

Viviane de Carvalho Fonseca

**Alterações da Substância Branca de
pacientes com Epilepsia Parcial secundária à
Displasia Cortical Focal: Estudo de Imagem
por Tensor de Difusão com análise voxel-a-
voxel.**

Campinas

2011

Viviane de Carvalho Fonseca

Alterações da Substância Branca de pacientes
com Epilepsia Parcial secundária à Displasia
Cortical Focal: Estudo de Imagem por Tensor
de Difusão com análise voxel-a-voxel.

*Dissertação de Mestrado
apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para
obtenção do título de Mestre em
Ciências Médicas, área de Ciências Biomédicas*

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO CENDES

Campinas

2011

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

Bibliotecária: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

F733a

Fonseca, Viviane de Carvalho

Alterações da substância branca de pacientes com epilepsia parcial secundária à displasia cortical focal: estudo de imagem por tensor de difusão com análise voxel-a-voxel. /Viviane de Carvalho Fonseca -- Campinas, SP : [s.n.], 2011

Orientador : Fernando Cendes

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia. 2. Epilepsias parciais. 3. Neuroimagem. 4. Ressonância magnética. 5. Difusão. 6. Malformações do desenvolvimento cortical. I. Cendes, Fernando. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: White matter abnormalities in patients with partial epilepsy secondary to focal cortical dysplasia revealed by diffusion tensor imaging (DTI) analysis in a voxelwise approach

- Keywords:**
- Epilepsy
 - Partial epilepsies
 - Neuroimage
 - MRI
 - Diffusion
 - Malformation of cortical development

Titulação: Mestre em Ciências Médicas
Área de Concentração: Ciências Biomédicas

Banca examinadora:

Prof. Dr. Fernando Cendes
Prof. Dr. Anelyssa Cysne Frota D'Abreu
Prof. Dr. André Vital Saúde

Data da defesa: 17-02-2011

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Viviane de Carvalho Fonseca

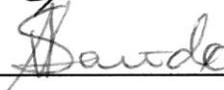
Orientador(a): Prof. Dr. Fernando Cendes

Membros:

1. Prof. Dr. Fernando Cendes -



2. Prof. Dr. André Vital Saúde -



3. Profa. Dra. Anelyssa Cysne Frota D'Abreu -



Curso de pós-graduação em Ciências Biomédicas da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 17/02/2011

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais e irmãos, que são meu alicerce e apoio incondicional em todos os momentos.

Aos pacientes que participaram desse estudo em especial, mas também à todos aqueles pacientes e familiares que sofrem por esta condição e buscam a cura desta patologia.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar ao meu Deus, o Deus dos meus pais, a quem confiei todos os planos e sonhos da minha vida. Foi Ele quem inicialmente abriu as portas desta instituição, de maneira “invisível”, dando-me a oportunidade que poucos tem de ingressar em um instituição renomada de ensino, iniciando este trabalho que para mim desde o começo foi tremendamente desafiador. Mesmo com as maravilhosas e saudosas aulas de neurociências, com professores incríveis, e respeitados, escolhi acreditar na existência de um Ser criador e mantenedor. Nos momentos de angústia, quando me sentia incapaz e desanimada, lembrava que; “As coisas que são impossíveis aos homens, são possíveis a Deus.” *Lucas 18:27*. Obrigada Senhor por ter me capacitado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Cendes, pela oportunidade e confiança depositada, pela disposição e ensinamentos, mas principalmente por refletir constantemente a humildade de homens genuinamente grandes. **MUITO OBRIGADA!**

A todos os colegas do laboratório de neuroimagem que direta ou indiretamente me ajudaram na realização deste trabalho. Em especial agradeço à Dra. Clarissa Lin Yasuda, por sua incansável dedicação à pesquisa e ao laboratório de neuroimagem, por sua co-orientação e ensinamentos indispensáveis para a finalização deste e de tantos outros trabalhos.

Ao colaborador e amigo Fabrício Ramos Silvestre Pereira, por sua genialidade, paciência e auxílio, sem os quais, este trabalho não se concretizaria.

À solícita amiga Tatiane Pedro, por sua amizade, gentileza e disponibilidade para as aquisições de RM, inclusive aos finais de semana e feriados, participando indiretamente de praticamente todas as pesquisas em neuroimagem.

Ao querido Bruno Abati Greggio, pelo apoio na concepção deste projeto. Por ter introduzido idéias e me incentivado à pesquisa, ensinando e mostrando com paciência e amor que a estrada para alcançar um sonho é longa e repleta de dificuldades, mas possível à todos aqueles que lutam.

Felipe de Albuquerque Ozorio, por ter sido meu companheiro e melhor amigo nesses 2 anos, por ouvir meu choro e secar minhas lágrimas, por me incentivar e apoiar com carinho e amor, por ter me tranquilizado, reforçando inúmeras vezes que tudo acabaria bem. Amo você!

À Fapesp, pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

RESUMO	XI
ABSTRACT	XIII
INTRODUÇÃO	15
Epilepsia.....	16
Classificação das crises epiléticas.....	17
Classificação das epilepsias.....	17
Malformações do desenvolvimento cortical (MDC).....	18
Desenvolvimento normal do cérebro.....	19
Desordens da migração neuronal.....	21
Displasia Cortical Focal (DCF)	24
Epilepsia associada à Displasia Cortical Focal.....	26
Introdução à imagem por Ressonância Magnética (RM).....	28
Características da Displasia Cortical Focal em Ressonância Magnética.....	28
RM estrutural na avaliação de pacientes com epilepsia focal.....	30
Tratamento cirúrgico da Displasia Cortical Focal e Neuroimagem.....	31
Imagem por tensor de difusão (DTI).....	32
Imagem por tensor de difusão e Displasia Cortical Focal.....	36
OBJETIVOS	38
SUJEITOS, MATERIAIS E MÉTODOS	40
Identificação do grupo estudado.....	41
Critérios de inclusão	41
Critérios de exclusão.....	41
Investigação diagnóstica.....	43
Aspectos éticos da pesquisa.....	43
Protocolo de imagem.....	44
Trato Baseado em Estatística Espacial (TBSS).....	45
Abordagem TBSS.....	46
Análise dos dados.....	46
Análise estatística.....	47
Análise dos grupos.....	48
RESULTADOS	49
DISCUSSÃO	60
CONCLUSÃO	67
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

LISTA DE ABREVIATURAS

ATV Atividade

BILAT Bilateral

CBZ Carbamazepina

CLB Clobazan

CLZ Clonazepan

CPC Crise Parcial Complexa

CPS Crise Parcial Simples

CTCG Crise Tônico-Clônica Generalizada

DCF Displasia Cortical Focal

DPK Depakote

DTI Imagem por Tensor de Difusão

EEG Eletroencefalografia

EH Esclerose Hipocampal

ELT Epilepsia do Lobo Temporal

ELTM Epilepsia do Lobo Temporal Mesial

ET Esclerose Tuberosa

FA Anisotropia Fracional

FLAIR *Fluid Attenuation Inversion Recovery*

FNB Fenobarbital

HPN Heterotopia Periventricular Nodular

HSL Heterotopia Subcortical Laminar

ILAE *International League Against Epilepsy*

JHU *Johns Hopkins University*

LIS Lisencefalia

LMT Lamitor

MD Difusividade Média

MDC Malformações do Desenvolvimento Cortical

MNI *Montreal Neurological Institute*

OXC Oxacarbazepina

PETscan *Positron Emission Tomography*

PMG Polimicrogiria

RM Ressonância Magnética

ROI Região de interesse

SB Substância Branca

SPM Mapeamento Paramétrico Estatístico

SPECT *Single Photon Emission Computed Tomography*

TBSS *Tract-based Spatial Statistics*

TPM Topiramato

VBM Voxel Baseado em Morfometria

VPA Ácido Valpróico

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características dos pacientes.....	51
Tabela 2 – Diminuição da Anisotropia Fracional – DCF sugestiva à Direita.....	52
Tabela 3 - Diminuição da Anisotropia Fracional – DCF sugestiva à Esquerda.....	54
Tabela 4 - Diminuição da Anisotropia Fracional – Análise do grupo (Direita e Esquerda).....	56
Tabela 5 – Diminuição da Anisotropia Fracional – Análise combinando ambos grupos (imagens invertidas à esquerda).....	58

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – RM em pacientes com provável DCF à direita, evidenciando área caracterizada por espessamento cortical e borramento da transição córtico- subcortical com possíveis anormalidades envolvendo os respectivos giros e sulcos.....42
- Figura 2** – RM em pacientes com provável DCF à esquerda, evidenciando área caracterizada por espessamento cortical, borramento da transição córtico- subcortical, alterações do tamanho e forma e possíveis anormalidades de giros e sulcos.....42
- Figura 3** –Mapa de Anisotropia Fracional (FA) encontrado após a comparação entre as médias do grupo controle e grupo com DCF sugestiva à direita.....53
- Figura 4**– Mapa de FA encontrado após a comparação entre as médias do grupo controle e grupo com DCF sugestiva à Esquerda.....55
- Figura 5** – Mapa de FA encontrado após a comparação entre as médias do grupo controle e ambos os grupos com DCF sugestiva à direita e à esquerda.....57
- Figura 6** – Mapa de FA encontrado após a comparação entre as médias do grupo controle e ambos os grupos de pacientes, sendo o grupo com DCF sugestiva à direita invertido para esquerda.....59

RESUMO

A epilepsia parcial secundária a displasia cortical focal (DCF), comumente se origina nos primeiros anos de vida, entretanto, alguns casos podem apresentar início após os 40 anos. Atualmente, a DCF é identificada em 20 – 25% de pacientes com epilepsia parcial extratemporal e aproximadamente 76% dos pacientes supostamente apresentam epilepsia refratária à medicação. Trata-se de uma malformação do desenvolvimento cortical (MDC), identificada por uma diferenciação anormal do córtex e neurônios displásicos na substância branca (SB). O exame de imagem por tensor de difusão (DTI) tem a capacidade de descrever a integridade da SB, através da quantificação da difusão e orientação das moléculas de água nos tecidos de forma não invasiva, podendo detectar anormalidades no tecido cerebral em estágios precoces em relação ao exame convencional de imagem por RM ponderado em T1 ou T2. Com o objetivo de detectar alterações microestruturais no tecido cerebral, utilizamos o exame de DTI para investigar a SB desses pacientes. Para isso, utilizamos uma medida de direcionamento da difusão, conhecida como anisotropia fracional (AF), que representa a orientação do eixo das estruturas dos feixes de fibras ao longo do qual as moléculas de água se movem de modo preferencial, indicando mudanças da microestrutura tissular. Foram analisados 53 sujeitos, sendo 22 pacientes e 31 indivíduos saudáveis. Todos os pacientes tinham diagnóstico clínico e eletroencefalográfico de epilepsia extratemporal (lobo frontal) secundária a provável DCF. Processamos o DTI com os programas: MRICroN, FSL e TBSS (*Tract-based Spatial Statistics*). A comparação entre o grupo de pacientes e grupo controle foi realizada usando *two-sample t-test*, com nível de significância de $p < 0,05$. Identificamos áreas com redução da FA, nos lobos frontal, parietal, temporal e occipital, sendo elas: fórceps menor à direita ($p=0,032$), fórceps menor à esquerda ($p=0,042$), giro do cíngulo à esquerda ($p=0,048$), trato córtico-espinhal direito e esquerdo ($p=0,022$), fascículo fronto-occipital inferior direito ($p=0,022$), fascículo longitudinal superior e inferior esquerdo ($p=0,034$), radiação talâmica anterior à direita ($p=0,034$) e fascículo uncinado à esquerda ($p=0,042$). Nossos resultados mostraram um padrão extenso de anormalidades estruturais em regiões da SB que se estendem além do foco epileptogênico (lobo frontal), provavelmente decorrente da cronicidade da epilepsia. É possível que essas alterações sejam secundárias às descargas epilépticas muito frequentes, associadas à generalização e bissincronia secundária.

ABSTRACT

Epilepsy secondary to FCD usually begins early in life, however, some cases may have onset after 40 years. Currently FCD has been identified in 20-25% of patients with extratemporal epilepsy and approximately 76% of patients with epilepsy refractory to antiepileptic drug treatment. FCD is a malformation of cortical development (MCD), identified by an abnormal differentiation of cortex and dysplastic neurons on the white matter. Diffusion tensor imaging (DTI) has a powerful ability to describe white matter integrity, through the quantification of the spread and direction of water molecules in tissues noninvasively, which can detect the abnormalities of the brain tissue in an earlier stage than conventional T2- or T1-weighted MRI. Aiming to detect microstructural changes in brain tissue, we used DTI to investigate the WM these patients. For this, we used a measure of diffusion direction, known as fractional anisotropy (FA), which represents the axis orientation of the structures of the fiber bundles along which the water molecules move preferentially, indicating changes in tissue microstructure. We analyzed 53 subjects, 22 patients and 31 healthy individuals. All the patients had clinical and EEG diagnosis of extratemporal epilepsy (frontal lobe), probably secondary to FCD. To process the DTI we used the following softwares: MRICroN, FSL, TBSS. The comparison between the patients group and control group was performed using two-sample t-test, and the level of significance was set at <0.05 . FA reduction in patients were identified in the frontal, parietal, temporal and occipital lobes, which were: right forceps minor ($p = 0.032$), left forceps minor ($p = 0.042$), left cingulum ($p = 0.048$), right and left corticospinal tracts ($p = 0.022$), inferior right fronto-occipital fasciculus ($p = 0.022$), right and left superior longitudinal fasciculus ($p = 0.034$), right anterior thalamic radiation ($p = 0.034$) and the left uncinate fasciculus ($p = 0.042$). Our results showed a widespread pattern of WM micro structural abnormalities extending beyond the ictal onset zone (frontal lobe), probably due to the epilepsy chronicity. It is possible that this damage is secondary to persistent epileptic discharges with frequent generalization and secondary bilateral synchrony.

INTRODUÇÃO

EPILEPSIA

Epilepsia é uma condição neurológica crônica, caracterizada por crises epiléticas recorrentes além de um período de vinte e quatro horas sem que haja um fator desencadeante agudo ou imediato, tais como condições tóxico-metabólicas e febris. (COMMISSION - ILAE, 1993). Sabe-se que epilepsia não é uma doença específica. Compreende uma ampla categoria de sintomas complexos decorrentes de funções cerebrais alteradas (FERNANDES & SANDER, 1998; ENGEL, 2001; GUERREIRO & GUERREIRO, 1999). Pode ocorrer em todas as pessoas e em todas as idades, em diferentes graus (GUERREIRO *et al*, 2000).

A epilepsia está presente em aproximadamente 0.5% a 2% da população em geral, podendo acometer pessoas de qualquer idade, sexo ou classe social (ANNEGERS J.F., 2001; HAUSER *et al.*, 1996; SANDER, 1993; SANDER e SHORVON, 1996). Trata-se da condição neurológica crônica grave mais comum no mundo (ILAE,1993; WHO, 1999), estimando-se que haja no globo entre 60 e 100 milhões de pessoas com esta condição (SANDER & SHORVON, 1996; SANDER, 2003). A alta prevalência, associada ao impacto sócio-econômico, faz com que a epilepsia seja considerada como um problema de saúde pública. Quando se faz o tratamento adequado, aproximadamente 70% dos pacientes tem suas crises controladas (KALE, 2002; MATSON *et al.*, 1985).

No Brasil, a prevalência foi recentemente estimada em 18.6/1000 habitantes (BORGES *et al.*, 2004), entretanto, existem poucos estudos sobre prevalência e nenhum trabalho sobre incidência em epilepsia. Os pacientes com epilepsia, principalmente os que apresentam crises refratárias, muitas vezes enfrentam problemas sociais além dos diversos problemas de saúde relacionados à epilepsia.

O rótulo de ser “epiléptico”, muitas vezes associado à “personalidade epilética” leva à atenção pública, que por sua vez, conduz à atitudes de discriminação (BAUMANN *et al.*, 1995; SCAMBLER & HOPKINS, 1990). Muitos pacientes são vítimas de estigma e preconceito, o que leva a redução da qualidade de vida associado à altos níveis de desemprego e subemprego, principalmente nos países em desenvolvimento (HERMANN *et al.*, 2000; SPERLING *et al.*, 1995). Esses indivíduos apresentam maiores taxas de distúrbios psiquiátricos, alterações cognitivas e, muitas vezes, precisam conviver com crises recorrentes apesar do uso correto de

altas doses de drogas antiepilépticas (DAE) (DEWHURST e BEARD, 2003; HERMANN et al., 2000; JOHNSON et al., 2004; TAYLOR, 2000; TAYLOR, 2003).

Estudos realizados mostram uma maior mortalidade e morbidade no grupo de pacientes com epilepsia, quando comparados aos indivíduos normais (NASHEF e SANDER, 1996; NILSSON et al., 2001; RYVLIN e KAHANE, 2003; SPERLING et al., 1996; THEODORE, 2000).

CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS

Crises epilépticas são eventos clínicos que refletem disfunção temporária de uma pequena parte do cérebro (crises parciais) ou de área mais extensa envolvendo os dois hemisférios cerebrais (crises generalizadas). As crises parciais, por sua vez, são classificadas em simples, quando não apresentam alteração do nível de consciência, e complexas, quando apresentam algum grau de alteração do nível de consciência (GUERREIRO, 2000; PANAYIOTOPOULOS, 2002a).

Causadas por descarga anormal excessiva e transitória das células nervosas, os sintomas de uma crise dependem das partes do cérebro envolvidas na disfunção (GUERREIRO, C.A.M. e GUEREIRO, M.M. 1996).

As síndromes epilépticas que se apresentam com crises parciais constituem cerca de 50-70% de todas as epilepsias e são refratárias ao tratamento medicamentoso em até 60% desses pacientes (ANNEGERS et al., 1996; HAUSER et al., 1996; OXBURY JM e DUCHOWNY M, 2000; BLUME et al., 2001; ENGEL, JR., 2001; HAUSER et al., 1996; MOHANRAJ e BRODIE, 2005).

CLASSIFICAÇÃO DAS EPILEPSIAS

A classificação das epilepsias ou síndromes epilépticas, proposta pela ILAE (COMMISSION - ILAE, 1989), baseia-se nas semelhanças quanto ao tipo de crise, idade de início, sinais clínicos e neurológicos, história familiar, achados de exames complementares (EEG, exames de imagem) e prognóstico.

São conhecidas três tipos de causas das epilepsias, sendo elas: idiopática (epilepsias

transmitidas geneticamente), sintomática (etiologia identificada) e criptogênica (epilepsias de presumível base orgânica, sem causa definida) (COMISSION - ILAE, 1989). São ainda considerados quatro grupos de epilepsias: 1- síndromes e epilepsias localizadas (parciais ou focais); 2- síndromes e epilepsias generalizadas; 3- síndromes e epilepsias não classificáveis se focais ou generalizadas e 4- síndromes especiais (COMISSION-ILAE, 1989). Embora esta classificação seja utilizada pela maioria dos profissionais da área, avanços no estudo da epileptologia permitiram a implantação de uma nova classificação, que está em processo de avaliação (ENGEL, 2001). As principais diferenças referem-se à descrição dos eventos ictais, das crises e do grau de comprometimento imposto pela epilepsia na vida diária dos pacientes (YACUBIAN, 2004).

MALFORMAÇÕES DO DESENVOLVIMENTO CORTICAL

Malformações do desenvolvimento cortical (MDC) são importantes causas de epilepsia crônica nos seres humanos. Nas formas que são atualmente reconhecidos in vivo através de técnicas de neuroimagem, são a segunda maior causa de epilepsia refratária em adultos. Avanços em neuroimagem e genética têm levado a um aumento significativo de nossa compreensão sobre as MDC, que por sua vez, enriqueceram nosso conhecimento sobre a epileptogênese humana, desenvolvimento normal do cérebro e função (SISODIYA, 2003).

MDC afetam a formação da substância cinzenta nos diferentes estágios do desenvolvimento. A SB subjacente pode ser secundariamente afetada pela substância cinzenta anormal (WIDJAJA et al., 2007). O termo "MDC" abrange muitos transtornos que diferem em suas características genéticas básicas, efeitos estruturais, apresentação clínica, e patologia associada. Muitas MDC são também associadas a dificuldades de aprendizado.

A abordagem é dada pela clínica e exame de imagem, visto que essas investigações são as mais apropriadas no sentido de identificar MDC em um determinado indivíduo.

Recentes descobertas importantes verteram nova elucidação sobre o desenvolvimento do cérebro (KRIEGSTEIN e PARNAVELAS, 2003). Muitas dessas descobertas foram feitas a partir de estudos sobre as MDC.

DESENVOLVIMENTO NORMAL DO CÉREBRO

Para a prática clínica, a classificação de Barkovich e colaboradores (BARKOVICH et al., 2001) está focada em três etapas do desenvolvimento cerebral: proliferação neuronal, migração neuronal e organização cortical, bem como eventual apoptose de células selecionadas. Esta classificação dá ênfase à complexa sobreposição de etapas no desenvolvimento cerebral, e estas categorias não devem ser vistas como processos sequenciais distintos. O desenvolvimento do córtex cerebral humano é um processo dinâmico e complexo que pode ser dividido em etapas que se sobrepõem parcialmente e que ocorrem durante as semanas de gestação (GLEESON e WALSH, 2000).

O desenvolvimento do sistema nervoso central está organizado nas seguintes etapas:

- I - Neurulação primária (3-4 semanas de gestação); início da migração neuronal (5^a semana de gestação);
- II - Desenvolvimento prosencefálico (2-3 meses de gestação);
- III - Proliferação neuronal (3-4 meses de gestação);
- IV - Migração neuronal (1-5 meses de gestação);
- V - Organização neuronal (5 meses de gestação - após o nascimento);
- VI - Mielinação (após o nascimento).

O tubo neural, o qual dá origem ao neuroeixo, fecha muito cedo no desenvolvimento embrionário. Subseqüentemente, condensação local, expansão e proliferação são acionados através de expressões gênicas compartimentadas e eventos celulares (VERROTTI et al., 2010; SISODIYA, 2004).

Durante o primeiro estágio, células-tronco se proliferam e diferenciam-se em neurônios jovens ou células gliais no prosencéfalo, nas zonas ventricular e subventricular que revestem a cavidade cerebral.

Durante o segundo estágio, após divisão mitótica final, os neurônios corticais migram para longe do seu lugar de origem. Neurônios que migram do neocórtex podem adotar diferentes tipos de trajeto: uma grande proporção de neurônios migra radialmente, juntamente com guias radiais gliais, da zona germinativa para a camada cortical. Neurônios originados da zona ventricular cortical migram radialmente para formar a camada cortical, tornando-se neurônios de projeção (KANATANI et al., 2005). A maioria das células migra de forma radial, ao longo das

fibras gliais radiais da região periventricular para a superfície pial, onde cada geração sucessivamente passa de um para outro e posicionam-se num padrão de dentro para fora na camada cortical. A maioria dos interneurônios gabaérgicos migra no sentido radial a partir dos progenitores do neocórtex ventricular e zona subventricular da região dorsal do prosencéfalo, ao passo que um subconjunto de células- interneurônios migram tangencialmente, principalmente a partir da eminência ganglionar da região ventral do prosencéfalo. (LETINIC et al., 2002; NADARAJAH e PARNAVELAS, 2002).

Os neurônios que migram primeiro, vão parar nas camadas corticais mais profundas, e aqueles que migram posteriormente passam através das camadas formadas anteriormente para formar as camadas corticais externas de acordo com um esquema definido como "migração de dentro para fora" (VOLPE, 2008; MEYER, 2007). A regulação quanto ao período e direção destas migrações simultâneas é realizada com extrema precisão (VOLPE, 2008).

A vesícula telencefálica é formada rostralmente, e dará origem aos hemisférios cerebrais. A partir da população de neurônios do neocórtex, surgem duas grandes estruturas: o epitélio ventricular, que gera os neurônios piramidais, e o precursor estriado, a partir do qual se desenvolvem alguns interneurônios do circuito local (alguns destes podem também surgir do epitélio ventricular). O desenvolvimento de diferentes áreas corticais ocorre devido à processos intrínsecos nos primórdios do desenvolvimento cortical e sob o influência de aferências talâmicas (SISODIYA, 2004).

A migração de neurônios neocorticais ocorre principalmente a partir da quinta semana de gestação, quando a vesícula telencefálica aparece, cerca de 22 semanas de gestação (MEYER, 2007). A migração neuronal consiste da transição de células nervosas do seu local de origem, nas zonas ventriculares e subventriculares para sua localização final. Todos os neurônios corticais devem migrar distâncias consideráveis antes de chegarem ao seu determinado local. (SISODIYA, 2004).

Quando os neurônios chegam ao seu destino, eles param de migrar e se organizam dentro de seis camadas do córtex (padrões arquitetônicos específicos), de acordo com uma complexa via de sinalização, orientando as células quanto ao seu posicionamento adequado no córtex cerebral, associado à sinaptogênese e apoptose (GUERRINI e PARRINI, 2010).

Estudos na última década identificaram várias moléculas envolvidas no controle da migração neuronal e orientação quanto ao destino exato dos neurônios (VERROTTI et al 2010).

A arquitetura hexalaminar do neocórtex adulto surge em ordem inversa: os neurônios da camada V vão alcançar sua posição adulta, por exemplo, antes dos neurônios da camada IV. Conexões corticais são formadas precocemente, e continuam a se desenvolver durante a gestação e na infância por sinaptogênese e morte celular programada (apoptose). Esses processos levam ao crescimento da SB e cinzenta, que em conjunto com várias limitações neuroanatômicas levam a forma final complexa do neocórtex adulto (SISODIYA, 2004).

DESORDENS DA MIGRAÇÃO NEURONAL

A migração neuronal anormal levará a alteração da função cortical. Comprometimento cognitivo, motor e epilepsia são as conseqüências mais freqüentes (GUERRINI et al., 2008). As conseqüências funcionais da migração neuronal anormal são ainda pouco compreendidas. A preservação da função no córtex malformado, sua representação atípica e deslocamento além da região malformada são possíveis. A localização da função baseada em referências anatômicas pode não ser confiável (GUERRINI e PARRINI, 2010).

Distúrbios da migração neuronal são considerados uma das mais importantes causas de doenças neurológicas e do desenvolvimento de deficiências e crises epiléticas na infância. Nos últimos dez anos, a biologia molecular e investigações genéticas têm amplamente aumentado nosso conhecimento sobre a regulação da migração neuronal durante o desenvolvimento (VERROTTI et al, 2010). Muitas espécies moleculares estão envolvidas nestes processos complexos. Os rompimentos de várias vias moleculares são conhecidas como subjacentes as MDC e podem ter influência genética. Insultos ambientais, entretanto, também podem levar a alguns tipos de MDC, como a polimicrogiria; a natureza e o tempo em que ocorreram interferências, no que diz respeito aos processos de desenvolvimento embrionário determinarão a MDC resultante (SISODIYA, 2004).

MDC são classificados por Barkovich et al de acordo com a suas características clínicas e neuroradiológicas, como: Ressonância Magnética (RM), *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) e *Positron Emission Tomography* (PETscan). Desordens da migração neuronal incluem lisencefalia, heterotopia, displasia cortical focal, polimicrogiria e esquizencefalia (VERROTTI et al, 2010).

LISENCEFALIA (LIS)

LIS, que literalmente significa "cérebro liso", trata-se de um conjunto de desordens cerebrais raras, sendo caracterizada pela falta de circunvoluções corticais normais. A severidade da malformação varia de ausência (agiria) à redução (paquigiria) do padrão giral normal (VERROTTI et al 2010), produzindo espessamento cortical e uma superfície cerebral lisa (FRIEDE, 1989). Vários tipos de LIS foram reconhecidos. O mais comum, LIS clássica ou LIS do tipo 1, apresenta um córtex muito espesso (10-20 mm versus o normal de 4 mm), sem outras malformações cerebrais graves (GUERRINI e PARRINI, 2010).

Microscopicamente, o córtex parece mal estruturado, com apenas quatro camadas de neurônios imaturos em vez das habituais seis camadas altamente organizadas e presentes em um cérebro bem desenvolvido (KATO e DOBYNS, 2003).

HETEROTOPIA SUBCORTICAL LAMINAR (HSL)

É um transtorno no qual as lâminas de substância cinzenta se interpõem na SB entre o córtex e os ventrículos laterais (BARKOVICH, 2000). A histopatologia mostra que os neurônios heterotópicos dispõem-se próximo ao córtex original em um padrão sugestivo de organização laminar (HARDING, 1996). Células piramidais da lâmina heterotópica podem ser menores do que o normal em comparação com as do córtex suprajacente, que geralmente é estruturalmente normal, com exceção dos sulcos rasos (GOLDEN e HARDING, 2004).

HETEROTOPIA

Existem três principais grupos de heterotopia: periventricular (Geralmente nodular: HPN), subcortical (nodular ou laminar) e leptomenigeal, dos quais apenas os dois primeiros podem ser detectados por imagem. Heterotopia periventricular é a mais freqüente. Heterotopia subcortical laminar ou "córtex duplo" é uma forma leve de LIS, sendo classificada neste grupo (GUERRINI e PARRINI, 2010).

HETEROTOPIA PERIVENTRICULAR NODULAR (HPN)

HPN consiste em nódulos da substância cinzenta localizados ao longo dos ventrículos laterais representando uma falha na migração de alguns neurônios (BARKOVICH et al., 2005), que varia de isolado e único para nódulos bilaterais confluentes. O córtex suprajacente pode apresentar uma organização anormal (HANNAN et al., 1999) e a heterotopia pode mostrar alguma laminação rudimentar e uma variedade de tipos de neurônios (KAKITA et al., 2002).

Muitos pacientes têm crises epilépticas, com nível cognitivo normal ou limítrofe. No entanto, um amplo espectro de apresentações clínicas e características associadas são relatadas, bem como correlações entre o tamanho da HPN, anormalidade estrutural do córtex e gravidade clínica (PARRINI et al., 2006).

POLIMICROGIRIA (PMG)

O termo PMG define um número excessivo de giros pequenos anormais, que produzem uma superfície cortical irregular com aspecto grumoso (FRIEDE, 1989). A PMG pode estar localizada em um giro simples, envolve uma porção de um hemisfério, podendo ser bilateral e assimétrica, bilateral e simétrica ou difusa. As formas brandas são difíceis de identificar em neuroimagem. A aparência da imagem latente de PMG varia com a idade do paciente (TAKANASHI e BARKOVICK, 2003). Em recém-nascidos e lactentes, o córtex malformado é muito fino com múltiplas ondulações muito pequenas. Depois da mielinização, a PMG aparece com córtex espesso com irregular junção da SB do córtex (GUERRINI et al., 2008).

A PMG é uma malformação cortical comum e está associada a um grande número de padrões, síndromes, e mutações em vários genes. Sua patogênese não é compreendida. A patologia cerebral demonstra desenvolvimento anormal ou perda de neurônios das camadas corticais médias e profundas (ENGLUND et al. 2005),variavelmente associada com uma estrutura cortical não estratificada (HARDING e COPP, 1997).

DISPLASIA CORTICAL FOCAL

Em 1971, Taylor e colaboradores (TAYLOR et al., 1971) primeiramente descreveram esta desordem, a partir da ressecção de espécimes de pacientes com epilepsia refratária. O termo DCF, designa um espectro de anormalidades da estrutura laminar do córtex. Os investigadores identificaram uma série de alterações histopatológicas, tanto citológicas (neurônios gigantes ou citomegalia), neurônios dismórficos, displásicos, mal orientados, células balão, citoplasma vítreo e núcleo excêntrico) como organizacional, (com laminação desordenada, aglomeração de neurônios, e um excesso de neurônios na SB, causando borramento da interface entre a substância cinzenta e branca) (SISODIYA, 2004; TASSI et al., 2002; PALMINI et al., 2004).

De acordo com a hipótese de prevalência, DCF origina-se a partir da migração anormal, maturação e morte celular durante a ontogênese (YING et al., 2005; NAJM et al., 2007). Um modelo de desenvolvimento tem sido proposto no qual as células balão e neurônios displásicos são derivados de células progenitoras radiais na zona ventricular telencefálica (LAMPARELLO et al., 2007). No entanto, DCF parece não representar uma entidade isolada (GOLDEN e HARDING 2004). Sua aparência histológica não é uniforme, com variações em fenótipos moleculares, componentes citológicos, ruptura organizacional, alterações genéticas, e achados na RM (MIKUNI et al., 1999). Correlatos e métodos de microscopia eletrônica indicam que a distribuição de sinapses dentro da área displásica é bastante heterogênea, as células balão não fazem sinapses, enquanto neurônios ectópicos gigantes estão cercados por formações hipertróficas (ALONSO-NANCLARES et al., 2005). A densidade de sinapses excitatórias e inibitórias difere em relação ao córtex normal, apresentando aumentos e diminuições na densidade sináptica assim como mudanças na proporção de sinapses excitatórias e inibitórias. É de se esperar que as mudanças observadas em circuitos excitatórios e inibitórios possam levar a propriedades que também afetam o funcionamento cognitivo, mas o padrão resultante pode ser bastante imprevisível.

Estudos de estimulação elétrica têm mostrado que o neocórtex displásico pode conservar regiões de linguagem frontal e temporal (DUCHOWNY et al., 1996), mas regiões atípicas do homúnculo motor foram identificadas (DUCHOWNY et al., 2000). Assim, os esquemas de classificações das DCF são numerosos (BARKOVICK et al., 2001; COLOMBO et al., 2003; MISCHERL et al., 1995; TASSI et al., 2002; PALMINI e LUDERS 2002). Semelhanças

histopatológicas entre DCF, hemimegalencefalia e os tumores neuroepiteliais (GOLDEN e HARDING 2004), suportam a hipótese de origem no desenvolvimento. Alguns consideram que certas variantes da DCF possam ser uma forma de Esclerose Tuberosa (ET) (PALMINI et al., 1991). As semelhanças citoarquitetônicas entre as DCF e os tubérculos corticais da ET apontam para a hipótese de uma base patogénica comum (BECKER et al., 2002). Uma ligação também tem sido postulada entre DCF e lesão cerebral pós-natal precoce ou perinatal, com subseqüentes células não diferenciadas na área afetada (GOLDEN e HARDING 2004; MARÍN-PADILLA et al., 2002).

Barkovich e colaboradores classificam diferentes tipos de DCF como malformações devido a proliferação neuronal anormal ou devido a organização cortical anormal (BARKOVICH et al., 2001). As DCF podem estar localizadas em áreas do córtex eloqüente, e necessitam de investigação pré-cirúrgica detalhada quanto as suas funções. Além disso, a zona epileptogênica pode se estender além da lesão detectada de forma isolada na RM (PALMINI et al., 1995; ROSENOW et al., 1998). Registros através de eletrodos intracranianos têm demonstrado que a atividade epiléptica exhibe padrões de propagação complexa com interações inesperadas entre locais não-contíguos (DUCHOWNY et al., 2000), freqüentemente se estendendo além da lesão identificada pela RM (TASSI et al., 2002; NAJM et al., 2007).

Em alguns casos, a DCF pode ser mostrada histologicamente, e não ser detectada nos pré-operatórios com os melhores RM (MIKUNI et al., 1999). Por estas razões, estudos de eletroencefalografia (EEG) intracraniano a longo prazo e eletrocorticografia podem ser necessários. Um melhor entendimento da biologia das DCF, melhor imagem e uma melhor compreensão de como RM relaciona-se com a histopatologia levará a melhor seleção de casos cirúrgicos, com melhores resultados, afim de preservar a vida ou favorecer progressos cognitivos e psicossociais (DESBIENS et al., 1993; WYLLIE et al., 1998; WYLLIE 1996; WHITING E DUCHOWNY 1999) Embora se possa argumentar que o aumento das afecções das camadas corticais diminuem a capacidade funcional do córtex, variações individuais existem e a generalização dos achados não é possível (ALONSO-NANCLARES et al., 2005). DCF é talvez a mais comum MDC detectada em seqüências de RM, mas a maioria dessas seqüências vêm de centros especializados com interesses em epilepsia refratária e cirurgia de epilepsia. Portanto, DCF é também a mais comum das MDC vistas em espécimes de ressecção cirúrgica (FRATER et al., 2000).

O diagnóstico por imagem do MDC requer o uso de RM de alta resolução, de preferência com estudo multiplanar. DCF tem sido examinada em todos os níveis, a partir da análise genética e molecular para uma única célula (ANDERMANN 2000; BARKOVICH e KUZNIECKY 1996; COTTER et al., 1999; CRINO et al., 2002; GARBELLI et al., 1999). Este interesse reflete a gravidade da epilepsia causada pela DCF e a frequência com a qual DCF é abordada cirurgicamente. DCF é uma das principais causas de epilepsia focal (GUERRINI et al., 2008).

EPILEPSIA ASSOCIADA À DCF

Epilepsia secundária a DCF comumente começa nos primeiros anos de vida e pode ocorrer logo após o nascimento. É comumente refratária ao tratamento medicamentoso, sendo uma importante causa de alteração motora focal ou epilepsia parcial contínua, podendo envolver risco a vida (DESBIENS et al., 1993). Aproximadamente 76% dos pacientes supostamente sofrem de epilepsia fármaco resistente (KUZNIECKY et al., 1993; TASSI et al., 2002). Uma das causas de epilepsias parciais, freqüentemente refratária ao tratamento clínico é a DCF (COMMISSION - ILAE, 1981). Atualmente, a DCF é identificada em 20 – 25% de pacientes com epilepsia parcial. O tipo histopatológico sem células balões (tipo 2 A) tem relação com o início mais precoce do que o tipo com células balões (tipo 2 B) (LAWSON et al., 2005) Alguns casos podem apresentar início da epilepsia após os 40 anos de vida. Fauser e colaboradores descreveram um paciente com início tardio de epilepsia na faixa de 60 anos de idade (FAUSER et al., 2004).

Não há nenhuma característica física específica que possa indicar a DCF, embora alguns poucos e isolados casos tem identificado associações particulares, como sinais epidérmicos lineares (PRAYSON et al., 1999). No EEG, DCF pode ser associado com mudanças particulares na região ictal (PALMINI et al., 1995).

Alguns estudos sugerem que o uso de EEG está associado com melhor reposta cirúrgica, presumivelmente devido à maior ressecção completa do tecido epileptogênico (ROSENOW et al., 1998; BAUTISTA et al., 1999; HIRABAYASHI et al., 1993). O resultado é certamente influenciado pela ressecção completa, e pode variar de acordo com a composição histológica da DCF, como por exemplo, a presença de células balão (FRATER et al., 2000; MACKAY et al.,

2003). A ressecção cirúrgica é, portanto, uma importante modalidade de tratamento (SISODIYA 2000).

Estudos sugerem que mais de 50% dos pacientes com DCF podem se tornar livre das crises, (MACKAY et al., 2003; EDWARDS et al., 2000; TASSI et al., 2001; KRAL., et al 2003; KLOSS et al., 2002; URBACH et al., 2002) apesar de relatos prévios menos otimistas (SISODIYA 2000).

A avaliação pré-cirúrgica de pacientes com DCF deve seguir os princípios gerais desta, afim de preservar a vida ou permitir progresso cognitivo e psicossocial, pois lactentes e/ou crianças com apresentações catastróficas, por exemplo, encefalopatia neonatal ou retardo no desenvolvimento, e pacientes com estado de mal epiléptico e risco de vida, podem estar envolvidos em maiores riscos do que outros (CARRENO e LUDERS 2001., DESBIENS et al., 1993; WYLLIE et al., 1998; WHITING E DUCHOWNY 1999).

Na prática rotineira, a detecção pré-operatória da DCF depende de exames de alta resolução do cérebro como a RM (BARKOVICH e KUZNIECKY 1996). Em um contexto clínico apropriado, recursos sugerindo um diagnóstico do DCF são: espessamento cortical local (às vezes com aumento do sinal em região cortical), borramento da interface da substância cinzenta para SB e aumento do sinal na SB subjacente, se estendendo radialmente para o ventrículo ("*displasia transmante*").

Essas características não estão sempre presentes em conjunto, nem patognomônico de forma isolada. Não existem evidências para a herdabilidade da DCF. Sendo importante salientar que o diagnóstico de ET, com suas implicações para aconselhamento genético, estão excluídas. Na verdade a distinção fundamental para ET (se tal distinção é válida), pode não ser possível, mesmo histopatologicamente, e exame completo e cuidadoso do paciente e posterior estudos genéticos podem ser necessários (BECKER et al., 2002; PALMINI et al., 1991; MACKAY et al., 2003).

DCF é encontrada normalmente em regiões frontais ou temporais, embora possa ocorrer em qualquer lugar (TAYLOR et al., 2003). Estudos de imagem funcional mostram que áreas displásicas podem estar envolvidas na função normal do cérebro; (JANSZKY et al., 2003; RICHARDSON et al., 1998) tal envolvimento pode ser eventualmente excluído por estudos de imagem.

INTRODUÇÃO À IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)

Várias inovações tem tornado as imagens por RM uma das mais poderosas técnicas no que diz respeito ao diagnóstico clínico *in vivo*. Pode-se dizer que as imagens são baseadas nas diferentes propriedades dos tecidos, uma vez que cada um tem um tempo de relaxamento (T1 e T2) e justamente assim se formam as diferentes tonalidades (contraste) da imagem obtida (LEOPOLDINO et al., 2005). Uma das modalidades da RM, a RM funcional constitui uma promissora técnica para mapeamento das funções cerebrais. Trata-se de uma técnica de caráter não invasivo, que apresenta uma excelente resolução espacial, capaz de identificar em qual camada cortical a atividade está ocorrendo (HELKA, 2008).

CARACTERÍSTICAS DA DISPLASIA CORTICAL FOCAL EM RM

Anormalidades como borramento da interface da substância cinzenta-branca, mudança de sinal em imagens ponderadas em T2 e FLAIR, padrões de sulco e giros anormais e/ou aumento da espessura cortical sugerem a presença de DCF (BERNASCONI et al., 2001). Um estudo descobriu que borramento da junção da SB-cinzenta e o sinal T2 anormal são os achados mais comuns na DCF, ocorrendo em 11 dos 14 patients (YAGISHITA et al., 1997).

O aumento de sinal na seqüência FLAIR na SB diretamente subjacente a lesão pode ser indicativo da presença de células balão no tecido displásico (MARUSIC et al., 2002; BRONEN et al., 1997; TASSI et al., 2001). A razão do aumento da intensidade do sinal não é clara, mas foi teorizado ser devido ao aumento da celularidade, presença de células balão, proliferação das células gliais (USUI et al., 2001), ou escassa mielinização da SB. Diminuição do sinal em imagens ponderadas em T1 é comum ao redor da SB subcortical juntamente com o borramento da junção das substâncias branca-cinzenta, que pode ser causada por hipomielinização (YAGISHITA et al., 1997). A anormalidade do sinal pode ser secundária a gliose e/ou mielinização anormal.

Anteriormente, o conhecimento em relação à SB nas MDC estava limitado à alteração na intensidade do sinal e/ou volume da SB (HAYASHI et al., 2002). MDC podem afetar a SB, sem

necessariamente alterar o sinal, por alteração da microestrutura da SB subcortical e dos tratos de SB do hemisfério afetado (WIDJAJA et al., 2007).

A presença de calcificações é incomum em DCF e, portanto, deve servir de alerta para outros diagnósticos patológicos, como na identificação da ET (INOUE, et al., 1998). Células balão, no entanto, também podem ser encontrados na ET. Um estudo comparou pacientes com patologias que apresentava células balão, dividido em um diagnóstico clínico de ET (7 pacientes) ou DCF. A ressonância magnética e histopatologia foram consistentes em 60% dos DCF com células balão, os outros 20% dos pacientes com DCF tinham uma ressonância magnética normal, e 20% tinham um diagnóstico patológico de ET (MACKAY et al., 2003).

Apesar destas características em RM, lesões displásicas pequenas ou difusas podem ser difíceis de detectar e as fronteiras da lesão são freqüentemente difíceis de delinear. Uma série de tentativas para melhorar a detecção e visualização da extensão da lesão displásica têm sido feitas: exibição melhorada das estruturas anatômicas do cérebro pode ser realizada com o processamento de imagem de alta resolução por dados de RM (BERNASCONI et al., 2003). Reformatações curvilíneas revelaram DCF em cinco pacientes, sem uma lesão visível em RM, apesar de reformatação multiplanar, quatro desses pacientes posteriormente tiveram o diagnóstico histológico de DCF (BASTOS et al., 1999). Uma pontuação combinada com base em uma análise do sinal da junção da SB-cinzenta, intensidade do sinal em FLAIR, e medições de espessamento da substância cinzenta mostraram um aumento da sensibilidade para a detecção da DCF em relação a observação RM isolada (87,5% vs 50%) em 16 patients (BERNASCONI et al., 2001).

A sensibilidade e especificidade das técnicas RM para a identificação da lesão displásica continuam a ser comprovadas em grandes séries de pacientes com diagnóstico confirmado de DCF. O significado biológico, no sentido desses pacientes se tornarem livres das crises epiléticas após a cirurgia também continua a ser determinado. A verdadeira sensibilidade e a especificidade da RM para DCF na população em geral ainda não é conhecida (WIDDESS-WALSH et al., 2006).

RM ESTRUTURAL NA AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM EPILEPSIA FOCAL

Interpretação da RM em DCF requer o conhecimento da anatomia cortical normal, variações anatômicas, e artefatos, a fim de identificar anormalidades sutis nos sulcos e giros padrões. RM de alta resolução com seqüências convencionais utilizando protocolos dedicados à epilepsia e interpretados por um especialista podem aumentar significativamente a precisão do diagnóstico para essas lesões (DUNCAN., 1997; KUZNIECKY et al., 2002; VON OERTZEN et al., 2002).

Protocolos de RM devem incluir seqüências volumétricas ponderadas em T1. A vista sagital ponderada em T1 permite o exame da anatomia da superfície giral, especialmente sobre a convexidade cerebral lateral e aspecto mesial de cada hemisfério. Seqüências coronais ponderadas em T1 são úteis na identificação de marcadores de superfície, e para definir a anatomia das estruturas do lobo temporal mesial (RUGGIERI e NAJM 2001). Imagens *fast spin echo* ponderadas em T2 axial (para suspeita de epilepsia extratemporal) e coronal (para suspeita de epilepsia do lobo temporal) fornecem a melhor sensibilidade para a detecção de patologias parenquimatosas, dado o forte contraste entre líquido, parênquima cerebral normal, e tecidos com longo tempo de relaxação T2. Seqüências ponderadas em T2 convencional são mais limitadas em termos de resolução espacial. No entanto, as características do sinal pode se perder em imagens de alta resolução ponderadas em T1.

A seqüência FLAIR ponderada em T2 permite a detecção de anomalias de sinal mais sutis na superfície cortical, subcortical e regiões periventriculares devido à supressão do sinal do líquido. Limitações da técnica FLAIR incluem artefato de pulsação, líquido nas cisternas basilares, relativa supressão de contraste entre SB e cinzenta, e utilidade limitada em crianças abaixo de 2 anos de idade (que podem mostrar áreas desiguais de hipersinal na SB normal) (DE COENE et al., 1992) Abaixo de 2 anos de idade, a SB pode ser imatura, e o contraste entre substância cinzenta e branca é invertido (RUGGIERI et al.,2004). Experiências de RM com campos magnéticos mais fortes (3T e superior) ainda são limitadas, mas relatos recentes sugerem uma melhoria na visualização de detalhes anatômicos, como a identificação de displasias *transmantle* (LIM et al., 2005).

TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DCF E NEUROIMAGEM

Avanços nas técnicas de ressonância magnética revelaram maior prevalência da DCF que o conhecido previamente. Estudos envolvendo pacientes com epilepsia refratária demonstraram que a DCF pode ser vista em 8% à 12% dos casos (SEMAH et al., 1998) e em até 14% das crianças com epilepsia refratária e retardo mental. Estes pacientes são cada vez mais reconhecidos como bons candidatos à cirurgia de epilepsia (DUCHOWNY et al., 1998). Um estudo com uma série cirúrgica em epilepsia pediátrica revelou que 26% dos pacientes envolvidos tinham DCF (WYLLIE et al., 1998). Dentre todas as MDC, as DCF são as mais comuns em ressecção cirúrgica de pacientes com o diagnóstico de epilepsia focal refratária a medicação (FRATER et al., 2000).

No entanto, o resultado das crises após ressecção cirúrgica em pacientes com DCF tem sido inferior à de outras patologias tais como a Esclerose Hipocampal (EH), mesmo se toda lesão visível em RM for removida. A falha cirúrgica nestes pacientes pode ser devido à presença mais extensa de DCF epileptogênica não visível em RM.

Uma meta-análise dos resultados cirúrgicos para uma variedade de MDC revelou resultados livres de crises em cerca de 40% dos pacientes (SISODIYA, 2000). No entanto, alguns resultados, evidentemente, não tinham ainda o benefício da ressonância magnética de alta resolução. Séries maiores sugerem que um resultado livre de crises pode ser obtido em 43% à 80% (TASSI et al., 2002; FAUSER et al., 2004; WIDDESS-WALSH et al., 2005).

Recentemente, pesquisadores estudaram um grupo de 22 pacientes com diagnóstico de epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) e EH unilateral a partir da análise da seqüência de imagem por tensor de difusão (DTI). O objetivo do estudo foi avaliar as mudanças de difusão, onde, comparações entre os hemisférios lesionados e contralaterais foram realizadas no pré e pós operatório. Comparações inter-hemisférios envolveram a aplicação de uma nova técnica de análise voxel-a-voxel chamada *Tract-based Spatial Statistics* (TBSS) (SMITH et al., 2006). Foram quantificadas medidas de anisotropia fracional (FA) e difusividade média (MD). Resultados para análise do grupo pré operatório demonstraram alterações de difusão mais generalizadas no hemisfério acometido, reforçando estudos prévios. Entretanto, a redução de FA e aumento de MD no lado comprometido foi menos extensa quando comparada à outros estudos (FOCKE et al 2008). Composto o grupo pós operatório, 12 pacientes foram submetidos à

lobectomia temporal, onde estudos histopatológicos confirmaram os achados. A comparação entre o hemisfério lesado (pós operatório) e contralateral, envolveu 2 tipos de métodos: voxel-a-voxel e análise por região de interesse (ROI). Alguns dos resultados mostram significativa redução de FA e aumento de MD no fórnix ipsilateral à lesão, e aumento de FA no fórnix contralateral dos pacientes cirurgicamente tratados. Após 6,3 meses 10 dos 12 pacientes submetidos à cirurgia ficaram livres das crises. Os pesquisadores encontraram diversas anormalidades da SB temporal e extratemporal tanto no grupo pré quanto no grupo pós operatório (NGUYEN et al, 2010).

Em estudos do *Cleveland Clinic Epilepsy Center*, resultados livres de crises tendiam a ser mais elevados nos pacientes que tiveram uma lesão identificável na RM convencional. Após a ressecção cirúrgica, 70% (62 de 88) dos pacientes com uma lesão focal identificada em RM ficaram livres das crises, e apenas 41% (13 de 32) dos pacientes sem lesão identificada em RM responderam de igual forma (FAUSER et al., 2004).

Isto enfatiza a importância da melhoria das técnicas de imagem para a detecção pré-operatória e delimitação da extensão total das DCF. Além disso, há evidências crescentes de que vários subtipos patológicos da DCF podem ter características de imagem distintas e diferentes resultados pós operatórios (FAUSER et al., 2004; WIDDESS-WALSH et al., 2005).

IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO (DTI)

Os estudos das seqüências de RM tem se aprofundado visando identificar componentes diversos do tecido cerebral, em condições normais e patológicas (ENGELHARDT e MOREIRA, 2008). Recentemente introduzida, a DTI tem a capacidade de descrever a integridade da SB, podendo detectar as anormalidades do tecido cerebral em um estágio mais precoce que o convencional exame de imagem ponderado em T1 ou T2. Embora o papel principal da DTI esteja focado na patologia da SB, ele pode ser aplicado também para avaliar anormalidades da substância cinzenta, como isquemia cortical (SOTAK, 2002) ou MDC (ERIKSSON ET AL., 2001). Até recentemente, as possibilidades para analisar as conexões dos feixes nervosos de SB em cérebros humanos era limitada, entretanto, a seqüência de difusão permitiu o desenvolvimento do tensor de difusão, aperfeiçoamento essencial para mapear anatomicamente

o trajeto dos feixes de SB (NEWTON E POTTS, 1978; YOUMANS, 1982; SCHENK E BULKES, 2002; ENGELHARDT e MOREIRA, 2008).

A seqüência de DTI trabalha com a mensuração das tendências do movimento aleatório das moléculas de água em um dado meio, geralmente limitado pelas membranas celulares no cérebro. Na SB cerebral, a difusão é direcional (anisotrópica) ao longo das fibras, porque as moléculas se movem mais facilmente paralelamente aos tratos e muitas vezes são impedidas ou restritas em seu movimento perpendicular aos tratos. (WIDDESS-WALSH et al., 2006; RITTNER e LOTUFO, 2010). Portanto, as DTI podem ser usadas para avaliar indiretamente a integridade do microambiente axonal através da avaliação da difusão de moléculas de água e sua direção em um espaço tridimensional (WIDJAJA ET AL., 2007).

O principal pressuposto que a tractografia sustenta é que a direção dominante do movimento da água no eixo principal do tensor de difusão alinha-se com a orientação predominante das fibras em um voxel da imagem (LE BIHAN et al., 2001). Dessa forma, técnicas de tractografia seguem a direção preferencial da água dada pelo tensor de difusão em cada voxel da imagem (pixel volumétrico) (BASSER, et al 1994). Portanto a tractografia da fibra ocorre no sentido de acompanhar o caminho percorrido pelos tratos neuronais, possibilitando a geração de um mapa anatômico in vivo, contendo mais informações do que imagens cromáticas (RITTNER e LOTUFO, 2010). Essa capacidade de rastrear os trajetos da SB de forma não-invasiva é a razão pela qual a tractografia tem gerado entusiasmo e grandes expectativas (MESULAM, 2005).

Nas DTI, cada voxel da imagem contém um tensor. O tensor de difusão é uma descrição matemática de magnitude e direção (anisotropia) do movimento de moléculas de água em um espaço tridimensional. Cada tensor é representado por um elipsóide (BASSER, 1995, RITTNER e LOTUFO, 2010). A difusividade é modelada como um elipsóide cuja orientação é caracterizada por 3 vetores próprios (autovetores) e cuja forma é caracterizada por 3 valores próprios (autovalores). Os autovetores representam os 3 eixos ortogonais de uma elipsóide. O maior autovetor indica a direção da difusividade máxima, que por sua vez, está associado com a orientação do feixe de fibras. Os autovalores representam o grau da difusividade nessas 3 direções. Esses autovalores determinam o tamanho e a forma da elipsóide, a qual corresponde o tensor de difusão. O maior desses autovalores está relacionado com a intensidade da difusividade da água ao longo das fibras axonais. Esse índice é também conhecido como difusividade axial.

Os demais autovalores representam a intensidade da difusão da água sobre os eixos mutuamente perpendiculares às fibras, e são denominados por difusividades radial e transversal. Essas características do tensor de difusão são utilizadas para calcular mapas de traço do tensor de difusão e mapas de orientação (ENGELHARDT e MOREIRA, 2008).

Modelos animais têm mostrado que os autovalores do tensor foram mais específicos marcadores de mielinização e morfologia axonal (ONO et al., 1995; KINOSHITA et al., 1999; SONG et al., 2002;). Alterações na difusividade axial refletem perda da integridade axonal e tem sido observada em casos de degeneração walleriana (THOMALLA et al., 2004). Em contrapartida, alterações na difusividade transversal ou radial remete à alterações da mielinização (SONG et al., 2002, 2003).

Portanto, o tensor de difusão dá duas importantes peças de informação em cada voxel da imagem latente: a magnitude da difusão anisotrópica e a orientação da difusão máxima. Algoritmos da tractografia usam essas informações para rastrear o trajeto da SB, inferindo a continuidade dos caminhos da fibra voxel-à-voxel (MORI e VAN ZIJL 2002; PIERPAOLI et al., 2000; POUPON et al., 2000). Ou seja, a direção da difusão máxima em um determinado voxel é seguido em um voxel adjacente. Se o ângulo entre as duas direções é menor que um ângulo pré determinado, em seguida os dois voxels são conectados e o processo é repetido em busca de vias/feixes de SB. No entanto, se o ângulo entre as direções de difusão máxima é maior que o limite escolhido, a busca de tratos é encerrada nesse momento. Limiares angulares podem ser usados desta forma para evitar vias inverossímeis, como as que se transformam em 90°. No entanto, nem todos os algoritmos usam esse limiar. Um segundo limiar, o “limiar de anisotropia”, garante que as fibras continuem em áreas do cérebro onde a direção da difusão máxima é bem definida. Porque a incerteza na direção da difusão máxima diminui com o aumento da anisotropia em um voxel, e a busca de tratos apenas procede se a anisotropia em cada voxel é superior a um valor limiar pré-especificado (JONES, 2003).

A partir da DTI foram derivadas duas medidas que trazem informações sobre a microestrutura tissular, conhecidas por difusividade média (MD) e a anisotropia fracional (FA). A difusividade média é uma medida de difusão numa direção não co-linear ou de difusão livre. Representa uma perda de anisotropia, que leva ao aumento da difusão livre da água e, em consequência, aumento da MD. FA refere-se a uma medida de difusão anisotrópica da água obtida a partir da magnitude do tensor de difusão, representando a orientação do eixo das

estruturas dos feixes de fibras ao longo do qual as moléculas de água se movem de modo preferencial. Um meio puramente isotrópico teria a FA igual a 0 e com FA crescente o valor tende a 1. Portanto, 0 representa difusão isotrópica e 1 representa difusão anisotrópica. Valores altos de FA indicam fatores como grau de mielinização e de densidade axonal. A perda da difusão anisotrópica poderia então ser relacionada à anormalidades dentro da microestrutura tissular, oferecendo informação sobre sua integridade estrutural. (BASSER, 2000; BASSER et al., 2002; MELHEM et al., 2002; WAKANA et al., 2004; LITTLE et al., 2007).

Eriksson e colaboradores usaram uma abordagem combinada de DTI e mapeamento paramétrico estatístico (SPM) para comparar a organização do tecido em 22 pacientes com MDC e 30 indivíduos saudáveis. Nesse estudo, as imagens foram normalizadas ao espaço MNI (*Montreal Neurological Institute*), usando transformações lineares para minimizar a perda das diferenças individuais. Uma comparação voxel-a-voxel por SPM foi então realizada entre cada paciente e grupo controle individualmente. Tal abordagem é estatisticamente rigorosa. No entanto, como os feixes de fibras da SB são únicos para cada indivíduo e existem variações entre os indivíduos devido à variabilidades anatômicas relacionadas à forma da cabeça, portanto, comparações voxel-a-voxel só são possíveis se os cérebros são normalizados para um espaço comum, como o espaço MNI. Logo, ao ajustar o cérebro à um espaço comum, distorções da SB podem ocorrer, reduzindo assim a sensibilidade da técnica (ERIKSSON et al., 2001; WIDJAJA et al., 2007).

Concha e colaboradores investigaram o fórnix e cíngulo dos pacientes com ELT e esclerose temporal mesial unilateral antes e um ano após a ressecção cirúrgica de estruturas do lobo temporal mesial. Os pacientes apresentaram anormalidades de difusão pré-operatória (ou seja, diminuição da FA e aumento da MD) que se tornaram mais evidentes após a cirurgia, sugestivos de degeneração walleriana das fibras da SB afetadas pela cirurgia. Até os índices de difusão das vias contralaterais, que não foram diretamente afetadas pela cirurgia, não se normalizaram em pacientes que estavam livres de crises, o que é indicativo de anormalidades irreversíveis da SB (CONCHA et al., 2007).

DTI tem sido usado para estudar pacientes com epilepsia com alguns objetivos : avaliar os efeitos fisiopatológicos da epilepsia crônica, ou de sua patologia subjacente sobre os tratos de SB, para avaliar as alterações estruturais que são causados por procedimentos cirúrgicos, e para prever os efeitos da cirurgia (YOGARAJAH e DUNCAN 2008).

IMAGEM POR TENSOR DE DIFUSÃO E DISPLASIA CORTICAL FOCAL

A DCF pode não ser detectada por técnicas de imagem convencionais e quando observamos uma lesão em RM, geralmente esta é apenas parte da patologia, uma vez que ela pode se estender “microscopicamente”. Portanto, a busca por técnicas alternativas que possam ajudar na investigação e detecção dessas alterações “invisíveis” é de extrema importância para melhor diagnóstico e planejamento cirúrgico de pacientes com epilepsias extratemporais.

A utilidade da DTI em diversas patologias, incluindo a DCF, está na detecção e delimitação completa de anormalidades estruturais, bem como na determinação tanto da conectividade funcional de uma determinada área do córtex, e as relações espaciais entre a lesão e tratos da SB importantes. Essas informações podem fornecer dados importantes para o planejamento da cirurgia de ressecção a fim de reduzir a morbidade funcional (WIDDESS-WALSH et al., 2006).

Em contraste com a imagem ponderada em T1, imagens ponderadas em difusão fornecem informações mais sutis sobre a composição do tecido da SB (BASSER, 1995). DTI é uma técnica de imagem não-invasiva que pode sondar a difusão das moléculas de água dentro do cérebro através da aplicação de gradientes em pelo menos seis direções não-colineares (PIERPAOLI et al., 1996). A DTI pode ser usada para medir a difusão característica da água in vivo. A difusividade (uma medida da amplitude do movimento) e anisotropia (uma medida da direção do movimento) podem ser calculadas. A orientação das fibras da SB podem ser determinadas usando RM por tensor de difusão. Isso é possível porque a água se difunde mais rápido paralelamente ao eixo longitudinal dos axônios (BASSER et al., 1994). Difusão reduzida ou limitada tem-se mostrado presente no local de início das crises focais (DIEHL et al., 1999). No entanto, as mudanças de difusão foram muitas vezes generalizadas, complexas, e dinâmicas (HUFNAGEL et al., 2003).

Em um estudo de 22 pacientes com DCF e epilepsia, todos tiveram alterações no DTI correspondentes à lesão na RM, apesar de apenas 4 terem apresentado evidências de lesões isoladas em RM. Em 15 destes pacientes foram encontradas áreas de desorganização estrutural, como mostrado por diminuição da FA ou aumento dos valores de difusividade fora da lesão visível na RM convencional (ERIKSSON et al., 2001). Widjaja e colaboradores estudaram crianças com MDC e encontraram que, na maioria dos pacientes com DCF que tinham epilepsia,

os tratos de SB que se projetavam para ou a partir do córtex malformado não podiam ser rastreados. Isto indica uma perda da organização direcional da SB subcortical devido a crises freqüentes ou DCF (WIDJAJA et al., 2007).

Embora a experiência clínica com DTI na avaliação pré-operatória da epilepsia seja ainda limitada, dois casos foram publicados quanto ao auxílio cirúrgico através da detecção de anormalidades no DTI (OKUMURA et al., 2004; RUGG-GUNN et al., 2002).

O método de RM utilizado para fornecer dados para o processo tractografia pode ser facilmente obtido no sistema padrão de ressonância magnética, com tempos de aquisição que normalmente variam de 3 a 20 minutos, dependendo da qualidade dos dados da imagem necessária (CICCARELLI et al., 2008).

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar a aplicabilidade do exame de DTI na detecção de alterações da SB em pacientes com epilepsia extratemporal, secundária a provável DCF. Acreditamos, dessa forma, auxiliar na compreensão desta recentemente introduzida seqüência de imagem, delimitando a extensão total dos danos, causados pela epilepsia refratária à medicação, de forma a contribuir e complementar futuramente na rotina de identificação de candidatos à cirurgia de epilepsia.

Objetivos específicos:

- Analisar as mudanças na microestrutura tissular através da quantificação da difusão e orientação das moléculas de água nos tecidos
- Utilizar a média de FA para comparar a integridade da SB entre pacientes e controles.

SUJEITOS, MATERIAIS E MÉTODOS

IDENTIFICAÇÃO DO GRUPO ESTUDADO

O presente estudo envolve o total de 53 indivíduos sendo 22 pacientes e 31 indivíduos saudáveis. Os pacientes foram avaliados no Ambulatório de Epilepsia da Universidade Estadual de Campinas –UNICAMP. Essa seleção foi realizada entre maio 2009 e abril de 2010. Os critérios de inclusão e exclusão foram:

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Hipótese diagnóstica de DCF.
- Diagnóstico clínico e eletroencefalográfico de epilepsia extratemporal.
- RM com evidências de DCF (Figura1).
- Epilepsia extratemporal refratária à medicação.
- Aceitação para participar do estudo.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Epilepsia proveniente de outras patologias.
- Neurocirurgia prévia.
- Doença neurológica progressiva.
- Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor.
- Impossibilidade de realizar o exame de RM/ DTI por intercorrência de qualquer natureza.
- Contra-indicações ao exame de RM como próteses metálicas, marca-passo cardíaco, entre outros.
- Não consentimento para participar da pesquisa.

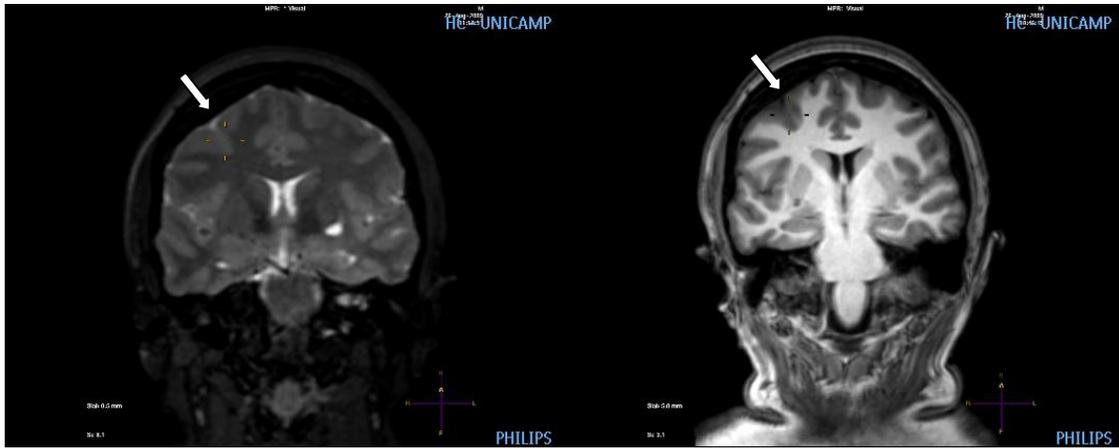


Fig. 1a – Imagem coronal ponderada em T2

Fig. 1b Imagem coronal ponderada em T1

Figura 1 – RM em paciente com provável DCF à direita, evidenciando área de espessamento cortical e borramento da transição córtico-subcortical com possíveis anormalidades envolvendo os respectivos giros e sulcos.

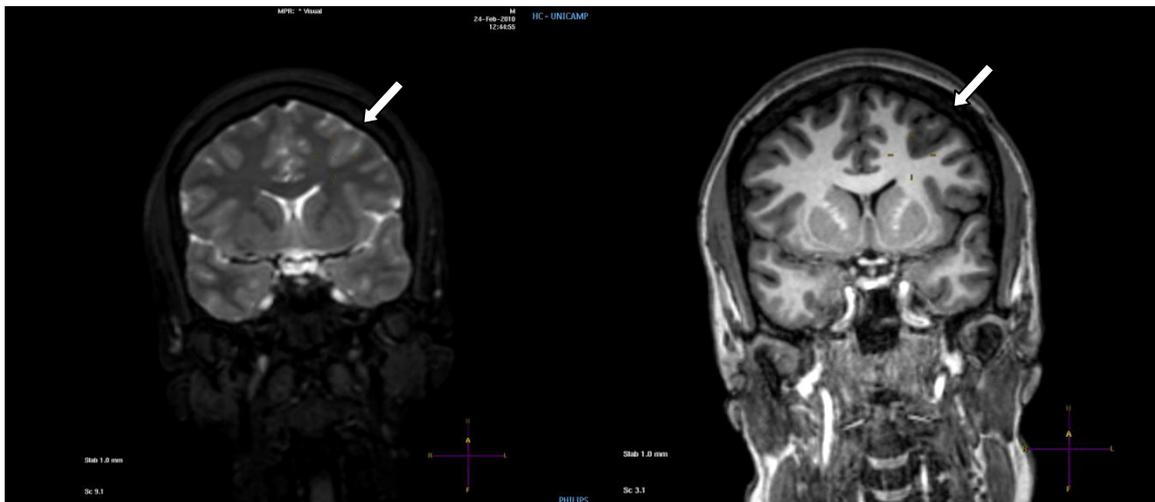


Fig. 2a Imagem coronal ponderada em T2

Fig. 2b Imagem coronal ponderada em T1

Figura 2 - RM em pacientes com provável DCF à esquerda, evidenciando área caracterizada por espessamento cortical, borramento da transição córtico-subcortical, alterações do tamanho e forma e possíveis anormalidades de giros e sulcos.

INVESTIGAÇÃO DIAGNÓSTICA

Os pacientes selecionados realizaram os seguintes exames para investigação e auxílio diagnóstico das epilepsias extratemporais refratárias:

- Avaliação neurológica detalhada.
- EEGs interictais.
- Vídeo – EEG (telemetria) para aqueles pacientes onde os achados de EEGs eram bilaterais ou com pouca atividade epileptiforme.
- Exame de ressonância magnética - Todos os pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo de RM para detecção de anormalidades anatômicas sugestivas de DCF, auxiliando o diagnóstico clínico.
- Nos sujeitos controles, foram realizadas apenas imagens volumétricas e de DTI
- Sequência de DTI- Ambos os grupos foram submetidos à sequência de imagem por tensor de difusão.

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

Os pacientes foram instruídos quanto aos objetivos do estudo, os procedimentos aos quais seriam submetidos e os riscos de desconforto e/ou possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Foram orientados também quanto a participação de forma voluntária, deixando claro que poderiam se recusar a participar ou mesmo retirar o consentimento prévio, interrompendo sua participação no estudo a qualquer momento sem que houvesse prejuízo em relação aos cuidados médicos que recebem atualmente ou que poderiam vir a receber no Hospital de Clínicas da UNICAMP (HC-UNICAMP).

Os pacientes que concordaram participar do estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, específico para este estudo. Todos os pacientes foram informados quanto a possibilidade de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que ocorresse quaisquer prejuízo, constrangimento, ou qualquer espécie de comprometimento em seu tratamento.

A realização da seqüência de DTI através do exame de Ressonância Magnética 3 Tesla (RM 3T) é segura e não apresenta complicações ou efeitos colaterais. As contra-indicações para realização do exame de RM 3T foram devidamente esclarecidas, sendo elas: marca-passo cardíaco, cliques metálicos intra-cranianos ou qualquer outro objeto metálico devido à possibilidade de descolamento de partes ferro-magnéticas em um campo magnético potente como o de um sistema de RM.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição.

PROTOCOLO DE IMAGEM

As DTI analisadas no presente trabalho foram obtidas através do equipamento Philips, seguindo protocolos para aquisição e processamentos específicos, que requerem seqüências de imagem 3D duplo *spin-echo echo-planar* (SE-EPI) com cobertura de todo encéfalo. Os gradientes foram aplicados em seis direções de acordo com o esquema seguinte (G_x , G_y , G_z): (1, 1, 0), (1, 0, 1), (0, 1, 1), (-1, 0, 1), (1, -1, 0), (0, 1, -1), (0, 0, 0), onde 1, -1, e 0 indicam a presença de positivo, negativo, e gradiente zero, respectivamente. Aqui, G_x , G_y , G_z se mantêm para o gradiente aplicado na leitura, *phase-encoding*, e direção da seleção de cortes, respectivamente.

As DTI foram adquiridas no aparelho de RM 3T Achieva-Intera PHILIPS®, release 2.6.1.0. de acordo com os seguintes parâmetros: Imagens de difusão (DTI) axial com 32 direções: 2 mm espessura; Tempo de repetição (TR), 8500; tempo de eco (TE), 60; fator-b, 1000; matriz, 128 x 127; e “field of view” (FOV), 232X232. Além das imagens DTI o protocolo de RM incluiu:

- (1) *imagens coronais*, perpendicular ao eixo longo do hipocampo, definido a partir da imagem sagital: (a) imagem ponderada em T_2 multi echo 3mm de espessura; TR, 3300; TE, 30/60/90/120/150; matrix, 200X176; FOV, 180X180; (b) Imagem do tipo “inversion recovery” ponderadas em T_1 . 3mm de espessura; TR 3550; TE, 15; tempo de inversão, 400; fator TSE, 7; matriz, 240X229; e FOV 180X180;
- (2) *imagens axiais* paralelas ao eixo longo do hipocampo: FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) com supressão de gordura; 4 mm de espessura; TR, 12000; TE, 140; matriz, 224x160; e FOV, 220X186;

(3) *Imagem volumétrica ponderada em T1*: imagem ponderada em T_1 e gradiente eco com voxels isotrópicos de 1mm, adquiridos no plano sagital (1mm de espessura; flip angle, 8°; TR, 7.1; TE, 3,2; matriz, 240x240; e FOV, 240x240;

(4) *Imagem volumétrica ponderada em T2*: imagem ponderada em T_2 com voxels isotrópicos de 1,5mm, adquiridos no plano sagital (TR, 1800; TE, 342; matriz, 140X139; e FOV, 210x210;

TRATO BASEADO EM ESTATÍSTICA ESPACIAL (TBSS)

TBSS é uma técnica recentemente introduzida que tem como objetivo melhorar a sensibilidade, objetividade e facilidade de interpretação dos dados através de uma análise do tipo “voxel-wise” em estudos de DTI. (SMITH et al 2006)

Problemas quanto ao alinhamento das estruturas presentes, registro dos dados de cada sujeito a um espaço comum em termos de resolução de variabilidade topológica e suavização espacial são encontrados em outras técnicas de análise do tipo “voxel-a-voxel”, como por exemplo a técnica de morfometria baseada em voxel (VBM).

Smith e colaboradores, tentaram reunir os pontos fortes de cada abordagem estudando formas para melhorar questões como alinhamento e suavização espacial ao investigar automaticamente o cérebro todo antes de computar estatísticas “voxel-a-voxel”, e sem que fossem necessárias pré-especificação de regiões ou tratos de interesse. Isto é possível quando em um determinado grupo de sujeitos, estima-se a “média de FA principal”, para formar o esqueleto tractográfico. O esqueleto de FA representa o centro de todos os feixes de fibras comuns aos sujeitos envolvidos no estudo.

Os dados de FA de cada indivíduo, são projetados para um espaço comum, gerando um esqueleto dado pela média de FA principal, de maneira que cada voxel do esqueleto assuma o valor de FA do centro local da região relevante mais próxima.

Yogarajah e colaboradores, investigaram 46 pacientes com ELT à esquerda e ELT à direita através da técnica voxel-à-voxel pelo método TBSS com um intervalo médio de 4,5 meses após a cirurgia e observaram diminuição generalizada na FA em redes de SB ligadas à área de ressecção. Diminuições menos significativas na FA foram também observadas no fórnix contralateral (COCHA et al., 2007, NGUYEN et al., 2011), corroborando com relatos prévios.

Reduções de FA foram identificadas em comissura anterior e porção temporal do fascículo longitudinal inferior. No pós-operatório dos pacientes com ressecção do lobo temporal anterior esquerdo os pesquisadores observaram aumento de FA na cápsula externa e cápsula interna ipsilateralmente (YORAJAH et al., 2010).

ABORDAGEM TBSS:

- 1 - Identificamos um registro comum e alinhamos as imagens de FA de todos sujeitos.
- 2 - Geramos uma média de todas imagens de FA.
- 3 - Projetamos os dados de FA de cada sujeito para criar um “esqueleto” da média principal de FA.
- 4 - Realizamos estatísticas “voxel-a-voxel” dos sujeitos através dos dados FA do esqueleto.

ANÁLISE DOS DADOS

Todos os dados das imagem foram transferidos para estações de trabalho Linux para processamento. As imagens estruturais foram inspecionadas visualmente por neurologistas com objetivo de identificar qualquer anormalidade estrutural.

O pré-processamento e análise dos dados de difusão foram realizados, utilizando ferramentas do software *FSL 4.1* (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>).

Inicialmente, as imagens DICOM foram convertidas em arquivos Nifti através do programa *MRICRO* (<http://www.cabiatl.com/mricro/mricron/>). Todas as imagens foram corrigidas quanto a presença de irregularidades e /ou artefatos. As imagens b0 foram alinhados a uma imagem b0 de referência e as transformações lineares resultantes das matrizes foram então aplicadas para imagens ponderadas em difusão seguindo cada imagem b0 inicial. Após correção através da ferramenta *eddycurrents*, três repetições foram calculadas para melhorar a relação sinal- ruído. Uma máscara binária possibilitou a diferenciação entre o cérebro e a calota craniana, sendo calculada para a extração do cérebro e aplicada a todas as imagens através da ferramenta *Brain Extraction* (BET). Em seguida a anisotropia fracional (FA), difusividade média (MD), bem como demais valores próprios do tensor de difusão foram gerados usando o algoritmo *DTIfit* (Smith et al., 2006).

Para a análise “voxel-a-voxel” da FA, foi aplicada a ferramenta TBSS, também incluída no programa FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/index.html>) . TBSS é restrito aos tratos de SB, portanto, possíveis mudanças que possam existir na substância cinzenta, associada à epilepsia, não são detectadas.

Primeiramente os mapas de FA foram escalados para um intervalo de intensidade aproximada entre 0 e 1 para as etapas posteriores do processamento. Em seguida, todos os mapas de FA foram alinhados para o espaço padrão FMRIB58 $1 \times 1 \times 1$ mm usando um template de FA com registro não-linear (RUECKERT et al., 1999). Através da média dos mapas individuais de FA, uma imagem média de FA é gerada. Um esqueleto representando os tratos mais importantes é então derivado de mapas de FA e visualmente inspecionado, para determinar um limite adequado (um limiar de 0,2 foi utilizado). O limiar final do esqueleto de FA para indivíduo (Contida em uma imagem 4D-Nifti) é calculado e utilizado para a realização da estatística baseada em voxel. A análise dos grupos foi realizada utilizando FSL randomise com 500 permutações. Todos os parâmetros utilizados foram sugeridos pelos autores (SMITH et al 2006).

As análises apresentadas nesse estudo, foram realizadas através de comparações entre grupos, usando 2 amostras, utilizando t-teste entre os respectivos; grupo controle e DCF à direita, grupo controle e DCF à esquerda, grupo controle e DCF em ambos os lados, grupo controle e pacientes com DCF à esquerda juntamente com demais pacientes (com DCF à direita), cujas imagens foram invertidas para esquerda. Os mapas estatísticos resultantes foram corrigidos para múltiplas comparações com um valor de $p < 0,05$, sobreposto à imagem média de FA e ao esqueleto do grupo. O atlas de substância branca - MNI (*Montreal Neurological Institute*) e o atlas de tractografia da substância branca - JHU (*Johns Hopkins University*), foram usados para observar as diferenças de FA detectadas por TBSS nas diferentes estruturas anatômicas no espaço padrão (HUA et al 2008 ; WAKANA ET al., 2004).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram consideradas as variáveis populacionais e as características clínicas dos pacientes selecionados, tais como: gênero, idade atual, idade de início das crises e frequência mensal de crises (Tabela 1). O teste-T foi usado para analisar as diferenças das variáveis contínuas e o teste de Qui-quadrado para analisar a distribuição da amostra.

O método estatístico empregado para comparação “voxel-a-voxel” foi baseada em uma abordagem não-paramétrica. A comparação entre o grupo de pacientes e grupo controle foi realizada, usando *two-sample teste-t*, com nível de significância de $p < 0,05$. O teste Qui-Quadrado foi utilizado para analisar a distribuição de frequências e também para detectar se havia relação existente entre sexo e lado da lesão.

ANÁLISE DOS GRUPOS:

- 1 - Análise do grupo de pacientes com imagem sugestiva de DCF à direita (Tabela 2).
- 2 - Análise do grupo de pacientes com imagem sugestiva de DCF à esquerda (Tabela 3).
- 3 - Análise do grupo de pacientes com imagem sugestiva de DCF à direita e esquerda (Tabela 4).
- 4 - Análise do grupo de pacientes com imagem de DCF sugestiva à direita e esquerda / invertidos à E (Tabela 5).

RESULTADOS

Foram analisados 22 pacientes (11 mulheres, $30,4 \pm 10,0$ anos, média \pm DP) selecionados no Ambulatório de Epilepsia do HC UNICAMP de maio de 2009 a abril de 2010 e 31 indivíduos saudáveis (12 mulheres, $33,1 \pm 9,6$ anos, média \pm DP).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos quanto à distribuição de gênero ($p=0,41$) e faixa etária ($p=0,33$).

A idade média de início das crises foi de ($8,6 \pm 6,32$, média \pm DP), e a frequência média mensal de crises envolvendo o grupo de pacientes estudado foi de (12 ± 18 média \pm DP).

Não foram encontradas relações significativas entre gênero e lado da lesão para essa amostra observada ($p=0,50$).

Tabela 1 – RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES:

Tabela 1. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES COM EPILEPSIA PARCIAL SECUNDÁRIA A DISPLASIA CORTICAL FOCAL

Paciente	Idade	Gênero	Idade 1ª Crise	Frequência de Crises/Mês	Ant. Familiares	Descrição das Crises	Medicação Antiepileptica	RM	EEG	Lateralização EEG
1	27	F	13	6	Sim	CPS-CPC-CTCG	TPM, LMT, CBZ	Frontal D	ATV. Generalizada E>D	Esquerda
2	28	F	9	4	Não	CPS-CPC	CBZ, TPM, CLB	Frontal E	ATV. Epileptiforme Frontal E	Esquerda
3	17	F	2	4	Sim	CPS-CPC	CBZ, VPA, TPM, CLB	Frontal E	ATV. Epileptiforme Temporal E	Esquerda
4	28	F	10	8	Não	CPS-CPC	CBZ, CLB	Frontoparietal D	ATV. Bissincronia E>D	Esquerda
5	27	M	2	30	Não	CPS-CPC-CTCG	DPK, LMT	Frontal D	ATV. Bissincronia	Bilateral
6	26	F	6	4	Não	CPS-CPC	TPM, CBZ, CLB	Frontal D	ATV. Epileptiforme Frontal Bilat.	Bilateral
7	18	F	8	6	Não	CPS-CPC	LMT, TPM, CLB	Frontal D	ATV. Epileptiforme Frontal D	Direita
8	17	M	0.6	60	Sim	CPC-CTCG	TPM, DPK, CLB	Frontal D	ATV. Epileptiforme Frontal D	Direita
9	39	M	25	0	Não	CPC-CTCG	CBZ	Frontal E	ATV. Epileptiforme Frontal E	Esquerda
10	32	F	7	4	Não	CPS-CPC-CTCG	CBZ, TPM, CLB	Frontal E	ATV. Epileptiforme Frontal E	Esquerda
11	36	F	2	0	Não	CPC-CTCG	LMT, CLZ	Frontal D	ATV. Epileptiforme Frontal D	Direita
12	49	F	13	0	Não	CPC-CTCG	OXC	Frontal E	ATV. Epileptiforme Frontal Bilat.	Bilateral
13	33	M	4	4	Sim	CPC-CTCG	LMT, VPA, CLZ	Frontal D	ATV. Epileptiforme D	Direita
14	29	M	5	0	Não	CPS-CPC-CTCG	CBZ	Frontal D	ATV. Generalizada D>E	Direita
15	26	M	17	2	Não	CPS-CPC	CBZ, CTG, CLB,	Frontotemporal D	ATV. Epileptiforme BI-Temporal	Bilateral
16	23	F	9	12	Sim	CPS-CPC-CTCG	LMT, CLB	Frontal E	ATV. Epileptiforme Frontal E	Esquerda
17	59	F	18	20	Não	CPS-CPC	CBZ	Frontal E	ATV. Epileptiforme Frontal E	Esquerda
18	30	M	13	0	Sim	CPC-CTCG	CBZ, LMT, CLB	Frontal E	ATV. Generalizada E>D	Esquerda
19	18	M	0.8	30	Sim	CPS-CPC	FNB, DPK	Frontal D	ATV. Epileptiforme Frontal Bilat.	Bilateral
20	34	M	7	3	Sim	CPC-CTCG	CBZ, TPM	Frontal E	ATV. Epileptiforme Frontal E	Esquerda
21	37	M	6	16	Não	CPS-CPC	CBZ, VPA	Frontotemporal D	ATV. Epileptiforme Frontal D	Direita
22	36	M	9	60	Sim	CPS-CPC-CTCG	CBZ, CLB, TPM	Frontal E	ATV. Epileptiforme Frontal E	Esquerda

RM, Ressonância magnética; EEG, eletroencefalografia; TPM, Topiramato; LMT, Lamitor; CBZ, Carbamazepina; CLZ, Clonazepan; DPK, Depakote; CLB, Clobazan; OXC, Oxacarbazepina; VPA, Ácido valproico; FNB, Fenobarbital. CPS = Crise parcial Simples, CPC = Crise parcial complexa, CTCG = Crise tônico-clônico generalizada, ATV. = Atividade, Bilat. = Bilateral.

Tabela 2 - ANÁLISE DO GRUPO DE PACIENTES COM DCF SUGESTIVA À DIREITA

<i>DIMINUIÇÃO DA ANISOTROPIA FRACIONAL - DCF À DIREITA</i>					
	JHU		MNI	XYZ	P
3%	Fórceps menor D	8%	Lobo frontal	83,145, 91	0,032
3%	Fórceps menor E	6%	Lobo frontal	93, 143, 91	0,042
5%	Fórceps menor	1%	Lobo frontal	99, 148, 91	0,048
8%	Giro do cíngulo	1%	Lobo frontal	99, 148, 91	0,048

A Tabela 2 mostra os resultados da análise do grupo de indivíduos com DCF sugestiva à direita comparado ao grupo de indivíduos saudáveis (grupo controle). Áreas com redução da FA nos pacientes com lesão sugestiva à direita em relação ao grupo controle foram observadas (**Figura 3**).

Em lobo Frontal, áreas como: fórceps menor à direita ($p=0,032$), fórceps menor à esquerda ($p=0,042$), e giro do cíngulo à esquerda ($p=0,048$), foram identificadas.

As porcentagens sinalizam a probabilidade de acerto quanto à localização das estruturas com redução de FA. JHU (*Johns Hopkins University*) - Atlas de tractografia da substância branca. MNI (*Montreal Neurological Institute*) - Atlas de substância branca.

Figura 3:

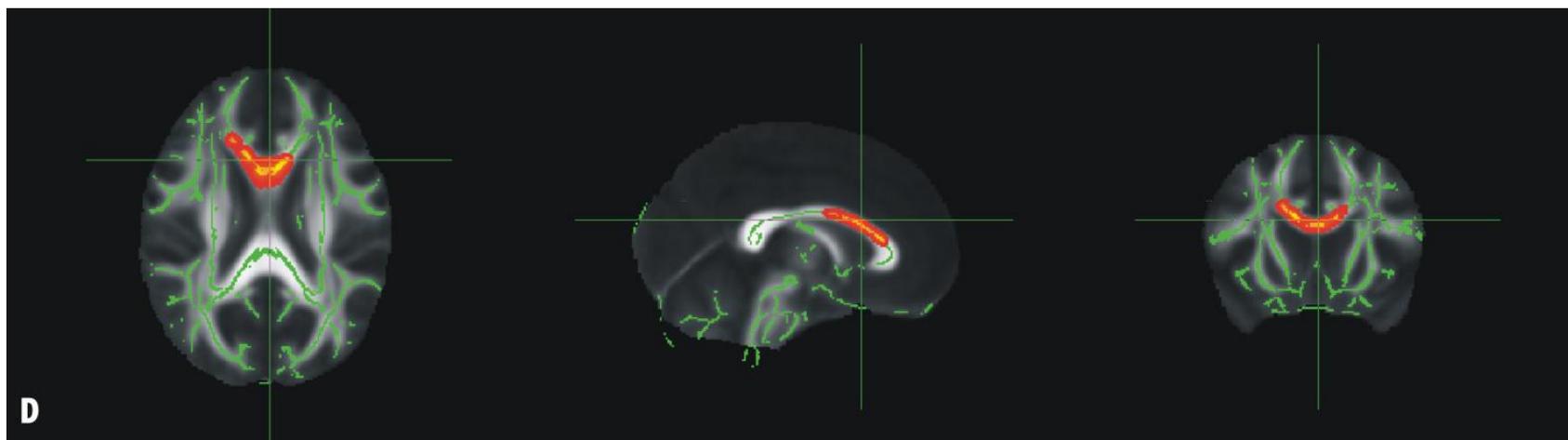


Figura 3. Mapa de Anisotropia Fracional (FA) encontrado após a comparação entre as médias do grupo controle e grupo com DCF sugestiva à direita. As áreas em vermelho-amarelo representam regiões do cérebro onde houve significativa redução de FA nos pacientes com epilepsia parcial em relação aos indivíduos saudáveis (grupo controle).

Tabela 3 - ANÁLISE DO GRUPO DE PACIENTES COM DCF SUGESTIVA À ESQUERDA

<i>DIMINUIÇÃO DA ANISOTROPIA FRACIONAL - DCF À ESQUERDA</i>					
JHU		MNI		XYZ	P
3%	Fóceps menor	3%	Lobo frontal	91, 143, 91	0.014
16%	Radiação talâmica anterior	5%	Lobo frontal	69, 169, 91	0.022
3%	Fascículo fronto-occipital D	5%	Lobo frontal	69, 169, 91	0.022
8%	Radiação talâmica anterior D	1%	Lobo frontal	57, 158, 91	0.022
45%	Radiação talâmica anterior D	20%	Caudado	68, 138, 91	0.036
3%	Trato córtico-espinhal D	-	Não especificado	65, 122, 91	0.022
3%	Trato córtico-espinhal E	-	Não especificado	65, 122, 91	0.022
3%	Fascículo fronto-occipital inferior D	-	Não especificado	63, 97, 91	0.022
16%	Giro do cíngulo E	1%	Lobo frontal	106, 160, 91	0.014
3%	Fascículo uncinado E	1%	Lobo frontal	111, 168, 91	0.036
3%	Fascículo fronto-occipital inferior E	1%	Lobo frontal	111, 168, 91	0.036
45%	Radiação talâmica anterior E	13%	Caudado	111,136, 91	0.014
18%	Fascículo longitudinal superior E (parte temporal)	1%	Lobo parietal	130, 80, 91	0.014
3%	Fascículo longitudinal superior E	2%	Lobo occipital	119, 65, 91	0.034
11%	Fascículo fronto-occipital inferior E	1%	Lobo occipital	120, 65, 91	0.034
5%	Fascículo longitudinal inferior E	1%	Lobo occipital	120, 65, 91	0.034
5%	Fórcaps maior E	2%	Lobo occipital	119, 65, 91	0.034
8%	Fascículo fronto-occipital inferior E	2%	Lobo occipital	119, 65, 91	0.034
18%	Fascículo longitudinal superior E	1%	Lobo parietal	130, 80, 91	0.034

A Tabela 3 mostra os resultados da análise do grupo de pacientes com DCF sugestiva à esquerda e grupo controle. Áreas com redução da FA foram observadas nos pacientes com lesão sugestiva à esquerda quando comparados ao grupo controle (**Figura 4**).

Em lobo Frontal, identificamos estruturas como: como radiação talâmica anterior e fórcaps menor direito (p=0,022), trato córtico-espinhal direito e esquerdo (p=0,022), fascículo fronto-occipital inferior direito (p=0,022), giro do cíngulo, fórcaps menor à esquerda (p=0,014), radiação talâmica anterior, fascículo uncinado e fascículo fronto-occipital inferior esquerdo (p=0,036).

Em lobo Occipital, a redução da FA ocorreu no fascículo fronto-occipital inferior, fascículo longitudinal superior e inferior e fórceps maior à esquerda ($p=0,034$) foram identificadas. Em lobo Parietal, identificamos redução de FA no fascículo longitudinal superior esquerdo ($p=0,034$) que também se apresentou em parte do lobo Temporal. Foram observadas diminuição de FA também em radiação talâmica anterior à esquerda, em região de núcleo caudado com ($p=0,014$).

Figura.4

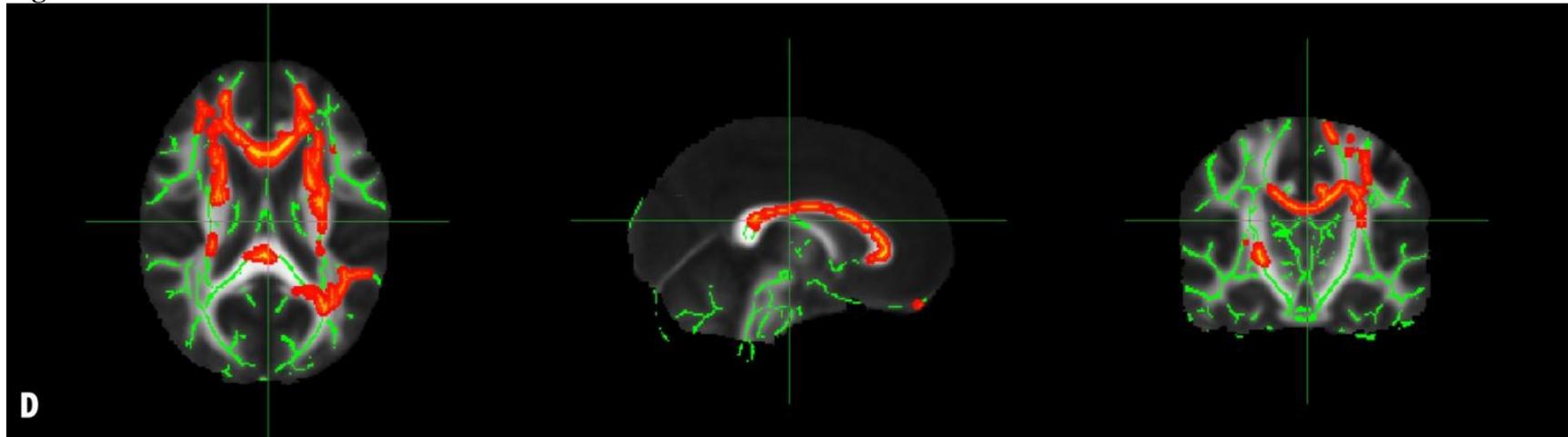


Figura 4. Mapa de FA encontrado após a comparação entre as médias do grupo controle e grupo com DCF sugestiva à Esquerda. As áreas em vermelho-amarelo representam regiões do cérebro onde houve significativa redução de FA nos pacientes com epilepsia parcial em relação aos indivíduos saudáveis (grupo controle).

Tabela 4 - ANÁLISE DO GRUPO DE PACIENTES COM DCF SUGESTIVA À DIREITA E À ESQUERDA

<i>DIMINUIÇÃO DA ANISOTROPIA FRACTIONAL - ANÁLISE DO GRUPO (DCF DIRETA E ESQUERDA)</i>					
JHU		MNI		XYZ	P
5%	Fórceps menor	4%	Lobo frontal	97, 145, 91	0.014
45%	Radiação talâmica anterior D	20%	Caudado	68, 138, 91	0.034
3%	Trato córtico-espinhal D	-	Não especificado	65, 120, 91	0.044
3%	Giro do cíngulo E	1%	Lobo frontal	96, 147, 91	0.014
47%	Radiação talâmica anterior E	11%	Caudado	111, 138, 91	0.042
16%	Fascículo longitudinal superior E	-	Não especificado	119, 123, 91	0.042
3%	Fascículo uncinado E	-	Não especificado	116, 139, 91	0.042
3%	Fascículo fronto-occipital inferior E	-	Não especificado	115, 138, 91	0.042
3%	Fascículo longitudinal superior E (parte temporal)	-	Não especificado	118, 128, 91	0.044

A Tabela 4 mostra os resultados da análise do grupo de pacientes com lesão sugestiva à direita (n=11) juntamente com os pacientes com lesão sugestiva à esquerda (n=10). Acrescentamos um caso clínico a esta análise, compondo assim um grupo de 22 pacientes. Foram encontradas áreas com diminuição da FA em região frontal, fórceps menor e giro do cíngulo à esquerda (p=0,014) (**Figura 5**).

Em núcleo caudado, radiação talâmica anterior à direita (p=0,034) e à esquerda (p=0,042), bem como em estruturas como fascículo longitudinal superior à esquerda (p=0,044), fascículo uncinado à esquerda (p=0,042) e fascículo fronto-occipital inferior à esquerda (p=0,042) foram identificadas.

Figura.5

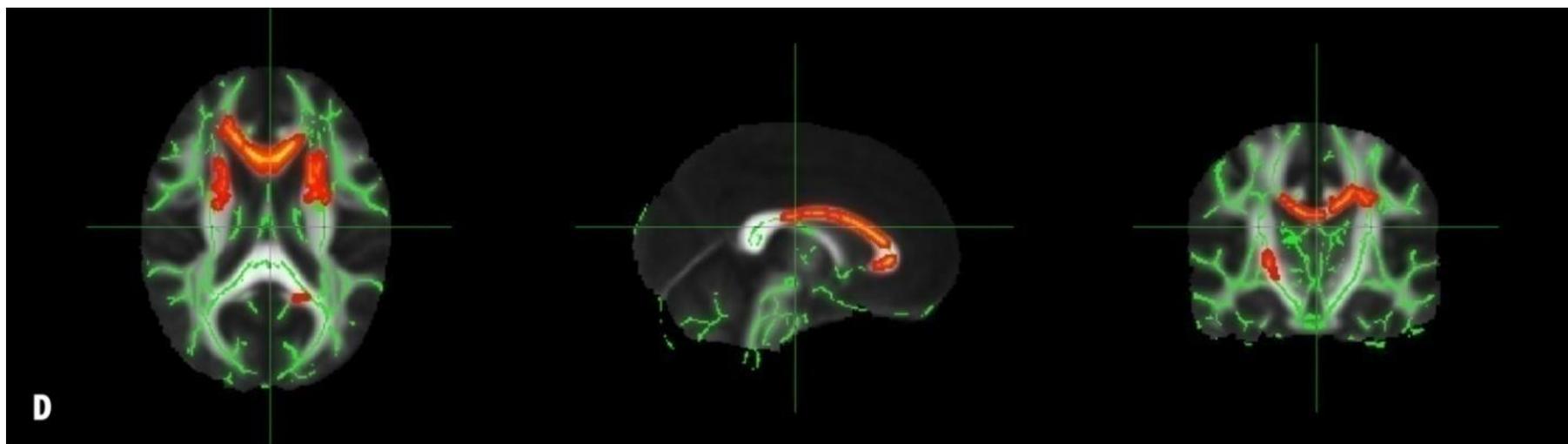


Figura 5. Mapa de FA encontrado após a comparação entre as médias do grupo controle e ambos os grupos com DCF sugestiva à direita e à esquerda. As áreas em vermelho-amarelo representam regiões do cérebro onde houve significativa redução de FA nos pacientes com epilepsia parcial em relação aos indivíduos saudáveis (grupo controle)

Tabela 5 - ANÁLISE DO GRUPO DE PACIENTES COM DCF SUGESTIVA À ESQUERDA E DCF SUGESTIVA À DIREITA (SENDO AS IMAGENS COM LESÃO À DIREITA INVERTIDAS PARA ESQUERDA).

<i>DIMINUIÇÃO DA ANISOTROPIA FRACIONAL - GRUPO COMBINADO (FLIPADOS À ESQUERDA)</i>					
	JHU		MNI	XYZ	P
3%	Fascículo fronto-occipital inferior D	17%	Lobo frontal	60, 165, 91	0.038
3%	Fascículo longitudinal superior D	9%	Lobo frontal	59, 164, 91	0.044
3%	Radiação talâmica anterior D	18%	Lobo frontal	62, 165, 91	0.068
3%	Trato córtico-espinhal E	1%	Caudado	67, 122, 91	0.042
8%	Radiação talâmica anterior D	13%	Caudado	69, 122, 91	0.042
3%	Trato córtico-espinhal D	-	Não especificado	64, 119, 91	0.046
3%	Fórceps menor	8%	Lobo frontal	95, 144, 91	0.014
8%	Giro do cíngulo à E	-	Não especificado	100, 148, 91	0.014
3%	Fascículo uncinado E	1%	Lobo frontal	112, 167, 91	0.026
3%	Fascículo fronto-occipital inferior E	3%	Lobo frontal	107, 172, 91	0.026
37%	Radiação talâmica anterior à E	5%	Caudado	111, 141, 91	0.022
5%	Left superior longitudinal fasciculus	17%	Lobo frontal	137, 127, 91	0.038
5%	Fascículo longitudinal superior E (parte temporal)	17%	Lobo frontal	137, 127, 91	0.038
11%	Fórceps maior	2%	Lobo parietal	114, 71, 91	0.086
3%	Giro do cíngulo E (hipocampo)	1%	Lobo parietal	115, 70, 91	0.048
11%	Fascículo longitudinal inferior E	53%	Lobo occipital	120, 68, 91	0.022
5%	Fórceps maior	29%	Lobo occipital	115, 54, 91	0.038
3%	Fascículo fronto-occipital inferior E	1%	Lobo parietal	115, 54, 91	0.038
5%	Fascículo fronto-occipital inferior E	53%	Lobo occipital	124, 46, 91	0.032
16%	Fascículo longitudinal superior E	2%	Lobo parietal	129, 84, 91	0.018
13%	Fascículo longitudinal superior E (parte temporal)	2%	Lobo parietal	129, 84, 91	0.018
3%	Fascículo longitudinal superior E	6%	Lobo temporal	135, 83, 91	0.022
3%	Fascículo longitudinal inferior E	54%	Lobo occipital	125, 49, 91	0.032

Neste grupo foram analisados os pacientes com lesão sugestiva à esquerda (n=10), juntamente aos demais pacientes que apresentavam lesão sugestiva à direita (n=11). As imagens do grupo de pacientes com lesão sugestiva à direita foram invertidas (à esquerda) com objetivo de compor um grupo com lesões do mesmo lado (esquerdo), aumentando a amostra. Áreas com redução da FA também foram detectadas neste grupo analisado (**Figura 6**).

Em região frontal, foram observadas algumas áreas como; fascículo longitudinal superior, fascículo fronto-occipital inferior ($p=0,038$) e radiação talâmica anterior à direita ($p=0,068$). Em núcleo caudado, foram encontradas estruturas como trato córtico-espinhal esquerdo ($p=0,042$), radiação talâmica anterior direita ($p=0,042$), e esquerda ($p=0,022$) com redução da FA. Em lobo Parietal; giro do cíngulo e fórceps maior à esquerda ($p=0,048$). Em lobo Parietal e Temporal; fascículo longitudinal superior a esquerda ($p=0,022$), e fascículo longitudinal superior a esquerda (parte temporal) ($p=0,018$). Em lobo Occipital foram identificadas estruturas tais como; fascículo longitudinal inferior à esquerda ($p=0,036$), fascículo fronto-occipital inferior e fascículo longitudinal inferior à esquerda ($p=0,032$).

Figura 6.

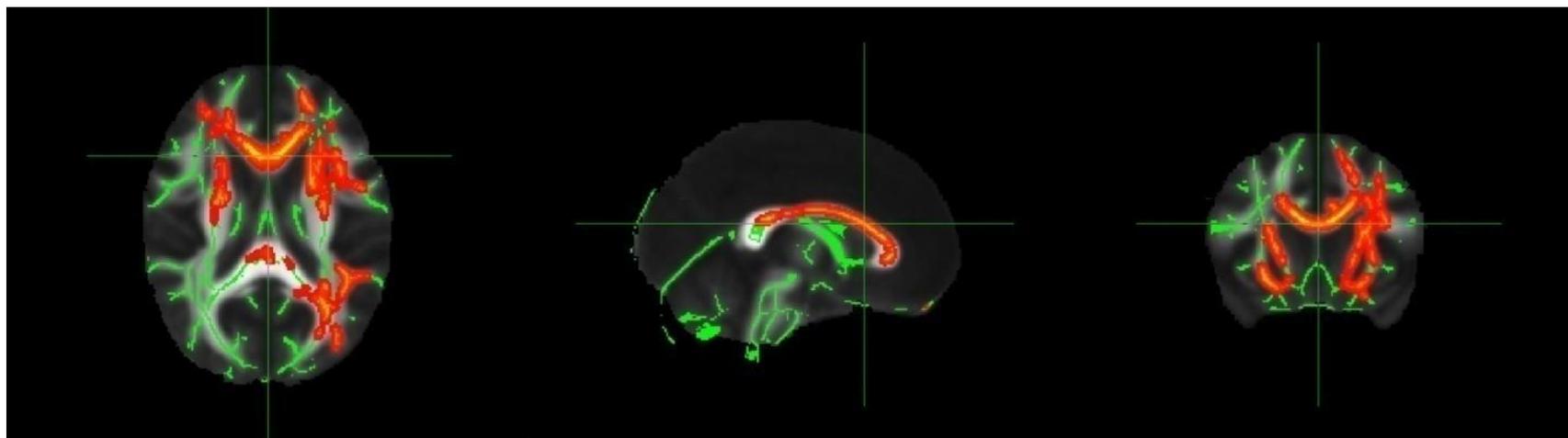


Figura 6. Mapa de FA encontrado após a comparação entre as médias do grupo controle e ambos os grupos de pacientes, sendo o grupo com DCF sugestiva à direita invertido para esquerda. As áreas em vermelho-amarelo representam regiões do cérebro onde houve significativa redução de FA nos pacientes com epilepsia parcial em relação aos indivíduos saudáveis (grupo controle)

DISCUSSÃO

As displasias corticais podem não ser encontradas ou completamente detectadas por exames radiológicos em muitos pacientes. Isso ocorre devido à complexidade do cérebro e à dificuldade da tarefa de identificar muitas dessas malformações através de exames de imagem convencionais, como as seqüências de RM ponderadas em T1 ou T2, onde muitas vezes esses pacientes não apresentam lesões estruturais detectáveis.

O grande aumento de novas e potentes técnicas de investigação de alterações corticais, sejam eletrográficas, estruturais ou funcionais tem tornado cada vez mais complexa a determinação da localização da zona epileptogênica. São tarefas complexas delinear com segurança a extensão da zona epileptogênica e a real extensão da lesão displásica, especialmente porque uma parte da lesão pode ser visível à RM, enquanto outra porção pode estender-se microscopicamente além das margens visíveis (COSTA, 1998).

A seqüência de DTI (BASSER et al. 1994) possibilitou avaliar um componente essencial e de grande valia nas investigações de patologias que envolvem direta ou indiretamente lesões à SB subcortical. DTI permite melhor diferenciação das estruturas anatômicas altamente organizadas, em comparação com os mais convencionais métodos de RM (SHEPHERD et al 2006; ZHANG et al 2002). Portanto, através da seqüência de DTI os tratos de SB podem ser rastreados e avaliados, podendo detectar diversas alterações patológicas (PUIG et al., 2010, TOVAR-MOLL et al., 2009), auxiliando dessa forma na busca por lesões não completamente identificáveis em exames convencionais e que conseqüentemente poderiam estar sendo negligenciadas.

Neste trabalho, foi apresentado um novo método capaz de analisar o cérebro todo, através da quantificação das mudanças (de direção e intensidade de difusão) das moléculas de água nos tecidos. O TBSS permite comparações estatísticas dos parâmetros da DTI à nível de grupo sem um conhecimento à priori. TBSS provê um alinhamento mais confiável dos tratos de SB e menos viés quanto à suavização de métodos baseados em voxel convencionais como discutido em detalhes no trabalho original de Smith e colaboradores (SMITH et al., 2006). Ao destacar desconhecidas áreas afetadas do cérebro, TBSS pode ajudar na elucidação do mecanismo complexo por trás de muitas doenças que afetam a anatomia cerebral quando a patologia não é completamente conhecida (SIERRA et al., 2011).

A partir de uma medida conhecida como FA é possível registrar a conectividade do cérebro todo entre diferentes sujeitos. Ao projetar os valores de FA em um esqueleto, a FA entre

os sujeitos torna-se mais gaussiana e de menor variabilidade, tornando a análise mais robusta e sensível (SMITH et al., 2006). O rastreamento computacional com um valor de limiar específico pode ser preciso na visualização da arquitetura da SB ao redor da região subcortical, porque a substância cinzenta originalmente mostra valores baixos de FA (LEE et al; 2004).

As vantagens deste método de análise se baseiam na idéia de que o TBSS é capaz de analisar o cérebro como um todo, sem predefinir voxels ou regiões de interesse, confiando que as estimativas da FA são realmente tomadas a partir de voxels relevantes (SMITH et al., 2006).

Limitações deste método envolvem movimentações da cabeça dentro do aparelho de RM, que podem causar borramento da imagem, tornando tendenciosa a mensuração da FA. Este problema pode levar à interpretações erradas quanto a existência de aparentes diferenças entre os grupos de sujeitos envolvidos na análise, se, por exemplo, um grupo de pacientes teve movimentos da cabeça em relação ao grupo controle. Outra questão que envolve a necessidade de uma interpretação cuidadosa são as regiões onde há cruzamento de vias ou junções de tratos. A estimativa e interpretação nos cruzamentos ou junções dos tratos ainda são difíceis e limitadas. Uma abordagem mais sofisticada quanto à projeção de dados no esqueleto seria necessária nessas áreas específicas. De qualquer modo, a interpretação de uma mudança na FA nos cruzamentos (ou áreas de passagem tratos) pode ser duvidosa, pois uma redução aparente da FA nos cruzamentos pode ser, por exemplo, devido ao aumento de um dos tratos em relação ao outro dentro da junção (no caso de um deles ser menos calibroso que os demais). Finalmente, há a possibilidade de que áreas potenciais de interesse possam ser indevidamente excluídas da análise, devido, por exemplo, a aplicação de um limiar, que influencia diretamente o resultado da média dos valores de FA do esqueleto. Entretanto, em geral isto é pouco provável em relação à maioria das patologias que são apropriados para análises do tipo voxel-a-voxel entre sujeitos. Este caso se aplicaria as patologias que envolvem maior dano aos tratos como, por exemplo, o acidente vascular cerebral hemorrágico ou grandes tumores do sistema nervoso central, onde este tipo de análise voxel-a-voxel não seria indicada (SMITH et al., 2006). Embora dados de DTI não possam caracterizar os subtipos patológicos da DCF neste e em outros estudos, a tractografia da fibra localiza a lesão, mostrando uma diminuição da conexão entre a SB profunda e o córtex cerebral (LEE et al; 2004).

Sierra e Colaboradores demonstraram o potencial das imagens anatômicas de alta resolução 3D (DTI) juntamente com estatísticas voxel-à-voxel (TBSS) pela primeira vez em

modelos animais, no sentido de identificar novas áreas do cérebro que sofrem alterações durante a progressão da patologia. Esta abordagem é particularmente interessante nos estudos envolvendo situações onde alterações difusas não são destacadas pela RM convencional, e portanto, estão ainda a serem descobertas. Os autores encontraram alterações nos principais feixes mielinizados, havendo danos consideráveis em áreas adjacentes com neurodegeneração e calcificações na análise histológica. Esses achados confirmam que TBSS pode identificar múltiplas áreas patológicas do cérebro que sofrem alterações durante o processo epileptogênico, sendo uma das primeiras demonstrações de que alterações da SB generalizadas podem contribuir para a patogênese da epilepsia (SIERRA et al., 2011).

Em nosso estudo a redução da FA foi detectada no fascículo longitudinal superior em ambas as análises envolvendo o hemisfério com lesão displásica à esquerda. Este é o maior trato de associação de fibras, fazendo conexão entre os córtices pré-frontal, parietal e temporal (CATANI et al., 2002). De igual modo, a redução da FA foi identificada no fascículo uncinado, o qual conecta o lobo temporal anterior com áreas do córtex pré-frontal orbital e medial de forma bidirecional (SCHMAHMANN e PANDYA 2006).

Um estudo compreendendo 3 tipos análises (VBM, TBSS e ROI) a partir da seqüência de DTI foi realizado em diferentes níveis para explorar as anormalidades da SB nos pacientes com epilepsia generalizada idiopática (EGI) seguida por crises tônico-clônica-generalizadas (CTCG). Os resultados indicaram prejuízos moderados em relação à integridade da SB, mais especificamente no cerebelo direito, onde os valores de FA foram significativamente reduzidos, indicando danos à conectividade das fibras dentro do cerebelo, bem como em outras regiões do cérebro, podendo estar intimamente relacionada aos sintomas das CTCG (LI et al., 2010).

Riley e colaboradores, também investigaram alterações da SB de pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT) e chegaram à conclusão de que esta afecção está associada à um padrão de alterações nos tratos de SB e que essas alterações levam à conseqüências clínicas e cognitivas importantes. A medida primaria utilizada nesse estudo para avaliar a integridade da SB através do TBSS foi a FA. No sentido de investigar a relação entre alterações da SB e características clínicas desses pacientes, os pesquisadores compararam a idade de início das crises com a redução de FA, onde correlações significativas foram encontradas entre idade mais precoce de início das crises e diminuição FA no istmo e esplênio do corpo caloso (RILEY et al; 2010).

Em nosso estudo, de igual forma, ambos os grupos apresentaram alterações bilaterais da microestrutura tissular que foram demonstradas através da redução da FA. Essas regiões anormais corresponderam a uma vasta rede de tratos de SB, como em conexões fronto-temporo-parietais (giro do cíngulo), conexões fronto-occipitais (fascículo fronto-occipital inferior), conexões fronto-temporais (fascículo uncinado) conexões fronto-temporo-parietal-occipital (fascículo longitudinal superior), conexões têmporo-occipitais (fascículo longitudinal inferior) e tratos de projeção motora (trato córtico-espinhal). Diferentes áreas e estruturas acometidas foram identificadas, entretanto, com maior extensão da lesão no grupo com DCF à esquerda quando comparados ao grupo com DCF à direita.

Este padrão assimétrico também foi encontrado na ELT, que possui uma rede neuronal distinta, onde danos e padrões de anormalidades foram, novamente, mais generalizados em pacientes que apresentavam o foco ictal no lado esquerdo (RIEDERER, et al; 2008). PEREIRA e colaboradores estudaram os padrões de conectividade funcional em três grupos com dominância hemisférica esquerda para a linguagem. Os grupos foram: pacientes com ELTM à esquerda, pacientes com ELTM à direita e grupo controle. Foram identificadas assimetrias em termos de conectividade funcional de duas ordens: internamente a cada hipocampo e entre os hipocampos. O padrão dessa assimetria indicou que os níveis de conectividade funcional estavam reduzidos nos pacientes quando comparado aos controles, sendo menores ainda nos sujeitos com ELTM à esquerda (PEREIRA et al; 2010). Achados concordantes demonstraram que a progressão da atrofia de SB e cinzenta tende a ser mais intensa nos pacientes com ELT à esquerda (COAN et al; 2009), corroborando com a hipótese de maior acometimento nos pacientes com dominância do hemisfério esquerdo para a linguagem.

Em nossa análise, os achados também se mostraram mais evidentes no grupo com DCF à esquerda. Essas evidências reforçam a existência de funções distintas na organização do cérebro envolvendo cada hemisfério e sugere que devemos utilizar métodos distintos na abordagem e tratamento de pacientes com DCF esquerda e direita.

FOCKE e colegas estudaram pacientes com ELTM e EH, onde exploraram a integridade das conexões da SB em 33 pacientes através da seqüência de DTI, juntamente com dois métodos de análise voxel-a-voxel. Foram eles; análise por mapeamento paramétrico estatístico (SPM) e TBSS. Os resultados mostraram que na ELT ipsilateral, a redução de FA foi generalizada. O sistema límbico apresentou diversas anormalidades no grupo de pacientes que apresentavam EH

à esquerda se estendendo ao fascículo arqueado. Nos pacientes que apresentavam EH à direita as alterações foram mais sutis, entretanto, mostraram acometimento também em lobo frontal inferior e temporal contralateral. Por fim, TBSS se mostrou mais sensível na detecção de mudanças da SB quando comparado ao SPM (FOCKE et al., 2008).

A redução da FA pode indicar um dos três processos: degradação de ambas as membranas axonais, mielina e axônios (BEAULIEU et al., 1996; WERRING et al., 2000; PIERPAOLI et al. 2001), alterações da mielina, com preservação dos axônios (GULANI et al., 2001; SONG et al., 2002), ou redução da densidade da mielina dos axônios (TAKAHASHI et al., 2002).

Sankar e colaboradores constataram que alteração nas características do sinal de RM e defeitos de laminação cortical na microscopia foram atribuídas à alteração na mielinização secundária a crises (SANKAR et al., 1995).

Vários estudos encontraram redução da FA (WIESHMANN et al., 1999; LEE et al., 2004; SCHOTH e KRINGS, 2004) na SB subcortical adjacente as MDC, mas embora a FA seja um marcador sensível de alteração da microestrutura do tecido, falta especificidade.

Medidas quantitativas da SB e cinzenta cerebral, líquido cérebro espinhal e volumes intracranianos em casos com epilepsia refratária têm demonstrado mudanças no volume (LEMIEUX et al., 2000; LIU et al., 2001). A perda de volume na epilepsia refratária tem sido atribuída à perda neuronal (MATHERN al., 2002).

Seqüências de RM do cérebro tornaram possível detectar lesões displásicas em um número crescente de pacientes. No entanto, o número de casos tratados cirurgicamente permanece pequeno e, por vezes, o prognóstico é pior do que naqueles pacientes submetidos à cirurgia por outros tipos de lesões. Isso se deve parcialmente ao fato de que a identificação das DCF na inspeção visual da RM convencional ser difícil devido à sutileza e complexidade nas circunvoluções do cérebro. A detecção de lesões displásicas sutis pode ser melhorada através da realização da análise quantitativa computadorizada das mudanças estruturais, que caracterizam a DCF patologicamente *in vivo* na RM (BERNASCONI, 2003).

O presente estudo centrou-se na detecção de mudanças da SB através da seqüência de DTI por tratar-se de uma excelente técnica para descrever a arquitetura da SB e patologia.

A diminuição da FA na SB reflete vários fatores, incluindo a perda da mielinização, densidade axonal, integridade da membrana axonal e diâmetro do axônio. A redução da FA em

nosso estudo foi claramente mais evidente no grupo com imagem sugestiva de DCF à Esquerda. Talvez esses achados estejam relacionados à dominância hemisférica envolvendo o hemisfério esquerdo (dominante) que quando afetado, pode levar à maiores danos e padrões de anormalidades diversas.

FA é um método quantitativo útil no sentido de comparar vários sujeitos, em análises do tipo “voxel-a-voxel”, sendo um valor escalar que é independente do local de orientação da fibra e, portanto, uma medida objetiva e direta (SMITH et al., 2006).

Pacientes com epilepsia refratária ao tratamento medicamentoso podem ao longo dos anos apresentar perda progressiva das propriedades anatomofisiológicas envolvendo o tecido nervoso subjacente a lesão primária. A DTI pode ser um marcador biológico importante para acompanhar a progressão da lesão do sistema nervoso central nestes pacientes.

CONCLUSÃO

Os resultados apresentados neste estudo mostram um padrão extenso de anormalidades estruturais da SB que se estendem além do foco ictal (lobo frontal). É possível que essas alterações sejam secundárias às descargas epilépticas muito freqüentes, associadas à generalização e bissincronia secundária.

A utilidade do exame de DTI nas epilepsias extratemporais, envolve a detecção e quantificação das alterações na SB adjacente e à distância das lesões displásicas, determinando padrões de conectividade entre lesão displásica e outras áreas corticais. Essas anormalidades de difusão provavelmente refletem uma combinação de perda de mielina e axônio, levando à menor densidade da membrana e maior volume extracelular.

Nossos resultados fornecem ainda informações adicionais que são importantes para o delineamento das alterações estruturais encontradas nos pacientes com epilepsia parcial, de maneira a auxiliar estudos futuros envolvendo o planejamento cirúrgico de ressecção a fim de reduzir a morbidade funcional.

O potencial do exame de DTI juntamente com informações sobre a organização direcional dos tratos de SB, para caracterização das alterações estruturais de tratos específicos das MDC, precisa ser mais bem explorado.

Esperamos que estas novas técnicas, finalmente tornem-se mais amplamente disponíveis e que permitam a identificação mais precisa das DCF nos pacientes com epilepsia refratária.

Mais investigações, com uma amostra maior de pacientes, bem como o desenvolvimento de técnicas de RM de alta resolução, serão necessários para confirmar estes achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERMANN, F., Cortical dysplasias and epilepsy: a review of the architectonic, clinical, and seizure patterns, *Adv Neurol* 84, 2000.

ALONSO-NANCLARES, L., GABELLI, R., SOLA, R.G., *et al.* Microanatomy of the dysplastic neocortex from epileptic patients, *Brain* 128, 2005.

ANNEGERS J.F. The Epidemiology of Epilepsy. Elaine Wyllie (Ed.) The Treatment of Epilepsy. Principles and Practice. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, Philadelphia.

ANNEGERS, J.F., ROCCA, W.A., HAUSER, W.A. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc* 1996.

BASTOS, A.C., COMEAU, R.M., ANDERMANN, F., *et al.* Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 46(1), 1999.

BASSER, P.J. Diffusion and Diffusion Tensor MR Imaging. In: *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. 3^a ed, vol. 1, ed. Atlas SW, 2002.

BASSER, P.J., PAJEVIC, S., PIERPAOLI, C. *et al.* In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 44, 2000.

BASSER, P.J. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed* 8, 1995.

BASSER, P.J., MATTIELLO, J., LEBIHAN, D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Journal of Biophys* 66, 1994.

BARKOVICH, A.J., KUZNIECKY, R.I., JACKSON, G.D., GUERRINI, R., DOBYNS, W.B., Classification system for malformations of cortical development: update 2001, *Neurology* 57, 2001.

BARKOVICH, A.J. Congenital malformations of the brain and skull. In: A. Barkovich, Editor, *Pediatric Neuroimaging* (3rd ed.), Lippincott William and Wilkins, Philadelphia, 2000.

BARKOVICH, A.J., KUZNIECKY, R.I., Neuroimaging of focal malformations of cortical development, *J Clin Neurophysiol* 13, 1996.

BARKOVICH, A.J., KUZNIECKY, R.I., JACKSON, G.D., GUERRINI, R., DOBYNS, W.B. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development, *Neurology* 65, 2005.

BAUMANN, R.J.; WILSON, J.F. WIESE, H.J. Kentuckians' attitudes toward children with epilepsy. *Epilepsia* 1995.

BAUTISTA, R.E., COBBS, M.A., SPENCER, D.D., SPENCER, S.S., Prediction of surgical outcome by interictal epileptiform abnormalities during intracranial EEG monitoring in patients with extrahippocampal seizures, *Epilepsia* 40 1999.

BECKER, A.J., H URBACH, H., SCHEFFLER, B., *et al.*, Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: mutational analysis of the TSC1 gene indicates a pathogenic relationship to tuberous sclerosis, *Ann Neurol* 52, 2002.

BECKER, A.J., URBACH, H., SCHEFFLER, B., *et al.* Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: mutational analysis of the TSC1 gene indicates a pathogenic relationship to tuberous sclerosis, *Ann. Neurol.* 52, 2002.

BERNASCONI. A., ANTEL, S.B., COLLINS, D.L., *et al.* Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extratemporal partial epilepsy. *Ann Neurol* 49, 2001.

BERNASCONI, A. Advanced MRI analysis methods for detection of focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 5(2), 2003.

BLUME, W.T., LUDERS, H.O., MIZRAHI, E., TASSINARI, C., VAN EMDE, B.W., ENGEL, J., JR. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001.

BORGES,M.A., MIN,L.L., GUERREIRO,C.A., YACUBIAN,E.M., CORDEIRO,J.A., TOGNOLA,W.A., BORGES,A.P., ZANETTA,D.M. Urban prevalence of epilepsy: populational study in Sao Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatria* 2004.

BRONEN, R.A., VIVES, K.P., KIM, J.H., *et al.* Focal cortical dysplasia of Taylor, balloon cell subtype: MR differentiation from low-grade tumors. *Am J Neuroradiol* 18(6), 1997.

CARRENO, M., LUDERS, H.O., General principles of presurgical evaluation. In: LUDERS, H.O., COMAIR, Y., Editors, *Epilepsy surgery*, Williams and Wilkins, Philadelphia, Lippincott, 2001.

CATANI, M., HOWARD, R.J., PAJEVIC, S., JONES, D.K. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage* 17, 2002.

CICCARELLI, O., CATANI, M., JOHANSEN-BERG, H., *et al.* Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments. *Neurol* 7, 2008.

COAN AC, APPENZELLER S, BONILHA L, LI LM, CENDES F: Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2009.

COLOMBO, N., TASSI, L., GALLI, C., *et al.*, Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy, *AJNR Am J Neuroradiol* 24, 2003.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndrome. *Epilepsia* 1989.

COMMISSION ON EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS, ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981.

CONCHA, L., et al., Bilateral white matter diffusion changes persist after epilepsy surgery. *Epilepsia* 48, 2007.

CRINO, P.B., MIYATA, H., VINTERS, H.V., Neurodevelopmental disorders as a cause of seizures: neuropathologic, genetic, and mechanistic considerations, *Brain Pathol* 12, 2002.

COSTA, J, C., et al. Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias. Editora Lemos 1998.

COTTER, D., HONAVAR, M., LOVESTONE, S., *et al.*, Disturbance of Notch-1 and Wnt signalling proteins in neuroglial balloon cells and abnormal large neurons in focal cortical dysplasia in human cortex, *Acta Neuropathol (Berl)* 98, 1999.

DESBIENS, R., BERKOVIC, S.F., DUBEAU, F., *et al.*, Life-threatening focal status epilepticus due to occult cortical dysplasia, *Arch Neurol* 50, 1993.

DE COENE, B., HAJNAL, J.V., GATEHOUSE, P., *et al.* MR of the brain using fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences. *Am J Neuroradiol* 13,1992.

DEWHURST, K., BEARD, A.W. Sudden religious conversions in temporal lobe epilepsy. 1970. *Epilepsy Behav* 2003.

DIEHL, B., NAJM, I., RUGGIERI, P., *et al.* Periictal diffusion weighted imaging in a case of lesional epilepsy. *Epilepsia* 40.

DUCHOWNY, M., JAYAKAR, P., LEVIN, B. Aberrant neural circuits in malformations of cortical development and focal epilepsy, *Neurology* 55, 2000; pp. 423–428.

DUCHOWNY, M., JAYAKAR, P., HARVEY, A.S., *et al.* Language cortex representation: effects of developmental versus acquired pathology, *Ann. Neurol.* 40,1996.

DUCHOWNY, M., JAYAKAR, P., RESNICK, T., *et al.* Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 39 (7), 1998.

DUNCAN, J.S. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997.

EDWARDS, J.C., WYLLIE, E., RUGGERI, P.M., *et al.*, Seizure outcome after surgery for epilepsy due to malformation of cortical development, *Neurology* 55, 2000.

ENGEL, J., JR. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001.

ENGELHARDT, E., MOREIRA, M. D. A substância Branca Cerebral. Localização dos principais feixes com anisotropia fracionada direcional. *Revista Brasileira de Neurologia*, 44, 2008.

ENGLUND, C., FINK, A., LAU C., *et al.* Pax6, Tbr2, and Tbr1 are expressed sequentially by radial glia, intermediate progenitor cells, and postmitotic neurons in developing neocortex, *J. Neurosci.* 25, 2005.

ERIKSSON, S.H., RUGG-GUNN, F.J., SYMMS, M.R., *et al.* Diffusion tensor imaging in patients with epilepsy and malformations of cortical development. *Brain* 124, 2001; pp 617-636

FAUSER, S., *et al.* Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. *Brain* 129, 2006.

FAUSER, S., SCHULZE-BONHAGE, A., HONEGGER, J., *et al.* Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 127, 2004.

FERNANDES, J.G & SANDER, J.W.A.S. Epidemiologia e história natural das epilepsias. In COSTA, J.C; PALMINI, A.; YACUBIAN, E.M.T.; CAVALHEIRO, E.A. (eds). *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias*. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.

FOCKE, N, K., *et al.* Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *NeuroImage* 2008.

FRATER, J.L., PRAYSON, R.A., MORRIS III, H.H., BINGAMAN, W.E, Surgical pathologic findings of extratemporal-based intractable epilepsy: a study of 133 consecutive resections, *Arch Pathol Lab Med*, 2000.

FRIEDE, R.L. *Developmental neuropathology*, Springer-Verlag, New York ,1989; p. 577.

GARBELLI, R., PASQUIER, B., MINOTTi, L., *et al.*, Immunocytochemical studies in epileptogenic dysplastic tissue. In: R Spreafico, G Avanzini and F Andermann, Editors, *Abnormal cortical development and epilepsy: from basic to clinical science*, John Libbey & Company, London, 1999.

GLEESON, J.G., WALSH, C.A. Neuronal migration disorders: from genetic diseases to developmental mechanisms, *Trends Neurosci.* 23, 2000.

GOLDEN, A.J., HARDING, B.N. Pathology and genetics. *Developmental neuropathology*. ISN Neuropath Press, Basel, 2004.

GUERRINI, R., DOBYNS, W., BARKOVICH, A. Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options, Trends. Neurosci. 31, 2008.

GUERRINI, R., PARRINI, E. Neuronal migration disorders. Neurobiology of Disease 38, 2010.

GUERREIRO, C.A.M.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. Considerações gerais. Epilepsia 3ª edição. Lemos editorial, São Paulo; 2000.

GUERREIRO, C.A.M., GUERREIRO, M.M. Epilepsia: o paciente otimamente controlado. São Paulo: Lemos editorial, 1999.

GUERREIRO, C.A.M., GUERREIRO, M.M. Epilepsia. São Paulo: Lemos editorial, 2ª edição; 1996.

HANNAN A, J., SERVOTTE, S., KATSNELSON, A., SISODIYA, S., BLAKEMORE, C., SQUIER, M., MOLNÁR, Z. Characterization of nodular neuronal heterotopia in children, Brain 122, 1999.

HARDING, B., COPP, A., Malformations of the nervous system. In: Graham J., Lantos P.L., Editors, Greenfields Neuropathology, Edward Arnold, London-Melbourne-Auckland, 1997.

HARDING, B., Gray matter heterotopia. In: GUERRINI, R., ANDERMANN, F., CANAPICCHI, R., ROGER, J., ZIFKIN, B.G., PFANNER, P. Editors, Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1996.

HAUSER, W.A., ANNEGERS, J.F., ROCCA, W.A. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1996.

HAYASHI, N., TSUTSUMI, Y., BARKOVICH, A.J. Polymicrogyria without porencephaly/schizencephaly. MRI analysis of the spectrum and the prevalence of macroscopic findings in the clinical population. Neuroradiology 44, 2002.

HERMANN, B.P., SEIDENBERG, M., BELL, B., WOODARD, A., RUTECKI, P., SHETH, R. Comorbid Psychiatric Symptoms in Temporal Lobe Epilepsy: Association with Chronicity of Epilepsy and Impact on Quality of Life. Epilepsy Behav 2000.

HIRABAYASHI, S., BINNIE, C.D., JANOTA, I., POLKEY, C.E., Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia: clinical and EEG findings, J Neurol Neurosurg Psychiatry 56, 1993.

HUA, K., ZHANG, J., WAKANA, S., JIANG, H., LI, X., REICH, D.S., CALABRESI, P.A., PEKAR, J.J., VAN ZIJL, P.C., MORI, S. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. Neuroimage 39: 2008

HUFNAGEL, A., WEBER, J., MARKS, S., *et al.* Brain diffusion after single seizures. *Epilepsia* 44(1), 2003.

INOUE, Y., NEMOTO, Y., MURATA, R., *et al.* CT and MR imaging of cerebral tuberous sclerosis. *Brain Dev* 20(4),1998.

JANSZKY, J., EBNER, A., KRUSE, B., *et al.*, Functional organization of the brain with malformations of cortical development, *Ann Neurol* 53, 2003.

JOHNSON, E.K., JONES, J.E., SEIDENBERG, M., HERMANN, B.P. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 2004.

JONES, D.K., Determining and visualizing uncertainty in estimates of fiber orientation from diffusion tensor MRI. *Magn Reson Med* 49, 2003.

KALE, R. Global Campaign Against Epilepsy: the treatment gap. *Epilepsia* 2002.

KAKITA, A., HAYASHI, F., MORO, R., *et al.* Bilateral periventricular nodular heterotopia due to filamin 1 gene mutation: widespread glomeruloid microvascular anomaly and dysplastic cytoarchitecture in the cerebral cortex, *Acta Neuropathol.* 104, 2002.

KANATANI, S., TABATA, H., NAKAJIMA, K. Neuronal migration in cortical development, *J Child Neurol* 20, 2005.

KATO, M., DOBYNS, W.B., Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration, *Hum Mol Genet* 12 (1) 2003.

KINOSHITA, Y., OHNISHI, A., KOHSHI, K., YOKOTA, A., Apparent diffusion coefficient on rat brain and nerves intoxicated with methylmercury. *Environmental Research* 80, 1999

KLOSS, S., PIEPER, T., PANNEK, H., HOLTHAUSEN, H., TUXHORN, I., Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome, *Neuropediatrics* 33, 2002.

KRAL, T., CLUSMANN, H., BLUMCKE, I., *et al.*, Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74, 2003.

KRIEGSTEIN, A., PARNAVELAS, J.G., Changing concepts of cortical development, *Cereb Cortex* 13, 2003.

KUZNIECKY, R.I., KNOWLTON, R.C. Neuroimaging of epilepsy. *Semin Neurol* 22(3), 2002.

LAMPARELLO, P., BAYBIS, M., POLLARD, J., *et al.* Developmental lineage of cell types in cortical dysplasia with balloon cells, *Brain* 130, 2007.

- LAWSON, J.A., BIRCHANSKY, S., PACHECO, E., et al. Distinct clinicopathologic subtypes of cortical dysplasia of Taylor. *Neurology* 64, 2005.
- LETINIC, K., ZONCU, R., RAKIC, P. Origin of GABAergic neurons in the human neocortex, *Nature* 417 (6889), 2002.
- LE BIHAN, D., MANGIN, J.F., POUPON, C., et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 13, 2001.
- LEE, S.K., KIM, D.I., MORI, S., KIM, J., KIM, H.D., HEO, K., LEE, B.I. Diffusion tensor MRI visualizes decreased subcortical fiber connectivity in focal cortical dysplasia. *Neuroimage* 2004.
- LEMIEUX, L., LIU, R.S., DUNCAN JS. Hippocampal and cerebellar volumetry in serially acquired MRI volume scans. *Magnetic Resonance in Imaging* 2000.
- LEOPOLDINO, D. *et al.*, “Aspectos técnicos da ressonância magnética de mama com meio de contraste”. *Radiol. Bras* 2005; Vol.38 no.4 São Paulo. LI, Y., et al. Cerebellum Abnormalities in Idiopathic Generalized Epilepsy with Generalized Tonic-Clonic Seizures Revealed by Diffusion Tensor Imaging. *PLoS ONE* 2010.
- LIM, C.C.T., YIN, H., LOH, N.K., *et al.* Malformations of cortical development: high resolution MR and diffusion tensor imaging of fiber tracts at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 26, 2005.
- LITTLE, D.M., HOLLOWAY, R.G. Diffusion tensor imaging: Scientific advance, clinical tool, or just a pretty picture? *Neurology* 68, 2007.
- LIU, R.S., LEMIEUX, L., BELL, G.S., BARTLETT, P.A., SANDER, J.W., SISODIYA, S.M., SHORVON, S.D., DUNCAN, J.S. A longitudinal quantitative MRI study of community-based patients with chronic epilepsy and newly diagnosed seizures: methodology and preliminary findings. *Neuroimage* 2001.
- MACKAY, M.T., BECKER, L.E., CHUANG, S.H., *et al.*, Malformations of cortical development with balloon cells: clinical and radiologic correlates, *Neurology* 60, 2003.
- MARUSIC, P., NAJM, I.M., YING, Z., *et al.* Focal cortical dysplasias in eloquent cortex: functional characteristics and correlation with MRI and histopathologic changes. *Epilepsia* 43(1), 2002.
- MATSON, R.H., CRAMER, J.A.; COLLINS, J.F. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *New England Journal of Medicine* 1985.
- MARÍN-PADILLA, M., PARISI, J.E., ARMSTRONG, D.L., *et al.* Shaken infant syndrome: developmental neuropathology, progressive cortical dysplasia, and epilepsy, *Acta Neuropathol.* 103, 2002.

- MATHERN, G.W., ADELSON, P.D., CAHAN, L.D., LEITE, J.P. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Progress in Brain Research* 2002.
- MORI, S., VAN ZIJL, P.C. Fiber tracking: principles and strategies—a technical review. *NMR Biomed.* 15, 2002.
- MEYER, G., Genetic control of neuronal migrations in human cortical development, *Adv Anat Embryol Cell Biol* 189, 2007.
- MESULAM, M. Imaging connectivity in the human cerebral cortex: the next frontier? *Ann Neurol* 57, 2005.
- MELHEM, E.R., MORI, S., MUKUNDAN, G. et al. Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography. *Am J Radiol* 178, 2002.
- MIKUNI, N., BABB, T.L., YING, Z., et al., NMDA-receptors 1 and 2A/B coassembly increased in human epileptic focal cortical dysplasia, *Epilepsia* 40, 1999.
- MISCHEL, P.S., NGUYEN, L.P., VINTERS, H.V., Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy: review of neuropathologic features and proposal for a grading system, *J Neuropathol Exp Neurol* 54, 1995.
- MOHANRAJ, R., BRODIE, M.J. Outcomes in newly diagnosed localization-related epilepsies. *Seizure* 2005; 14, 318-323.
- NADARAJAH, B., PARNAVELAS, J.G. Modes of neuronal migration in the developing cerebral cortex, *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 2002.
- NASHEF, L., SANDER, JWAS. Sudden unexpected deaths in epilepsy—where are we now? *Seizure* 1996.
- NAJM, I.M., TILELLI, C.Q., GHLAKIAN, R.O. Pathophysiological mechanisms of focal cortical dysplasia: a critical review of human tissue studies and animal models, *Epilepsia* 48 (Suppl 2), 2007.
- NGUYEN, D., et al. Diffusion tensor imaging analysis with tract-based spatial statistics of the white matter abnormalities after epilepsy surgery. *Epilepsy Res* 2011.
- NILSSON, L., BERGMAN, U., DIWAN, V., FARAHMAND, B.Y., PERSSON, P.G., TOMSON, T. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia* 2001.
- ONO, J., HARADA, K., TAKAHASHI, M. et al. Differentiation between dysmyelination and demyelination using magnetic resonance diffusional anisotropy. *Brain Research* 671, 1995.
- OKUMURA, A., FUKATSU, H., KATO, K., et al. Diffusion tensor imaging in frontal lobe epilepsy. *Pediatr Neurol* 31(3), 2004.

OXBURY JM, DUCHOWNY M. Diagnosis and classification. Oxbury JM, DUCHOWNY, M., POLKEY, C.E., (Eds.) *Intractable Focal Epilepsy*; SAUNDERS, W.B., United Kingdom, 2000.

OZELO, H, F.B. Desenvolvimento de uma Técnica Multimodal Associando Eletroencefalograma e Imagens Funcionais por Ressonância Magnética para o Estudo de Memória Operacional: Aplicação em Indivíduos com Epilepsia de Lobo Temporal Mesial Associada à Atrofia Hipocampal. Dissertação de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas 2008.

PALMINI, A., LUDERS, H.O., Classification issues in malformations caused by abnormalities of cortical development, *Neurosurg Clin N Am* 13, 2002.

PALMINI, A., GAMBARDELLA, A., ANDERMANN, F., *et al.*, Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results, *Ann Neurol* 37, 1995.

PALMINI, A., ANDERMANN, F., OLIVIER, A., D TAMPIERI and Y ROBITAILLE, Focal neuronal migration disorders and intractable partial epilepsy: results of surgical treatment, *Ann Neurol* 30, 1991.

PALMINI, A., NAJM, I., AVANZINI, G., *et al.* Terminology and classification of the cortical dysplasias, *Neurology* 62 (6 Suppl 3), 2004.

PANAYIOTOPOULOS, C.P. General aspects on the diagnosis of epileptic seizures and epileptic syndromes. PANAYIOTOPOULOS, C.P. (Ed.) *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*; 1 Ed. BLADON MEDICAL PUBLISHING, Oxford, 2002.

PARRINI, E., RAMAZZOTTI, A., DOBYNS, W.B., *et al.* Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations, *Brain* 129, 2006.

PEREIRA, F.R.S., *et al.* Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRI. *BMC Neuroscience* 2010.

PIERPAOLI, C., JEZZARD, P., BASSER, P.J., *et al.* Diffusion tensor imaging of the human brain. *Radiology* 201, 1996.

PIERPAOLI, C., DUDA J, ALDROUBI A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 44, 2000.

PRAYSON, R.A., KOTAGAL, P., WYLLIE, E., BINGAMAN, W., Linear epidermal nevus and nevus sebaceus syndromes: a clinicopathologic study of 3 patients, *Arch Pathol Lab Med* 123, 1999.

POUPON, C., CLARK, C.A., FROUIN, V., *et al.* Regularization of diffusion based direction maps for the tracking of brain white matter fascicles. *Neuroimage* 12, 2000.

PUIG, J., et al. Wallerian degeneration in the corticospinal tract evaluated by diffusion tensor imaging correlates with motor deficit 30 days after middle cerebral artery ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010.

RICHARDSON, M.P., KOEPP, M.J., BROOKS, D.J., *et al.*, Cerebral activation in malformations of cortical development, *Brain* 121, 1998.

RIEDERER F, LANZENBERGER R, KAYA M, PRAYER D, SERLES W, BAUMGARTNER C. Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology* 2008.

RILEY. D. J., FRANKLIN. L.D, CHOI. V., KIM. C.R., BINDER K.D., CRAMER C. S., LIN. J.J. Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: Association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia*, 2010.

RITTNER, L., LOTUFO R.A. Processamento de imagens de tensores de difusão. *Neurociências e Epilepsia* 2, 2010.

ROSENOW, F., LUDERS, H.O., DINNER, D.S., *et al.*, Histopathological correlates of epileptogenicity as expressed by electrocorticographic spiking and seizure frequency, *Epilepsia* 39, 1998.

RUGGIERI, P.M., NAJM, I.M. MRI imaging in epilepsy. *Neurol Clin* 19, 2001; pp 477-489.

RUGGIERI, P.M., NAJM, I., BRONEN, R., *et al.* Neuroimaging of the cortical dysplasias. *Neurology* 62 (S3), 2004.

RUGG-GUNN, F.J., ERIKSSON, S.H., SYMMS, M.R., *et al.* Diffusion tensor imaging in refractory epilepsy. *Lancet* 359 (9319), 2002.

RYVLIN, P., KAHANE, P. Does epilepsy surgery lower the mortality of drugresistant epilepsy? *Epilepsy Res* 2003.

SANDER JWAS. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003.

SANDER JWAS & SHORVON SD. Epidemiology of the epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996.

SANDER, JWAS. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993.

SANKAR, R., CURRAN, J.G., KEVILL, J.W., RINTAHAKA, P.J., SHEWMON, D.A., VINTERS, H.V. Microscopic cortical dysplasia in infantile spasms: evolution of white matter abnormalities. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 1995.

SCAMBLER, G. & HOPKINS, A. Generating a model of epileptic stigma: the role of qualitative analysis. *Social Science & Medicine* 1990.

SCHMAHMANN, J.D., PANDYA, D.N. *Fiber Pathways of the Brain*, 1 ed. Oxford University Press, Oxford 2006.

SCHOTH, F., KRINGS, T. Diffusion-tensor imaging in septo-optic dysplasia *Neuroradiology* 2004.

SIERRA, A., et al. Diffusion tensor MRI with tract-based spatial statistics and histology reveals undiscovered lesioned areas in kainite model of epilepsy in rat. Springer 2011.

SMITH, S. M., JENKINSON, M., JOHANSEN-BERG, H., RUECKERT, DANIEL. NICHOLS, T. E., MACKAY, C. E., WATKINS, K. E., CICCARELLI, O., D M. CADER, M, Z., MATTHEWS, PAUL, M., BEHRENS, T, E.J. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage* 31, 2006.

SISODIYA, S.M. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy, *Brain* 123, 2000.

SISODIYA, S.M. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *The Lancet Neurology* 3, 2004.

SEMAH, F., PICOT, M.C., ADAM, C., *et al.* Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 51(5), 1998.

SHEPHERD, T.M., et al. Structural insights from high-resolution diffusion tensor imaging and tractography of the isolated rat hippocampus. *Neuroimage* 2006.

SONG, S.K., SUN, S.W., RAMSBOTTOM, M.J., *et al.* Dysmyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 17, 2002.

SONG, S.K., SUN, S.W., JU, W.K., *et al.* Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 20, 2003.

SOTAK, C.H. The role of diffusion tensor imaging in the evaluation of ischemic brain injury—A review. *NMR Biomed.* 15, 2002.

SPERLING, M.R., O'CONNOR, M.J., SAYKIN, A.J., PLUMMER, C. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA* 1996.

SPERLING, M.R., SAYKIN, A.J., ROBERTS, F.D., FRENCH, J.A., O'CONNOR, M.J. Occupational outcome after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology* 1995.

TAKANASHI, J., BARKOVICH, A.J. The changing MR imaging appearance of polymicrogyria: a consequence of myelination, *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 24, 2003.

- TAYLOR, D.C. Cerebral lesions, psychoses, and epilepsy: disease versus illness. *Adv Neurol* 2000.
- TAYLOR, D.C. Schizophrenias and epilepsies: why? when? how? *Epilepsy Behav* 2003.
- TAYLOR, I., SCHEFFER, I.E., BERKOVIC, S.F., Occipital epilepsies: identification of specific and newly recognized syndromes, *Brain* 126, 2003.
- TASSI, L., PASQUIER, B., MINOTTI, L., *et al.* Cortical dysplasia: electroclinical, imaging, and neuropathologic study of 13 patients, *Epilepsia* 42, 2001.
- TASSI, L., COLOMBO, N., GABELLI, R., *et al.* Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome, *Brain* 125, 2002.
- TAYLOR, D.C., FALCONER, M.A., BRUTON, C.J., CORSELLIS, J.A., Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 34, 1971.
- THEODORE, W.H. Epilepsy in a wider world. *Curr Opin Neurol* 2000.
- THOMALLA, G., GLAUCHE, V., KOCH, MA., *et al* Diffusion tensor imaging detects early Wallerian degeneration of the pyramidal tract after ischemic stroke. *Neuroimage* 22, 2004.
- TOVAR-MOLL, F., *et al.* Thalamic involvement and its impact on clinical disability in patients with multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009.
- YACUBIAN, E.M.T. Tratamento medicamentoso das epilepsias. São Paulo: Lemos editorial 2004.
- YAGISHITA, A., ARAI, N., MAEHARA, T., *et al.* Focal cortical dysplasia: appearance on MR images. *Radiology* 203, 1997.
- YING, Z., GONZALEZ-MARTINEZ, J., TILELLI, C., *et al.* Expression of neural stem cell surface marker CD133 in balloon cells of human focal cortical dysplasia, *Epilepsia* 46, 2005.
- YOGARAJAH, M., DUNCAN, JS. Diffusion-based magnetic resonance imaging and tractography in epilepsy. *Epilepsia* 49, 2008.
- YOGARAJAH, M., *et al.* The structural plasticity of white matter networks following anterior temporal lobe resection. *Brain* 2010.
- URBACH, H., SCHEFFLER, B., HEINRICHSMEIER, T., *et al.*, Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: a clinicopathological entity with characteristic neuroimaging and histopathological features, and favorable postsurgical outcome, *Epilepsia* 43, 2002.
- USUI, N., MATSUDA, K., MIHARI, T., *et al.* MRI of cortical dysplasia—correlation with pathological findings. *Neuroradiology* 43, pp 2001.

VERROTTI, A., SPALICE, A., URSITTI, F., et al. New trends in neuronal migration disorders. *European Journal of Paediatric Neurology* 14, 2010.

VOLPE, J., *Neurology of the newborn* (5th ed.), Saunders, 2008.

VON OERTZEN, J., URBACH, H., JUNGBLUTH, S., et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73, 2002.

WAKANA, S., JIANG, H., NAGAE-POETSCHER, L.M., et al. Fiber Tract-based Atlas of Human White Matter Anatomy. *Radiology* 230, 2004.

WHITING, S., DUCHOWNY, M., Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood: diagnosis and treatment issues, *J Child Neurol* 14, 1999.

WIDDESS-WALSH, P., DIEHL, B., NAJM, I. Neuroimaging of Focal Cortical Dysplasia. *J Neuroimaging* 16, 2006.

WIDDESS-WALSH, P., KELLINGHAUS, C., JEHA, L., et al. Electroclinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia; correlation with pathological subtype. *Epilepsy Res* 67 (1-2), 2005.

WIDJAJA, E., BALSER, S., MILLER, E., et al. Evaluation of Subcortical White Matter and Deep White Matter Tracts in Malformations of Cortical Development. *Epilepsia*, 48, 2007.

WIESHMANN, U.C., CLARK, C.A., SYMMS, M.R., FRANCONI, F., BARKER, G.J., SHORVON, S.D. Reduced anisotropy of water diffusion in structural cerebral abnormalities demonstrated with diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Imaging* 1999.

WYLLIE, E., COMAIR, Y.G., KOTAGAL, P., BULACIO, J., BINGAMAN, W., RUGGIERI, P., Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents, *Ann Neurol* 44, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Press Release 48. Bringing epilepsy out of the shadows: a global campaign is launched 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fact sheet 217: The global burden of mental and neurological problems 1999.

ZHANG, J., van ZIJL, P.C., MORI, S. Three-dimensional diffusion tensor magnetic resonance microimaging of adult mouse brain hippocampus. *NeuroImage* 2002.