

C2

BÁRBARA JUAREZ AMORIM

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Área de Concentração em Neurologia da aluna **Bárbara Juarez Amorim**.

Campinas, 28 de fevereiro de 2007.

Prof. Dr. Fernando Cendes
Orientador



**Análise estatística baseada em voxel do SPECT cerebral em
pacientes com epilepsia de lobo temporal**

CAMPINAS

2007

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
CÉSAR LATTES
DESENVOLVIMENTO DE COLEÇÃO

BÁRBARA JUAREZ AMORIM

**Análise estatística baseada em voxel do SPECT cerebral em
pacientes com epilepsia de lobo temporal**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas, área de concentração em Neurologia.*

Orientador: Dr. Fernando Cendes

Co-orientadora: Dra. Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere

CAMPINAS

2007

iii

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
CÉSAR LATTES
DESENVOLVIMENTO DE COLEÇÃO

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Am68a

Amorim, Bárbara Juarez

Análise estatística baseada em voxel do SPECT cerebral em pacientes com epilepsia de lobo temporal / Bárbara Juarez Amorim. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientadores : Fernando Cendes, Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia. 2. Lobo temporal. I. Cendes, Fernando. II. Etchebehere, Elba Cristina Sá de Camargo. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA:	T/UNICAMP
	Am68a
V. _____ Ed. _____	
TOMBO BC/	73009
PROC.	16.115-07
C <input type="checkbox"/> D <input checked="" type="checkbox"/>	
PREÇO	11,00
DATA	20/06/07
BIB-ID	413582

Título em inglês : Voxel based statistical analysis of brain SPECT in temporal lobe epilepsy patients

Keywords: • Epilepsy
• Lobe temporal

Área de concentração : Neurologia

Titulação: Doutorado em Ciências Médicas

**Banca examinadora: Prof Dr Fernando Cendes
Prof Dr Américo Ceiki Sakamoto
Prof Dr Carlos Alberto Buchpiguel
Prof Dr Celso Dario Ramos
Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro**

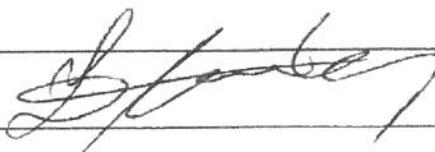
Data da defesa: 28-02-2007

Banca examinadora da Tese de Doutorado

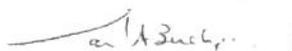
Orientador: Prof. Dr. Fernando Cendes

Membros:

1. Prof. Dr. Fernando Cendes



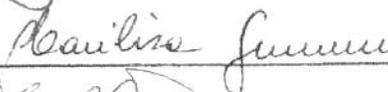
2. Prof. Dr. Carlos Alberto Buchpiguel



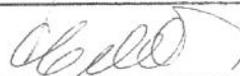
3. Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto



4. Profa. Dra. Marilisa Mantovani Guerreiro



5. Prof. Dr. Celso Dário Ramos



Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, área de Concentração em Neurologia, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 28/02/2007

2007 25 89 2

DEDICATÓRIA

*Ao meu marido, Lars, razão da minha vida,
pelo apoio incondicional e estímulo constante*

*Aos meus pais Antonio Carlos e Elena, pela
confiança e amor eternos*

*Ao meu irmão Júlio e a minha eterna amiga
Aline, pelo apoio e amor sempre presentes*

Ao Dr. Fernando Cendes, médico docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, profissional exemplar, pela paciência e dedicação durante todas as fases dessa tese.

A Dra. Elba Cristina Sá de Camargo Etchebehere, médica assistente do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, professora exemplar, a quem devo grande parte da minha formação acadêmica e profissional, pelas orientações durante todas as fases da tese e pela imensa paciência e dedicação durante a correção do trabalho.

Ao Dr. Edwaldo E. Camargo, Titular do Departamento de Radiologia e Chefe do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, eterno mestre, que nos transmitiu todo o seu conhecimento e amor pela Medicina Nuclear.

Ao Dr. Celso Darío Ramos, médico docente do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, professor admirável, a quem devo grande parte da minha formação acadêmica.

Ao Dr. Allan Santos Oliveira, médico assistente do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, amigo e profissional admirável, que tem sido um exemplo nesses anos de convivência profissional.

A Dra. Mariana da Cunha Lopes de Lima, médica assistente do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pelo apoio e confiança sempre presentes.

Ao Sr. Pablo Rios, bacharel em Física, assistente do Laboratório de Neuroimagem do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela imensa ajuda durante todas as fases desse trabalho.

Ao Sr. Fabrício Ramos Silvestre Pereira, bacharel em Física, assistente do Laboratório de Neuroimagem do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela grande ajuda com o SPM.

Ao Dr. Chris Rorden, professor da Escola de Psicologia da Universidade de Nottingham, Reino Unido, por todo o seu ensinamento transmitido sobre o SPM.

Ao Dr. Leonardo Bonilha, médico neurologista, pesquisador de pós-doutorado da Escola de psicologia da Universidade de Nottingham, pela ajuda e orientação em várias fases desse trabalho.

A todos os técnicos e funcionários do Serviço de Medicina Nuclear do Departamento de Radiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela ajuda e apoio sempre presentes.

Ao Sr. Rafael Pimentel Maia, bacharel em estatística, pelas análises estatísticas e orientações feitas com enorme dedicação.

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	xxvii
ABSTRACT	xxxii
1-INTRODUÇÃO	35
2- JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	39
3- REVISÃO DA LITERATURA	43
3.1- Epidemiologia	45
3.2-Classificação das crises epiléticas	45
3.3- Diagnóstico	46
3.4- Exames de imagem	47
3.4.1- Ressonância magnética (RM).....	47
3.4.2- Tomografia por emissão de pósitrons (PET).....	48
3.4.3- Tomografia por emissão de fóton único (SPECT).....	49
3.5- Técnicas de análise de PET e SPECT	52
3.5.1- Semiquantificação com ROI.....	52
3.5.2- Subtração de SPECT ictal e interictal.....	53
3.5.3- <i>Statistical parametric mapping</i> (SPM)	54
3.6- PET com SPM	56
3.6.1- FDG- ¹⁸ F.....	56
3.6.2- Receptor benzodiazepínico.....	57
3.7- SPECT de perfusão cerebral (SPECT) com SPM	58

4- MATERIAIS E MÉTODOS	63
4.1- Casuística	65
4.2- Eletroencefalografia (EEG)	69
4.3- Ressonância Magnética (RM)	69
4.3.1- Parâmetros de imagens.....	70
4.3.2- Análise das imagens.....	70
4.4- SPECT de perfusão cerebral (SPECT)	71
4.4.1- Preparo do material radioativo.....	71
4.4.2- Preparo para o SPECT interictal.....	71
4.4.3- Preparo para o SPECT ictal.....	71
4.4.4- Protocolo de aquisição das imagens.....	72
4.4.5- Protocolo de reconstrução das imagens.....	72
4.4.6- Análise visual do SPECT.....	73
4.4.7- Processamento das imagens no SPM.....	73
4.4.8- Análises do SPM.....	74
4.4.8.1- SPM-grupo-inter.....	74
4.4.8.2- SPM-grupo-ictal.....	75
4.4.8.3- SPM-indiv-inter.....	75
4.4.8.4- SPM-indiv-ictal.....	76
4.4.8.5- SPM-indiv-ictal/inter.....	77
4.5- Aspectos éticos	78
5- RESULTADOS	79
5.1- Casuística	81

5.2- Análise visual	83
5.2.1- SPECT-visual-inter.....	83
5.2.2- SPECT-visual-ictal.....	83
5.3- Análises do SPM	85
5.3.1- SPM-grupo-inter.....	85
5.3.2- SPM-grupo-ictal.....	85
5.3.3- SPM-indiv-inter.....	86
5.3.4- SPM-indiv-ictal.....	87
5.3.5- SPM-indiv-ictal/inter.....	92
6- DISCUSSÃO	93
6.1- SPECT interictal	95
6.2- SPECT ictal	97
6.2.1- Foco epileptogênico.....	97
6.2.2- Áreas de alterações perfusionais à distância.....	100
7- CONCLUSÕES	105
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
9- ANEXOS	121
10- APÊNDICES	141

ECD- ^{99m} Tc	Dímero do etilcisteinato, marcado com tecnécio-99m
EEG	Eletroencefalografia
ELT	Epilepsia de lobo temporal
ELTM	Epilepsia de lobo temporal mesial
FDG- ¹⁸ F	Flúor-desoxi-glicose, marcada com flúor-18
FDR	<i>False discovery rate</i>
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
FWHM	<i>Full width at half maximum</i>
HMPAO- ^{99m} Tc	Oxima da hexametilpropilenoamina, marcada com tecnécio-99m
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RM	Ressonância magnética
SISCOM	<i>Subtraction ictal SPECT coregistered to MRI</i>
SPECT	SPECT (tomografia por emissão de fóton único) de perfusão cerebral
SPM	<i>Statistical parametric mapping</i>
TC	Tomografia computadorizada

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1- Características dos indivíduos do grupo controle do SPECT.....	67
Tabela 2- Distribuição do gênero e idade dos pacientes e grupo controle.....	82
Tabela 3- Áreas de hiperperfusão identificadas no SPECT-visual-ictal.....	84
Tabela 4- Áreas de hipoperfusão identificadas no SPECT-visual-ictal.....	84
Tabela 5- Áreas de hiperperfusão identificadas no SPM-grupo-ictal.....	85
Tabela 6- Áreas de hipoperfusão identificadas no SPM-grupo-ictal.....	86
Tabela 7- Áreas de hiper e hipoperfusão identificadas no SPM-indiv-ictal.....	88
Tabela 8- Coef. de correlação de Spearman entre as áreas de hiperperfusão.....	91

	<i>PÁG.</i>
Figura 1- Reorientação das imagens no <i>software</i> MRicro.....	131
Figura 2- Localização da comissura anterior no <i>software</i> MRicro.....	132
Figura 3- Normalização das imagens no SPM2.....	133
Figura 4- Tela de comando do SPM2.....	134
Figura 5- Resultado do SPM-grupo-inter.....	135
Figura 6- Resultado do SPM-grupo-ictal – foco epileptogênico.....	136
Figura 7- Resultado do SPM-grupo-ictal – áreas de hiperperfusão à distância.....	137
Figura 8- Resultado do SPM-grupo-ictal – áreas de hipoperfusão à distância.....	138
Figura 9- Resultado do SPM-indiv-ictal de um paciente.....	139

	<i>PÁG.</i>
Gráfico 1- Distribuição dos pacientes com ELTM segundo o gênero.....	66
Gráfico 2- Distribuição dos pacientes com ELTM segundo a faixa etária.....	66
Gráfico 3- Distribuição do grupo controle segundo o gênero.....	68
Gráfico 4- Distribuição do grupo controle segundo a faixa etária.....	68
Gráfico 5- Dispersão do número <i>voxels</i> de hiperperfusão e tempo de injeção.....	89
Gráfico 6- Dispersão do número <i>voxels</i> de hipoperfusão e tempo de injeção.....	90

RESUMO

O *statistical parametric mapping* (SPM) é uma ferramenta de quantificação que tem sido usada no SPECT de perfusão cerebral (SPECT), mas apenas poucos trabalhos na literatura comparam a sua sensibilidade com a da análise visual em pacientes com epilepsia de lobo temporal (ELT). **OBJETIVO:** Avaliar a capacidade da análise com SPM no SPECT em detectar o foco epileptogênico e alterações perfusionais em regiões extra-temporais em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM), comparando os seus achados com os da análise visual. **MÉTODOS:** Foram realizados SPECTs ictal e interictal em 22 pacientes com ELTM refratários ao tratamento clínico. O lado do foco epileptogênico foi definido com base na história clínica, ressonância magnética, eletroencefalogramas seriados e telemetria. Os SPECTs foram submetidos à análise visual sendo que os SPECTs interictal e ictal foram analisados em conjunto pelos observadores (SPECT-visual-inter e SPECT-visual-ictal). Foi aplicado o SPM2 que comparou os pacientes com um grupo controle de 50 indivíduos normais. No SPM foram realizadas as seguintes comparações: grupo de SPECT interictal com o grupo controle (SPM-grupo-inter); SPECT interictal de cada paciente com o grupo controle (SPM-indiv-inter); grupo de SPECT ictal com o grupo controle (SPM-grupo-ictal); SPECT ictal de cada paciente com o grupo controle (SPM-indiv-ictal). Foram também comparadas as intensidades das alterações perfusionais nos lobos temporais procurando-se por um aumento da perfusão no SPECT ictal em relação ao interictal (SPM-indiv-ictal/inter). **RESULTADOS:** Não foi observada nenhuma alteração perfusional significativa no SPM-grupo-inter. Já no SPM-grupo-ictal o foco epileptogênico foi a região de hiperperfusão mais significativa. No SPM-indiv-inter a sensibilidade na localização do foco foi de 45% e no SPM-indiv-ictal a sensibilidade foi de 64%. O SPM-indiv-ictal/inter apresentou a maior sensibilidade para detectar o foco dentre as análises realizadas no SPM (77%). A sensibilidade do SPECT-visual-inter foi de 68% e para o SPECT-visual-ictal foi de 100%. Por outro lado, diversas áreas de hiperperfusão e hipoperfusão à distância no SPECT ictal foram detectadas principalmente com o SPM. **CONCLUSÃO:** O SPM é uma ferramenta que não depende do operador e é capaz de demonstrar mais áreas de alteração perfusional à distância do foco epileptogênico do que a análise visual. Ele pode ajudar a entender melhor a patofisiologia das crises epiléticas em pacientes com ELTM estudando a relação das diferentes regiões corticais e subcorticais na gênese e na propagação das crises parciais. Entretanto, essa ferramenta não acrescentou um aumento na sensibilidade na localização do foco epileptogênico em relação à análise visual, tanto do SPECT interictal quanto do SPECT ictal.

ABSTRACT

Statistical parametric mapping (SPM) is a quantitative tool which has been used in the brain perfusion SPECT (SPECT). However, few works in literature compare its sensitivity with the visual analysis in patients with temporal lobe epilepsy (TLE). **PURPOSE:** To investigate the capability of SPM analysis in SPECT to detect the epileptogenic focus and distant perfusion abnormalities in patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) and to compare these findings to the visual analysis. **METHODS:** Interictal and ictal SPECTs of 22 patients with refractory MTLE were performed. Epileptic foci were determined based on clinical history, magnetic resonance, electroencephalograms (EEG) and ictal video-EEG. SPECTs were submitted to visual analysis. Ictal and interictal SPECTs were analyzed together by the nuclear physicians (SPECT-visual-inter and SPECT-visual-ictal). It was also performed the SPM2 analysis which used a control group composed of 50 volunteers. The following comparisons were performed in SPM: interictal SPECT group with control group (SPM-group-inter); interictal SPECT from each patient with control group (SPM-indiv-inter); ictal SPECT group with control group (SPM-group-ictal); ictal SPECT from each patient with control group (SPM-indiv-ictal). It was also compared the perfusion intensity in temporal lobes looking for an increase in perfusion on ictal SPECT in relation to interictal SPECT (SPM-indiv-ictal/inter). **RESULTS:** No significant perfusion alterations were observed on SPM-group-inter. On the other hand, the epileptogenic temporal lobe was the region with most significant hyperperfusion on SPM-group-ictal. The sensitivity to localize the focus on SPM-indiv-inter was 45% and on SPM-indiv-ictal was 64%. The SPM-indiv-ictal/inter revealed the highest sensitivity among the SPM analysis to detect the focus (77%). The sensitivity of SPECT-visual-inter was 68% and to SPECT-visual-ictal was 100%. On the other hand, several areas of distant hyperperfusion and hypoperfusion were detected mainly with SPM. **CONCLUSION:** SPM is a tool which does not depend on the operator and can detect more distant perfusion abnormalities than the visual analysis. It can improve the understanding of pathophysiology in seizures of patients with MTLE by studying the relation among different cortical and subcortical areas in the genesis and propagation of partial seizures. However, this tool did not increase the visual analysis sensitivity to localize the epileptogenic focus in interictal SPECT as well as in ictal SPECT.

1- INTRODUÇÃO

A epilepsia afeta 0,5 a 1% da população mundial (SANDER et al., 1987). Na maioria dos pacientes com epilepsia, as drogas anti-epilépticas controlam as crises com sucesso. O tratamento cirúrgico é uma opção terapêutica para aqueles pacientes que não conseguem alcançar um estado livre de crises com medicação e que possuem uma lesão cerebral identificada como responsável pela origem das crises. A epilepsia de lobo temporal (ELT) é a forma mais freqüente dentre as epilepsias parciais e é também a forma mais comum nas séries de pacientes submetidos à cirurgia. A análise histológica do material ressecado revela esclerose hipocampal em aproximadamente 60% dos pacientes com ELT (BABB et al., 1984). O sucesso da cirurgia depende das técnicas que ajudam a identificar o local e o lado das crises. Dentre os exames, o SPECT (*single photon emission computed tomography*) de perfusão cerebral, ou simplesmente SPECT, é um método acurado para detectar a origem das crises.

Em geral, o SPECT é interpretado de maneira qualitativa, ou seja, através da análise visual. Classicamente, o foco epileptogênico aparece hipoperfundido no estudo interictal e se torna hiperperfundido no estudo ictal. A especificidade dessa combinação de achados é de praticamente 100%. O estudo do SPECT interictal tem uma sensibilidade baixa na detecção da fonte das crises sendo ao redor de 44% nos pacientes com ELT, enquanto a sensibilidade do estudo ictal tem uma sensibilidade bem maior sendo ao redor de 97% nos pacientes com ELT (DEVOUS et al., 1998). No estudo ictal, o radiofármaco é injetado precocemente no início da crise, e as imagens do SPECT podem ser adquiridas após o término da crise (até 8 horas após). Nessas imagens ictais, o foco da crise mostra uma intensa captação do radiofármaco devido ao aumento de metabolismo e conseqüente aumento da perfusão sangüínea.

Além da análise visual, recentemente tem se usado uma análise semi-quantitativa através de mapas estatísticos no SPECT. Dentre eles, o *statistical parametric mapping* (SPM) é um dos mais conhecidos. Através do SPM pode-se detectar as regiões do cérebro que mostram diferenças de perfusão no SPECT em doenças como demências (IMRAN et al., 1999; YANG et al., 2002; CHIU et al., 2004), esquizofrenia (MALASPINA et al., 1999; MALASPINA et al., 2004), drogadição (GOTTSCHALK et al., 2002), déficit de atenção (KIM et al., 2002; CAREY et al., 2004) e

JUSTIFICATIVA

Os SPECTs interictal e ictal auxiliam a avaliação pré-operatória dos pacientes com epilepsia para a localização do foco epileptogênico. A análise normalmente é feita de maneira visual. Os mapas estatísticos, como o *statistical parametric mapping* (SPM), têm contribuído para a detecção de alterações nas imagens neurofuncionais em diversas doenças inclusive na epilepsia. O SPM tem substituído outras metodologias anteriores. Entretanto, a forma de utilização desta ferramenta, analisando um grupo de pacientes, não é aplicável na rotina diária. A aplicação do SPM deveria ser feita da mesma forma que a análise visual é feita na prática clínica. Isto é, comparar os estudos ictal e interictal de um mesmo paciente para detectar diferenças perfusionais. Além disso, a avaliação da perfusão cerebral, no período ictal, pode ajudar na compreensão dos mecanismos relacionados à origem e propagação das crises epiléticas.

HIPÓTESE

A sensibilidade para a detecção do foco epileptogênico no SPECT cerebral, poderia aumentar usando-se o SPM na forma comparativa de estudos ictal e interictal.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a capacidade da análise com SPM no SPECT em detectar o foco epileptogênico e alterações perfusionais em regiões extra-temporais em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM).

Objetivos específicos

Comparar o SPM com a análise visual nas seguintes condições:

1. Capacidade de identificar o foco epileptogênico no SPECT interictal, utilizando-se a análise do grupo de pacientes e análise individual de cada paciente no SPM.
2. Capacidade de identificar o foco epileptogênico no SPECT ictal, utilizando-se a análise do grupo de pacientes e análise individual de cada paciente no SPM.
3. Capacidade de identificar o foco epileptogênico comparando-se a intensidade da alteração perfusional no SPECT ictal com a do SPECT interictal, como é feita na prática clínica na análise visual. A intensidade da alteração perfusional será proveniente da análise individual de cada paciente.
4. Capacidade de identificar áreas de hipoperfusão e hiperperfusão em regiões extra-temporais no SPECT ictal, utilizando-se a análise do grupo de pacientes e análise individual de cada paciente no SPM.

**3- REVISÃO DA
LITERATURA**

3.1- Epidemiologia

A epilepsia afeta entre 0,5 a 1% da população mundial (SANDER et al., 1987). MARINO et al. (1986) descrevem uma prevalência de 11,9 casos para cada 1000 habitantes na grande São Paulo. As crianças são as mais acometidas, principalmente as menores de 2 anos e em segundo lugar as pessoas acima de 65 anos. A maioria dos estudos mostra que há discreto predomínio dos homens em relação às mulheres (1,1 a 1,7 vezes) (GUERREIRO et al., 2000).

Um estudo recente realizado na cidade de São José do Rio Preto (BORGES et al., 2004) mostrou uma prevalência para epilepsia acumulada de 18,6 para cada 1000 habitantes, sendo que para epilepsia ativa, definida como pelo menos uma crise dentro dos últimos 2 anos, a prevalência foi de 8,2 para cada 1000 habitantes. Eles concluíram que a prevalência, tanto para epilepsia acumulada como da ativa foi alta, semelhante à de outros países em desenvolvimento, particularmente os da América Latina.

3.2- Classificação das crises epiléticas

As crises epiléticas podem ser classificadas em crises parciais (também chamadas de focais), generalizadas (desde o início) e crises não classificáveis. As crises parciais podem ser subdivididas em: crise parcial simples, crise parcial complexa e crise secundariamente generalizada. Para a classificação das crises epiléticas, consciência é entendida como a capacidade de responsividade e de percepção consciente. Quando estas estão alteradas, há comprometimento da consciência. O que distingue a crise parcial simples da complexa é o comprometimento da consciência nesta última.

Também pode-se dividir as crises conforme a localização do seu ponto de origem, ou seja, o foco epileptogênico: crises de lobo frontal, de lobo parietal, de lobo temporal e de lobo occipital.

Dentre as crises parciais complexas, que são frequentemente refratárias às drogas antiepiléticas, a maioria delas tem origem nos lobos temporais (ROWE et al., 1989). A epilepsia de lobo temporal (ELT) é reconhecida como uma

síndrome específica (ENGEL et al., 1989) devido a sua alta prevalência e à freqüente refratariedade ao tratamento medicamentoso. Essa refratariedade ao tratamento clínico foi recentemente comprovada por YASUDA et al. (2006). Esses autores estudaram pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) e compararam 26 pacientes que foram submetidos ao tratamento cirúrgico com 75 pacientes que fizeram apenas o tratamento clínico com drogas antiepiléticas. Eles observaram que 73% dos pacientes ficaram livres de crises com o tratamento cirúrgico e esse valor foi de apenas 12% para o tratamento clínico.

Geralmente, a ELT inicia-se na infância, embora possa aparecer em qualquer idade. Em estudos de análises histopatológicas das peças cirúrgicas ressecadas nas lobectomias temporais (MARIE et al., 1996) várias condições têm sido relacionadas à ELT, sendo que a mais frequente é a esclerose mesial em 45 a 85% dos casos. Os tumores e as malformações vasculares ocorrem em 21 a 28% dos casos. Dentre os tumores, ganglioglioma foi o tumor mais freqüente na série de BROOKS et al. (1990) que estudaram 53 pacientes que foram submetidos à tratamento cirúrgico para epilepsia refratária. Esse tumor tem um crescimento lento e predomínio na região supratentorial, principalmente no lobo temporal.

A ressecção temporal proporciona controle completo ou quase completo das crises em cerca de 70% a 80% dos pacientes (ENGEL et al., 1987). Esses números foram confirmados em um estudo com casuística nacional publicado recentemente (PAGLIOLI et al., 2004). Esses autores acompanharam 65 pacientes com esclerose mesial após a ressecção cirúrgica e verificaram que um controle completo das crises foi alcançado em 85%, 77%, 74% e 66% após 1, 2, 5 e 10 anos da cirurgia, respectivamente.

3.3- Diagnóstico

O diagnóstico da epilepsia de lobo temporal é clínico e baseado em uma anamnese detalhada sobre as crises. O exame físico neurológico usualmente é normal. O eletroencefalograma (EEG) é uma importante ferramenta utilizada no diagnóstico, na caracterização e localização das crises.

Nas epilepsias refratárias ao tratamento clínico, os exames de imagem são realizados na tentativa de se localizar o foco epileptogênico e indicar o tratamento cirúrgico.

3.4- Exames de imagem

3.4.1- Ressonância magnética (RM)

A ressonância magnética tem sido fundamental no diagnóstico etiológico das epilepsias. Desde o início do uso da RM nos anos 80, muitas epilepsias classificadas como idiopáticas passaram a ter diagnóstico etiológico com a identificação de algum tipo de alteração no cérebro. Ela é muito superior à tomografia computadorizada (TC) na detecção da esclerose hipocampal, anormalidades corticais e outras lesões passíveis de correção cirúrgica. Segundo LEHERICY et al. (1997), até 80% dos pacientes com epilepsia crônica do lobo temporal têm lesões estruturais identificadas na RM.

A demonstração da lesão epileptogênica na RM é importante para ajudar a selecionar aqueles pacientes com epilepsias refratárias que são candidatos a uma cirurgia. CONNOR e JAROSZ (2001) fizeram uma revisão da literatura e verificaram que 50% a 70% dos pacientes submetidos a lobectomia temporal apresentaram o achado histológico de esclerose mesial temporal. Outros achados são menos freqüentes como tumores, anormalidades da migração neuronal e da organização cortical, malformações vasculares e gliose pós-traumática, inflamatória e isquêmica. Eles também notaram que um achado histológico normal ou não específico pode ser encontrado em 10 a 25% dos casos e duas alterações concomitantes podem estar presentes em 8 a 22% dos pacientes, sendo que a combinação mais freqüente é esclerose hipocampal com glioma ou heterotopia ou alteração vascular.

Na RM, a atrofia hipocampal (AH) é o sinal mais fidedigno da esclerose mesial. ANDRADE-VALENCA et al. (2003) estudaram 66 pacientes com atrofia hipocampal (AH) e pesquisaram se a intensidade da atrofia na RM teria correlação com a frequência das crises epiléticas. Eles não encontraram correlação entre esses dados e concluíram que o achado da AH não é um determinante inequívoco de crises intratáveis clinicamente.

3.4.2- Tomografia por emissão de pósitrons (PET)

O radiofármaco mais usado na tomografia por emissão de pósitrons (PET – *positron emission tomography*) é a flúor-deoxi-glicose marcada com flúor-18 (FDG-¹⁸F). Este radiofármaco é um análogo da glicose que demonstra um mapa do metabolismo no cérebro. Estudos interictais com FDG-¹⁸F têm demonstrado hipometabolismo no foco epileptogênico. Na epilepsia refratária do lobo temporal a análise quantitativa tem superado a análise visual com um aumento de 70 para 90% na sensibilidade (HENRY e CHUGANI, 1997). Um estudo normal é mais comumente visto nas epilepsias extra-temporais. As desvantagens dos estudos que utilizam o PET são o custo elevado e a pouca disponibilidade. Além disso, não é viável realizar na prática clínica o estudo ictal com FDG-¹⁸F pois a meia-vida do flúor-18 é de 110 minutos o que impossibilita a espera durante muitas horas até a crise epiléptica e a extração do radiofármaco pelo cérebro é lenta e, portanto, não representa o momento exato da injeção.

Entretanto, o PET com FDG-¹⁸F possui uma maior sensibilidade quando comparado com estudos de perfusão cerebral interictal. Também já foi demonstrado (LEE et al., 2001) que a área de hipometabolismo no foco epileptogênico é mais extensa que a área de hipoperfusão. Três mecanismos têm sido propostos para essa diferença. Esses mecanismos podem explicar porque, na fase interictal, o FDG-¹⁸F teria uma maior sensibilidade para detecção do foco epileptogênico quando comparado com os estudos de perfusão cerebral:

1. O FDG representa um estado de “longo-tempo”, ao passo que os traçadores de perfusão representam um estado de “curto-tempo”, isto é, como as ondas de descargas interictais não são infreqüentes, poderia ocorrer um aumento da perfusão em um estudo interictal e porém, não um aumento do metabolismo (BITTAR et al., 1999);

2. Os episódios ictais são seguidos de hiperperfusão no foco epileptogênico por períodos variados de dezenas de minutos (THEODORE et al., 1996) até horas (LEE DS et al., 2000). Um estudo de perfusão interictal pode representar um pós-efeito ictal sem descargas subclínicas ictais. Entretanto, esse efeito já foi descrito também com FDG-¹⁸F (LEIDERMAN et al., 1994);

3. O metabolismo de glicose pode ser regulado para menos para prevenir a propagação ictal nas áreas perto das zonas epileptogênicas (CONFORD et al., 1998).

3.4.3- Tomografia por emissão de fóton único (SPECT)

O SPECT (*single photon emission computed tomography*) de perfusão cerebral, ou simplesmente SPECT, pode auxiliar na pesquisa do foco epileptogênico quando se planeja um tratamento cirúrgico para o paciente. Ao se detectar uma alteração nos exames de imagem anatômicos (TC e/ou RM) é necessária a demonstração de que essa alteração é a desencadeadora da crise epiléptica.

Existem também relatos de casos em que a RM foi normal e o SPECT foi capaz de auxiliar na detecção do foco epileptogênico. CASCINO et al. (2004) relaram um caso de um paciente com crise epiléptica sugestiva de foco epileptogênico na área motora, entretanto, a RM era normal. A análise do SPC ictal mostrou uma área sugestiva do foco na área sensorio-motora suplementar que foi confirmado pelo EEG intracraniano e pelo seguimento pós-cirúrgico já que o paciente ficou livre de crises. LEE et al. (2003) estudaram 33 pacientes com epilepsia neocortical e RM normal. O foco epileptogênico foi confirmado por eletrodos intracranianos sendo que 20 pacientes apresentaram foco na porção lateral do lobo temporal, 5 no lobo parietal, 3 no lobo frontal, 2 na região têmporo-parietal e um no lobo occipital. Os SPECTs ictal e interictal foram capazes de detectar o foco epileptogênico em 52% dos casos o que mostra que o SPECT pode ajudar em casos de RM normal.

Dois traçadores comuns do SPECT usados para identificar a origem das crises são o HMPAO-^{99m}Tc (oxima da hexametilpropilenoamina marcada com tecnécio-99m) e o ECD-^{99m}Tc (dímero do etilcisteinato marcado com tecnécio-99m). Ambos são aminas lipofílicas, moléculas pequenas e de cargas neutras. Essas características os tornam capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e penetrar dentro dos neurônios. Uma vez dentro dos neurônios, eles são transformados em moléculas hidrofílicas. Após esta transformação esses traçadores não sofrem redistribuição por 8 horas, ou seja, permanecem fixos dentro

dos neurônios nesse intervalo de tempo. Essa característica é importante pois, permite fazer imagens do cérebro muitas horas após a injeção e as imagens irão refletir o estado perfusional do cérebro no momento da injeção (ETCHEBEHERE et al., 2000).

No SPECT observa-se apenas o córtex cerebral e não se observa a substância branca pois, o córtex é quatro vezes mais vascularizado que a substância branca. A captação do traçador pelo córtex cerebral é proporcional ao fluxo sanguíneo regional e aproximadamente 5% da dose injetada é extraída pelo cérebro. A extração de primeira passagem após a injeção é muito elevada sendo de 85% a 100% em 2 minutos para ambos os traçadores (ETCHEBEHERE et al., 2000). O ECD-^{99m}Tc tem a vantagem de apresentar uma alta estabilidade química depois de sua preparação (6 horas comparado com somente 30 minutos para o HMPAO-^{99m}Tc).

Quando se pesquisa o foco epilético com SPECT, pode-se realizar: o estudo interictal, no qual o radiofármaco é injetado na ausência de crise epilética; e o estudo ictal, no qual o traçador é injetado durante a crise epilética. Para realizar o estudo ictal é necessário que o radiofármaco apresente elevada estabilidade química para esperar o máximo de tempo até que o paciente tenha uma crise. Por isso, nestes casos, o traçador mais usado é o ECD-^{99m}Tc. O paciente é colocado em um quarto especial como monitoramento por vídeo-EEG e a medicação anti-epilética é reduzida ou interrompida para aumentar a probabilidade da ocorrência das crises. O momento da injeção é definido por uma observação criteriosa e pelo EEG do início da crise, antes que ela se torne generalizada. Se a injeção for realizada durante a generalização, a localização do foco epileptogênico pode se tornar impossível porque as anormalidades perfusionais se estendem para outras áreas. Tipicamente, uma injeção efetiva do traçador é realizada entre 5 e 10 segundos após o início da crise (CAMARGO, 2001).

Existe também o estudo pós-ictal que é definido por injeção do traçador do 1º ao 10º minuto após o término da crise.

O diagnóstico do foco epileptogênico se faz através da detecção de uma área de menor perfusão no estudo interictal que se torna hiperperfundida no estudo ictal. A especificidade deste achado é de praticamente 100%. DEVOUS et al. (1998) realizaram

uma metanálise em que analisaram 30 trabalhos publicados dando um total de 303 pacientes estudados após seleção rigorosa dos dados. Eles reportaram uma sensibilidade de 44% para o SPECT interictal e de 96% para o estudo ictal em pacientes com epilepsia de lobo temporal (ELT). A sensibilidade do estudo pós-ictal foi de 75%. Quando analisaram exclusivamente epilepsia extra-temporal, a sensibilidade do SPECT interictal caiu pouco (40%) mas, a do estudo ictal caiu para 66%.

Um estudo recente avaliou 51 pacientes com ELT e SPECT ictal e observou que, mais importante que o tempo transcorrido entre o início da crise e a injeção do traçador, é o tempo transcorrido entre a injeção do traçador e o término da crise pelo EEG. Ou seja, quanto menor o tempo da injeção do traçador até o término da crise menor a chance de se observar o achado típico da SPC ictal que é a hiperperfusão no foco epileptogênico (WICHERT-ANA et al., 2004).

Além disso, é importante salientar que alguns achados atípicos podem ser indicadores do foco epileptogênico como demonstrado por WICHERT-ANA et al. (2001). Esses autores estudaram 53 pacientes com ELTM submetidos ao SPECT peri-ictal. Eles consideraram padrões perfusionais típicos a hiperperfusão unilateral no SPECT ictal e a hipoperfusão unilateral no SPECT pós-ictal. Foram considerados achados atípicos, todas as alterações perfusionais que não tivessem os padrões anteriormente descritos. Os autores observaram que hiperperfusão bilateral assimétrica (mais acentuada no foco epileptogênico) ou discreta hiperperfusão ântero-medial com hipoperfusão lateral do lobo temporal podem ser indicadores do foco epileptogênico.

Alguns estudos têm procurado por áreas de hiperperfusão à distância no SPECT ictal na tentativa de se entender a rede de atividade neuronal que acontece no cérebro durante a crise epiléptica. NEWTON et al. (1992), relacionaram o achado de distonia do membro superior unilateral com os achados de alterações perfusionais no SPECT ictal. Eles estudaram 40 pacientes com ELT unilateral e observaram uma hiperperfusão significativa nos núcleos da base ipsilateral ao foco e contralateral ao membro distônico. Os autores concluem que o SPECT ictal é um método que pode ser usado para investigar a patofisiologia dos sinais clínicos nas crises epilépticas focais.

Um outro estudo procurou sistematicamente por hiperperfusão nos núcleos da base e no cerebelo. Eles estudaram 32 pacientes com ELT usando o método de subtração do SPECT ictal-interictal e co-registro com a RM. Eles observaram que a hiperperfusão do hemisfério cerebelar e dos núcleos da base pode ser contralateral, ipsilateral ou bilateral ao foco da crise. A hiperperfusão no hemisfério cerebelar foi associada mais freqüentemente com hiperperfusão no lobo frontal ou nos núcleos da base contralaterais (SHIN et al., 2001).

Embora não seja comum, o achado de hiperperfusão do lobo temporal contralateral também têm sido descrito e esse achado é importante já que pode levar a uma falsa interpretação do local do foco epileptogênico. Em uma recente revisão do SPECT ictal VAN PAESSCHEN (2004) relatou que esse achado tem sido reportado em aproximadamente 1% dos casos. HO et al. (1995) estudaram 35 pacientes e encontraram hiperperfusão do lobo temporal contralateral em um paciente, o que levou os observadores a uma falsa interpretação do foco epileptogênico. Os autores atribuíram esse achado a uma rápida propagação da crise.

3.5- Técnicas de análise de PET E SPECT

3.5.1- Semiquantificação usando áreas de interesse (ROIs)

Uma das primeiras metodologias de semiquantificação dos estudos de SPECT e PET foi a baseada na delimitação de áreas de interesse (*regions of interest* – ROIs). Nessa técnica são desenhados ROIs nas diversas regiões do córtex cerebral, cerebelo e estruturas subcorticais. Através dessa técnica pode-se procurar por assimetria entre os hemisférios e também comparar os valores obtidos aos de um grupo controle. Esse grupo controle deve ser composto por, pelo menos, 30 indivíduos saudáveis e vai fornecer o valor médio e o desvio padrão de cada área do cérebro (CAMARGO, 2001).

Os valores obtidos dos ROIs do córtex cerebral e das estruturas subcorticais são comparados aos valores obtidos de ROIs desenhados nos hemisférios cerebelares. Portanto, o cerebelo é usado como referência. Caso haja suspeita de que o cerebelo possa estar

alterado, a ponte pode ser usada como referência (VASCONCELOS et al., 1996) e caso haja suspeita de que a ponte pode estar alterada, pode-se usar os tálamos como referência (SOONG et al., 1997; ETCHEBEHERE et al., 2001).

A semiquantificação com ROIs pode ajudar nas alterações perfusionais mais sutis mas deve-se ter cuidado pois as flutuações normais podem chegar a coeficientes de variação de até 12% (PODREKA et al., 1991).

Essa técnica possui algumas desvantagens. Primeiro, a área usada como referência não pode estar doente. Outra desvantagem é que essa técnica é operador-dependente. O tamanho e o lugar de colocação dos ROIs varia de observador para observador e isso reflete nos resultados, tornando a comparação entre os diversos trabalhos muito difícil já que cada autor utiliza diferentes tamanhos e lugares para colocar os ROIs. RUBIN et al. (1995) demonstraram que diferentes resultados podem ser obtidos usando-se ROIs de tamanhos diferentes nas mesmas estruturas, sendo esta a principal fonte de erro. Outros autores utilizaram ROIs geométricos colocados nas estruturas corticais e subcorticais (ABOU KHALIL et al., 1987; THEODORE et al., 1988).

A grande vantagem desta técnica é que o operador experiente pode selecionar as áreas de alteração perfusional e colocar os ROIs nas regiões de maior interesse, já que isso é feito manualmente.

3.5.2- Subtração de SPECT ictal e interictal

Uma outra maneira de se fazer análise do SPECT em epilepsia é subtrair a imagem do estudo ictal menos a do estudo interictal. Os resultados dessa subtração serão áreas que aumentaram de perfusão no estudo ictal em comparação com o estudo interictal. Esse procedimento pode aumentar a sensibilidade do método em relação à análise visual apenas.

Para que essa subtração seja possível, deve-se fazer a reconstrução dos cortes transaxiais dos estudos ictais e interictais em conjunto e cada par de imagem é gerada com a mesma orientação e nível de corte. Cada par de imagem ictal e interictal também deverá

ser normalizado pela intensidade de radiação. Essa intensidade de radiação varia de estudo para estudo pois, a dose de radiação injetada nunca é exatamente a mesma e, além disso, a dose absorvida pelo cérebro de cada paciente e nos diferentes estados metabólicos (ex. estudo ictal *versus* interictal) também nunca é a mesma. Após essas normalizações, as imagens de ambos estudos (ictal e interictal) são então, subtraídas em uma estação de trabalho apropriada com um *software* específico. O resultado dessa subtração é analisado visualmente. O local do foco epileptogênico é determinado pela área de maior diferença perfusional entre os dois estudos (LEE JD et al., 2000).

Um outro método sofisticado desenvolvido por O'BRIEN et al. (1998) é a subtração do SPECT ictal – interictal e co-registro do resultado com a RM (SISCOM – *subtraction ictal SPECT coregistered to MRI*). Esse método permite uma correlação anatômica e funcional e aumenta a reprodutibilidade intra e inter-observador. Além disso, este método pode aumentar a sensibilidade e a especificidade do SPECT ictal na localização das crises (ZUBAL et al., 1995; WEDER et al., 1996; SPANAKI et al., 1999; KAMINSKA et al., 2003).

3.5.3- *Statistical parametric mapping* (SPM)

O *statistical parametric mapping* (SPM) é uma ferramenta de análise estatística que detecta áreas de maior ou menor perfusão dentro de um mapa espacial, baseado na comparação *voxel a voxel*. Os *voxels* são pequenos cubos que formam a imagem tridimensional. O SPM compara a intensidade em cada *voxel* da imagem do paciente com a intensidade de cada *voxel* da imagem de um grupo controle. Todos os *voxels* contidos nas imagens são analisados e confrontados através de um teste estatístico. O SPM foi desenvolvido originalmente por FRISTON et al. (1990) para análise estatística rotineira de neuroimagem funcional com PET. O resultado dessa análise estatística é mostrado em uma imagem final onde aparecem áreas estatisticamente alteradas em relação ao grupo controle. A significância dessas alterações é obtida através de testes estatísticos padrões, usualmente o teste *t*.

Para que as comparações entre as diversas imagens seja possível, um dos primeiros passos é normalizar cada imagem para que elas fiquem dentro de um mesmo espaço anatômico padrão. Esse espaço é baseado no atlas de Talairach e Tournoux (1988) que criaram um cérebro padrão e atribuíram coordenadas tridimensionais (x,y,z) para cada região. O SPM utiliza esse atlas para colocar todas as imagens dentro desse espaço padrão, tornando possível a comparação entre elas. Nessa fase, também é normalizada a radioatividade de cada imagem. Como já foi mencionado, a dose de radiação injetada nunca é a mesma para cada estudo e a dose absorvida pelo cérebro também nunca é exatamente a mesma, por isso esse tipo de normalização é essencial para a comparação entre as imagens. O SPM faz uma normalização global da atividade em todo o cérebro comparando com uma imagem padrão que ele contém para cada modalidade de imagem (PET, RM e SPECT).

Alguns tipos de análises podem ser realizadas com o SPM. Pode-se comparar um grupo de pacientes com um grupo controle; no caso específico de epilepsia pode-se comparar o grupo ictal com o grupo interictal ou comparar um estudo individual com um grupo controle.

O SPM pode ser aplicado em diversas modalidades de imagem cerebral como RM, PET, SPECT e RM funcional. Existem algumas versões disponíveis desse software: SPM96, SPM99, SMP2 e mais recentemente o SPM5. Em todas essas versões o operador pode determinar um p-valor de corte. Quando se faz as comparações estatísticas no SPM, são realizadas múltiplas comparações, pois há diversas imagens sendo analisadas ao mesmo tempo. Essas múltiplas comparações podem gerar resultados falsos positivos. Há uma ferramenta denominada *false discovery rate* (FDR) nas últimas versões do SPM (SPM2 e SPM5) que reduz os falsos positivos.

Os resultados da análise estatística são dispostos em um desenho do cérebro padrão e em um gráfico onde pode-se visualizar o *Z score* de cada área, o p-valor e as coordenadas de Talairach de cada área. Esses resultados também podem ser facilmente co-registrados em uma RM padrão para melhor visualização anatômica. Além disso, existem *softwares* mais recentes em que se pode colocar as coordenadas (x, y, z) das áreas obtidas com o SPM e o *software* mostra exatamente a que região do cérebro essa área corresponde, dizendo o giro, o lobo e até a área de Broadman referentes à região obtida.

3.6- PET com SPM

3.6.1- FDG-¹⁸F

VAN BOGAERT et al. (2000) estudaram 14 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial na fase interictal e realizaram dois tipos de análises com o SPM. Os autores inicialmente compararam cada paciente com um grupo controle composto por 27 indivíduos. Em seguida pesquisaram assimetrias dos lobos temporais comparando cada paciente com o grupo dos mesmos pacientes com os lados direito/esquerdo invertidos. Eles encontraram uma sensibilidade de 71% e especificidade de 100% para o estudo de assimetria, que foi maior do que o estudo comparando com o grupo controle. Uma das explicações encontradas por esses autores para a maior sensibilidade da análise das assimetrias cerebrais é que foi observado hipermetabolismo do lobo temporal contralateral, provavelmente por um mecanismo compensatório, e isso pode aumentar a diferença de metabolismo entre os lobos temporais.

KIM et al. (2003) compararam as diferenças metabólicas entre pacientes com epilepsia temporal mesial e lateral usando FDG-¹⁸F. Os autores estudaram 113 pacientes sendo 78 com ELT mesial e 35 com ELT lateral (também conhecida como ELT neocortical). Utilizando-se o SPM99, compararam individualmente cada paciente com um grupo controle composto por 22 indivíduos e também analisaram assimetrias inter-hemisféricas. A sensibilidade para a comparação de cada paciente com o grupo controle foi de 76% para ELT mesial e 77% para ELT neocortical. Analisando-se assimetrias temporais a sensibilidade aumentou para 89% e a especificidade foi 91% não havendo diferença entre os dois grupos. Em ambos os grupos, o hipometabolismo foi mais proeminente nas estruturas corticais laterais em relação às estruturas mesiais. Hipometabolismo das estruturas mesiais temporais foi menos freqüente no grupo com ELT lateral e a extensão do hipometabolismo foi significativamente maior no grupo com ELT mesial. Os autores concluem que o PET com FDG-¹⁸F pode ajudar na discriminação ente ELT mesial e lateral. A ELT lateral deve ser considerada quando o hipometabolismo de glicose nas estruturas mesiais está relativamente preservado.

3.6.2- Receptor benzodiazepínico

O principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central é o GABA (ácido gama-amionobutírico) que age no receptor benzodiazepínico central hiperpolarizando o potencial de repouso da membrana (MELDRUM, 1989). A deterioração da neurotransmissão GABAérgica pode contribuir para as crises parciais. Algumas drogas anti-epilépticas como os barbitúricos e os benzodiazepínicos facilitam a inibição GABAérgica através de ligação nos sítios do complexo GABA potencializando o seu efeito (PORTER e ROGAWSKI, 1992).

O flumazenil-¹¹C é um ligante específico do receptor benzodiazepínico que age como um marcador dos receptores GABA. Estudos com flumazenil-¹¹C em epilepsia de lobo temporal têm demonstrado densidade reduzida de receptores benzodiazepínicos na região epileptogênica e estudos comparando esse traçador com FDG-¹⁸F tem mostrado que o hipometabolismo de glicose aparece em maior extensão em relação ao flumazenil-¹¹C (HENRY et al., 1993; SADZOT et al., 1994).

KOEPP et al. (1996) estudaram 12 pacientes com ELT mesial e compararam com um grupo controle composto por 17 indivíduos. Eles fizeram dois tipos de análise com o SPM. Os autores não citam qual a versão usada mas, pelo ano de publicação, possivelmente foi utilizado o SPM96. Primeiro compararam o grupo de pacientes com o grupo controle e em seguida, compararam cada paciente com o grupo controle. Eles encontraram redução ($p < 0,001$) de flumazenil-¹¹C no hipocampo do lado do foco epileptogênico, tanto na análise de grupo quanto na análise individual. Os autores não encontraram anormalidades extra-temporais nas duas análises realizadas.

Alteração da captação de flumazenil-¹¹C em áreas fora do hipocampo tem sido descrita por HAMMERS et al. (2001). Os autores estudaram 15 pacientes com ELT mesial e compararam cada paciente com um grupo controle composto por 13 indivíduos aplicando-se o SPM96. Alterações neocorticais foram identificadas em 5 pacientes sendo que o principal achado foi aumento da captação temporal neocortical em três pacientes. Os autores acreditam que esse achado possa ser devido a uma privação crônica de sinais de entrada que levaria a um aumento compensatório da densidade de receptores

benzodiazepínicos ou isso poderia ser secundário a uma resposta adaptativa à atividade epiléptica.

Em 2002, esses mesmos autores estudaram 18 pacientes com ELT com RMs normais, incluindo análise quantitativa. Eles aplicaram o SPM99. Cada paciente foi comparado com um grupo controle (21 indivíduos) sendo que seis pacientes mostraram hipocaptação do flumazenil-¹¹C no hipocampo e 11 mostraram hipercaptação na substância branca do lobo temporal. Os autores concluem que o SPM em PET com flumazenil-¹¹C é um método sensível em pacientes com RM normal já que detectou anormalidades no hipocampo em um terço dos pacientes. Além disso, eles acreditam que o aumento da captação de flumazenil-¹¹C na substância branca do lobo temporal pode indicar microdisgênese e representar a base estrutural para a epilepsia desses pacientes (HAMMERS et al., 2002).

3.7- SPECT de perfusão cerebral (SPECT) com SPM

Um dos primeiros estudos de SPECT com SPM em epilepsia foi o de LEE JD et al. (2000) que estudaram 21 pacientes com ELT e compararam com um grupo controle de 9 indivíduos. Eles utilizaram o SPM96 e também o método de subtração SPECT ictal e interictal. Primeiro, o grupo de SPECT ictal foi comparado com o grupo controle e mostrou hiperperfusão no foco epileptogênico ($p < 0,05$) e também hiperperfusão no lobo temporal contralateral, em menor intensidade. Os autores acreditam que o achado de hiperperfusão contralateral é uma consequência de rápida propagação da crise. Em seguida, os autores compararam o grupo de SPECT interictal com o grupo controle e não observaram hipoperfusão significativa em nenhuma região. Após, compararam o SPECT ictal de cada paciente com o grupo controle e notaram que o foco foi identificado em 18 pacientes (sensibilidade de 86%). No método de subtração, 16 pacientes tiveram lateralização correta do foco epileptogênico (sensibilidade de 76%). Além disso, o SPM mostrou mais áreas de hiperperfusão extra-temporal em relação ao método de subtração. Os autores concluem que a análise dos estudos com SPM mostrou-se mais sensível que o método de subtração de SPECT ictal – interictal e acreditam que com o uso do SPM e do

grupo controle, quando se consegue localizar o foco no SPECT ictal, pode-se omitir a realização do SPECT interictal.

CHANG et al. (2002) estudaram 12 pacientes com epilepsia de lobo temporal, todos operados e com anátamo-patológico mostrando esclerose hipocampal. Todos os pacientes foram submetidos a SPECT ictal e interictal. Para a análise do SPM eles selecionaram um grupo controle de 7 indivíduos e aplicaram o SPM96 individualmente em cada paciente. Eles também fizeram a subtração dos SPECTs ictal e interictal. Dos 12 pacientes, somente 6 mostraram a área de hiperperfusão mais significativa no foco epileptogênico no SPECT ictal, por ambos os métodos. Essa baixa sensibilidade pode ser explicada pelo longo tempo de injeção após o início da crise. Dos 12 pacientes, 5 tiveram injeção acima de 100 segundos do início da crise. Eles também observaram algumas áreas de hiperperfusão extra-temporais como do lobo frontal ipsilateral e contralateral e lobo occipital contralateral. Esses achados não são discutidos pelos autores. O número da amostra foi pequeno tanto para o grupo controle como para o grupo de pacientes mas os resultados dos dois métodos (SPM e subtração) foram muito similares na localização do foco epileptogênico.

BRUGGEMANN et al. (2004) estudaram 24 crianças com epilepsia de lobo temporal (n = 15) e frontal (n = 9) e compararam com um grupo controle de 22 indivíduos. Os pacientes foram submetidos ao SPECT ictal e interictal. Eles compararam a análise visual com a análise por SPM. Tanto os achados da análise visual como os do SPM dos SPECTs ictal e interictal foram interpretados em conjunto pelos observadores. Em geral, os resultados da análise pelo SPM foram parecidos com os da análise visual, ambos apresentando maior sensibilidade para a epilepsia de lobo temporal (80%) em relação à epilepsia de lobo frontal (33-44%). Os autores concluem que a análise do SPM não foi capaz de adicionar informações na localização do foco epileptogênico nesses pacientes.

KNOWLTON et al. (2004) fizeram uma revisão sobre SPECT ictal com uso de SPM. Eles sugerem que é possível detectar áreas de hiperperfusão de maneira muito confiável e objetiva aplicando-se o SPM no SPECT ictal e comparando-o com um grupo controle. Dessa maneira, o SPECT interictal não seria necessário, reduzindo assim os custos e a exposição do paciente à radiação.

Um outro trabalho mais recente (LEE et al., 2005), realizado em crianças com ELT, comparou a análise visual do SPECT ictal com a análise com SPM e SISCOM em 15 pacientes. Eles relataram uma sensibilidade idêntica para as três metodologias (89%), entretanto, o SISCOM foi capaz de demonstrar o foco epileptogênico mais claramente que o SPM (a área de hiperperfusão era mais evidente). Os autores concluem que os dois métodos de quantificação são úteis na ELT em crianças com uma leve vantagem em relação ao SISCOM.

Estudos de SPECT ictal com SPM também têm sido usados para procurar áreas de hiperperfusão à distância do foco epileptogênico na ELT. VAN PAESSCHEN et al. (2003) aplicaram o SPM99 em um grupo de 24 pacientes com SPECT ictal e compararam esse grupo ao grupo de SPECT interictal. Além de hiperperfusão no lobo temporal ipsilateral (região do foco epileptogênico), eles encontraram hipoperfusão do lobo frontal ipsilateral ao foco da crise. Esse achado já havia sido observado em outros estudos que usaram a semiquantificação com ROIs (RABINOWICZ et al., 1997; MENZEL et al., 1998). VAN PAESSCHEN et al. também encontraram hipoperfusão do hemisfério cerebelar contralateral que acreditam ser devido à diásguise cerebelar cruzada relacionada à hipoperfusão do lobo frontal ipsilateral. Hiperperfusão foi observada no giro pré-central ipsilateral, lobos occipitais e giro pós-central contralateral.

BLUMENFELD et al. (2004) estudaram 21 pacientes com ELTM com SPECT ictal e interictal aplicando o SPM99. Eles compararam o grupo de SPC ictal com o grupo de SPECT interictal e observaram hipoperfusão do lobo frontal ipsilateral e também do lobo frontal contralateral ao foco epileptogênico. Hipoperfusão do hemisfério cerebelar contralateral também foi observada. A hipoperfusão frontal pode representar uma hipoperfusão das regiões vizinhas ao foco para inibir a propagação da crise. A hipoperfusão cerebelar contralateral tem sido descrita como uma diásguise cerebelar cruzada devido a uma desativação das células de Purkinje causada por uma redução do comando excitatório devido à supressão da atividade elétrica do córtex frontal contralateral (GOLD et al., 2002). Essa hipoperfusão cerebelar contralateral tem sido demonstrada em aproximadamente 10% dos SPECTs ictais com tempo de injeção entre 0 a 30 segundos (VAN PAESSCHEN, 2004).

TAE et al. (2005), utilizando-se o SPM99 em SPECT, estudaram 2 grupos de pacientes com ELT sendo um com foco à direita e outro com foco à esquerda. Foram estudados um total de 38 pacientes com ELT com SPECT interictal e ictal e um grupo controle de 19 indivíduos normais. Foram analisados os SPECTs ictal e interictal e comparados com o grupo controle. No estudo ictal os autores observaram hiperperfusão em ambos os lobos temporais com predominância ipsilateral ao foco epileptogênico, tanto na substância cinzenta como na substância branca. Os autores não encontraram correlação entre o número de neurônios heterotópicos e a hiperperfusão da substância branca, entretanto, eles encontraram uma correlação entre alterações na substância branca da porção anterior do lobo temporal na RM em T2 e a hiperperfusão ictal na substância branca do lobo temporal. Eles também encontraram um envolvimento da rede cortico-tálamo-hipocampal-insular com áreas de hipoperfusão no estudo interictal (hipocampo ipsilateral, ínsula, tálamo bilateral e córtex pericentral) e hiperperfusão no estudo ictal (ínsula, putâmen, tálamo bilateral e giro pericentral bilateral). Eles sugerem que o achado de hipoperfusão nessa rede no estudo interictal é devido à geração e propagação repetitiva de descargas ictais.

LEE et al. (2001) realizaram estudos de PET com água-¹⁵O e FDF-¹⁸F em 25 pacientes com ELT e 17 desses pacientes foram submetidos também a SPECT interictal com HMPAO-^{99m}Tc. No SPECT os autores realizaram análises visual e com a aplicação do SPM99 e para isso, usaram um grupo controle de 20 indivíduos. Hipoperfusão no lobo temporal (foco epileptogênico) foi observada apenas em 3 pacientes com o SPECT usando-se o SPM. No entanto, 23/25 pacientes apresentaram hipometabolismo com FDG-¹⁸F e 15/25 pacientes apresentaram hipoperfusão com água-¹⁵O. Além disso, as áreas de hipometabolismo foram maiores que as áreas de hipoperfusão. Os autores concluem que não há uma explicação definitiva para o SPECT apresentar menor sensibilidade em relação ao PET com água-¹⁵O e que não se sabe se isso pode ser devido às propriedades dos agentes marcados com tecnécio-99m ou pela baixa resolução do SPECT. Nesse trabalho, os autores não comentam sobre a diferença entre as análises visual e com SPM.

Mais recentemente MCNALLY et al. (2005) desenvolveram uma nova técnica com a utilização do SPM em que eles conseguiram fazer uma subtração das imagens do SPECT ictal menos o SPECT interictal de cada paciente e comparar o resultado dessa subtração com a de um grupo controle. O nome para essa nova metodologia foi ISAS (*ictal-interictal SPECT analysed by SPM*). Eles estudaram 47 pacientes sendo que destes, 26 tinham ELTM. Apenas 7 pacientes com ELTM tiveram estudos ictais verdadeiros e dentre estes, a sensibilidade foi de 71% para ELTM usando-se essa metodologia. A sensibilidade foi baseada na evolução clínica após a cirurgia e não foi realizada uma comparação dessa metodologia com outra qualquer, mesmo com análise visual.

***4- MATERIAIS E
MÉTODOS***

4.1- Casuística

Inicialmente foram selecionados 24 pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM). Dois pacientes com idades abaixo de 6 anos foram excluídos por apresentarem um perímetro craniano muito baixo e porque as características clínicas abaixo dessa idade são um pouco distintas. A ELT em crianças com 6 ou menos cursa com mais componentes motores, crises mioclônicas, alteração de comportamento e fala atrasada (FRANZOM et al., 2004).

Foram então estudados 22 pacientes com ELTM crônica e refratária a drogas anti-epilépticas sendo 14 femininos (64%) e 8 masculinos (36%). A idade variou de 9 a 45 anos, média de 28 anos. No Anexo 1 estão relacionados os 22 pacientes com ELTM constando idade e gênero.

Nos gráficos 1 e 2 estão as distribuições dos pacientes segundo gênero e a faixa etária, respectivamente.

Todos os pacientes tinham diagnóstico clínico de ELTM, eletroencefalogramas (EEG) seriados, monitorização por vídeo-EEG, ressonância magnética (RM) e SPECT de perfusão cerebral (SPECT) ictal e interictal. A lateralização do foco epileptogênico foi baseada nos dados clínicos, achados do EEG, telemetria e RM. O seguimento cirúrgico foi usado para confirmar a localização do foco epileptogênico em 18/22 pacientes (82%) (Anexo1).

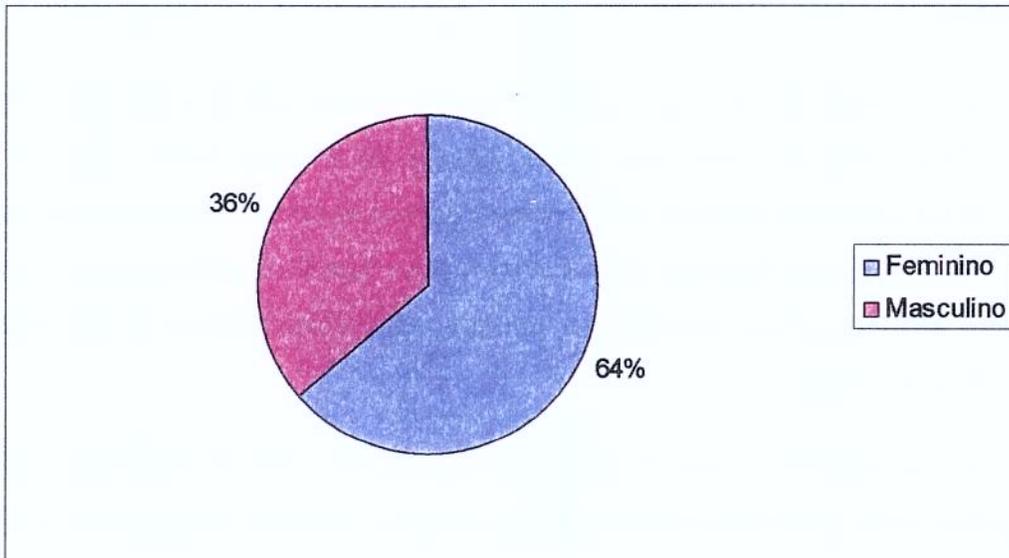


Gráfico 1- Distribuição dos pacientes com ELTM segundo o gênero.

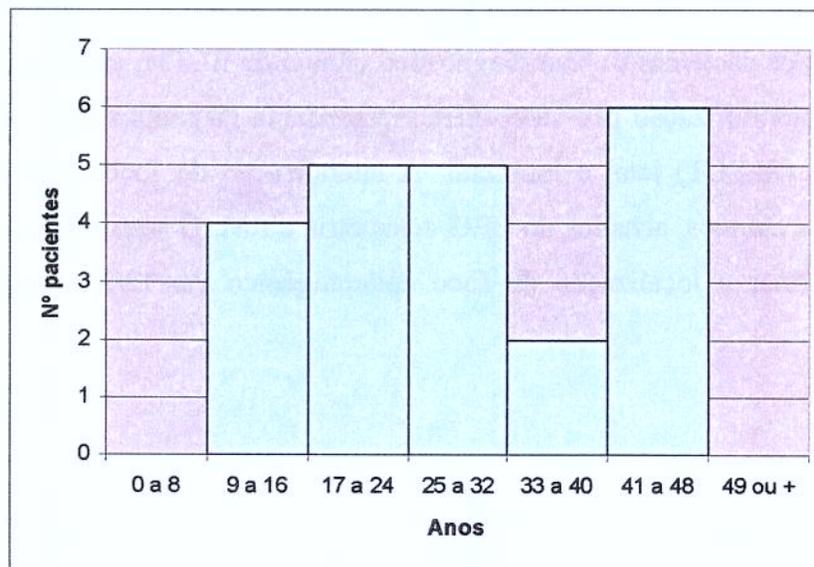


Gráfico 2- Distribuição dos pacientes com ELTM segundo a faixa etária.

Foi também selecionado um grupo controle composto por 50 indivíduos sadios para a aplicação do *statistical parametric mapping* (SPM) com idades variando entre 20 e 53 anos, média de 31 anos, sendo 29 femininos (58%) e 21 masculinos (42%). Na Tabela 1 estão relacionadas as características dos indivíduos do grupo controle, com a distribuição por gênero e por idade.

Nos gráficos 3 e 4 estão as distribuições do grupo controle segundo gênero e a faixa etária, respectivamente.

Tabela 1- Características dos indivíduos do grupo controle do SPECT.

Total		50
F	Frequência	29
	Percentual	58%
M	Frequência	21
	Percentual	42%
	Média de idade	31 anos
	Desvio-padrão	8,6 anos
	Idade mínima	20 anos
	Idade máxima	53 anos

F = feminino

M = masculino

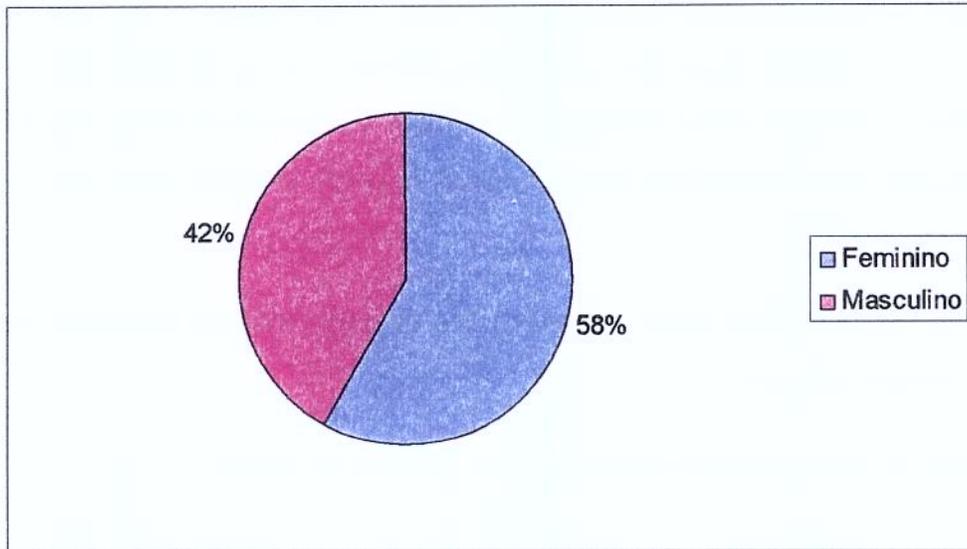


Gráfico 3- Distribuição do grupo controle segundo o gênero.

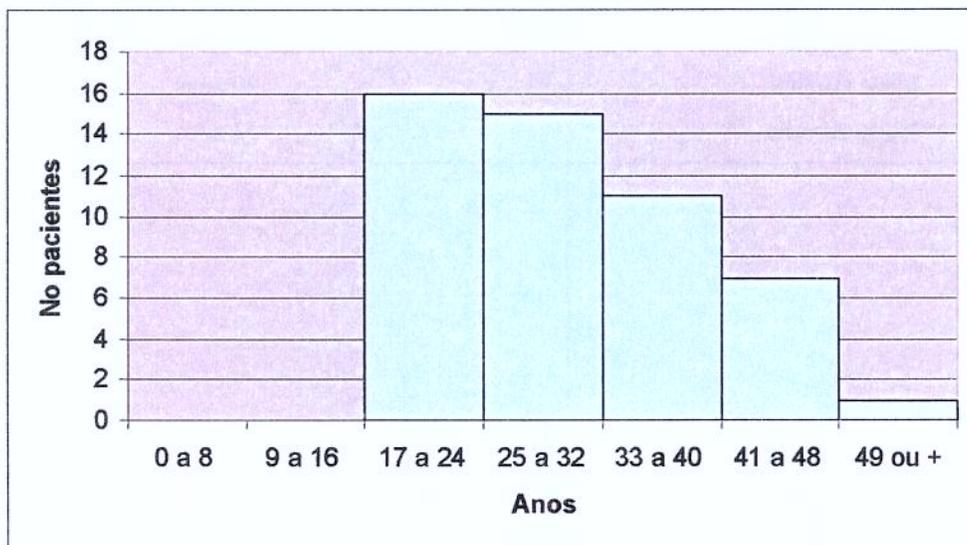


Gráfico 4- Distribuição do grupo controle segundo a faixa etária.

4.2- Eletroencefalografia (EEG)

Todos os pacientes foram submetidos a EEG interictal seriado de rotina usando-se o sistema 10-20 com adição de eletrodos temporal anterior e zigomático. A investigação eletroencefalográfica detalhada consistiu em uma série de EEGs intercríticos (ambulatoriais) utilizando o sistema internacional 10-20 em aparelhos de 16 ou 32 canais com duração de 20 a 30 minutos, e monitorização contínua (24 horas) com registro simultâneo vídeo-EEG por um sistema de telemetria com o objetivo de registrar crises habituais. Registros iniciais foram feitos com o paciente recebendo sua medicação antiepiléptica (DAE) habitual. As DAEs foram gradualmente reduzidas para aumentar as chances de registrar eventos ictais. Devido aos riscos de estado de mal epiléptico, tal registro foi geralmente feito com o paciente internado. Um número mínimo de 3 crises habituais foram registradas.

Os pacientes com ELT foram classificados de acordo com a localização da origem das crises eletrográficas da seguinte forma:

- Esquerda ou Direita: > 90% das crises foram lateralizadas à esquerda ou direita;
- Esquerda > Direita ou Direita > Esquerda: Mais de 70% das crises tiveram início claramente à esquerda ou à direita, respectivamente;
- Bilateral (Esquerda = Direita): Menos de 70% das crises foram lateralizadas.

4.3- Ressonância magnética (RM)

As imagens de ressonância magnética foram obtidas em um sistema de RM de 2 Tesla (Prestige, Elscint Ltd., Haifa, Israel) com aquisições nos planos coronal, sagital e transversal além de uma aquisição 3D (volumétrica) que permite reconstrução *a posteriori* das imagens em qualquer plano e com qualquer inclinação.

4.3.1- Parâmetros de imagem para as diferentes aquisições

As imagens sagitais foram utilizadas para orientar o plano de aquisição das demais imagens. As imagens sagitais foram ponderadas em T1: *spin echo* (espessura de 6 mm, ângulo de excitação ou *flip angle* de 180°, TR ou tempo de repetição = 430 ms, TE ou tempo de eco = 12 ms, matriz 200 x 350 pixels, FOV ou *field of view* = 25 x 25 cm).

As imagens no plano coronal oblíquo foram obtidas em um plano perpendicular ao eixo longo da formação hipocampal, definido nas imagens sagitais: a) ponderadas em T2 *fast spin echo* (espessura de 4 mm; *flip angle* de 120°; TR = 5800 ms; TE = 129 ms; matriz de 252 x 320; FOV = 18 x 18 cm); b) ponderadas em T1 *inversion recovery* (espessura de 3 mm; *flip angle* de 220°; TR 2800 ms; TE = 14 ms; T1 ou tempo de inversão = 840 ms; matriz de 130 x 256; FOV = 16 x 18 cm).

As imagens no plano axial foram: duplo *spin echo* (ponderadas em T2 e densidade de prótons); ponderadas em T2 (espessura de 6 mm; *flip angle* de 180°; TR = 1800 ms; TE = 90 ms; matriz de 165 x 256; FOV = 20 x 24 cm); densidade de prótons (espessura de 6mm; *flip angle* de 180°; TR = 1800 ms; TE = 16 ms; matriz de 165 x 256; FOV = 20 x 24 cm), ou *fast spin echo* ponderadas em T2 (espessura de 4mm; *flip angle* de 120°; TR = 6800 ms; TE = 129 ms; matriz de 252 x 328; FOV = 21 x 23 cm).

A aquisição 3D foi obtida no plano sagital *gradient-echo*, ponderada em T1 (espessura de 1,5 mm; *flip angle* de 35°; TR = 22 ms; TE = 9ms; matriz de 256 x 220; FOV = 230 x 250 cm; *pixel* = 1 x 1).

4.3.2- Análise das imagens de ressonância magnética (RM)

A análise das imagens de RM foi feita independente da análise dos SPECTs cerebrais. As características das lesões atróficas foram avaliadas sistematicamente em todas as seqüências descritas acima. Levou-se em conta a extensão e topografia das lesões, bem como as alterações de sinal do parênquima cerebral adjacente e presença de outras alterações à distância.

Estudos volumétricos foram realizados em um computador PC (*personal computer*) ou Machintosh, usando um aplicativo semi-automático que permite o traçado manual dos contornos das estruturas hipocâmpais ou outras estruturas de interesse.

4.4- SPECT de perfusão cerebral (SPECT)

4.4.1- Preparo do material radioativo

O SPECT de perfusão cerebral (SPECT) foi realizado com o radiofármaco dímero do etilcisteinato (ECD - Neurolite[®]), marcado com tecnécio-99m (ECD-^{99m}Tc).

A marcação do ECD foi feita através da utilização de um *kit* contendo dois frascos, A e B. O frasco A do ECD contém uma mistura liofilizada de L,L ECD e o frasco B contém uma solução tampão. A marcação com tecnécio-99m foi realizada adicionando-se um máximo de 3330 MBq (90 mCi) de pertecnetato-99mTc de um gerador de tecnécio-99m, diluído em solução fisiológica, ao frasco B. O conteúdo do frasco A foi dissolvido com cloreto de sódio 0,9% e apenas 1 ml desta solução foi transferido para o frasco B inicial. O preparado foi injetado no paciente em um máximo de 6 horas após a sua preparação.

4.4.2- Preparo para realização do SPECT interictal

Todos os pacientes, na fase interictal, assim como todos os indivíduos do grupo controle, permaneceram em um quarto escuro e sem ruídos durante 15 minutos com um acesso venoso permanente através de um *butterfly* conectado a um cateter com soro fisiológico. Durante o repouso, 1110 MBq (30 mCi) de ECD-^{99m}Tc foram injetados. Os indivíduos permaneceram em repouso por mais 10 minutos antes da aquisição das imagens.

4.4.3- Preparo para realização do SPECT ictal

O SPECT ictal foi adquirido depois de uma crise epiléptica. A medicação anti-epiléptica foi reduzida para aumentar a chance de ocorrência da crise. Os pacientes permaneceram em repouso enquanto um vídeo-EEG contínuo era registrado, com um

acesso venoso permanente através de um *butterfly* conectado a um cateter com soro fisiológico. Para assegurar uma rápida injeção do radiofármaco no início de uma crise epiléptica, a seringa contendo o traçador foi conectada ao cateter e protegida com uma cobertura de chumbo. Assim que a crise se iniciava, 1110 MBq (30 mCi) de ECD-^{99m}Tc eram imediatamente injetados. As crises foram confirmadas pelos registros do vídeo-EEG.

Após o término da crise, o controle clínico adequado dos pacientes no período pós-ictal e o término dos registros de EEG, os pacientes eram encaminhados ao Serviço de Medicina Nuclear para realização dos SPECTs. Os SPECTs foram adquiridos no mínimo 1 hora e no máximo 6 horas após a crise ter terminado. O tempo máximo tolerável para a injeção do traçador após o início da crise foi de 40 segundos.

4.4.4- Protocolo de aquisição das imagens

Os SPECTs de todos os controles e pacientes foram adquiridos em uma câmara de cintilação computadorizada equipada com colimador *fan-beam* (SPX-6, Elscint Ltd., Haifa, Israel). A câmara de cintilação foi previamente calibrada para a energia do tecnécio-99m, com fotopico centrado em 140 keV e uma janela de 20%. Foram adquiridas imagens, em uma matriz 64 x 64, zoom 1,5, a intervalos de 6 graus, totalizando 360 graus. As imagens foram adquiridas a intervalos de 25 segundos, totalizando aproximadamente 6 a 7 milhões de contagens.

4.4.5- Protocolo de reconstrução de imagens

Após o término da aquisição as imagens foram normalizadas. Os dados obtidos foram reconstruídos por retroprojeção filtrada e correção de atenuação usando-se o método de Chang com um coeficiente de atenuação de 0,115. Utilizou-se o filtro Metz e as imagens foram exibidas nos planos transversal, coronal, sagital, temporal (cortes paralelos ao maior eixo do lobo temporal) e trans-supra-órbito-meatal para a interpretação.

4.4.6- Análise visual do SPECT

A análise visual dos SPECTs cerebrais interictal e ictal foi feita por dois médicos nucleares experientes que procuraram por áreas de hipoperfusão e hiperperfusão. Isso foi feito através da comparação da perfusão nas regiões corticais e subcorticais com a perfusão no cerebelo e também procurando-se por assimetria entre os hemisférios. Todos os conjuntos de estudos ictal e interictal de cada paciente foram interpretados em conjunto pelos médicos nucleares. Apesar dos observadores estarem “cegos” para os dados clínicos e dados de outros exames dos pacientes, eles estavam cientes de que todos tratavam-se de pacientes com ELT. Para facilitar o entendimento dos resultados comparativos e da discussão, as análises visuais dos SPECTs interictal e ictal passarão a ser denominadas SPECT-visual-inter e SPECT-visual-ictal, respectivamente.

4.4.7- Processamento das imagens no SPM

Antes das imagens serem analisadas com o software SPM[®] elas foram pré-processadas usando-se o software MRICro (www.mricro.com). As imagens transversais do SPECT foram, primeiramente convertidas para o formato *analyse*. Em seguida, foi realizada a reorientação das imagens. Nesse passo todas as imagens devem ser posicionadas da mesma maneira conforme demonstrado na Figura 1: a porção anterior deve estar voltada para cima e o corte da esquerda deve ser mais ventral que o da direita. Nessa etapa os SPECTs dos pacientes com foco epileptogênico à esquerda tiveram os seus lados invertidos (direito-esquerdo) para possibilitar a avaliação de todos os pacientes com ELT como um só grupo. Portanto, todos os pacientes foram considerados como tendo foco epileptogênico à direita (Figura 1).

Em seguida, ainda usando-se o MRICro, foi localizada a comissura anterior, conforme demonstrado na Figura 2. Esse é o ponto de origem da imagem, a partir do qual o *software* SPM iniciará a análise. Na RM consegue-se localizar precisamente essa estrutura e no SPECT a sua localização é aproximada, pois ela não é visualizada.

Em seguida a análise baseada em *voxel* foi realizada usando-se a última versão do SPM disponível no momento da análise, o SPM2 (Wellcome Department Cognitive Neurology, www.fil.ion.ucl.ac.uk). Para realizar a comparação entre as diversas imagens, o tamanho e a forma dos SPECTs de cada indivíduo foram normalizados para um espaço esterotático com um SPC padrão disponível no *software*. Esse espaço padrão foi baseado no atlas de TALAIRACH e TOURNOUX (1988) que possui coordenadas tridimensionais (x, y, z) para cada região do cérebro. Esse processo envolve uma transformação linear para que as imagens não fiquem distorcidas. Na Figura 3 observa-se uma imagem de SPC normalizada ao lado de uma imagem de SPECT padrão do SPM2.

Na etapa de normalização, a distribuição do radiofármaco também é normalizada pela captação cerebral global utilizando-se uma escala proporcional. Isso é importante pois a dose de radiação injetada em cada paciente e a dose absorvida do traçador pelo cérebro de cada paciente são variáveis.

As imagens normalizadas foram suavizadas para eliminar o efeito de borda rígida. Essa suavização foi feita por convolução com um FWHM (*full width at half maximum*) de 6 mm.

4.4.8- Análises do SPM

Foram realizadas as seguintes análises com o SPM, usando-se um teste-*t* de duas amostras não pareadas:

4.4.8.1- SPECT interictal do grupo de pacientes *versus* SPECT do grupo controle. O resultado desta análise foi denominado SPM-grupo-inter.

Nessa análise procurou-se apenas avaliar o foco epileptogênico (áreas de hipoperfusão).

Essa análise foi obtida usando-se a ferramenta estatística FDR (*false discovery rate*). O FDR está disponível no SPM2 e é usada para reduzir a chance de resultados falsos positivos secundários a múltiplas comparações. As múltiplas comparações ocorrem quando se compara um grande número de indivíduos entre si. Utilizou-se o p-valor menor que 0,05 ($p \text{ FDR} < 0,05$).

Também para realizar esta análise é necessário estabelecer o tamanho do *cluster*. Cada área de alteração perfusional significativa é demonstrada como um *cluster*, que é um aglomerado de *voxels*. Essa etapa é importante, pois não se deve escolher um *cluster* muito pequeno para evitar resultados falsos positivos. Por exemplo, não faria sentido procurar por alterações perfusionais menores que a resolução da imagem utilizada. Foi escolhido um *cluster* mínimo de 16 *voxels*, pois o *voxel* utilizado na análise do SPM foi de 1,5 mm e a resolução do SPECT era de aproximadamente 1,2 cm. Um *cluster* de 16 *voxels* (2,4 cm) seria o dobro da resolução do SPECT e com isso se evitaria com segurança os resultados falsos positivos.

Em resumo, a hipoperfusão no foco epileptogênico no SPM-grupo-inter, foi obtida com $p \text{ FDR} < 0,05$ e um *cluster* de 16 *voxels*.

4.4.8.2- SPECT ictal do grupo de pacientes *versus* SPECT do grupo controle. O resultado desta análise foi denominado SPM-grupo-ictal.

Nessa análise procurou-se identificar o foco epileptogênico (hiperperfusão) e também áreas de hiperperfusão e hipoperfusão à distância do foco epileptogênico. Utilizou-se o $p \text{ FDR} < 0,05$ e um *cluster* de 16 *voxels*.

4.4.8.3- SPECT interictal de cada paciente *versus* SPECT do grupo controle. O resultado desta análise foi denominado SPM-indiv-inter.

Nessa análise procurou-se apenas identificar o foco epileptogênico (áreas de hipoperfusão). O foco epileptogênico foi então avaliado de duas maneiras:

- a) **Foco em relação ao cérebro:** Considerou-se a análise verdadeiro positiva apenas se o foco fosse a área de hipoperfusão mais significativa de todo o cérebro;

b) Foco em relação aos lobos temporais: Para aproximar mais a análise do SPM da análise visual, também se avaliou apenas as alterações perfusionais dos lobos temporais. Ou seja, considerou-se que todos os pacientes apresentavam ELT assim como foi feito na análise visual. Por exemplo, se um paciente apresentava hipoperfusão no lobo temporal que poderia corresponder ao foco epileptogênico e apresentava uma hipoperfusão no cerebelo mais significativa, ele era considerado como um verdadeiro positivo para foco no lobo temporal hipoperfundido, já que não apresentava hipoperfusão no lobo temporal contralateral.

Essa análise foi obtida usando-se o p-valor menor que 0,05 sem o FDR ($p < 0,05$). Optou-se por não usar a ferramenta estatística FDR nessa análise, pois o número de indivíduos comparados entre si era muito menor (cada paciente com o grupo controle e não o grupo inteiro de pacientes com o grupo controle) o que levaria a uma menor chance de resultados falsos positivos. Além disso, procurou-se também utilizar o menor p-valor possível para que se encontrasse a máxima sensibilidade do SPM na localização do foco epileptogênico.

Foi utilizado um *cluster* mínimo de 32 *voxels* para essa análise para minimizar o número de alterações perfusionais, pois com um *cluster* de 16 *voxels*, apareceriam muitas alterações, dificultando a interpretação dos resultados.

4.4.8.4- SPECT ictal de cada paciente *versus* SPECT do grupo controle. O resultado desta análise foi denominado SPM-indiv-ictal.

Nessa análise procurou-se o foco epileptogênico (hiperperfusão) e áreas de hiperperfusão e hipoperfusão à distância do foco. Novamente, o p-valor utilizado foi sem FDR ($p < 0,05$) e um *cluster* de 32 *voxels*.

A avaliação do foco epileptogênico foi feita das mesmas duas maneiras descritas para o SPM-indiv-inter: **a) Foco em relação ao cérebro e b) Foco em relação aos lobos temporais.**

c) Alterações perfusionais à distância

c.1) TEMPO DE INJEÇÃO *versus* ALTERAÇÕES PERFUSIONAIS:

Primeiramente, comparou-se a extensão das áreas de hiperperusão e hipoperusão, usando-se o número de *voxels*, com o tempo de injeção do radiofármaco (Anexo 2). Para essa análise foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. Esse coeficiente é uma medida não paramétrica que varia entre 1 e -1. Quanto mais próximo de 1 ele for, maiores são as evidências de uma correlação positiva entre as variáveis e quanto mais próximo de -1, mais evidências de correlação negativa. Se o coeficiente estiver próximo de 0, é porque não existe uma correlação entre as variáveis estudadas. O nível de significância utilizado foi de 0,05 ou 5%.

c.2) CORRELAÇÃO ENTRE AS ÁREAS DE HIPERPERFUSÃO: Em seguida, foram correlacionadas algumas regiões de hiperperusão entre si. Para tal, utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman e comparou-se o *Z score* das regiões selecionadas. O *Z score* demonstra numericamente a intensidade da alteração perfusional. Não foi realizada a comparação de todas as áreas de hiperperusão e sim foram escolhidas algumas áreas que pudessem estar mais relacionadas à patofisiologia das crises epiléticas, com base em dados da literatura. Selecionou-se as seguintes áreas: lobo temporal ipsilateral e contralateral, lobo frontal ipsilateral e contralateral, lobo parietal ipsilateral e contralateral, núcleos da base ipsilaterais e contralaterais e o hemisfério cerebelar ipsilateral e contralateral.

4.4.8.5- SPM-indiv-ictal/inter

Para tentar melhorar a sensibilidade do SPM e aproximar a sua forma de análise com o que se faz na prática clínica, foram comparadas as alterações perfusionais dos lobos temporais nos estudos interictal e ictal. Essa comparação foi realizada através do *Z score* proveniente das análises do SPM-indiv-inter e SPM-indiv-ictal. Procurou-se, dessa

maneira, por áreas que aumentaram a perfusão no estudo ictal em relação ao estudo interictal, mesmo que essas áreas não chegassem a se tornar hiperperfundidas no estudo ictal. Esse aumento de perfusão é um indicativo do foco epileptogênico. Esse tipo de análise não está descrita na literatura.

Os resultados de todas essas análises descritas acima com o SPM foram dispostos em um desenho do cérebro padrão e em um gráfico que demonstra o *Z score*, o p-valor e as coordenadas de Talairach de cada área. Esses resultados foram co-registrados em uma RM para melhor visualização anatômica e, quando houve dúvida quanto à localização da alteração, utilizou-se o *software* Talairach Daemon. Nesse *software* pode-se digitar as coordenadas de Talairach (x, y, z) da área alterada e ele demonstra em qual região do cérebro essa alteração se localiza dizendo o lobo, giro e a área de Broadman correspondentes.

A Figura 4 mostra a tela de comando do SPM2 com as diversas opções de processamento existentes.

4.5- Aspectos éticos e formulário de consentimento

Todos os participantes do projeto assinaram o termo de consentimento pós-informação para realização do SPECT e da RM (ANEXO 3).

Os estudos do SPECT e RM têm aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (parecer nº 009/2003) (APÊNDICE 1).

5- RESULTADOS

5.1- Casuística

No Anexo 1 estão relacionados todos os pacientes com ELTM incluindo gênero, idade, alterações observadas na RM, o lado do foco epileptogênico (baseado na história clínica, EEGs, telemetria e RM), o lado do foco epileptogênico observado na análise visual do SPECT ictal, o tempo de injeção do radiofármaco durante o SPECT ictal, o resultado histopatológico, o tempo de seguimento do paciente após a cirurgia e a classificação de Engel. Nove pacientes foram classificados como tendo foco epiléptico no lobo temporal direito, oito como tendo foco no lobo temporal esquerdo e cinco pacientes como tendo foco epileptogênico bilateral assimétrico. Os cinco pacientes com foco bilateral (pts. # 1, 2, 11, 14 e 20) tiveram predomínio da atrofia hipocampal na RM e do vídeo-EEG em um lado.

Dentre os 22 pacientes estudados, 18 foram submetidos à cirurgia. A análise histopatológica mostrou esclerose mesial temporal em 9 pacientes, gliose subpial em 2 pacientes e um nódulo glial em 1 paciente. Em 6 pacientes a amostra não foi suficiente para análise histopatológica apropriada. A média do período de seguimento após a cirurgia foi de 53 meses (5 meses a 8,2 anos).

Foi utilizada a classificação de Engel para avaliar e comparar os resultados cirúrgicos com relação ao controle das crises. A classificação, em linhas gerais, se divide em: Engel classe I (paciente sem crises após a cirurgia); Engel classe II (redução acima de 90% das crises); Engel classe III (redução de 60 a 90% das crises); Engel classe IV (redução menor de 60% das crises); Engel classe V (sem melhora) (VIEIRA et al., 2002). Treze pacientes (72%) foram classificados como Engel classe I, quatro pacientes (22%) como Engel classe II e um (6%) como Engel classe III (ENGEL et al., 1993).

Um paciente foi submetido a duas cirurgias (pt. # 8). Esse paciente permaneceu com crises diárias após a primeira cirurgia e foi verificado na RM de controle pós-cirúrgico que o hipocampo não havia sido completamente ressecado. Ele foi então, submetido a outra cirurgia para ampliação das margens de ressecção e foi considerado como Engel II na classificação geral depois da segunda cirurgia.

Quanto aos cinco pacientes classificados como tendo foco epileptogênico bilateral, quatro (pts. # 2, 11, 14 e 20) foram operados. Depois da cirurgia dois pacientes (pt. # 2 e 20) ficaram livres de crises (Engel classe I), um paciente (pt. # 14) permaneceu com raras crises (Engel classe II) e um paciente (pt. # 11) obteve pouca melhora (Engel classe III).

Quatro pacientes ainda aguardam cirurgia (pts # 1, 4, 10 e 17).

Na Tabela 2 estão relacionadas as distribuições por gênero e idade para o grupo controle e para os pacientes. Não houve diferença entre o gênero do grupo controle e dos pacientes ($p = 0,2018$; teste do Qui-quadrado) e também não houve diferença entre as idades do grupo controle e dos pacientes ($p = 0,3294$; teste de Mann-Whitney).

Tabela 2- Distribuição de gênero e idade entre o grupo controle e pacientes.

		Controle	Pacientes
Feminino	Frequência	29 *	14
	Percentual	58%	64%
Masculino	Frequência	21	8
	Percentual	42%	36%
Total	Frequência	50	22
	Percentual	100%	100%
Média de idade		31 anos ♦	28 anos
Desvio-padrão		8,6 anos	11,9 anos
Idade mínima		25 anos	9 anos
Idade máxima		53 anos	45 anos

* $p = 0,2018$ (Teste do Qui-quadrado)

♦ $p = 0,3294$ (Teste de Mann-Whitney)

5.2- Análise visual

5.2.1- SPECT-visual-inter

Foi observado hipoperfusão no foco epileptogênico (lobo temporal ipsilateral) no estudo interictal em 15 dos 22 pacientes, o que corresponde a uma sensibilidade de 68%. Dois pacientes apresentaram hipoperfusão em ambos os lobos temporais e não foram considerados como positivos para a localização do foco.

5.2.2- SPECT-visual-ictal

A Tabela 3 demonstra os achados da análise visual do SPECT ictal. O tempo médio de injeção do traçador após o início da crise epiléptica foi de 15 segundos, variando de 4 a 40 segundos. Em todos os pacientes notou-se hiperperfusão no foco epileptogênico (lobo temporal ipsilateral) como determinado pela investigação clínica, EEG, telemetria, RM e cirurgia.

Um paciente (pt. # 4) que apresentava RM normal, também apresentou hiperperfusão no foco epileptogênico conforme determinado pelos dados clínicos, EEGs e telemetria. Esse paciente foi operado e classificado como Engel II.

Outras alterações perfusionais foram observadas e classificadas em bilateral, ipsilateral e contralateral usando-se o foco epileptogênico como referencial. Hiperperfusão nos núcleos da base ipsilaterais foi observada em doze pacientes e bilateralmente em dois pacientes. Outras áreas de hiperperfusão também foram encontradas como: tálamo ipsilateral (2/22), tálamo contralateral (1/22), tálamos bilateralmente (2/22), hemisfério cerebelar ipsilateral (1/22) e lobo temporal contralateral (1/22).

Tabela 3- Áreas de hiperperfusão identificadas no SPECT-visual-ictal.

Áreas	Número de pacientes	Frequência
Lobo temporal ipsilateral (foco epileptogênico)	22	100%
Núcleos da base ipsilaterais	12	54%
Núcleos da base bilaterais	2	9%
Tálamo ipsilateral	2	9%
Tálamo bilateral	2	9%
Tálamo contralateral	1	4%
Hemisfério cerebelar ipsilateral	1	4%
Lobo temporal contralateral	1	4%

A Tabela 4 mostra as áreas de hipoperfusão observadas pela análise visual no SPECT ictal. As principais áreas foram: lobo frontal bilateral (7/22), lobo frontal ipsilateral (3/22), hipoperfusão cortical difusa (4/22), região parieto-occipital bilateral (1/22), região parieto-occipital ipsilateral (1/22), lobo parietal contralateral (1/22), lobo parietal ipsilateral (1/22) e lobo temporal contralateral (1/22).

Tabela 4- Áreas de hipoperfusão identificadas no SPECT-visual-ictal.

Áreas	Número de pacientes	Frequência
Lobo frontal bilateral	7	32%
Córtex cerebral difusamente	4	18%
Lobo frontal ipsilateral	3	14%
Região parieto-occipital bilateral	1	4%
Região parieto-occipital ipsilateral	1	4%
Lobo parietal contralateral	1	4%
Lobo parietal ipsilateral	1	4%
Lobo temporal contralateral	1	4%

5.3- Análises do SPM

5.3.1- SPM-grupo-inter

O SPM-grupo-inter não revelou áreas de hipoperfusão significativas (p FDR < 0,05). A Figura 5 mostra o resultado dessa análise.

5.3.2- SPM-grupo-ictal

O SPM-grupo-ictal (p FDR < 0,05) revelou que a área de hiperperfusão mais significativa foi o lobo temporal ipsilateral, ou seja, o foco epileptogênico (Z score = 5,64) (Figura 6).

Outras alterações perfusionais foram observadas e classificadas em ipsilateral e contralateral utilizando-se o foco epileptogênico como referencial (Tabela 5): região parieto-occipital contralateral (Z score = 4,17) e região posterior do giro do cíngulo ipsilateral (Z score = 3,95). A Figura 7 demonstra essas áreas.

Tabela 5- Áreas de hiperperfusão identificadas no SPM-grupo-ictal (p FDR < 0,05).

Região cerebral	Z score	p-valor
Lobo temporal ipsilateral (foco epileptogênico)	5,64	< 0,001
Região parieto-occipital contralateral	4,17	0,007
Região posterior do giro do cíngulo ipsilateral	3,95	0,014

As regiões de hipoperfusão também foram avaliadas (Tabela 6). Uma grande área de hipoperfusão foi observada na porção mesial dos lobos frontais bilateralmente (Z score = 4,67). Áreas de hipoperfusão na porção lateral do lobo frontal ipsilateral (Z score = 4,25), porção posterior do giro do cíngulo bilateral (Z score = 3,98), região órbito-frontal ipsilateral (Z score = 3,75), hemisfério cerebelar ipsilateral (Z score = 3,53), hemisfério cerebelar contralateral (Z score = 3,28) e no vérmis cerebelar (Z score = 3,49) também foram observadas. A Figura 8 demonstra alguns desses achados.

Tabela 6- Áreas de hipoperfusão identificadas no SPM-grupo-ictal (p FDR < 0,05).

Região cerebral	Z score	p-valor
Lobo frontal medial bilateral	4,67	0,012
Lobo frontal (região lateral) ipsilateral	4,25	0,012
Região posterior do giro do cíngulo bilateral	3,98	0,013
Região órbito-frontal ipsilateral	3,75	0,017
Hemisfério cerebelar ipsilateral	3,53	0,024
Vérnis	3,49	0,025
Hemisfério cerebelar contralateral	3,28	0,036

5.3.3- SPM-indiv-inter

- a) Foco em relação ao cérebro:** Nessa análise observou-se hipoperfusão mais significativa no foco epileptogênico em apenas 3 pacientes o que representa uma sensibilidade de 14%.
- b) Foco em relação aos lobos temporais:** Observou-se hipoperfusão mais significativa no foco epileptogênico em 10 pacientes. Isso representa uma sensibilidade de 45%. Foram observados 2 casos de falsos positivos. Nesses dois casos, o foco epileptogênico apresentou hipoperfusão, entretanto, o lobo temporal contralateral apresentou uma hipoperfusão mais acentuada.

5.3.4- SPM-indiv-ictal

- a) Foco em relação ao cérebro:** Nessa análise observou-se hiperperfusão mais significativa no foco epileptogênico (lobo temporal ipsilateral) em apenas 4 pacientes o que representa uma sensibilidade de 18%.
- b) Foco em relação aos lobos temporais:** Nessa análise observou-se hiperperfusão mais significativa no foco epileptogênico em 14 pacientes o que representa uma sensibilidade de 64%. A Figura 9 exemplifica o achado do foco epileptogênico em um paciente. Dois pacientes (pts # 12 e 21) apresentaram hiperperfusão no foco epileptogênico, mas também apresentaram hiperperfusão mais significativa no lobo temporal contralateral. Esses dois casos foram considerados como falsos positivos por essa análise.
- c) Alterações perfusionais à distância:** A Tabela 7 demonstra os achados de hiperperfusão e hipoperfusão à distância.

Tabela 7- Áreas de hiperperfusão e hipoperfusão à distância identificadas no SPM-individual ($p < 0,05$).

Região cerebral	Frequência	
	Áreas de hiperperfusão	Áreas de hipoperfusão
Lobo temporal ipsilateral (foco epileptogênico)	73%	59%
Lobo temporal contralateral	64%	59%
Lobo frontal ipsilateral	68%	86%
Lobo frontal contralateral	55%	77%
Lobo parietal ipsilateral	77%	64%
Lobo parietal contralateral	64%	59%
Lobo occipital ipsilateral	68%	45%
Lobo occipital contralateral	68%	45%
Região parieto-occipital ipsilateral	41%	-
Região parieto-occipital contralateral	50%	-
Hemisfério cerebelar ipsilateral	59%	59%
Hemisfério cerebelar contralateral	59%	41%
Vérnis	32%	27%
Ponte	36%	23%
Núcleos da base ipsilaterais	50%	18%
Núcleos da base contralaterais	27%	14%
Tálamo ipsilateral	45%	14%
Tálamo contralateral	50%	14%
Ínsula ipsilateral	45%	9%
Ínsula contralateral	27%	18%

c.1) TEMPO DE INJEÇÃO versus ALTERAÇÕES PERFUSIONAIS: O Anexo 2 mostra o tempo de injeção do radiofármaco para cada paciente e o número total de *voxels* de hiperperfusão e hipoperfusão encontrados no SPECT ictal.

Em dois pacientes, não se tem informação do tempo exato de injeção. Sabe-se que foi imediatamente no início da crise, mas como não temos o número exato, optou-se por reduzir a amostra em 20 pacientes para fazer a análise de alterações perfusionais *versus* o tempo de injeção. O coeficiente de correlação entre o número de *voxels* de hiperperfusão e o tempo de injeção foi de 0,4098 (p-valor = 0,0727). A correlação é positiva, mas é fraca e não é significativa. O coeficiente de correlação entre o número de *voxels* de hipoperfusão e o tempo de injeção foi -0,3026 (p-valor = 0,1946) e também não é significativa.

Os Gráficos 5 e 6 abaixo apresentam a dispersão do número de *voxels* de hiperperfusão e hipoperfusão, respectivamente, e o tempo de injeção do radiofármaco.

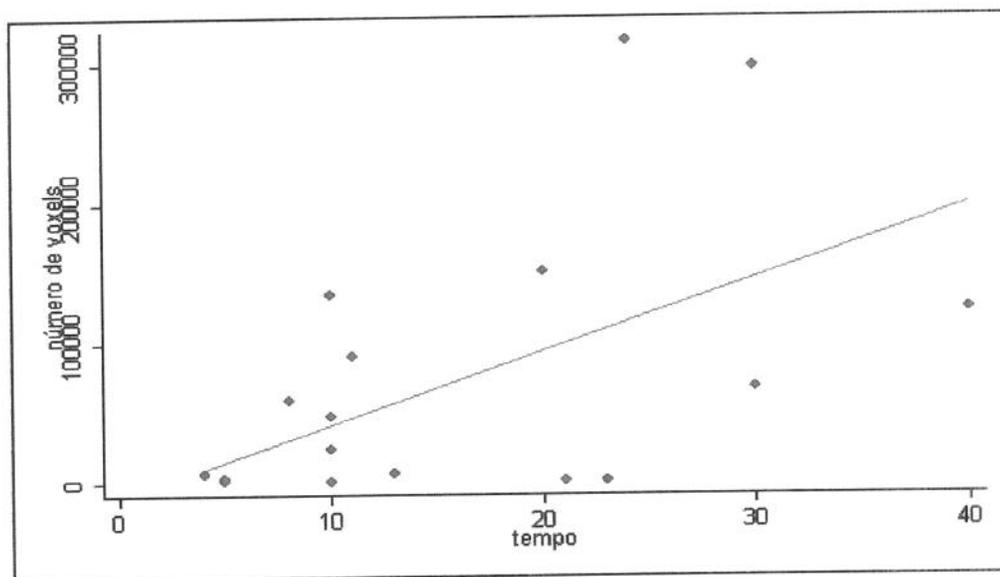


Gráfico 5- Dispersão do número de *voxels* de hiperperfusão e o tempo de injeção do radiofármaco.

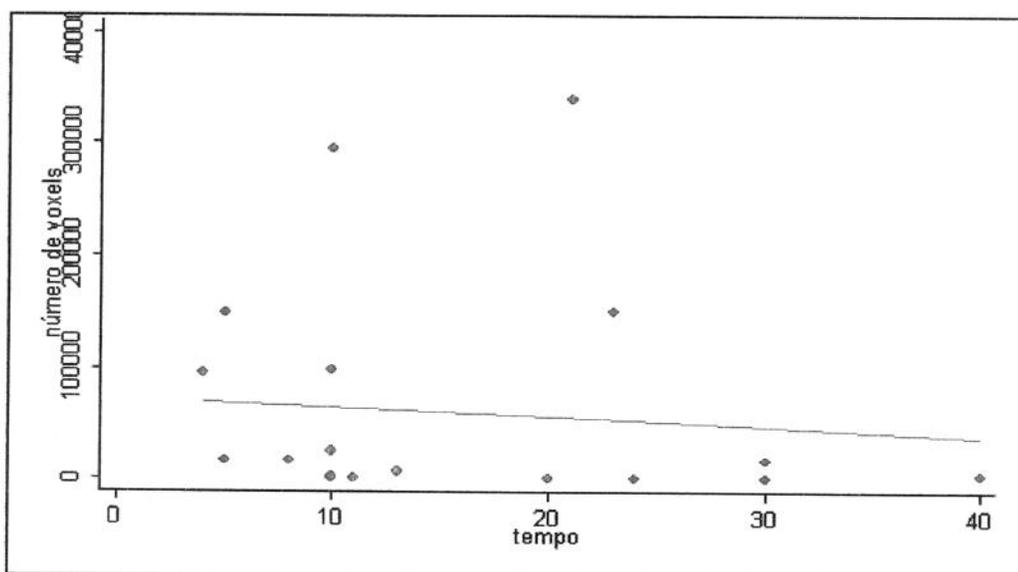


Gráfico 6- Dispersão do número de *voxels* de hipoperfusão e o tempo de injeção do radiofármaco.

A partir dos Gráficos 5 e 6, observa-se que a extensão da hiperperfusão tende a aumentar quanto maior o tempo entre o início da crise e a injeção do radiofármaco. Já com relação à extensão da hipoperfusão acontece o inverso: quanto menor o tempo entre o início da crise e a injeção do radiofármaco, maior a extensão da hipoperfusão.

c.2) CORRELAÇÃO ENTRE AS ÁREAS DE HIPERPERFUSÃO: A correlação entre as regiões de hiperperfusão foi obtida utilizando-se o coeficiente de Spearman (Tabela 8). Cada coeficiente de correlação de Spearman demonstrado nessa tabela se refere à comparação da área no eixo x com a área no eixo y. Foram consideradas significativas apenas as correlações fortes (valores superiores a 0,8 em negrito).

Tabela 8- Coeficientes de correlação de Spearman entre as áreas de hiperperfusão. Os valores em baixo do coeficiente de correlação se referem ao p-valor.

		Temporal		Núcleos da base		Frontal		Cerebelo		Parietal	
		I	C	I	C	I	C	I	C	I	C
Temporal	I	1,00									
	C	0,92 0,0000	1,00								
Núcleos da base	I	0,72 0,0002	0,72 0,0002	1,00							
	C	0,57 0,0056	0,58 0,0046	0,74 0,0001	1,00						
Frontal	I	0,86 0,0000	0,78 0,0000	0,70 0,0003	0,55 0,0074	1,00					
	C	0,81 0,0000	0,78 0,0000	0,62 0,0020	0,58 0,0049	0,90 0,0000	1,00				
Cerebelo	I	0,81 0,0000	0,77 0,0000	0,63 0,0018	0,52 0,0136	0,87 0,0000	0,93 0,0000	1,00			
	C	0,74 0,0001	0,77 0,0000	0,67 0,0006	0,65 0,0012	0,84 0,0000	0,81 0,0000	0,77 0,0000	1,00		
Parietal	I	0,79 0,0000	0,74 0,0001	0,57 0,0057	0,38 0,0796	0,79 0,0000	0,69 0,0004	0,69 0,0004	0,71 0,0002	1,00	
	C	0,65 0,0011	0,65 0,0011	0,61 0,0024	0,41 0,0566	0,75 0,0001	0,77 0,0000	0,75 0,0001	0,71 0,0002	0,77 0,0000	1,00

C = contralateral; I = ipsilateral

Observa-se que a hiperperfusão do lobo temporal ipsilateral (foco epileptogênico) se correlacionou fortemente com o lobo temporal contralateral, frontal ipsilateral, frontal contralateral e hemisfério cerebelar ipsilateral. O lobo frontal ipsilateral teve forte correlação com o lobo frontal contralateral, hemisfério cerebelar ipsilateral e hemisfério cerebelar contralateral. O lobo frontal contralateral teve forte correlação com o hemisfério cerebelar ipsilateral e o hemisfério cerebelar contralateral.

5.3.5- SPM-indiv-ictal/inter

A detecção do foco epileptogênico por esta metodologia apresentou uma sensibilidade de 77%. Esta sensibilidade foi superior à obtida pelo SPM-indiv-ictal (64%). Isto se deve ao fato de que os dois casos falsos positivos no SPM-indiv-ictal passaram a ser considerados verdadeiros positivos, pois a perfusão no lobo temporal direito (foco epileptogênico) aumentou mais do que a perfusão no lobo temporal contralateral. Além disso, um outro paciente (pt # 18) apresentou aumento da perfusão no foco epileptogênico mesmo não chegando a ser hiperperfundido no estudo ictal, já que ele era hipoperfundido no estudo interictal.

6- DISCUSSÃO

A análise estatística baseada em *voxel* com o *software statistical parametric mapping* (SPM) tem se tornado cada vez mais comum no auxílio da neuroimagem. O presente estudo utilizou essa ferramenta para auxiliar na análise do SPECT de perfusão cerebral (SPECT) em um grupo de pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM).

Na literatura existem apenas dois trabalhos comparando a sensibilidade do SPM com a da análise visual (BRUGGEMANN et al., 2004; LEE et al., 2005). Tentou-se, no presente trabalho, verificar se o SPM acrescentaria um aumento na sensibilidade na detecção do foco epileptogênico na prática clínica e também, se ele ajudaria na identificação de alterações perfusionais à distância.

6.1- SPECT interictal

No SPECT-visual-inter foi observada hipoperfusão no foco epileptogênico em 15 dos 22 pacientes, o que significa uma sensibilidade de 68%. Essa sensibilidade está bem acima da reportada pela literatura que é de aproximadamente 44% segundo a metanálise de DEVOUS et al. (1998) para ELT. Uma possível explicação para essa alta sensibilidade obtida no presente estudo é que os médicos nucleares analisaram os SPECTs ictal e interictal em conjunto. Identificando a hiperperfusão no lobo temporal, no estudo ictal, é natural que o observador tenda a supervalorizar discretas assimetrias existentes no estudo interictal. Em contrapartida, na metanálise de DEVOUS et al., a maioria dos SPECTs interictais (21/26 trabalhos) não possuíam o SPECT ictal para análise concomitante.

O SPM-grupo-inter não detectou nenhuma área de hipoperfusão significativa. LEE JD et al. (2000), aplicaram o SPM96 nos SPECTs interictais de em um grupo de pacientes com ELTM e compararam com um grupo controle. Os autores também não encontraram áreas de hipoperfusão significativas mesmo usando um p-valor < 0,05, sem o uso do *false discovery rate* (FDR). O FDR é uma ferramenta que minimiza resultados falsos positivos e não estava disponível nas versões prévias do SPM.

O fato de ter sido observada hipoperfusão em alguns pacientes no SPECT-visual-inter e não no SPM-grupo-inter, pode ter duas explicações: a hipoperfusão do foco epileptogênico, quando presente na análise visual, não foi significativa o suficiente para se sobressair sobre o grupo todo no SPM-grupo-inter; alguns estudos interictais poderiam apresentar normoperfusão ou hiperperfusão no foco epileptogênico contrabalanceando as imagens de hipoperfusão. Como as ondas de descargas interictais não são infreqüentes, é possível observar um aumento da perfusão no foco epileptogênico em um estudo interictal (BITTAR et al., 1999). Para descartar essa segunda hipótese o estudo interictal poderia ter sido realizado com o monitoramento de EEG, o que não ocorreu no presente trabalho.

Na análise do **foco em relação ao cérebro** no SPM-indiv-inter, observou-se uma sensibilidade de apenas 14%. Isso decorre do fato de que muitos pacientes apresentaram hipoperfusão mais significativa em áreas extra-temporais. Essa sensibilidade está muito abaixo da observada na análise visual do presente trabalho e das sensibilidades reportadas na literatura. Portanto, essa forma de análise do SPM não acrescentou nenhuma ajuda na prática clínica das avaliações dos pacientes com ELTM.

Quanto à análise do **foco em relação aos lobos temporais** no SPM-indiv-inter, observou-se uma sensibilidade de 45%. Esse valor é quase idêntico ao obtido na metanálise de DEVOUS et al. (1998) que descreveu uma sensibilidade de 44% para o SPECT interictal. Nessa metanálise, a maioria dos estudos incluídos utilizou apenas a análise visual e nenhum utilizou o SPM. Portanto, essa forma de análise do SPM também não apresentou sensibilidade superior, tanto comparando-se com a sensibilidade da análise visual descrita no presente estudo quanto comparando-se com a sensibilidade da literatura para a detecção do foco epileptogênico. Na presente análise, foram observados dois casos de resultados “falsos positivos”, ou seja, o lobo temporal contralateral apresentou hipoperfusão mais significativa que o lobo temporal ipsilateral (foco epileptogênico). É interessante ressaltar que esses pacientes (pcts. # 11 e 20) apresentaram esclerose mesial temporal bilateral na ressonância magnética (RM), com predomínio importante de um lado (lado que foi considerado como foco predominante). Isso foi comprovado no seguimento pós-cirúrgico de um dos pacientes (pct. # 11) que foi submetido à amigdalohipocampectomia à direita,

tendo sido classificado como Engel III após a cirurgia. Isto é, o paciente apresentou uma redução apenas parcial das crises. O outro paciente (pct. # 20) foi classificado como Engel I após a amigdalohipocampectomia, mas o seu seguimento pós-cirúrgico é muito curto (5 meses), não sendo possível concluir se ele ainda apresenta outro foco epileptogênico contralateral.

6.2- SPECT ictal

6.2.1- Foco epileptogênico

No SPECT-visual-ictal todos os pacientes apresentaram hiperperfusão no foco epileptogênico (100% de sensibilidade). Esse achado é semelhante ao obtido pela metanálise de DEVOUS et al. (1998) que encontrou uma sensibilidade de 97% para o SPECT ictal em ELT apenas com análise visual. Vários trabalhos encontraram sensibilidades igualmente de 100% para detecção do foco epileptogênico com análise visual do SPECT ictal (STEFAN et al., 1990; NEWTON et al., 2-1992; NEWTON et al., 10-1992). No presente estudo os SPECTs ictal e interictal foram analisados em conjunto e isto poderia aumentar a sensibilidade na detecção do foco, pois discretas variações perfusionais entre os estudos seriam valorizadas. Apesar disso, novamente vale lembrar que alguns trabalhos da literatura analisaram o SPECT ictal isoladamente e também encontraram essa alta sensibilidade (STEFAN et al., 1990; NEWTON et al., 2-1992).

O SPM-grupo-ictal também revelou que a região de hiperperfusão mais acentuada foi o lobo temporal mesial ipsilateral, ou seja, o foco epileptogênico. Muitos trabalhos na literatura (VAN PAESSCHEN et al., 2003; BLUMENFELD et al., 2004; TAE et al., 2005) aplicaram o SPM nos SPECTs cerebrais ictais em grupo de pacientes. A análise de grupo é útil apenas em trabalhos de pesquisa podendo mostrar o comportamento de uma determinada patologia em um grupo de pacientes. É importante ressaltar que esse tipo de análise não serve para a prática clínica diária onde deseja-se analisar apenas um paciente individualmente. Por isso, o presente trabalho fez, além da análise de grupo dos pacientes, a análise individual de cada um separadamente.

A análise do **foco em relação ao cérebro** no SPM-indiv-ictal, revelou uma sensibilidade de 18%, muito abaixo da sensibilidade obtida pela análise visual (de 100%). Portanto, ela não foi útil na prática clínica.

Já na análise do **foco em relação aos lobos temporais** no SPM-indiv-ictal, observou-se uma sensibilidade de 64% que, apesar de muito melhor que a anterior, ainda está abaixo da análise visual. A sensibilidade encontrada nos diversos trabalhos para a localização do foco epileptogênico na ELT com o SPM (análise individual dos pacientes) varia de 50% (LEE JD et al., 2000) a 89% (LEE et al, 2005). Apenas dois trabalhos fazem uma comparação com a análise visual. BRUGGEMANN et a. (2004) compararam a sensibilidade do SPM com a análise visual e ambas as metodologias apresentaram uma sensibilidade idêntica (80%), concluindo-se que o SPM não acrescentou informações na localização do foco epileptogênico. LEE et al. (2005) também compararam o SPM com a análise visual em pacientes com ELT e também encontraram sensibilidade idêntica para ambos (89%).

O SPM-indiv-ictal/inter foi a análise que revelou a segunda maior sensibilidade (77%) para a localização do foco epileptogênico, dentre as análises realizadas no presente estudo. Não existe na literatura nenhum trabalho que tenha feito esse tipo de análise no SPM. Sendo assim, esse é o primeiro trabalho que faz esse tipo de avaliação. Dessa maneira, no presente estudo tentou-se aproximar a análise do SPM da análise visual que é feita na prática clínica. Isto é, comparou-se a perfusão dos SPECTs ictal e interictal procurando-se por um aumento na perfusão no estudo ictal que pudesse indicar o foco epileptogênico, mesmo que essa região não chegasse a se tornar hiperperfundida no SPECT ictal. Esperava-se com esse tipo de análise, que houvesse um aumento da sensibilidade na detecção do foco epileptogênico e foi o que realmente aconteceu. O SPM-indiv-ictal/inter foi a análise do SPM que apresentou maior sensibilidade na detecção do foco. Entretanto, essa sensibilidade não chegou a ser tão alta como a da análise visual.

Existem três possíveis explicações para a menor sensibilidade do SPM em relação à análise visual encontrada no presente estudo:

1. Nos trabalhos citados acima, a aquisição do SPECT foi realizada em matriz 128 x 128 e não matriz 64 x 64 como no presente estudo. A matriz 128 x 128 permite uma melhor resolução de imagem e talvez esse seja um fator mais crucial na análise do SPM do que na análise visual. Apesar de todos os SPECTs do presente trabalho, tanto os dos pacientes como os do grupo controle, terem sido feitos com a mesma matriz, talvez o SPM não seja uma boa ferramenta de quantificação para se usar SPECTs com matriz 64 x 64. Por outro lado, as sensibilidades do SPM obtidas no presente trabalho, foram muito semelhantes à da literatura, o que desfavorece a hipótese da matriz estar influenciando esses resultados. Mais estudos com maior casuística seriam necessários para confirmar ou não essa hipótese.

2. Uma outra possível explicação seria que as imagens do presente estudo teriam uma grande variação no sinal do SPECT, ou seja, uma grande variação na intensidade da imagem ou na dose injetada e absorvida pelo cérebro. Essa grande variação poderia levar uma alteração vista na análise visual, não ser intensa o suficiente para alcançar uma diferença significativa. O SPM é capaz de homogeneizar a intensidade do sinal da imagem através da normalização global, mas talvez, quando a variação de paciente para paciente é maior, essa normalização possa não ser suficiente. Uma grande variação pode ocorrer principalmente no SPECT ictal, pois é muito difícil controlar a dose exata de administração no momento da crise. Isso porque como a radiação decai com o passar do tempo, o médico possui uma tabela com a quantidade que deve ser injetada da solução contendo o radiofármaco para cada momento durante o tempo em que aguarda a crise epilética. Quanto mais tarde for a crise, maior a quantidade da solução deve ser injetada. Porém, no momento em que o paciente tem a crise e precisa-se injetar rapidamente o traçador, é muito difícil controlar a quantidade injetada. Além disso, o metabolismo cerebral durante a crise epilética apresenta um grande aumento global, aumentando também a quantidade de traçador absorvida pelo cérebro.

3. Além dos possíveis problemas que possam ter ocorrido no processamento do SPM como citado nos duas hipóteses anteriores, é importante lembrar que a análise visual do presente estudo também contém viés. Ela foi realizada em conjunto com o SPECT interictal e isso pode ter aumentado a sensibilidade da análise visual do SPECT ictal. Além disso, os observadores tinham o conhecimento de que todos os pacientes tratavam-se de ELT. Apesar disso, é importante lembrar que na análise de maior sensibilidade do SPM (SPM-indiv-ictal/inter) também foi considerado que todos os pacientes apresentavam ELT e a intensidade perfusional do estudo ictal também foi comparada com a do estudo interictal. Dessa forma, poder-se-ia esperar que esse viés da análise visual fosse superado na análise com SPM, o que não ocorreu. Mesmo introduzindo os mesmos viés da análise visual na análise do SPM, ainda assim a sensibilidade da análise visual foi superior. Também é importante lembrar que a análise visual descrita no presente trabalho, é o modo de interpretar os SPECTs na prática clínica. Isto é, usualmente o médico nuclear analisa as imagens dos estudos ictal e interictal em paralelo e também em conjunto com os dados clínicos e de outros exames do paciente.

A menor sensibilidade encontrada pelo SPM em comparação com a análise visual no presente trabalho, nos permite concluir que o médico não é substituível em relação a nenhuma ferramenta de quantificação, mesmo as mais modernas como o SPM. Na prática clínica, sempre é obrigatório que exista a análise visual realizada em conjunto com todos os outros dados do paciente, inclusive os dados clínicos e de outros exames. As ferramentas para quantificação podem, eventualmente, ajudar na análise visual, mas nunca substituí-la.

6.2.2- Áreas de alterações perfusionais à distância

Um número maior de áreas de hiperperfusão distantes do foco foi identificado com o SPM do que com a análise visual. Na análise visual a hiperperfusão à distância mais frequentemente identificada foi nos núcleos da base ipsilaterais, o que também foi observado no SPM-indiv-ictal em 50% dos pacientes. Os outros achados de hiperperfusão à distância pela análise visual foram observados em estudos isolados.

A hiperperfusão dos núcleos da base ipsilaterais ao foco tem sido descrita em estudos que utilizaram a análise visual no SPECT (NEWTON et al., 1992; SHIN et al., 2001; SHIN et al., 2002). Os núcleos da base possuem muitas conexões com os lobos frontal e temporal e portanto, a hiperperfusão nos núcleos da base é provavelmente secundária a atividade da via corticoestriatal (YANG et al., 1985; DUPOND et al., 1998). A ativação dos núcleos da base, que pode ocorrer nas crises do lobo temporal mesial, pode estimular as vias de conexão corticopontocerebelares causando também hiperperfusão no córtex cerebelar contralateral. A hiperperfusão no hemisfério cerebelar contralateral tem sido descrita na literatura (WON et al., 1996; BOHNEN et al., 1998; SHIN et al., 2001).

Entretanto, MARKS et al. (1992) observaram que a maioria das hiperperfusões cerebelares contralaterais ao foco epileptogênico na ELT eram decorrentes da hiperperfusão secundária do lobo frontal ipsilateral. SHIN et al. (2001) também notaram que a hiperperfusão do hemisfério cerebelar contralateral ocorreu mais frequentemente nas crises de ELT associadas à hiperperfusão frontal, pois o lobo temporal apresenta projeções apenas esparsas e bilaterais para o cerebelo.

No SPM-indiv-ictal, observou-se que a grande maioria dos pacientes com hiperperfusão frontal apresentaram hiperperfusão frontal bilateral (11/15) e hiperperfusão cerebelar bilateral. Houve forte correlação entre os lobos frontais e os hemisférios cerebelares. Diferentemente do que tem sido relatado na literatura, não houve correlação maior com o lado oposto, isto é, entre o lobo frontal ipsilateral e o cerebelo contralateral ou vice-versa. Provavelmente, isso ocorreu pelo fato da maioria dos pacientes apresentarem hiperperfusão, tanto frontal como cerebelar, bilateral e poucos pacientes apresentaram hiperperfusão unilateral nessas regiões.

Na análise visual observou-se hiperperfusão do hemisfério cerebelar ipsilateral em apenas um paciente e nenhum apresentou hiperperfusão frontal. Não foi observada hiperperfusão cerebelar ou frontal no SPM-grupo-ictal, provavelmente porque muitos pacientes também apresentaram hipoperfusão frontal (86% ipsilateral e 77% contralateral) e cerebelar (59% ipsilateral e 41% contralateral) nessa análise. Quando se realiza a análise de grupo no SPM, as hiperperfusões e as hipoperfusões que ocorrem nas mesmas regiões tendem a se anular, por isso algumas alterações observadas nas análises individuais podem

eventualmente, não aparecer na análise de grupo. Apenas aquelas alterações que se repetem significativamente em vários pacientes (por exemplo, a hiperperfusão no foco epileptogênico no estudo ictal) vão aparecer na análise de grupo.

Áreas de hiperperfusão na região occipito-parietal contralateral ao foco e na porção posterior do giro do cíngulo ipsilateral também foram observadas no presente estudo no SPM-grupo-ictal. LEE JD et al. (2000) observaram hiperperfusão parietal em poucos pacientes usando o SPM96 quando compararam cada SPC ictal com o grupo de SPECTs interictal. Esses autores acreditaram que o achado de hiperperfusão em regiões extra-temporais com um p-valor $< 0,05$ poderia ser um resultado falso positivo ou uma propagação rápida da crise epiléptica. No presente estudo, a hiperperfusão na região parieto-occipital contralateral ao foco e na porção posterior do giro do cíngulo ipsilateral foram claramente observadas ($p \text{ FDR} < 0,05$). Provavelmente, essas alterações se devem a uma rápida propagação das crises, que é compatível com o princípio de uma rede de atividade neural que envolve o lobo temporal e é ativada durante as crises epilépticas, estando envolvida na patofisiologia da ELTM (SPENCER, 2002).

No SPM-indiv-ictal observou-se hiperperfusão tanto do lobo occipital ipsilateral (68% dos pacientes) como no lobo occipital contralateral (68% dos pacientes). Na análise visual e no SPM-grupo-ictal isso não foi observado. Esse achado também foi previamente observado por VAN PAESSCHEN et al. (2003) que realizaram uma comparação de um grupo de SPECT ictal com um grupo de SPECT interictal utilizando-se o SPM. Os autores acreditam que esse achado poderia ser explicado por uma hipoativação occipital relativa durante a injeção interictal que era realizada em um ambiente escuro em oposição à injeção ictal que ocorria em um quarto totalmente iluminado. No estudo atual, apesar do SPECT ictal ter sido comparado com um grupo controle e não com o SPECT interictal, a mesma explicação é válida, pois a injeção do radiofármaco durante a crise foi realizada com os olhos abertos, em oposição à injeção do radiofármaco realizada no grupo controle, que permaneceram em um quarto escuro e com pouco ruído.

Para a detecção de áreas de hipoperfusão à distância, comparando-se a análise do SPM com a análise visual, novamente o SPM foi capaz de detectar mais áreas de hipoperfusão à distância em relação à análise visual, tanto no SPM-grupo-ictal quanto no

SPM-indiv-ictal. Alguns achados de hipoperfusão na análise visual foram observados em pacientes isolados e era esperado que não aparecessem na análise do grupo todo.

O SPM-grupo-ictal detectou hipoperfusão do lobo frontal bilateral e hipoperfusão cerebelar bilateral. No SPM-indiv-ictal também observou-se que a maioria dos pacientes com hipoperfusão frontal apresentaram hipoperfusão frontal bilateral e hipoperfusão cerebelar também bilateral (9/14). O principal achado de hipoperfusão do SPECT ictal foram os lobos frontais bilateralmente, tanto na análise visual, como no SPM-grupo-ictal e SPM-indiv-ictal. A hipoperfusão no lobo frontal ipsilateral ao foco tem sido previamente observada por alguns autores (MENZEL et al. 1998; RABINOWICZ et al., 1997). Já o achado de hipoperfusão frontal bilateral foi similar ao estudo de VAN PAESSCHEN et al. (2003). Três hipóteses têm sido sugeridas para explicar esse achado: fenômeno de roubo, ou seja, um desvio de fluxo para o lobo temporal (RABINOWICZ et al., 1997); ausência de atividade de processos cognitivos durante a crise (FUSTER et al., 2001); inibição ictal nas regiões vizinhas (PRINCE et al., 1967). Nesta última hipótese, alguns interneurônios do lobo temporal hiperperfundido causariam inibição da atividade sináptica no lobo frontal ipsilateral, que é a rota mais comum de espalhamento das crises do lobo temporal mesial (LIEB et al, 1991). A inibição das regiões vizinhas do lobo frontal pode prevenir a propagação da crise (SCHWARTZ e BONHOEFFER, 2001) e pode representar um mecanismo de defesa contra a generalização secundária. A observação da hiperperfusão do lobo frontal, isto é, falha na inibição, durante a generalização secundária das crises de lobo temporal (SHIN et al., 2002) corrobora esta hipótese.

VAN PAESSCHEN et al. (2003) também observaram hipoperfusão do hemisfério cerebelar contralateral ao foco. Como a hipoperfusão frontal bilateral era mais acentuada ipsilateral ao foco os autores acreditaram que a hipoperfusão cerebelar contralateral poderia ser secundária a uma diátese cerebelar cruzada relacionada à hipoperfusão do lobo frontal ipsilateral ao foco. No presente estudo foi observada hipoperfusão cerebelar bilateral tanto no SPM-grupo-ictal quanto em alguns pacientes no SPM-indiv-ictal, que provavelmente está relacionada a uma diátese secundária à hipoperfusão do lobo frontal bilateralmente.

Algum cuidado deve ser tomado na interpretação das áreas de hipoperfusão. Existe uma clara evidência tanto no EEG quanto nas imagens de SPECT cerebral que a atividade neural e a perfusão global aumenta durante a fase precoce da crise epiléptica. Na presente análise o nível de perfusão cerebral global foi normalizado para ser igual em todos os estudos, minimizando a variabilidade que existe na dose administrada e absorvida pelo cérebro para cada estudo. Portanto, a hipoperfusão pode ser simplesmente relativa a outras regiões com níveis extremamente altos de perfusão ictal.

Um achado interessante das análises de alterações perfusionais à distância do SPM-indiv-ictal, foi que o coeficiente de Spearman revelou uma tendência em se encontrar mais áreas de hiperperfusão e menos áreas de hipoperfusão quanto maior o tempo de injeção do radiofármaco. O aumento das áreas de hiperperfusão pode ser devido a um maior número de regiões do cérebro ativadas decorrentes da generalização das crises. Em contrapartida, a tendência a se observar mais áreas de hipoperfusão quando a injeção do traçador é mais precoce poderia ser explicada por uma tentativa do cérebro em evitar a generalização da crise. Para confirmar ou não esses achados, são necessários estudos com mais pacientes.

Por fim, é importante lembrar que uma limitação do presente estudo foi a pequena amostra. Isso se deveu às dificuldades técnicas encontradas ao longo da coleta de dados. Mais estudos seriam necessários para se confirmar os achados descritos.

7- CONCLUSÕES

1. O SPM-grupo-inter não foi capaz de detectar áreas de hipoperfusão, inclusive no foco epileptogênico. Já a sensibilidade do SPM-indiv-inter foi semelhante à da análise visual do SPECT interictal relatada na literatura.

2. O SPM-grupo-ictal foi capaz de identificar hiperperfusão no lobo temporal (foco epileptogênico). Já a sensibilidade do SPM-indiv-ictal foi menor do que a sensibilidade da análise visual do SPECT ictal tanto apresentada no presente trabalho como a reportada na literatura.

3. O SPM-indiv-ictal/inter apresentou a maior sensibilidade dentre os tipos de análises realizadas com o SPM para a localização do foco epileptogênico. Entretanto, a sua eficácia ainda foi menor que a da análise visual. Sendo assim, a análise com SPM não acrescentou informações em relação à análise visual na localização do foco epileptogênico.

4. O SPM-indiv-ictal foi capaz de detectar mais áreas de hiperperfusão à distância em relação à análise visual do SPECT ictal (SPECT-visual-ictal). Áreas distantes do foco epileptogênico, que são funcionalmente e anatomicamente conectadas ao lobo temporal, demonstraram aumento da perfusão ictal. O SPM também foi mais eficaz em detectar áreas de hipoperfusão distantes do foco do que a análise visual no SPECT ictal. Isso ocorreu tanto com o SPM-grupo-ictal quanto com o SPM-indiv-ictal.

5. O SPM é uma ferramenta que não depende do operador e é capaz de demonstrar mais áreas de alteração perfusional à distância do foco epileptogênico do que a análise visual. Ele pode ajudar a entender melhor a patofisiologia das crises epiléticas em pacientes com ELTM estudando a relação das diferentes regiões corticais e subcorticais na gênese e na propagação das crises parciais. Entretanto, essa ferramenta não acrescentou um aumento na sensibilidade na localização do foco epileptogênico em relação à análise visual, tanto do SPECT interictal quanto do SPECT ictal.

**8- REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

ABOU KHALIL B.W.; STEGEL G.J.; SACKELLARES J.C.; GILMAN S.; HICHTWA R.; MARSHALL R. Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in chronic partial epilepsy. *Ann Neurol*, 22(4): 480-6, 1987.

ANDRADE-VALENCA L.P.; VALENCA M.M.; RIBEIRO L.T.; MATOS A.L.; SALES L.V.; VELASCO T.R. et al. Clinical and neuroimaging features of good and poor seizure control patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal atrophy. *Epilepsia*, 44(6): 807-14, 2003.

BABB T.L.; BROWN W.J.; PRETORIUS J.; DAVENPORT C.; LIEB J.P.; CRANDALL P.H. Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 25(6): 729-40, 1984.

BITTAR R.G.; ANDERMANN F.; OLIVIER A.; DUBEAU F.; DUMOULIN S.O.; PIKE G.B. et al. Interictal spikes increase cerebral glucose metabolism and blood flow: a PET study. *Epilepsia*, 40(2): 170-8, 1999.

BLUMENFELD H.; MCNALLY K.A.; VANDERHILL S.D.; PAIGE A.L.; CHUNG R.; DAVIS K. et al. Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cerebral Cortex*, 14(8): 892-902, 2004.

BOHNEN N.I.; O'BRIEN T.J.; MULLAN B.P.; SO E.L. Cerebellar changes in partial seizures: clinical correlations of quantitative SPECT and MRI analysis. *Epilepsia*, 39(6): 640-50, 1998.

BORGES M.A.; LI L.M.; GUERREIRO C.A.M.; YACUBIAN E.M.T.; CORDEIRO J.A.; TOGNOLA W.A. et al. Populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*, 62(2-A): 199-205, 2004.

BROOKS B.S.; KING D.W.; EL GAMMAL T.; MEADOR K.; YAGHMAI F.; GAY J.N. et al. MR imaging in patients with intractable complex partial epileptic seizures. *Am J Neuroradiol*, 11(1): 93-9, 1990.

BRUGGEMANN J.M.; SOM S.S.; LAWSON J.A.; HAIDL W.; CUNINGHAM A.M.; BYE A.M.E. Application of statistical parametric mapping to SPET in the assessment of intractable childhood epilepsy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 319(3): 369-77, 2004.

- CAMARGO E.E. Brain SPECT in neurology and psychiatry. **J Nucl Med**, 42(4): 611-23, 2001.
- CAREY P.D.; WARWICK J.; NEIHAUS D.J.; VAN DER LINDEN G.; VAN HEERDEN B.B.; HARVEY B.B. et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) of anxiety disorders before and after treatment with citalopram. **BMC Psychiatry**, 4(1): 30, 2004.
- CHANG D.J.; ZUBAL I.G.; GOTTSCHALK C.; NECOCHEA A.; STOKKING R.; STUDHOLME C. et al. Comparison of statistical parametric mapping and SPECT difference imaging in patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, 43(1): 68-74, 2002.
- CHIU N.T.; LEE B.F.; HSIAO S.; PAI M.C. Educational level influences regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. **J Nucl Med**, 45(11): 1860-3, 2004.
- CONNOR S.E.J.; JAROSZ J.M. Magnetic resonance imaging of patients with epilepsy. **Clin Radiol**, 56(10): 787-801, 2001.
- CORNFORD E.M.; GEE M.N.; SWARTZ B.E.; MANDELKERN M.A.; BLADH W.H.; LANDAW E.M. et al. Dynamic [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and hypometabolic zones in seizures: reduced capillary influx. **Ann Neurol**, 43(6): 801-8, 1998.
- DEVOUS M.D.; THISTED R.A.; MORGAN G.F.; LEROY R.F.; ROWE C.C. SPECT brain imaging in epilepsy: a meta-analysis. **J Nucl Med**, 39(2): 285-93, 1998.
- DUPONT S.; SEMAH F.; BAULAC M.; SAMSON Y. The underlying pathophysiology of ictal dystonia in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 51(5): 1289-92, 1998.
- ENGLE J.JR. Outcome with respect to epileptic seizures. In: ENGEL J.JR. **Surgical treatment of the epilepsies**. 1ª Edição. New York: Raven Press, 1987. p.553-71.
- ENGLE J.JR. Epileptic syndromes. In: ENGEL J.JR. **Seizures and Epilepsy**. 1ª Edição. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1989. p.195-201.
- ENGEL J.JR.; NESS P.C.V.; RASMUSSEN T.; OJEMAN L.M. Outcome with respect to epileptic seizures. In: ENGEL J.JR. **Surgical treatment of epilepsies**. 2ª Edição. New York: Raven Press, 1993. p.609-21.

ETCHEBEHERE E.C.S.C.; YACUBIAN E.M.T.; CAMARGO E.E. SPECT cerebral em epilepsia. In: GUERREIRO C.A.M.; GUERREIRO M.M.; CENDES F.; LOPES-CENDES I. **Epilepsia**. 3ª Edição. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p.155-65.

ETCHEBEHERE E.C.S.C.; CENDES F.; LOPES-CENDES I.; PEREIRA J.A.; LIMA M.C.L.; SANSANA C.R. et al. Brain single-photon emission computed tomography and magnetic resonance imaging in Machado-Joseph disease. **Arch Neurol**, 58(8): 1257-63, 2001.

FRANZON R.C.; MONTENEGRO M.A.; GUIMARÃES C.A.; GUERREIRO C.A.; CENDES F.; GUERREIRO M.M. Clinical, electroencephalographic, and behavioral features of temporal lobe epilepsy in childhood. **J Child Neurol**, 19(6): 418-23, 2004.

FRISTON K.J.; FRITH C.D.; LIDDLE P.F.; DOLAN R.J.; LAMMERTSMA A.A.; FRACKOWIAK R.S. The relationship between global and local changes in PET scans. **J Cereb Blood Flow Metab**, 10(4): 458-66, 1990.

FUSTER J.M. The prefrontal cortex – an update: time is of the essence. **Neuron**, 30(2): 319-33, 2001.

GOLD L.; LAURITZEN M. Neuronal deactivation explains decreased cerebellar blood flow in response to focal cerebral ischemia or suppressed neocortical function. **Proc Natl Acad Sci USA**, 99(11): 7699-704, 2002.

GOTTSCHALK P.C.; KOSTEN T.R. Cerebral perfusion defects in combined cocaine and alcohol dependence. **Drug Alcohol Depend**, 68(1): 95-104, 2002.

GUERREIRO C.A.M.; GUERREIRO M.M.; CENDES F.; LOPES-CENDES I. Considerações gerais. In: GUERREIRO C.A.M.; GUERREIRO M.M.; CENDES F.; LOPES-CENDES I. **Epilepsia**. 3ª Edição. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p.1-10.

HAMMERS A.; KOEPP M.J.; LABBÉ C.; BROOKS D.J.; THOM M.; CUNNINGHAM V.J. et al. Neocortical abnormalities of [¹¹C]-flumazenil PET in mesial temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 56(7): 897-906, 2001.

HAMMERS A.; KOEPP M.J.; HULEMANN R.; THOM M.; RICHARDSON M.P.; BROOKS D.J. et al. Abnormalities of gray and white matter [¹¹C]flumazenil binding in temporal lobe epilepsy with normal MRI. **Brain**, 125(Pt 10): 2257-71, 2002.

- HENRY T.R.; FREY K.A.; SACKELLARES J.C.; GILMAN S.; KOEPPE R.A.; BRUNBERG J.A. et al. In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine-receptor binding in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, 43(10): 1998-2006, 1993.
- HENRY T.R.; CHUGANI H.T. Positron emission tomography. In: ENGEL J.JR.; PEDLEY T.A. **Epilepsy: a comprehensive textbook**. 1ª Edição. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p.947-68.
- HO S.S.; BERKOVIC S.F.; BERLANGIERI S.U.; NEWTON M.R.; EGAN G.F.; TOCHON-DANGUY H.J. et al. Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. **Ann Neurol**, 37(6): 738-45, 1995.
- IMRAN M.B.; KAWASHIMA R.; AWATA S.; KINOMURA S.; ONO S.; YOSHIOKA S. et al. Parametric mapping of cerebral blood flow deficits in Alzheimer's disease: a SPECT study using HMPAO and image standardization technique. **J Nucl Med**, 40(2): 244-9, 1999.
- KAMINSKA A.; CHIRON C.; VILLE D.; DELLATOLAS G.; HOLLO A.; CIEUTA C. et al. Ictal SPECT in children with epilepsy: comparison with intracranial EEG and relation to postsurgical outcome. **Brain**, 126(Pt1): 248-60, 2003.
- KIM B.N.; LEE J.S.; SHIM M.S.; CHO S.C.; LEE D.S. Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, 252(5): 219-25, 2002.
- KIM Y.K.; LEE D.S.; LEE S.K.; KIM S-K.; CHUNG C.K.; CHANG K.H. et al. Differential features of metabolic abnormalities between medial and lateral temporal lobe epilepsy: quantitative analysis of ¹⁸F-FDG PET using SPM. **J Nucl Med**, 44(7): 1006-12, 2003.
- KNOWLTON R.C.; LAWN N.D.; MOUNTZ J.M.; KUZNIECKY R.I. Ictal SPECT analysis in epilepsy: subtraction and statistical parametric mapping techniques. **Neurology**, 63(1): 10-5, 2004.
- KOEPP M.J.; RICHARDSON M.P.; BROOKS D.J.; POLINE J.B.; VAN PAESSCHEN W.; FRISTON K.J. et al. Cerebral benzodiazepine receptors in hippocampal sclerosis. An objective in vivo analysis. **Brain**, 119(Pt 5): 1677-87, 1996.

- LEE D.S.; LEE S.K.; KIM S.K.; KANG K.W.; KANG E.; LEE K.H. et al. Late postictal residual perfusion abnormality in epileptogenic zone found on 6-hour postictal SPECT. **Neurology**, 55(6): 835-41, 2000.
- LEE D.S.; LEE J.S.; KANG K.W.; JANG M.J.; LEE S.K.; CHUNG J.K. et al. Disparity of perfusion and glucose metabolism of epileptogenic zones in temporal lobe epilepsy demonstrated by SPM/SPAM analysis on ^{15}O water PET, [^{18}F]FDG-PET, and [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-HMPAO SPECT. **Epilepsia**, 42(12): 1515-22, 2001.
- LEE J.D.; KIM H.J.; LEE B.I.; KIM O.J.; JEON T.J.; KIM M.J. Evaluation of ictal brain SPET using statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy. **Eur J Nucl Med**, 27(11): 1658-65, 2000.
- LEE J.J.; KANG W.J.; LEE D.S.; LEE J.S.; HWANG H.; KIM K.J. et al. Diagnostic performance of ^{18}F -FDG PET and ictal $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPET in pediatric temporal lobe epilepsy: Quantitative analysis by statistical parametric mapping, statistical probabilistic anatomical map, and subtraction ictal SPET. **Seizure**, 14(3): 213-20, 2005.
- LEIDERMAN B.D.; ALBERT P.; BALISH M.; BROMFIELD E.; THEODORE W.H. The dynamics of metabolic change following seizures and measured by positron emission tomography with fluorodeoxyglucose F-18. **Arch Neurol**, 51(9): 932-6, 1994.
- LEHERICY S.; SEMAH F.; HASBOUN D.; DORMONT D.; CLEMENCEAU S.; GRANAT O. et al. Temporal lobe epilepsy with varying severity: MRI study of 222 patients. **Neuroradiology**, 39(11): 788-96, 1997.
- LIEB J.P.; DASHEIFF R.M.; ENGEL J.JR. Role of frontal lobes in propagation of mesial temporal lobe seizures. **Epilepsia**, 32(6): 822-37, 1991.
- MALASPINA D.; STORER S.; FURMAN V.; ESSER P.; PRINTZ D.; BERMAN A. et al. SPECT study of visual fixation in schizophrenia and comparison subjects. **Biol Psychiatry**, 46(1): 89-93, 1999.
- MALASPINA D.; HARKAVY-FRIEDMAN J.; CORCORAN C.; MUJICA-PARODI L.; PRINTZ D.; GORMAN J.M. et al. Resting neural activity distinguishes subgroups of schizophrenia patients. **Biol Psychiatry**, 56(12): 931-7, 2004.

- MARIE S.K.N. Epilepsia do lobo temporal: aspectos em ressonância magnética. In: GUERREIRO C.A.M.; GUERREIRO M.M. **Epilepsia**. 2ª Edição. São Paulo: Lemos Editorial, 1996. p.79-88.
- MARINO JR.R.; CUKIERT A.; PINHO E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. Um estudo da prevalência. **Arq Neuropsiquiatr**, 44(3): 243-54, 1986.
- MARKS D.A.; KATZ A.; HOFFER P.; SPENCER S.S. Localization of extratemporal epileptic foci during ictal single photon emission computed tomography. **Ann Neurol**, 31(3): 250-5, 1992.
- MCNALLY K.A.; PAIGE A.L.; VARGHESE G.; ZHANG H.; NOVOTNY E.J.; SPENCER S.S. et al. **Epilepsia**, 46(9): 1450-64, 2005.
- MELDRUM B.S. GABAergic mechanism in the pathogenesis and treatment of epilepsy. **Br J Clin Pharmacol**, 27 (Suppl 1): 3-11, 1989.
- MENZEL C.; GRUNWALD F.; KLEMM E.; RUHLMANN J.; ELGER C.E.; BIRSACK H.J. Inhibitory effects of medial temporal partial seizures onto frontal neocortical structures. **Acta Neurol Belg**, 98(4): 327-31, 1998.
- NEWTON M.R.; BERKOVIC S.F.; AUSTIN M.C.; REUTENS D.C.; MCKAY W.J.; BLADIN P.F. Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. **Neurology**, 42(2): 371-7, 1992.
- NEWTON M.R.; BERKOVIC S.F.; AUSTIN M.C.; ROWE C.C.; MCKAY W.J.; BLADIN P.F. Postictal switch in blood flow distribution and temporal lobe seizures. **J Neurol Neurosurg Psychiatr**, 55(10): 891-4, 1992.
- O'BRIEN T.J.; SO E.L.; MULLAN B.P.; HAUSER M.F.; BRINKMANN B.H.; BOHNEN N.I. et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. **Neurology**, 50(2): 445-54, 1998.
- PAGLIOLI E.; PALIMINI A.; PAGLIOLI E.; da COSTA J.C.; PORTUGUEZ M.; MARTINEZ J.V. et al. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. **Epilepsia**, 45(11): 1383-91, 2004.

- PODREKA I.; ASEBAUM S.; BRUCKE T.; WENGER S.; LANG W.; GOLDENBERG G. et al. Test-retest results of HMPAO brain uptake. *J Nucl Med*, 32 (Suppl): 991, 1991.
- PORTER R.J.; ROGAWSKI M.A. New antiepileptic drugs: from serendipity to rational discovery. *Epilepsia*, 33 (Suppl 1): 51-6, 1992.
- PRINCE D.A.; WILDER B.J. Control mechanisms in cortical epileptogenic foci. "Surround" inhibition. *Arch Neurol*, 16(2): 194-202, 1967.
- RABINOWICZ A.L.; SALAS E.; BESERRA F.; LEIGUARDA R.C.; VAZQUEZ S.E. Changes in regional cerebral blood flow beyond the temporal lobe in unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 38(9): 1011-4, 1997.
- ROWE C.C.; BERKOVIC S.F.; SIA S.T.B.; AUSTIN M.; MCKAY W.J.; KALNINS R.M. et al. Localization of epileptic foci with postictal single photon emission computed tomography. *Ann Neurol*, 26(5): 660-8, 1989.
- RUBIN E.; DHAWAN V.; MOELLER J.R.; TAKIKAWA S.; LABAR D.R.; SCHAUL M. et al. Cerebral metabolic topography in unilateral temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 45(12): 2212-23, 1995.
- SADZOT B.; DEBETS R.M.; DELFIORI G.; VAN HUFFELEN C.W.; VAN VEELLEN A.C.; DEGUELDRE C. et al. [^{11}C]-flumazenil positron emission tomography: an in vivo marker of neuronal loss in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 35 (Suppl 7): 29, 1994.
- SANDER J.W.A.; SHORVON S.D. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50(7): 829-39, 1987.
- SCHWARTZ T.H.; BONHOEFFER T. In vivo optical mapping of epileptic foci and surround inhibition in ferret cerebral cortex. *Nat Med*, 7(9): 1063-7, 2001.
- SHIN W.C.; HONG S.B.; TAE W.S.; SEO D.W.; KIM S.E. Ictal hyperperfusion of cerebellum and basal ganglia in temporal lobe epilepsy: SPECT subtraction with MRI coregistration. *J Nucl Med*, 42(6): 853-8, 2001.
- SHIN W.C.; HONG S.B.; TAE W.S.; KIM S.E. Ictal hyperperfusion patterns according to the progression of temporal lobe seizures. *Neurology*, 58(3): 373-80, 2002.

- SOONG B.W.; CHENG C.; LIU R.S.; SHAN D. Machado-Joseph disease: clinical, molecular and metabolic characterization in chinese kindreds. *Ann Neurol*, 41(4): 446-52, 1997.
- SPANAKI M.V.; SPENCER S.S.; CORSI M.; MAC MULLAN J.; SEIBYL J.; ZUBAL I.G. Sensitivity and specificity of quantitative difference SPECT analysis in seizure localization. *J Nucl Med*, 40(5): 730-6, 1999.
- SPENCER S.S. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 43(3): 219-27, 2002.
- STEFAN H.; BAUER J.; FEISTEL H.; SCHULEMANN H.; NEUBAUER U.; WENZEL B. et al. Regional cerebral blood flow during focal seizures of temporal and frontocentral onset. *Ann Neurol*, 27(2): 162-6.
- TAE W.S.; JOO E.Y.; KIM J.H.; HAN S.J.; SUH Y.L.; KIM B.T. et al. Cerebral perfusion changes in mesial temporal lobe epilepsy: SPM analysis of ictal and interictal SPECT. *Neuroimage*, 24(1): 101-10, 2005.
- TALAIRACH J.; TOURNOUX P. In: **Co-planar stereotaxic atlas of human brain. 3-D Proportional system: an approach to cerebral imaging**. 1ª Edição. Stuttgart: Thieme, 1998. p.1-132.
- THEODORE W.H.; FISHBEIN D.; DUBINSKI R. Patterns of cerebral glucose metabolism in patients with partial seizures. *Neurology*, 38(8): 1201-6, 1988.
- THEODORE W.H.; BALISH M.; LEIDERMAN D.; BROMFIELD E.; SATO S.; HERSCOVITCH P. Effect of seizures on cerebral blood flow measured with ¹⁵O-H₂O and positron emission tomography. *Epilepsia*, 37(8): 796-802, 1996.
- VAN BOGAERT P.; MASSAGER N.; TUGENDHAFT P.; WIKLER D.; DAMHAUT P.; LEVIVIER M. et al. Statistical parametric mapping of regional glucose metabolism in medial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 12(2): 129-38, 2000.
- VAN PAESSCHEN W.; DUPONT P.; DRIEL G.V.; BILLOEN H.V.; MAES A. SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis. *Brain*, 126(Pt 5): 1103-11, 2003.

- VAN PAESSCHEN W. Ictal SPECT. **Epilepsia**, 45(Suppl.4): 35-40, 2004.
- VASCONCELOS A.G.; CAMARGO E.C.S.; VOLPI J.D.; PEREIRA J.; HANAOKSA N.M.; CUNHA M.L. et al. Semi-quantitative analysis of brain SPECT imaging using the pons as a reference. **J Nucl Med**, 37(5): 273P, 1996.
- VIEIRA J.O.JR. Tratamento cirúrgico da epilepsia do lobo temporal. In: CUKIERT A. **Tratamento clínico e cirúrgico das epilepsias de difícil controle**. 1ª Edição. São Paulo: Lemos Editorial, 2002. p.269-92.
- YANG C.R.; MONGENSON G.J. An electrophysiological study of the neural projection from the hippocampus to the ventral pallidum and the subpallidal areas by way of the nucleus accumbens. **Neuroscience**, 15(4): 1015-24, 1985.
- YANG D.W.; KIM B.S.; PARK J.K.; KIM S.Y.; KIM E.N.; SOHN H.S. Analysis of cerebral blood flow of subcortical vascular dementia with single photon emission computed tomography: adaptation of statistical parametric mapping. **J Neurol Sci**, 203-204: 199-205, 2002.
- YASUDA C.L.; TEDESCHI H.; OLIVEIRA E.L.; RIBAS G.C.; COSTA A.L.; CARDOSO T.A. et al. Comparison of short-term outcome between surgical and clinical treatment in temporal lobe epilepsy: a prospective study. **Seizure**, 15(1): 35-40, 2006.
- ZUBAL I.G.; SPENCER S.S.; IMAN K.; SEIBYL J.; SMITH E.O.; WISNIEWSKI G.E. et al. Difference images calculated from ictal and interictal technetium-99m-HMPAO SPECT scans of epilepsy. **J Nucl Med**, 36(4): 684-9, 1995.
- WEDER B.; OETTLI R.; MAGUIRE R.P.; VONESCH T. Partial epileptic seizure with versive movements examined by [^{99m}Tc]HMPAO brain single photon emission computed tomography: an early post study analysed by computerized brain atlas methods. **Epilepsia**, 37(1): 68-75, 1996.
- WICHERT-ANA L.; VELASCO T.R.; TERRA-BUSTAMANTE V.C.; ARAUJO D.; ALEXANDRE V.JR.; KATO M. et al. Typical and atypical perfusion patterns in periictal SPECT of patients with unilateral temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, 42(5): 660-6, 2001.

WICHERT-ANA L.; VELASCO T.R.; TERRA-BUSTAMANTE V.C.; ALEXANDRE V.JR.; GUARNIERI R.; WALZ R. et al. Ictal chronology and interictal spikes predict perfusion patterns in temporal lobe epilepsy: a multivariate study. **Seizure**, 13(5): 346-57, 2004.

WON J.H.; LEE D.J.; CHUNG T.S.; PARK C.Y.; LEE B.I. Increased contralateral cerebellar uptake of technetium-99m-HMPAO on ictal brain SPECT. **J Nucl Med**, 37(3): 426-9, 1996.

9- ANEXOS

ANEXO 1

Paciente	Gênero	Idade (anos)	RM	Lado foco♦	Análise visual SPC (lado foco)	Tempo injeção (segundos)	Lado operado	Histopatológico	Tempo seguimento (meses)	Classificação Engel (Classe)
1	F	13	ETM B (+D)	B (+D)	D	20	-	-	-	-
2	F	45	ETM B (+E)	B (+E)	E	23	E	ETM	53	I
3	F	42	ETM E	E	E	5	E	ETM	23	I
4	M	19	NL	E	E	10	-	-	-	-
5	F	36	ETM D	D	D	10	D	ETM	57	I
6	F	17	ETM D	D	D	5	D	ETM	18	I
7	F	33	ETM D	D	D	24	D	GSP	62	I
8	M	28	NL	E	E	-	E	MI	73	II
9	F	31	ETM D	D	D	10	D	ETM	12	I
10	M	9	ETM E	E	E	10	-	-	-	-
11	M	45	ETM B (+D)	B (+D)	D	8	D	GSP	60	III
12	F	41	ETM D	D	D	-	D	MI	99	I
13	M	26	ETM D	D	D	13	D	ETM	19	I
14	F	43	ETM B (+E)	B (+E)	E	30	E	MI	80	II
15	F	32	ETM E	E	E	21	E	NG	99	I
16	F	41	ETM D	D	D	40	D	ETM	69	I
17	M	21	ETM E	E	E	10	-	-	-	-
18	M	10	DT D	D	D	10	D	MI	44	II
19	M	20	ETM E	E	E	11	E	ETM	57	I
20	F	32	ETM B (+D)	B (+D)	D	10	D	MI	5	I
21	F	17	ETM D	D	D	4	D	MI	91	II
22	F	16	ETM E	E	E	30	E	ETM	35	I
Média	-	28	-	-	-	15	-	-	53	-
Desvio-padrão	-	11,9	-	-	-	9,8	-	-	29,6	-

B = bilateral; D = direito; +D ou +E = mais intenso do lado direito ou esquerdo; DT = displasia temporal; E = esquerdo; ETM = esclerose temporal mesial; F = feminino; GSP = gliose subpial; M = masculino; MI = material insuficiente; NL = normal; NG = nódulo glial
 ♦Baseado na história clínica, EEGs, telemetria e RM.

ANEXO 2

Tempo de injeção do radiofármaco e número total de *voxels* de hiperperfusão e hipoperfusão encontrados no SPM-indiv-ictal.

Paciente	Tempo de injeção (segundos)	Nº <i>voxels</i> hiperperfusão	Nº <i>voxels</i> hipoperfusão
1	20	151471	403
2	23	0	149318
3	5	2078	15949
4	10	0	295092
5	10	47229	1010
6	5	850	148664
7	24	315841	0
8	-	0	297345
9	10	23926	558
10	10	134239	317
11	8	58323	17274
12	-	4919	56839
13	13	6478	6064
14	30	66767	16882
15	21	0	339610
16	40	123228	2918
17	10	23447	2170
18	10	0	97987
19	11	89844	60
20	10	24117	25395
21	4	6542	94599
22	30	296799	0

ANEXO 3

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PARA PESQUISA MÉDICA

Título do Projeto: Localização do foco epileptogênico com SPECT ictal: subtração de imagens no período ictal e interictal, aplicação do mapa estatístico (SPM) e co-registro com ressonância magnética

Investigador(a) Principal: Dra. Bárbara Juarez Amorim

Objetivo da Pesquisa:

Eu entendo que fui convidado(a) a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. O objetivo geral deste estudo é descobrir o local do cérebro que causa a minha doença.

Procedimento:

Eu entendo que se concordar em participar do estudo, os pesquisadores participantes poderão fazer perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e familiares. Serei submetido(a) a uma cintilografia cerebral (SPECT cerebral) e a uma ressonância magnética.

O procedimento do SPECT cerebral é semelhante ao de uma tomografia computadorizada de crânio. Eu fui informado(a) que serei colocado(a) em uma maca, em repouso, em um ambiente de pouca luminosidade e ruídos e será colocado soro fisiológico na veia do meu braço. Após 15 minutos em repouso receberei uma pequena quantidade de material radioativo por essa veia. Fui informado que esse material não causa nenhum tipo de alergia ou reação.

Em seguida serei colocado(a) em uma outra maca e serei movido(a) lentamente para o aparelho (gama câmara) que fará as imagens do meu cérebro.

Durante todo o estudo o pessoal médico e paramédico estará no mesmo ambiente e eu poderei ser removido(a) se for preciso. As imagens podem durar de 20 a 40 minutos.

Título do Projeto: Localização do foco epileptogênico com SPECT ictal: subtração de imagens no período ictal e interictal, aplicação do mapa estatístico (SPM) e co-registro com ressonância magnética

Investigador Principal: Dra. Bárbara Juarez Amorim

Continuação Procedimento:

O procedimento da ressonância magnética também é semelhante ao de uma tomografia computadorizada de crânio. Eu fui informado(a) que serei colocado(a) em uma maca e serei movido(a) lentamente para dentro do aparelho de ressonância magnética. Um alto falante possibilita a minha constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode me ver e ouvir, e eu posso ser removido(a) se for preciso. O procedimento pode durar entre 45e 90 minutos.

Durante a primeira parte do exame irei ouvir ruídos por alguns minutos enquanto o aparelho faz as imagens do meu cérebro. O restante do exame será relativamente silencioso.

Riscos e Desconfortos:

Para o exame de SPECT cerebral não é necessário jejum. O único desconforto será a injeção na veia. Os riscos associado a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e manchas rochas no local da injeção. O desconforto será mínimo pois, se trata de uma injeção realizada por profissionais treinados e habilitados para realizar esse procedimento. O remédio injetado contém pequena quantidade de radiação. Não existem reações ou alergias descritas com esse exame.

No exame de ressonância magnética, o único desconforto é o ruído durante os primeiros 15 minutos do exame. Depois disto o ruído será muito menor. O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para me deixar mais confortável. Não existem reações ou alergias associados com a ressonância magnética.

IMPORTANTE: É muito importante informar aos médicos e técnicos caso eu tenha um marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto em meu corpo, que tenha sido implantado durante cirurgia ou alojado durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um imã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógios, canetas, brincos, colares, anéis, etc.), pois estes também podem se movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

Vantagens:

Eu entendo que posso ou não obter vantagens com a minha participação nesse estudo e que meu diagnóstico e tratamento provavelmente não serão modificados. Os resultados destes exames serão disponíveis através do meu acompanhamento no ambulatório de Neurologia que funciona todas as segundas-feiras no 2º andar do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), tel. (019) 3788 7754. O resultado do SPECT cerebral também estará disponível no Serviço de Medicina Nuclear e o da ressonância magnética no Departamento de Radiologia do HC-UNICAMP. Ambos funcionam de segunda à sexta das 8:00 às 18:00 hs.

Título do Projeto: Localização do foco epileptogênico com SPECT ictal: subtração de imagens no período ictal e interictal, aplicação do mapa estatístico (SPM) e co-registro com ressonância magnética

Investigador Principal: Dra. Bárbara Juarez Amorim

Sigilo:

Eu serei identificado por um código para que ninguém saiba o meu nome. Eu entendo que toda a informação médica, os resultados dos exames (SPECT cerebral e ressonância magnética) decorrentes deste projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC-UNICAMP referentes ao sigilo de informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

Fornecimento de Informação adicional:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas aos estudos a qualquer momento. A Dra. Bárbara Juarez Amorim, tel (019) 3788 7772 ou (019) 3788 7825 estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações contatar a secretaria do Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, tel (019) 3788 8936.

Recusa ou Descontinuação da Participação:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC-UNICAMP. Eu reconheço também que a Dra. Bárbara Juarez Amorim pode interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

Eu confirmo que o Dr(a) _____ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido(a) e riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e/ou me foi explicado, assim como compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar deste estudo.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

Data

Título do Projeto: Localização do foco epileptogênico com SPECT ictal: subtração de imagens no período ictal e interictal, aplicação do mapa estatístico (SPM) e co-registro com ressonância magnética

Investigador Principal: Dra. Bárbara Juarez Amorim

Nome da Testemunha

Assinatura da Testemunha

Data

Responsabilidade do Pesquisador:

Eu expliquei a(o) _____
o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do Pesquisador ou Associado

Assinatura do Pesquisador ou Associado

Data

ANEXO 4

FIGURAS

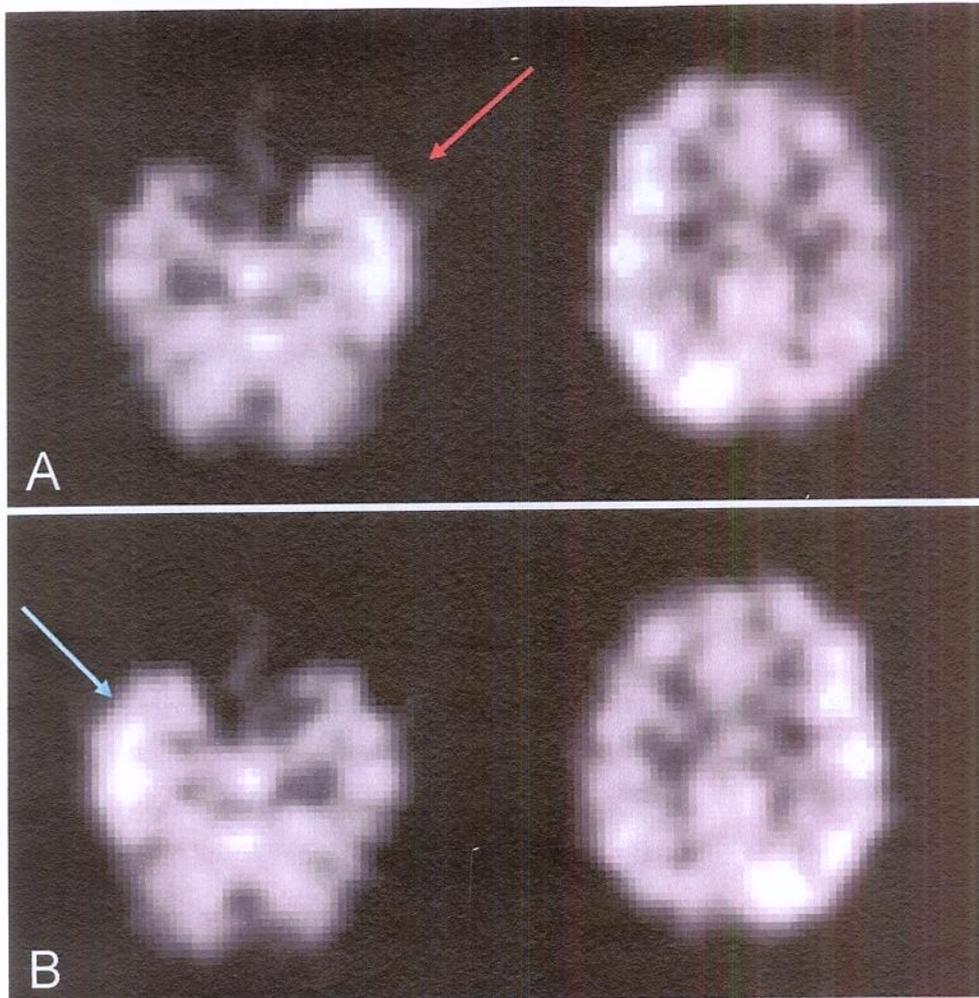


Figura 1- Reorientação das imagens no *software* MRIcro. Todas as imagens devem ficar como demonstradas nessas figuras: com a sua porção anterior voltada para cima e as imagens da esquerda devem ser mais ventrais que as da direita. A) Observa-se que o lobo temporal esquerdo é hiperperfundido (seta vermelha) e apresenta-se à direita da imagem. B) Foi realizada a inversão dos lados esquerdo e direito de tal forma que o lobo temporal esquerdo hiperperfundido (seta azul) apresenta-se à esquerda da imagem, passando o foco epileptogênico a ser considerado à direita, para a análise estatística.

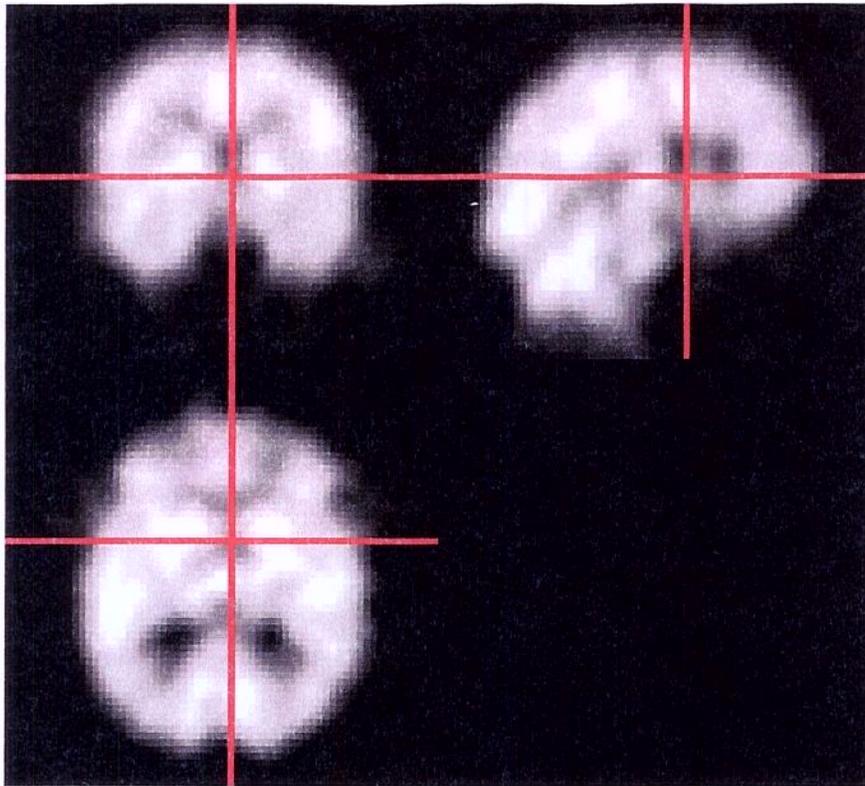


Figura 2- Localização aproximada da comissura anterior no *software* MRIcro.

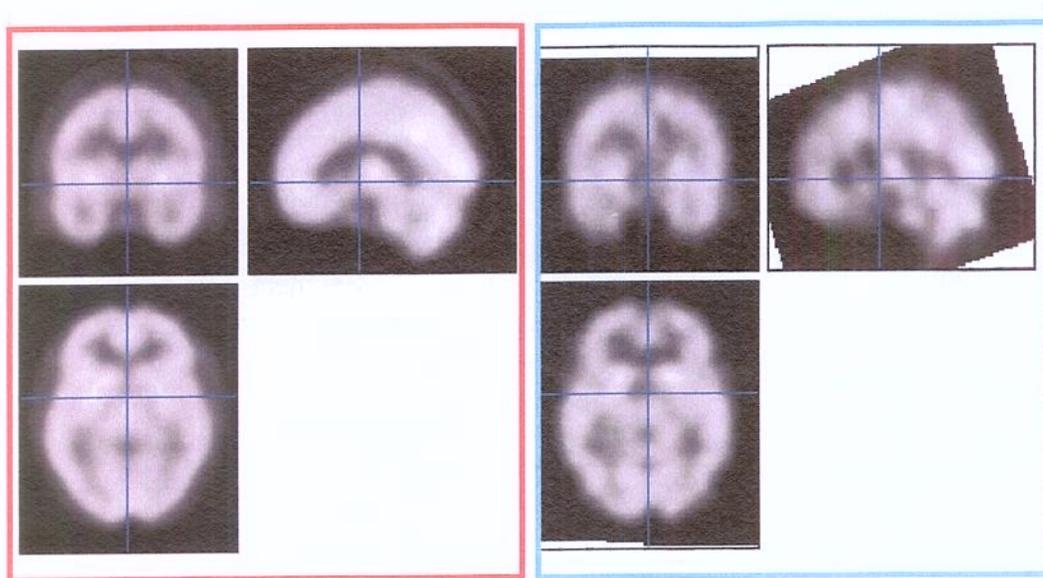


Figura 3- Normalização das imagens no SPM2. Com contorno vermelho, à esquerda, observa-se o SPECT padrão que se encontra no arquivo do *software* e está no espaço de Talairach. À direita, com contorno azul, observa-se o SPECT de um paciente após ser normalizado (colocado no espaço padrão).

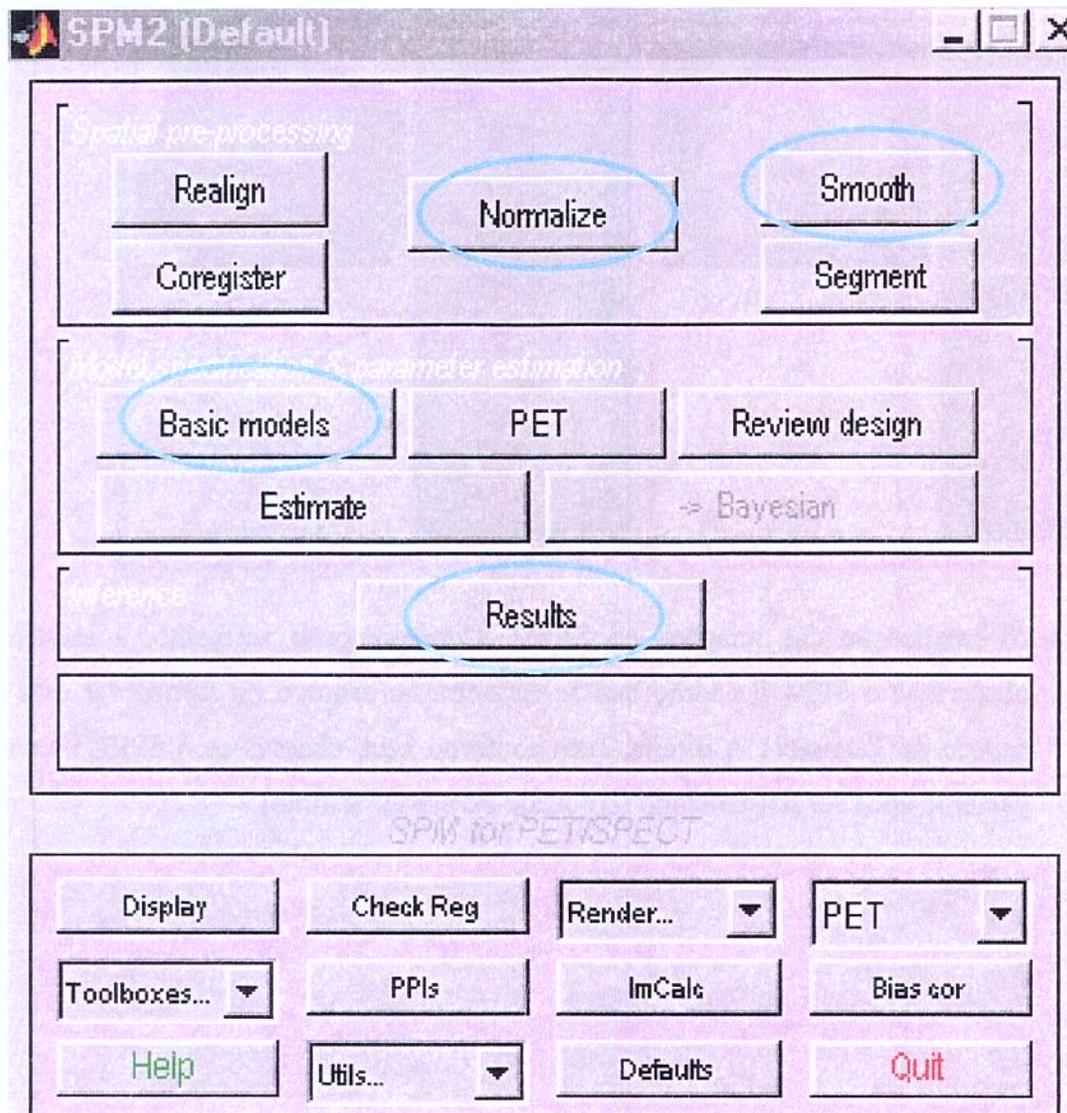


Figura 4- Tela de comando do SPM2 mostrando as várias opções de processamento disponíveis. As principais opções utilizadas no processamento das imagens do SPECT encontram-se circuladas: normalização (*normalize*), suavização (*smooth*), teste estatístico (*basic models*) e os resultados (*results*).

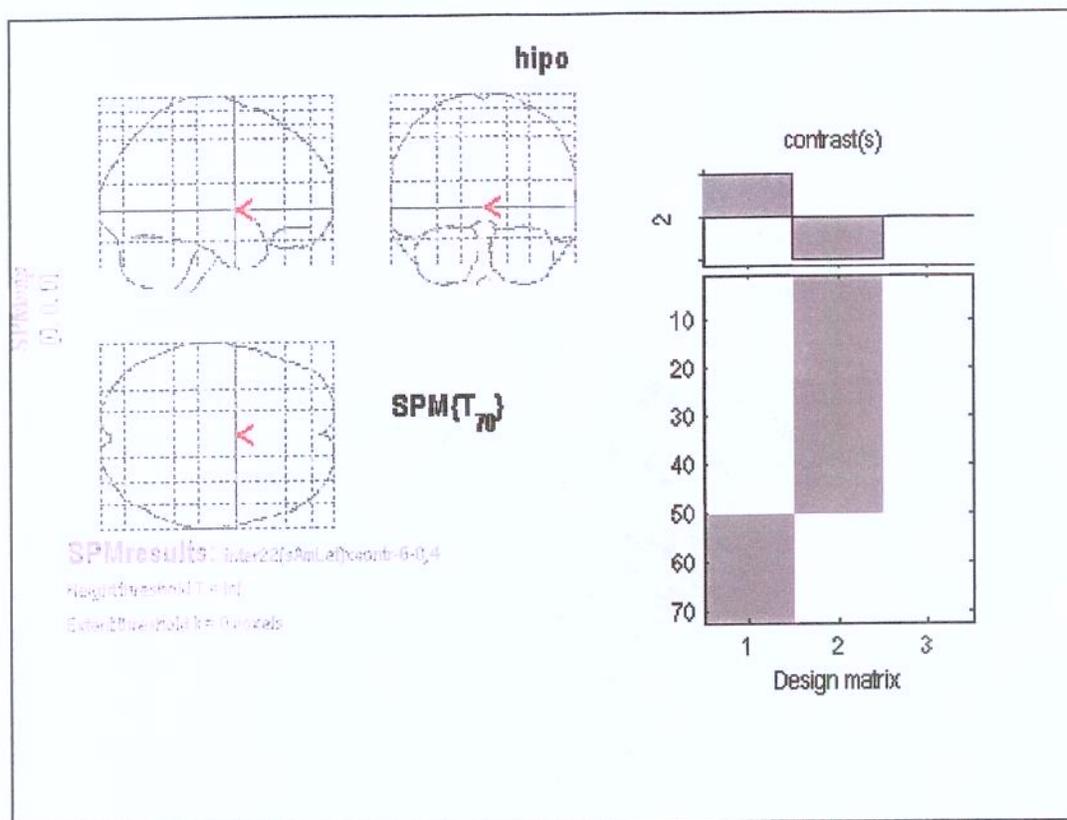


Figura 5- Resultado do SPM-grupo-inter ($p \text{ FDR} < 0,05$). Nenhuma área de hipoperfusão significativa foi observada.

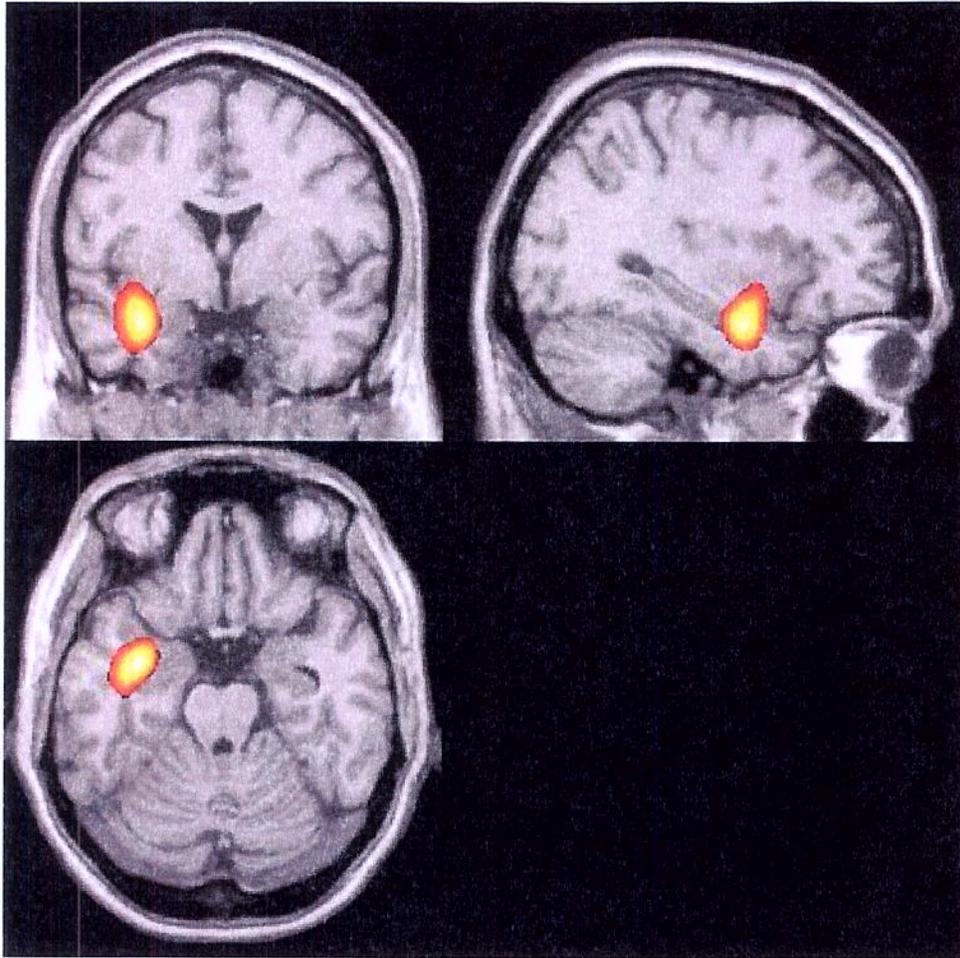


Figura 6- Resultado do SPM-grupo-ictal (p FDR < 0,05) co-registrado em uma RM padrão do *software*. A área de hiperperusão mais significativa foi o foco epileptogênico (lobo temporal ipsilateral).

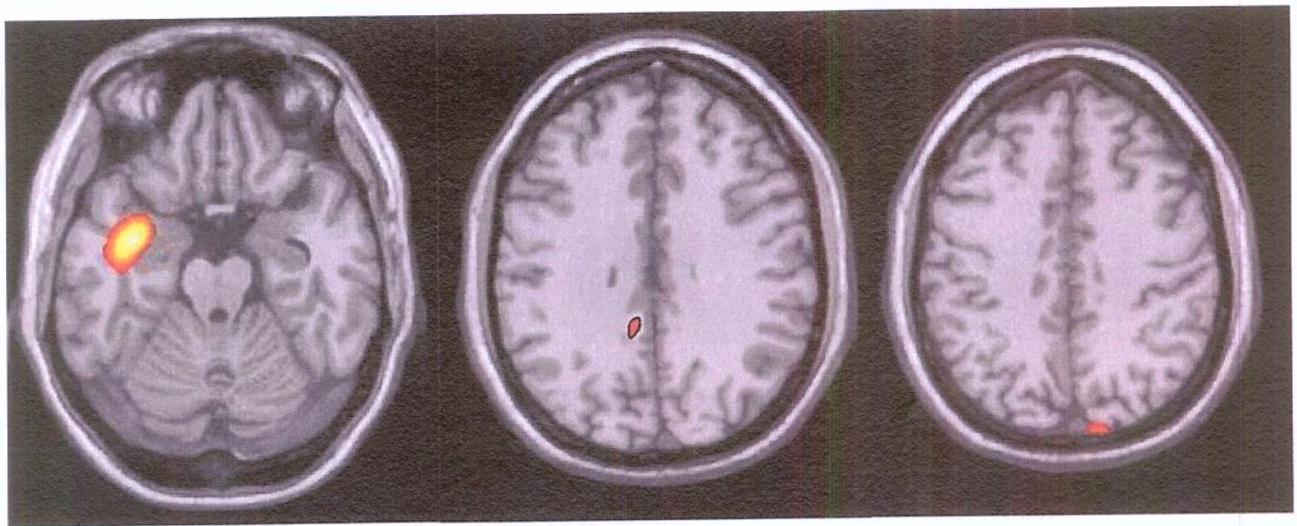


Figura 7- Resultado do SPM-grupo-ictal (p FDR < 0,05). As áreas de hiperperfusão mais significativas (da esquerda para a direita) foram: porção mesial do lobo temporal ipsilateral (foco epileptogênico), porção posterior do giro do cíngulo ipsilateral e região parieto-occipital contralateral.

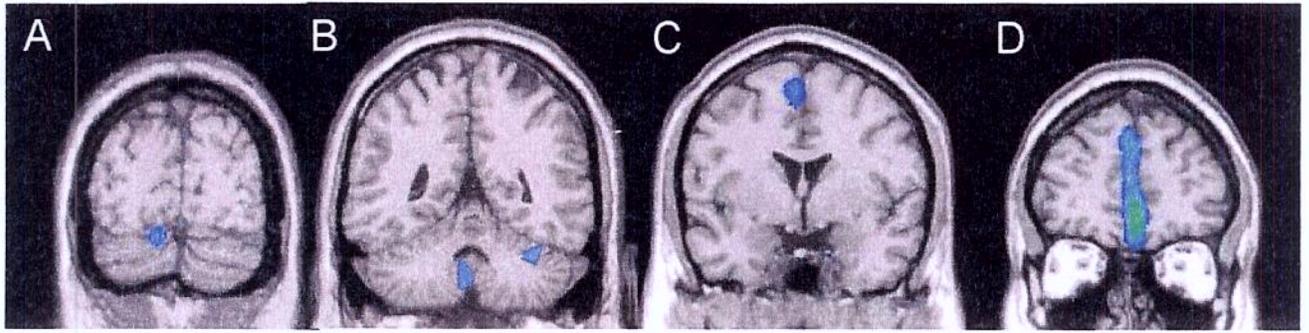


Figura 8- Resultado do SPM-grupo-ictal (p FDR < 0,05). As áreas de hipoperfusão mais significativas foram: (A) hemisfério cerebelar ipsilateral; (B) vérmis e hemisfério cerebelar contralateral; (C) porção posterior do giro do cíngulo ipsilateral; (D) porção medial dos lobos frontais bilateralmente.

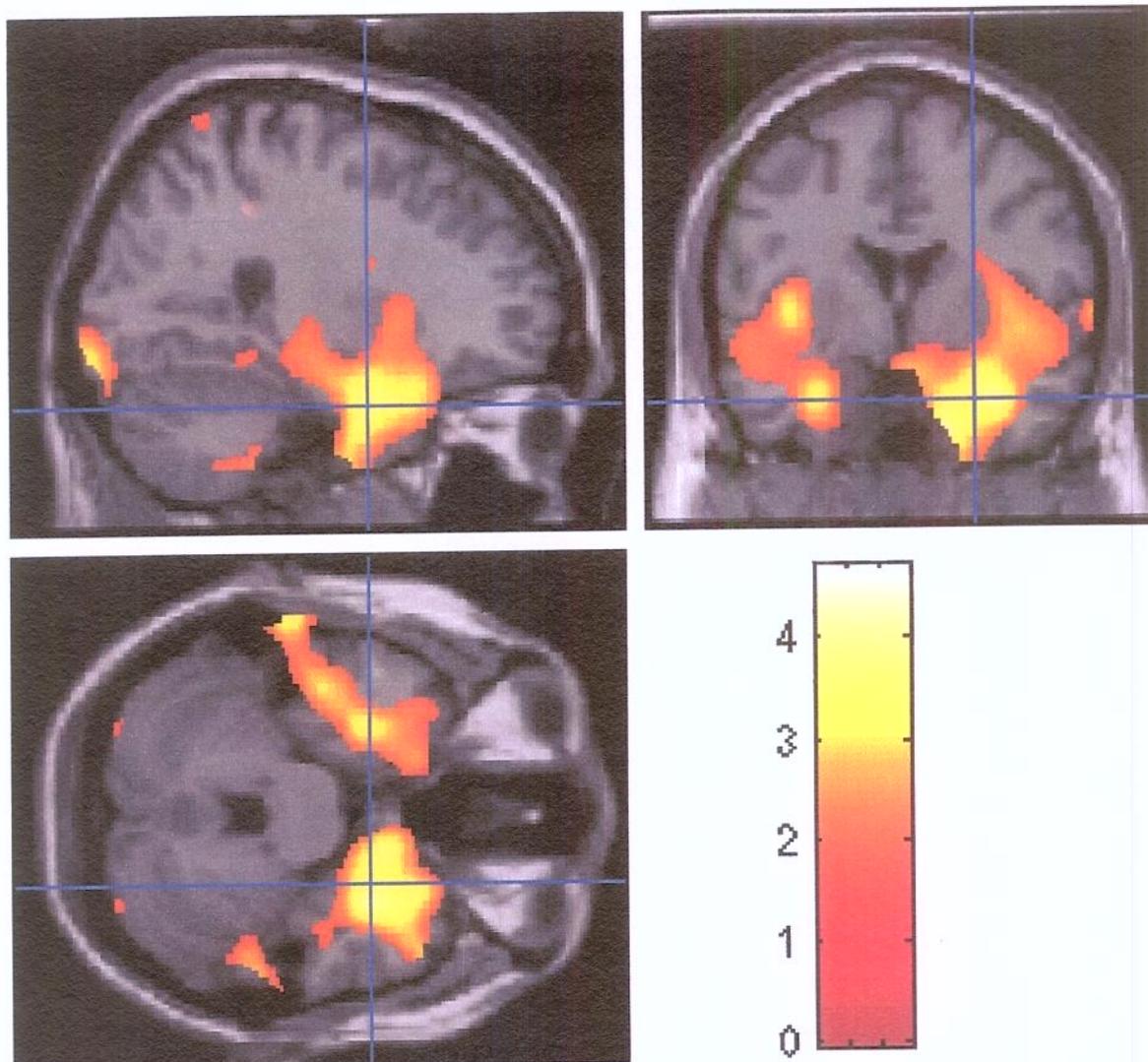


Figura 9- Resultado do SPM-indiv-ictal de um paciente ($p < 0,05$). Observa-se acentuada hiperperfusão na porção mesial do lobo temporal ipsilateral (foco epileptogênico) e nota-se também hiperperfusão no lobo temporal contralateral, em menor intensidade.

10- APÊNDICE

APÊNDICE 1

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

☒ Caixa Postal 6111
13083-970 Campinas, SP
☎ (0__19) 3788-8936
fax (0__19) 3788-8925
☒ cep@head.fcm.unicamp.br

CEP, 18/03/03
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 009/2003

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "LOCALIZAÇÃO DO FOCO EPILEPTOGÊNICO COM SPECT ICTAL: SUBTRAÇÃO DE IMAGENS NO PERÍODO ICTAL E INTERICTAL, APLICAÇÃO DE MAPA ESTATÍSTICO (SPM) E CO-REGISTRO COM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Barbara Juarez Amorim
INSTITUIÇÃO: Departamento de Neurologia/FCM/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/01/2003
APRESENTAR RELATÓRIO EM : 18/03/04

II - OBJETIVOS

Identificar o foco epileptogênico através da análise visual, semi-quantitativa e por subtração de imagens ictais e interictais dos SPECTs cerebrais em pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso. Verificar se há um aumento na sensibilidade e especificidade na identificação do foco epileptogênico através da aplicação do Statistical Parametric Mapping em relação às análises visuais.

III - SUMÁRIO

Trata-se de estudo experimental prospectivo aberto onde 30 pacientes portadores de epilepsia refratária ao tratamento farmacológico, identificados através de análise clínica e eletroencefalográfica, serão pesquisados. O estudo incluirá apenas os pacientes que satisfizerem os critérios de inclusão e forem candidatos de rotina aos exames de RM e SPECT. O projeto não recebeu financiamento até o momento.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Esta segunda versão do projeto foi corrigida e as pendências eliminadas, e agora satisfaz as exigências da Resolução CNS 196/96.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

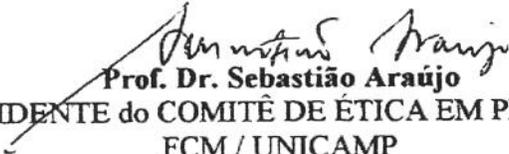
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na III Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 18 de março de 2003.


Prof. Dr. Sebastião Araújo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP