ERM pode ser aplicada a todos os tipos de doença, com o objetivo de estudar alterações químicas avaliando a evolução da doença, acompanhando mudanças temporais ou respostas a tratamentos. As principais doenças são: Epilepsia, Esclerose Múltipla, Demências, Doenças Metabólicas, Neoplasias, AIDS e ELA (esclerose lateral amiotrófica). Porém, existem muitas variabilidades técnicas na ERM que estão relacionadas principalmente com o posicionamento do volume de interesse, a homogeneidade do campo estático associada à qualidade do *shimming*, as sequências de pulsos e os métodos de pós-

processamento utilizados. Adicionalmente às dificuldades técnicas mencionadas, existe uma variabilidade biológica intrínseca nos indivíduos normais que pode ser comparável à variabilidade dos doentes, o que dificulta a utilização do método como ferramenta diagnóstica. Todas estas variabilidades devem ser identificadas, conhecidas e otimizadas antes da utilização clínica para uma melhor interpretação de resultados.

1.5.2 Histórico

Em 1924, Wolfgang Pauli postulou que os núcleos dos átomos com número ímpar de prótons ou nêutrons se comportariam como minúsculos ímãs. Mais tarde, experiências determinariam momentos magnéticos nucleares de várias espécies.

Em 1930, Rabi e colaboradores submeteram um feixe molecular de hidrogênio (H_2) em alto vácuo a um campo magnético não-homogêneo em conjunto com uma radiação na faixa da radiofrequência (RF). Para certo valor de frequência o feixe absorvia energia e sofria pequeno desvio. Isso era constatado como uma queda da intensidade observada do feixe na região do detector. Este experimento marca, historicamente, a primeira observação do efeito da ressonância magnética.

Em 1945 e 1946, duas equipes uma de Bloch e seus colaboradores na Universidade de Stanford, e outra de Purcell e colaboradores na Universidade de Harvard procurando aprimorar a medida de momentos magnéticos nucleares observaram sinais de absorção de radiofrequência dos núcleos de 1H na água e na parafina, respectivamente pelo que os dois grupos foram agraciados com o prêmio Nobel de Física de 1952. Quando Packard e outros assistentes de Bloch substituíram a água por etanol, em 1950 e 1951, notaram que havia três sinais (um tripleto) e não somente um sinal (um singleto) ficando os pesquisadores decepcionados. Entretanto, esse aparente fracasso veio a indicar alguns dos aspectos mais

poderosos da técnica: a múltipla capacidade de identificar a estrutura, pela análise de parâmetros originados de acoplamentos mútuos de grupos de núcleos interagentes. Pouco tempo depois, em 1953, já eram produzidos os primeiros espectrômetros de RNM comercialmente disponíveis, com uma elevada resolução e grande sensibilidade.

Restrita a estudos em amostras por várias décadas, a partir da década de 70 se iniciaram os estudos *in vivo*. Os primeiros estudos em animais são da década de 80, iniciando-se na década de 90 os estudos em humanos, com o uso da espectroscopia em diversas doenças neurológicas (Gadian, Connelly et al. 1994).

1.5.3 Características e princípios físicos da ¹H-ERM

A espectroscopia por ressonância magnética (¹H-ERM) utiliza a RM para realizar uma análise química, não para formar uma imagem, mas para quantificar a concentração de metabólitos através de um gráfico (espectro), ou seja, a forma como os dados são apresentados entre ¹H-ERM e RM são diferentes (Brandão and Domingues 2002). A ¹H-ERM identifica e separa metabólitos invisíveis à ressonância magnética convencional porque possuem prótons de hidrogênio (¹H) que estão a uma concentração > 0,5mmol/l e porque ressonam em diferentes frequências ao longo do “chemical shift axis” (eixo horizontal de deslocamento químico) (Brandão and Domingues 2002)

Para entender melhor a obtenção de dados espectroscópicos de RM, é preciso saber que o fenômeno da ressonância magnética acontece quando colocamos uma amostra no interior de um campo magnético constante de intensidade B_0 . A partir deste instante, os spins nucleares desta amostra vão se alinhar preferencialmente na direção deste campo dado o movimento de precessão com uma frequência característica ω_0 , conhecida como

frequência de Larmor. Este alinhamento do conjunto de spin possibilita a criação de uma magnetização resultante na amostra.

Essa magnetização (M_0) alinhada na direção do campo magnético (eixo Z) não pode ser detectada experimentalmente, pois, é preciso perturbar o sistema e fazê-lo rotar para o plano transversal (Plano XY). Isto ocorre, aplicando um segundo campo magnético oscilante no plano transversal, com frequência igual a ω_0 , no intervalo da radiofrequência (MHz), chamado pulso de RF (radiofrequência). Dependendo do tempo de aplicação deste pulso de RF, a magnetização pode rotar completamente para o plano transversal, ou ainda se inverter em relação ao eixo Z, correspondendo aos chamados pulsos de RF de 90 e 180 graus, respectivamente (Li, Fernandes et al. 2008).

Após a magnetização ser perturbada pelo pulso de RF, este último pode ser “desligado” e a magnetização retorna ao seu estado inicial através de um processo conhecido como relaxação. Os componentes perpendiculares (formada por M_x e M_y) e o componente paralelo (M_z) do vetor de magnetização se relaxam com diferentes constantes de tempo (T_1 e T_2). Onde T_1 é a constante de tempo da relaxação de spin-rede, que determina o quão rápido se recompõe a magnetização ao longo do eixo Z. E o T_2 é a constante de tempo que caracteriza a relaxação spin-spin e determina o quão rápido se perde a magnetização no plano XY. A magnetização retorna ao seu equilíbrio após a perturbação produzida pelo pulso de RF, produzindo assim o sinal FID (do inglês *Free Induction Decay*) detectado pela bobina de RF pelo princípio de indução. Este sinal FID é posteriormente digitalizado e transformado via transformada de Fourier para obter o espectro (gráfico) (Li, Fernandes et al. 2008).

A técnica ^1H -ERM detecta sinais de RM de núcleos de ^1H presentes em outras moléculas existentes no corpo humano além da água. Porém, a concentração da água nos

tecidos, é milhares de vezes maior que a concentração destas moléculas, tornando a técnica de certa forma imprecisa e pouco sensível. Na ^1H -ERM, os núcleos experimentam diferentes valores de campo magnético devido à blindagem química resultante do meio eletrônico que os circundam. Com isso, os núcleos com diferentes grupos químicos vizinhos terão frequências de ressonância ligeiramente diferentes. Essa alteração nas frequências é a base da espectroscopia de ressonância magnética (Li, Fernandes et al. 2008). Importante citar que apesar dos dados das frequências em um espectro de RM poderiam ser expressos em Hertz (Hz), eles são apresentados na forma de deslocamento químico usando unidades relativas de ppm (partes por milhão) (Drost, Riddle et al. 2002). Isso ocorre por duas razões:

- Se, a unidade usada fosse Hz, o eixo de frequência seria proporcional ao campo magnético externo; em consequência disso a localização dos picos dependeria do campo magnético usado e não haveria uma forma padrão para comparar dados espectrais de equipamentos com diferentes intensidades de campo;
- Não existe uma substância natural para representar a frequência zero.

O eixo espectral indica o grau de blindagem, onde os sinais dos núcleos mais fracamente blindados com frequências de ressonância maiores aparecem à esquerda e os núcleos mais fortemente blindados com frequência de ressonância menores estão à direita (Li, Fernandes et al. 2008).

Importante também citar a existência de multipletos na ^1H -ERM, que são originados por um fenômeno conhecido como acoplamento spin-spin ou acoplamento J, que surge da interação entre núcleos vizinhos dentro de uma molécula.

Resumindo, nos estudos de ^1H -ERM de amostras macroscópicas, como no caso de estudos do tecido cerebral, um espectro representa a ressonância coletiva de diferentes núcleos de ^1H situados ou não em uma mesma molécula dependendo do ambiente químico

onde cada um deles se encontra. Estas ressonâncias vão a aparecer como diferentes picos característicos em um espectro.

Metabólitos cerebrais identificados pela ERM

Moléculas que desempenham uma determinada função nos organismos vivos são conhecidas como metabólitos. Os metabólitos mais estudados na espectroscopia por RM são:

- **N-Acetil-aspartato (NAA):** metabólito sintetizado na mitocôndria neuronal, ou seja, presente em neurônios e dendritos e funciona como marcador neuronal. O NAA reflete a quantidade e a função dos corpos neuronais, axônios, dendritos e sinapses dos neurônios (Davie, Hawkins et al. 1994). O aumento deste metabólito é encontrado em crianças em desenvolvimento, hiperosmolaridade e doença de CANAVAN. Já a diminuição deste ocorre em qualquer insulto encefálico (Brandão and Domingues 2002).
- **Creatina (Cr):** reservatório para fosfato de alta energia para geração de adenosina trifosfato (ATP). É o metabólito mais estável e indicador de metabolismo energético, sendo usado como referência interna. É sintetizada no fígado e rins. O aumento deste é encontrado principalmente em pós-transplante hepático, traumas e idosos. Já a diminuição ocorre em tumores, infecções, necroses, esclerose múltipla aguda, LEMP, doença hepática crônica, hipóxia, entre outros (Brandão and Domingues 2002).
- **Colina (Cho):** é um componente dos fosfoglicérides (componente maior das membranas celulares) e sua concentração nos informa primariamente sobre a quebra ou renovação da membrana celular, sendo um marcador para

desmielinização reprodução celular. Seu aumento é encontrado em tumores, traumas, encefalite, desmielinizações e infarto cerebral, revelando a multiplicação de células neoplásicas ou de células inflamatórias, como os polimorfonucleares.

- **Mio-Inositol:** importante no crescimento da célula e possivelmente um produtor de célula glial; é um marcador glial em astrócitos, além de ser um produto de degradação da mielina. Seu aumento é observado na fase aguda da placa de esclerose múltipla, no neonato, em leucodistrofias, doença de Alzheimer, doença de Pick, na síndrome de Down, hipóxia crônica, diabetes mellitus, esquizofrenia, encefalite, entre outros. Já em tumores, hiponatremia, SIADH, encefalopatia hepática, infecções e infartos são observados uma diminuição do Mio-Inositol (Brandão and Domingues 2002).
- **Glutamato/Glutamina:** utilizados no metabolismo neuronal, a glutamina é um marcador astrocitário. É a principal via de consumo da amônia e o seu aumento é observado em encefalopatia hepática, encefalopatia hipóxica, afogamento, PMD, meningiomas e SD de Reye (Brandão and Domingues 2002).
- **Lactato:** indicativo de metabolismo anaeróbico (produto final de metabolismo oxidativo deficiente indicando hipóxia ou glicólise acelerada). O aumento deste é observado em hidrocefalias, hipoventilação, hipóxia, anóxia, infarto agudo/subagudo, necroses, lesões císticas, abscessos, tumores, recém-nascidos normal e desmielinizações.

Em geral, os metabólitos não podem ser estudados em valores absolutos e sua avaliação é feita por meio de relações, em geral, o denominador é a creatina, ou menos comumente, a colina. A concentração dos metabólitos varia de acordo com a localização e idade do paciente (Brandão and Domingues 2002).

Tabela 1. Metabólitos e suas concentrações

Metabólito	Concentração (mmol/kg)
Acetato	0,4-0,8
NAA	7,9-16,6
NAAG	0,6-2,7
Creatina	5,1-10,6
Cholina	0,9-2,5
Glutamato	6,0-12,5
Glutamina	3,0-5,8
Mio-Inusitol	3,8-8,1

Problemas da ¹H-ERM

A ¹H-ERM possui uma série de problemas quando aplicada *in vivo*: baixas concentrações dos metabólitos, que são milhares de vezes menores que a água e campos magnéticos de baixa para média intensidade (1-3 Tesla) resultam numa baixa razão sinal-ruído (RSR); deslocamentos químicos deslocados do valor esperado devido à impossibilidade de controlar a temperatura da amostra; inomogeneidade de campo devido a uma série de fatores; sinais residuais da água e gorduras que modificam a linha de base. Porém, esses problemas são abrandados quando se faz vários experimentos, ou seja, vários espectros são adquiridos, sendo o espectro médio utilizado para a análise. Com isso, a resolução temporal é trocada por alta RSR. Adicionalmente, a sensibilidade experimental na ¹H-ERM é afetada também por outros fatores tais como volume da amostra, abundância natural do núcleo estudado e o nível de ruído da amostra (Li, Fernandes et al. 2008).

Aspectos técnicos da ERM

Para se obter bons resultados de ^1H -ERM, é preciso selecionar bem os parâmetros a serem usados, selecionar sequências de pulsos adequadas, ter técnicas de localização práticas e precisas, ter maior homogeneidade do campo possível, otimizar a supressão do sinal da água, para depois esses espectros serem processados e analisados.

VOI (volume de interesse)

Um dos primeiros passos para obtenção do espectro é definir a localização do volume de interesse, ou VOI (do inglês *volume of interest*) onde serão coletados os dados a serem analisados no experimento. Esta localização é feita através de sequências de pulsos, e as duas mais usadas são: PRESS (*Point- Resolved Spectroscopy*) e a STEAM (*Stimulated Echo Acquisition Mode*) (Drost, Riddle et al. 2002). Essas duas sequências usam três pulsos de RF seletivos conjuntamente aplicados com gradientes de campo magnético ortogonais entre si, onde a intersecção das fatias define o VOI. Em ambas é incluído um pulso CHESS (*chemical shift selective pulse*) usado na supressão do sinal da água.

A sequência PRESS utiliza 3 pulsos de RF com amplitudes de 90° , 180° e 180° . A sequência STEAM possui três pulsos de RF de 90° . A técnica mais usada é a PRESS porque oferece o dobro da relação sinal/ruído (RSR) em comparação com a sequência STEAM (Brandão and Domingues 2002). Embora a sequência STEAM possua como vantagem a possibilidade de utilizar um tempo de eco mais curto.

Uma vez o VOI definido é a vez da aquisição. As técnicas de aquisição são divididas em dois grandes grupos: as de voxel único ou SVS (*single voxel spectroscopy*) (Figura 1) e as de imagens espectroscópicas ou CSI (*chemical shift imaging*) (Figura 2) conhecida também como multivoxel. Cada técnica tem suas vantagens e desvantagens.

Voxel único-SV (Single Voxel): Permite uma avaliação mais focalizada e rápida de uma região de interesse, sendo desaconselhável no estudo detalhado de grandes regiões. Porém, o “shimming”, a supressão de água e da gordura nessa técnica são mais eficazes (Barker PB, Gillard JH et al. 1993; Brandão and Domingues 2002).

Multi-voxel - CSI (Chemical Shift Imaging): - É uma aquisição mais demorada, mas permite o mapeamento de uma área mais extensa. Não entanto exige maior cuidado na localização, para evitar contaminação com estruturas indesejadas, e adicionalmente exige um processamento mais completo que o SV (Barker PB, Gillard JH et al. 1993).

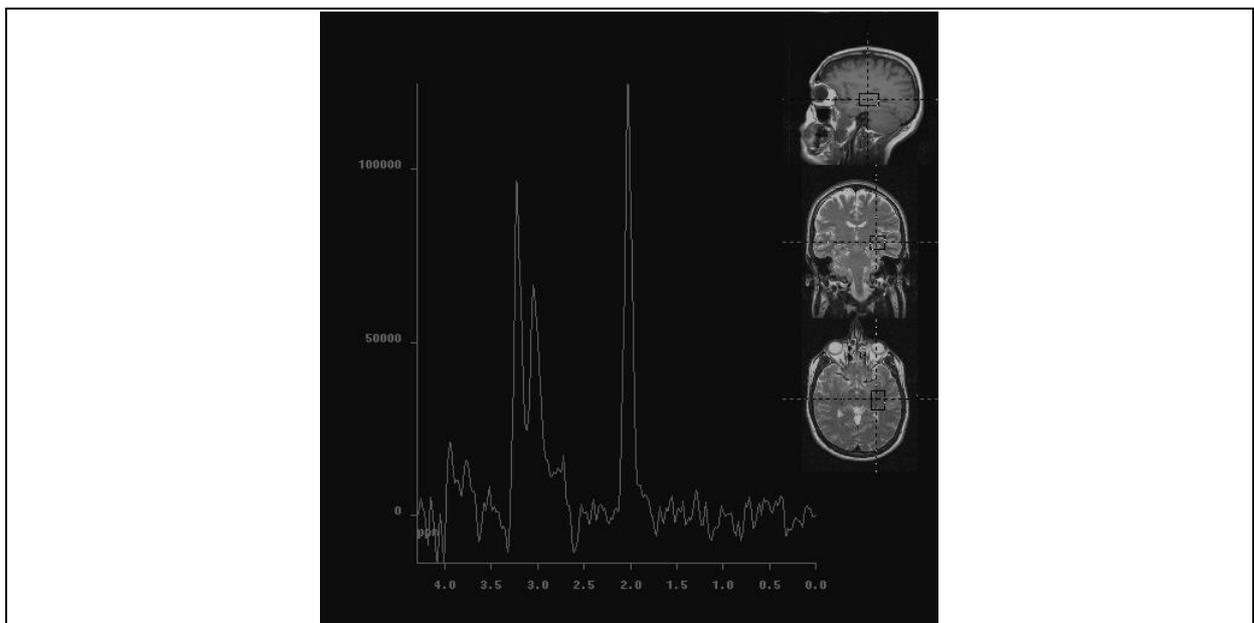


Figura 1. Exemplo de single voxel.

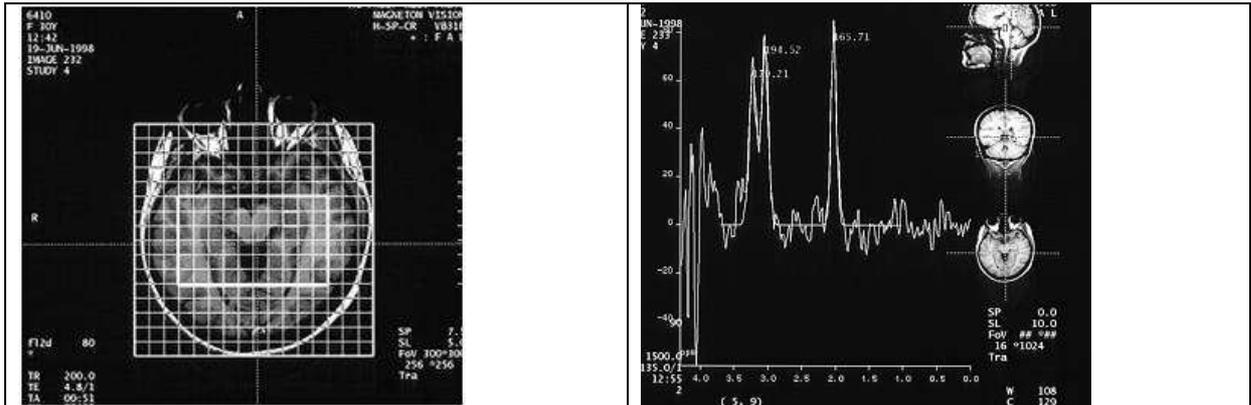


Figura 2. Exemplo de multivoxel.

Razão sinal-ruído (RSR)

Dois sinais no domínio da frequência resultam da transformada de Fourier, conhecidos como real e imaginário. Estes sinais são combinações lineares das componentes de absorção e dispersão do sinal de RM. O número de spins nucleares é a área abaixo do pico característico, representando assim a concentração do metabólito associado a este pico.

A intensidade de um pico em um espectro é um indicador da amplitude do sinal, enquanto que o ruído pode avaliar-se medindo o desvio padrão em uma região do espectro que não contenha sinal (exemplo entre -1,0 e -2,0 ppm). A magnitude do ruído é quase independente do volume do VOI, enquanto a magnitude do sinal é diretamente proporcional a este. Portanto, quanto maior o VOI, maior será o número de prótons no tecido, que melhora o sinal FID e, conseqüentemente, na amplitude dos picos dos metabólitos de interesse. Logo uma definição de RSR (relação sinal-ruído) é a razão da altura do pico dividido pelo ruído (Li, Fernandes et al. 2008).

A concentração dos metabólitos é dada pela área dos picos, e a comparação de dois espectros de ^1H -ERM será válida quando forem usados os parâmetros na aquisição e pós-processamento dos dados.

Shimming

A largura de um pico em um espectro é um indicador da homogeneidade do campo magnético na região de interesse. A homogeneidade do campo magnético é um dos aspectos mais importantes para se obter um espectro de boa resolução. Quanto maior a homogeneidade do campo, maior a RSR e menor a largura dos picos.

O *shimming* é o processo realizado para atingir a melhor homogeneidade possível do campo magnético no VOI. Este processo já vem incorporado nas sequências de espectroscopias nos aparelhos de RM de uso clínico. Com a correção da inomogeneidade do campo magnético, podemos obter espectros com picos de metabólitos bem definidos, diminuir as sobreposições de picos e melhorar a quantificação das amplitudes das ressonâncias de interesse (Li, Fernandes et al. 2008).

Correntes Parasitas

As correntes parasitas (*eddy currents*) ocorrem no processo e geração dos gradientes de campo magnético, utilizados para a localização do sinal, na aquisição dos dados espectroscópicos. As mudanças abruptas nos gradientes induzem correntes parasitas na estrutura do magneto, que por sua vez geram campos magnéticos que se somam ao campo estático (Drost, Riddle et al. 2002). Isso aumenta a inomogeneidade de campo, distorcendo os picos e dificultando a quantificação. As correntes parasitas podem ser corrigidas através de bobinas de compensação e no pós-processamento dos dados, dividindo o sinal no domínio temporal pelo sinal não suprimido da água, ou usando uma correção de fase ponto a ponto, usando o sinal não suprimido da água como referência (Drost, Riddle et al. 2002). Com isso, diminuirá a largura dos picos nos espectros e as sobreposições dos metabólitos de interesse.

Sinais indesejáveis na ^1H -ERM (água, lipídios e macromoléculas)

O sinal produzido pelos prótons dos metabólitos de interesse é muito menor do que o sinal dos prótons da água, pois sua concentração no cérebro é aproximadamente 70%, portanto, é fundamental a supressão desse sinal na ^1H -ERM, pois com o sinal da água, que é 10.000 vezes maior que os demais metabólitos, ficariam difícil a visualização e quantificação desses metabólitos no espectro de ^1H -ERM, sendo que esses metabólitos estão presentes no cérebro em baixas concentrações.

A supressão do sinal da água é feita através do pulso CHESS (*Chemical Shift Selective*), anteriormente a sequências de pulso PRESS ou STEAM. A supressão ideal do sinal da água, dependerão do *shimming*, da estabilidade e linearidade do amplificador de RF, da presença de correntes parasitárias e do número de pulsos CHESS empregados (Li, Fernandes et al. 2008).

A presença de picos de lipídios ocorre devido à contaminação dos sinais espectrais que através de pulsos seletivos não ideais, permitem a detecção destes sinais provenientes da epiderme que envolve o crânio. Em sequências que utilizam tempo ao eco (TE) curto, podem aparecer sinais de macromoléculas, que distorcem a linha de base do espectro. Estes sinais podem ser evitados aumentando o TE, ou corrigindo a linha de base no pós-processamento (Li, Fernandes et al. 2008).

Algumas interferências tais como: vasos, líquido cefalorraquiano (LCR), osso, ar, gordura, áreas de necrose, metal e calcificações são áreas que resultam num campo não homogêneo dificultando a obtenção de um espectro de boa qualidade (Barker PB, Gillard JH et al. 1993; Brandão and Domingues 2002).

Concentrações absolutas versus concentrações relativas

Existe uma grande dificuldade de se obter valores absolutos e calcular correções precisas na análise dos dados de $^1\text{H-ERM}$ *in vivo* na prática clínica. Isso ocorre porque embora a magnetização M_0 seja diretamente proporcional ao número de spins, que por sua vez é proporcional à concentração, a medida M_0 é indireta devido a vários fatores. No ambiente clínico é comum o uso de concentrações relativas, onde são calculadas razões entre metabólitos medidos numa mesma aquisição, devido a várias dificuldades para se obter um cálculo preciso e a necessidade de fazer inúmeras correções relativas (diferenças nos tempos de relaxação T1 e T2, razão giromagnética, susceptibilidade magnética, posição em relação a bobina, entre outros). Embora, as concentrações relativas forneçam menos informação que as absolutas, essa informação é de grande valia nos estudos clínicos (Li, Fernandes et al. 2008).

Quantificação de sinais na ERM

Processamento de dados na ERM

É de suma importância na $^1\text{H-ERM}$, a escolha de métodos para quantificar e processar os sinais dos metabólitos na espectroscopia *in vivo*. Existem vários métodos disponíveis para a quantificação destes sinais, seja no domínio da frequência ou domínio temporal.

Escolher a função modelo para o ajuste dos dados é determinante para obtenção de bons resultados. Idealmente, o FID pode ser expresso como uma soma de senóides que decaem exponencialmente. Aplicando a transformada de Fourier a estes sinais no domínio temporal, obtém-se o espectro de ERM consistindo da soma de linhas Lorentzianas complexas e puras. É por isso que no modelo de ajuste da forma de linha nos espectros experimentais de $^1\text{H-ERM}$, as funções modelos devem ser Lorentzianas. Devido à

inomogeneidade da amostra e aos artefatos introduzidos pelo equipamento, a forma de linha ideal dos sinais de RM se distorce. Por isso, é necessário incorporar funções modelo adicionais, como a Gaussiana, para obter uma função modelo total que represente uma melhor aproximação aos dados experimentais. Em resumo, as funções matemáticas modelo dos dados de $^1\text{H-ERM}$ têm uma forma mais simples no domínio temporal e são mais eficientes para computar, mas a interpretação visual dos sinais medidos de $^1\text{H-ERM}$ pode ser útil na hora de definir os valores iniciais para os métodos iterativos nesse domínio (Li, Fernandes et al. 2008).

O pós-processamento pode ser realizado com softwares do próprio equipamento de ressonância ou com ferramentas externas. Neste trabalho aplicamos os dois métodos de pós-processamento mais comumente usados fora dos equipamentos de ressonância, porém com características diferentes que comentamos a seguir:

- AMARES (*Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral fitting of MRS data*), método disponível no software de livre acesso jMRUI (<http://www.mrui.uab.es/>) O método AMARES, é um método iterativo de quantificação, onde o usuário entra com o conhecimento prévio relativo às ressonâncias que deseja quantificar, e o método ajusta uma função modelo aos dados, com as restrições fornecidas pelo usuário.
- LCMoel (*Linear Combination of Model in vitro spectra*), método disponível no software pago de mesmo nome (<http://s-provencher.com/pages/lcmoel.shtml>), e atualmente um dos mais utilizados na quantificação de dados de $^1\text{H-ERM}$ *in vivo*. Esse método tem como objetivo ajustar uma função modelo aos dados que consiste de uma combinação linear, não mais de ressonâncias isoladas, mas de espectros completos dos metabólitos de interesse. Esse método difere do jMRUI por ser um

método não-interativo ou black-box, totalmente independente do usuário. A ideia desse método é que cada metabólito é responsável por múltiplas ressonâncias no espectro, e funções que modelem cada metabólito como um todo, e estariam mais próximas do sinal medido do que a modelagem de ressonâncias avulsas, que não ocorrem na realidade. O LCMModel se dá no domínio da frequência; e principalmente na origem das funções base que são utilizadas para modelar o espectro. O LCMModel usa medidas de ERM *in vitro* de metabólitos isolados, sendo este o ponto forte do software, que possui uma enorme base de espectros *in vitro* dos principais metabólitos coletados em uma variedade de scanners e magnitudes de campo magnético usados no ambiente clínico, facilitando a estimativa de concentrações absolutas dos metabólitos. Além disso, é um método totalmente automático (requer somente o FID *in vivo* e o sinal da água sem suprimir), com isso evita erros provenientes da subjetividade introduzida pelo usuário, e maximiza a reprodutibilidade e comparação de resultados. Esse método permite estimar as concentrações de metabólitos presentes em baixas quantidades com alta precisão, o que é de grande utilidade para estudos fisiológicos e clínicos (Li, Fernandes et al. 2008).

1.6 ERM e ELT

Na epilepsia, os primeiros estudos com ¹H-ERM foram realizados com animais de experimentação, mostrando uma redução energética (Leonard, Younkin et al. 1985; Prichard 1996) e um aumento do lactato em estado de mal epiléptico (Petroff, Prichard et al. 1986; Prichard 1996). Posteriormente foram feitos estudos em pacientes com epilepsia do lobo

temporal que mostraram uma redução do NAA no lado lesado (Gadian, Allen et al. 1993). Também foi relatado um aumento de lactato associado a crises repetidas em pacientes com encefalopatia de Rasmussen, associado a uma redução do NAA e perda de volume por atrofia.

A ^1H -ERM tem sido muito utilizada em pacientes com epilepsia do lobo temporal com a finalidade de avaliar e determinar a localização de perdas neuronais e outros danos decorrentes da própria evolução da doença, auxiliando na lateralização do foco epileptogênico, podendo assim, ajudar a elucidar os eventos neurofisiológicos responsáveis pelas epilepsias e crises epilépticas. Os metabólitos mais importantes na ELT são: NAA (N-acetil aspartato), creatina e a colina. Estudos feitos em ELT têm demonstrado a variação da concentração do NAA nos lobos temporais, desde uma redução bilateral até um aumento após intervenção cirúrgica bem sucedida. Sendo assim, as quantificações do NAA são de grande importância na interpretação dos mecanismos envolvidos na ELT. Contudo, na maioria dos estudos publicados até o momento, a avaliação da concentração desses metabólitos é relativa, pela grande dificuldade metodológica de se conseguir quantificação absoluta. Dessa forma, nos estudos de ELT (Cendes, Andermann et al. 1997; Mueller, Laxer et al. 2004) os resultados são expressos como razão entre os picos, tendo como denominadora a creatina. A maioria dos estudos com ^1H -ERM na ELT, mostraram uma redução do NAA (Gadian, Allen et al. 1993) e de fosfatos de alta energia no lado lesado (Hugg, Laxer et al. 1992) elementos que podem ser úteis na localização de lesões epileptogênicas. Uma importante observação de Hugg e colaboradores é que a diminuição do NAA pode ser reversível tanto no lobo temporal ipsilateral quanto no contralateral depois de uma cirurgia bem sucedida (lobectomia) em pacientes controlados.

Cendes e colaboradores (Cendes, Caramanos et al. 1997) relataram 100 casos consecutivos de pacientes ELT investigados por ERM e volumetria. Noventa e nove tinham redução da relação NAA/Cre em pelo menos um dos lobos temporais e 54% apresentavam alterações bilaterais à ¹H-ERM. Os índices de lateralização das relações entre os metabólitos lateralizaram corretamente 92,5% dos pacientes, em relação à neurofisiologia. Doze de treze pacientes com volumes hipocampais normais mostraram significativa redução da relação NAA/Cre ipsilateral ao início ictal, claramente apontando uma discrepância entre dano estrutural (perda celular) e alteração metabólica.

Cendes e colaboradores em outro trabalho de 1997 intitulado “Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy”: evidence from próton MR spectroscopic image” (Cendes, Andermann et al. 1997) utilizando 14 pacientes com ELT pré e pós cirúrgico (lobectomia) sendo que 7 pacientes faziam parte do grupo controlado (livre das crises após cirurgia) e os outros 7 pacientes eram do grupo não controlado (não ficaram livres das crises após a cirurgia) e um grupo controle (voluntários sadios). Cendes usou a ¹H-ERM com a técnica multivoxel posicionada nos lobos temporais. Com esse estudo obteve os seguintes resultados: diminuição do NAA ipsi e contra lateral e um aumento da Cre no lado ipsilateral na ¹H-ERM pré-operatório. Já no pós-operatório houve um aumento NAA ipsilateral nos pacientes controlados e uma diminuição do NAA ipsi e contra lateral nos pacientes não controlados.

Em outro estudo feito por Serles e colaboradores em 2001 intitulado “Time course of postoperative recovery of N-acetil aspartate in temporal lobe epilepsy”(Serles, Li et al. 2001) onde o objetivo do estudo foi avaliar a evolução temporal do NAA/Cre em pacientes com ELT intratável após tratamento cirúrgico. O método usado foi ¹H-ERM pré e pós cirúrgico em 16 pacientes livres das crises pós cirurgia e 16 pacientes que não ficaram livres das crises

mesmo após a cirurgia. Nos resultados observou um aumento significativo do NAA/Cre em pacientes livres de crises em relação aos pacientes que não ficaram livres das crises na avaliação pós-operatória dos valores de NAA/Cre num tempo médio de seis meses.

A cirurgia é um tratamento eficaz e seguro na ELT refratária ao tratamento medicamentoso. Porém, muitas vezes a lateralização do foco epileptogênico torna-se difícil na avaliação pré- cirúrgica, pois o EEG e vídeo EEG apontam resultados bilaterais, e muitas vezes não detectadas na IRM.

2. OBJETIVO

O objetivo geral deste trabalho foi avaliar a efetividade da técnica de espectroscopia de ressonância magnética de prótons na lateralização do hipocampo alterado em pacientes com esclerose temporal mesial (ETM). Dois objetivos específicos foram definidos:

- Estudar a influência de diferentes parâmetros de localização, aquisição e pós-processamento no método de lateralização.
- Otimizar as condições experimentais visando elevar a sensibilidade e especificidade desta técnica.

3. METODOLOGIA

3.1 Grupos de estudo

3.1.1 Pacientes

Foram avaliados 74 pacientes com ETM refratários ao tratamento medicamentoso, com monitorização VEEG compatível e sem bilateralidade, cuja imagem discriminou claramente entre o lado normal e o lado patológico, avaliados no Centro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

O grupo de pacientes foi constituído por 33 mulheres e 41 homens (idade: 39,49 ± 10,51). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (Processo HCRP Nº 11282/2005). O termo de consentimento foi apresentado e assinado por todos os pacientes.

Todos os pacientes eram adultos, acima de 18 anos e colaborativos. Esses pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico posteriormente por serem refratários ao tratamento farmacológico. O protocolo para avaliação pré-cirúrgica inclui, além do monitoramento por VEEG/EEG e imagem por ressonância magnética de alta resolução, exame neurológico completo, exame neuropsicológico, avaliação social e psiquiátrica. Os pacientes também realizam a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) ictal. Em caso de suspeita de bilateralidade, os pacientes foram submetidos à monitorização invasiva ou semi-invasiva com eletrodos de forame oval e colocação de estrias subdurais para registro justa-cortical.

Todos os casos foram discutidos em uma reunião multidisciplinar, composta por pelo menos um neurofisiologista especializado em cirurgia de epilepsia, neurorradiologista,

neurocirurgião, psiquiatra, neuropsicólogo e assistente social, e que após um consenso indicaram a cirurgia como tratamento de escolha para este grupo de doentes.

Todos os pacientes eram considerados intratáveis do ponto de vista medicamentoso, e já haviam recebido pelo menos duas monoterapias com drogas antiepilépticas (carbamazepina, fenobarbital, ácido valpróico, fenitoína) até níveis sub-tóxicos.

Foram excluídos pacientes com anormalidades neurológicas focais no exame físico, com paroxismos epileptiformes generalizados ou extratemporais no EEG ou com marcada diminuição da capacidade cognitiva no teste neuropsicológico. Também foram excluídos os pacientes com EMT bilateral, tumores, doenças vasculares.

Tabela 2.: Grupos de comparação para as diferentes condições experimentais

Grupos	01	02	03	04	05	06	07
Paciente/Controle	19/16	14/19	15/14	8/11	16/16	16/16	11/10
Dimensões do ROI(mm)	30x20x20	30x20x20	30x20x20	30x20x20	40x15x10	40x15x10	MV
Intensidade de campo (T)	1.5	1.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Sequência de localização	STEAM	PRESS	PRESS	PRESS	PRESS	PRESS	PRESS
TR/TE (ms)	1500/20	1500/270	1500/32	1500/32	1500/32	1500/32	1000/55
Idade Média	38/36	39/32	37/29	39/31	39/33	39/33	41/40
Software de processamento	jMRUI	jMRUI	Achieva	LCModel	Achieva	LCModel	LCModel

Os pacientes com esclerose temporal mesial foram divididos em grupos de comparação de acordo com o protocolo estudado. O primeiro e segundo grupo foi estudado no aparelho de ressonância magnética de 1.5 Tesla, modelo Magnetom Vision (Siemens, Erlangen, Alemanha), instalado no Centro de Imagens do HCRP em agosto de 1996 e desativado em março de 2009. Os outros grupos foram estudados no aparelho de ressonância magnética de 3.0 Tesla, modelo Achieva Extra Series (Philips, Best, Holanda),

instalado no Centro de Imagens do HCRP em setembro de 2008, sendo este adquirido com verba do projeto CInAPCe-FAPESP.

Os grupos foram estudados com variações de parâmetros significativos no protocolo de RM sendo que: dos dois grupos estudados no aparelho de 1.5T, um foi estudado com tempo de eco curto e sequência de localização STEAM (grupo 01), outro com tempo de eco longo e a sequência de localização PRESS (grupo 02). Um com volume de interesse incluindo o hipocampo e giro para-hipocampal adjacente, outro com volume de interesse restrito ao hipocampo, sendo a técnica de volume único utilizada em 6 dos 7 grupos e um grupo com a técnica multi-voxel. Cada grupo de pacientes foi comparado com um grupo de voluntários saudáveis, pareados por idade, estudado com os mesmos parâmetros. Em adição, foram comparados pacotes de software para pós-processamento, avaliando a influência destes na quantificação dos principais metabólitos. Os dois grupos do aparelho de 1.5T foram pós-processados com o pacote jMRUI, e os grupos do aparelho de 3T foram processados com o pacote que acompanha o equipamento Achieva e também pelo software LCModel.

3.1.2 Controles

Para este estudo, constituiu-se um grupo controle de 74 voluntários saudáveis (35 homens e 39 mulheres), com média de idade de 33,89 (\pm 11,67), sem queixas neurológicas e sem história pregressa ou familiar de epilepsia, doenças neurológicas ou psiquiátricas. O termo de consentimento foi apresentado e assinado por todos os controles.

3.2 Espectroscopia por Ressonância Magnética

Protocolo de aquisição

A primeira parte do estudo foi realizada em um aparelho de ressonância magnética de 1.5 Tesla (Magnetom Vision, Siemens AG, Erlangen, Germany), com bobinas de gradiente de 25 mT, de polarização circular, instalado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Para obter uma boa delimitação do hipocampo em todos os estudos foram realizados imagens localizadoras pesadas em T1 (Turbo spin eco, TR= 450ms, TE=20ms, 15 cortes sagitais de 3mm de espessura) e em T2 (Turbo spin eco, TR= 2392ms, TE= 99ms, 12 cortes axiais e coronais de 3mm de espessura).

Foi utilizada a técnica de voxel único (*Single Voxel-SV*), que permite uma avaliação mais homogênea, sem interferência, e um resultado de quantificação mais precisa. Nessa fase do estudo, foi desconsiderada uma sequência de múltiplos volumes ou *multi-voxel* para estudar toda a região de interesse de uma única vez (antero-posterior e direita-esquerda) pelas variações de susceptibilidade nesta região temporal, que dificultam a realização de um *shimming* satisfatório.

Foram obtidos quatro volumes de interesse com as mesmas dimensões. Os voxels tinham 3cm na direção sagital e 2 cm na direção axial e coronal. Desta forma, cada voxel delimita um volume de 12cm³. Este volume pode ser considerado grande para estudos convencionais de espectroscopia, porém, foi escolhido para cobrir o hipocampo de forma regular em todos os estudos e obter um espectro com boa relação sinal- ruído. O número de medidas nesse estudo foi de 132. O volume de interesse (VOI) foi posicionado nos lobos

temporais, mais precisamente no hipocampo, excluindo osso, sendo o posicionamento semelhante em todos os pacientes e controles.

Os voxels foram posicionados da seguinte maneira:

- 1) Na porção anterior (parte da cabeça e corpo) do hipocampo direito;
- 2) Na porção anterior do hipocampo esquerdo;
- 3) Na porção posterior do hipocampo direito e;
- 4) Na porção posterior do hipocampo esquerdo.

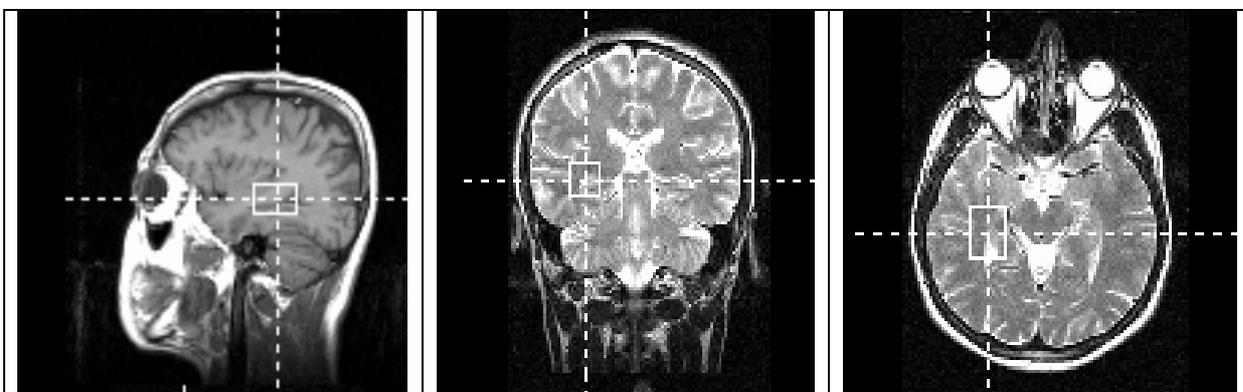


Figura 3. Posicionamento do voxel na porção anterior do hipocampo direito 1.5T/STEAM_20/jMRUI/3x2x2cm³

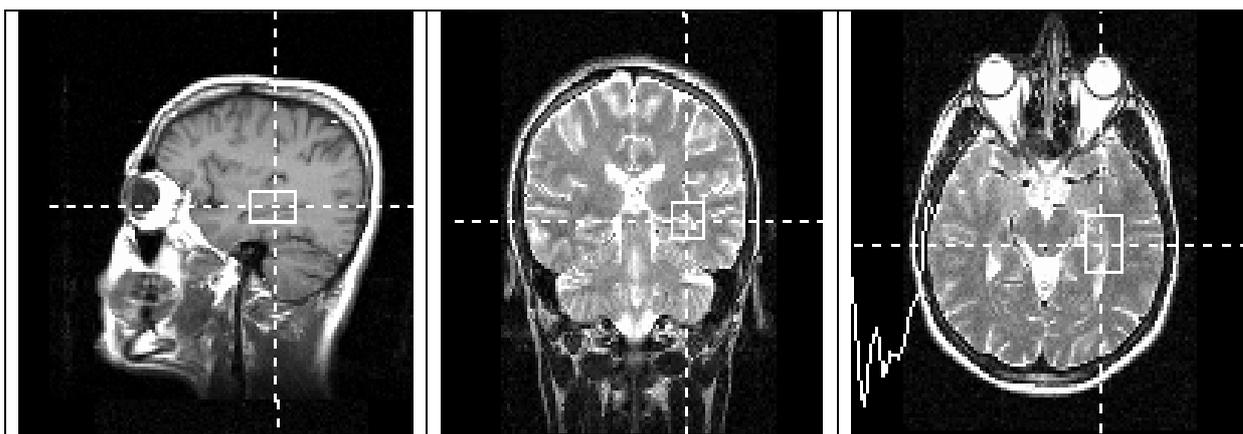


Figura 4. Posicionamento do voxel na porção anterior do hipocampo esquerdo 1.5T/STEAM_20/jMRUI/3x2x2cm³

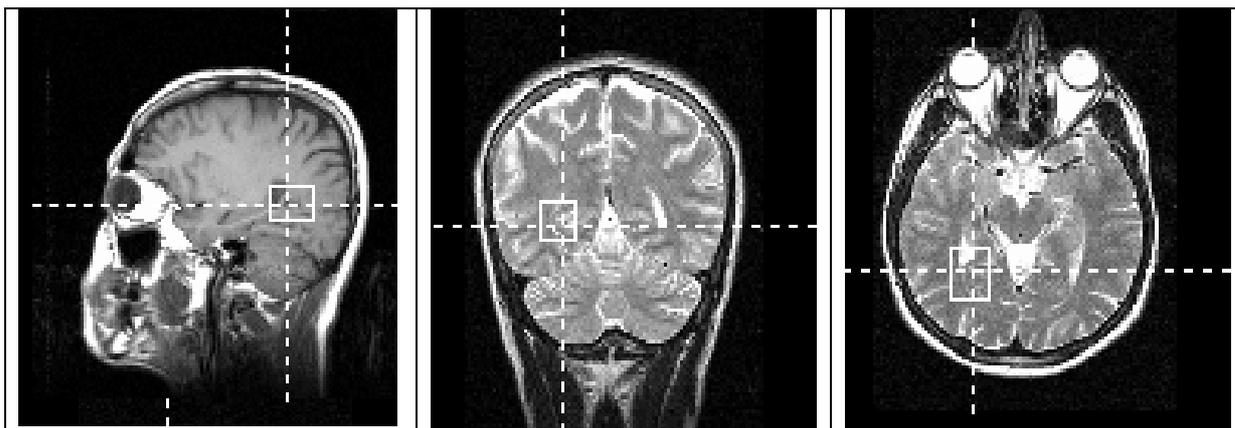


Figura 5. Posicionamento do voxel na porção posterior do hipocampo direito 1.5T/STEAM_20/jMRUI/3x2x2cm³

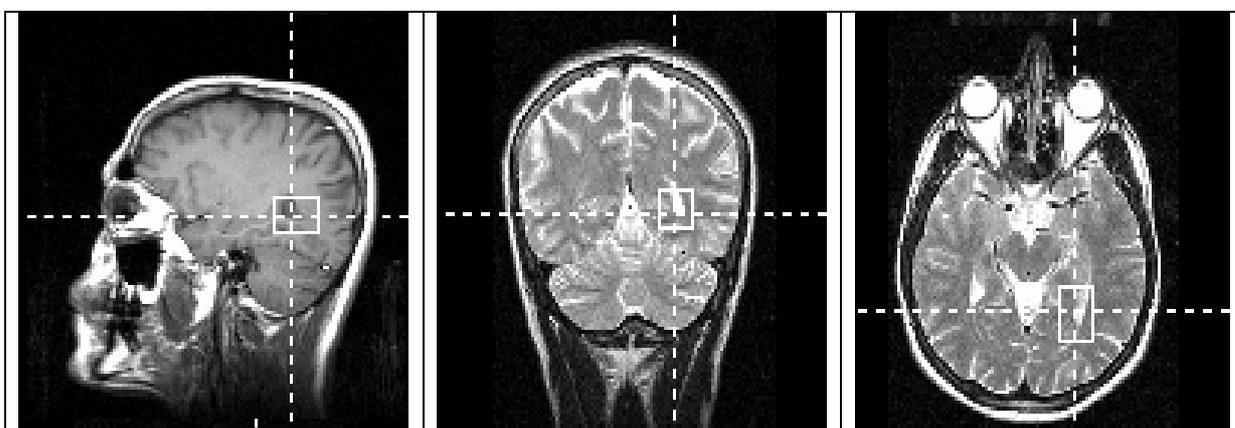


Figura 6. Posicionamento do voxel na porção posterior do hipocampo esquerdo 1.5T/STEAM_20/jMRUI/3x2x2cm³

Dividimos os lobos temporais em duas regiões anatômicas, a fim de aumentar a probabilidade de detecção de anormalidades focais.

No caso dos posicionamentos nas porções anteriores do hipocampo, não foi possível cobrir a cabeça do hipocampo pelos efeitos da variação da susceptibilidade e homogeneidade do campo magnético local. Os outros dois voxels foram posicionados para o estudo de regiões fora do foco da crise.

Nessa primeira fase do estudo, devido à limitação do equipamento usado em relação à angulação do volume de interesse e pela angulação natural do hipocampo, foi necessário inclinar a cabeça de cada paciente ou controle nos estudos, num ângulo de 15º-30º

aproximadamente. Para garantir a reprodutibilidade dos resultados em estudos posteriores, às imagens localizadoras centrais contendo cada volume de interesse foram impressas e arquivadas.

Com o propósito de detectar o sinal de glutamato, deu-se preferência a uma sequência de baixo tempo ao eco. No equipamento disponível nessa primeira fase do estudo, apenas sequências do tipo *STEAM* possuíam esta característica, as sequências tipo *PRESS*, estavam programadas a um tempo de eco a partir de 135ms. Portanto, usamos a sequência *STEAM* com um TE de 20ms. Com esse tempo de eco curto a contribuição à linha de base de ressonância de lipídios, proteínas e outros compostos de alto peso molecular foi reduzida, assim como, atenuados os efeitos das *eddy currents*. O tempo de repetição (TR) foi escolhido o mínimo possível para esta sequência *STEAM_20*, o valor foi de 1500ms. Esta escolha obrigou à consideração do tempo de relaxação longitudinal (T1) de cada metabólito no processo de quantificação pelo efeito de saturação da magnetização longitudinal. No caso do espectro da água foi considerado um TR igual a 5000ms, já que pela abundância da mesma, um espectro com ótima relação sinal-ruído pode ser adquirido com poucas medidas e, desta forma, em um tempo razoável dentro do experimento, sendo não necessário considerar o efeito T1 da água no processo de quantificação e com este TR a água atinge seu estado estacionário com poucas excitações.

O conjunto de etapas do experimento em cada estudo foi definido como um protocolo de aquisição que é descrito na tabela 3.

A duração total estimada do protocolo foi de 1 hora, na prática, foi entre 1 hora e 10 minutos.

Tabela 3. Etapas de aquisição de dados dos grupos 1 e 2 da tabela 2

Etapa	Passos	Observação	Tempo estima.
Registro	Posicionamento do paciente	Pescoço hiper-estendido.	3 min
	Registro do paciente		1 min
Espectro 1	Localizadora	Usar automaticamente a sagital e a coronal, mas corrigir axial para hipocampo.	3 min
	Localização do voxel	Porção central do hipocampo do lado direito, anotar localização.	2 min
	Calibração	<i>Frequency, MAP shimming</i> (cuidadosamente), <i>frequency</i> e <i>receiver</i> , neste último anotar o valor da voltagem de saturação.	6 min
	Aquisição com saturação de água	Protocolo <i>svs_steam20</i> , TR=1500 ms e 132 médias(grupo 01) Protocolo <i>svs_press_270</i> , TR=1500 ms e 132 médias(grupo 02)	3 m 20s
	Aquisição sem saturação de água	Protocolo anterior com 8 médias, TR=5000 ms e sem a saturação da água. Unicamente entrar no <i>receiver</i> e escrever 0 nos dois primeiros pulsos, anotar o valor do ganho do canal de recepção e depois unicamente apply .	50 seg
Espectro 1	Localização do voxel	Porção central do hipocampo do lado esquerdo, anotar localização.	1 min
	Calibração	<i>Frequency, MAP shimming</i> (cuidadosamente), <i>frequency</i> e <i>receiver</i> , neste último anotar o valor da voltagem de saturação.	2 min
	Aquisição com saturação de água	Protocolo <i>svs_steam20</i> , TR=1500 ms e 132 médias(grupo 01) Protocolo <i>svs_press_270</i> , TR=1500 ms e 132 médias(grupo 02)	3 m 20s
	Aquisição sem saturação de água	Protocolo anterior com 8 médias, TR=5000 ms e sem a saturação da água. Unicamente entrar no <i>receiver</i> e escrever 0 nos dois primeiros pulsos, anotar o valor do ganho do canal de recepção e depois unicamente apply .	50 seg
Espectro 3	Localização do voxel	Porção posterior do hipocampo do lado direito, anotar localização.	1 min
	Calibração	<i>Frequency, MAP shimming</i> (cuidadosamente), <i>frequency</i> e <i>receiver</i> , neste último anotar o valor da voltagem de saturação.	2 min
	Aquisição com saturação de água	Protocolo <i>svs_steam20</i> , TR=1500 ms e 132 médias(grupo 01) Protocolo <i>svs_press_270</i> , TR=1500 ms e 132 médias(grupo 02)	3 m 20s
	Aquisição sem saturação de água	Protocolo anterior com 8 médias, TR=5000 ms e sem a saturação da água. Unicamente entrar no <i>receiver</i> e escrever 0 nos dois primeiros pulsos, anotar o valor do ganho do canal de recepção e depois unicamente apply .	50 seg
Espectro 4	Localização do voxel	Porção posterior do hipocampo do lado esquerdo, anotar localização.	1 min
	Calibração	<i>Frequency, MAP shimming</i> (cuidadosamente), <i>frequency</i> e <i>receiver</i> , neste último anotar o valor da voltagem de saturação.	2 min
	Aquisição com saturação de água	Protocolo <i>svs_steam20</i> , TR=1500 ms e 132 médias(grupo 01) Protocolo <i>svs_press_270</i> , TR=1500 ms e 132 médias(grupo 02)	3 m 20s
	Aquisição sem saturação de água	Protocolo anterior com 8 médias, TR=5000 ms e sem a saturação da água. Unicamente entrar no <i>receiver</i> e escrever 0 nos dois primeiros pulsos, anotar o valor do ganho do canal de recepção e depois unicamente apply .	50 seg
	Exportação dos espectros.	Exportar e iniciar processamento.	

Continua

Tabela 4. Etapas de aquisição de dados dos grupos 1 e 2 da tabela 2

Etapa	Passos	Observação	Tempo estima.
MT	MT sem pulso de saturação	Protocolo mt-axial-off, orientação axial com 5 mm de espessura.	3 m 18s
	MT comm pulso de saturação	Protocolo mt-axial-on, anterior com pulso de saturação ligado.	3 m 18s
Relaxometria	Mapa de T2	Protocolo relaxo-16 echo-5slc5mm, orientação axial com 5 mm de espessura. Co-registrar com a MT e centrar no hipocampo descendo de 5 mm em 5 mm para garantir o co-registro com MT.	5 min
MPR	Imagem 3D	Protocolo MRP_sagital	8 min

O segundo grupo do estudo também foi realizado no mesmo aparelho de ressonância magnética de 1.5T, com bobina de gradiente 25mt, de polarização circular. As imagens localizadoras foram as mesmas usadas no primeiro grupo.

A técnica utilizada foi a de voxel único (*Single Voxel - SV*) e também foram obtidos quatro volumes de interesse com as mesmas dimensões (3cm na região sagital e 2cm nas direções axial e coronal), sendo o posicionamento do VOI semelhante em todos os pacientes e controles. Os voxels foram posicionados nas porções anteriores do hipocampo direito e esquerdo e nas porções posteriores do mesmo (direito e esquerdo).

Nessa parte do estudo também foi necessário inclinar a cabeça de cada paciente ou controle nos estudos, num ângulo de 15°-30° aproximadamente para um correto posicionamento. A sequência de pulso usada foi a PRESS com tempo de eco longo (270ms), usada para a supressão quase total do pico de glutamato (Glx), sendo que a área do pico do Glx influencia nos resultados do NAA. Para o tempo de repetição (TR), foi escolhido o valor de 1500ms e no espectro da água foi considerado um TR de 5000ms.

Os dados obtidos pelo aparelho de 1.5T da Siemens foram pós-processados no console Siemens e software jMRUI .

A aquisição de dados dos grupos 3 e 4 foi realizada num campo de intensidade maior. Os espectros foram obtidos num equipamento de ressonância magnética de 3.0 Tesla com bobina de gradiente HEAD SENSE de 08 canais.

As imagens localizadoras foram feitas com delimitação do hipocampo, sendo adquiridas imagens pesadas em T2-Single Shot Spin Echo com cortes sagitais (TR= 3399, TE= 114, 25 cortes e espessura de 5mm), cortes coronais (TR=2634, TE= 110, 12cortes de 5mm de espessura) e cortes no plano axial (TR= 4597, TE= 110, 20 cortes com 5mm de espessura).

A técnica utilizada foi de voxel único (*Single Voxel-SV*) e obtidos quatro volumes de interesse com as mesmas dimensões. O voxel teve o mesmo tamanho ($3 \times 2 \times 2 \text{cm}^3$) dos grupos de estudo anteriores, realizados no equipamento de 1.5T, pois o objetivo foi comparar esses grupos entre si. Desta mesma forma, nos grupos 3 e 4, o voxel delimita um volume de 12cm^3 .

O posicionamento do VOI foi semelhante em todos os pacientes e controles, seguindo o mesmo posicionamento dos grupos anteriores.

Os voxels foram posicionados da seguinte maneira:

- 1) Na porção anterior (parte da cabeça e corpo) do hipocampo direito;
- 2) Na porção anterior do hipocampo esquerdo;
- 3) Na porção posterior do hipocampo direito e;
- 4) Na porção posterior do hipocampo esquerdo.

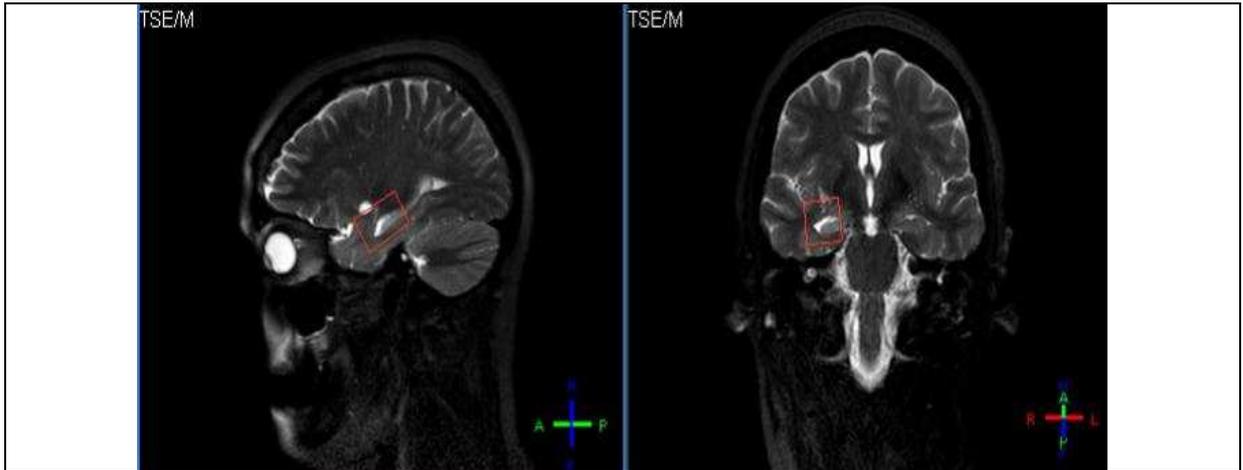


Figura 7. Posicionamento do voxel no Hipocampo anterior direito 3.0T/PRESS_32/Achieva/3x2x2cm³.

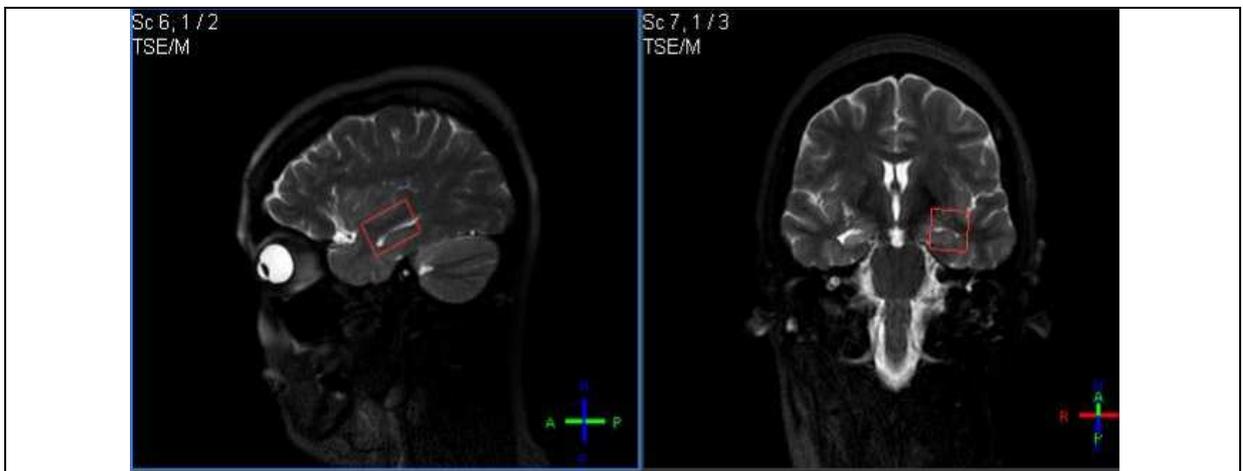


Figura 8. Posicionamento do voxel no hipocampo anterior esquerdo 3.0T/PRESS_32/Achieva/3x2x2cm³

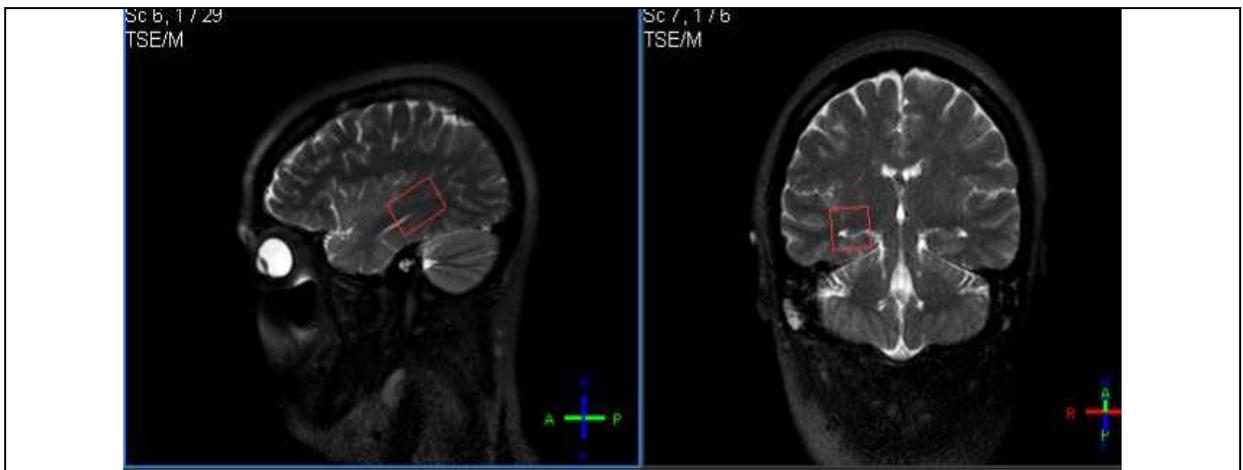


Figura 9. Posicionamento do voxel no hipocampo posterior direito 3.0T/PRESS_32/Achieva/3x2x2cm³

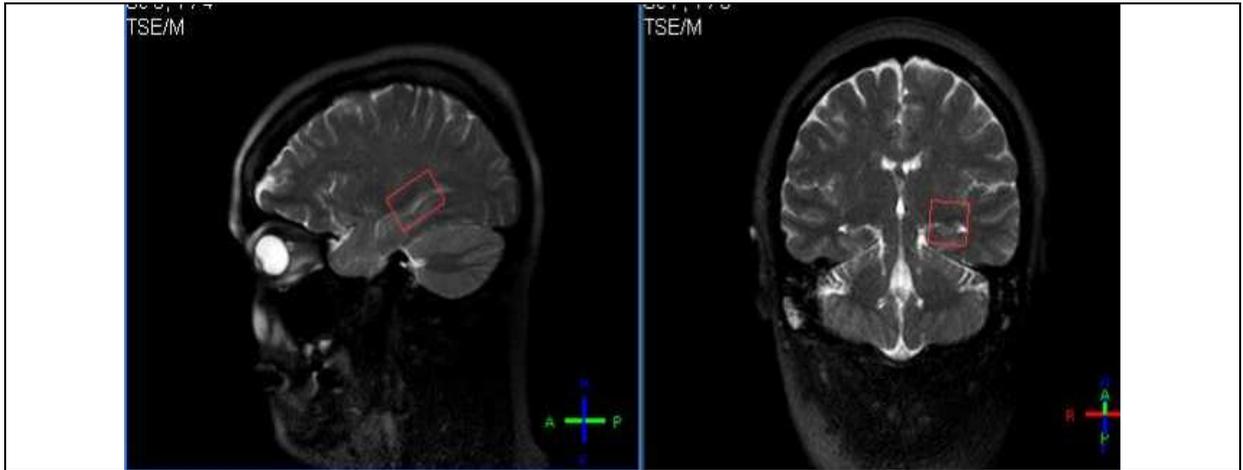


Figura 10. Posicionamento do voxel no hipocampo posterior esquerdo 3.0T/PRESS_32/Achieva/3x2x2cm³

Nessa parte do estudo, não foi necessário inclinar a cabeça do paciente e controle, num ângulo de 15° a 30°, pois o equipamento permite angulação do voxel e, com isso podemos angular o mesmo de acordo com a angulação do hipocampo.

Optamos nessa fase do estudo pela sequência de baixo eco (TE = 33ms), também com o propósito de detectar o sinal do glutamato. A sequência de pulso usada foi a *PRESS* com o tempo de repetição de 1500ms (TR=1500ms). A técnica usada para a supressão da água e homogeneização do campo magnético (*shimming*) na obtenção do espectro foi realizada de forma automática pelo próprio equipamento de RM (3.0T), não sendo mais necessário fazê-la manualmente como nos grupos anteriores realizados no aparelho de 1.5T da Siemens. Os parâmetros dos grupos três e quatro são idênticos, eles diferem apenas no modo de pós-processamento, sendo que o grupo 03 foi pós-processado no próprio equipamento de 3T (Achieva) e o grupo 04 foi pós-processado pelo método LCMModel.

Nos grupos 05 e 06 optamos por um voxel restrito ao hipocampo, para assim delimitá-lo melhor e evitar contaminações extras hipocampais, procurando encontrar uma região de maior homogeneidade, ainda que comprometa a relação sinal- ruído. A técnica utilizada foi voxel único (*Single Voxel - SV*) e foram obtidos apenas dois volumes de interesse com as

mesmas dimensões. O voxel utilizado tinha 4cm^3 na direção sagital, $1,5\text{cm}^3$ na direção coronal e $1,0\text{cm}^3$ na direção axial. Dessa forma o voxel delimita um volume de 6cm^3 .

O VOI foi posicionado precisamente no hipocampo, excluindo assim, tecidos extra-hipocampais.

Os voxels foram posicionados da seguinte maneira:

1. Hipocampo direito
2. Hipocampo esquerdo



Figura 11. Posicionamento do voxel no hipocampo direito 3.0T/PRESS_32/Achieva/4x1,5x1cm³

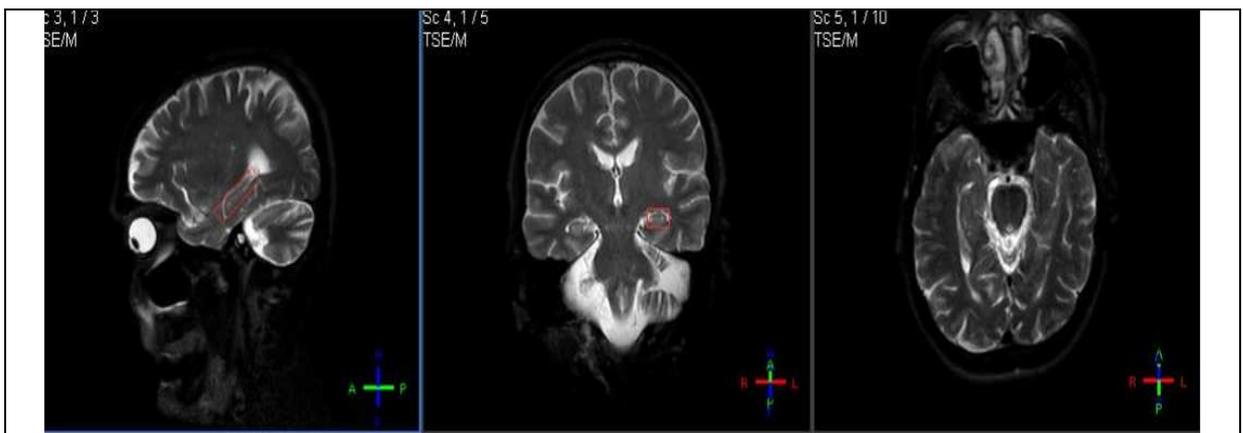


Figura 12. Posicionamento do voxel no hipocampo esquerdo 3.0T/PRESS_32/Achieva/4x1,5x1cm³

Os dados foram adquiridos no equipamento de ressonância magnética de 3T com bobina de gradiente HEAD-SENSE 8 canais. Foram realizadas imagens localizadoras idênticas às dos grupos 3 e 4.

A sequência de pulso usada foi a *PRESS*, com tempo de eco de 33ms e com tempo de repetição (TR) de 1500ms. A supressão da água e o *shimming* foram feitos automaticamente pelo equipamento. O grupo 05 foi pós-processado pelo equipamento Achieva e o grupo 06 pós-processado pelo LCModel.

O último grupo (grupo 07) foi realizado no equipamento de 3T com bobina de gradiente HEAD-SENSE 08 canais. A técnica utilizada nesse grupo foi de múltiplos volumes ou multi-voxel (MV) que permite estudar a região de interesse de uma única vez (antero-posterior e direito-esquerdo). Foram obtidos dois volumes de interesse com as mesmas dimensões (8cm³ na direção ântero-posterior e 6cm³ na direção direita-esquerda).

Com essa técnica foi possível cobrir todo o lobo temporal, e o VOI foi posicionado nos lobos temporais da seguinte maneira:

1. Lobo temporal direito
2. Lobo temporal esquerdo

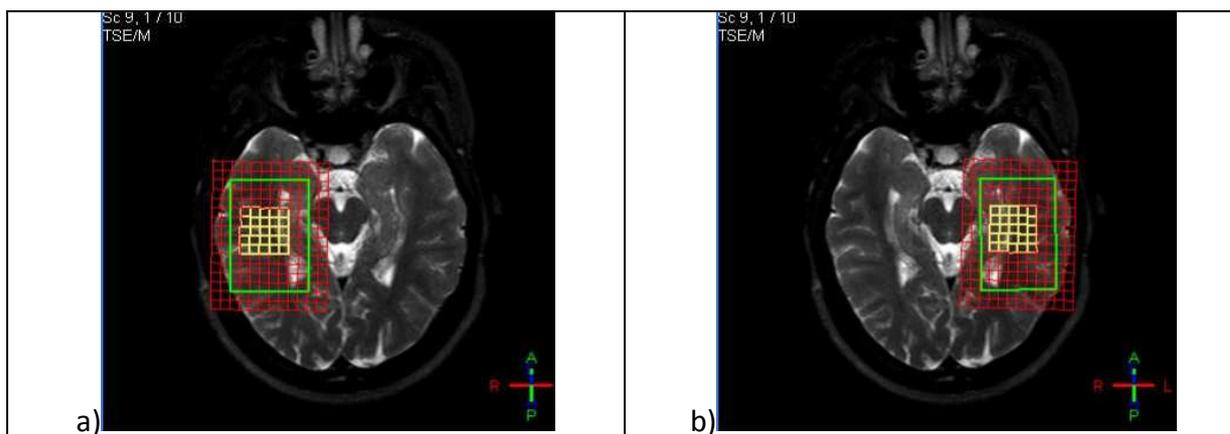


Figura 13. Posicionamento do voxel. a) lobo temporal direito. b) lobo temporal esquerdo. 3.0T/PRESS_55/LCModel/Multi-Voxel

A sequência de pulso usada foi a PRESS com o tempo de eco curto ($TE = 55\text{ms}$). O tempo de repetição (TR) foi no valor de 1000ms . A saturação da água foi feita automaticamente pelo equipamento usando o *PB-autoshim* para obter melhor homogeneidade.

Os dados coletados foram pós-processados pelo método LCModel e feita a análise espectral dos metabólitos.

A tabela a seguir demonstra todos os parâmetros usados em nossas condições experimentais:

Tabela 5. PARÂMETROS-GRUPOS

GRUPOS	01	02	03	04	05	06	07
Intensidade de campo RM	1.5T	1.5T	3.0T	3.0T	3.0T	3.0T	3.0T
Equipamento RM	Siemens	Siemens	Philips	Philips	Philips	Philips	Philips
BOBINA	HEAD CP	HEAD CP	HEAD 8 chann.				
Posicionamentos	2 esq 2 dir	2 esq 2 dir	2 esq 2 dir	2 esq 2 dir	1 esq 1 dir	1 esq 1 dir	1 esq 1 dir
Sequência de localização	STEAM	PRESS	PRESS	PRESS	PRESS	PRESS	PRESS
Técnica de aquisição	SV	SV	SV	SV	SV	SV	MV
TR (ms)	1500	1500	1500	1500	1500	1500	1000
TE (ms)	20	270	33	33	33	33	55
VOI (mm)	30-AP 20-RL 20-HF	30-AP 20-RL 20-HF	30-AP 20-RL 20-HF	30-AP 20-RL 20-HF	40-AP 15-RL 10-HF	40-AP 15-RL 10-HF	60-AP 40-RL 10-HF
NSA	132	132	128	128	128	128	8
Tempo (min:seg)	04:10	04:10	03:39	03:39	03:39	03:39	06:12
Resolução espectral (Hz)	1	1	0,78	0,78	0,78	0,78	1,76
Largura de banda (Hz)	1024	1024	3200	3200	3200	3200	1800
Tipo de pulso de supressão da água	Excitation	Excitation	Excitation	Excitation	Excitation	Excitation	CHES
Largura do pulso de saturação (Hz)	60	60	140	140	140	140	140
Shimming	Iterati-ve VOI	Iterati-ve VOI	Iterati-ve VOI	Iterati-ve VOI	Iterati-ve VOI	Iterati-ve VOI	PB-auto
TR (ms) do sinal não saturado	5000	5000	1500	1500	1500	1500	1000
Software de processamento	jMRUI	jMRUI	Achieva	LC-Model	Achieva	LC-Model	LC-Model

Neste trabalho, espectros com base alargada, picos de Cho e Cre mal definidos ou com pouca saturação da água devido aos movimentos involuntários foram excluídos (Cendes, Andermann et al. 1997). Este inconveniente afetou um maior número de espectros na região do corpo dos hipocampus, sendo muito provável pela heterogeneidade desta região, sendo mais sensível ao efeito do movimento.

A razão NAA/Cre foi utilizada para simplificar a quantificação em todos os pacientes, e assim fizemos tabelas comparativas dos valores da razão NAA/Cre dos hipocampos doentes e sadios nos pacientes, juntamente com os valores dos controles sadios.

A creatina é utilizada como referência interna por ser um metabólito estável. Porém, se houver uma diminuição da razão NAA/Cre, esta pode ser interpretada como uma perda ou dano axonal, que é útil para a compreensão da patogênese da ELT (Cendes, Andermann et al. 1997).

Na tentativa de responder à pergunta sobre qual seria a condição mais representativa de lateralização nesta doença foi estabelecido o parâmetro índice de lateralidade (IL). Este parâmetro representa um índice de assimetria nos controles normais e um índice de lateralização nos pacientes. Neste trabalho foi expresso em % e definido como:

$$\text{Índice de lateralidade}_{\text{paciente}} = \frac{(H_{\text{ipsi}} - H_{\text{contra}})}{(H_{\text{ipsi}} - H_{\text{contra}})} \times 100$$

$$\text{Índice de assimetria}_{\text{controles}} = \frac{(H_{\text{dir}} - H_{\text{esq}})}{(H_{\text{dir}} - H_{\text{esq}})} \times 100$$

Aqui H representa a razão NAA/Cre calculada a partir dos espectros processados.

Um teste T-Student não pareado foi realizado com o intuito de comparar o índice de assimetria obtido nos hipocampos dos controles normais com o índice de lateralidade obtido nos hipocampos dos pacientes em cada um dos grupos aqui definidos pelas condições experimentais.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 RESULTADOS

Grupo 01

O grupo foi composto por 19 pacientes com ETM e 16 controles.

Os gráficos apresentados a seguir representam a razão NAA/Cre comparando hipocampo doente, sadio e controle; visando evidenciar mudanças metabólicas causadas pela doença.

Neste grupo foi possível lateralizar a EH em 10 pacientes de 16 na porção anterior do hipocampo (62,5%) e em 14 pacientes de 19 (73%) a lateralização na porção posterior do hipocampo. O número menor com dados do hipocampo anterior se deu por um maior número de espectros excluídos devido a problemas técnicos ligados a região de maior inhomogeneidade. Os gráficos e tabela abaixo expõem estes resultados.

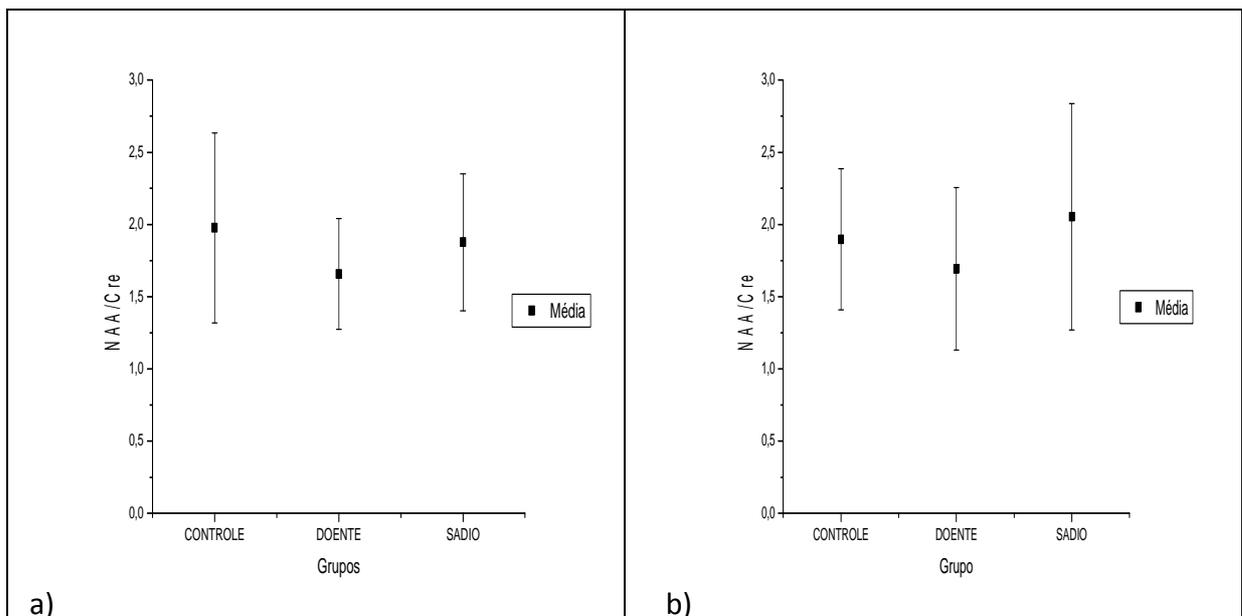


Gráfico 1. Razão NAA/CRE hipocampo anterior (a) e hipocampo posterior (b) do grupo 01 da Tabela 02. Sequência STEAM com tempo de eco curto e campo magnético de 1.5T.

Tabela 6. Razão NAA/CRE do grupo 01. Sequência STEAM com tempo de eco curto e campo magnético de 1.5T.

NAA/CRE	HIPOCAMPO ANTERIOR				HIPOCAMPO POSTERIOR			
	PACIENTES		CONTROLES		PACIENTES		CONTROLES	
	HIP DOENTE	HIP SADIO	HD	HE	HIP DOENTE	HIP SADIO	HD	HE
GRUPO 01	1,21	2,90	2,05	1,43	1,30	1,45	1,37	2,82
	1,05	1,59	1,62	1,68	1,85	1,91	1,75	1,89
	1,57	1,90	1,72	1,63	1,31	1,57	1,36	1,53
	1,46	1,83	1,31	1,57	1,80	2,27	2,54	2,28
	2,35*	1,52*	1,67	2,75	2,00*	1,79*	1,33	1,67
	2,11*	1,05*	3,75	3,75	1,85	3,34	1,89	2,34
	2,03*	1,99*	3,04		1,43	2,17	1,92	2,43
	2,03*	1,20*	1,71	2,13	1,66	1,83	2,10	2,79
	1,52	2,14	1,44	1,91	1,60*	1,43*	1,56	1,89
	1,44	1,81		2,27	1,42*	1,09*	2,30	2,36
	1,38*	1,25*	1,49	1,21	3,04	3,43	1,37	1,03
	1,43	2,37	1,51	2,45	2,07	2,10	1,62	2,42
	2,19*	2,08*	1,64		1,12	2,40	1,47	1,73
	1,57	2,21	2,26		1,33	1,54	2,38	2,64
	1,84	2,06	2,17	1,52	1,16	1,31	1,39	1,62
	1,32	2,16	1,87	1,79	3,08*	2,33*	1,49	1,46
					1,66*	1,47*		
					1,07	1,58		
					1,43	4,01		
MÉDIA	1,66	1,88	1,95	2,01	1,69	2,05	1,74	2,06
DP	0,38	0,47	0,66	0,68	0,56	0,78	0,40	0,53

HD= Hipocampo direito; HE:=Hipocampo esquerdo;* valor da razão NAA/Cre no hipocampo doente é maior que o valor da razão NAA/Cre no hipocampo sadio

Tabela 7. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 01 Tabela 02. Sequência STEAM com tempo de eco curto e campo magnético 1.5T.

GRUPO 01 IL NAA/CRE	HIPOCAMPO ANTERIOR		HIPOCAMPO POSTERIOR		ÍNDICE DE LATERALIDADE	
	IPSI	CONTRA	IPSI	CONTRA	HIP ANT	HIP POST
PACIENTE	1,21	2,90	1,30	1,45	-40,99	-5,74
			1,85	1,91		-1,73
	1,05	1,59	1,31	1,57	-20,47	-9,06
	1,57	1,90	1,80	2,27	-9,32	-11,62
	1,46	1,83	2,00	1,79	-11,14	5,58
	2,35	1,52	1,85	3,34	21,62	-28,67
	2,11	1,05	1,43	2,17	33,63	-20,64
	2,03		1,66	1,83		-5,07
	2,03	1,99	1,60	1,43	1,05	5,58
	1,52	1,20	1,42	1,09	11,78	13,15
		2,14	3,04	3,43		-6,03
	1,44	1,81	2,07	2,10	-11,33	-0,66
	1,38	1,25	1,12	2,40	4,99	-36,44
	1,43	2,37	1,33	1,54	-24,71	-7,36
		2,08	1,16	1,31		-6,11
	2,19	2,21	3,08	2,33	-0,35	13,87
	1,57		1,66	1,47		6,27
	1,84	2,06	1,07	1,58	-5,61	-19,16
	1,32	2,16	1,43	4,01	-24,08	-47,29
MÉDIA	1,66	1,88	1,69	2,05	-5,35	-5,87
DP	0,38	0,47	0,56	0,78	19,66	13,70

Tabela 8. Índice de assimetria dos controles do grupo 01 Tabela 02. Sequência STEAM com tempo de eco curto e campo magnético 1.5T.

GRUPO 01	HIPOCAMPO ANTERIOR		HIPOCAMPO POSTERIOR		ÍNDICE DE ASSIMETRIA	
	DIR	ESQ	DIR	ESQ	HIP ANT	HIP POST
CONTROLE	2,05	1,43	1,37	2,82	17,85	-34,77
	1,62	1,68	1,75	1,89	-2,01	-3,94
	1,72	1,63	1,36	1,53	2,51	-6,14
	1,31	1,57	2,54	2,28	-9,11	5,32
	1,67	2,75	1,33	1,67	-24,39	-11,33
	3,75	3,76	1,89	2,34	-0,13	-10,54
	3,04		1,92	2,43		-11,80
	1,71	2,13	2,10	2,79	-10,89	-14,03
	1,44	1,91	1,56	1,89	-14,01	-9,54
		2,27	2,30	2,36		-1,46
	1,49	1,21	1,37	1,03	10,26	14,26
	1,51	2,45	1,62	2,42	-23,69	-19,91
	1,64		1,47	1,73		-8,07
	2,26		2,38	2,64		-5,02
	2,17	1,52	1,39	1,62	17,72	-7,58
	1,87	1,79	1,49	1,46	2,21	1,04
MÉDIA	1,95	2,01	1,74	2,06	-2,8	-7,72
DP	0,66	0,68	0,40	0,53	14,19	10,82

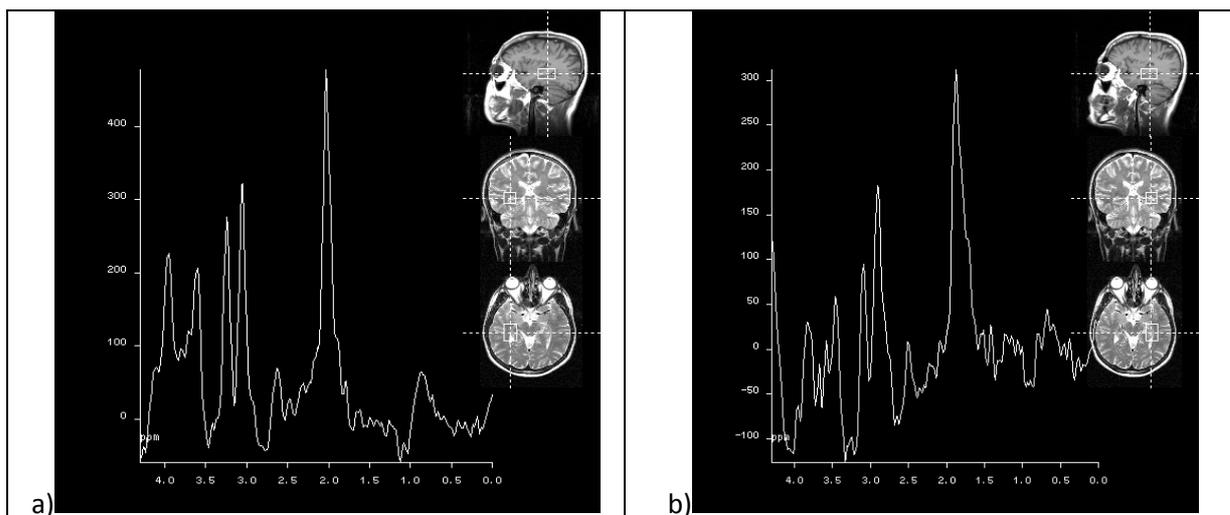


Figura 14. Posicionamento do Voxel e espectro do mesmo. 1.5T/STEAM_20/jMRUI/ 3x2x2cm³. a)Hipocampo anterior direito. b) Hipocampo anterior esquerdo.

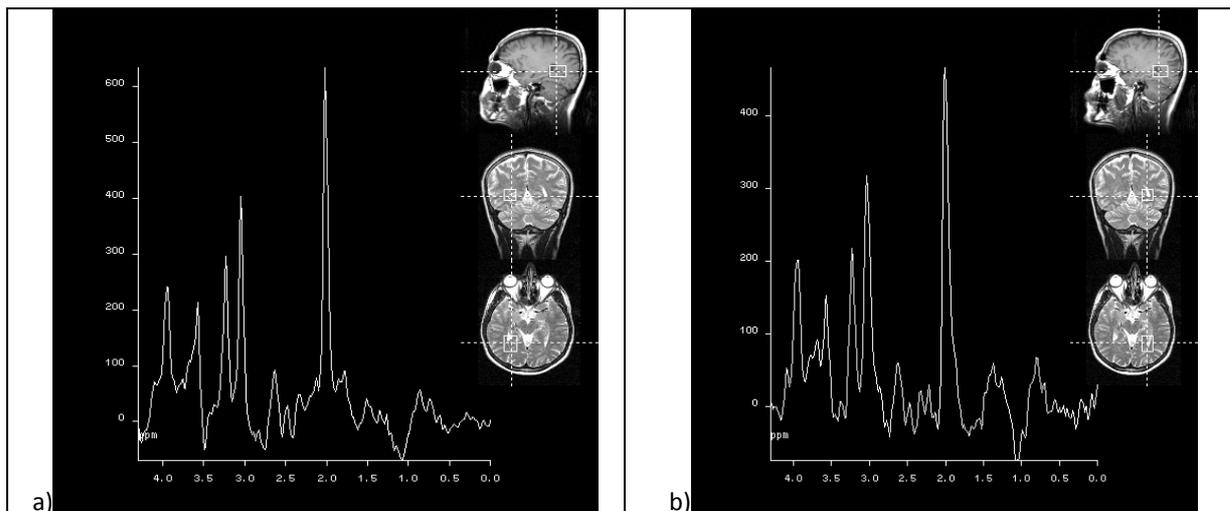


Figura 15. Posicionamento do Voxel e espectro do mesmo. 1.5T/STEAM_20/jMRUI/ 3x2x2cm³. a) Hipocampo posterior direito. b) Hipocampo posterior esquerdo.

Grupo 02

O grupo foi composto por 14 pacientes com ETM e 19 controles.

Os gráficos apresentados a seguir representam a razão NAA/Cre comparando hipocampo doente, sadio e controle; visando evidenciar mudanças metabólicas causadas pela doença.

Neste grupo foi possível lateralizar a EH em 10 pacientes de 14 na porção anterior do hipocampo (71%) e em mesmo número na porção posterior. Os gráficos e tabela abaixo expõem estes resultados.

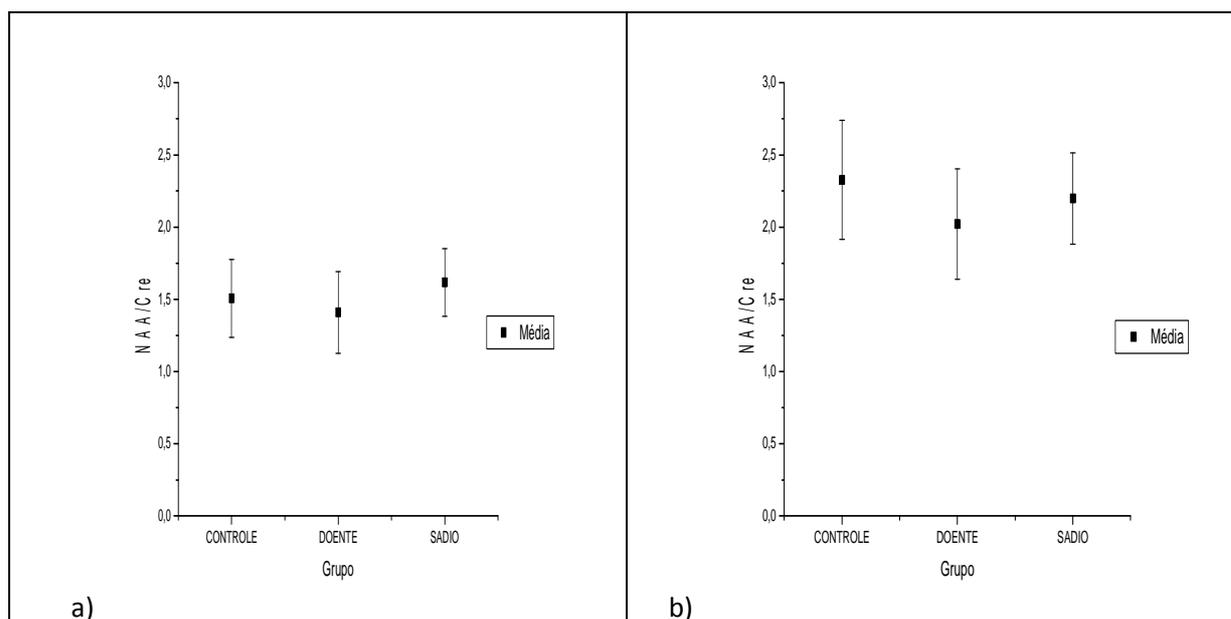


Gráfico 2. Razão NAA/CRE hipocampo anterior (a) e hipocampo posterior (b) do grupo 02 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco longo e campo magnético de 1.5T.

Tabela 9. Razão NAA/CRE do grupo 02 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco longo e campo magnético de 1.5T.

NAA/CRE	HIPOCAMPO ANTERIOR				HIPOCAMPO POSTERIOR			
GRUPO 02	PACIENTES		CONTROLES		PACIENTES		CONTROLES	
	HIP DOENTE	HIP SADIO	HD	HE	HIP DOENTE	HIP SADIO	HD	HE
	1,32	2,10	1,60	1,79	2,16*	2,13*	2,99	2,81
	1,43*	1,34*	1,25	1,32	2,07	2,20	1,97	2,32
	1,38	1,71	1,72	1,57	2,05	2,20	3,58	2,93
	2,09*	1,96*	1,48	1,58	1,04	2,23	1,67	1,98
	1,56*	1,53*	1,26	1,28	1,80	1,84	2,53	2,41
	1,42	1,84	1,41	1,68	2,31	2,41	2,34	2,33
	0,93	1,18	1,37	1,29	1,54	1,73	2,49	2,38
	1,10	1,58	1,43	1,27	2,05	2,40	2,23	2,38
	1,54	1,59	1,19	1,26	2,34	2,75	2,01	2,05
	1,75*	1,53*	2,23	2,14	2,50	2,65		
	1,39	1,55	1,71	1,58	2,27*	2,30*	1,38	1,78
	1,43	1,51	1,52	1,25	2,11*	1,91*	2,58	2,45
	1,27	1,61	1,85	1,72	2,02	2,32	1,68	2,11
	1,14	1,64	1,36	1,56		1,70	2,41	2,35
			1,32	1,69			2,05	2,52
			1,37	1,33			2,41	2,56
			1,64	2,10			2,14	2,12
			1,38	1,49			2,81	
			1,09	1,19			2,32	2,38
MÉDIA	1,41	1,62	1,48	1,53	2,02	2,20	2,31	2,34
DP	0,28	0,23	0,27	0,28	0,38	0,32	0,51	0,28

HD= Hipocampo direito; HE:=Hipocampo esquerdo; * valor da razão NAA/Cre no hipocampo doente é maior que o valor da razão NAA/Cre no hipocampo sadio

Tabela 10. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 02 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco longo e campo magnético 1.5T.

GRUPO 02	HIPOCAMPO ANTERIOR		HIPOCAMPO POSTERIOR		ÍNDICE DE LATERALIDADE	
	IPSI	CONTRA	IPSI	CONTRA	HIP ANT	HIP POST
PACIENTE	1,32	2,10	2,16	2,13	-22,78	0,54
	1,43	1,34	2,07	2,20	3,44	-2,97
	1,38	1,71	2,05	2,20	-10,87	-3,37
	2,09	1,96	1,04	2,23	3,29	-36,41
	1,56	1,53	1,80	1,84	0,94	-1,13
	1,42	1,84	2,31	2,41	-12,97	-2,05
	0,93	1,18	1,54	1,73	-11,76	-5,81
	1,10	1,58	2,05	2,40	-17,91	-7,76
	1,54	1,59	2,34	2,75	-1,51	-7,98
	1,75	1,53	2,50	2,65	6,87	-2,8
	1,39	1,55		2,30	-5,65	
	1,43	1,51	2,27	1,91	-2,64	8,56
	1,27	1,61	2,11	2,32	-11,91	-4,73
	1,14	1,64	2,02	1,70	-18,07	8,6
MÉDIA	1,41	1,62	2,02	2,20	-7,25	-11,24
DP	0,28	0,23	0,38	0,32	9,23	27,62

Tabela 11. Índice de assimetria dos controles do grupo 02 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco longo e campo magnético 1.5T.

GRUPO 02	HIPOCAMPO ANTERIOR		HIPOCAMPO POSTERIOR		ÍNDICE DE ASSIMETRIA	
	DIR	ESQ	DIR	ESQ	HIP ANT	HIP POST
CONTROLE	1,60	1,79	2,99	2,81	-5,47	3,17
	1,25	1,32	1,97	2,32	-2,61	-8,29
	1,72	1,57	3,58	2,93	4,69	9,98
	1,48	1,58	1,67	1,98	-3,07	-8,57
	1,26	1,28	2,53	2,41	-0,83	2,37
	1,41	1,68	2,34	2,33	-8,65	0,11
	1,37	1,29	2,49	2,38	2,75	2,34
	1,43	1,27	2,23	2,38	5,67	-3,08
	1,19	1,26	2,01	2,05	-3,06	-1,03
	2,23	2,14			1,85	
	1,71	1,58	1,38	1,78	3,74	-12,54
	1,52	1,25	2,58	2,45	9,72	2,47
	1,85	1,72	1,68	2,11	3,76	-11,42
	1,36	1,56	2,41	2,35	-6,77	1,30
	1,32	1,69	2,05	2,52	-12,15	-10,40
	1,37	1,33	2,41	2,56	1,44	-3,08
	1,64	2,10	2,14	2,12	-12,33	0,56
	1,38	1,49	2,81		-3,90	
	1,09	1,19	2,32	2,38	-4,49	-1,32
MÉDIA	1,48	1,53	2,31	2,34	-1,56	-2,20
DP	0,27	0,28	0,51	0,28	6,03	6,16

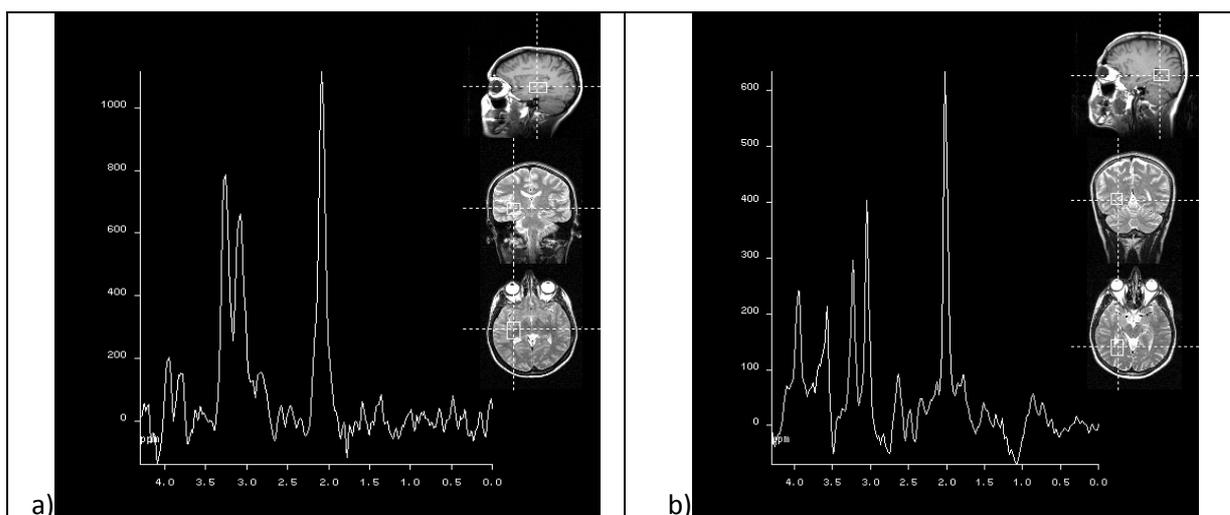


Figura 16. Posicionamento do Voxel e espectro do mesmo. 1.5T/PRESS_270/jMRUI/ 3x2x2cm³. a) Hipocampo anterior direito. b) Hipocampo anterior esquerdo.

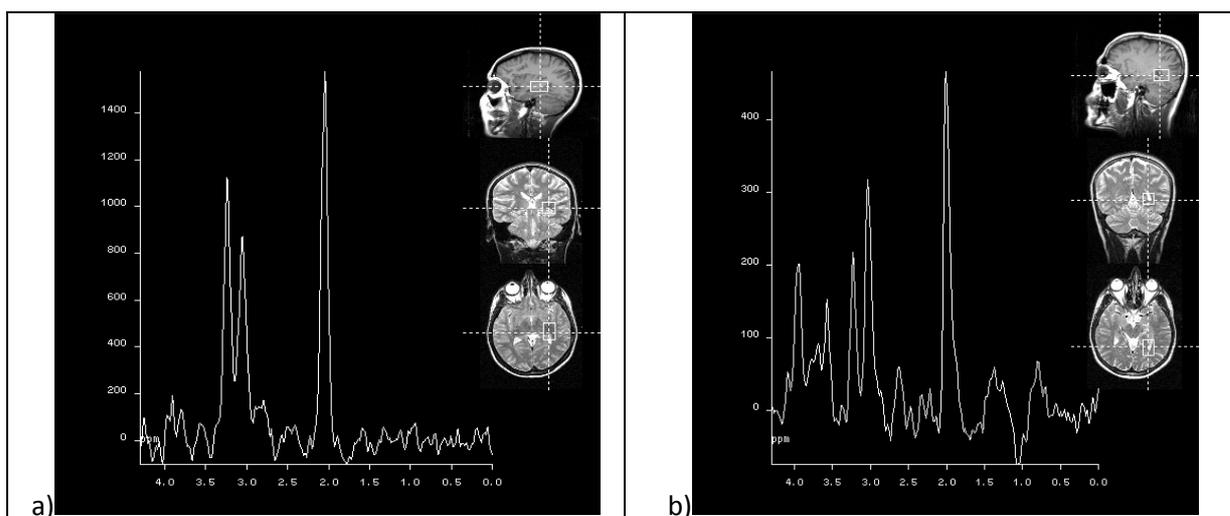


Figura 17. Posicionamento do Voxel e espectro do mesmo. 1.5T/PRESS_270/jMRUI/ 3x2x2cm³. a) Hipocampo posterior direito. b) Hipocampo posterior esquerdo.

Grupo 03

O grupo foi composto por 15 pacientes com ETM e 14 controles.

Os gráficos apresentados a seguir representam a razão NAA/Cre comparando hipocampo doente, sadio e controle; visando evidenciar mudanças metabólicas causadas pela doença.

Neste grupo foi possível lateralizar a EH em 12 pacientes de 15 na porção anterior do hipocampo (80%) e 09 pacientes de 14 (64%) a lateralização na porção posterior do hipocampo. Os gráficos e tabela abaixo expõem estes resultados.

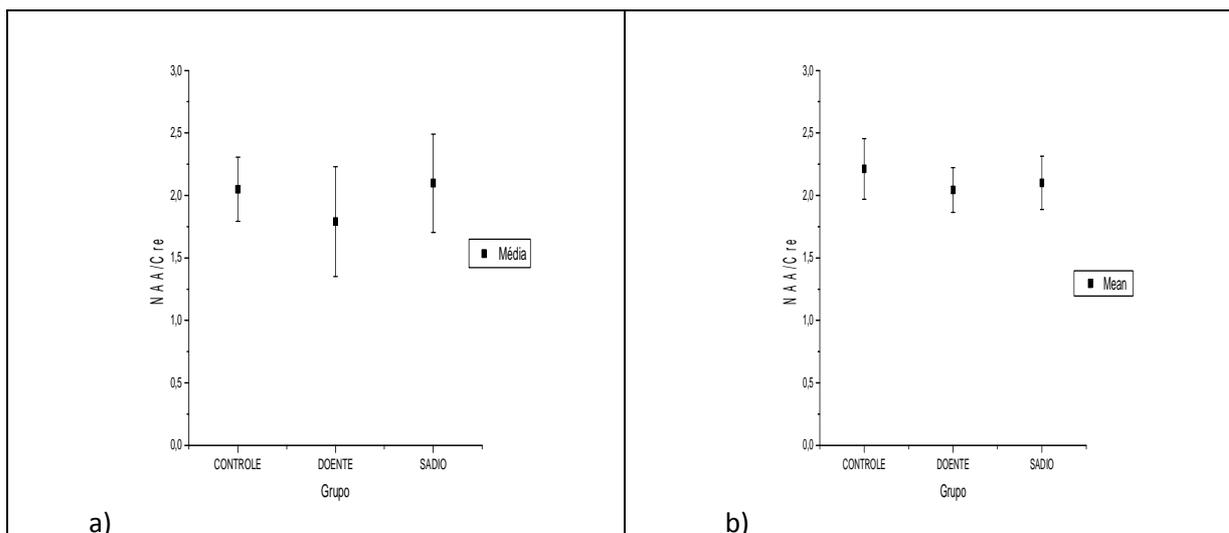


Gráfico 3. Razão NAA/CRE hipocampo anterior (a) e hipocampo posterior (b) do grupo 03 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T e pós-processamento Achieva.

Tabela 12. Razão NAA/CRE do grupo 03 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T e pós-processamento Achieva.

NAA/CRE GRUPO 03	HIPOCAMPO ANTERIOR				HIPOCAMPO POSTERIOR			
	PACIENTES		CONTROLES		PACIENTES		CONTROLES	
	HIP DOENTE	HIP SADIO	HD	HE	HIP DOENTE	HIP SADIO	HD	HE
	1,12	1,40	2,62	2,48	2,30	2,35		2,32
	0,86	2,36	1,85	2,14	2,28*	2,25*	2,26	2,43
	1,85	2,35	2,07	1,95	2,32*	2,24*	2,27	2,19
	1,98	2,20	1,86	2,16	2,01	2,21	2,61	
	1,84	2,89	1,90	1,83	1,93	2,06	2,18	2,16
	1,67	2,40	1,60	1,48	1,98	2,20	2,02	2,19
	2,03	2,34	1,95	2,03	1,91	2,12	1,85	1,88
	2,30*	1,58*	1,76	1,87	2,15	2,41	2,47	1,78
	1,12	1,42	1,60	1,98	1,95*	1,57*	1,34	1,97
	1,98	2,09	2,24	2,23	1,80	2,04	2,27	2,11
	1,99	2,11	2,39	2,24	1,91*	1,83*	2,30	2,15
	2,27*	2,07*	2,05	1,71	2,23*	2,13*	2,51	2,43
	2,07	2,22	2,25	2,16	1,99	2,20	2,67	2,70
	2,18*	2,05*	1,59	1,99	1,83	2,02	2,51	1,86
	1,59	2,00				1,90	1,98	
MÉDIA	1,79	2,10	1,98	2,02	2,04	2,10	2,21	2,17
DP	0,44	0,39	0,31	2,16	0,18	0,21	0,36	0,26

HD= Hipocampo direito; HE:=Hipocampo esquerdo;* valor da razão NAA/Cre no hipocampo doente é maior que o valor da razão NAA/Cre no hipocampo sadio

Tabela 13. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 03 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T e pós-processamento Achieva.

GRUPO 03 IL NAA/CRE	HIPOCAMPO ANTERIOR		HIPOCAMPO POSTERIOR		ÍNDICE DE LATERALIDADE	
	IPSI	CONTRA	IPSI	CONTRA	HIP ANT	HIP POST
PACIENTE	1,12	1,40	2,30	2,35	-11,19	-1,02
	0,86	2,36	2,28	2,25	-46,39	0,7
	1,85	2,35	2,32	2,24	-11,78	1,92
	1,98	2,20	2,01	2,21	-5,08	-4,56
	1,84	2,89	1,93	2,06	-22,13	-3,27
	1,67	2,40	1,98	2,20	-17,94	-5,16
	2,03	2,34	1,91	2,12	-7,09	-5,15
	2,30	1,58	2,15	2,41	18,52	-5,56
	1,12	1,42		1,57	-11,52	
	1,98	2,09	1,95	2,04	-2,81	-2,24
	1,99	2,11	1,80	1,83	-3,09	-0,64
	2,27	2,07	1,91	2,13	4,75	-5,52
	2,07	2,22	2,23	2,20	-3,47	0,7
	2,18	2,05	1,99	2,02	3,21	-0,59
	1,59	2,00	1,83	1,90	-11,49	-1,87
MÉDIA	1,79	2,10	2,04	2,10	-8,5	-8,82
DP	0,44	0,39	0,18	0,21	14,37	25,35

Tabela 14. Índice de assimetria dos controles do grupo 03 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T e pós-processamento Achieva.

GRUPO 03 IL NAA/CRE	HIPOCAMPO ANTERIOR		HIPOCAMPO POSTERIOR		ÍNDICE DE ASSIMETRIA	
	DIR	ESQ	DIR	ESQ	HIP ANT	HIP POST
CONTROLE	2,62	2,48		2,32	2,76	
	1,85	2,14	2,26	2,43	-7,41	-3,70
	2,07	1,95	2,27	2,19	3,08	1,68
	1,86	2,16	2,61		-7,38	
	1,90	1,83	2,18	2,16	1,92	0,42
	1,60	1,48	2,02	2,19	3,70	-4,22
	1,95	2,03	1,85	1,88	-2,08	-0,79
	1,76	1,87	2,47	1,78	-3,02	16,30
	1,60	1,98	1,34	1,97	-10,72	-19,25
	2,24	2,23	2,27	2,11	0,17	3,58
	2,39	2,24	2,30	2,15	3,24	3,37
	2,05	1,71	2,51	2,43	8,98	1,72
	2,25	2,16	2,67	2,70	1,97	-0,70
	1,59	1,99	1,98	1,86	-11,19	3,09
MÉDIA	1,98	2,02	2,21	2,17	0,45	8,94
CONTROLE	0,31	0,25	0,36	0,26	6,24	27,54

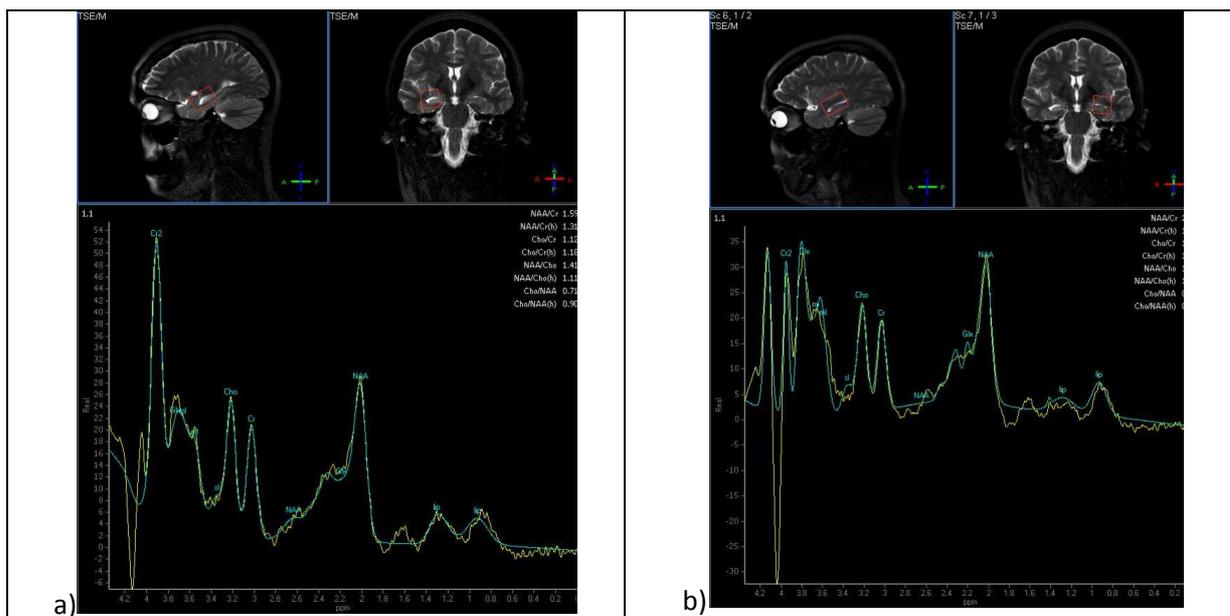


Figura 18. Posicionamento do voxel no Hipocampo anterior direito e espectro do mesmo (a). Posicionamento do voxel no hipocampo anterior esquerdo e espectro do mesmo (b). 3.0T/PRESS₃₂/Achieva/3x2x2cm³.

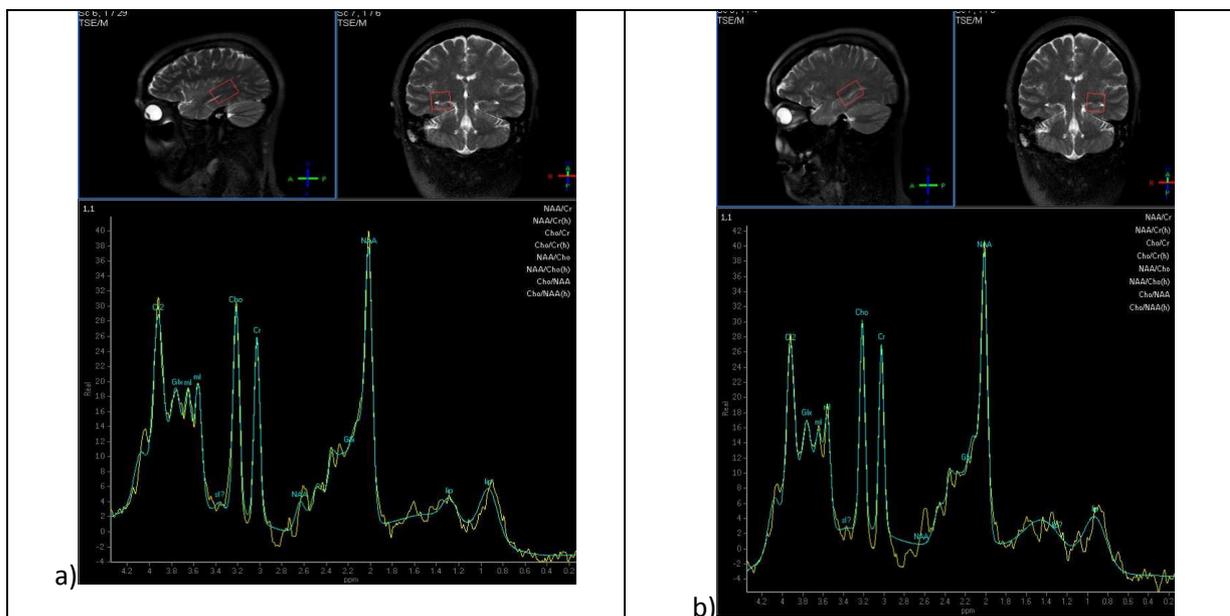


Figura 19. Posicionamento do voxel no hipocampo posterior direito e espectro do mesmo(a). Posicionamento do voxel no hipocampo posterior esquerdo e espectro do mesmo (b) 3.0T/PRESS_32/Achieva/3x2x2cm³

Grupo 04

O grupo foi composto por 8 pacientes com ETM e 11 controles.

Os gráficos apresentados a seguir representam a razão NAA/Cre comparando hipocampo doente, sadio e controle; visando evidenciar mudanças metabólicas causadas pela doença.

Neste grupo foi possível lateralizar a EH em 6 pacientes de 8 na porção anterior do hipocampo (75%) e em 7 pacientes de 8 (87,5%) a lateralização na porção posterior do hipocampo. Os gráficos e tabela abaixo expõem estes resultados.

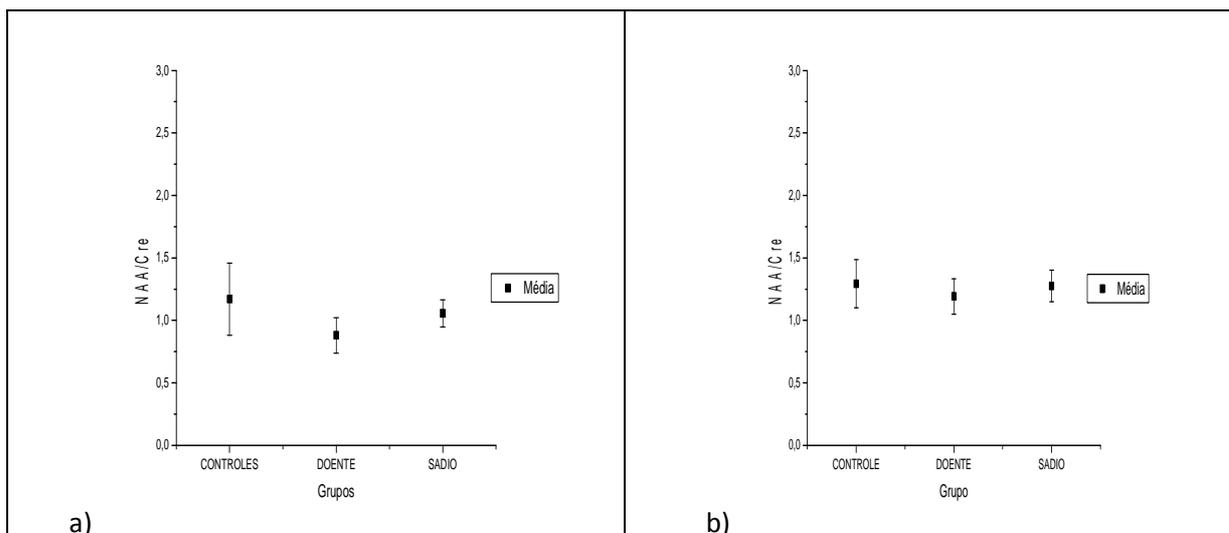


Gráfico 4. Razão NAA/CRE hipocampo anterior (a) e hipocampo posterior (b) do grupo 04 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T e pós-processamento LCModel.

Tabela 15. Razão NAA/CRE do grupo 04 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T e pós-processamento LCModel.

NAA/CRE GRUPO 04	HIPOCAMPO ANTERIOR				HIPOCAMPO POSTERIOR			
	PACIENTES		CONTROLES		PACIENTES		CONTROLES	
	HIP DOENTE	HIP SADIO	HD	HE	HIP DOENTE	HIP SADIO	HD	HE
	1,07*	0,99*	1,35	1,12	1,32	1,33	1,33	1,30
	0,94	1,07	1,17	2,10	1,17	1,27	1,22	1,36
	0,65	1,16	1,36	1,17	1,04	1,27	0,98	1,35
	0,99*	0,96*	1,08	1,03	1,48	1,50	1,38	1,45
	0,82	0,89	1,38	1,29	1,13	1,33	1,37	1,35
	0,88	1,23	0,76	1,11	1,13	1,20	1,51	1,23
	0,96	1,07	1,22	1,19	1,14	1,22	1,50	1,44
	0,73	1,08	1,33	0,92	1,12*	1,07*	1,00	1,37
			1,40	1,13			1,18	1,20
			0,82	1,17			1,36	1,32
			0,77	0,83			0,65	
MÉDIA	0,88	1,06	1,15	1,19	1,19	1,27	1,23	1,34
DP	0,14	0,11	0,25	0,33	0,14	0,13	0,26	0,08

HD= Hipocampo direito; HE:=Hipocampo esquerdo;* valor da razão NAA/Cre no hipocampo doente é maior que o valor da razão NAA/Cre no hipocampo sadio

Tabela 16. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 04 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T e pós-processamento LCModel.

GRUPO 04	HIPOCAMPO ANTERIOR		HIPOCAMPO POSTERIOR		ÍNDICE DE LATERALIDADE	
	IPSI	CONTRA	IPSI	CONTRA	HIP ANT	HIP POST
IL NAA/CRE						
PACIENTE	1,07	0,99	1,32	1,33	3,95	-0,34
	0,94	1,07	1,17	1,27	-6,6	-4,18
	0,65	1,16	1,04	1,27	-28,62	10,03
	0,99	0,96	1,48	1,50	1,89	-0,75
	0,82	0,89	1,13	1,33	-4,36	-8,39
	0,88	1,23	1,13	1,20	-16,22	-2,93
	0,96	1,07	1,14	1,22	-5,26	3,13
	0,73	1,08	1,12	1,07	-19,39	2,3
MÉDIA	0,88	1,06	1,19	1,27	-9,33	-0,14
DP	0,14	0,11	0,14	0,13	11,16	5,51

Tabela 17. Índice de assimetria dos controles do grupo 04 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T e pós-processamento LCModel.

GRUPO 04	HIPOCAMPO ANTERIOR		HIPOCAMPO POSTERIOR		ÍNDICE DE ASSIMETRIA	
	DIR	ESQ	DIR	ESQ	HIP ANT	HIP POST
IL NAA/CRE						
CONTROLE	1,35	1,12	1,33	1,30	9,11	1,00
	1,17	2,10	1,22	1,36	-28,28	-5,68
	1,36	1,17	0,98	1,35	7,42	-16,21
	1,08	1,03	1,38	1,45	2,41	-2,48
	1,38	1,29	1,37	1,35	3,23	0,97
	0,76	1,11	1,51	1,23	-19,03	10,03
	1,22	1,19	1,50	1,44	1,17	1,97
	1,33	0,92	1,00	1,37	18,47	-15,61
	1,40	1,13	1,18	1,20	10,74	-0,62
	0,82	1,17	1,36	1,32	-17,97	1,44
	0,77	0,83	0,66		-3,97	
MÉDIA	1,15	1,19	1,23	1,34	-1,52	-2,52
DP	0,26	0,33	0,26	0,08	14,45	8,1

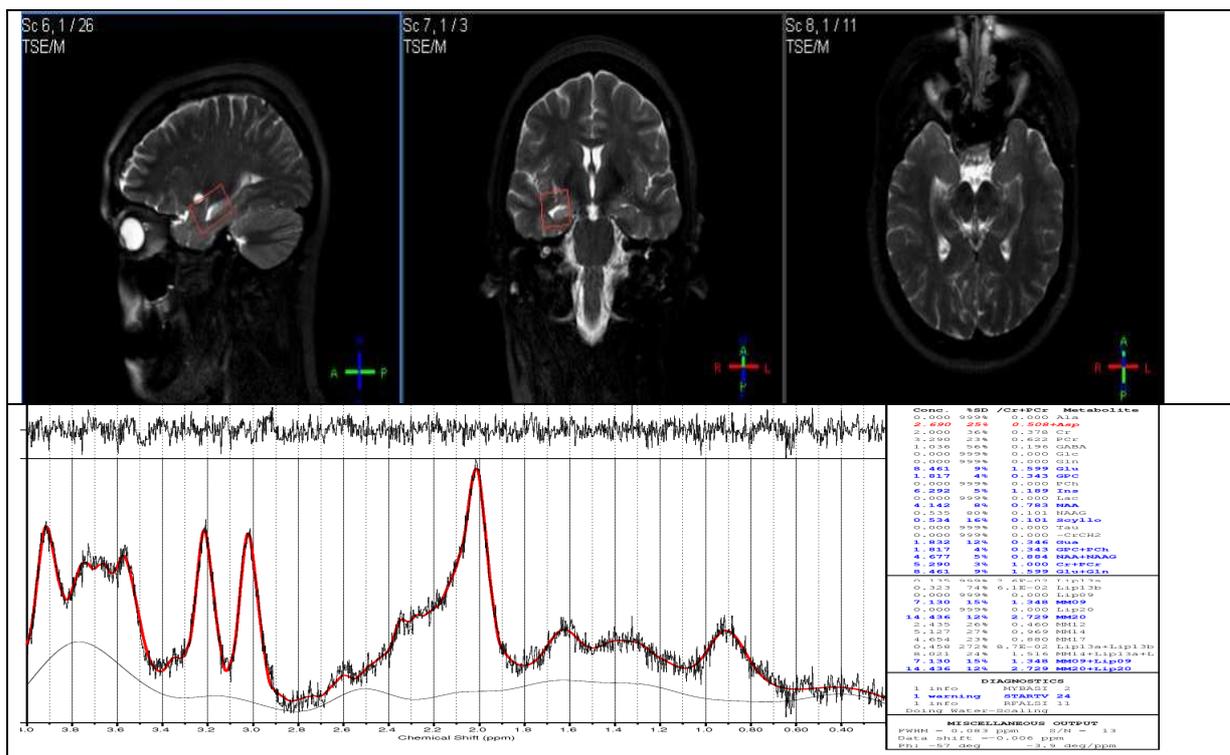


Figura 20. Posicionamento do voxel no hipocampo anterior direito e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/3x2x2cm³

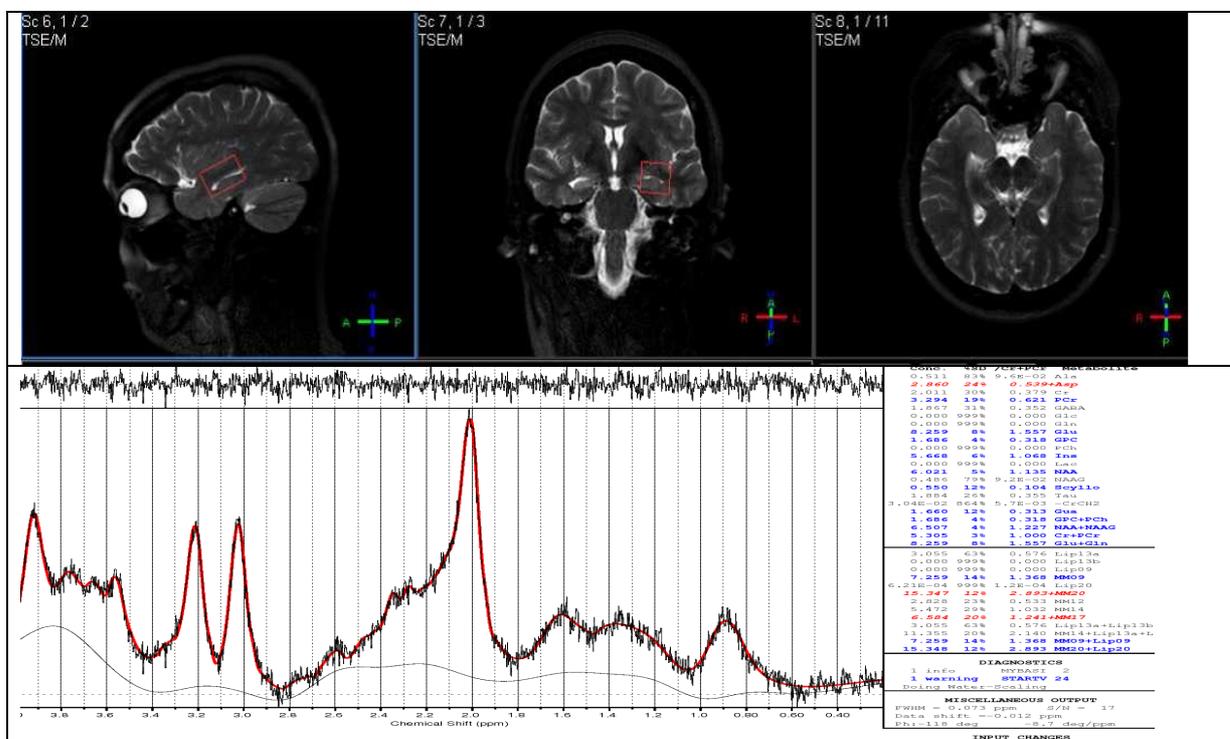


Figura 21. Posicionamento do voxel no hipocampo anterior esquerdo e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/3x2x2cm³

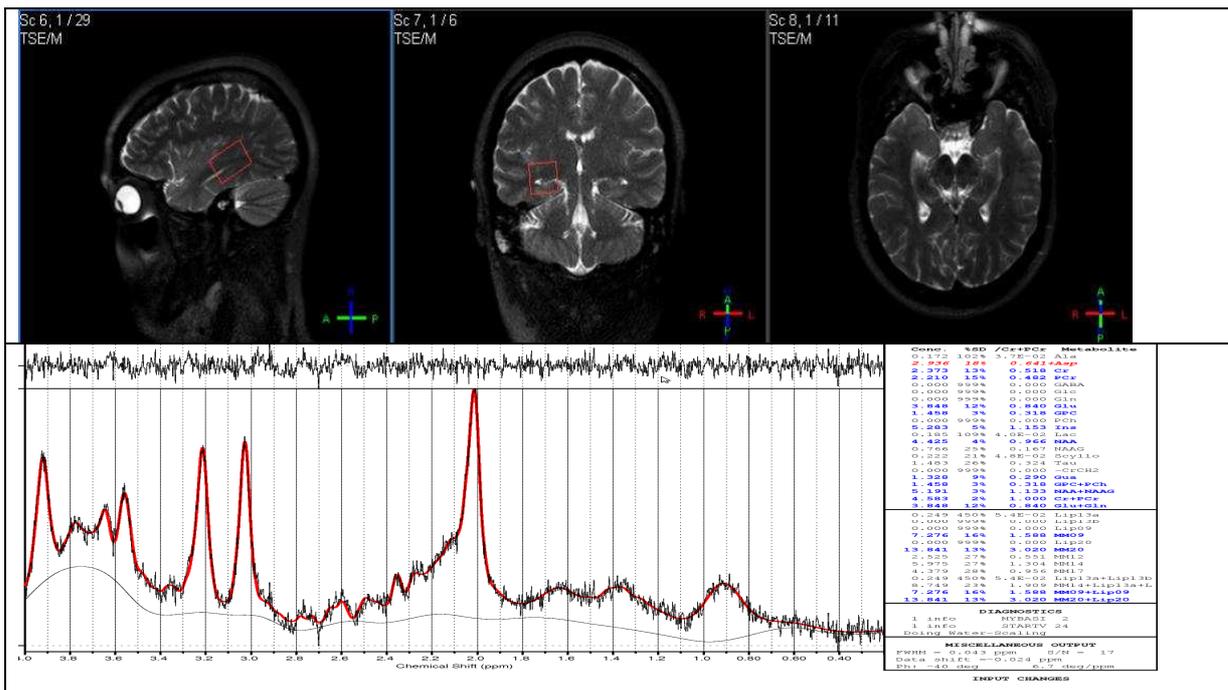


Figura 22. Posicionamento do voxel no hipocampo posterior direito e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/3x2x2cm³

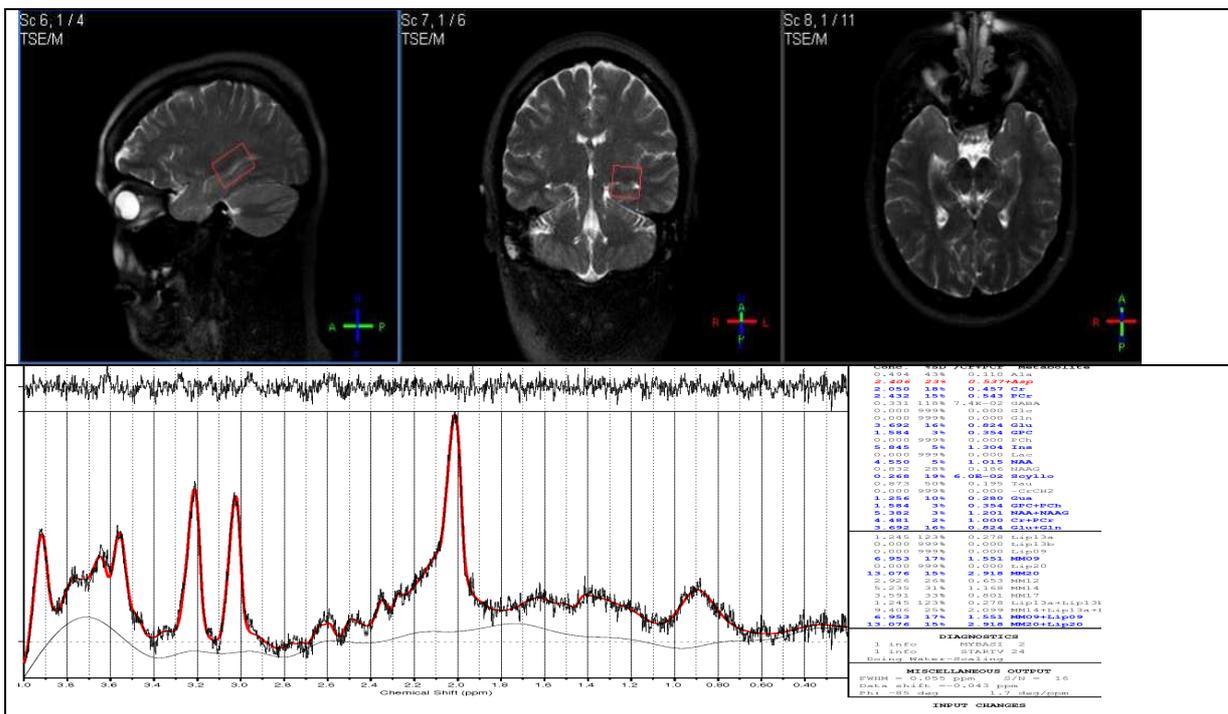


Figura 23. Posicionamento do voxel no hipocampo posterior esquerdo e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/3x2x2cm³

Grupo 05 e 06

O grupo foi composto por 16 pacientes com ETM e 16 controles. A diferença entre os grupos 05 e 06 foi apenas o pós processamento, sendo o pacote de software Achieva utilizado nos 05 e o LC Model no grupo 06.

Os gráficos apresentados a seguir representam a razão NAA/Cre comparando hipocampo doente, sadio e controle; visando evidenciar mudanças metabólicas causadas pela doença.

Nestes grupos foi possível lateralizar a EH em 07 pacientes de 16 (44%) no grupo 05 e 09 pacientes de 16 no grupo 06 (56%). Os gráficos e tabela abaixo expõem estes resultados.

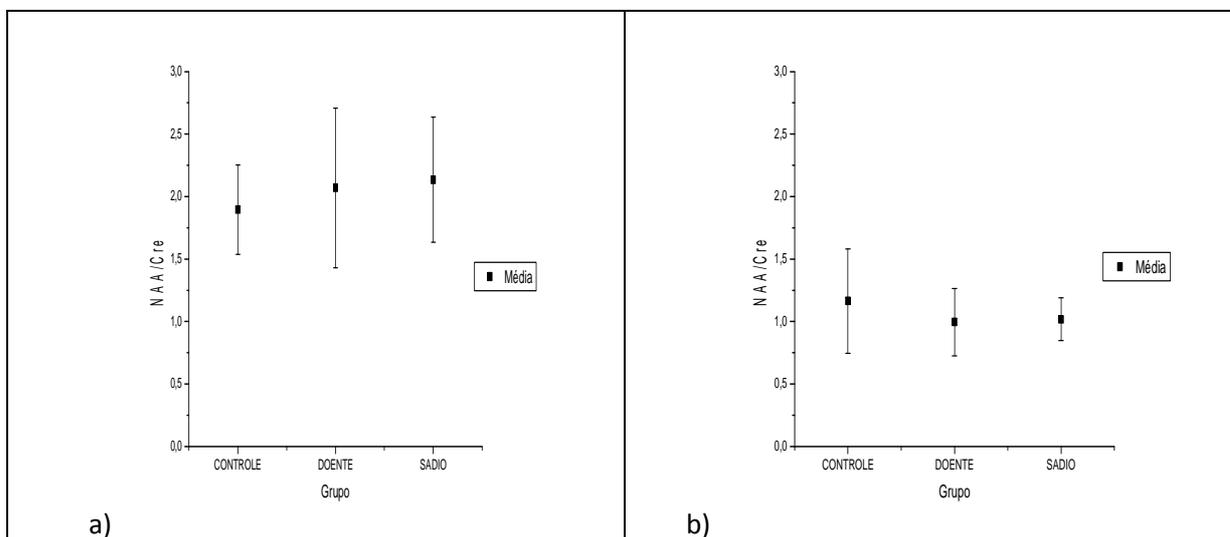


Gráfico 5. Razão NAA/CRE grupo 05 da Tabela 02(a) e grupo 06 da Tabela 02. Sequência PRESS, tempo de eco curto, campo magnético 3.0T, VOI restrito ao hipocampo. Pós-processamento Achieva (a) e pós-processamento LCModel (b)

Tabela 18. Razão NAA/CRE do grupo 05 e 06 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T, VOI restrito ao hipocampo e pós-processamento Achieva (a) e pós-processamento LCmodel (b).

(a)					(b)				
GRUPO 05	HIP. DOENTE	HIP SADIO	CONTROLE		GRUPO 06	HIP DOENTE	HIP SADIO	CONTROLE	
NAA/CRE			HD	HE	NAA/CRE			HD	HE
	1,89	2,00	1,24	1,90		0,76	0,96	0,92	1,02
	2,33*	2,25*	1,90	1,82		0,68	0,85	0,99	0,84
	1,44	2,29	1,56	1,80		0,88*	0,79*	1,22	1,22
	1,71*	1,70*	1,00	1,63		0,99	1,06	1,33	0,98
	1,70*	1,67*	1,60	2,09		1,10	1,37	0,73	1,10
	2,00	2,86	1,89	2,18		0,88	0,91	0,76	1,24
	2,00*	1,92*	2,15	2,24		1,06*	0,99*	0,76	1,06
	2,56*	1,67*	1,90	2,29		0,80	0,85	1,12	1,17
	2,13*	1,82*	1,66	1,97		0,91	0,92	1,16	0,91
	2,16*	1,94*	1,92	1,93		1,22*	1,19*	3,02	1,97
	1,91	3,46	1,69	2,24		0,95*	0,82*	1,13	0,95
	1,99*	1,83*	1,94	1,93		1,21	1,31	1,10	1,18
	2,31	2,68	1,89	1,92		1,35*	1,04*	1,17	1,17
	0,76	1,74	1,75	3,17		1,42*	1,17*	1,06	0,99
	3,87*	1,98*	1,74	2,00		0,40	0,98	1,74	1,05
	2,35	2,38	1,70	2,08		1,30*	1,07*	1,00	1,18
MÉDIA	2,07	2,13	1,72	2,07	MÉDIA	0,99	1,02	1,20	1,13
DP	0,64	0,50	0,28	0,34	DP	0,27	0,17	0,54	0,25

HD= Hipocampo direito; HE:=Hipocampo esquerdo;* valor da razão NAA/Cre no hipocampo doente é maior que o valor da razão NAA/Cre no hipocampo sadio

Tabela 19. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 05 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T, VOI restrito ao hipocampo e pós-processamento Achieva.

GRUPO 05	IPSI	CONTRA	IND LAT
IL NAA/CRE	1,89	2,00	-2,86
PACIENTE	2,33	2,25	1,82
	1,44	2,29	-22,55
	1,71	1,70	0,42
	1,70	1,67	0,99
	2,00	2,86	-17,65
	2,00	1,92	2,13
	2,56	1,67	21,05
	2,13	1,82	7,78
	2,16	1,94	5,31
	1,91	3,46	-28,91
	1,99	1,83	4,2
	2,31	2,68	-7,44
	0,76	1,74	-38,91
	3,87	1,98	32,33
	2,35	2,38	-0,48
MÉDIA	2,07	2,13	-2,67
DP	0,64	0,50	17,74

Tabela 20. Índice de assimetria dos controles do grupo 05 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T, VOI restrito ao hipocampo e pós-processamento Achieva.

GRUPO 05	HIP DIR	HIP ESQ	IND ASSIMETRIA
IL NAA/CRE	1,24	1,90	-21,2
CONTROLE	1,90	1,82	2,2
	1,56	1,80	-7,28
	1,00	1,63	-23,81
	1,60	2,09	-13,24
	1,89	2,18	-7,26
	2,15	2,24	-2,14
	1,90	2,29	-9,46
	1,66	1,97	-8,54
	1,92	1,93	-0,26
	1,69	2,24	-13,86
	1,94	1,93	0,26
	1,89	1,92	-0,59
	1,75	3,17	-28,9
	1,74	2,00	-7,03
	1,70	2,08	-10,08
MÉDIA	1,72	2,07	-9,45
DP	0,28	0,34	9,02

Tabela 21. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 06 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T, VOI restrito ao hipocampo e pós-processamento LCModel.

GRUPO 06	IPSI	CONTRA	IND LAT
IL NAA/CRE	0,76	0,96	-11,65
PACIENTE	0,68	0,85	-10,9
	0,88	0,79	5,04
	0,99	1,06	-3,36
	1,10	1,37	-10,82
	0,88	0,91	-1,54
	1,06	0,99	-3,49
	0,80	0,85	-3,04
	0,91	0,92	-0,61
	1,22	1,19	1,22
	0,95	0,82	7,53
	1,21	1,31	-3,79
	1,35	1,04	12,82
	1,42	1,17	9,42
	0,40	0,98	-42,25
	1,30	1,07	9,85
MÉDIA	0,99	1,02	-2,85
DP	0,27	0,17	12,94

Tabela 22. Índice de assimetria dos controles do grupo 06 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto, campo magnético 3.0T, VOI restrito ao hipocampo e pós-processamento LCModel.

GRUPO 06	HIP DIR	HIP ESQ	IND ASSIMETRIA
IL NAA/CRE	0,92	1,02	-5,15
CONTROLE	0,99	0,84	7,87
	1,22	1,22	0,14
	1,33	0,98	15,2
	0,73	1,10	-13,24
	0,76	1,24	-7,26
	0,76	1,06	-2,14
	1,12	1,17	-9,46
	1,16	0,91	-8,54
	3,02	1,97	-0,26
	1,13	0,95	-13,86
	1,10	1,18	0,26
	1,17	1,17	-0,59
	1,06	0,99	-28,9
	1,74	1,05	-7,03
	1,00	1,18	-10,08
MÉDIA	1,20	1,13	-5,19
DP	0,54	0,25	9,87

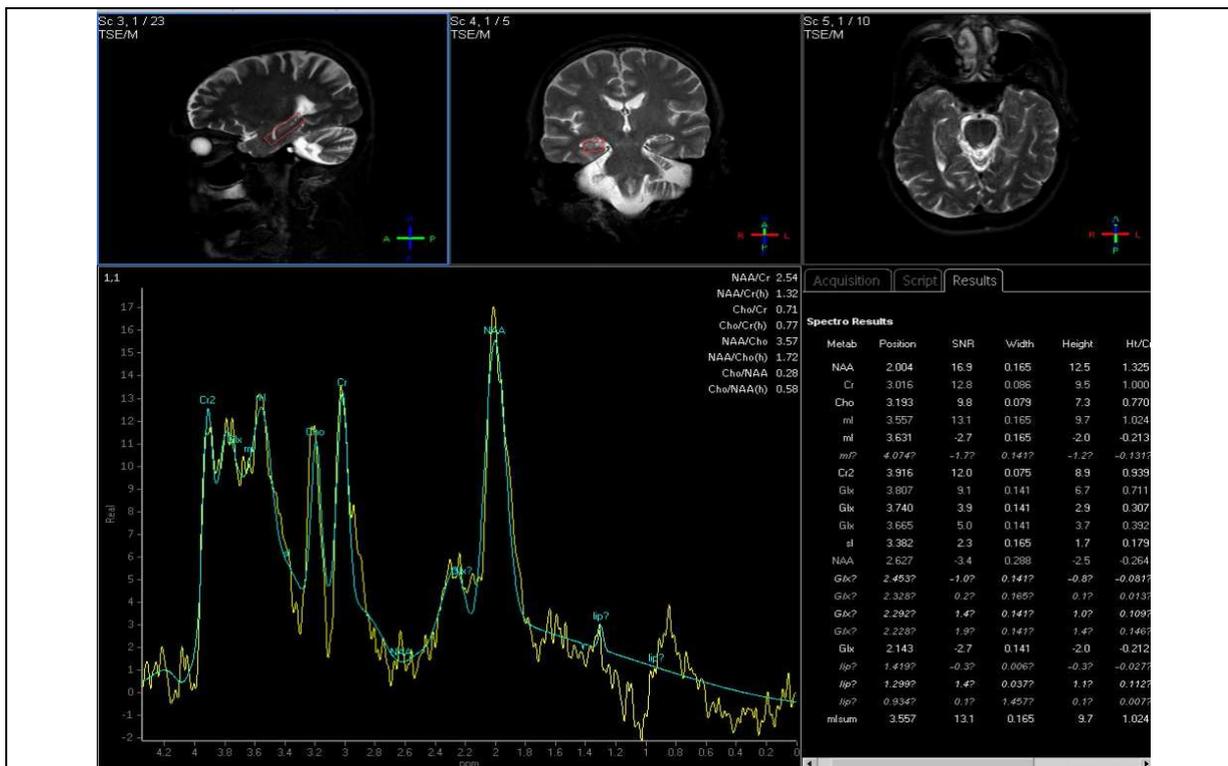


Figura 24. Posicionamento do voxel no hipocampo direito e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/Achieva/4x1,5x1cm3

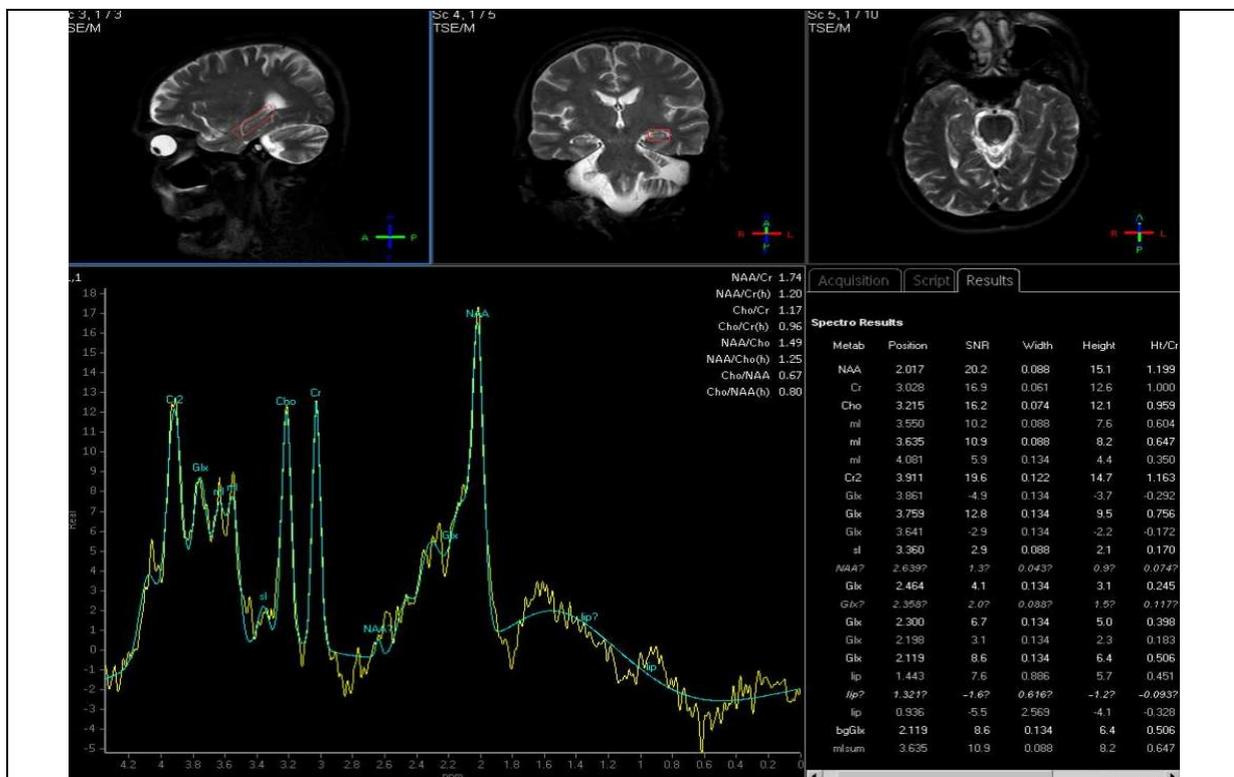


Figura 25. Posicionamento do voxel no hipocampo esquerdo e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/Achieva/4x1,5x1cm3

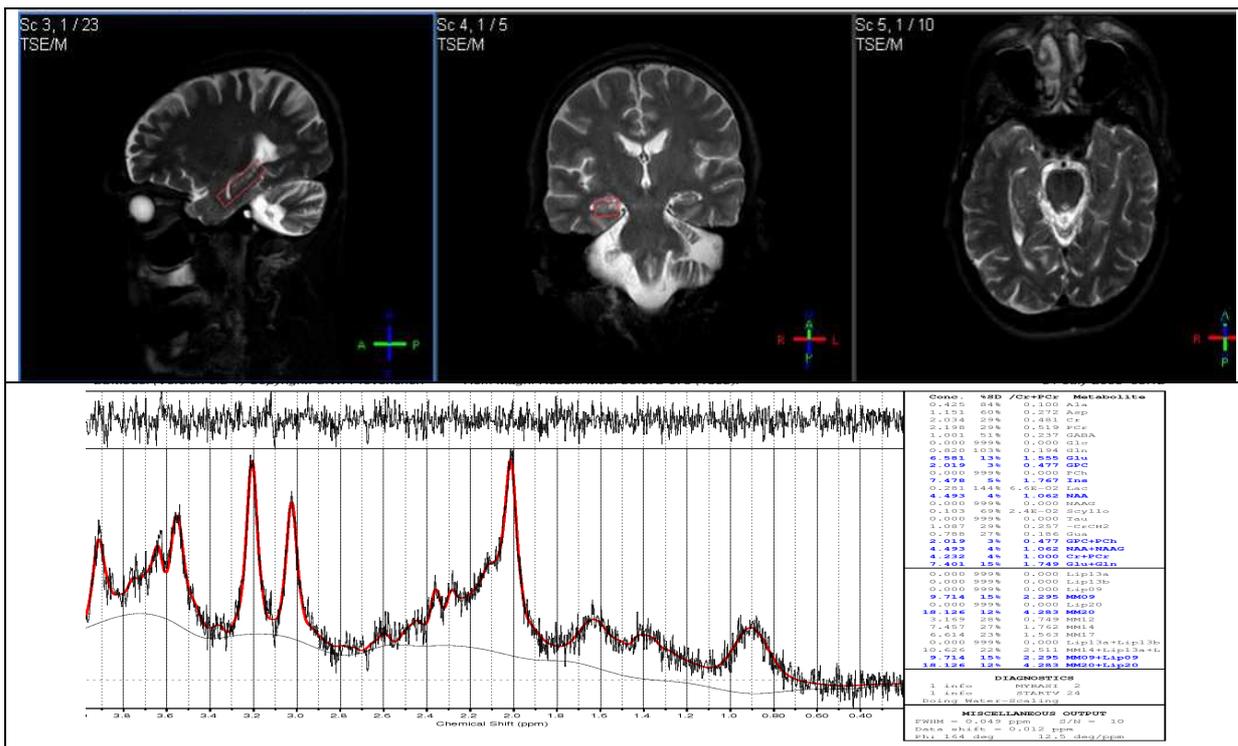


Figura 26. Posicionamento do voxel no hipocampo direito e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/4x1,5x1cm3

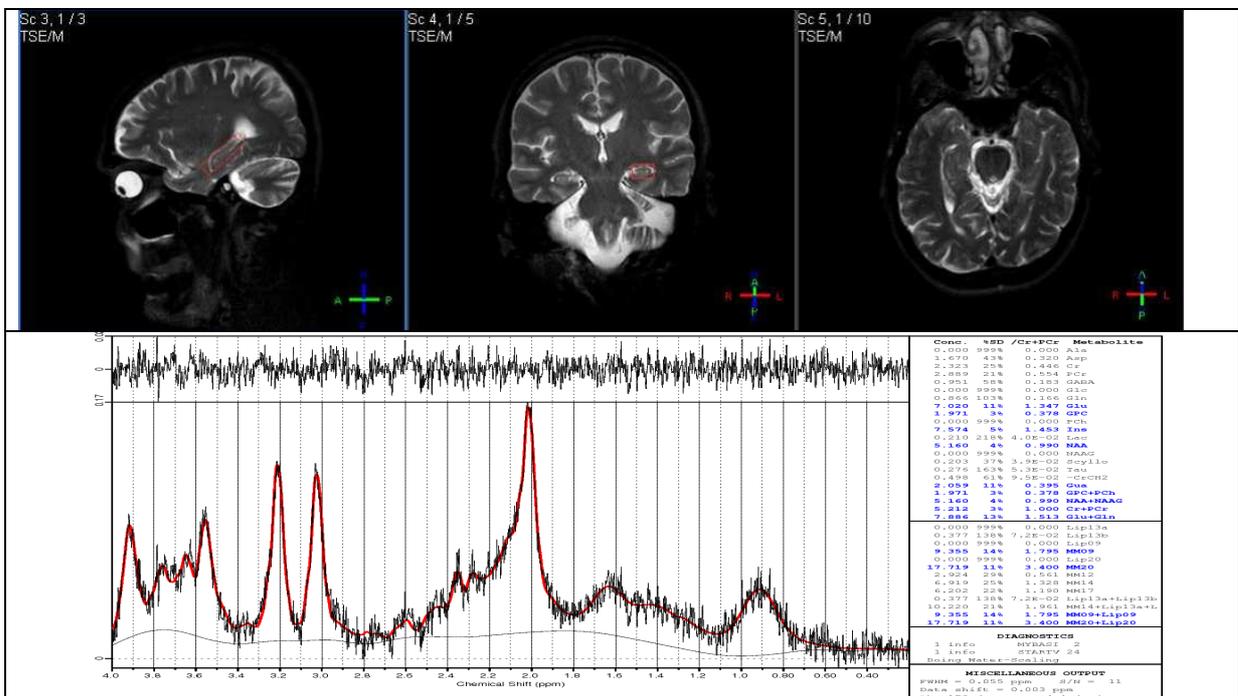


Figura 27. Posicionamento do voxel no hipocampo esquerdo e espectro do mesmo. 3.0T/PRESS_32/LCModel/4x1,5x1cm

Grupo 07

O grupo foi composto por 11 pacientes com ETM e 10 controles.

Os gráficos apresentados a seguir representam a razão NAA/Cre comparando hipocampo doente, sadio e controle; visando evidenciar mudanças metabólicas causadas pela doença.

Neste grupo foi possível lateralizar a EH em 6 pacientes de 11 nos voxels posicionados sobre o hipocampo (54%) e 6 pacientes de 11 com os voxels localizados sobre a região do lobo temporal adjacente. Os gráficos e tabela abaixo expõem estes resultados.

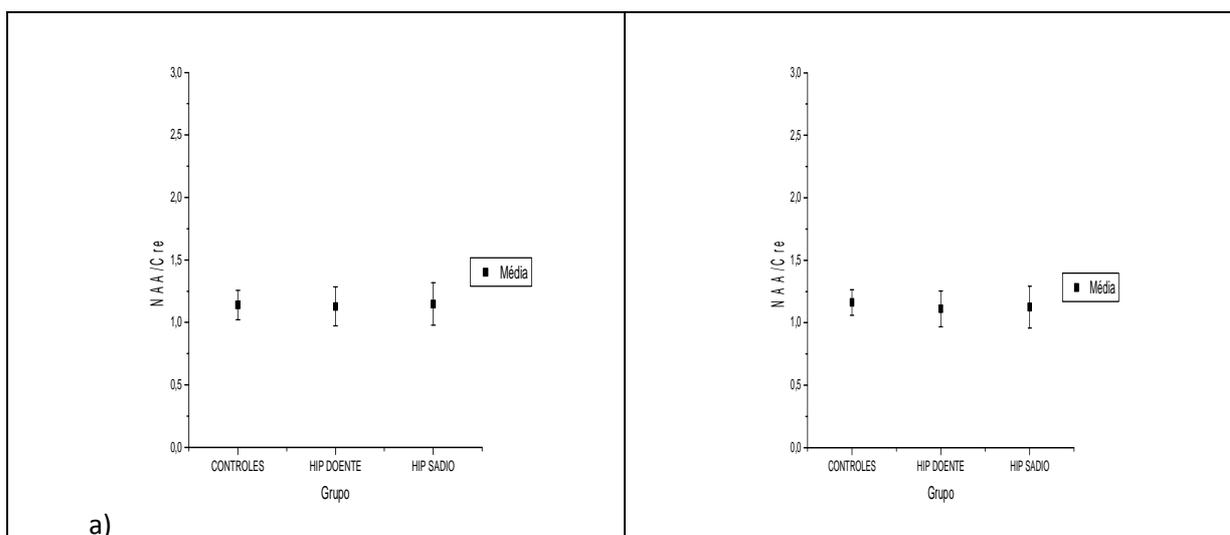


Gráfico 6. Razão NAA/CRE grupo 07 da Tabela 02. Sequência PRESS, tempo de eco curto, campo magnético 3.0T, Multi-voxel (MV). Gráfico (a) MV abrangendo apenas o hipocampo e gráfico (b) abrange todo lobo temporal.

Tabela 23. Razão NAA/CRE do grupo 07 da Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T, Multi-voxel (MV). Tabela (a) MV abrangendo apenas o hipocampo e tabela (b) abrangendo todo lobo temporal.

(a)					(b)			
NAA/CRE	HIPOCAMPO				LOBO TEMPORAL			
GRUPO 07	HIP DOENTE	HIP SADIO	CONTROLE		HIP DOENTE	HIP SADIO	CONTROLE	
			HD	HE			HD	HE
	1,06	0,94	1,18	1,27	1,06	0,92	1,22	1,23
	0,91	1,29	1,16	1,12	1,00	1,25	1,11	1,09
	1,12	1,22	1,15	1,20	1,09	1,11	1,17	1,20
	1,15	1,24	0,88	1,08	1,15	1,22	1,09	1,09
	1,02	1,10	0,88	1,05	1,05	1,12	0,98	1,02
	1,41*	1,21*	1,18	1,21	1,46*	1,16*	1,37	1,35
	1,10*	0,98*	1,07	1,31	1,09*	1,05*	1,11	1,20
	1,22	1,50	1,06	1,20	1,18	1,50	1,05	1,09
	0,98	1,12	1,05	1,21	0,90	0,99	1,16	1,20
	1,38*	1,12*	1,22	1,30	1,20*	1,15*	1,25	1,27
	1,05*	0,91*			1,03	0,91		
MÉDIA	1,13	1,15	1,08	1,20	1,11	1,12	1,15	1,17
DP	0,16	0,17	0,12	0,09	0,14	0,17	0,11	0,10

HD= Hipocampo direito; HE:=Hipocampo esquerdo;* valor da razão NAA/Cre no hipocampo doente é maior que o valor da razão NAA/Cre no hipocampo sadio

Tabela 24. Índice de lateralidade dos pacientes do grupo 07 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T, Multi-voxel(MV) abrangendo apenas o hipocampo(a) e abrangendo o lobo temporal (b)

GRUPO 07	(a)			(b)		
	Média NAA/CRE	Média NAA/CRE	IND LAT	Média Temp	Média Temp	IND LAT
PACIENTES	IPSI	CONTRA		IPSI	CONTRA	
HIPOCAMPO	1,06	0,94	5,69	1,06	0,92	7,04
	0,91	1,29	-17,32	1,00	1,25	-10,91
	1,12	1,22	-4,06	1,09	1,11	-0,68
	1,15	1,24	-3,47	1,15	1,22	-2,62
	1,02	1,10	-3,49	1,05	1,12	-3,04
	1,41	1,21	7,48	1,46	1,16	11,44
	1,10	0,98	5,34	1,09	1,05	1,77
	1,22	1,50	-10,19	1,18	1,50	-12,01
	0,98	1,12	-6,57	0,90	0,99	-4,86
	1,38	1,12	10,49	1,20	1,15	2,30
	1,05	0,91	7,41	1,03	0,91	6,34
MÉDIA			-0,79			-0,48
DP			8,73			7,28

Tabela 25. Índice de assimetria dos controles do grupo 07 Tabela 02. Sequência PRESS com tempo de eco curto e campo magnético de 3.0T, Multi-voxel(MV) abrangendo apenas o hipocampo(a) e abrangendo o lobo temporal (b)

GRUPO 07	(a)			(b)		
	Média NAA/CRE	Média NAA/CRE	IND LAT	Média Temp	Média Temp	IND LAT
CONTROLE	DIR	ESQ		DIR	ESQ	
HIPOCAMPO	1,18	1,27	-3,66	1,22	1,23	-0,53
	1,16	1,12	1,97	1,11	1,09	1,00
	1,15	1,20	-2,21	1,17	1,20	-1,10
	0,88	1,08	-10,03	1,09	1,09	0,05
	0,88	1,05	-8,81	0,98	1,02	-1,75
	1,18	1,21	-0,92	1,37	1,35	0,85
	1,07	1,31	-10,12	1,11	1,20	-3,90
	1,06	1,20	-6,39	1,05	1,09	-1,87
	1,05	1,21	-6,73	1,16	1,20	-1,99
	1,22	1,30	-3,18	1,25	1,27	-0,79
MÉDIA	1,08	1,19	-5,01	1,15	1,17	-1,00
DP	0,12	0,09	4,07	0,11	0,10	1,47

Os gráficos a seguir demonstram os resultados da comparação entre os grupos em relação ao Índice de Lateralidade. Nestes gráficos são representados o valor médio e o desvio padrão do IL para ambos os grupos (controles e pacientes) nas diferentes condições experimentais. No Gráfico 7 são apresentados resultados obtidos na máquina de 1.5 T da porção anterior do hipocampo.

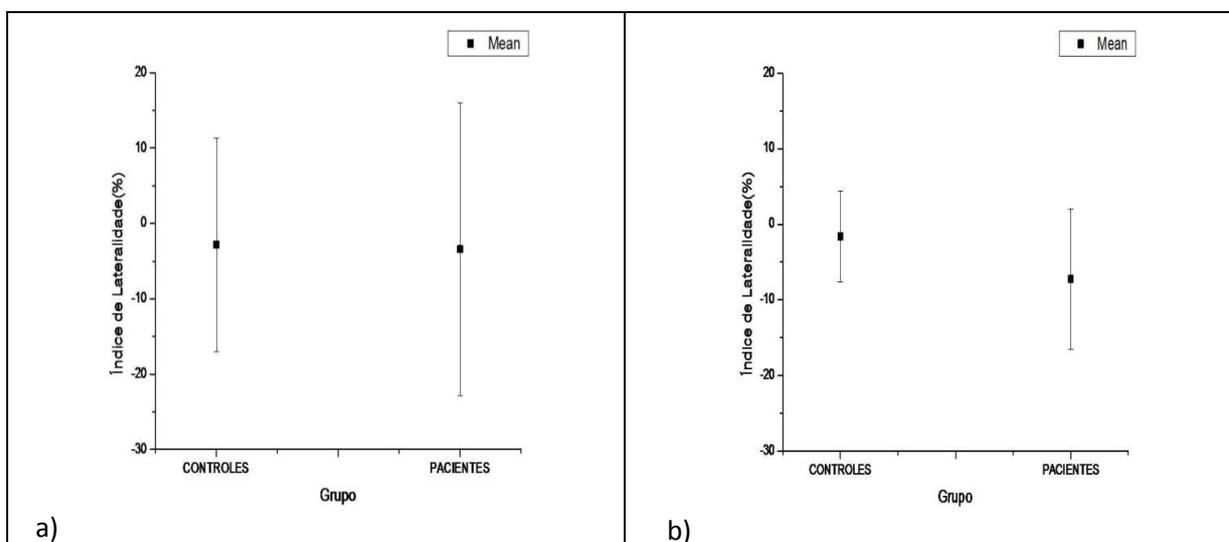


Gráfico 7. Comparação entre as sequências: STEAM com tempo de eco curto, grupo 01 Tabela 02 (a) e PRESS com tempo de eco longo, grupo 02 Tabela 02 (b).

Resultados obtidos na maquina de 1.5 T da porção posterior do hipocampo

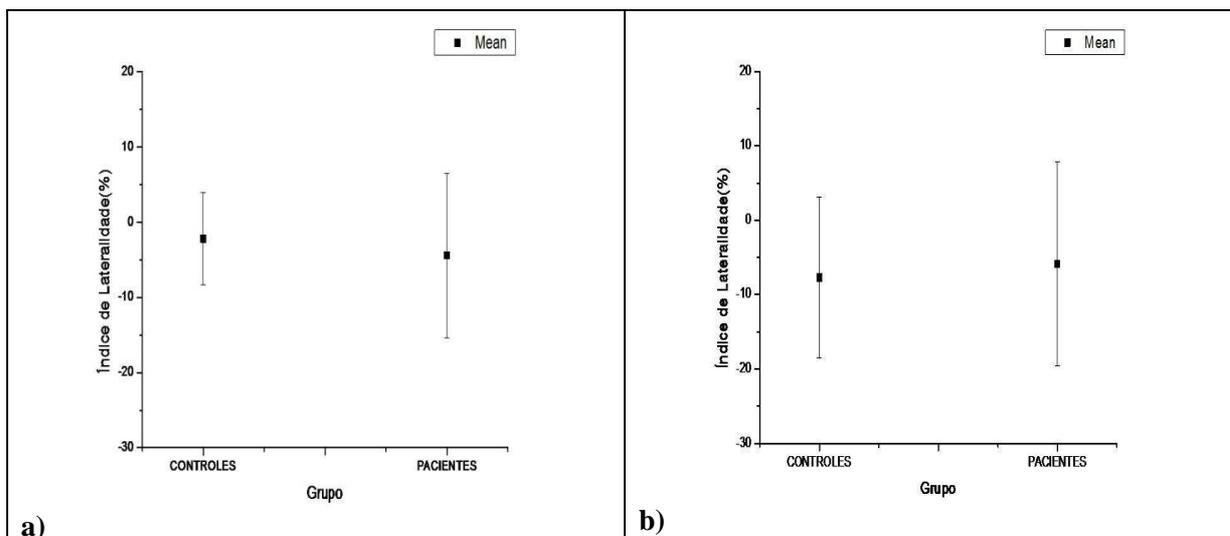


Gráfico 8. Comparação entre as sequências STEAM com tempo de eco, grupo 01 Tabela 02 (a) e PRESS com tempo de eco longo, grupo 02 Tabela 02 (b).

Resultados obtidos da porção anterior do hipocampo

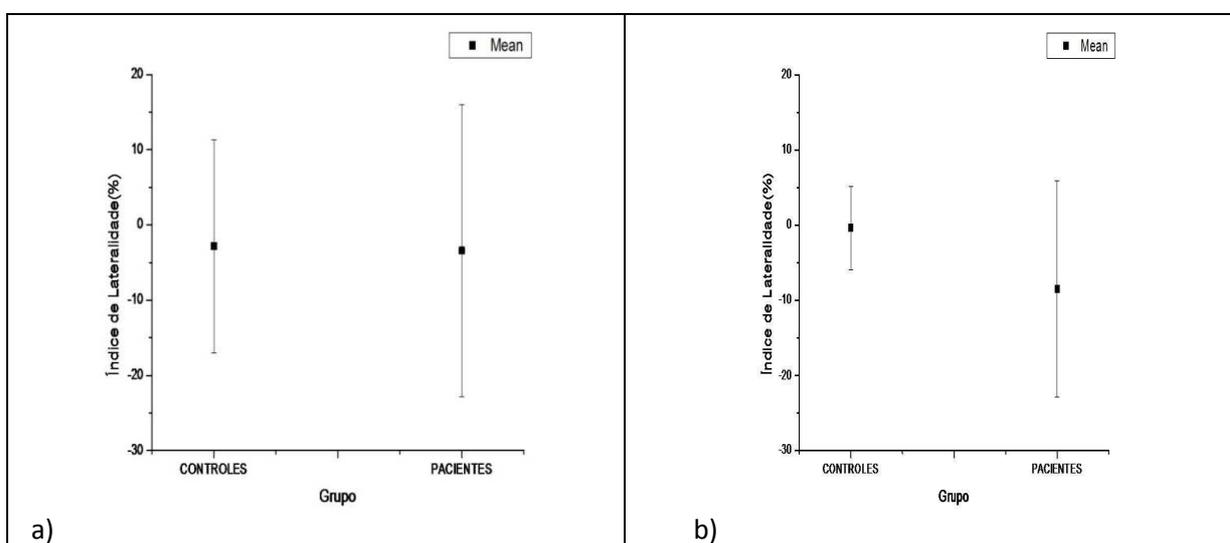


Gráfico 9. Comparação entre diferentes intensidades de campo magnético: 1.5 T, grupo 01 Tabela 2 (a) e 3.0T, grupo 03 Tabela 2 (b).

Resultados obtidos da porção posterior do hipocampo

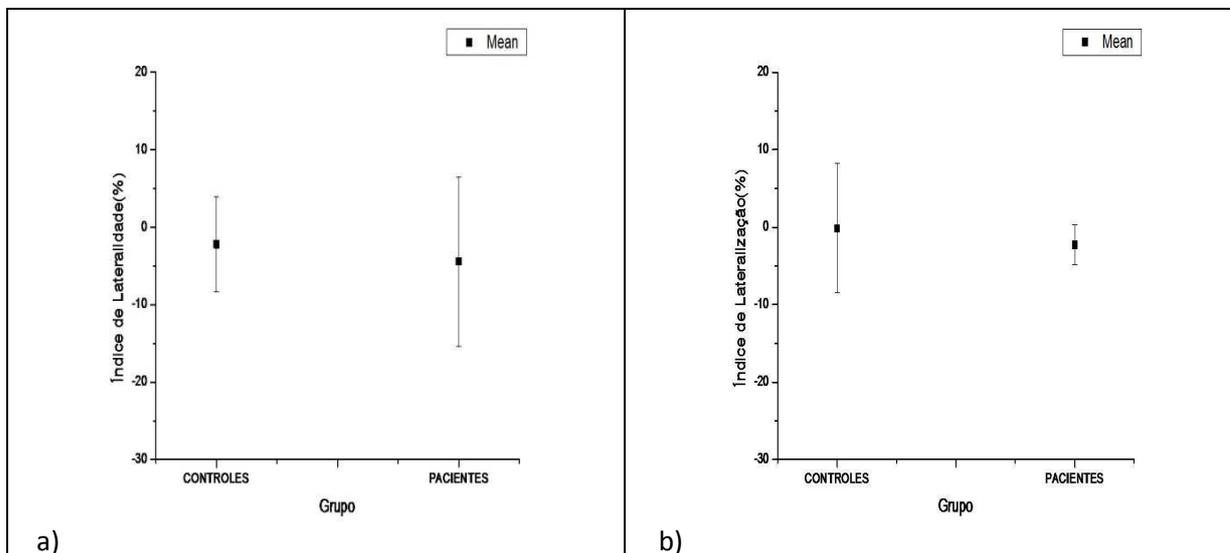


Gráfico 10. Comparação entre diferentes intensidades de campo magnético: 1.5 T, grupo 01 Tabela 2 (a) e 3.0T, grupo 03 Tabela 2 (b).

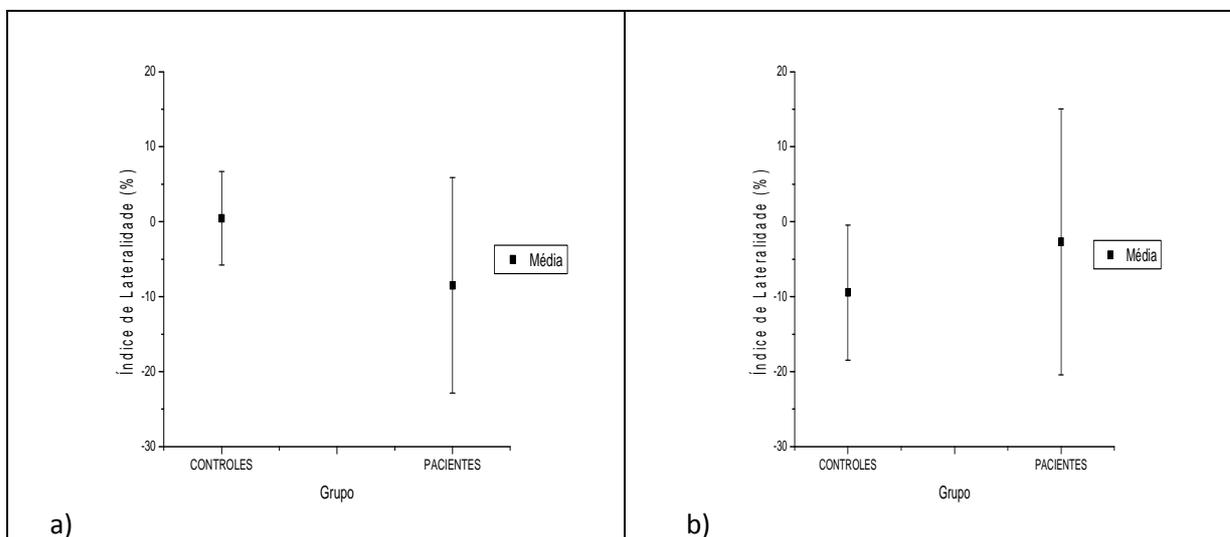


Gráfico 11. Comparação em relação ao tamanho do volume de interesse $3 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ (grupo 03 hip anterior) (a) versus $4 \times 1,5 \times 1 \text{ cm}^3$ (grupo 05) (b).

Resultados obtidos na porção anterior do hipocampo (a), porção posterior do hipocampo (b) e resultados dos hipocampus direito e esquerdo (c)

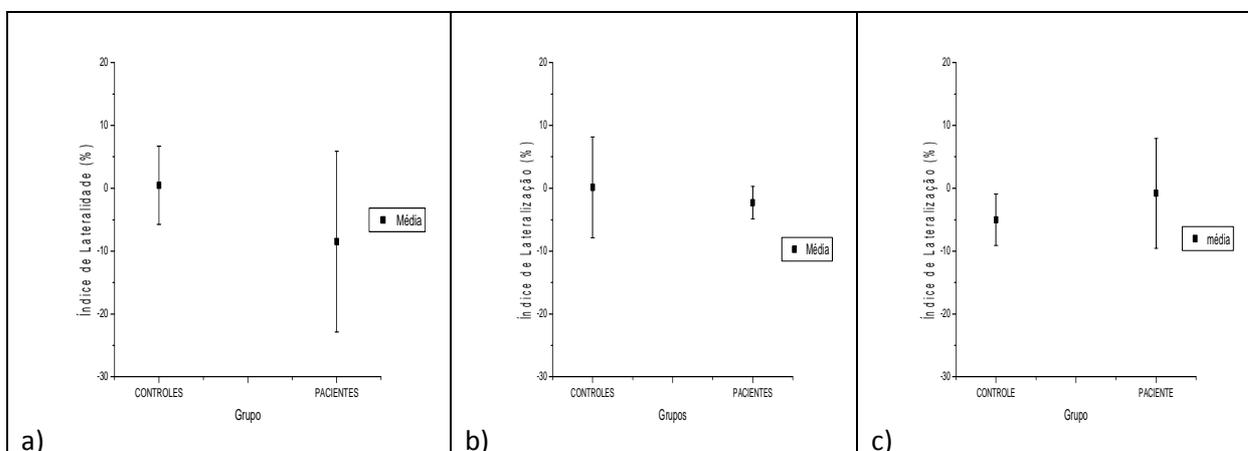


Gráfico 12. Comparação entre: método voxel único (SV) com tempo de eco curto, grupo 03 Tabela 02 (a, b) e método múltiplos voxels (MV) com tempo de eco curto, grupo 07 Tabela 02 (c).

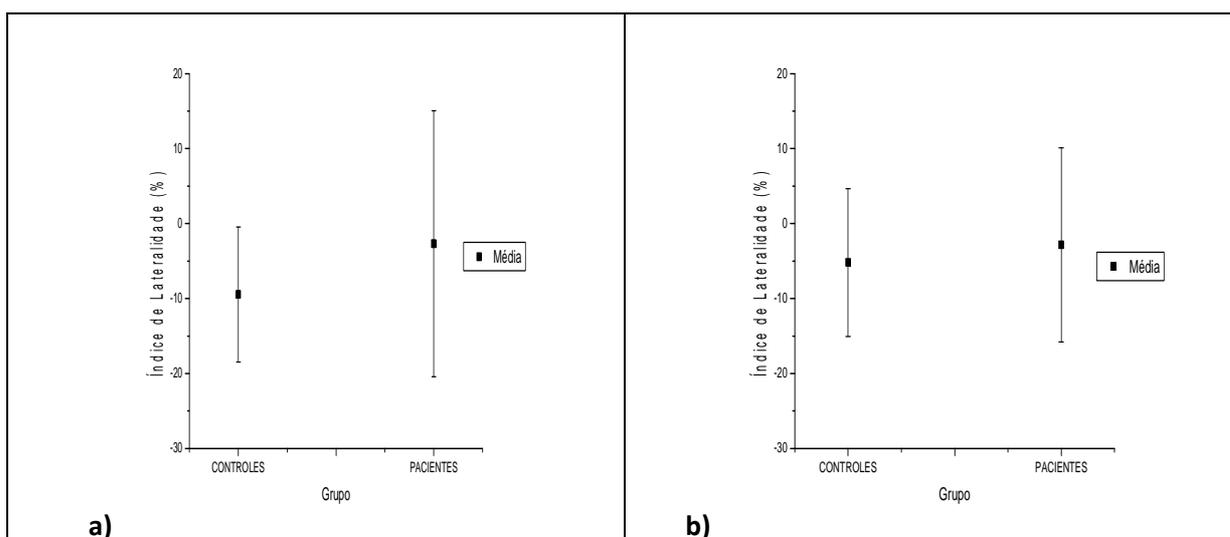


Gráfico 13. Comparação no pós processamento Achieva (grupo 05)(a) versus LCmodel(grupo 06)(b)

Ao modo de resumo a tabela a seguir representa a lateralidade e o valor p resultante do teste t da comparação dos índices em controles e pacientes nas diferentes condições experimentais agrupadas nas formas de grupo.

Tabela 26. Lateralidade dos grupos ELT e valor p resultante da comparação entre hipocampos controles e doentes. Em cada grupo é indicado Intensidade do campo/Sequência/Tempo de eco/ Software de pós-processamento

GRUPO	Nº PACIENTES	LAT (%)	p
1.5T/STEAM/20/jMRUI 3x2x2cm ³	10/16 HÁ 14/19 HP	62,5% 73%	NS NS
1.5T/PRESS/270/jMRUI 3x2x2cm ³	10/14 HÁ 10/14 HP	71% 71%	0.04 NS
3.0T/PRESS/32/Achieva 3x2x2cm ³	12/15 HÁ 11/14 HP	80% 78,5%	0.04 0.004
3.0T/PRESS/32/LCModel 3x2x2cm ³	06/08 HÁ 07/08 HP	75% 88%	NS NS
3.0T/PRESS/32/Achieva 4x1,5x1cm ³	07/16	44%	NS
3.0T/PRESS/32/LCModel 4x1,5x1cm ³	10/16	62%	NS
3.0T/PRESS/55/LCModel Multi - Voxel	06/11	54%	NS

NS: valor de p não significante

4.2 DISCUSSÃO

Em todos os gráficos contendo a razão NAA/CRE (Graf. 1, 2, 3,4, 5 e 6) observamos que a média do hipocampo doente foi menor em todas as condições experimentais avaliadas neste trabalho quando comparados com o hipocampo contralateral e com o controle. Constatando assim, a detecção da diminuição do NAA nos hipocampos doentes, resultado coerente com perda neuronal, amplamente descrita na literatura.

As tabelas 5, 8, 11, 14, 17 e 22, mostram os valores individuais da razão NAA/Cre de toda nossa população. Elas mostram claramente todos os valores numéricos sobre os quais foi feita toda nossa discussão, com o fim de ilustrar que em alguns casos os resultados são contraditórios, ou seja, o valor da razão NAA/Cre no hipocampo doente é maior que o valor da razão NAA/Cre no hipocampo sadio, mesmo quando a imagem é conclusiva. Algo que aponta ao uso com cuidado da ERM, que deve ser usada não como uma técnica primária e sim como complementar neste tipo de estudos.

Como já foi comentado, para avaliar a lateralização foi usado o IL, que no decorrer do trabalho consideremos como o melhor indicador. Desta forma, baseamos a maioria das nossas discussões neste índice considerado por nós como mais conveniente.

Fizemos 06 grupos com a técnica de voxel único (SV) comparando sequências, intensidade de campo magnético, tempo de eco, tamanho de volume de interesse e método de pós-processamento. Vejamos a continuação o efeito de cada uma destas variáveis no IL e assim na principal pergunta deste trabalho.

Analisando o gráfico 7 podemos notar na ERM, que a sequência PRESS com tempo de eco longo apresentou melhores resultados que a sequência STEAM com tempo de eco curto no VOI restrito ao hipocampo anterior. Esta afirmação é baseada no fato de ter um menor desvio padrão nos dados de controles normais adquiridos com PRESS e tempo de eco longo, indicando uma menor variabilidade neste grupo e sugerindo esta condição experimental como apropriada para a caracterização de controles normais nesta região do hipocampo. Adicionalmente a diferença entre controles e pacientes foi estatisticamente significativa ao usar a sequência PRESS e tempo de eco longo ($p=0,04$, Tabela 25). Acreditamos que o fator determinante neste resultado tenha sido a escolha do tempo de eco e não do tipo de sequência nesta região do hipocampo. Isto é, o espectro restrito à região anterior que possui alta heterogeneidade vê-se negativamente afetado em uma aquisição com tempo de eco curto neste equipamento SIEMENS. Este fato foi corroborado com os dados obtidos na região posterior e mais homogênea, onde a aquisição com tempo de eco curto mostrou menores valores de desvio padrão (gráfico 8) e um aumento significativo na porcentagem de lateralização de 62 para 73 % (Tabela 25), enquanto a aquisição com tempo de eco longo manteve sua porcentagem de lateralização em 71 %. Mesmo com este resultado adverso em tempo de eco curto, ele foi mantido em comparações posteriores na tentativa de quantificar metabólitos com tempos de relaxação transversal curtos, como é o caso do glutamato e da glutamina. Era esperado que aumentado a intensidade do campo magnético fosse possível atenuar alguns dos problemas na qualidade dos espectros anteriormente detectados e assim usar sem dificuldades tempos de eco curtos.

Ao utilizar um campo magnético mais intenso os índices de lateralidade melhoraram para ambas as regiões do hipocampo ainda usando uma condição de tempo de eco curto. Isto foi evidenciado pelo aumento da porcentagem de pacientes que lateralizaram (acima de

72 %, Tabela 25) e pelo aumento de diferenciação entre pacientes e controles ($p < 0.04$, Tabela 25). A vantagem de usar um campo mais intenso ficou também evidenciada nos gráficos 9 e 10, onde foi reduzido o desvio padrão da maioria dos grupos sugerindo uma menor variabilidade da técnica nesta nova intensidade de campo.

Foi curioso notar que o uso de software automatizado LCMModel trouxe um aumento na porcentagem dos pacientes corretamente lateralizados (acima de 75 %), porém diminuiu a diferença entre os grupos de controles e pacientes. Como o intuito deste trabalho é a utilização clínica, consideramos que o fato de ter sido aumentada esta porcentagem é mais relevante, visto que nosso interesse é o paciente de forma individual. Adicionalmente este software tem a vantagem de funcionar de forma quase automática, algo conveniente para a rotina clínica.

Na tentativa de aumentar a especificidade da $^1\text{H-ERM}$ neste problema, foi definido um único volume de interesse restrito ao hipocampo ($4 \times 1,5 \times 1 \text{ cm}^3$), visando a redução do efeito de volume parcial. Este novo volume de interesse não trouxe os resultados esperados com uma redução muito significativa, abaixo de 62% (Tabela 25), da fração de hipocampus corretamente lateralizados em ambos os métodos de processamento. O gráfico 11 reforça o resultado anterior e mostra ainda maiores valores de desvio padrão neste grupo com o VOI restrito ao hipocampo.

No final do estudo resolvemos testar outro método para diferenciarmos do método de voxel único, desta forma foi definido um último grupo com o método multi voxel (MV). Observando o gráfico 12 podemos notar melhores resultados no caso do método de voxel único. Houve uma diferença considerável na média entre controles e pacientes, onde a média dos pacientes ficou próxima de zero, sendo que teria que apresentar o oposto. Tivemos um desvio padrão menor nos do SV indicando uma menor variabilidade dos

resultados nos controles normais. Todos os dados deste gráfico 12 foram coletados no equipamento de 3.0T, sequência PRESS e tempo de eco curto, sendo assim, os resultados foram claros em relação à lateralidade. Constatamos que a técnica SV é a melhor para lateralizar a ETM e nossas condições experimentais, apesar do grupo 07 apresentar menor desvio padrão, porém, nessa condição não houve diferenças significativas entre os hipocampos, apontando para uma baixa especificidade da ¹H-ERM na diferenciação dos hipocampos.

Em relação à técnica multi-voxel (MV), fizemos uma análise delimitando o hipocampo e outra delimitando todo o lobo temporal. Concluímos que não foi um bom método para lateralizar o hipocampo doente, tanto os dados do hipocampo, quanto a análise do lobo temporal total. No valor do IL, quando comparamos com a assimetria dos controles, o valor foi inferior, ou seja, o valor da média dos pacientes foram mais próximo de zero do que os controles e o mesmo comportamento manteve-se no MV hipocampo e MV no lobo temporal.

Analisando de uma forma geral, temos uma lateralização próxima de 80%, sendo que não houve uma melhora muito significativa com o aumento da intensidade do campo magnético e com a mudança da posição do volume de interesse.

Constatamos que, a ¹H-ERM demonstra difusas anormalidades no lobo temporal sendo uma ferramenta útil no diagnóstico da ETM, e a importância da utilização de técnicas quantitativas para a análise de imagem deve-se ao fato de que estes estudos podem contribuir, em casos selecionados, com informações adicionais que permitirão a localização de lesões cerebrais envolvidas no processo de epileptogênese. A determinação precisa da área epileptogênica a partir dos estudos neurofisiológicos, de medicina nuclear e neuropsicológica associados à identificação de alterações estruturais nos exames de imagem

(RM) são fundamentais na escolha da melhor opção terapêutica nos doentes portadores de epilepsia intratável clinicamente.

Concluimos que ocorreu uma diminuição do NAA associado com perda ou disfunção neuronal, a diminuição do valor da razão NAA/Cre na região temporal de pacientes com ELT deve ser associada com atrofia do lobo temporal medial (Cendes, Caramanos et al. 1997). Vários estudos foram realizados na investigação da avaliação metabólica na ETM utilizando a ¹H-ERM. Meiners e colaboradores (Meiners, van Gils et al. 1994) utilizando a técnica de voxel único na substância branca de cada lobo temporal anterior, demonstraram, em onze pacientes com EH histologicamente comprovada, haver redução estatisticamente significativa na relação NAA/Cho na substância branca temporal anterior ipsilateral ao hipocampo patológico (lado sintomático), comparado com o contralateral, lado assintomático, e também quando comparado a grupo de controles. Os autores como Serles e colaboradores (Serles, Li et al. 2001) sugeriram como causa dessa alteração, a redução na densidade da mielina, que estaria associada à redução do número de axônios.

Com lateralização próxima de 80%, podemos dizer que esse valor é concordante com a literatura, pois Cendes e colaboradores (Cendes, Andermann et al. 1995) conseguiram lateralizar 93% dos pacientes em um estudo onde associou ¹H-ERM e IRMVol em 30 pacientes e alcançou a lateralização em 28 de 30 pacientes. Já Hajek e colaboradores (Hajek, Krsek et al. 2009) encontraram lateralidade em 83% dos casos usando método SV com tempo de eco longo. No mesmo ano Chernov, Ochiai et al., (Chernov, Ochiai et al. 2009) tiveram uma porcentagem de lateralização um pouco maior 86% usando também o método SV com tempo de eco longo. Hammen e colaboradores (Hammen, Hildebrandt et al. 2008) usaram a técnica SV com tempo de eco curto (TE=30ms) e obtiveram uma significativa diminuição do NAA em seu estudo. Willmann e colaboradores (Willmann, Wennberg et al.

2006) fizeram um estudo retrospectivo em 22 centros com métodos SV e MV e obtiveram uma média de 72% de lateralização nesses centros. Kantarci e colaboradores (Kantarci, Shin et al. 2002) tiveram uma lateralização de 45%, uma média baixa em relação a outros estudos. Knowlton e colaboradores (Knowlton, Abou-Khalil et al. 2002) encontraram uma lateralização de 79%, bem próxima do nosso estudo. Eles usaram o método SV, tempo de eco curto e campo magnético de 1.5T. Já Park, 2001(Park, Chang et al. 2001) e Someya, 2000(Someya, Obata et al. 2000) conseguiram lateralizar 85% e 88% respectivamente, em seus estudos, porém usaram um tempo de eco longo. Em relação à técnica multi-voxel, Vermathen (Vermathen, Ende et al. 1997) e Cendes, 1997 a usaram em seus estudos, sendo que nos estudos de Vermathen foi encontrada uma lateralidade de 70%, já no estudo orientado por Cendes, a lateralização encontrada foi de 86%.

Tabela 27. Lateralização de artigos

AUTOR	REVISTA	MÉTODO	LATERALIZAÇÃO
Hajek, 2009	Eur Radiol	SV/TE=135ms/1.5T	83%
Chernov, 2009	Journal of the Neurological Sciences	SV/TE=136ms/1.5T	86%
Hammen, 2008	NMR Biomed	SV/TE=30ms/1.5T	Significativa diminuição do NAA
Willmann, 2006	Epilepsy Research	MV-15 centros SV-07 centros 1.5T/2.0T/4.1T TE various 50-272ms	72%
Kantarci, 2002	Neurology	SV/TE=135ms/1.5T	45%
Knowlton, 2002	Arch Neurol	SV/TE= 6,1ms/1.5T	79%
Meyer, 2001	European Journal of Nuclear Medicine	SV/TE=35ms/1.5T	68% EEG 92% Pós Operatório
Maton, 2001	Epilepsia	MV/TE=50ms/4.1T	95%
Park, 2001	AJNR	SV/TE=288/1.5T	85%
Someya, 2000	Seizure	SV/TE=136ms/1.5T	88%
Vermathen, 1997	Annals Neurology	MV/TE=135ms/1.5T	70%
Cendes, 1997	Annals Neurology	MV/TE=30ms/1.5T	86%

5. CONCLUSÃO

Concluimos que em relação à concentração NAA/Cre, a média do hipocampo doente foi menor em todas as condições experimentais, constatando assim a diminuição do NAA nos hipocampos doentes. Concluimos também que o tempo de eco longo resulta mais conveniente que tempo de eco curto em região restrita à parte anterior do hipocampo, que o campo magnético de maior intensidade resultou melhores resultados que o de menor intensidade, o tamanho de VOI que melhor lateralizou foi $3 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ e finalmente o método de pós - processamento LcModel, além de possuir vantagem de praticidade em rotina clínica, lateralizou melhor que o processamento do aparelho de ressonância magnética.

Constatamos que, em nossas condições experimentais, o protocolo que obteve melhor lateralização, próxima a 80%, em pacientes com esclerose temporal mesial foi:

- Campo magnético 3.0T;
- Sequência de localização PRESS;
- Tempo ao eco longo;
- Técnica de voxel único;
- Tamanho do VOI maior ($3 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$);
- Método de pós-processamento LcModel

Assim sendo, a ^1H -ERM pode ser usada como um método adicional na lateralização da ETM, porém, em nossas condições, não deve ser considerada padrão-ouro.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ackerman, J. J., T. H. Grove, et al. (1980). "Mapping of metabolites in whole animals by ³¹P NMR using surface coils." *Nature* **283**(5743): 167-70.
- Arruda, F., F. Cendes, et al. (1996). "Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal." *Ann Neurol* **40**(3): 446-50.
- Babb, T. (1987). Pathological findings in epilepsy. In: Engel J Jr, editor. Surgical treatment of the epilepsies. Nwe York.
- Babb, T. L., J. P. Lieb, et al. (1984). "Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epileptic human hippocampal formation." *Epilepsia* **25**(6): 721-8.
- Barker PB, Gillard JH, et al. (1993). "magnetic resonance evaluation of acute stroke: MRI, MRA, perfusion imaging, and multislice proton spectroscopic imaging." *Proc Soc Magn Reson Med* **12**(1).
- Berg, A. T. and S. Shinnar (1994). "Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis." *Neurology* **44**(4): 601-8.
- Berkovic, S. F., A. M. McIntosh, et al. (1995). "Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis." *Neurology* **45**(7): 1358-63.
- Bernasconi, N., S. Duchesne, et al. (2004). "Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy." *Neuroimage* **23**(2): 717-23.
- Blumcke, I., H. Beck, et al. (1999). "Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy." *Epilepsy Res* **36**(2-3): 205-23.
- Braak, H., E. Braak, et al. (1996). "Functional anatomy of human hippocampal formation and related structures." *J Child Neurol* **11**(4): 265-75.
- Brandão, L. A. and R. C. Domingues (2002). Espectroscopia de Prótons do Encéfalo - Princípios e Aplicações.
- Briellmann, R. S., R. M. Kalnins, et al. (2002). "Hippocampal pathology in refractory temporal lobe epilepsy: T2-weighted signal change reflects dentate gliosis." *Neurology* **58**(2): 265-71.
- Brodie, M. J. and M. A. Dichter (1996). "Antiepileptic drugs." *N Engl J Med* **334**(3): 168-75.
- Bruton, C. J. (1988). The neuropathology of temporal lobe epilepsy. The neuropathology of temporal lobe epilepsy O. UNIVERSITY: 1-158.
- Bruton, C. J. (1993). "'Status epilepticus. I: Pathogenesis'." *Dev Med Child Neurol* **35**(3): 277.
- Cendes, F. (2004). "Febrile seizures and mesial temporal sclerosis." *Curr Opin Neurol* **17**(2): 161-4.
- Cendes, F., F. Andermann, et al. (1995). "Proton magnetic resonance spectroscopic images and MRI volumetric studies for lateralization of temporal lobe epilepsy." *Magn Reson Imaging* **13**(8): 1187-91.
- Cendes, F., F. Andermann, et al. (1993). "Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study." *Neurology* **43**(6): 1083-7.
- Cendes, F., F. Andermann, et al. (1997). "Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging." *Neurology* **49**(6): 1525-33.
- Cendes, F., F. Andermann, et al. (1993). "Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures?" *Ann Neurol* **34**(6): 795-801.
- Cendes, F., Z. Caramanos, et al. (1997). "Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients." *Ann Neurol* **42**(5): 737-46.

- Chernov, M. F., T. Ochiai, et al. (2009). "Role of proton magnetic resonance spectroscopy in preoperative evaluation of patients with mesial temporal lobe epilepsy." J Neurol Sci **285**(1-2): 212-9.
- Colombo, N., A. Citterio, et al. (1996). "[Neuroradiologic study of partial temporal epilepsy]." Chir Ital **48**(6): 22-30.
- Cook, M. J. (1994). "Mesial temporal sclerosis and volumetric investigations." Acta Neurol Scand Suppl **152**: 109-14, discussion 115.
- Coste, S., P. Ryvlin, et al. (2002). "Temporopolar changes in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI-based study." Neurology **59**(6): 855-61.
- Cronin, J. and F. E. Dudek (1988). "Chronic seizures and collateral sprouting of dentate mossy fibers after kainic acid treatment in rats." Brain Res **474**(1): 181-4.
- Davie, C. A., C. P. Hawkins, et al. (1994). "Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions." Brain **117 (Pt 1)**: 49-58.
- Devous, M. D., Sr., R. A. Thisted, et al. (1998). "SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis." J Nucl Med **39**(2): 285-93.
- Drost, D. J., W. R. Riddle, et al. (2002). "Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain: report of AAPM MR Task Group #9." Med Phys **29**(9): 2177-97.
- Duncan, J. S. (1996). "Magnetic resonance spectroscopy." Epilepsia **37**(7): 598-605.
- Dupont, S. (2002). "Investigating temporal pole function by functional imaging." Epileptic Disord **4 Suppl 1**: S17-22.
- Earle, K. M., M. Baldwin, et al. (1953). "Incisural sclerosis and temporal lobe seizures produced by hippocampal herniation at birth." AMA Arch Neurol Psychiatry **69**(1): 27-42.
- Engel, J., Jr. (1992). "Recent advances in surgical treatment of temporal lobe epilepsy." Acta Neurol Scand Suppl **140**: 71-80.
- Engel, J., Jr. (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**(6): 796-803.
- Falconer, M. A., E. A. Serafetinides, et al. (1964). "Etiology and Pathogenesis of Temporal Lobe Epilepsy." Arch Neurol **10**: 233-48.
- Falconer, M. A. and D. C. Taylor (1968). "Surgical treatment of drug-resistant epilepsy due to mesial temporal sclerosis. Etiology and significance." Arch Neurol **19**(4): 353-61.
- Fisher, P. D., E. F. Sperber, et al. (1998). "Hippocampal sclerosis revisited." Brain Dev **20**(8): 563-73.
- French, J. A., P. D. Williamson, et al. (1993). "Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination." Ann Neurol **34**(6): 774-80.
- Gadian, D. G., K. Allen, et al. (1993). "Applications of NMR spectroscopy to the study of experimental stroke in vivo." Stroke **24**(12 Suppl): I57-9; discussion I66-8.
- Gadian, D. G., A. Connelly, et al. (1994). "¹H magnetic resonance spectroscopy in the investigation of intractable epilepsy." Acta Neurol Scand Suppl **152**: 116-21.
- Hajek, M., P. Krsek, et al. (2009). "¹H MR spectroscopy in histopathological subgroups of mesial temporal lobe epilepsy." Eur Radiol **19**(2): 400-8.
- Hammen, T., M. Hildebrandt, et al. (2008). "Non-invasive detection of hippocampal sclerosis: correlation between metabolite alterations detected by (1)H-MRS and neuropathology." NMR Biomed **21**(6): 545-52.
- Hauser, W. A. (1997). Incidence and Prevalence. Engel, J., Jr and Pedley, T.A. Epilepsy A comprehensive textbook. L-R. Publishers. Philadelphia: 47-58.
- Hauser, W. A., J. F. Annegers, et al. (1983). "Epidemiology and the genetics of epilepsy." Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis **61**: 267-94.
- Hauser, W. A., J. F. Annegers, et al. (1993). "Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984." Epilepsia **34**(3): 453-68.
- Hauser, W. A., J. F. Annegers, et al. (1996). "Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota." Mayo Clin Proc **71**(6): 576-86.

- Hauser, W. A., S. S. Rich, et al. (1998). "Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures." N Engl J Med **338**(7): 429-34.
- Heinz, E. R., B. J. Crain, et al. (1990). "MR imaging in patients with temporal lobe seizures: correlation of results with pathologic findings." AJNR Am J Neuroradiol **11**(4): 827-32.
- Helmstaedter, C. (2002). "Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems." Prog Brain Res **135**: 439-53.
- Hennessy, M. J., R. D. Elwes, et al. (2000). "Failed surgery for epilepsy. A study of persistence and recurrence of seizures following temporal resection." Brain **123 Pt 12**: 2445-66.
- Holthausen, H. (1994). Febrile convulsions, mesial temporal sclerosis and temporal lobe epilepsy. In: Wolf, P., ed. Epileptic seizures and syndromes. London.
- Hugg, J. W., K. D. Laxer, et al. (1992). "Lateralization of human focal epilepsy by 31P magnetic resonance spectroscopic imaging." Neurology **42**(10): 2011-8.
- J. C. Costa, A. P., E. M. T. Yacubian, E. A. Cavalheiro (1998). Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias - Aspectos clínicos e cirúrgicos. Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias - Aspectos clínicos e cirúrgicos. São Paulo, Editora Lemos. **01**.
- Jack, C. R., Jr. (1996). "Hippocampal T2 relaxometry in epilepsy: past, present, and future." AJNR Am J Neuroradiol **17**(10): 1811-4.
- Jack, C. R., Jr., F. W. Sharbrough, et al. (1992). "Magnetic resonance image-based hippocampal volumetry: correlation with outcome after temporal lobectomy." Ann Neurol **31**(2): 138-46.
- Jackson, G. D., S. F. Berkovic, et al. (1990). "Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging." Neurology **40**(12): 1869-75.
- Kantarci, K., C. Shin, et al. (2002). "Comparative diagnostic utility of 1H MRS and DWI in evaluation of temporal lobe epilepsy." Neurology **58**(12): 1745-53.
- Keranen, T., P. J. Riekkinen, et al. (1989). "Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland." Epilepsia **30**(4): 413-21.
- Kim, H., S. Yi, et al. (2003). "Material-specific memory in temporal lobe epilepsy: effects of seizure laterality and language dominance." Neuropsychology **17**(1): 59-68.
- Kim, W. J., S. C. Park, et al. (1999). "The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence for mesial temporal sclerosis." Epilepsia **40**(3): 290-3.
- Knowlton, R. C., B. Abou-Khalil, et al. (2002). "In vivo hippocampal metabolic dysfunction in human temporal lobe epilepsy." Arch Neurol **59**(12): 1882-6.
- Kuzniecky, R. (1995). Magnetic Resonance in epilepsy. New York.
- Kuzniecky, R., V. de la Sayette, et al. (1987). "Magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: pathological correlations." Ann Neurol **22**(3): 341-7.
- Kwan, P. and M. J. Brodie (2000). "Early identification of refractory epilepsy." N Engl J Med **342**(5): 314-9.
- Leandro Arthur Diehl, A. L. J., Eliane Massumi Shibayama, Elisangela Sermidi, Lana Maria Neri, Luciane Saruhashi (1998). Crises Parciais Complexas. MEDICINA LONDRINA - PR, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA - UEL
- Lee, J. W., F. Andermann, et al. (1998). "Morphometric analysis of the temporal lobe in temporal lobe epilepsy." Epilepsia **39**(7): 727-36.
- Leonard, J. C., D. P. Younkin, et al. (1985). "Nuclear magnetic resonance: an overview of its spectroscopic and imaging applications in pediatric patients." J Pediatr **106**(5): 756-61.
- Li, L. M., P. T. Fernandes, et al. (2008). Neurociências e Epilepsia. Neurociências e Epilepsia. E. Plêiade. São Paulo.
- Li, L. M., S. Narayanan, et al. (2000). "Magnetization transfer ratio is unable to lateralize epileptic foci in patients with temporal lobe epilepsy." AJNR Am J Neuroradiol **21**(10): 1853-6.
- Margerison, J. H. and J. A. Corsellis (1966). "Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes." Brain **89**(3): 499-530.

- Mathern, G. W., P. D. Adelson, et al. (2002). "Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited." Prog Brain Res **135**: 237-51.
- Mathern, G. W., T. L. Babb, et al. (1995). "Reactive synaptogenesis and neuron densities for neuropeptide Y, somatostatin, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the epileptogenic human fascia dentata." J Neurosci **15**(5 Pt 2): 3990-4004.
- Mathern, G. W., T. L. Babb, et al. (1995). "The pathophysiological relationships between lesion pathology, intracranial ictal EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy." Epilepsy Res **21**(2): 133-47.
- Meiners, L. C., A. van Gils, et al. (1994). "Temporal lobe epilepsy: the various MR appearances of histologically proven mesial temporal sclerosis." AJNR Am J Neuroradiol **15**(8): 1547-55.
- Meyer, A., M. A. Falconer, et al. (1954). "Pathological findings in temporal lobe epilepsy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **17**(4): 276-85.
- Mitchell, L. A., G. D. Jackson, et al. (1999). "Anterior temporal abnormality in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI and histopathologic study." Neurology **52**(2): 327-36.
- Mueller, S. G., K. D. Laxer, et al. (2004). "Identification of abnormal neuronal metabolism outside the seizure focus in temporal lobe epilepsy." Epilepsia **45**(4): 355-66.
- Olney, J. W., T. deGubareff, et al. (1983). "'Epileptic' brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. II. Ultrastructural analysis of acute hippocampal pathology." Brain Res Bull **10**(5): 699-712.
- Park, S. W., K. H. Chang, et al. (2001). "Lateralizing ability of single-voxel proton mr spectroscopy in hippocampal sclerosis: comparison with mr imaging and positron emission tomography." AJNR Am J Neuroradiol **22**(4): 625-31.
- Penfield, W. J., H. (1954). *Epilepsy and the functional anatomy of human brain*. L. B. a. Company. Boston.
- Petroff, O. A., J. W. Prichard, et al. (1986). "Combined 1H and 31P nuclear magnetic resonance spectroscopic studies of bicuculline-induced seizures in vivo." Ann Neurol **20**(2): 185-93.
- Prichard, J. (1996). MRS of the brain – prospects for clinical application.
- Serles, W., L. M. Li, et al. (2001). "Time course of postoperative recovery of N-acetyl-aspartate in temporal lobe epilepsy." Epilepsia **42**(2): 190-7.
- Shamansky, S. L. and G. H. Glaser (1979). "Socioeconomic characteristics of childhood seizure disorders in the New Haven area: an epidemiologic study." Epilepsia **20**(5): 457-74.
- Shorvon, S. D. (1990). "Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy." Lancet **336**(8707): 93-6.
- Shorvon, S. D. (1996). "The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy." Epilepsia **37** Suppl 2: S1-S3.
- Sillanpaa, S. (1997). *Natural History and Prognosis*. Engel, J., Jr *Epilepsy - A comprehensive Textbook*. L.-R. Publishers. New York: 69-86.
- Someya, Y., T. Obata, et al. (2000). "Seizure frequency and bilateral temporal abnormalities: a proton magnetic resonance spectroscopy of temporal lobe epilepsy." Seizure **9**(4): 274-9.
- Spencer, S. S. (2002). "Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment." Epilepsia **43**(3): 219-27.
- Spencer, S. S., A. T. Berg, et al. (2003). "Initial outcomes in the Multicenter Study of Epilepsy Surgery." Neurology **61**(12): 1680-5.
- Tarkka, R., E. Paakko, et al. (2003). "Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: No association in a long-term follow-up study." Neurology **60**(2): 215-8.
- Taylor, D. C. and S. M. Marsh (1980). "Hughlings Jackson's Dr Z: the paradigm of temporal lobe epilepsy revealed." J Neurol Neurosurg Psychiatry **43**(9): 758-67.
- Thom, M. (2004). "Recent advances in the neuropathology of focal lesions in epilepsy." Expert Rev Neurother **4**(6): 973-84.
- Tofts, P. S., S. Sisodiya, et al. (1995). "MR magnetization transfer measurements in temporal lobe epilepsy: a preliminary study." AJNR Am J Neuroradiol **16**(9): 1862-3.

- Townsend, T. N., N. Bernasconi, et al. (2004). "Quantitative analysis of temporal lobe white matter T2 relaxation time in temporal lobe epilepsy." *Neuroimage* **23**(1): 318-24.
- Vermathen, P., G. Ende, et al. (1997). "Hippocampal N-acetylaspartate in neocortical epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy." *Ann Neurol* **42**(2): 194-9.
- Watson, C., C. R. Jack, Jr., et al. (1997). "Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy." *Arch Neurol* **54**(12): 1521-31.
- Wieser, H. G. (2004). "ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis." *Epilepsia* **45**(6): 695-714.
- Willmann, O., R. Wennberg, et al. (2006). "The role of 1H magnetic resonance spectroscopy in pre-operative evaluation for epilepsy surgery. A meta-analysis." *Epilepsy Res* **71**(2-3): 149-58.

7. ANEXOS



CEP. 14048-900
RIBEIRÃO PRETO - S.P.
BRASIL

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

CAMPUS UNIVERSITÁRIO – MONTE ALEGRE
FONE: 602-1000 - FAX (016) 633-1144

Ribeirão Preto, 02 de setembro de 2005

Ofício nº 2485/2005
CEP/CDGC

Prezado Senhor:

O trabalho intitulado **“QUANTIFICAÇÃO DE METABÓLITOS (NAA, Cr, Glu) MEDIANTE ¹H-MRS PARA O ESTUDO DE DANOS CEREBRAIS EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 209ª Reunião Ordinária realizada em 29/08/2005, e enquadrado na categoria: **APROVADO, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, de acordo com o Processo HCRP nº 11282/2005.

Aproveito a oportunidade para apresentar a Vossa Senhoria protestos de estima e consideração.


PROFª DRª CLARISSE DULCE G. CARVALHEIRO
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética
em Pesquisa do HCFMRP-USP e da FMRP-USP

Ilustríssimo Senhor
CARLOS ERNESTO GARRIDO SALMON
Depto. Clínica Médica-Centro de Ciências das Imagens e Física Médica
Em mãos

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica. Nesta pesquisa nós aplicaremos uma técnica chamada de Espectroscopia por Ressonância Magnética(ERM), que permite detectar mais cedo pequenas alterações na concentração de algumas substâncias químicas em diferentes regiões do cérebro de pessoas que, assim como você, apresentam epilepsia.

O procedimento que realizaremos em você será um exame de ressonância magnética muito parecido com outros que você já fez. A única diferença é que este exame vai fazer algumas medidas diferentes, mas que não serão percebidas por você, exceto por gerarem um som mais baixo e calmo do que o barulho habitual da ressonância que fazemos nos estudos clínicos. A realização dessa técnica não acarretará nenhum risco a sua saúde.

Com a realização dessa técnica, esperamos detectar precocemente possíveis novas alterações no seu cérebro e compreender melhor o avanço destes danos relacionados com o tipo de tratamento aplicado. Com isso pretendemos desenvolver estudos que possam avaliar de forma mais rápida e precisa, a eficiência de cada tratamento em cada paciente.

Além desses exames de ressonância magnética, nós consultaremos o seu prontuário para obtenção de informações sobre sua evolução clínica. Os dados obtidos serão utilizados apenas para os fins dessa pesquisa e serão mantidos em sigilo. Em nenhuma circunstância sua identidade será revelada.

Você tem a liberdade de aceitar ou não a participação nessa pesquisa, podendo a qualquer momento se retirar do estudo, sem que isso acarrete nenhum prejuízo em seu tratamento ao que você tem direito. Qualquer dúvida existente, referente a esse estudo, poderá ser esclarecida com o pesquisador em qualquer momento da pesquisa.

Eu _____ R.G. _____

Abaixo assinado, tendo recebido as informações acima descritas, e ciente dos meus direitos, concordo em participar da referida pesquisa.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente

Nome da pesquisa: **Avaliação Metabólica da Epilepsia do Lobo Temporal-Influência da Frequência de Crises em Pacientes com Esclerose Mesial Temporal.**

Pesquisador responsável: Luciana Maria Mijoler da Cunha

Assinatura do pesquisador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-VOLUNTÁRIO SADIO

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica. Nesta pesquisa nós aplicaremos uma técnica chamada de Espectroscopia por Ressonância Magnética(ERM), que permite detectar mais cedo pequenas alterações na concentração de algumas substâncias químicas em diferentes regiões do cérebro de pessoas que apresentam epilepsia.

O procedimento que realizaremos em você será um exame de ressonância magnética muito parecido com o exame rotineiro. A única diferença é que este exame vai fazer algumas medidas diferentes, mas que não serão percebidas por você, exceto por gerarem um som mais baixo e calmo do que o barulho habitual da ressonância que fazemos nos estudos clínicos. A realização dessa técnica não acarretará nenhum risco a sua saúde.

Com a realização dessa técnica, esperamos compreender melhor o avanço do dano causado pela epilepsia em pacientes, relacionados com o tipo de tratamento aplicado. Com isso pretendemos desenvolver estudos que possam avaliar de forma mais rápida e precisa, a eficiência de cada tratamento em cada paciente.

Além desses exames de ressonância magnética, nós consultaremos o seu prontuário do HCRP(se caso tiver) para obtenção de informações sobre algum problema de saúde que por acaso você tenha, afim de ter certeza de que não haverá interferência com esta pesquisa.. Os dados obtidos serão utilizados apenas para os fins dessa pesquisa e serão mantidos em sigilo. Em nenhuma circunstância sua identidade será revelada. Caso detectemos alguma anormalidade no seu exame, daremos conhecimento a você ou a seu médico, conforme sua decisão prévia.

Você tem a liberdade de aceitar ou não a participação nessa pesquisa, podendo a qualquer momento se retirar do estudo. Qualquer dúvida existente, referente a esse estudo, poderá ser esclarecida com o pesquisador em qualquer momento da pesquisa.

Eu _____ R.G. _____

Abaixo assinado, tendo recebido as informações acima descritas, e ciente dos meus direitos, concordo em participar da referida pesquisa.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____.

Assinatura do paciente

Nome da pesquisa: **Avaliação Metabólica da Epilepsia do Lobo Temporal-Influência da Frequência de Crises em Pacientes com Esclerose Mesial Temporal.**

Pesquisador responsável: Luciana Maria Mijoler da Cunha

Assinatura do pesquisador responsável

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)