



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP)
Faculdade de Medicina de Botucatu

Elaine Keiko Fujisao

**Análise das descargas epileptiformes interictais na epilepsia de lobo temporal mesial
utilizando análise quantitativa do eletroencefalograma e da neuroimagem**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Botucatu
2018

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP)

Faculdade de Medicina de Botucatu

**Análise das descargas epileptiformes interictais na epilepsia de lobo temporal mesial
utilizando análise quantitativa do eletroencefalograma e da neuroimagem**

Elaine Keiko Fujisao

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia
em Clínica Médica.

Orientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica

Botucatu

2018

FICHA CATALOGRÁFICA

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Fujisao, Elaine Keiko.

Análise das descargas epileptiformes interictais na epilepsia de lobo temporal mesial utilizando análise quantitativa do eletroencefalograma e da neuroimagem / Elaine Keiko Fujisao. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting
Capes: 40101070

1. Hipocampo (Cérebro) - Doenças. 2. Ressonância magnética. 3. Neuroimagem. 4. Epilepsia. 5. Pesquisa quantitativa. 6. Eletroencefalografia.

Palavras-chave: Atrofia hipocampal; Epilepsia de lobo temporal mesial; Ressonância magnética.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, por me incentivarem a ser uma melhor versão de mim mesma, sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting, pela dedicação na orientação deste trabalho e por sempre acreditar em mim.

Aos pacientes do Ambulatório de Epilepsia do HC-FMB, pela oportunidade para aprender a ser uma epileptologista e uma pessoa melhor.

À Juliana Nunes Marchette, Nathalia Alves Cristaldo, Karen Fernanda Alves, Vanessa Caldeira, Rayssa Modenesi, Luiz Felipe Lucrécio e Alex Meira pela amizade e pelo carinho durante todo o período da pesquisa.

À Elisabete, Eliane e Claudinha, por serem maravilhosas técnicas de eletroencefalograma (EEG) e por sempre me ajudarem nos encaixes de exames.

À Joyce, Cássia e Denise por colaborarem com a realização dos exames de ressonância magnética, imprescindível para a coleta de dados deste trabalho.

Aos meus irmãos de sangue, Jefferson e Debora, que me apoiaram incondicionalmente, perdendo a minha ausência por vários anos.

Às minhas irmãs de coração, Jamille Mendes e Larissa Gaça, que me ajudaram na reta final.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ACRÔNIMOS.....	7
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	9
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Epilepsias.....	14
1.2 Classificação das crises epiléticas e epilepsias.....	14
1.3 Epilepsia de lobo temporal mesial.....	15
1.4 Fisiopatologia	17
1.5 Tratamento.....	18
1.6 Eletroencefalograma.....	19
1.7 Estudos quantitativos do EEG e epilepsia de lobo temporal mesial	22
1.8 Neuroimagem	25
1.9 Estudos quantitativos de RM e epilepsia de lobo temporal mesial	26
2. HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA	28
3. OBJETIVOS	30
3.1 Objetivo geral	30
3.2 Objetivos específicos.....	30
4. MÉTODOS.....	31
4.1 Sujeitos.....	30
4.2 Eletroencefalograma	30
4.3 Neuroimagem estrutural.....	31
4.4 Análise estatística.....	33
5. RESULTADOS.....	35
5.1 Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem	36
5.2 Análise quantitativa do EEG.....	38
5.3 Análise por meio da morfometria baseada em voxel (VBM)	43
5.4 Análise de correlação entre as imagens de localização do EEG e a VBM	45
6. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÕES	55
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
9. APÊNDICES.....	65
10. ANEXOS	68
Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	68
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	71

LISTA DE SIGLAS E ACRÔNIMOS

ELT	Epilepsia de Lobo Temporal
ELTM	Epilepsia de Lobo Temporal Mesial
EEG	Eletroencefalograma
RM	Ressonância Magnética
AH	Atrofia Hipocampal
IED	Descarga Interictal Epileptiforme
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
CLARA	<i>Classical LORETA Analysis Recursively Applied</i>
BESA	<i>Brain Electrical Source Analysis</i>
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
CA	<i>Cornus Amonnis</i>
VEEG	Vídeo Eletroencefalograma
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
MEG	Magnetoencefalografia
IR	<i>Inversion Recovery</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
ELTM AH	Epilepsia de Lobo Temporal Mesial com Atrofia Hipocampal
qEEG	Eletroencefalograma quantitativo
LORETA	<i>Low Resolution Electromagnetic Tomography</i>
SBM	<i>Surface Based Morphometry</i>
VBM	<i>Volume Based Morphometry</i>
PCA	Análise do Componente Principal
MPRAGE	<i>Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo</i>
TR	Tempo de Repetição
TE	Tempo de Eco
TI	Tempo de Inversão
FOV	<i>Field of View</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
STIR	<i>Short TI Inversion Recovery</i>
DP	Desvio Padrão
MATLAB	<i>Matrix Laboratory</i>

DARTEL	<i>Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra</i>
ICBM-152	<i>International Consortium for Brain Mapping</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
AAL	<i>Automatic Anatomic Labeling</i>
HD	Hipocampo Direito
HE	Hipocampo Esquerdo
IA	Índice de Assimetria

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1: Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem dos quatro grupos de pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (atrofia hipocampal à direita, atrofia hipocampal à esquerda, atrofia hipocampal bilateral e sem atrofia hipocampal).....	36
Tabela 2A: Localização (valor máximo) das descargas epileptiformes interictais utilizando o algoritmo Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) em 71 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial.....	38
Tabela 2B: Localização (valor máximo) das descargas epileptiformes interictais utilizando o algoritmo Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) em 21 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial e atrofia hipocampal à direita.....	39
Tabela 2C: Localização (valor máximo) das descargas epileptiformes interictais utilizando o algoritmo Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) em 22 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial e atrofia hipocampal à esquerda.....	39
Tabela 2D: Localização (valor máximo) das descargas epileptiformes interictais utilizando o algoritmo Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) em 12 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial e atrofia hipocampal bilateral.....	40
Tabela 2E: Localização (valor máximo) das descargas epileptiformes interictais utilizando o algoritmo Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) em 12 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial sem atrofia hipocampal.....	40
Figura 1: Mapas das médias das descargas epileptiformes em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial.....	41
Figura 2: Mapas de sobreposição das descargas epileptiformes em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial.....	42
Figura 3: Resultado das análises de morfometria baseada em voxel (VBM, na escala de cores em azul) e da análise de correlação entre as imagens de localização do EEG e dos mapas de substância cinzenta (escala de cores em vermelho) de acordo com os grupos de epilepsia de lobo temporal mesial.....	46
Figura 3A: Resultado das análises de morfometria baseada em voxel e da análise de correlação entre as imagens de localização do EEG e dos mapas de substância cinzenta para os grupos de epilepsia de lobo temporal mesial com atrofia hipocampal bilateral e sem atrofia hipocampal.....	47

Figura 3B: Resultado das análises de morfometria baseada em voxel e da análise de correlação entre as imagens de localização do EEG e dos mapas de substância cinzenta para os grupos de epilepsia de lobo temporal mesial com atrofia hipocampal à direita e à esquerda..... 48

RESUMO

FUJISAO, E.K. Análise das descargas epileptiformes interictais (IED) na epilepsia de lobo temporal mesial utilizando análise quantitativa do eletroencefalograma e da neuroimagem. Doutorado – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu, 2018.

Objetivos: Investigar áreas de correlação entre a substância cinzenta e mapas de fonte interictal nos subtipos de epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM).

Introdução: Na ELTM, os eletroencefalogramas (EEG) de rotina de escalpo interictais mostram descargas epileptiformes na região temporal anterior revelando a circuitaria epileptiforme. Os geradores anatômicos precisos destas descargas ainda não foram identificados.

Métodos: Setenta e um pacientes e trinta e seis controles foram submetidos à ressonância magnética (RM) de 3T. Imagens de alta resolução T1 foram utilizadas para análise estrutural. A segmentação do hipocampo foi realizada com o pacote Freesurfer e utilizada para confirmar a atrofia do hipocampo (AH). O software SPM foi utilizado para segmentação da matéria cinzenta, registro e análise estatística. Os pacientes também foram submetidos à EEG de rotina com eletrodos temporais anteriores adicionais. Para cada paciente, as descargas epileptiformes foram selecionadas, promediadas e a fonte foi extraída com o algoritmo CLARA incluído no software BESA. Finalmente, a análise de correlação voxel-wise foi realizada entre a matéria cinzenta suavizada e os mapas de origem EEG em subtipos ELTM distintos.

Resultados: 16 pacientes apresentaram ELTM sem AH, foram avaliadas 154 descargas (67 à esquerda e 87 à direita), 10826 mm³ correlacionadas envolvendo regiões extra-temporais (lobos frontal e parietal, $r = -0,78$, $x = 19$, $y = 61$, $z = 6$). 22 pacientes tinham AH esquerda, 839 descargas foram avaliadas (818 à esquerda e 21 à direita), 2700 mm³ foram correlacionadas envolvendo o lobo temporal esquerdo ($r = -0,56$, $x = -28$, $y = -5$, $z = -19$). 21 pacientes tinham AH direita, foram avaliadas 910 descargas (139 à esquerda e 771 à direita), 3625 mm³ foram correlacionadas envolvendo o giro frontal inferior direito ($r = -0,70$, $x = 32$, $y = 33$, $z = 8$). 12 pacientes apresentaram AH bilateral, 343 descargas foram avaliadas (264 à esquerda e 79 à direita), 4932 mm³ foram correlacionadas envolvendo principalmente a ínsula direita ($r = -0,87$, $x = 29$, $y = 0$, $z = 8$).

Conclusão: Correlações negativas foram encontradas entre volumes de matéria cinzenta e imagens de origem EEG. Os geradores neuroanatômicos de IED são heterogêneos e variam de acordo com o subtipo ELTM.

Palavras Chave

1. Epilepsia de Lobo Temporal Mesial;
2. Ressonância Magnética;
3. Atrofia hipocampal.

ABSTRACT

FUJISAO, E.K. Analysis of interictal epileptiform discharges (IED) in mesial temporal lobe epilepsy using quantitative EEG and neuroimaging. PhD - Medical School of Botucatu City, State University of São Paulo "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2018.

Aims: To investigate areas of correlation between gray matter and interictal EEG source maps in subtypes of mesial temporal lobe epilepsy (MTLE).

Background: In MTLE, routine interictal scalp EEG typically shows epileptiform discharges over the anterior temporal region disclosing the epileptogenic circuitry. The precise anatomical generators of these discharges have not yet been identified.

Methods: 71 patients and 36 controls underwent to 3T MRI. High resolution T1 images were used for structural analysis. Hippocampal segmentation was performed with Freesurfer package and used to confirm hippocampal atrophy (HA). SPM software was used for segmentation of the gray matter, registration and statistical analysis. Patients were also submitted to routine EEG with additional anterior temporal electrodes. For each patient, epileptiform discharges were selected, averaged and the source was extracted with CLARA algorithm included in the BESA's software. Finally, voxel-wise correlation analysis was conducted between the smoothed gray matter and EEG source maps in distinct mTLE subtypes.

Results: 16 patients had mTLE without HA, 154 discharges were evaluated (67 left and 87 right), 10826mm³ were correlated involving extra-temporal regions (frontal and parietal lobes; $r=-0.78$, $x=19$, $y=61$, $z=6$). 22 patients had left HA, 839 discharges were evaluated (818 left and 21 right), 2700mm³ were correlated involving the left temporal lobe ($r=-0.56$, $x=-28$, $y=-5$, $z=-19$). 21 patients had right HA, 910 discharges were evaluated (139 left and 771 right), 3625mm³ were correlated involving the right inferior frontal gyrus ($r=-0.70$, $x=32$, $y=33$, $z=8$). 12 patients had bilateral HA, 343 discharges were evaluated (264 left and 79 right), 4932mm³ were correlated mainly involving the right insula ($r=-0.87$, $x=29$, $y=0$, $z=8$).

Conclusion: Negative correlations were disclosed between gray matter volumes and EEG source imaging. Neuroanatomical generators of interictal discharges are heterogeneous and vary according to mTLE subtype.

Key Words

1. Mesial Temporal Lobe Epilepsy;
2. Magnetic Resonance Imaging;
3. Hippocampal Atrophy.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Epilepsias

As crises epilépticas são definidas como ocorrência transitória de sinais e sintomas de atividade anormal excessiva ou sincrônica dos neurônios, na ausência de fatores temporários e reversíveis como insultos tóxicos, metabólicos ou febris (Fisher et al., 2014). A epilepsia é a predisposição das células neuronais em gerar crises epilépticas recorrentes e as consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais decorrentes delas. No entanto, a epilepsia não é uma doença única, mas um grupo de doenças que possuem diversas etiologias: estruturais, genéticas, infecciosas, metabólicas, autoimunes ou desconhecidas (Guerreiro et al., 2000; Falco-Walter et al., 2017). Apresentam, portanto, diferentes mecanismos de ação, evolução, prognóstico e tratamento; algumas, porém, podem ser agrupadas em síndromes, tornando mais fácil seu reconhecimento (Guerreiro et al., 2000; Fisher et al., 2014).

A epilepsia acomete mais de 68 milhões de pessoas no mundo, com uma incidência de aproximadamente 50 novos casos por 100.000 habitantes (Ngugi et al., 2010; OMS, 2017). Possui elevada morbidade contribuindo para 0,7% da incapacidade ajustada por anos de vida (Murray et al., 2012), o que pode estar relacionada diretamente com as crises, com maior risco de traumatismos e lesões, ou indiretamente relacionado ao uso de medicamentos e impacto negativo na qualidade de vida (Tedrus et al., 2013). A mortalidade também é aumentada, sendo duas a três vezes maiores que na população geral, e principalmente relacionada com a refratariedade das crises e etiologia sintomática (Bell et al., 2004).

1.2. Classificação das crises epilépticas e epilepsias

Segundo a Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE (International League Against Epilepsy), de 2017, as crises epilépticas podem ser classificadas como de início focal, generalizado ou desconhecido, quando o início da crise não é presenciado. As crises de início focal

acontecem quando as redes neuronais se limitam a somente um hemisfério e as de início generalizado, quando acometem os dois hemisférios. As crises ainda podem ser classificadas quanto à preservação ou não da consciência, chamadas perceptivas ou disperceptivas, respectivamente. E também quanto à presença de sintomas motores como automatismos, crises atônicas, clônicas, espasmos epiléticos, crises hipercinéticas, mioclônicas, tônicas e sintomas não motores, como autonômicas, parada comportamental, cognitivas, emocionais e sensoriais. Outra descrição importante é a presença ou ausência de evolução para criseônico clônica bilateral. A classificação das crises contribui para o entendimento e classificação das epilepsias (Fisher et al., 2017).

De acordo com a classificação das crises, as epilepsias podem ser classificadas como: (a) focais; (b) generalizadas; (c) focais e generalizadas combinadas e (d) desconhecidas. As epilepsias focais incluem crises unifocais ou multifocais, mas que envolvam somente um hemisfério, sendo assim, pode acometer o lobo frontal, parietal, temporal ou occipital. (Guerreiro et al., 2000; Scheffer et al., 2017). Em adultos, a epilepsia focal é a mais prevalente, respondendo por 60% dos casos nesta faixa etária (Téllez-Zenteno e Hernández-Ronquillo, 2012; Semah et al., 1998).

1.3. Epilepsia de lobo temporal mesial

A epilepsia de lobo temporal (ELT) é a mais comum das epilepsias focais correspondendo a 40% dos casos (Hauser et al., 1996). As crises podem se originar de uma ou várias estruturas anatômicas do lobo temporal e se propagam para dentro (temporais) ou para fora (extratemporais) através de redes neuronais conectadas. Assim sendo, a ELT pode ser subdividida em lateral, mesial, temporo-polar, mesio-lateral e temporal plus, de acordo com a origem da descarga epileptiforme e semiologia das crises (Kahane e Bartolomei, 2010).

Dentre estas, assume grande importância em adultos a epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) pela alta prevalência, responsável por 60% de todos os casos de ELT, e refratariedade ao tratamento com fármacos antiepiléticos (Téllez-Zenteno e Hernández-Ronquillo, 2012).

A ELTM é uma das síndromes eletroclínicas mais bem caracterizadas de todas as epilepsias, sendo amplamente estudada. Na ELTM, o início das crises ocorre geralmente no final da primeira ou segunda década de vida, e as crises são semiologicamente estereotipadas ao longo da história do paciente. História prévia de convulsão febril, traumatismo craniano, injúria perinatal, malformações congênitas cerebrais, infecção do sistema nervoso central e tumores cerebrais podem estar presentes (Tatum, 2012).

O diagnóstico da ELTM é clínico, necessita da presença de vários sinais e sintomas. O critério mais importante é a semiologia caracteristicamente de início focal temporal mesial da crise (Wieser, 2004). Os exames de ressonância magnética (RM) e o eletroencefalograma (EEG) são exames complementares importantes na avaliação da etiologia e confirmação da atividade epileptiforme e são utilizados rotineiramente nos serviços terciários de atendimento a epilepsia (Guerreiro et al., 2000).

A semiologia ictal mais típica é a crise focal perceptiva, caracterizada como mal estar epigástrico ascendente ou dor, opressão, sensação de frio, medo, *déjà vu* (impressão de estar vivenciando algo que já aconteceu), *jamaís vu* (impressão de estar vivenciando algo que parece totalmente estranho) e, mais raramente, alucinações gustatórias e olfatórias. Crises autonômicas também podem ocorrer, com piloereção, taquicardia e alterações pupilares, geralmente por envolvimento da ínsula. A crise disceptiva pode se seguir, em graus variados, apresentando parada comportamental, automatismos orofaciais e manuais e posturas distônicas (Norman, 2015).

Dentre as alterações semiológicas mais importantes para lateralização do foco epileptiforme estão os automatismos ipsilaterais e a postura distônica contralateral, sendo este o achado mais fidedigno de lateralidade, ocorrendo em 96% dos casos (Dupont et al., 2015). Raramente as crises evoluem para tônico-clônico bilateral ou estado de mal epilético. O pós-ictal caracteriza-se por algum grau de disfunção cognitiva e de linguagem, dependendo da intensidade de acometimento do hemisfério dominante (Tatum, 2012).

As crises podem inicialmente ser controladas com apenas uma medicação, até se tornarem refratárias ao tratamento com múltiplas drogas. Nas ELTM, mais de 50% dos pacientes acometidos evoluem com refratariedade ao tratamento medicamentoso (Krendl et al, 2008) e, dentre todas as epilepsias refratárias correspondem de 10 a 30 % do total de casos (Bronen, 1992).

A refratariedade é definida como a persistência de crises epiléticas apesar do uso de duas drogas bem toleradas e apropriadas, em monoterapia ou associadas, nos últimos doze meses ou um período três vezes maior que o período sem crises prévio a intervenção (Kwan et al., 2010). Esta refratariedade causa impacto negativo na qualidade de vida do paciente, que pode contribuir para a perda da independência, isolamento social e limitações laborais, contribuindo para a ocorrência de comorbidades psiquiátricas (Tedrus et al., 2013).

1.4. Fisiopatologia

A ELTM está associada a diferentes patologias como neuroepiteliomas desembrionários e outros tumores benignos, angiomas cavernosos, gliomas, malformações do desenvolvimento cortical ou gliose secundária a meningite ou encefalite (Baulac, 2015). No entanto, uma das causas mais comuns de ELTM é a atrofia hipocampal (AH), que corresponde entre 50 a 70% dos casos de epilepsia de lobo temporal refratária (Babb, 1987; Tatum, 2012).

A incidência de AH na população em geral é desconhecida, uma vez que os estudos se baseiam em séries cirúrgicas (Cendes et al., 2014). A predisposição genética é sugerida em alguns casos de história familiar positiva, no entanto, sabe-se que padrões complexos de herança estão presentes e mecanismos multifatoriais podem contribuir como história de traumatismo craniano e injúrias perinatais (Crompton et al., 2010).

A formação hipocampal faz parte do sistema límbico e é uma estrutura encontrada na região medial dos hemisférios cerebrais, formando o assoalho do corno temporal do ventrículo lateral. Os três componentes são o giro denteado, o hipocampo propriamente dito e o subículo. Na maioria das vezes, usa-se o termo hipocampo para se referir as três estruturas. O hipocampo é dividido em

quatro setores, chamados de setores de Sommer *Cornus Ammonis* 1 a 4 (CA1, CA2, CA3 e CA4) que possuem população neuronal e características próprias (Blumenfeld, 2010).

A atrofia pode ser unilateral ou bilateral (quando na maioria das vezes é assimétrica), caracterizada por perda neuronal e gliose, especialmente das células do setor de Sommer CA1, CA3 e hilo, que são mais sensíveis a insultos que o setor CA2 (Andrade-Valença et al, 2006). Normalmente, a via aferente para o hipocampo vem do córtex entorrinal para as células granulosas do giro dentado através da via perfurante. As células granulosas do giro dentado são projetadas para o setor de CA3 sendo este o primeiro passo na via de saída do circuito hipocampal (Chang e Lowenstein, 2003).

Várias alterações morfológicas características da AH podem desempenhar papel crítico na epileptogênese da ELTM: a reorganização estrutural, a perda neuronal seletiva e a neurogênese. Fibras musgosas recentemente germinadas a partir de células granulosas do giro dentado podem fazer sinapse em dendritos de células de granulosas vizinhas, resultando em um circuito excitatório recorrente. Eles também podem brotar em interneurônios inibitórios. Interneurônios excitatórios, que normalmente ativam interneurônios inibitórios, podem ser seletivamente vulneráveis a insultos cerebrais. Finalmente, a neurogênese de novas células granulosas denteadas continua na vida adulta, e esses neurônios podem se integrar em circuitos anormais (Chang e Lowenstein, 2003).

O consenso sobre sistema de classificação anatomopatológico da AH da ILAE possui quatro categorias: tipo 1 com severa perda neuronal e com gliose predominando nas regiões CA1 e CA4; tipo 2 mais predominante na CA1; tipo 3 na CA4; e tipo 4 que possui conteúdo normal com gliose reativa (não AH) (Blumcke et al., 2013). O mais comum é o tipo 1, que corresponde entre 60 a 80% em séries cirúrgicas. No entanto, na prática clínica, geralmente a preservação do hipocampo em bloco, que permita a avaliação de todos subcampos, é difícil de adquirir (Cendes et al., 2014).

1.5. Tratamento

Inicialmente o tratamento da ELTM é medicamentoso. As principais medicações utilizadas são a carbamazepina, a lamotrigina e o levetiracetam (Iyer e Marson, 2014). A utilização do clobazam como terapia adjuvante também pode auxiliar na redução da frequência de crises, principalmente relacionado ao seu perfil de tolerabilidade (Androsova et al., 2017).

No entanto, a ELTM tem resposta limitada ao tratamento medicamentoso. Wiebe et al. (2001) demonstrou em estudo randomizado e controlado que, após um ano de acompanhamento, nos pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, 58% ficaram livres de crises comparados com 8% do tratamento medicamentoso otimizado, mostrando que a ressecção cirúrgica da área epileptogênica é um tratamento potencialmente curativo.

O tratamento cirúrgico deve ser sempre considerado nos pacientes refratários quando há congruência entre a semiologia ictal e os exames de neuroimagem (Betting e Guerreiro, 2008). A ressecção ou desconexão completa da área epileptogênica – que é definida como a área do córtex que produz as crises epiléticas – é o objetivo da cirurgia ressectiva (Rosenow e Lüders, 2001).

Na avaliação pré-cirúrgica, a identificação do foco epileptiforme é o requisito mais importante e vários exames são utilizados com este fim: história clínica detalhada, EEG interictal e ictal, a monitorização contínua associada ao registro de vídeo (VEEG), avaliação neuropsicológica, a RM e, às vezes, a tomografia por emissão de pósitrons (PET), a tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e a magnetoencefalografia (MEG). Quando estes exames são insuficientes ou incongruentes, é necessário lançar mão de outras modalidades de investigação como eletrodos invasivos intracranianos, eletrodos profundos ou strip/grid (Javidan, 2012).

No entanto, 20 a 30% dos pacientes operados recorrem das crises após um ano (Spencer e Huh, 2008) e os estudos que mostrem diferença nas características clínicas entre os pacientes com desfechos cirúrgicos favoráveis ou desfavoráveis não leva em consideração a lateralidade (Usui, 2016). Após o procedimento cirúrgico, a redução das crises é mais provável se houver uma perda

celular severa no hipocampo (Mathern et al., 1995; Nakasato et al., 1992) e crises residuais podem indicar a presença de tecido epileptogênico além das margens da ressecção (Diehl et al, 2002).

1.6. Eletroencefalograma

Outro exame importante é o eletroencefalograma (EEG) de rotina, que é um método barato, rápido e não invasivo extremamente importante na determinação da localização das descargas epileptiformes no período interictal (Guerreiro et al., 2000). O exame tem duração de 20 minutos e o método padrão de colocação dos eletrodos, o Sistema Internacional 10-20, amplamente utilizado na prática clínica, é capaz de detectar, nas epilepsias em geral, aproximadamente 58% das espículas (Sadler e Goodwin, 1989).

Uma limitação do EEG é a baixa sensibilidade, Dantas et al. (2014) avaliou o exame e encontrou sensibilidade de 33,5% e especificidade de 90,9% sem diferenças quanto à idade e ao gênero. EEGs repetidos ou de longa duração podem aumentar a sensibilidade para 80-90% (Salinsky et al., 1987).

Há controvérsia quanto ao melhor momento para captar as descargas epileptiformes interictais (IED), se durante o período de vigília ou sono. Alguns autores consideram que o sono pode aumentar a frequência e inclusive prever sobre prognóstico cirúrgico (Malow et al., 1997). Por outro lado, Goncharova et al. (2013) avaliaram 80 pacientes, em vigília e durante o sono, com e sem medicação antiepiléptica e encontraram uma diminuição na quantidade de descargas à noite e durante o período sem medicação.

A probabilidade de capturar uma crise durante o exame de rotina de 20 minutos em paciente com uma crise por semana é de 1% (Sundaram et al., 1999), deste modo, o exame de EEG prolongado é o recurso tecnológico mais utilizado para avaliação do período ictal (Javidan, 2012).

No entanto, as IED fornecem localização mais precisa se comparadas com as descargas ictais, uma vez que a propagação usualmente já ocorreu quando o ritmo ictal foi registrado pelos

eletrodos de escalpe, sem contar que os artefatos de movimento da crise geralmente obscurecem o traçado (Foldvary et al., 2001).

As IED são muito consistentes na ELTM, ocorrendo em 96-98% dos pacientes, mas exames repetidamente normais não excluem o diagnóstico (Marsan e Zivin, 1970; Williamson et al., 1993). Aparecem como atividade tipo espícula ou onda aguda, seguida ou não de onda lenta, com eletronegatividade máxima nos eletrodos T3-F7 /T4-F8, mais caracteristicamente na região anterior em mais de 90% dos pacientes (Andrade-Valença et.al, 2006). Podem ser bilaterais em 34-77% dos casos, predominando do lado do início da crise em 60-77% dos casos (Marsan e Zivin, 1970; Williamson et al., 1993). Atividade epileptiforme com negatividade máxima nos eletrodos temporais médios e posteriores (T3/T4 ou T5/T6) apresentam maior probabilidade de origem no neocórtex temporal (Sadler e Desbiens, 2000).

Na ELTM com AH a distribuição das IED é mais restrita a região hipocampal se comparada com outras etiologias. Esta característica provavelmente reflete o mecanismo por trás da ELTM assim como das alterações microestruturais da AH que não apresenta um foco epileptogênico único, mas uma rede neuronal (Hamer et al., 1999).

Importante lembrar que atualmente o termo foco epileptiforme tem sido abandonado e substituído por zona irritativa, que faz parte das cinco zonas que constituem a zona epileptogênica, rede neuronal formada por: a zona irritativa, de início ictal, sintomatogênica, lesional e de déficit funcional. A zona irritativa que corresponde às IED pode estar colocalizada com a zona de início ictal ou podendo ser extensa e atingir outras áreas (Chassoux et al., 2000; Bartolomei et al., 2008).

Bautista et al. (1999) estudou as IED durante o VEEG para prever o resultado cirúrgico em treze pacientes, seis apresentaram IED além dos limites da ressecção cirúrgica e tiveram resultados cirúrgicos pobres, mesmo que zona de início ictal tenha sido ressecada. Sete tinham IED focais, que foram totalmente ressecadas, com bom resultado cirúrgico. Portanto, a remoção da área irritativa é necessária, além da zona de início ictal para que o paciente fique livre de crises.

Outro achado frequente é a presença de ondas lentas temporais intermitentes rítmicas ou não, ambas com valor localizatório (Tatum, 2012). Tao et al. (2005) demonstram em estudo com avaliação de EEG de escalpe associado a eletrocorticografia, em 18 pacientes candidatos a tratamento cirúrgico, que o alentecimento interictal regional delta é um marcador da rede epileptogênica nos pacientes com ELTM.

Os geradores anatômicos das descargas epileptiformes captados pelos eletrodos de escalpo na ELTM ainda não foram identificados de forma precisa. A utilização de eletrodos especiais, como os nasofaríngeos, esfenoidais, temporais anteriores ou de Silverman e no ramo da mandíbula tem sido utilizados para melhorar a detecção de atividade epileptiforme na região mesiobasal.

Os eletrodos nasofaríngeos são desconfortáveis e não tem se mostrado superiores aos demais, tendo seu uso gradativamente abandonado (Javidan, 2012). Utilizando eletrodos de superfície e intracranianos, um estudo observou descargas epileptiformes eletronegativas nos eletrodos esfenoidais simultâneas a descargas positivas no hipocampo (Marks et al., 1992). Portanto, o eletrodo esfenoidal apesar de sensível, é pouco específico, pois pode captar atividade propagada de outras regiões (Wilkus et al., 1991).

Os eletrodos temporais anteriores tem sido amplamente utilizados e são capazes de detectar a maioria das descargas captadas pelos eletrodos esfenoidais (Javidan, 2012). Estes eletrodos também são chamados de temporais verdadeiros. Silverman (1960) que avaliou 300 EEGs utilizando os eletrodos T1 e T2 adicionalmente ao Sistema Internacional 10-20, colocando estes eletrodos a 1 cm acima do terço distal entre o canto externo do olho e o tragus. A atividade epileptiforme observada nos eletrodos T1 e T2 era a mesma observada em F7-F8 e T3-T4, porém com maior amplitude e por vezes, registravam as descargas isoladamente.

Os eletrodos T1 e T2 foram testados posteriormente por Homan et al. (1988) em 126 pacientes com crises focais com perda de consciência e observaram que os mesmos foram superiores aos eletrodos esfenoidais e aos convencionais do Sistema Internacional 10-20 para detecção das descargas epileptiformes.

1.7. Estudos quantitativos do EEG e epilepsia de lobo temporal mesial

A análise quantitativa de um método diagnóstico pode ser caracterizada pela aplicação de algoritmos matemáticos e, no caso do EEG, tentar resolver o problema inverso: localizar as fontes neurais que geram os sinais captados no escalpe. Além disso, aumenta a porcentagem de detecção de anormalidades que geralmente não são identificados pela análise convencional (Plummer et al., 2010; Brodbeck et al., 2011).

O EEG quantitativo (qEEG) é uma técnica que pode acrescentar informações ao entendimento das IED na ELTM. Recentes avanços tecnológicos têm mostrado que este método pode ser amplamente utilizado para fins clínicos na investigação de pacientes com epilepsia. Várias técnicas podem ser utilizadas sendo o objetivo principal otimizar a localização da fonte e avaliar a propagação da descarga epileptiforme (Plummer et al., 2010).

Descargas epileptiformes originadas de áreas corticais restritas e profundas como o hipocampo, podem não ser detectadas nos EEG de escalpo a menos que tecnologias apropriadas sejam empregadas (Nayak et al., 2004). Estudos iniciais utilizando técnicas quantitativas para análise das descargas epileptiformes em 16 pacientes demonstraram que a eletronegatividade máxima das espículas está localizada anterior e inferior aos eletrodos convencionais do sistema 10-20 (Sadler et al., 1984).

O termo epilepsia límbica, ao invés de ELTM, parece ser mais apropriado porque considera que as crises surgem em um sistema cerebral e não de estrutura única. Subconjuntos de estruturas dos lobos temporais estão envolvidos na geração das IED, tais como o hipocampo, amígdala, córtex entorrinal, córtex piriforme e núcleos talâmicos. Assim, uma anatomia funcional da epilepsia límbica pode ser descrita como múltiplos geradores independentes de crises e cada uma das zonas irritativas atuam independentemente (Bertram, 2009).

A propagação intracerebral da atividade epileptiforme proveniente da zona irritativa pode mudar à medida que se propaga ao longo do córtex, através de várias redes límbicas, assumindo

diferentes trajetórias da via (Bourien et al., 2005). As fontes propagadas podem dominar no pico da descarga, uma descoberta que levou à conclusão de que a fase ascendente seria o trecho mais apropriado para a localização da fonte (Merlet e Gotman, 1999).

A análise topográfica de voltagem indica que a eletronegatividade máxima está localizada na região temporal inferior ipsilateral associada à área de eletropositividade parietal contralateral (Ebersole e Wade, 1991). Vários estudos sobre IED mesiais utilizando EEG intracraniano e de escalpo têm demonstrado que a propagação, com latência de 10-50 ms, pode ocorrer dentro do hipocampo em direção Antero posterior, para o lobo temporal lateral ou mesial, ou ainda, para áreas corticais mais distantes, assim como para o hipocampo contralateral (Zumsteg et al, 2006).

O algoritmo LORETA (*Low-resolution electromagnetic tomography*) é um dos mais utilizados modelos de qEEG atualmente, e utiliza o princípio de que as populações neuronais vizinhas são mais prováveis de apresentar despolarização síncrona durante uma descarga do que as não vizinhas (Plummer et al., 2008). Talvez possa ser mais adequado para estudar a atividade complexa na ELTM, uma vez que considera que as fontes cerebrais são áreas extensas de córtex ativo, em vez de dipolos pontuais (Zumsteg et al, 2006).

Em investigação feita com análise de dipolos, os autores estudaram 22 pacientes com AH e 12 pacientes sem AH. As descargas epileptiformes foram obtidas durante o VEEG de escalpo realizado na investigação pré-cirúrgica dos pacientes. A análise mostrou não haver diferenças entre pacientes com ou sem AH sugerindo a mesma etiologia para estas descargas (Oliva et al, 2010).

Em estudo com 15 pacientes, utilizando LORETA, os autores observaram que esta metodologia pode auxiliar na detecção da forma de propagação das descargas. Em 30% dos pacientes foi observada ativação restrita as estruturas mesiais, 20% apresentaram propagação mesial para lateral, em 13% lateral para mesial, ativação simultânea em 20% dos pacientes e em 16,7% não puderam ser determinadas (Zumsteg et al., 2006).

Investigações avaliando atrofia hipocampal, descargas epileptiformes no EEG e anatomopatológico após cirurgia descobriram que a perda celular em CA1 é inversamente

correlacionada com a frequência de espículas e o grau de atrofia hipocampal (Diehl et al., 2002). A detecção da espícula interictal pelo EEG colabora, não somente no diagnóstico da ELTM e sua lateralização, mas também prediz sobre o desfecho cirúrgico, sendo que quanto maior a quantidade de espículas pior o controle das crises após cirurgia (Krendl et al., 2008).

Vários estudos têm sido conduzidos para melhor entender as características clínicas que predizem a boa resposta pós-operatória a fim de selecionar mais apropriadamente os candidatos a cirurgia (Krendl et al., 2008). As diferentes subsíndromes, as conexões temporais e extratemporais e a lateralização podem, em parte, explicar estes achados. Estudos que avaliem as IED quantitativamente nos diferentes grupos de atrofia hipocampal à direita, à esquerda, bilateral e sem atrofia são inexistentes na literatura.

1.8. Neuroimagem

Nos exames de RM de rotina, o eixo é definido pelo plano que liga a comissura anterior e posterior, o que é inadequado para investigação na epilepsia, uma vez que o hipocampo está a 20° de angulação deste eixo, podendo levar a falsos negativos (ILAE, 2000). O protocolo padrão para epilepsia usa cortes perpendiculares ao longo do eixo do hipocampo e as sequências de T1, T1 *Inversion Recovery* (IR), T2, T2 *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR) e T1 com injeção de gadolínio (Malmgren e Thom, 2012; Symmset al., 2004).

A RM estrutural é altamente sensível (93%) e específica (86%) para detectar a atrofia hipocampal, sendo este um exame essencial para a avaliação pré-cirúrgica (Jackson et al., 1990; Berkovic et al., 1991; Duncan, 1997; Barkovich et al., 1998). A interpretação da RM pode ser qualitativa ou quantitativa. Na análise qualitativa, as informações principais derivam da análise do volume, dos aspectos morfológicos e das anormalidades de sinal e dependem da experiência do examinador (Symmset al., 2004; Von Oertzen et al., 2002). Na análise quantitativa há a possibilidade de segmentação dos volumes e avaliação mais objetiva do grau de atrofia, dentre outros parâmetros, o que contribui para a análise mais precisa do hipocampo (Baulac, 2015).

Na ELTM AH podem ser encontrados diminuição do volume, perda da arquitetura interna, perda das digitações da cabeça do hipocampo, aumento de sinal T2/ FLAIR ou diminuição de sinal T1 (Baulac, 2015; Oppenheim et al., 1998). As alterações não são restritas ao hipocampo e podem afetar amígdala ipsilateral, neocórtex temporal, substância branca do lobo temporal, fórnix, corpos mamilares, ínsula, tálamo ou córtex frontal basal (Bernhardt et al., 2009). Dentre as anormalidades extra-hipocampais, a atrofia ou aumento do sinal da amígdala, borramento do pólo temporal, atrofia do lobo temporal e dilatação do corno temporal ipsilateral são as mais características (Coan et al., 2013; Andrade-Valença et al., 2006).

1.9. Estudos quantitativos de RM e epilepsia de lobo temporal mesial

Os crescentes avanços nas técnicas de neuroimagem impulsionaram o desenvolvimento de técnicas mais sofisticadas de análise que têm promovido o conhecimento sobre as alterações estruturais relacionadas à ELTM e seus subtipos. Vários métodos podem ser utilizados com este fim, como os baseados na superfície cortical (*surface-based morphometry* - SBM) ou comparações voxel a voxel (*voxel-based morphometry* – VBM), podendo ser utilizados métodos automáticos ou manuais de processamento (Memarian et al., 2013).

Nas técnicas de SBM, as medidas morfométricas são derivadas de modelos geométricos da superfície cortical ou modelos baseados em superfície de estruturas subcorticais, como o hipocampo, utilizando um método de segmentação baseado em atlas. O software gratuito desenvolvido pela Harvard Martinos Center for Biomedical Imaging (MA, USA) chamado FreeSurfer faz estas análises utilizando vários passos: segmentação volumétrica, o alinhamento inter-sujeito, a segmentação dos sub-campos do hipocampo, a segmentação dos fascículos da substância branca, a construção de modelos de superfície do córtex cerebral e finalmente, a análise estatística (Hosseini et al., 2014; Memarian et al., 2013).

A VBM, por sua vez, é uma técnica que segmenta a substância cinzenta e quantifica a partir do volume ou densidade da estrutura, permitindo a comparação entre grupos de imagens,

fornecendo como resultado um mapa estatístico das diferenças entre eles (Ashburner e Friston, 2000; Yasuda et al., 2010).

A neuroimagem quantitativa modificou muitos conceitos relacionados à ELTM. Existem vários estudos que demonstram que a fisiopatologia não é limitada ao sistema amígdalo hipocampal, apresentando uma extensa rede neural alterada que contribui para a gênese e manutenção das crises que ocorre tanto em pacientes com AH como também em pacientes sem AH (Bonilha et al., 2004; Mueller et al., 2010).

Padrões de atrofia também foram estudados e diminuições do volume cortical ipsilaterais a AH em regiões como lobo temporal (giro parahipocampal, giro temporal superior, amígdala e giro fusiforme), núcleos da base, ínsula, tálamo, e áreas nos lobos frontal, parietal, occipital e no cerebelo e contralaterais localizadas no cerebelo e nas regiões frontal, parietal e occipital (Yasuda et al., 2010).

A maioria dos trabalhos relacionados ao padrão de atrofia nos subgrupos relata um padrão mais proeminente na AH à esquerda. Coan et al. (2009) em investigação prospectiva com 33 sujeitos, observou maior progressão no grau de atrofia cerebral, maior duração da doença e pior controle das crises nos pacientes com AHE. Poucos estudos relatam achados semelhantes ao de Pail et al. (2010) que, em estudo transversal com 20 pacientes com AH à direita e 20 à esquerda, usando o método VBM, encontraram alterações morfológicas assimétricas no subgrupo AHD, com redução da substância cinzenta nas estruturas mesiotemporais, especialmente na ínsula ipsilateral e no tálamo contralateral.

Os estudos avaliando atrofia nos pacientes com ELTM com RM normal são escassos. Mueller et al. (2009) avaliou 16 pacientes sem AH e 15 com AH e observou atrofia proeminente nas regiões ipsilateral anterior inferior, lateral e superior temporal, opercular e insular e menos proeminente nas regiões frontal superiores e pré e pós centrais bilateralmente no grupo sem atrofia.

Estudos recentes sobre conectividade cerebral com o uso de RM funcional têm mostrado diminuição da conectividade global e inter hemisférica tanto no subtipo à direita, quanto à esquerda, sendo que neste último é mais severa e pronunciada (Besson et al., 2014; Haneef et al., 2014).

Na ELTM, a determinação precisa da região responsável pela geração da atividade epileptiforme e das crises (zona epileptogênica) é vital para o tratamento cirúrgico e a possibilidade de testes não invasivos serem usados na rotina pré-operatória pode beneficiar estes pacientes (Brodbeck et al., 2011).

2. HIPÓTESE E JUSTIFICATIVA

Atividade epileptiforme interictal captada no eletrodo de superfície de rotina e analisada por meio do qEEG pode auxiliar a prever a localização da zona epileptogênica nos pacientes com ELTM. Consideramos que o comportamento da atividade epileptiforme interictal nos diferentes subtipos de ELTM com AH unilateral à esquerda, AH unilateral à direita, AH bilateral e sem AH pode ser distinto e sua correlação com a neuroimagem pode colaborar com esta localização.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Localizar a zona epileptogênica a partir das descargas epileptiformes interictais dos EEGs de rotina correlacionando-as com os mapas de substância cinzenta nos diferentes subgrupos de pacientes com ELTM com AH unilateral à esquerda, AH unilateral à direita, AH bilateral e sem AH.

3.2. Objetivos específicos

- Realizar a localização das descargas epileptiformes interictais em pacientes com ELTM com AH unilateral (direita e esquerda), bilateral e sem AH por meio do qEEG;
- Realizar a análise quantitativa da RM nos quatro grupos de pacientes e comparar os resultados com grupo controle;
- Correlacionar os mapas de localização das descargas epileptiformes interictais com os mapas de substância cinzenta nos quatro grupos de pacientes.

4. MÉTODOS

4.1. Sujeitos

Setenta e um pacientes (51 mulheres, idade média 46 ± 13 anos) com ELTM foram selecionados no Ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. O diagnóstico de ELTM foi realizado de acordo com as características clínicas e eletroencefalográficas (Fischer et al., 2017; Scheffer et al., 2017). Amostra de conveniência foi utilizada. Todos os pacientes apresentaram pelo menos um EEG típico caracterizado por IED temporais. Pacientes abaixo de 18 anos, com suspeita de patologia extratemporal, dupla patologia ou crises não epiléticas foram excluídos.

Trinta e seis indivíduos controle (18 homens, média de idade de 32 ± 7 anos), sem histórico de epilepsia, foram investigados. Todos foram selecionados da comunidade universitária da Faculdade de Medicina de Botucatu (alunos da graduação) e do Hospital das Clínicas (médicos residentes, contratados e docentes).

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento e este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local (Processo 64784917.7.0000.5411).

4.2. Eletroencefalograma

Os pacientes foram submetidos a exames de EEG obtidos com a utilização do Sistema Internacional 10-20 de colocação dos eletrodos, usando aparelho Nihon-Kohden de 32 canais, taxa de amostragem de 1000 Hz, com eletrodos adicionais de Silverman, T1 e T2. Em todos os 23 eletrodos a impedância foi mantida abaixo de 10 k Ω e a duração dos exames de aproximadamente 20 minutos, incluindo a fotoestimulação e a hiperventilação.

A localização das IED foi realizada usando o software BESA Research 6.0 (BESA GmbH, Gräfelfing, Germany). O EEG foi importado para o software e para cada indivíduo todas as IED foram marcadas manualmente e promediadas. A localização da IED foi realizada em um segmento

de 10ms na porção ascendente da atividade epileptiforme promediada. A seleção foi guiada pela análise do principal componente (PCA) que foi mantida com uma média de 97,73% para as descargas à esquerda e 97,37% para as descargas à direita. No caso de pacientes com mais de um exame ou descargas bilaterais, os exames e as descargas foram individualmente analisados.

O algoritmo Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) incluído no pacote do programa foi utilizado para localização da descarga epileptiforme usando modelo de aproximação realística para pacientes adultos. Os resultados foram armazenados no formato de coordenadas cartesianas tridimensionais de Tailarach na máxima localização (Talairach e Tournoux, 1988). Coordenadas anatômicas foram extraídas e plotadas em x, y e z.

As imagens do CLARA também foram exportadas como arquivos tridimensionais de alta resolução (1mm) no formato ANALYZE. Utilizando estas imagens, uma imagem média e de sobreposição dos indivíduos foi realizada para cada um dos subgrupos (Rorden e Brett, 2000).

4.3. Neuroimagem estrutural

Todos os pacientes e o grupo controle foram submetidos à RM. As imagens foram adquiridas com o aparelho de RM Siemens Healthcare (Alemanha), modelo MAGNETOM® Verio 3T (Tesla) e uma bobina de cabeça de 12 canais. Um protocolo de aquisição foi realizado para a pesquisa incluindo:

- Gradiente eco volumétrico ponderada em T1 MPRAGE (*Magnetization prepared Rapid Gradient Echo*) com voxels isotrópicos de 1 mm, adquiridos no plano sagital com 1 mm de espessura; ângulo de excitação 9°; TR (tempo de repetição) 2300 ms; TE (tempo de excitação) 2,47 ms; TI (tempo de inversão) 1100 ms; matriz 256x 256 e FOV 256 mm;
- Axial FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) com 4,0 mm de espessura; ângulo de excitação 150°; TR 9000 ms; TE 80 ms; TI 2500 ms; matriz 208x256 e FOV 220 mm;
- Coronal T2 perpendicular ao eixo longo do hipocampo com 2,2 mm de espessura; ângulo de excitação 120°; TR 4000 ms; TE 135 ms; matriz 230x256 e FOV 180 mm;

- Coronal T1 STIR (*Short TI Inversion Recovery*) perpendicular ao eixo longo do hipocampo com 2,2 mm de espessura; ângulo de excitação 150°; TR 2100 ms; TE 9,5 ms; TI 499 ms; matriz 230x256 e FOV 180 mm;

- Coronal T2 STIR perpendicular ao eixo longo do hipocampo com 2,2 mm de espessura; ângulo de excitação 150°; TR 4300 ms; TE 74 ms; matriz 128x128 e FOV 180 mm.

Para avaliação qualitativa dos hipocampos e avaliação de outras lesões cerebrais foram utilizadas principalmente as sequências coronais e axial FLAIR. A análise estrutural quantitativa foi realizada utilizando a sequência volumétrica T1.

Volumetria automática foi conduzida usando o software FreeSurfer versão 6.0 (Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999) (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). As rotinas padronizadas incluídas no programa foram utilizadas. O programa realiza automaticamente correções para artefatos de movimentos, remoção de tecidos extra-cerebrais, registro das imagens no espaço de Talairach, segmentação das estruturas subcorticais incluindo o hipocampo, normalização de intensidade e por fim, a modelagem dos limites entre substância cinzenta e branca seguida de correções de topologia (Fisch et al., 1999; Fischl et al., 2004). Depois de concluído o processo, os volumes dos hipocampos e intracranianos totais foram extraídos para pacientes e controles.

Os volumes dos hipocampos obtidos em milímetros cúbicos foram normalizados de acordo com volume intracraniano total (Jack et al., 1989). Depois disso, os volumes hipocampais foram padronizados com base nos volumes obtidos dos controles (z score). O índice de assimetria foi calculado como $2 \times (\text{volume do hipocampo direito} - \text{volume do hipocampo esquerdo}) / (\text{volume hipocampo direito} + \text{volume do hipocampo esquerdo})$. AH foi definida quando os volumes padronizados dos pacientes foram menores que 2 desvios-padrão (DP) ou quando o índice de assimetria foi maior ou menor que 2 DP. A partir dos resultados da volumetria, os pacientes foram divididos em quatro grupos: com AH bilateral (AHB), com AH à direita (AHD), com AH à esquerda (AHE) e sem AH (RM normal).

A morfometria baseada em voxel (VBM) foi realizada utilizando o programa SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) na plataforma MATLAB® R2012b (MATrix LABoratory). Este programa realiza uma abordagem de segmentação unificada (Ashburner e Friston, 2005). A substância cinzenta dos pacientes foi automaticamente segmentada. Em seguida, utilizando o algoritmo *Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra* (DARTEL) um *template* no espaço padrão do ICBM-152 (*International Consortium for Brain Mapping – Montreal Neurological Institute – MNI*) foi criado com base em todos os indivíduos incluídos no estudo. A etapa final consiste no registro das imagens segmentadas como *template*. As imagens foram também moduladas com o objetivo de preservar a substância cinzenta e minimizar as distorções da normalização.

4.4. Análise estatística

Um filtro gaussiano de 8 mm FWHM (largura à meia altura, *Full Width at Half Maximum*) foi aplicado em todas as imagens segmentadas e nos mapas de EEG de forma a reduzir a variação e distribuir a intensidade dos voxels de forma normal (Friston et al., 2006). Os resultados foram visualizados e extraídos utilizando o xjView toolbox (<http://www.alivelearn.net/xjview>).

As comparações voxel a voxel do VBM foram feitas utilizando método *Full Factorial* procurando por áreas de aumento ou redução da substância cinzenta. Os quatro grupos foram comparados com os controles. Um valor de $p < 0,05$ corrigido para múltiplas comparações (Family-Wise Error) foi utilizado. Idade, sexo e volume intracraniano total foram introduzidos nas análises como co-variáveis.

A correlação voxel a voxel entre as imagens da localização das IED e da substância cinzenta foi realizada para os quatro grupos utilizando o programa SPM5 e BPM (Casanova et al., 2007). Análises de regiões de interesse também foram realizadas para a VBM e para a análise de correlação, utilizando os mesmos parâmetros. Três análises foram realizadas sendo a primeira análise global, a segunda envolvendo os lobos temporais e a terceira incluindo apenas os

hipocampos. As regiões foram selecionadas de acordo com o atlas da AAL (*Automatic Anatomic Labeling*) (Maldjian et al., 2003; Maldjian et al., 2004; Tzourio-Mazoyer et al., 2002).

5. RESULTADOS

5.1. Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem

Setenta e um pacientes (51 mulheres) foram incluídos neste estudo, com idade média de 46,2 anos $\pm$ 12,6 anos. A primeira crise do período refratário iniciou em média com 18,4 anos $\pm$ 15,7 anos e a idade média de início das crises 18,4 $\pm$ 15,7 anos. A frequência mensal das crises apresentou uma mediana de 2 crises por mês (1 – 6, percentil 25 – percentil 75).

O período assintomático, conhecido como período latente, teve duração média de 5 anos $\pm$ 12,6 anos, mas em 56% dos pacientes esse período não existiu ou não pode ser determinado. As crises focais disceptivas sem evolução para crises tônico-clônicas bilaterais foram as mais comuns, em apenas 7 pacientes (9,8%) esta evolução acontece regularmente. A frequência mensal das crises foi de sete crises por mês, sendo no grupo de AHD 11 crises/mês, AHE 8 crises/ mês e AHB 4 crises/mês e no grupo sem atrofia, 3 crises ao mês.

Na época da realização do EEG e da RM, a idade média era de 46,2 anos $\pm$ 12,6 anos. Sessenta e três pacientes (88%) foram considerados refratários, a maioria nos grupos com atrofia, 95,2% do grupo AHD, 95,4% do grupo AHE e 91,7% dos AHB e somente 68,75% do grupo sem atrofia. Consideramos refratários os pacientes que obedeceram aos critérios propostos por Kwan et al. (2010). Somente 29% de todos os pacientes estavam em monoterapia, no grupo sem atrofia (81,25%) e nos grupos com atrofia 85,71% AHD; 86,36% AHE e 83,33% do grupo AHB estavam em uso de 2 ou mais fármacos antiepiléticos.

Oitenta e seis registros de EEG foram investigados, onze pacientes foram submetidos a dois exames, um paciente a três exames e um paciente a quatro exames (média de 1,2 exames por pacientes $\pm$ 0,5). Trinta apresentaram descargas à direita, trinta e três à esquerda e oito bilaterais. Pacientes que apresentaram pelo menos 1 descarga contralateral foram considerados bilaterais.

Vinte e dois pacientes com AH à esquerda na RM (15 mulheres, idade média de 46,3 anos $\pm$ 10,9 anos), os volumes médios normalizados dos hipocampus esquerdos foram 2584,6 $\pm$ 346, mm³ e

o dos hipocampus direitos $3510,1 \pm 338,8 \text{ mm}^3$. Vinte e um com AH à direita (15 mulheres, $45 \text{ anos} \pm 12 \text{ anos}$) os volumes médios normalizados dos hipocampus esquerdos foram $3506,3 \pm 181,7 \text{ mm}^3$ e o dos hipocampus direitos $2603,0 \pm 379,5 \text{ mm}^3$. Doze com AH bilateral (8 mulheres, $41,1 \pm 14,6 \text{ anos}$) os volumes médios normalizados dos hipocampus esquerdos foram $2248,3 \pm 555,7 \text{ mm}^3$ e o dos hipocampus direitos $2522,5 \pm 421,9 \text{ mm}^3$. Dezesesseis com RM normal, sem AH (12 mulheres, $51,2 \pm 13,3 \text{ anos}$) os volumes médios normalizados dos hipocampus esquerdos foram $3408,5 \pm 467,0 \text{ mm}^3$ e o dos hipocampus direitos $3508,1 \pm 522,4 \text{ mm}^3$.

A tabela 1 resume as características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem dos pacientes. Os dados detalhados de cada paciente podem ser encontrados nos apêndices 1 e 2.

Tabela 1: Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem dos quatro grupos de pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (atrofia hipocampal à direita, atrofia hipocampal à esquerda, atrofia hipocampal bilateral e sem atrofia hipocampal).

	Esquerda	Direita	Bilateral	Normal
N	22	21	12	16
Refratários (%)	21(95,4%)	20 (95,2%)	11 (91,7%)	11 (68,75%)
Primeira	19 ± 16	12 ± 10	10 ± 9	31 ± 16
Duração	32 ± 16	34 ± 15	31 ± 14	17 ± 15
Freq/mês	7 ± 10	10 ± 20	4 ± 6	3 ± 6
Qtde/med	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 0	1 ± 0
Idade (anos)	46 ± 10	45 ± 12	41 ± 15	51 ± 13
Sexo	15 mulheres	15 mulheres	8 mulheres	12 mulheres
Vol HD	$3510,1 \pm 338,8$	$2603,0 \pm 379,5$	$2522,5 \pm 421,9$	$3508,1 \pm 522,4$
z HD	$1,3 \pm 2,3$	$-3,8 \pm 1,6$	$-4,2 \pm 1,4$	$0,8 \pm 1,8$
Vol HE	$2584,6 \pm 346,2$	$3506,3 \pm 181,7$	$2248,3 \pm 555,7$	$3408,5 \pm 467,0$
z HE	$-3,5 \pm 1,9$	$1,0 \pm 1,4$	$-5,6 \pm 1,9$	$0,7 \pm 1,9$
z IA	$8,4 \pm 3,7$	$-9,5 \pm 4,04$	$3,1 \pm 3,9$	$0,2 \pm 0,9$
EEG / pcte	$1,4 \pm 0,7$	$1,2 \pm 0,4$	1 ± 0	$1,2 \pm 0,5$
Descargas				
Direita	$1,0 \pm 2,2$	$36,7 \pm 55,7$	$6,6 \pm 11,5$	$5,5 \pm 13,7$
Esquerda	$40,8 \pm 77,8$	$6,6 \pm 18,4$	$22,0 \pm 44,8$	$4,2 \pm 5,2$

N: número de sujeitos no grupo; Refratários (%): Quantidade de pacientes com epilepsia refratária dentro do grupo (porcentagem dentro do grupo); Primeira: Idade da primeira crise em anos; Duração: tempo de doença desde a primeira crise; Freq/mês: número estimado de crises mensais; Qtde/med: quantidade de tipos diferentes de medicamentos; Idade: em anos; Vol HD: volume do hipocampo direito (não normalizado) em milímetros cúbicos; z HD: z – escore do hipocampo direito; Vol HE: volume do hipocampo esquerdo (não normalizado) em milímetros cúbicos; z HE: z – escore do hipocampo esquerdo; z IA: z – escore do índice de assimetria; EEG / pcte: número de EEGs analisados por paciente; Descargas: número de descargas epileptiformes analisadas por pacientes. Dados demonstrados no formato média $\pm$ desvio padrão.

5.2. Análise quantitativa do EEG

2.326 descargas epileptiformes foram obtidas. 1367 ocorreram à esquerda (33 ± 62 descargas por pacientes, 1 – 359) e 959 ocorreram à direita (25 ± 44 descargas por pacientes, 1 – 234). Com relação à localização das descargas, 95 focos distribuídos em 15 áreas foram detectados. As principais localizações foram o claustrum 22% (21/95), região frontal inferior 16% (15/95), a ínsula 12% (12/95) e o giro temporal superior 12% (12/95), estes dados encontram-se na tabela 3A.

No grupo com AH esquerda foram analisadas 897 descargas à esquerda ($44,9 \pm 80,6$ descargas, 1 – 359) e 21 à direita ($4,2 \pm 3$ descargas, 2 – 7). No grupo com AH direita foram analisadas 139 descargas à esquerda ($6,6 \pm 18,4$ descargas, 2 – 70) e 771 descargas à direita ($36,7 \pm 55,8$ descargas, 5 – 234). No grupo bilateral foram analisadas 264 descargas à esquerda ($37,7 \pm 54,7$ descargas, 2 – 155) e 79 descargas à direita ($11,3 \pm 13,4$ descargas, 1 – 37). No grupo normal foram analisadas 67 descargas à esquerda ($7,4 \pm 4,8$ descargas, 1 – 16) e 88 descargas à direita ($12,3 \pm 19$ descargas, 1 – 55).

De acordo com os subgrupos, as três principais localizações nos pacientes com AH direita foram 20% no claustrum (6/31), 20% na ínsula (6/31) e 16% no giro frontal inferior (5/31) (Tabela 3B). Nos pacientes com AH esquerda as três principais localizações foram 19% no claustrum (6/32), 19% no giro temporal superior (6/32) e 15% no giro frontal inferior (5/32) (Tabela 3C). Nos pacientes com AH bilateral as três principais localizações foram 23% no claustrum (3/13), 23% giro frontal inferior (3/13) e 15% no núcleo lentiforme (2/13) (Tabela 3D). Nos pacientes sem atrofia as três principais localizações foram 33% no claustrum (6/18), 22% no núcleo lentiforme (4/18) e 11% no giro parahipocampal, 11% no giro lentiforme e 11% no giro precentral (2/18) (Tabela 3E). Os mapas das descargas podem ser observados nas figuras 1 (média) e 2 (sobreposição de todos os pacientes).

Tabela 2A: Localização (valor máximo) das IED utilizando o algoritmo Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) em 71 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial.

Todos os Pacientes (n=71)			
	Direita	Esquerda	Total
Clastrum	11	10	21
Frontal inferior	8	7	15
Ínsula	6	6	12
Temporal superior	5	7	12
Parahipocampal	5	3	8
Lentiforme	5	2	7
Cíngulo	2	3	5
Culmen	1	2	3
Caudado	0	3	3
Frontal médio	1	1	2
Precentral	0	2	2
Temporal médio	0	1	1
Temporal inferior	0	1	1
Sub-lobar	0	1	1
Tálamo	1	0	1
Substância branca	1	0	1

Tabela 2B: Localização (valor máximo) das IED utilizando o algoritmo Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) em 21 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial e atrofia hipocampal à direita.

Atrofia hipocampal à direita (n=21)			
	Direita	Esquerda	Total
Clastrum	6	0	6
Ínsula	4	2	6
Frontal inferior	3	2	5
Temporal superior	3	1	4
Parahipocampal	3	0	3
Cíngulo	1	2	3
Frontal médio	1	1	2
Temporal médio	0	1	1
Substância branca	1	0	1

Tabela 2C: Localização (valor máximo) das IED utilizando o algoritmo Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) em 22 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial e atrofia hipocampal à esquerda.

Atrofia hipocampal à esquerda (n = 22)			
	Direita	Esquerda	Total
Clastrum	2	4	6
Temporal superior	1	5	6
Frontal inferior	2	3	5
Ínsula	1	3	4
Parahipocampal	0	3	3
Culmen	1	1	2
Cíngulo	1	1	2
Caudado	1	1	2
Lentiforme	0	1	1
Temporal inferior	0	1	1

Tabela 2D: Localização (valor máximo) das IED utilizando o algoritmo Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) em 12 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial e atrofia hipocampal bilateral.

Atrofia hipocampal bilateral (n = 12)			
	Direita	Esquerda	Total
Clastrum	2	1	3
Frontal inferior	1	2	3
Lentiforme	1	1	2
Ínsula	1	1	1
Sub-lobar	0	1	1
Culmen	0	1	1
Temporal superior	1	0	1
Tálamo	1	0	1

Tabela 2E: Localização (valor máximo) das IED utilizando o algoritmo Classical LORETA Analysis Recursively Applied (CLARA) em 12 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial sem atrofia hipocampal.

Sem atrofia hipocampal (n = 16)			
	Direita	Esquerda	Total
Clastrum	1	5	6
Lentiforme	4	0	4
Parahipocampal	2	0	2
Frontal inferior	2	0	2
Precentral	0	2	2
Temporal superior	0	1	1
Caudado	0	1	1

Figura 1: Mapas das médias das descargas epileptiformes em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial. A figura representa os mapas médios obtidos na análise de localização das descargas epileptiformes interictais (áreas coloridas) sobrepostos em um modelo de ressonância magnética (corte coronal). A figura está na orientação neurológica (direita a direita). Os cortes a esquerda são mais anteriores que os da direita. A escala de cor abaixo da figura indica a densidade de corrente observada na figura.

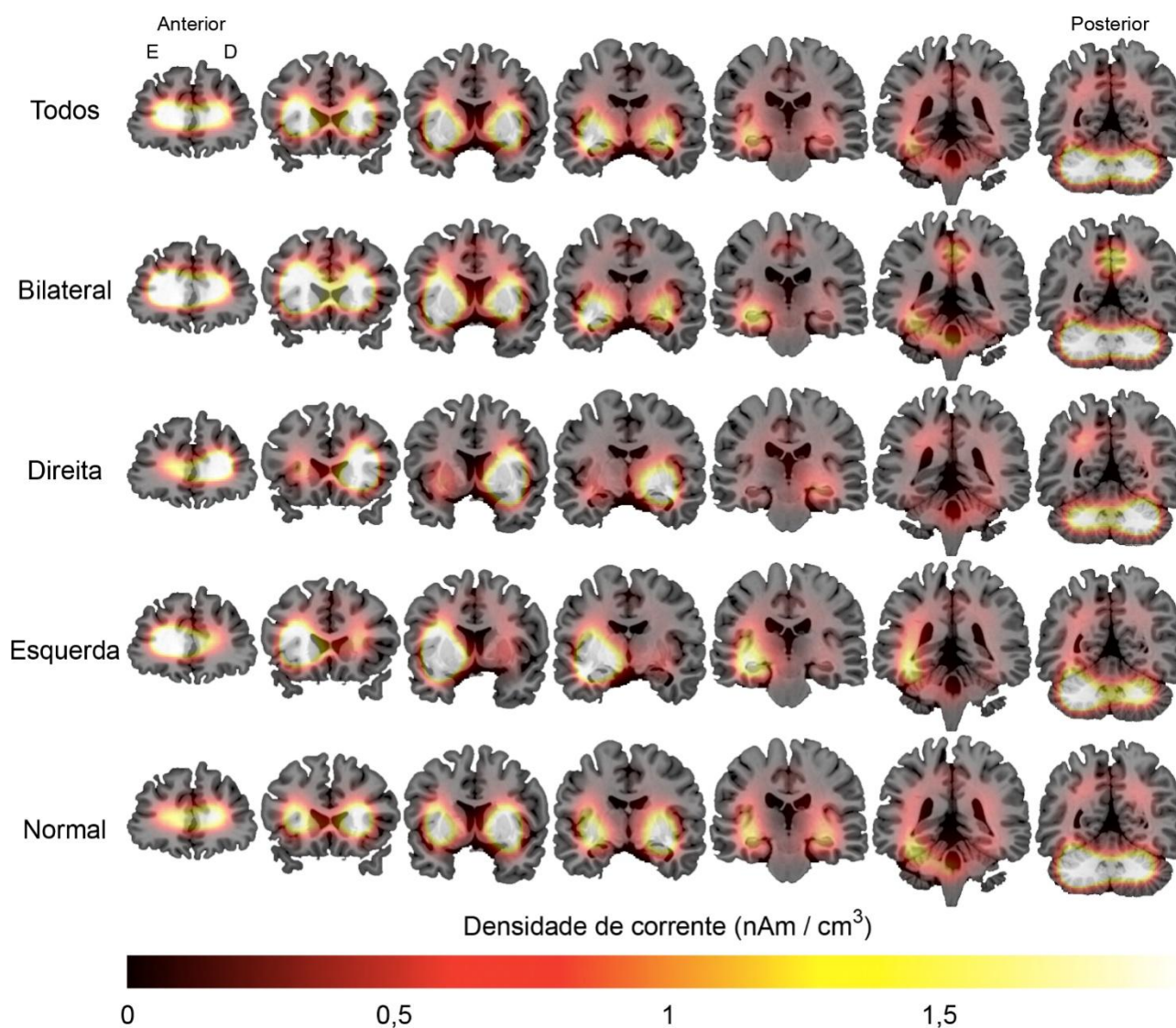
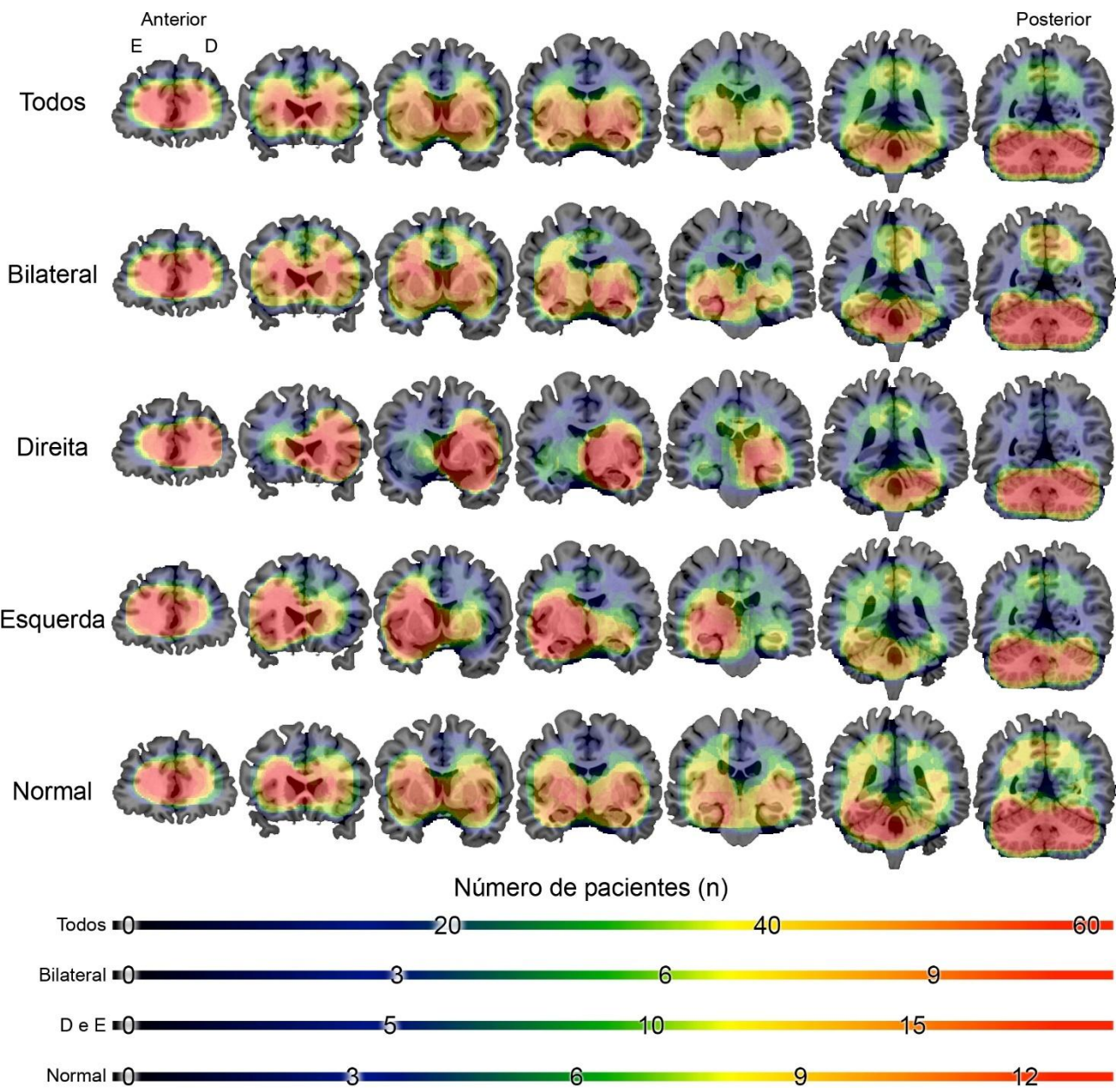


Figura 2: Mapas de sobreposição das descargas epileptiformes em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial. A figura representa os mapas de sobreposição (número de indivíduos) da análise de localização das descargas epileptiformes interictais (áreas coloridas) demonstrados em um modelo de ressonância magnética (corte coronal). A figura está na orientação neurológica (direita a direita). Os cortes a esquerda são mais anteriores que os da direita. A escala de cor abaixo da figura indica o número de indivíduos em que a área foi envolvida.



5.3. Análise por meio da morfometria baseada em voxel (VBM)

A análise de VBM comparando pacientes versus controles demonstrou apenas áreas de redução de substância cinzenta, nenhuma área de aumento.

A análise de todo o cérebro mostrou nos pacientes com AH bilateral sete regiões com atrofia (total de 14229 mm³) sendo a principal com 8083 mm³ localizada no hipocampo direito / giro parahipocampal direito (x = 30, y = -16, z = -18; T = 8,5) sendo x, y e z os eixos das coordenadas de Tailarach e T o valor de p transformado. No grupo com AH direita foram observadas duas regiões com atrofia (total de 863 mm³) sendo a principal com 454 mm³ localizada no hipocampo direito (x = 26, y = -32, z = -2; T = 5,3). No grupo com AH esquerda foi observada uma região com atrofia com 40 mm³ localizada no hipocampo esquerdo (x = -29, y = -15, z = -20; T = 4,9). No grupo sem AH foram observada três regiões com atrofia (total de 1762 mm³) sendo a principal com 792 mm³ localizada no giro temporal transversal direito (x = 44, y = -21, z = 10; T = 5,3).

A análise de região de interesse envolvendo os lobos temporais mostrou nos pacientes com AH bilateral três regiões com atrofia (total de 13285 mm³) sendo a principal com 7534 mm³ localizada no hipocampo direito / giro parahipocampal direito (x = 30, y = -16, z = -18; T = 8,5). No grupo com AH direita foram observadas duas regiões com atrofia (total de 1477 mm³) sendo a principal com 791 mm³ localizada no hipocampo direito (x = 26, y = -18, z = -15; T = 5,3). No grupo com AH esquerda foi observada uma região com atrofia com 380 mm³ localizada no hipocampo esquerdo (x = -29, y = -15, z = -20; T = 4,9). No grupo sem AH foi observada uma região com atrofia com 1261 mm³ localizada no giro temporal transversal direito (x = 44, y = -21, z = 10; T = 5,3).

A análise de região de interesse envolvendo apenas os hipocampos mostrou nos pacientes com AH bilateral duas regiões com atrofia (total de 11929 mm³) sendo a principal com 6095 mm³ localizada no hipocampo direito / giro parahipocampal direito (x = 30, y = -16, z = -18; T = 8,5). No grupo com AH direita foi observada uma região com atrofia com 2894 mm³ localizada no hipocampo direito (x = 26, y = -32, z = -2; T = 5,3). No grupo com AH esquerda foi observada uma

região com atrofia com 1326 mm^3 localizada no hipocampo esquerdo ($x = -29, y = -15, z = -20; T = 4,9$). No grupo sem AH foram observadas duas regiões com atrofia com 44 mm^3 localizada próximo ao hipocampo esquerdo ($x = -13, y = -35, z = -11; T = 3,8$).

5.4. Análise de correlação entre os mapas de localização do EEG e da substância cinzenta

A análise de correlação voxel a voxel comparando os grupos de pacientes com ELTM demonstrou áreas de correlação negativa entre os mapas de localização das descargas epileptiformes interictais (densidade de corrente) e os mapas de substância cinzenta extraídos da RM.

A análise de todo o cérebro mostrou nos pacientes com AH bilateral dez regiões correlacionadas (total de 6761 mm^3) sendo a principal com 4932 mm^3 localizada na região da ínsula direita ($x = 29, y = 0, z = 8; r = -0,87$), sendo r o coeficiente de correlação. No grupo com AH direita foram observadas oito regiões correlacionadas (total de 3625 mm^3) sendo a principal com 1038 mm^3 localizada no giro frontal inferior direito ($x = 32, y = 33, z = 8; r = -0,70$). No grupo com AH esquerda foram observadas quatro regiões correlacionadas com 2700 mm^3 , sendo a principal localizada no giro parahipocampal esquerdo ($x = -28, y = -5, z = -19; r = -0,56$). No grupo sem AH foram observadas sete regiões correlacionadas (total de 10826 mm^3) sendo a principal com 5335 mm^3 localizada no giro frontal superior direito ($x = 16, y = 61, z = 6; r = -0,78$).

A análise de região de interesse envolvendo os lobos temporais mostrou nos pacientes com AH bilateral sete regiões correlacionadas (total de 7580 mm^3) sendo a principal com 3351 mm^3 localizada no giro temporal superior direito ($x = 45, y = -11, z = -3; r = -0,75$). No grupo com AH direita foram observadas quatro regiões correlacionadas (total de 1486 mm^3) sendo a principal com 960 mm^3 localizada no giro temporal inferior direito ($x = 48, y = -32, z = -14; r = -0,50$). No grupo com AH esquerda foram observadas nove regiões correlacionadas (total de 13345 mm^3) sendo a principal com 10798 mm^3 localizada no giro temporal superior esquerdo ($x = -28, y = -5, z = -19; r = -0,56$). No grupo sem AH foram observadas seis regiões correlacionadas (total de 9654 mm^3) sendo

a principal com 6775 mm³ e localizada no giro temporal inferior direito (x = 37, y = -15, z = -25; r = -0,65).

A análise de região de interesse envolvendo os hipocampos mostrou nos pacientes com AH bilateral duas regiões correlacionadas (total de 10258 mm³) sendo a principal com 6910 mm³ localizada no hipocampo direito (x = 38, y = -10, z = -13; r = -0,55). No grupo com AH direita foram observadas três regiões correlacionadas (total de 437 mm³) sendo a principal com 395 mm³ localizada no hipocampo esquerdo (x = -12, y = -35, z = 0; r = -0,38). No grupo com AH esquerda foram observadas quatro regiões correlacionadas (total de 2989 mm³) sendo a principal com 2452 mm³ localizada no hipocampo esquerdo (x = -28, y = -5, z = -20; r = -0,55). No grupo sem AH foram observadas duas regiões correlacionadas (total de 6672 mm³) a principal com 6638 mm³ localizada no giro parahipocampal direito (x = 37, y = -15, z = -24; r = -0,66).

Figura 3: Resultado das análises de morfometria baseada em voxel (VBM, na escala de cores em azul) e da análise de correlação entre as imagens de localização do EEG e dos mapas de substância cinzenta (escala de cores em vermelho) de acordo com os grupos de epilepsia de lobo temporal mesial. O resultado está sobreposto a um modelo de cortes coronais de ressonância magnética na orientação neurológica (direita a direita) e em modelos tridimensionais do cérebro e dos hipocampos. A escala de cor abaixo da figura indica os resultados da análise estatística do VBM (valor de T) e da análise de correlação entre EEG e substância cinzenta (valor de r). A linha superior corresponde a uma análise global, a do meio a análise de região de interesse limitada aos lobos temporais e a linha inferior a análise de região de interesse envolvendo os hipocampos. Os seguintes valores máximos foram obtidos. Para a análise de VBM: Grupo bilateral análise global, temporal e hipocampos todos T = 8,5; Grupo normal análises global, temporal ambos T = 5,3 e hipocampos T = 3,8; Grupo com atrofia hipocampal a direita análises global, temporal e hipocampos todos T = 5,3; Grupo com atrofia hipocampal esquerda análises global, temporal e hipocampos todos T = 4,9. Para a análise de correlação: grupo bilateral análises global r = -0,87, temporal r = -0,75 e hipocampos r = -0,55; grupo normal análises global r = -0,78, temporal r = -0,65 e hipocampos r = -0,66; grupo com atrofia hipocampal direita análises global r = -0,70, temporal r = -0,50 e hipocampos r = -0,38; grupo com atrofia hipocampal esquerda análises global r = -0,56, temporal r = -0,56 e hipocampos r = -0,55.

Figura 3A: Resultado das análises de morfometria baseada em voxel e da análise de correlação entre as imagens de localização do EEG e dos mapas de substância cinzenta para os grupos de epilepsia de lobo temporal mesial com atrofia hipocampal bilateral e sem atrofia hipocampal. ERRATA: Na legenda da escala, onde se lê EEG, leia-se Correlação entre EEG e mapas de substância cinzenta.

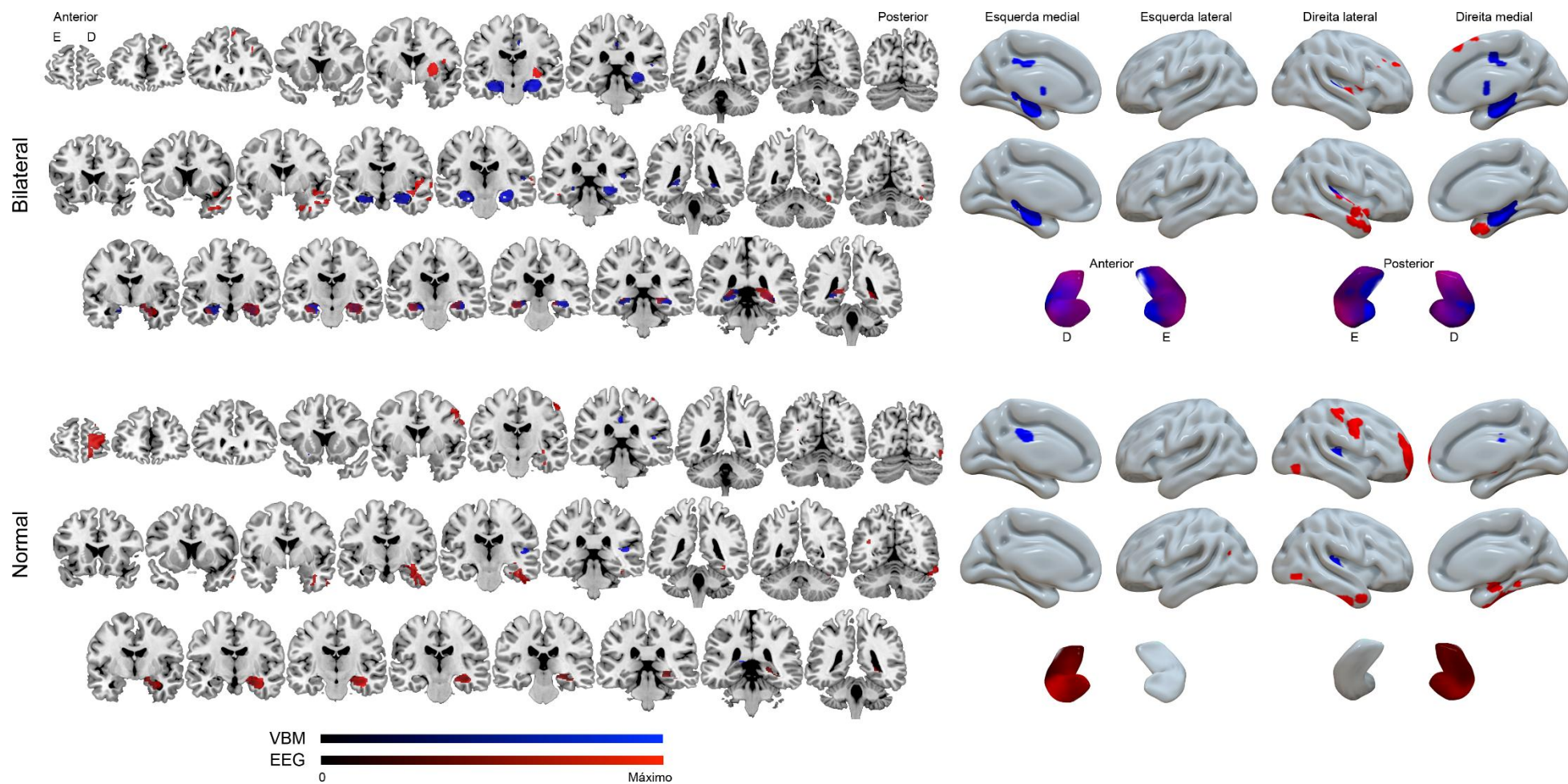
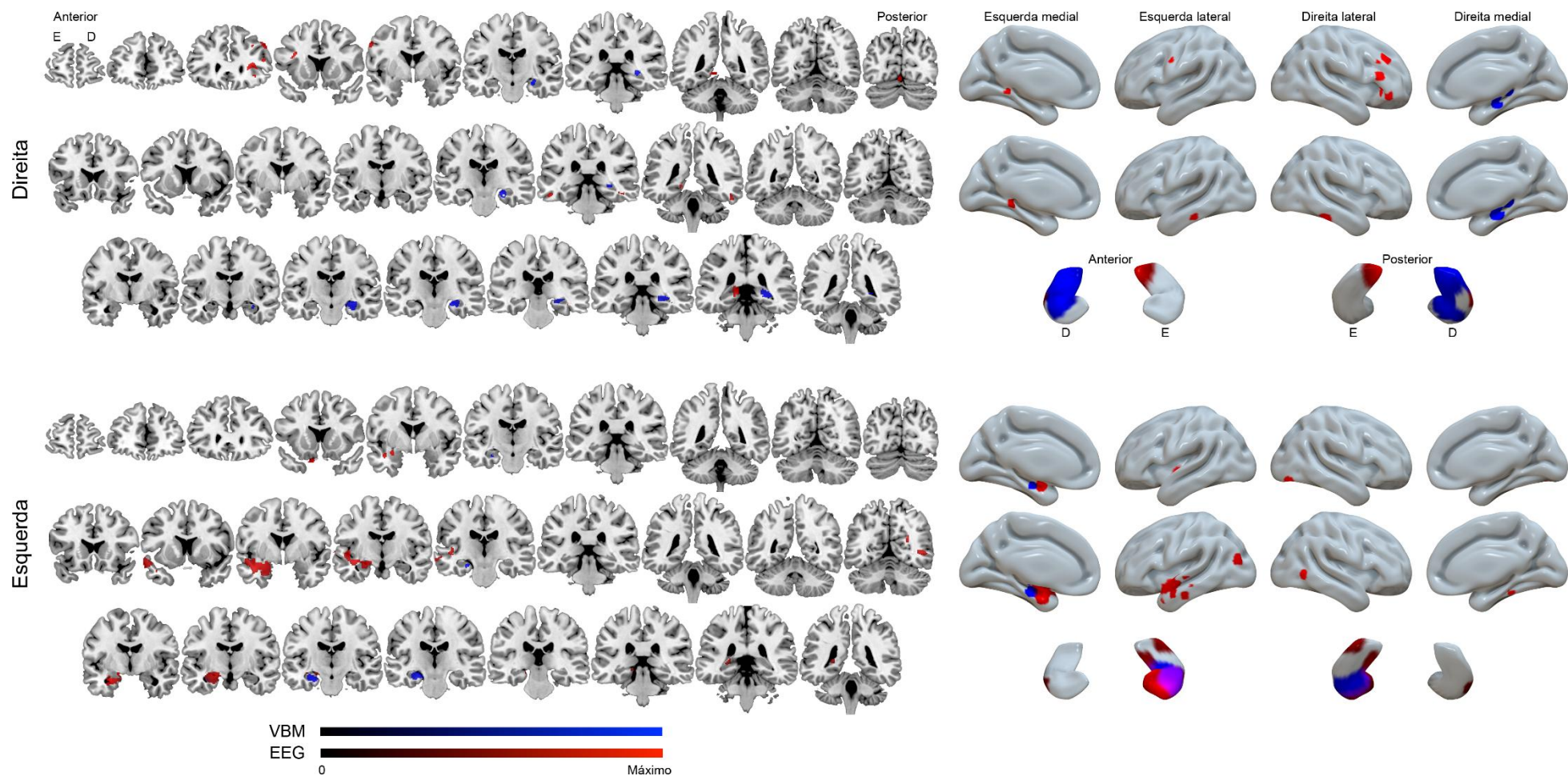


Figura 3B: Resultado das análises de morfometria baseada em voxel e da análise de correlação entre as imagens de localização do EEG e dos mapas de substância cinzenta para os grupos de epilepsia de lobo temporal mesial com atrofia hipocampal à direita e à esquerda. ERRATA: Na legenda da escala, onde se lê EEG, leia-se Correlação entre EEG e mapas de substância cinzenta.



6. DISCUSSÃO

As características clínicas e demográficas dos pacientes do estudo apresentaram concordância com os dados da literatura. Avaliação do EEG por análise quantitativa encontrou diferentes áreas de localização das IED, sendo a principal e comum a todos os grupos, o claustrum. Análise por VBM mostrou redução da substância cinzenta nas estruturas corticais ipsilaterais nos grupos de AH à direita, AH à esquerda, lateralizado à direita no grupo AH bilateral e padrão heterogêneo no grupo sem AH. Houve correlação negativa entre a densidade de corrente e a substância cinzenta com padrões distintos nos subtipos.

O EEG de escalpo possui uma resolução temporal bem precisa, mas uma resolução espacial limitada para a localização da atividade cerebral. Atualmente, existem estudos de EEG com um maior número de eletrodos e canais, e a precisão da localização está claramente relacionado com o número de eletrodos (Lantz et al, 2003). No entanto, a falta de recursos do sistema público de saúde e as dificuldades de acesso dos pacientes as novas tecnologias fizeram com que considerássemos importante melhorar a avaliação dos pacientes com os escassos recursos que estão disponíveis. O EEG quantitativo tenta melhorar a resolução espacial do exame, localizando a fonte das descargas epileptiformes por meio dos algoritmos matemáticos correspondentes (Breedlove et al., 2014).

No nosso estudo, pela análise do qEEG, as descargas epileptiformes se localizaram principalmente no claustrum, em todos os grupos. O claustrum é uma estrutura neuronal fina, irregular, localizada na superfície interna da ínsula, com aferências e eferências para quase todas as regiões do córtex (Crick e Koch, 2005).

Apesar da anatomia e conexões cerebrais terem sido amplamente estudadas, a sua função ainda permanece obscura. No seu trabalho pioneiro sobre o assunto, Crick e Koch (2005) postularam a teoria de que, como o claustrum receberia aferências de áreas como o córtex pré frontal, visual, auditivo, sensorial, motor, límbico e áreas de associação, e sincronizaria diferentes modalidades perceptuais, cognitivas e motoras, atuando como uma região multimodal. Vários

estudos têm relacionado o claustrum aos processos de atenção, consciência e prejuízo na memória (Bayat et al, 2018).

As crises focais disceptivas têm sido amplamente estudadas procurando entender as redes neuronais responsáveis por esta semiologia. Diversas teorias foram propostas, como a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral em áreas responsáveis pela consciência em resposta ao hiperfluxo nas regiões temporais; ativação bilateral dos hipocampos após a crise unilateral e mais recentemente, a perda de ativação da rede cerebral de modo padrão (default mode network) com deativação bilateral do cíngulo posterior (Danielson et al., 2011).

Estabelecer a função do claustrum na atenção e consciência poderia ajudar a esclarecer a rede responsável pelas crises focais disceptivas. Goll et al. (2015) propuseram que o claustrum funciona a partir de um modelo que segrega a atenção entre as diferentes modalidades perceptivas, permitindo isolar objetos de prioridade atual para atenção. Os estudos de Bayat et al. (2018) corroboram esta teoria, eles avaliaram ratos com epilepsia induzida por kainato e observaram que a estimulação de alta frequência no claustrum resultou em diminuição do desempenho na tarefa de atenção sustentada.

Durante a implantação de eletrodos profundos em uma paciente de 54 anos para avaliação de epilepsia refratária, Koubeissi et al. (2014) estimularam uma região que estava entre o claustrum esquerdo e a insula anterior-dorsal e observaram uma suspensão completa do comportamento volitivo, ausência completa de resposta e amnésia, sem sintomas motores, afasia ou qualquer descarga epileptiforme. Os autores consideram que o claustrum e a insula anterior são parte importante da manutenção da consciência.

Anormalidades bilaterais do claustrum foram associadas ao estado de mal epilético refratário, convulsões focais motoras e convulsões mioclônicas (Meletti et al., 2017). Bayat et al. (2018) encontraram que o claustrum mostra conectividade efetiva com o claustrum contralateral e hipocampos bilaterais, o que fez com que considerassem que ele pode estar envolvido em crises límbicas. As propriedades fisiológicas do claustrum podem ser importantes para explicar a

propagação e sincronização de atividade epiléptica anormal de diversas regiões corticais (Milardi et al., 2015). Além disso, o claustrum é constituído por interneurônios gabaérgicos cujos danos poderiam promover um estado de hipersincronização nas conexões com diversas regiões corticais distantes (Laufs et al., 2011).

As demais regiões de localização das espículas foram a região frontal inferior, a ínsula e o giro temporal superior. Espículas interictais podem estar relacionadas com o declínio cognitivo, como observado em modelos experimentais (Kleen et al., 2010). A distribuição da fonte epileptogênica observada aqui pode influenciar a cognição com principal impacto no lobo frontal, temporal e sistema límbico que são especialmente envolvidos na cognição. O envolvimento do córtex insular e do claustrum estão relacionados ao envolvimento frequente da musculatura orofacial nas crises focais (Meletti et al., 2017).

O EEG pode estar persistentemente normal em até 8% dos pacientes e em epilepsias focais este valor pode ser ainda maior (Goodin e Aminoff, 1984). Estudos clínicos também demonstraram uma taxa maior de depressão em pacientes com EEG predominantemente normal (Bragatti et al., 2014). Estas investigações apontam a importância de mais conhecimento sobre as IED na ELTM.

Quanto à avaliação por VBM, os pacientes com AH bilateral apresentaram atrofia no hipocampo direito e giro parahipocampal direito e estes achados foram consistentes quando avaliados o cérebro como um todo, áreas de interesse nos lobos temporais e nos hipocampos, apesar das médias dos valores absolutos e normalizados dos hipocampos serem menores à esquerda. E quanto à análise de correlação, apresentou relação com as estruturas mesiais à direita igualmente, mesmo com maior quantidade de espículas à esquerda (264 x 79 à direita). Nos pacientes com AH bilateral houve evidente correlação com as estruturas a direita, podendo ser esta a rede neuronal responsável pela epileptogênese nestes pacientes.

Nos grupos com AH unilateral, a avaliação por VBM demonstrou atrofia ipsilateral, como era de se esperar. Quando feitas as comparações, observamos que o grupo com AH direita apresenta alterações relacionadas com o giro frontal inferior direito, temporal inferior direito e hipocampo

esquerdo nas três análises, respectivamente. Tais alterações poderiam estar relacionadas com propagação anterior, mesial e contralateral das descargas epileptiformes no grupo com AH à direita.

Por outro lado, no grupo com AH esquerda as alterações da correlação ficaram restritas as estruturas mesiais à esquerda, nas três análises: giro parahipocampal esquerdo, giro temporal superior esquerdo e hipocampo esquerdo. Assim, o padrão mais limitado da correlação à esquerda indica maior densidade de corrente com maior grau de atrofia nestas estruturas. Deste modo, foi descoberto um envolvimento neuroanatômico diferente em pacientes com descargas epileptiformes esquerda ou direita.

Estudos suportam a idéia de que existem diferenças entre ELTM esquerda e direita, avaliando um pequeno grupo de nove pacientes com AHD, nove com AHE e nove controles com conectividade por RM revelou que pacientes com AH esquerda tinham uma redução de conectividade em comparação com o grupo de AH direita (Pereira et al., 2010).

A correlação negativa entre a densidade de corrente e os mapas de substância cinzenta que encontramos neste estudo é corroborada por várias investigações em que sujeitos com ELTM à esquerda, em que há maior grau de atrofia cortical nas estruturas temporais e perda da conectividade fortemente lateralizada para lobo temporal esquerdo, quando comparados aos de ELTM à direita (Lu et al., 2013; Besson et al. 2014).

Os estudos atualmente disponíveis avaliam as IED nos pacientes com ELTM sem a análise de subgrupos direita e esquerda, assim, é possível que, quando realizado o processamento das descargas diferenças dos grupos se anulem e estes resultados não sejam observados, como foram no nosso estudo.

No grupo sem AH, quanto à avaliação por VBM, as alterações mais proeminentes foram o giro temporal transversal direito quando a área de interesse global e lobos temporais e na região próxima ao hipocampo quando a análise se restringiu aos hipocampos. Nossos achados são semelhantes a literatura com marcada atrofia no córtex entorrinal (Bernasconi et al., 2001). Mueller

et al. (2009) observaram atrofia cortical semelhante e também no opérculo e ínsula ipsilateral, e nas regiões frontal superiores e regiões pré e pós centrais bilateralmente, mas menos proeminentes.

Na correlação entre qEEG e qRM, o achado mais importante foram as alterações extra temporais na análise global, localizadas no giro frontal superior direito, demonstrando a importante participação extra temporal na gênese das descargas. Achados semelhantes, mas utilizando outra técnica foram feitos avaliando as descargas epileptiformes em pacientes com ELTM com AH e sem AH, e observado que as áreas cerebrais com IED relacionadas ao BOLD positivo se encontravam no lobo frontal ipsilateral (Coan et al., 2014).

No nosso estudo observamos também diferença relacionada à localização da AH, assim como na investigação de Keller et al., 2002, encontramos um grau de atrofia maior no hipocampo anterior em pacientes com AH esquerda e hipocampo posterior em pacientes com AH direita. O hipocampo anterior é mais frequentemente afetado em pacientes com ELTM (Woermann et al., 1998; O'Connor et al., 1996), e as alterações posteriores são menos frequentes (Cook et al., 1992).

Os subtipos de ELTM têm sido amplamente estudados. Ebersole et al. (2008) descreve dois tipos de espículas, uma com orientação de dipolo anterior temporal vertical que permanece restrita ipsilateralmente e a anterior temporal horizontal, que apresenta espículas bilaterais e está relacionada a um pior prognóstico cirúrgico.

Reinsberger et al. (2010), de maneira semelhante, avaliou 19 pacientes somente com ELTM a esquerda usando RM e MEG quantitativos divididos em dois grupos: o primeiro com dipolo de corrente vertical anteromedial e o segundo com IED diversamente orientadas e amplamente distribuídas. O segundo grupo apresentou atrofia cortical difusa quando comparada com o primeiro, inclusive com acometimento do hemisfério contralateral e também relacionado com prognóstico cirúrgico desfavorável. Não há, no entanto, estudos avaliando o padrão de descargas nos diferentes subtipos de ELTM relacionados à atrofia hipocampal, como fizemos neste trabalho.

Estes resultados mostram como uma patologia focal pode influenciar redes neurais mais difusas e de forma diferente dependendo do hemisfério afetado (Besson et al., 2014). Podem,

portanto, colaborar com o melhor entendimento sobre o mecanismo dessa patologia, a extensão de suas alterações e, futuramente, orientar uma abordagem mais individualizada para a programação cirúrgica. Outros trabalhos, com maior número de sujeitos, avaliando prospectivamente estes pacientes após o procedimento cirúrgico devem ser realizados a fim de confirmar estes achados.

O pequeno número de paciente investigados pode levar a vieses no presente trabalho. Entretanto, achados observados aqui são extremamente apoiados pela literatura atual. O grande número de descargas e os pacientes com descarga bilateral que foram incluídos ajudam a reduzir este problema. O número de eletrodos neste estudo foi modesto, no entanto, apesar desses possíveis vieses, a metodologia aqui é muito próxima da prática clínica diária.

Investigações neurofisiológicas usando o EEG de rotina foram capazes de detectar a doença difusa presente na ELTM. Esta investigação foi capaz de avaliar o padrão de atrofia relacionado às IED. Estudos adicionais são ainda necessários para o melhor entendimento do comportamento e impacto clínicos das IED relacionados aos diferentes fenótipos de ELTM. Estudos anatomopatológicos associados podem ajudar a elucidar as relações existentes entre AH, as redes epileptogênicas e desfecho cirúrgico na ELTM (Breedlove et al., 2014).

7. CONCLUSÕES

A localização das IED mostrou predomínio na região do claustrum em pacientes com ELTM com AH esquerda, direita, bilateral e sem AH.

A análise quantitativa da RM mostrou para os quatro grupos alterações predominantemente nas regiões temporais e lateralizado à direita no grupo AH bilateral.

Finalmente, a correlação entre os achados quantitativos de EEG e de RM evidenciou uma interação com diferentes áreas em cada um dos subgrupos. Nos pacientes sem AH alterações extra temporais foram detectadas. Estes achados sugerem diferentes mecanismos fisiopatológicos mesmo entre pacientes com AH unilateral.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Andrade-Valença LPA, Valença MM, Velasco TR, Leite JP. Epilepsia do lobo temporal mesial associada a esclerose hipocampal. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*, 12(1):31-36, 2006.
- Androsova G, Krause R, Borghei M, Wassenaar M, Auce P, Avbersek A, Becker F, Berghuis B, Campbell E, Coppola A, Francis B, Wolking S, Cavalleri GL, Craig J, Delanty N, Koeleman BPC, Kunz WS, Lerche H, Marson AG, Sander JW, Sills GJ, Striano P, Zara F, Sisodiya SM, Depondt C, EpiPGX Consortium. Comparative effectiveness of antiepileptic drugs in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 58(10):1734-1741, 2017.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-Based Morphometry-The Methods. *NeuroImage*, 11:805-821, 2000.
- Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*, 26:839-851, 2005.
- Babb TLB WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel JJ, editor. *Surgical treatment of the epilepsy*. New York: Raven Press, 511-4, 1987.
- Barkovich AJ, Berkovic SF, Cascino GD, Chiron C, Duncan JS, Gadian DG, Jackson GD, Kuzniecky RI, McLachlan RS, Meencke HJ, Palmini A, Sadzot B, Stefan H, Theodore WH. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. *Epilepsia*, 39:1375-1376, 1998.
- Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*, Volume 131, Issue 7, Pages 1818-1830, 2008.
- Baulac M. MTLE with hippocampal sclerosis in adult as a syndrome. *Rev Neurol (Paris)*, 171(3):259-66, 2015.
- Bautista RE, Cobbs MA, Spencer DD, Spencer SS. Prediction of surgical outcome by interictal epileptiform abnormalities during intracranial EEG monitoring in patients with extrahippocampal seizures. *Epilepsia*, 40:880-90, 1999.
- Bayat A, Joshia S, Jahan S, Connell P, Tsuchiya K, Chaua D, Syed T, Forcellic P, Koubeissi MZ. A pilot study of the role of the claustrum in attention and seizures in rats. *Epilepsy Research* 140: 97-104, 2018.
- Bell GS, Gaitatzis A, Johnson AL, Sander JW. Predictive value of death certification in the case ascertainment of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(12):1756-1758, 2004.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE. Commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4):676-85, 2010.
- Berkovic SF, Andermann F, Olivier A, Ethier R, Melanson D, Robitaille Y, Kuzniecky R, Peters T, Feindel W. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 29(2):175-82, 1991.
- Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z. Entorhinal cortex atrophy in epilepsy patients exhibiting normal hippocampal volumes. *Neurology*, 56(10):1335-1339, 2001.

- Bernhardt BC, Worsley KJ, Kim H, Evans AC, Bernasconi A, Bernasconi N. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 72(20):1747-54, 2009.
- Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin? *Epilepsy Behav*, 14:32-7, 2009.
- Besson P, Dinkelacker V, Valabregue R, Thivard L, Leclerc X, Baulac M, Sammler D, Colliot O, Lehericy S, Samson S, Dupont S. Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 100:135-44, 2014.
- Betting LE, Guerreiro CAM. Tratamento das epilepsias parciais. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*, 14(Suppl 2):25-31, 2008.
- Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, Bernasconi N, Bien CG, Cendes F, Coras R, Cross JH, Jacques TS, Kahane P, Mathern GW, Miyata H, Moshe SL, Oz B, Ozkara C, Perucca E, Sisodiya S, Wiebe S, Spreafico R. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a task force report from the ILAE commission on diagnostic methods. *Epilepsia*, 54(7):1315, 2013.
- Blumenfeld, H. Chapter 18 – Limbic System: Homeostasis, Olfaction, Memory and Emotion. *Neuroanatomy through Clinical Cases*. Sinauer associates, Sunderland, 2010.
- Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Pereira F, Rio PA, Cendes F, Li LM. Voxel-based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 61(9):1379-1384, 2004.
- Bourien J, Bartolomei F, Bellanger JJ, Gavaret M, Chauvel P, Wendling F. A method to identify reproducible subsets of co-activated structures during interictal spikes. Application to intracerebral EEG in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 116:443-455, 2005.
- Bragatti JA, Torres CM, Cherubini PA, Leistner-Segal S, Bianchin MM. Is interictal EEG activity a biomarker for mood disorders in temporal lobe epilepsy? *Clin Neurophysiol*, 125(10):1952-8, 2014.
- Breedlove J, Nesland T, Vandergrift WA 3rd, Betting LE, Bonilha L. Probabilistic ictal EEG sources and temporal lobe epilepsy surgical outcome. *Acta Neurol Scand*, 130(2):103-110, 2014.
- Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, Vargas MI, Vulliemoz S, Pollo C, Schaller K, Michel CM, Seeck M. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain*, 134:2887-2897, 2011.
- Bronen RA. Epilepsy: the role of MR imaging. *Am J Roentgenol*, 159(6):1165-1174, 1992.
- Casanova R, Srikanth R, Baer A, Laurienti PJ, Burdette JH, Hayasaka S, Flowers L, Wood F, Maldjian JA. Biological parametric mapping: A statistical toolbox for multimodality brain image analysis. Short Communication. *NeuroImage*, 34(1):137-43, 2007.
- Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, Bingaman W, Becker AJ. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathol*, 128(1):21-37, 2014.
- Chang BS, Lowenstein HD. Mechanisms of disease. Epilepsy. *N Engl J Med*, 349:1257-66, 2003.

- Chassoux F, Devaux B, Landre E, et al. Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* 2000; 123: 1733-51.
- Chau A, Salazar AM, Krueger F, Cristofori I, Grafman J. The effect of claustrum lesions on human consciousness and recovery of function. *Conscious Cogn*: 256–264, 2015.
- Coan AC, Appenzeller S, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 73(11):834-42, 2009.
- Coan AC, Morita ME, Campos BM, Yasuda CL, Cendes F. Amygdala enlargement in patients with mesial temporal lobe epilepsy without hippocampal sclerosis. *Frontiers in Neurology*, 4:166, 2013.
- Coan AC, Campos BM, Beltramini GC, Yasuda CL, Covolan RJM, Cendes F. Distinct functional and structural MRI abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 55(8):1187–1196, 2014.
- Cook M, Fish D, Shorvon S, Straughan K, Stevens J. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain*, 115:1001–1015, 1992.
- Crick FC, Koch C. What is the function of the claustrum? *Phil. Trans. R. Soc. B*, 360(1458):1271-9, 2005.
- Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, Cook MJ, McKelvie PA, Vears DF, Lawrence KM, McMahon JM, Grinton BE, McIntosh AM, Berkovic SF. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*, 133(11):3221–31, 2010.
- Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, 9(2):179-94, 1999.
- Danielson NB, Guo JN, Blumenfeld H. The default mode network and altered consciousness in epilepsy. *Behavioural Neurology*, 24(1):55-65, 2011.
- Dantas FG, de Melo ES, Cavalcanti AP, Maciel BDR, Ribeiro CD, Charara GCN, Lopes JM, Martins Filho PF, Ataíde Júnior L. EEG in epilepsy: sensibility and specificity. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*, 20(2):116-118, 2014.
- Diehl B, Najm I, Mohamed A, Babb T, Ying Z, Bingaman W. Interictal EEG, hippocampal atrophy, and cell densities in hippocampal sclerosis and hippocampal sclerosis associated with microscopic cortical dysplasia. *J Clin Neurophysiol*, 19(2):157-62, 2002.
- Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain*, 120(2):339-77, 1997.
- Dupont S, Samson Y, Nguyen-Michel VH, Zavanone C, Navarro V, Baulac M, Adam C. Lateralizing value of semiology in medial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 132(6):401-9, 2015.
- Ebersole JS, Wade PB. Spike voltage topography identifies two types of frontotemporal epileptic foci. *Neurology*, 41(9):1425-1433, 1991.
- Ebersole JS, Stefan H, Baumgartner C. Electroencephalographic and magnetoencephalographic source modeling. In: Engel, J.; Pedley, T., editors. *Comprehensive Epileptology*. Lippincott-Raven; Philadelphia: 895-915, 2008.

- Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*, 139:73-79, 2017. ISSN 0920-1211.
- Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*, 9(2):195-207,1999.
- Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*,8(4):272-284, 1999.
- Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral Cortex*,14(1):11-22, 2004.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4):475-482, 2014.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Mosh SL,Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by theInternational League Against Epilepsy: position paper ofthe ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):522-530, 2017.
- Foldvary N, Klem G, Hammel MS, Bingaman W, Najm I, Lüders H.The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology*, 57(11):2022-8, 2001.
- Friston K, Henson R, Phillips C, Mattout J. Bayesian estimation of evoked and induced responses. *Hum Brain Mapp*, 27(9):722-35, 2006.
- Goll Y. Atlan G, Citri A. Attention: the claustrum. *Trends Neurosci*. 38 (8), 486–495, 2015.
- Goncharova II, Spencer SS, Duckrow RB, Hirsch LJ, Spencer DD, Zaveri HP. Intracranially recorded interictal spikes: relation to seizure onset area and effects of medication and time of day. *Clin Neurophysiol*, 124:2119–28, 2013.
- Goodin DS, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *The Lancet*, 1(8381):837-9, 1984.
- Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.
- Hamer HM, Najm I, Mohamed A, Wyllie E. Interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis versus medial temporal lobe tumors. *Epilepsia*, 40(9):1261-8, 1999.
- Haneef Z, Lenartowicz A, Yeh HJ, Levin HS, Engel J, Jr., Stern JM. Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*;55(1):137-45, 2014.
- Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy—contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*, 71(6):576–586, 1996.
- Homan RW, Jones MC, Rawat S. Anterior temporal electrodes in complex partial seizures. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 70: 105-9, 1988.

- Hosseini MP, Nazem-Zadeh MR, Pompili D, Soltanian-Zadeh H. Statistical validation of automatic methods for hippocampus segmentation in MR images of epileptic patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014:4707-10, 2014.
- Iyer A, Marson A. Pharmacotherapy of focal epilepsy. Review. *Expert Opin. Pharmacother*, 15(11):1543-1551, 2014.
- Jack CR Jr, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology*, 172(2):549-54, 1989.
- Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM, Kalnins RM, Fabinyi GC, Bladin PF. Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology*, 40(12):1869-1875, 1990.
- Javidan M. Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: A Review. *Epilepsy Research and Treatment*, (2012)Article ID 637430, 17 pages, 2012.
- Kahane P, Bartolomei F. Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: Lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia*, 51(Suppl.1):59-62, 2010.
- Keller SS, Mackay CE, Barrick TR, Wieshmann UC, Howard MA, Roberts N. Voxel-based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *Neuroimage*, 16(1):23-31, 2002.
- Kleen JK, Scott RC, Holmes GL, Lenck-Santini PP. Hippocampal interictal spikes disrupt cognition in rats. *Annals of neurology*, 67(2):250-7, 2010.
- Koubeissi MZ, Bartolomei F, Beltagy A, Picard F. Electrical stimulation of a small brain area reversibly disrupts consciousness. *Epilepsy & Behav.: E&B* 37 (August), 32–35, 2014.
- Krendl R, Lurger S, Baumgartner C. Absolute spike frequency predicts surgical outcome in TLE with unilateral hippocampal atrophy. *Neurology*, 71(6):413-8, 2008.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6):1069-77, 2010.
- Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L, Seeck M, Michel CM. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(1):63-9, 2003.
- Laufs H, Richardson MP, Salek-Haddadi A, Vollmar C, Duncan JS, Gale K, Lemieux L, Löscher W, Koepp MJ. Converging PET and fMRI evidence for a common area involved in human focal epilepsies. *Neurology*, 77(9):904–10, 2011.
- Lu J, Li W, He H, Feng F, Jin Z, Wu L. Altered hemispheric symmetry found in left-sided mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE/HS) but not found in right-sided MTLE/HS. *Magn Reson Imaging*. 31(1):53-9, 2013.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JB, Kraft RA. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage*, 19(3):1233-9, 2003.

- Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH. Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the talairach atlas. *Neuroimage*, 21(1):450-455, 2004.
- Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis – origins and imaging. *Epilepsia*, 53 (Suppl. 4):19-33, 2012.
- Malow BA, Kushwaha R, Lin X, Morton KJ, Aldrich MS. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 102, no. 1, pp. 20–26, 1997.
- Marks DA, Katz A, Booke J, Spencer DD, Spencer SS. Comparison and correlation of surface and sphenoidal electrodes with simultaneous intracranial recording: an interictal study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(1):23-29, 1992.
- Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia*, 11(4):361-81, 1970.
- Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. The clinic pathogenic mechanisms of hippocampal neuronal loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 118(Pt 1):105–18, 1995.
- Meletti S, Giovannini G, d' Orsi G, Toran L, Monti G, Guha R, Kirytopoulos A, Pascarella MG, Martino T, Alexopoulos H, Spilioti M, Slonkova J. New-onset refractory status epilepticus with claustrum damage: definition of the clinical and neuroimaging features. *Frontiers in Neurology*, 8:111, 2017.
- Memarian N, Thompson PM, Engel J Jr, Staba RJ. Quantitative analysis of structural neuroimaging of mesial temporal lobe epilepsy. *Imaging Med*, 5(3):10, 2013.
- Merlet I, Gotman J. Reliability of dipole models of epileptic spikes. *ClinNeurophysiol*, 110:1013–28, 1999.
- Milardi D, Bramanti P, Milazzo C, Finocchio G, Arrigo A, Santoro G, Trimarchi F, Quartarone A, Anastasi G, Gaeta M. Cortical and subcortical connections of the human claustrum revealed in vivo by constrained spherical deconvolution tractography. *Cereb Cortex*, 25(2):406-14, 2015.
- Mueller SG, Laxer KD, Barakos J, Cheong I, Garcia P, Weiner MW. Widespread Neocortical Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy With And Without Mesial Sclerosis. *Neuroimage*. June ; 46(2): 353–359, 2009.
- Mueller SG, Laxer KD, Barakos J, Cheong I, Finlay D, Garcia P, Cardenas-Nicolson V, Weiner MW. Involvement of the thalamocortical network in TLE with and without mesiotemporal sclerosis. *Epilepsia*, 51(8):1436-1445, 2010.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, Abraham J, Ackerman I, Aggarwal R, Ahn SY, Ali MK, Alvarado M, Anderson HR. Disability-adjusted lifeyears (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380(9859):2197-2223, 2012.
- Nakasato N, Levesque MF, Babb TL. Seizure outcome following standard temporal lobectomy: correlation with hippocampal neuron loss and extrahippocampal pathology. *J Neurosurg*, 77(2):194–200, 1992.

- Nayak D, Valentin A, Alarcon G, Garcia Seoane JJ, Brunnhuber F, Juler J, Polkey CE, Binnie CD. Characteristics of scalp electrical fields associated with deep medial temporal epileptiform discharges. *Clin Neurophysiol*, 115:1423–35, 2004.
- Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and lifetime epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 51(5):883-890, 2010.
- Norman KSO. Chapter 24 – Temporal Lobe Epilepsies. *Wyllie's Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. LWW, 2015-01-16. iBooks.
- O'Connor W, Masukawa L, Freese A, Sperling M, French J, O'Connor M. Hippocampal cell distributions in temporal lobe epilepsy: A comparison between patients with and without an early risk factor. *Epilepsia* 37(5): 440-449, 1996.
- Oliva M, Meckes-Ferber S, Roten A, Desmond P, Hicks RJ, O'Brien TJ. EEG dipole source localization of interictal spikes in non-lesional TLE with and without hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res*, 92(2-3):183-90, 2010.
- OMS, 2017 Health topics: Epilepsy. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
- Oppenheim C, Dormont D, Biondi A, Lehericy S, Hasboun S, Clemenceau C, Baulac M, Marsault C. Loss of the digitations of the hippocampal head on high resolution fast spin echo MR imaging: a sign of mesial temporal sclerosis. *Am J Neuroradiol*, 19(3):457-63, 1998.
- Pail M, Brázdil M, Marecek R, Mikl M. An optimized voxel-based morphometric study of gray matter changes in patients with left-sided and right-sided mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis (MTLE/HS). *Epilepsia*, 51(4):511-518, 2010.
- Pereira FR, Alessio A, Sercheli MS, Pedro T, Bilevicius E, Rondina JM, Ozelo HF, Castellano G, Covolan RJ, Damasceno BP, Cendes F. Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRI. *BMC neuroscience*, 11:66, 2010.
- Plummer C, Simon Harvey A, Cook M. EEG source localization in focal epilepsy: Where are we now? *Epilepsia*, 49(2):201-218, 2008.
- Plummer C, Wagner M, Fuchs M, Vogrin S, Litewka L, Farish S, Bailey C, Harvey AS, Cook MJ. Clinical utility of distributed source modelling of interictal scalp EEG in focal epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 121(10):1726-39, 2010.
- Reinsberger C, Tanaka N, Cole AJ, Lee JW, Dworetzky BA, Bromfield EB, Hamiwka L, Bourgeois BF, Golby AJ, Madsen JR, Stufflebeam SM. Current dipole orientation and distribution of epileptiform activity correlates with cortical thinning in left mesiotemporal epilepsy. *Neuroimage*, 52(4):1238-1242, 2010.
- Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behavioural Neurology*, 12(4):191-200, 2000.
- Rosenow F, Lüders H. Invited Review. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 124(Pt 9):1683-1700, 2001.
- Sadler M, Desbiens R. Scalp EEG in temporal lobe epilepsy surgery. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 27 Suppl 1:S22-8, 2000.

- Sadler RM, Goodwin J. Multiple electrodes for detecting spikes in partial complex seizures. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 16(3):326–329, 1989.
- Sadler RM, Lemieux JF, Blume WT. Potential fields of anterior temporal spikes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, vol. 58, pp. 47–48, 1984.
- Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia*, 28(4):331-334, 1987.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):512-521, 2017.
- Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*, 53(2):440, 1998.
- Silverman D. The anterior temporal electrode and the ten-twenty system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 12:735-7, 1960.
- Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *The Lancet Neurology*, 7(6):525-537, 2008. ISSN 1474-4422.
- Sundaram M, Sadler RM, Young GB, Pillay N. EEG in epilepsy: current perspectives. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 26(4):255-262, 1999.
- Symms M, Jager HR, Schmierer K, Yousry TA. A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(9):1235-44, 2004.
- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system. 1st Edition. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1988.
- Tao JX, Ray A, Ebersole SH, Ebersole JS. Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. *Epilepsia*, 46(5):669-676, 2005.
- Tatum WO. Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *J Clinical Neurophysiology*, 29(5):356-365, 2012.
- Tedrus GMAS, Fonseca LC, Carvalho RM. Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric co-morbidity. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, 71(6):385-391, 2013.
- Téllez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L. A Review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012:630853, 2012.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1):273-89, 2002.
- Usui N. Current topics in epilepsy surgery. *Neurologia medico-chirurgica*, 56(5):228-235, 2016.

- Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, Elger CE. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(6):643–7, 2002.
- Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*, 345(5):311–8, 2001.
- Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 45(6):695–714, 2004.
- Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol*, 34(6):781–7, 1993.
- Wilkus RJ, Thompson PM, Vossler DG. Quantitative comparison of ictal EEG from sphenoidal, minisphenoidal, anterior temporal, and midtemporal electrodes. *Epilepsia*, vol. 32, supplement 13, pp. 100–101, 1991.
- Woermann F, Barker G, Birnie K, Meencke H, Duncan J. Regional changes in hippocampal T2 relaxation and volume: a quantitative magnetic resonance imaging study of hippocampal sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 65:656–664, 1998.
- Yasuda CL, Betting LE, Cendes F. Voxel-based morphometry and epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 10(6):975–84, 2010.
- Zumsteg D, Friedman A, Wieser HG, Wennberg RA. Propagation of interictal discharges in temporal lobe epilepsy: correlation of spatiotemporal mapping with intracranial foramen ovale electrode recordings. *Clinical Neurophysiology*, 117(12):2615–2626, 2006.

9. Apêndice. Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem de 71 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial.

Grupo	Primeira	Freq/mês	Medicações	EEG	Idade (anos)	Sexo	Vol HD	z HD	Vol HE	z HE	z IA
Direita	1	1	TOP100/ CBZ 1800/ CLB 20	Bilateral	45	M	2419,0	-3,9	3560,2	3,1	-11,8
Direita	8	3	FB200/ CBZ600	Direita	60	F	1888,2	-3,9	3678,8	0,1	-19,6
Direita	12	4	CBZ1200/ CLB 20	Direita	60	M	2428,6	-5,3	3509,1	0,7	-11,3
Direita	30	6	TOP 300/ CLB 40	Direita	59	F	1947,1	-6,9	3353,5	1,3	-16,2
Direita	11	4	OXC 900/ AV 1000	Bilateral	31	M	2395,1	-4,5	3132,7	-0,1	-8,5
Direita	26	2	CBZ 600	Direita	52	F	2627,6	-3,9	3522,8	1,2	-9,2
Direita	1	40	CBZ1200/ AV 500/ CLB 20	Direita	46	M	2628,9	-4,4	3868,1	2,4	-11,8
Direita	2	0	TOP200/ CBZ400	Esquerda	20	F	3298,1	-1,7	3560,9	-0,1	-2,9
Direita	17	1	CBZ 1200/ CLN 4	Bilateral	54	F	2437,2	-4,2	3649,2	2,9	-12,3
Direita	1	1	CBZ 1000	Direita	56	F	2231,6	-6,5	3470,0	0,2	-13,4
Direita	3	10	CBZ 1200/ CLB40	Direita	24	M	2812,4	-4,0	3468,9	-0,5	-6,8
Direita	10	20	CBZ 400/ CLB 10	Direita	37	F	2930,4	-3,6	3633,5	0,2	-6,9
Direita	7	8	AV1000/ CBZ200	Direita	33	F	2430,1	-4,2	3382,1	1,5	-10,2
Direita	14	5	CBZ 600/LMT300	Direita	52	F	2810,7	-2,5	3592,8	2,2	-7,8
Direita	12	5	CBZ1000/ CLB40	Direita	46	M	3526,9	0,7	3716,3	2,1	-2,1
Direita	12	4	CBZ 1600/ CLB30	Direita	55	F	2552,0	-4,6	3108,2	-1,5	-6,4
Direita	1	90	CBZ 1800 TOP 400 CLB 60 LMT 100	Direita	36	F	2698,7	-4,3	3333,6	-0,9	-6,8
Direita	16	7	LEV750/ CBZ1200/ CLB20	Direita	51	F	2817,5	-2,9	3498,7	1,0	-7,0
Direita	22	15	LMT300/ CLN 8	Direita	39	F	2442,4	-4,7	3485,7	1,3	-11,0
Direita	8	4	TOP150/ CBZ1200/ CLB5	Direita	35	F	2593,8	-4,5	3430,0	0,1	-8,8
Direita	39	0	CBZ800/ CLB20	Bilateral	56	F	2748,1	-1,8	3679,2	4,1	-9,1
Esquerda	13	4	LMT400/ CLB20	Esquerda	50	M	3187,0	-0,2	2509,7	-3,7	6,4
Esquerda	44	1	CBZ1800/ CLB60	Esquerda	60	F	3482,6	2,2	2347,2	-4,0	10,9
Esquerda	16	4	CBZ600/ FB100	Direita	37	F	3071,5	1,1	2201,1	-4,0	9,1
Esquerda	2	2	TOP300/ CBZ600/ CLB 20	Esquerda	48	F	3339,5	-1,3	2601,9	-4,7	6,7
Esquerda	13	2	CBZ800/ CLB40/ FB 200	Esquerda	61	F	3570,4	0,9	2428,2	-4,9	10,6
Esquerda	55	2	CBZ 600	Esquerda	59	M	3431,6	0,3	1961,5	-7,3	15,5
Esquerda	12	4	LAC200 CLB60 LMT400 TOP100 GBP600	Esquerda	30	F	3000,2	-1,4	2202,3	-5,6	8,5
Esquerda	16	0	CLN 4/ CBZ 1000	Esquerda	60	F	3226,6	1,1	2884,0	-0,5	2,7
Esquerda	24	15	CBZ 1200/ TOP 250/ CLB 20	Esquerda	35	F	3414,2	1,3	2986,4	-0,7	3,3
Esquerda	10	3	FNT 300/ CLB 20	Esquerda	56	M	3305,7	3,7	2567,7	-0,7	6,8
Esquerda	52	2	TOP 250/ FNT 400/ CLB 10	Esquerda	59	F	3393,3	0,5	3071,6	-1,0	2,3
Esquerda	1	1	TOP 300/ CBZ 1000	Bilateral	50	F	3807,2	7,1	2389,7	-1,9	12,9
Esquerda	40	0	TOP 50	Direita	56	F	3705,6	-1,0	3409,7	-2,1	1,9
Esquerda	3	1	CBZ 800/ CLB 10	Esquerda	55	F	3942,0	3,0	2486,0	-4,5	12,8
Esquerda	13	20	CBZ 600/ CLB 20	Esquerda	30	F	3940,2	1,6	2791,9	-3,8	9,5
Esquerda	43	36	CBZ 600/ AV 1250/ CLB 10	Esquerda	48	M	4260,8	6,9	2630,7	-2,2	13,4
Esquerda	12	20	LMT400/ CLB20/ FNT200/ AV1000	Esquerda	33	M	3945,8	-0,6	2744,6	-5,7	10,0

Grupo de acordo com o lado da atrofia hipocampal; Primeira: Idade da primeira crise em anos; Freq/mês: número estimado de crises mensais; Medicações: Dose diária em miligramas dos fármacos antiepilépticos em uso na época da aquisição da ressonância magnética (CBZ – Carbamazepina, LMT – Lamotrigina, LEV – Levetiracetam; LAC – Lacosamida; CLB – Clobazam, TPM – Topiramato, FNT – Fenitoína, OXC – Oxcarbazepina, AV – Ácido Valpróico, FNB – Fenobarbital, CLN – Clonazepam, GBP - Gabapentina); EEG: resultado qualitativo do exame com indicação da lateralização da atividade epileptiforme; M: masculino. F: feminino; Idade: em anos; Vol HD: volume do hipocampo direito (não normalizado) em milímetros cúbicos; z HD: z – escore do hipocampo direito; Vol HE: volume do hipocampo esquerdo (não normalizado) em milímetros cúbicos; z HD: z – escore do hipocampo esquerdo; z IA: z – escore do índice de assimetria.

9. Apêndice. Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem de 71 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial.

Grupo	Primeira	Freq/mês	Medicações	EEG	Idade (anos)	Sexo	Vol HD	z HD	Vol HE	z HE	z IA
Esquerda	10	6	CBZ 1200/ CLB 40	Esquerda	36	F	3395,3	0,1	2498,0	-4,4	8,4
Esquerda	10	2	LMT 50	Esquerda	40	M	3391,0	0,6	2594,0	-3,4	7,3
Esquerda	1	1	CBZ 1200/ TOP 250/ CLB 20	Esquerda	43	F	3286,4	-0,3	2456,1	-4,5	7,9
Esquerda	13	24	CBZ 1000/ CLB 10	Bilateral	36	F	3153,7	0,5	2083,8	-5,5	11,5
Esquerda	20	20	CLB 40/ CBZ 1200/ LMT 200	Esquerda	37	M	3971,2	2,3	3015,9	-2,3	7,5
Esquerda	13	20	CBZ 600/ CLB 20	Esquerda	30	F	3940,2	1,6	2791,9	-3,8	9,5
Esquerda	43	36	CBZ 600/ AV 1250/ CLB 10	Esquerda	48	M	4260,8	6,9	2630,7	-2,2	13,4
Esquerda	12	20	LMT400/ CLB20/ FNT200/ AV1000	Esquerda	33	M	3945,8	-0,6	2744,6	-5,7	10,0
Esquerda	10	6	CBZ 1200/ CLB 40	Esquerda	36	F	3395,3	0,1	2498,0	-4,4	8,4
Esquerda	10	2	LMT 50	Esquerda	40	M	3391,0	0,6	2594,0	-3,4	7,3
Bilateral	23	2	CBZ 1000/ CLB 10	Direita	27	F	2532,6	-3,3	2410,1	-3,8	0,9
Bilateral	10	0	CBZ 600	Esquerda	59	F	2537,6	-4,4	2485,4	-4,5	0,0
Bilateral	24	12	AV 1500/ CLB 30	Esquerda	60	M	2698,4	-3,7	1858,2	-8,0	10,3
Bilateral	2	1	CBZ 1200	Bilateral	42	M	2466,6	-4,6	2044,2	-6,8	4,9
Bilateral	2	20	CBZ 800/ CLB 20/	Direita	35	F	2182,8	-5,1	1943,0	-6,4	2,8
Bilateral	2	3	FB 100/ CLB 10/ FNT 300	Esquerda	54	F	2517,8	-3,4	2048,5	-5,9	5,5
Bilateral	1	4	CBZ 800/ CLN 3	Direita	24	F	1981,2	-6,5	1878,5	-7,0	1,0
Bilateral	8	1	CBZ 1000/ CLB 20	Direita	37	M	2986,3	-2,9	2922,0	-2,9	0,0
Bilateral	7	3	CBZ 1200/ CLB 40	Esquerda	35	F	2466,7	-2,2	1828,8	-6,1	8,2
Bilateral	24	2	AV 750/ CLB 20	Bilateral	61	F	2447,7	-4,9	1932,5	-7,5	6,3
Bilateral	20	1	CBZ 1200/ CLB 20	Esquerda	42	F	1948,9	-6,9	1953,3	-6,7	-0,7
Bilateral	1	2	AV 2000/ CLB 40	Direita	18	M	3503,6	-3,0	3674,7	-2,0	-2,0
Normal	25	1	CBZ 200	Esquerda	57	F	3306,7	-0,5	3363,3	0,1	-1,1
Normal	54	1	CBZ 400	Esquerda	60	F	3484,4	-0,1	3356,6	-0,4	0,5
Normal	23	20	CBZ 600	Esquerda	33	F	2882,9	-1,5	2813,7	-1,6	0,1
Normal	23	3	CBZ 400	Direita	44	F	3003,3	0,0	2959,6	0,1	-0,2
Normal	37	0	CBZ 400	Esquerda	38	F	3628,0	2,4	3731,5	3,5	-1,4
Normal	36	0	FNT 200	Direita	38	M	3911,8	-0,4	3634,1	-1,3	1,6
Normal	40	0	OXC 600	Esquerda	54	F	3743,7	2,3	3636,4	2,2	0,3
Normal	15	8	CBZ 1200/ CLB 20	Direita	60	F	4066,9	4,2	3948,7	4,1	0,3
Normal	10	12	CBZ 800/ FB 100	Esquerda	58	F	3159,2	0,0	3018,5	-0,5	0,8
Normal	30	0	LMT 50	Esquerda	62	F	2861,4	-1,1	2772,0	-1,3	0,3
Normal	31	0	CBZ 400	Direita	64	M	4235,5	2,7	3976,6	1,8	1,3
Normal	32	1	CBZ 400	Direita	39	F	4140,1	0,4	3998,3	0,1	0,4
Normal	15	2	CBZ 1000/ CLB 40	Direita	31	M	4245,5	0,5	4039,8	0,0	0,9
Normal	75	1	LMT 100	Esquerda	80	F	2671,5	-1,0	2767,5	0,0	-1,6
Normal	15	0	CBZ600	Direita	50	M	3643,3	4,3	3515,9	4,0	0,5
Normal	42	1	CBZ 400	Esquerda	51	F	3145,0	0,8	3003,7	0,4	0,8

Grupo de acordo com o lado da atrofia hipocampal; Primeira: Idade da primeira crise em anos; Freq/mês: número estimado de crises mensais; Medicações: Dose diária em miligramas dos fármacos antiepilépticos em uso na época da aquisição da ressonância magnética (CBZ – Carbamazepina, LMT – Lamotrigina, LEV – Levetiracetam; LAC – Lacosamida; CLB – Clobazam, TPM – Topiramato, FNT – Fenitoína, OXC – Oxcarbazepina, AV – Ácido Valpróico, FNB – Fenobarbital, CLN – Clonazepam, GBP - Gabapentina); EEG: resultado qualitativo do exame com indicação da lateralização da atividade epileptiforme; M: masculino. F: feminino; Idade: em anos; Vol HD: volume do hipocampo direito (não normalizado) em milímetros cúbicos; z HD: z – escore do hipocampo direito; Vol HE: volume do hipocampo esquerdo (não normalizado) em milímetros cúbicos; z HE: z – escore do hipocampo esquerdo; z IA: z – escore do índice de assimetria.

Apêndice 2. Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem de 71 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial.

[illegible][illegible]

10. ANEXO

Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise das descargas epileptiformes na epilepsia de lobo temporal mesial utilizando análise quantitativa do eletroencefalograma e da neuroimagem

Pesquisador: ELAINE KEIKO FUJISAO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64784917.7.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento Neurologia, Psicologia e Psiquiatria

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.953.202

Apresentação do Projeto:

Adequada.

Objetivo da Pesquisa:

Confirmar o padrão de redes neurais existentes na epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) mapeando estas redes por meio de técnicas quantitativas de neuroimagem e neurofisiologia. O circuito de neurônios provavelmente varia bastante mesmo dentro das subsíndromes, esquerda ou direita, e esta avaliação poderá permitir comparar as diferentes subsíndromes.

Sessenta pacientes com ELTM serão selecionados no Ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Serão consideradas as características clínicas e eletroencefalográficas típicas da doença, e uma ressonância magnética. Trinta e cinco voluntários saudáveis (18 homens, média de idade de 32 ± 7 anos) foram submetidos a exame de ressonância magnética (RM) para fornecer imagem de controle; estes sujeitos formaram o banco de dados da normalidade e foram selecionados em estudo prévio com aprovação do Comitê de Ética local.

A ressonância magnética faz parte da investigação rotineira da epilepsia.

Critérios de inclusão e exclusão estão adequadamente descritos.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



UNESP - FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 1.953.202

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O estudo não traz riscos aos pacientes, uma vez que todos os exames que serão analisados já foram realizados. Todos os pacientes terão seus nomes e dados pessoais mantidos sob sigilo. Como benefício, propõe melhor avaliação dos exames já realizados para tentar prever a resposta ao tratamento, tanto clínico quanto cirúrgico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse em sua área de estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE dos pacientes em acompanhamento será aplicado; no entanto, para os casos de pacientes que foram a óbito ou de difícil localização, solicita-se dispensa de aplicação do TCLE. TCLE está adequadamente redigido.

Demais autorizações estão inclusas no processo.

Recomendações:

Recomendo aprovação pelo CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 06/03/2017, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

OBS: LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 06/03/2017 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO 476069.pdf	14/02/2017 21:19:56		Aceito

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.953.202

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	14/02/2017 21:14:56	ELAINE KEIKO FUJISAO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia.pdf	09/02/2017 23:08:34	ELAINE KEIKO FUJISAO	Aceito
Outros	CARTA0001.pdf	09/02/2017 23:07:28	ELAINE KEIKO FUJISAO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	09/02/2017 23:06:49	ELAINE KEIKO FUJISAO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA.pdf	09/02/2017 23:06:18	ELAINE KEIKO FUJISAO	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	09/02/2017 23:05:15	ELAINE KEIKO FUJISAO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 08 de Março de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14) 3880-1608

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

Anexo 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Protocolo de Pesquisa: Investigação da epilepsia de lobo temporal mesial utilizando análise quantitativa do vídeo-eletroencefalograma e da neuroimagem

Convidamos o (a) senhor (a) a participar deste estudo sobre epilepsia que será realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP e terá como duração média de 48 meses. A epilepsia é uma doença cerebral que leva a crises epiléticas (convulsivas) e tem diversas causas.

O senhor (a) será submetido a um exame de ressonância magnética de crânio. A ressonância é uma técnica radiológica que permite a visualização de imagens do interior do nosso corpo de maneira não invasiva sem uso de radiação. Este exame também não provoca dor, e o senhor deverá ficar deitado em uma superfície plana situada abaixo de um aparelho que cobrirá sua cabeça e seu pescoço, por aproximadamente 30-45 minutos. Quanto aos riscos, não há, até o momento, documentação de efeitos adversos significativos da ressonância magnética no corpo humano.

Garantimos que o (a) senhor (a) terá acesso, a qualquer momento, às informações relacionadas à pesquisa, tendo total liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar deste estudo.

Gostaríamos também de salientar que o (a) senhor (a) terá garantido o sigilo e a privacidade durante e após o andamento desta pesquisa, isto é, não será possível identificar sua pessoa (citação de seu nome, seu registro de prontuário, etc).

Informamos que não haverá qualquer tipo de pagamento ou remuneração por sua participação nesta pesquisa.

Os possíveis benefícios incluem proporcionar maior grau de conhecimento sobre esta doença, podendo contribuir no tratamento futuramente.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3811-6143.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

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

Nome: _____

Data: ____/____/____ Assinatura: _____

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Serão realizadas duas cópias e eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador: _____

Data: ____/____/____ Assinatura: _____

Orientador: Prof. Dr. Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

E-mail: betting@fmb.unesp.br

Pesquisador: Elaine Keiko Fujisao

E-mail: elaine.keiko@gmail.com