

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEUROCIÊNCIAS

FÁBIO PASCOTTO DE OLIVEIRA

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM IMAGEM TENSOR DE DIFUSÃO E
VOLUMETRIA BASEADA EM VOXELS NA INVESTIGAÇÃO DA AFASIA
PRIMÁRIA PROGRESSIVA**

Porto Alegre

2010

FÁBIO PASCOTTO DE OLIVEIRA

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM IMAGEM TENSOR DE DIFUSÃO E
VOLUMETRIA BASEADA EM VOXELS NA INVESTIGAÇÃO DA AFASIA
PRIMÁRIA PROGRESSIVA**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, área de concentração em Neurociências, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Dr^a Mirna Wetters Portuguez

Co-orientador: Dr. Jaderson Costa da Costa

Porto Alegre

2010

FÁBIO PASCOTTO DE OLIVEIRA

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COM IMAGEM TENSOR DE DIFUSÃO E
VOLUMETRIA BASEADA EM VOXELS NA INVESTIGAÇÃO DA AFASIA
PRIMÁRIA PROGRESSIVA**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, área de concentração em Neurociências, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmiini - PUCRS

Prof. Dr. Leonardo Modesti Vedolin - HNV

Prof. Dr. Antonio Carlos Huf Marrone - PUCRS

Dedico esta dissertação a meus pais que tanto
me apoiaram nessa difícil busca.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora. Profa. Dra Mirna Wetters Portuguez pelo apoio incondicional, e pela sempre rica e incentivadora convivência durante este período de crescimento científico.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa pelo exemplo como profissional e pelo suporte científico sempre disponível.

À Prof. Dra. Ana Maria Marques Da Silva e a equipe da NIMED em especial à Sthefanie Hansen Barreiro e ao Fábio Kunihiro Maeda que tanto me ajudaram no processamento de imagens.

Ao Prof. Dr. Alessandro André Mazzola do Hospital Moinhos de Vento que tanto me auxiliou no desenvolvimento das melhores técnicas para obtenção de imagens.

RESUMO

Introdução: Existem indivíduos que apresentam um deterioro progressivo da linguagem sem apresentar déficits em outros domínios cognitivos, estes pacientes em geral apresentam afasia primária progressiva. Este quadro geralmente é iniciado por anomia.

Objetivos: Identificar, pela imageneologia, áreas cerebrais que quando lesadas, quando sofrem atrofia, ou quando seu sistema de conexões apresenta alterações, levam a anomia.

Métodos: Foram avaliados quatro pacientes com afasia primária progressiva através de testagem neuropsicológica, ressonância nuclear magnética utilizando imagem tensor de difusão (DTI) e a medida do volume cortical em áreas de interesse previamente definidas. Estes pacientes foram comparados quanto à imageneologia com um grupo controle constituído de dois pacientes.

Resultados: Existe uma tendência a diferença no número e volume de fibras na DTI entre os pacientes e os controles principalmente no fascículo arqueado e no fascículo longitudinal inferior. Quanto ao volume cortical existe uma tendência a um menor volume principalmente dos giros temporais esquerdos nos casos, não houve relação entre as variáveis de imagem e a avaliação neuropsicológica.

Conclusão: Foram identificadas alterações de volume cortical em lobo temporal e alterações no número e volume de fibras dos tratos envolvidos na linguagem.

Palavras-chave: Atrofia. Anomia. Volume Cortical. Afasia Primária Progressiva. DTI.

ABSTRACT

Introduction: There are individuals who have a progressive language deficit without presenting cognitive deficits in other areas, these patients usually have primary progressive aphasia (APP). The first symptom in these patients is anomia.

Objectives: Identify using diffusion tensor imaging (DTI) and by measuring cortical volume brain areas that when injured, when suffering atrophy or when its connection system presents changes leads to anomia.

Methods: Four patients with APP were evaluated using DTI, and by measuring cortical volumes in temporal area, these patients were compared with two normal controls. The APP group was also evaluated with neuropsychological testing.

Results: There is a trend to difference in the number and volume of fibers in the arcuate fasciculus, and the inferior fronto-occipital fasciculus between control group and the patients with APP. Comparing the cortical volume of temporal areas between PPA group and control group we found a tendency to a smaller volume in PPA patients.

Conclusion: We found alterations in cortical volumes in temporal lobes and in the number and volume of tracts involved in speech.

Key words: Atrophy. Anomia. Cortical Volume. Primary Progressive Aphasia. DTI

LISTA DE ABREVIATURAS

APP- Afasia Primária Progressiva
BNT- Teste de Nomeação de Boston
FA- Fração de Anisotropia
FAD- Fascículo Arqueado Direito
FAE- Fascículo Arqueado Esquerdo
FFIE- Fascículo Fronto-occipital Inferior Esquerdo
FFID- Fascículo Fronto-occipital Inferior Direito
FLID- Fascículo Longitudinal Inferior Direito
FLIE- Fascículo Longitudinal Inferior Esquerdo
GSME- Giro Supra-Marginal Direito
GSME- Giro Supra-Marginal Esquerdo
GTID- Giro Temporal Inferior Direito
GTIE- Giro Temporal Inferior Esquerdo
GTMD- Giro Temporal Médio Direito
GTME- Giro Temporal Médio Esquerdo
GTSD- Giro Temporal Superior Direito
GTSE- Giro Temporal Superior Esquerdo
MEEM- Mini Exame do Estado Mental
MNI- Montreal National Institute
QI- Quociente Intelectual
RNM- Ressonância Nuclear Magnética
ROI- Região de Interesse
VBM- Morfometria Baseada em Voxels
WASI- Wechsler Abbreviated Scale for Intelligence

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 COMUNICAÇÃO VERBAL.....	12
2.1.2 Modelo Clássico de Linguagem.....	12
2.1.3 Organização da Linguagem na Atualidade.....	13
2.1.3.1 Organização Cortical da Comunicação Oral.....	14
2.1.3.2 Organização Subcortical da Linguagem Oral.....	15
2.2 AFASIA PRIMÁRIA PROGRESSIVA.....	16
2.2.1 Imagem Tensor de Difusão na APP.....	17
2.2.2 Morfometria Baseada em Voxels na APP.....	18
2.3 JUSTIFICATIVA DA PESQUISA.....	18
3 OBJETIVOS	19
3.1 OBJETIVO GERAL.....	19
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
4 METODOLOGIA	20
4.1 DELINEAMENTO.....	20
4.2 AMOSTRA E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	20
4.3 COLETA E ANÁLISE DE DADOS.....	21
4.3.1 Obtenção e Análise das Imagens de RNM.....	21
4.3.2 Avaliação Neuropsicológica.....	23
4.3.3 Avaliação Estatística.....	24

5 RESULTADOS.....	25
6 DISCUSSÃO.....	49
7 CONCLUSÕES.....	52
8 PERSPECTIVAS.....	53
REFERÊNCIAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

Existem pessoas que desenvolvem um declínio lento e progressivo da função de linguagem, sem apresentar déficits em outros domínios cognitivos, estes pacientes geralmente apresentam afasia primária progressiva (Ingles, Fisk *et al.*, 2007). Essa síndrome é heterogênea e divide-se em afasia progressiva fluente, não fluente e logopênica (Gorno-Tempini, Dronkers *et al.*, 2004). Estas síndromes geralmente são marcadas por anomia progressiva em sua fase inicial, que consiste na dificuldade para nomear ou encontrar palavras, durante a expressão da fala (Westbury e Bub, 1997; Mesulam, Rogalski *et al.*, 2009).

Anomia progressiva pura provavelmente seja rara, e todos os pacientes que foram acompanhados por tempo longo o suficiente desenvolveram características de afasia progressiva fluente; também conhecida como demência semântica. Sugerindo que estes casos com anomia isolada tenham em realidade uma demência semântica de progressão lenta (Rohrer, Knight *et al.*, 2008).

Neste estudo temos como objetivo estudar pacientes que apresentem principalmente dificuldade de nomeação e verificar nestes pacientes, que estruturas encefálicas e conexões cerebrais são acometidas por este transtorno da linguagem.

Estes pacientes foram submetidos à avaliação neurológica criteriosa, bateria de testes neuropsicológicos e investigação por ressonância magnética com imagem tensor da difusão e morfometria baseada em voxels.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 COMUNICAÇÃO VERBAL

A linguagem é um dos pilares do intelecto humano, e é definida como a capacidade de comunicação, ela envolve a associação de sons e símbolos com conceitos significativos e nos permite descrever o meio externo e pensamentos abstratos (Price, 2000). O uso efetivo da linguagem requer a interação da memória com os sistemas de aferência sensitiva e eferência motora. Os principais tipos de memória necessários para linguagem são a fonológica, referente ao som da palavra, a ortográfica, referente a ortografia da palavra, e semântica, referente ao conhecimento da palavra.

A aferência sensitiva para estas memórias pode ser por processos auditivos, visuais, ou táteis. A eferência motora permite a expressão de conceitos pela vocalização, pela escrita e pelo desenho.

2.1.2 Modelo Clássico de Linguagem

Em 1861 Broca relatou o caso de um paciente com dificuldade de articulação de linguagem a necropsia demonstrou lesão no terceiro giro frontal do hemisfério esquerdo. Por conseguinte esta área posteriormente denominada área de Broca, foi associada à execução da linguagem falada (Price, 2000).

De forma semelhante, em 1874, Carl Wernicke descreveu um relato de um paciente que tinha déficit de compreensão da fala á necropsia foi encontrada uma lesão no córtex temporal póstero-superior região posteriormente denominada área de Wernicke, foi relacionada à compreensão auditiva da linguagem (Glasser e Rilling, 2008). Wernicke hipotetizou na época que se houvesse uma lesão nos tratos que conectam esta á área de Broca, o paciente apresentaria a compreensão preservada, porém teria dificuldades de repetir as palavras ouvidas, isto sendo denominada afasia de condução(Price, 2000; Glasser e Rilling, 2008); este déficit foi relatado apenas em 1885 por Lichteim. O fascículo arqueado que é um feixe de fibras proeminente que origina no lobo temporal curvando-se na fissura Silviana indo até o lobo frontal foi creditado como esta via.

Desta forma surgiu o modelo denominado Wernicke-Lichtheim, no qual se supunha que uma lesão na área de Broca causaria uma dificuldade na produção da linguagem, poupando a compreensão. No outro extremo uma lesão na área de Wernicke causaria dificuldade de compreensão, mas afetaria também a produção da linguagem, pois a aferência sensitiva era necessária para gerar o ato motor apropriado(Martin, 2003).

Com relação à palavra escrita Dejerine em 1891 e 1892 descreveu duas síndromes de alexia: alexia com agrafia e alexia sem agrafia. A alexia com agrafia descreve pacientes que apresentavam déficit adquirido na leitura (alexia) e déficit adquirido na escrita (agrafia) este déficit foi relacionado a lesões no giro angular. O giro angular foi então relacionado à memória visual da palavra. Por outro lado os pacientes com alexia sem agrafia apresentavam lesões ou no lobo occipital esquerdo ou no esplênio do corpo caloso; então esta síndrome foi sugerida como sendo causada pela desconexão entre o giro angular e o córtex visual (Price, 2000) Conexões entre o giro angular e a área de Wernicke fariam a correspondência entre a palavra visual e a palavra ouvida que posteriormente poderia ser articulada como fala (Catani e Ffytche, 2005).

2.1.3 Organização da Linguagem na Atualidade

O modelo clássico não consegue explicar a complexidade dos processos lingüísticos, e tem como maior mérito explicar a diferença pronunciada entre os pacientes com lesão frontal e pacientes com lesões cerebrais em áreas posteriores. No primeiro caso o paciente apresenta um discurso não fluente caracterizado por uma articulação da palavra lenta, e dificultosa; enquanto que pacientes com lesão posterior apresentam um discurso fluente com articulação rápida, porém com marcados erros semânticos, fonológicos e gramaticais (Martin, 2003).

Devido às dificuldades associadas ao modelo lesional para o estudo da linguagem, no início do século XX estudiosos comportamentais focaram nas complexidades das funções lingüísticas em detrimento da organização neurológica(Price, 2000). Na atualidade está sendo utilizado além de modelos lesionais, estudos imageneológicos para melhor compreensão da linguagem. Evidências acumuladas dão base à teoria na qual o processamento da linguagem

envolve múltiplas áreas corticais e subcorticais e estaria sujeita a múltiplas vias de processamento (Petkov, Logothetis *et al.*, 2009).

2.1.3.1 Organização Cortical da Comunicação Oral

Na década de 70 foi verificado que pessoas com lesões no giro temporal superior não tem dificuldade para compreender a linguagem falada, mas tem déficits na produção da linguagem falada (Damasio e Damasio, 1980). Na mesma época foi verificado que pessoas com lesão nas áreas frontais ou parietais do hemisfério esquerdo apresentavam déficits em tarefas que necessitavam diferenciação e identificação das sílabas na linguagem. Estes achados sugeriram a possibilidade de um circuito fronto-parietal da percepção da linguagem. Foram utilizados métodos de neuroimagem funcional para estudar a compreensão da linguagem na década de 80, porém estes estudos foram frustrados, pois estudos envolvendo ouvir passivamente apontaram ativação dos giros temporais superiores bilateralmente, e estudos que envolveram a discriminação ou identificação de sílabas apontavam para uma ativação do giro temporal superior esquerdo (Hickok e Poeppel, 2007). Isto mantinha o paradoxo que danos em qualquer das estruturas do hemisfério esquerdo que deveriam estar envolvidas com a percepção da linguagem causavam principalmente déficits na produção da linguagem.

Na década de 80, já havia evidências que a informação visual em macacos era processada pelo cérebro em paralelo, envolvendo duas vias: uma ventral que processava informações quanto ao significado, e uma via dorsal que analisa a localização espacial ou como o objeto se relaciona com o espaço (Petkov, Logothetis *et al.*, 2009). Surgiram posteriormente evidências que a audição também é processada em paralelo por duas vias. Atualmente uma das teorias mais aceitas acerca da linguagem, sugere que seu processamento é dado em duas vias, a ventral e a dorsal, explicando o paradoxo anteriormente citado (Hickok e Poeppel, 2007; Saur, Kreher *et al.*, 2008).

Este modelo propõe que a via ventral, que envolve estruturas em porções da parte superior e média do lobo temporal, é envolvida em processar sinais para compreensão da linguagem falada. Por outro lado a via dorsal, a qual envolve estruturas da parte posterior do lobo frontal, parte pósterodorsal do lobo temporal, e

opérculo parietal, é envolvida na tradução dos sinais acústicos da linguagem em representações articulatórias no lobo frontal. Esta última via seria fundamental para o desenvolvimento da linguagem e sua produção normal (Shalom e Poeppel, 2008).

Dessa forma a comunicação oral ocorreria da seguinte maneira, primeiramente a fala seria analisada no córtex auditivo bilateralmente no plano supratemporal, o processamento ao nível fonológico e representativo envolve a porção média a posterior do sulco temporal superior bilateralmente. Subseqüentemente o sistema se dividiria na via dorsal e na via ventral, sendo que a via dorsal têm dominância no hemisfério esquerdo e a via ventral é representada bilateralmente e tem fraca dominância no hemisfério esquerdo. Ainda não são conhecidas perfeitamente as áreas anatômicas envolvidas nestas vias, porém as localizações aproximadas serão descritas abaixo.

A via dorsal, que tem forte dominância em hemisfério esquerdo envolveria em seu aspecto posterior uma área na fissura silviana na junção parieto-temporal, proposta como uma interface sensorial-motora. E em seu aspecto anterior envolveria a parte anterior da ínsula, o giro frontal inferior e o córtex pré-motor (Hickok e Poeppel, 2007).

A via ventral, que tem fraca dominância em hemisfério esquerdo sendo organizada bilateralmente, envolve o giro temporal médio e o sulco temporal inferior. A parte mais posterior da via ventral corresponderia a uma interface léxica, que faria a ligação da informação fonológica com a semântica (Hickok e Poeppel, 2007).

2.1.3.2 Organização Subcortical da Linguagem Oral

Os estudos da linguagem humana costumam estar centrados na corticalidade, e o arcabouço subcortical que faz a conexão entre diferentes áreas tem recebido menos atenção. Recentes estudos tem se utilizado da imagem tensora da difusão para o estudo não invasivo das vias de linguagem (Catani, Jones *et al.*, 2005; Glasser e Rilling, 2008) eletro estimulação intra-operatória para o estudo invasivo (Duffau, 2008).

Após estudos com estimulação subcortical intra-operatória foi proposto para o fascículo occipito-frontal inferior uma função semântica. Foi demonstrado que estimulação direta desta via causava parafasias semânticas, independente do ponto aonde esta via era estimulada (Duffau, Gatignol *et al.*, 2005).

Atualmente é reconhecido que o fascículo longitudinal superior que conecta as regiões parieto-temporais com o lobo frontal é composto por diferentes subcomponentes. Além do clássico fascículo arqueado que conecta a área de Wernicke e a área de Broca diretamente, há uma via indireta que corre paralelo e lateral ao fascículo arqueado (Catani, Jones *et al.*, 2005).

O fascículo arqueado é um feixe de fibras originário da parte caudal do giro temporal superior, fazendo um arco ao redor da ínsula e terminando no lobo frontal. Este fascículo classicamente está ligado à linguagem conforme discutido anteriormente, recentemente foi demonstrado que estimulação em diferentes pontos deste feixe gera diferentes manifestações de linguagens incluindo parafasias fonêmicas, e desordens que afetam a formação fonológica das palavras (Duffau, Capelle *et al.*, 2002).

A parte lateral do fascículo longitudinal superior que passa através do giro supramarginal tem uma parte posterior e uma parte anterior. A primeira conecta a área temporal posterior com a região parietal inferior, enquanto que a parte anterior a área de Broca com o lobo parietal inferior (Catani, Jones *et al.*, 2005). A parte posterior deste grupo de fibras parece estar implicada na percepção da linguagem, na discriminação e identificação de sílabas, enquanto que a parte anterior parece estar associada articulação da fala (Duffau, 2008).

2.2 AFASIA PRIMÁRIA PROGRESSIVA

A afasia primária progressiva (APP), também conhecida como síndrome de Mesulam (David, Moreaud *et al.*, 2006), é uma síndrome demencial clínica que foi inicialmente descrita numa série de seis pacientes sob o termo de “afasia progressiva lenta”. Estes pacientes apresentavam uma deterioração progressiva e insidiosa da linguagem (Mesulam, 1982). O termo mais descritivo APP foi cunhado apenas subsequente (Mesulam, 1987).

O diagnóstico de APP atualmente pode ser feito em qualquer paciente no qual o prejuízo da linguagem progressiva constitua o aspecto mais saliente do quadro clínico, sendo causada por uma doença neurodegenerativa (Mesulam, 2007). O dano à linguagem pode ser fluente ou não-fluente e pode ou não interferir com a compreensão de palavras; a memória para eventos recentes, reconhecimento de objetos e faces familiares estão preservados ainda que quando testados de forma oral possam parecer anormais. Pequenas alterações da personalidade e comportamento podem ocorrer, mas não costumam interferir na vida do paciente. Este quadro seletivo afetando principalmente a linguagem costuma ser claro

principalmente nos dois primeiros anos de evolução da doença, com posterior deterioração de outras esferas cognitivas (Rogalski e Mesulam, 2007).

Na literatura diferentes subdivisões clínicas da APP são utilizadas; aqui consideraremos as três variações clínicas que tem sido mais consistentemente descritas: variante não fluente da APP, variante semântica da APP, variante logopênica da APP (Gorno-Tempini, Dronkers *et al.*, 2004). A variante não fluente da APP, também chamada de agramática, é caracterizada por erros de sintaxe e fluência mantendo a compreensão preservada; a variante semântica da APP é caracterizada por pobre compreensão e boa sintaxe e fluência; e por fim o subtipo logopênico é caracterizado por boa sintaxe e compreensão, porém com freqüentes pausas para encontrar palavras (Rogalski e Mesulam, 2007).

2.2.1 Imagem Tensor de Difusão na APP (DTI)

A imagem tensor de difusão (DTI, do inglês *Diffusion tensor imaging*) também chamada de tratografia utiliza imagens cerebrais não invasivas para traçar as conexões cerebrais *in vivo* (Johansen-Berg e Behrens, 2006). A DTI é uma técnica baseada no movimento direcional da água, o qual é determinado pela microestrutura cerebral e é investigada utilizando uma sequência sensível à difusão da Ressonância Nuclear Magnética (RNM) para gerar uma representação virtual e tridimensional das vias de substância branca (Ciccarelli, Catani *et al.*, 2008; Fernandez-Miranda, Rhoton *et al.*, 2008).

A técnica da DTI segue a direção da água em cada voxel da imagem a partir de determinada região, ou seja, esta prática é uma descrição matemática da magnitude e direcionalidade do movimento da água num espaço tridimensional. Na substância branca a difusão da água é direcional ao longo das fibras, pois suas moléculas movem-se mais facilmente paralelamente aos tratos e tem seu movimento perpendicular restringido (Le Bihan, Mangin *et al.*, 2001; Ciccarelli, Catani *et al.*, 2008).

Existem evidências que paciente que tem APP tem alterações metabólicas na substância branca nas áreas envolvidas na linguagem (Catani, Piccirilli *et al.*, 2003), porém que tenhamos conhecimento não existem relatos da DTI descritos nesta síndrome. Por outro lado outras síndromes demenciais que guardam correlação com a APP já foram investigadas com o uso desta técnica; em pacientes com demência fronto-temporal parece não haver diferenças no fascículo arqueado quanto a fração de anisotropia a menos que o paciente apresente algum grau de afasia (Matsuo, Mizuno *et al.*, 2008), também há relato que pacientes

com demência frontotemporal com variante temporal apresentam redução da densidade do fascículo longitudinal inferior (Borroni, Brambati *et al.*, 2007).

2.2.2 Morfometria Baseada em Voxels na APP

A morfometria baseada em voxels (VBM) é uma técnica que permite a segmentação do cérebro em substância branca e substância cinzenta, sendo utilizada para comparar áreas corticais pelo número de voxels, que é a menor unidade de volume numa imagem tridimensional, em cérebros normalizados (Ashburner e Friston, 2000). Esta prática vem sendo utilizada para demonstrar alterações estruturais cerebrais em diferentes grupos de pacientes.

A VBM vem sendo utilizada para várias finalidades entre elas o estudo dos diversos tipos de demências. Estudos utilizando a VBM mostraram que pacientes apresentando APP apresentam, quando considerados em conjunto, alterações volumétricas na região perisilviana esquerda, e região parietal inferior (Sonty, Mesulam *et al.*, 2003; Gorno-Tempini, Dronkers *et al.*, 2004).

2.3 JUSTIFICATIVA DA PESQUISA

Este estudo tem o objetivo de verificar em pacientes com déficit de nomeação as alterações cerebrais, tanto da substância branca, quanto da substância cinzenta que estão envolvidas na gênese da APP. Tendo em vista que as pesquisas com o uso de métodos de imagem que avaliem tanto a parte morfológica cortical quanto o arcabouço subcortical envolvido nos déficits de nomeação são escassos, este estudo tem como propósito acrescentar mais informações à literatura desta síndrome infreqüente.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Identificar, por Ressonância Magnética, possível comprometimento cortical e subcortical (conexões) das áreas envolvidas com a fala em pacientes com afasia primária progressiva.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1 - Verificar vias de condução da expressão da linguagem, utilizando imagem tensor de difusão (tratografia).

2 - Avaliar se existe redução de volume cortical, em áreas específicas do lobo temporal esquerdo envolvidas no processo da fala.

3 - Verificar se existem outras lesões associadas à APP.

4 - Avaliar o grau de comprometimento neuropsicológico e relacioná-lo com o possível comprometimento imageneológico.

4 SUJEITOS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

Este é um estudo transversal, realizado em pacientes com afasia primária progressiva, provenientes dos ambulatórios de neurologia do Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS. O fator em estudo foi as alterações na investigação por Ressonância Magnética destes pacientes comparados com controles sem evidência de doença neurológica.

Foi analisado um conjunto de variáveis provenientes de dados obtidos da avaliação neuropsicológica, e dos estudos de DTI e volume cortical, buscando relacionar as alterações cerebrais com o déficit de nomeação. As variáveis de imagem foram analisadas conforme distintos compartimentos anatômicos, lançando mão de técnicas qualitativas e quantitativas.

4.2 AMOSTRA CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos quatro pacientes com diagnóstico de APP, diagnóstico este revisado e confirmado por no mínimo dois neurologistas segundo critérios previamente publicados (Rogalski e Mesulam, 2007) e por testes neuropsicológicos. Estes pacientes foram comparados quanto à imagem tanto da DTI quanto da volumetria cortical com dois controles constituído por pessoas sem distúrbios neurológicos, que realizaram a RNM por cefaléia.

Os pacientes que apresentavam anomia deveriam ter como primeira língua o português. A população alvo do estudo foram pessoas com doenças degenerativas do sistema nervoso central, que se apresentem como principal manifestação da doença alteração da linguagem, caracterizando APP. Todos os indivíduos envolvidos no estudo deveriam ser destros.

Foram excluídos pacientes ou controles que tenham sofrido acidente vascular cerebral clinicamente definido, traumatismo crânio-encefálico grave, lesões expansivas intracranianas, que foram submetidos à neurocirurgia a qualquer momento, que apresentavam *delirium* ou psicose. Também foram excluídos pacientes e controles que apresentassem qualquer condição prévia que dificultasse a avaliação do déficit de linguagem por alterações de estruturas bucais ou laríngeas.

Os critérios de exclusão foram identificados através de avaliação clínica e questionamentos direcionados tanto aos sujeitos quanto aos acompanhantes.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e todos os indivíduos assinaram termo de consentimento livre após o devido esclarecimento.

A idade média do grupo APP foi de 69,25 anos (59-82), no grupo controle ambos os pacientes apresentavam 65 anos.

4.3 COLETA E ANÁLISE DE DADOS

4.3.1 Obtenção e Análise das Imagens de RNM

Todos os pacientes foram avaliados em um aparelho Siemens Avanto 76 X 18HQ 1,5 Tesla, o exame foi realizado no Hospital Moinhos de Vento. Foram adquiridas as seqüências:

1. Aquisição T1: Obtida no plano sagital com 20 partições, espessura de corte de 5 mm, Flip angle= 90 graus, TE=14, TR=506, FoV =230X230.
2. Aquisição T2: Realizada nos planos axiais com 20 partições, espessura de corte de 5 mm, TE=115, TR=5500, FoV= 210X240, Flip angle = 150 graus
3. Sequência difusão: adquire axial com b=0, e b=1000 12 direções, 2,5mm de espessura de corte, 0,0mm de GAP, resolução no plano de 1,25 mm X 1,25 mm, Matriz 192X192, TE 96 ms, 4 averages.
4. Sequência MPRAGE: realizada duas vezes, que adquire com TE=3,61, TR=2400, FOV =240X240, espessura de corte 1,2mm

A técnica de imagem tensor da difusão (DTI) é uma técnica não invasiva que determina a magnitude e direção da difusão microscópica das moléculas de água, permitindo a avaliação da integridade estrutural da substância branca. A difusão é o movimento aleatório das moléculas devido a sua energia térmica, esta energia é responsável pelo movimento constante das moléculas de água; utilizando a DTI pretende-se analisar a magnitude e orientação destes movimentos. Se as moléculas apresentarem liberdade de se movimentar em todas as direções de igual a modo, a difusão é descrita como sendo isotrópica; porém nos tractos cerebrais a difusão ocorre preferencialmente no eixo mais longo dos axônios implicando que sua mobilidade não é a mesma em todas as direções, sendo neste caso designada difusão anisotrópica (Johansen-Berg e Behrens, 2006; Ciccarelli, Catani *et al.*,

2008). A direção principal da difusão pode ser utilizada para representar a orientação das fibras em determinado voxel, a partir desta informação é possível calcular percursos completos de fibras nervosas.

O parâmetro que utilizamos neste estudo, para caracterizar a anisotropia no cérebro, foi a fração de anisotropia (FA) que indica o quão direcional é a difusão em cada voxel e pode variar entre 0 que significa difusão isotrópica, e 1 que remete a difusão anisotrópica. Valores elevados de FA são encontrados em áreas cerebrais que contenham fibras de substância branca, pois as moléculas de água se movem mais facilmente paralelas as fibras(Ciccarelli, Catani *et al.*, 2008). Também foi utilizado o número de fibras, e o volume de cada fascículo como variáveis da DTI para avaliar cada trato.

As imagens da DTI foram processadas com o programa MedINRIA; este é uma coleção de *softwares* livres desenvolvidos como parte do projeto Asclepios. O *software* DTI Track permite a reconstrução de fibras da DTI, após ter sido selecionadas as região de interesse (ROI). Para marcação dos ROIs para reconstrução das fibras foram usados como modelo atlas anatômicos para DTI publicados previamente(Catani e Thiebaut De Schotten, 2008). Neste estudo foram avaliados: o fascículo arqueado, o fascículo fronto-occipital inferior, e o fascículo longitudinal inferior todos eles considerados importantes para a linguagem.

Para o cálculo do volume de cada área cortical cerebral possivelmente envolvida na anomia foi utilizada a ferramenta IBASPM (Tzourio-Mazoyer, Landeau *et al.*, 2002) do *software* de livre acesso MATLAB 7.0 (MathWorks, Natick MA) o qual calculou a volumetria individual baseada em atlas para cada área cerebral de interesse, o IBASPM utiliza a segmentação espacial e normalização do SPM 2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, University College London, London, UK). Este procedimento consiste dos seguintes passos:

- 1- Segmentação- A substância branca é segmentada em substância branca, cinzenta, e líquido no espaço nativo.
- 2- Normalização- A imagem da RNM é normalizada no *template* do espaço MNI (Montreal National Institute), utilizando este a substância cinzenta é transduzida no espaço MNI.
- 3- Marcação Automática- Cada voxel normalizado de substância cinzenta é marcado num atlas anatômico que apresenta 69 estruturas segmentadas.

- 4- Transformação em atlas- Atlas individual é criado para a imagem da RNM de cada indivíduo. O atlas individual é normalizado reversamente, e a substância cinzenta é reorganizada utilizando as 69 estruturas cerebrais.
- 5- Estatística volumétrica- Para cada atlas individual o volume das 69 estruturas são calculados.

As áreas com os volumes estudados foram: o giro temporal superior, giro temporal médio, giro temporal inferior, e giro supramarginal, todas as áreas foram avaliadas em ambos os hemisférios.

4.3.2 Avaliação Neuropsicológica

Os pacientes com provável APP foram avaliados por uma neuropsicóloga, utilizando a seguinte bateria neuropsicológica (versão em português):

- 1- Wechsler Memory Scale-revised (Wechsler, 1987), que consiste numa bateria de testes que investiga a memória visual e verbal. Para avaliar a memória verbal, foi solicitado ao paciente que procurasse recordar o maior número de detalhes de duas histórias lidas a ele (memória imediata) e, após 30 minutos, ele teria que recordá-las novamente (memória tardia). Para avaliação da memória visual, foram apresentados aos sujeitos quatro cartões com desenhos geométricos, mostrados durante 10 segundos cada um, tendo sido solicitado ao mesmo que reproduzisse cada um, separadamente, após sua apresentação (memória imediata). Para avaliar a memória tardia, solicitou-se, após 30 minutos, que ele os reproduzisse novamente (sem nova apresentação dos estímulos). Os dois testes de memória verbal tem pontuação máxima de quarenta e três, e os dois testes de memória visual tem pontuação máxima de quarenta e um.
- 2- Teste de nomeação de Boston (BNT). Trata-se de um teste de confrontação visual, que consiste em mostrar sessenta figuras em preto e branco ao paciente, às figuras são graduadas segundo um critério de dificuldade, e tem pontuação máxima de sessenta (Mansur, Radanovic *et al.*, 2006).
- 3- Mini Exame do Estado Mental (MEEM) que é um instrumento dividido em duas seções, a primeira parte necessita apenas respostas orais e avalia orientação, memória, e atenção sendo o escore máximo 21; a segunda parte refere-se a nomear, seguir comandos verbais e escritos, escrever uma frase espontaneamente e copiar um

polígono complexo, tendo como escore máximo nove. O escore total é trinta pontos (Brucki, Nitrini *et al.*, 2003).

- 4- Fluência verbal fonêmica- FAS(Tombaugh, Kozak *et al.*, 1999). Neste teste os sujeitos são instruídos a gerar o maior número possível de palavras, menos nomes próprios, diminutivos e gerúndio, em três provas de 60 segundos cada, iniciando com as letras F, A e S. A pontuação consiste em um ponto para cada palavra dita, sendo somados os três estímulos fonológicos. A fluência verbal semântica foi avaliada pelo teste de animais. Os sujeitos são instruídos a gerar o maior número de palavras para a categoria animais em 60 segundos. A pontuação consiste em um ponto para cada palavra dita (Fisher, Tierney *et al.*, 2004).
- 5- Praxia construtiva. Este teste engloba a organização visuo-espacial, a capacidade práxica e visuomotora, o planejamento e as estratégias de resolução de problemas em atividades de cópia de desenhos (pentágonos sobrepostos).

A avaliação neuropsicológica foi realizada por psicóloga experiente na avaliação de pacientes com quadros demenciais.

4.3.3 Avaliação Estatística

Para a análise estatística dos dados da pesquisa foram utilizados resumos descritivos na forma de tabelas para condensar a informação obtida nas amostras, tanto para os dados derivados da volumetria cortical e da tratografia quanto para os dados da testagem neuropsicológica. Além disso, aplicou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney na comparação de diversas variáveis entre o grupo dos casos e o dos controles. A escolha por um teste não paramétrico se deve ao fato da amostra ser pequena, não nos permitindo garantir as suposições necessárias para um teste paramétrico de comparação de médias. Utilizou-se, também, do teste não paramétrico de Wilcoxon na comparação de diversas variáveis entre as medições do lado esquerdo com as do lado direito. O teste de Wilcoxon foi utilizado nesta situação por estarmos comparando duas medições em mesmos indivíduos (fato que nos conduz a utilizar um teste para amostras relacionadas).

5 RESULTADOS

Este estudo consistiu na identificação, por Ressonância Magnética, de possível comprometimento cortical e subcortical (conexões) das áreas envolvidas com a fala, em pacientes com afasia primária progressiva. Foi realizada a comparação de resultados provenientes dos estudos imageneológicos, com os resultados da avaliação neuropsicológica.

Os resultados das imagens tensoras da difusão de cada paciente e dos controles são mostradas nas próximas páginas, a figura 1 mostra o fascículo arqueado esquerdo, a figura 2 mostra o fascículo arqueado direito, a figura 3 mostra o fascículo longitudinal inferior esquerdo, a figura 4 mostra o fascículo longitudinal inferior direito, a figura 5 mostra o fascículo fronto-occipital inferior esquerdo e a figura 6 o fascículo fronto-occipital inferior direito. Todos os tratos são mostrados com a tabela de informações sobre o fascículo e com sua localização nas telas menores.

Infelizmente os dados quanto à morfologia dos feixes de fibras não podem ser mensurados; porém chama atenção à comparação visual entre pacientes e controles as diferenças observadas principalmente no fascículo arqueado esquerdo, no fascículo fronto-occipital esquerdo e fascículo longitudinal inferior esquerdo.

Inicio: Slice: 192 x 192
Fascículo arqueado izquierdo
Paciente 1

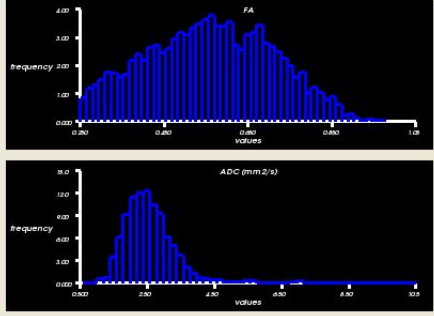
Slice: 34 / 59 Image Size: 192 x 60
Value: 165
Window: 1076
Level: 546

Slice: 65 / 191
Value: 165
Window: 1076
Level: 546

R L R L

fascículo arqueado izquierdo.fib

powered by MedINRIA



Frequency

FA

ADC (mm²/s)

Volume: 11854.3 mm³

FA
min: 0.250066
max: 0.974245
mean: 0.558979
std: 0.159329

ADC (mm²/s)
min: 0.576751
max: 10.5211
mean: 2.60853
std: 0.916299

Number of fibers: 160
min length: 10 mm
max length: 148 mm
mean length: 55.2562 mm
std length: 28.8192 mm

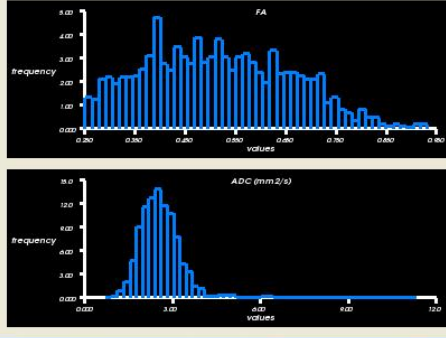
Level: 518

Fascículo arqueado izquierdo paciente 2

R L R L

Fibers Statistics

powered by MedINRIA



Frequency

FA

ADC (mm²/s)

Volume: 5503.75 mm³

FA
min: 0.250009
max: 0.931351
mean: 0.515068
std: 0.144848

ADC (mm²/s)
min: 0.684528
max: 11.3263
mean: 2.62487
std: 0.876223

Number of fibers: 123
min length: 10 mm
max length: 87 mm
mean length: 33.6098 mm
std length: 15.1872 mm

Level: 518

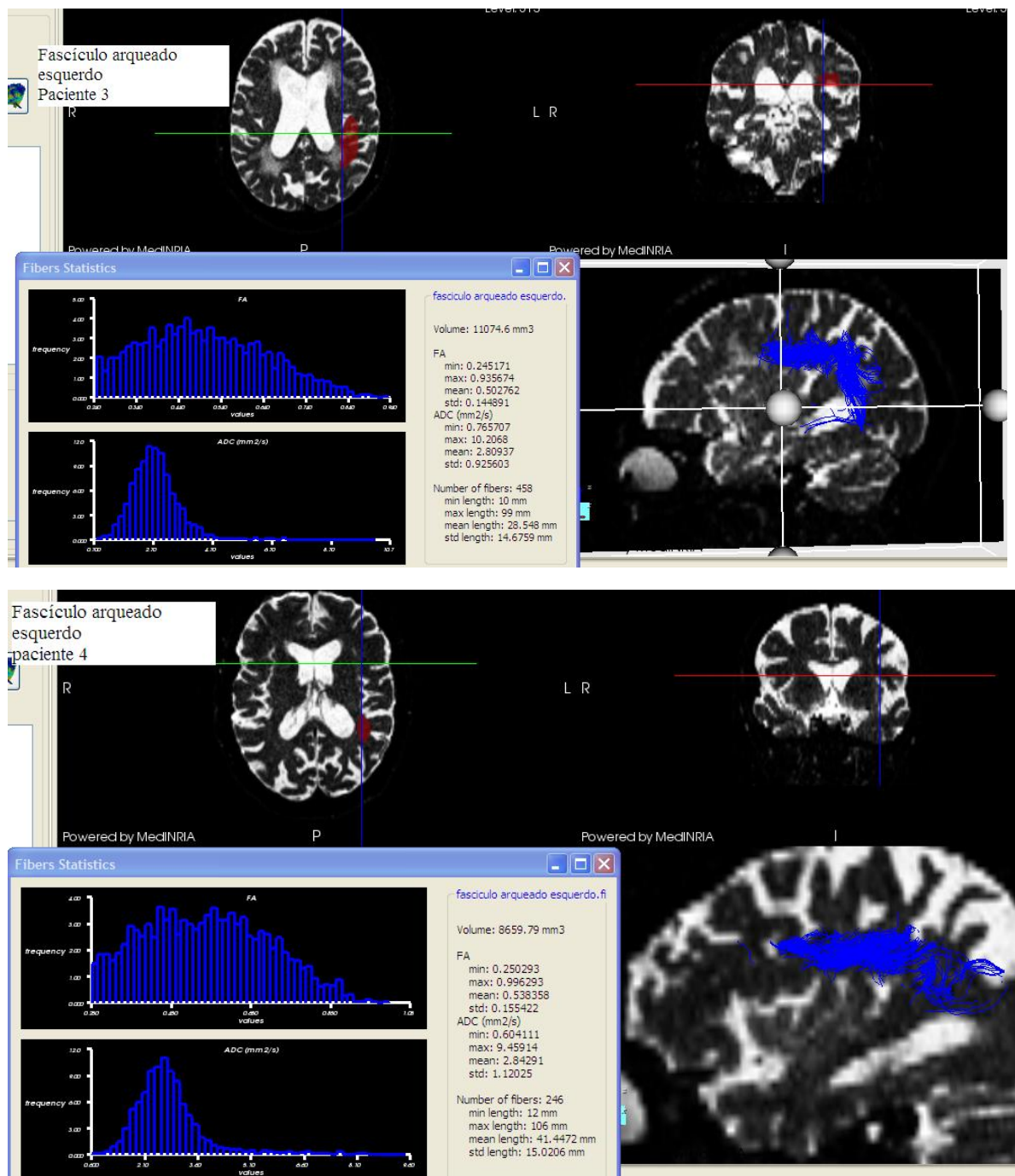


Figura 1A - DTIs de quatro pacientes onde se evidencia o fascículo arqueado esquerdo em azul analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.

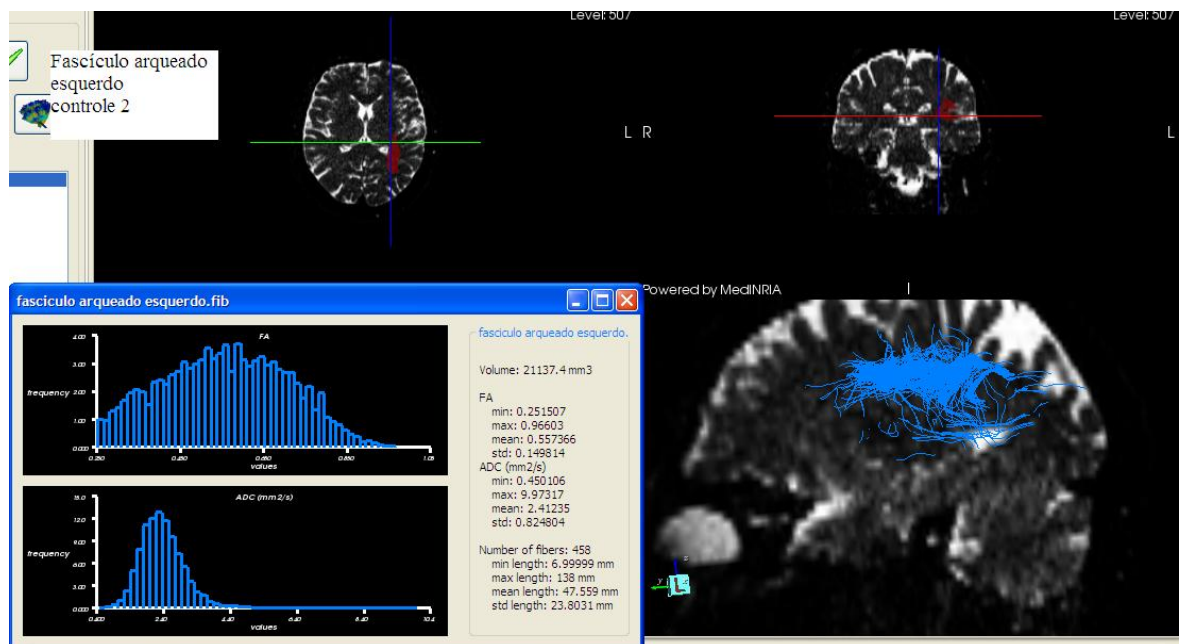
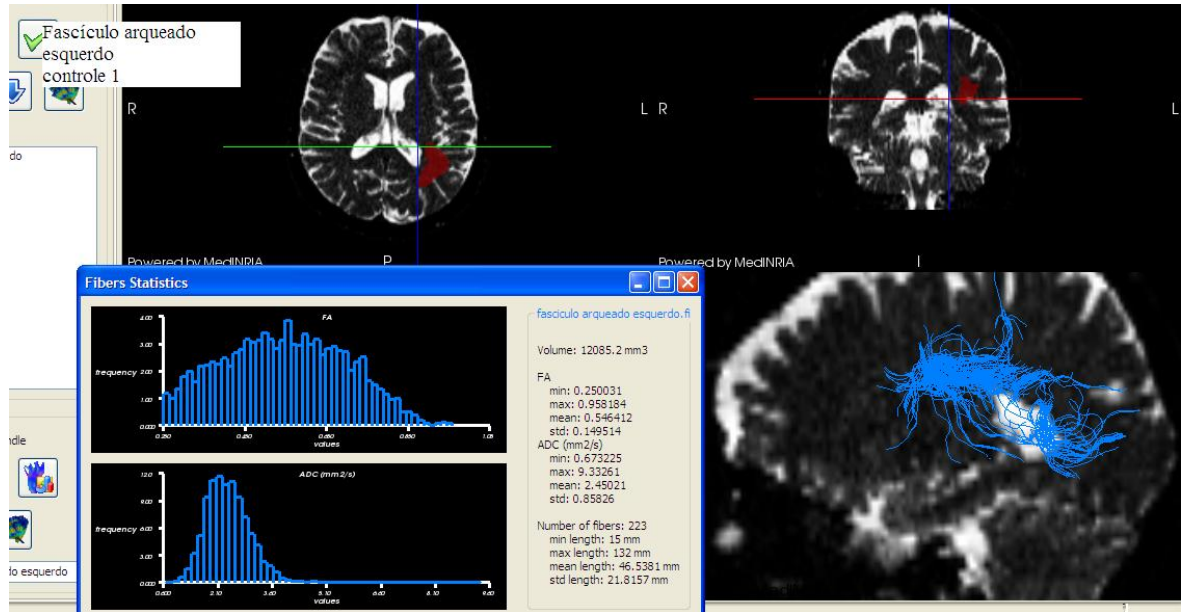
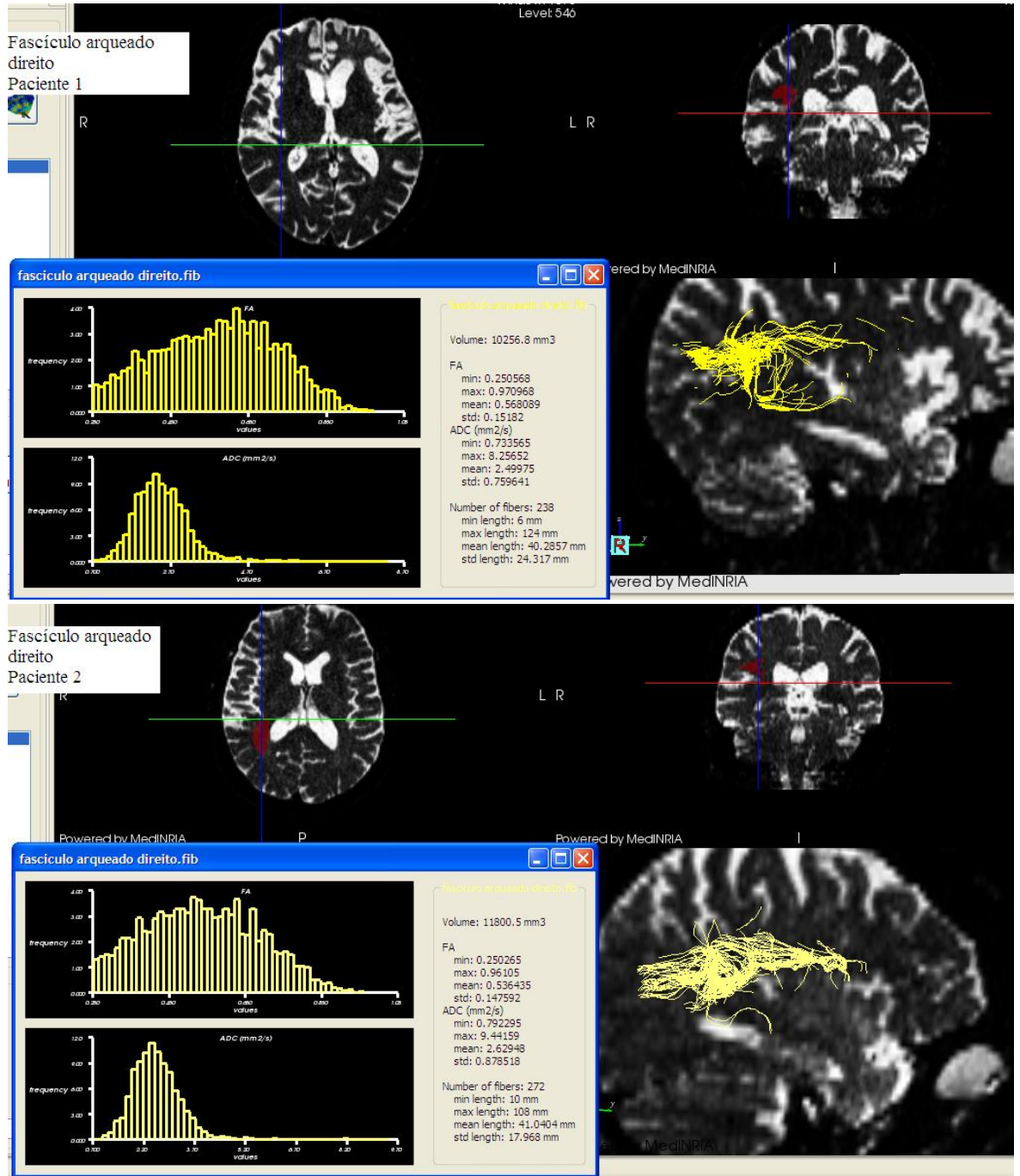


Figura 1B - DTIs de dois controles onde se evidencia o fascículo arqueado esquerdo em azul analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.



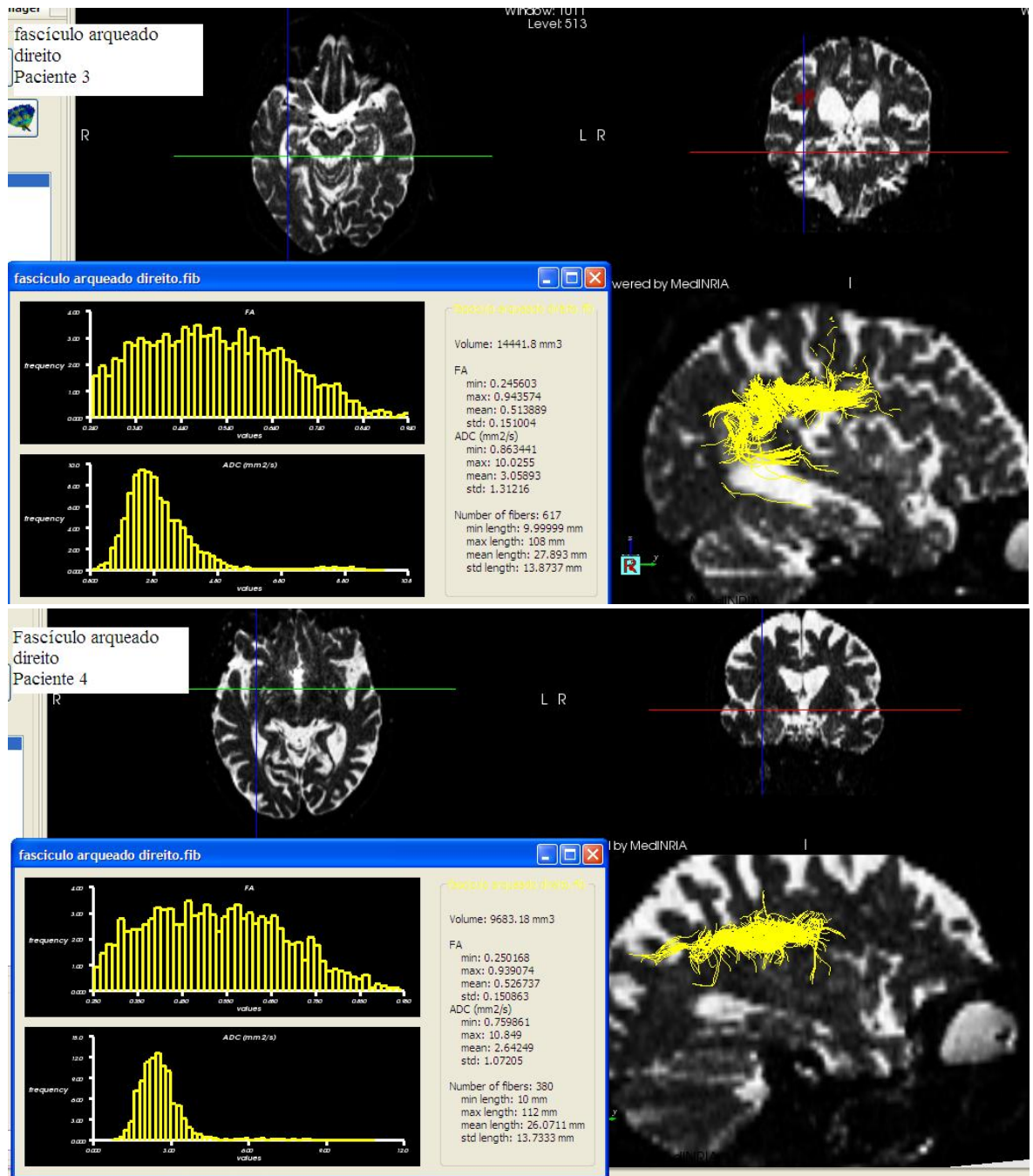


Figura 2A - DTIs de quatro pacientes onde se evidencia o fascículo arqueado direito em amarelo analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.

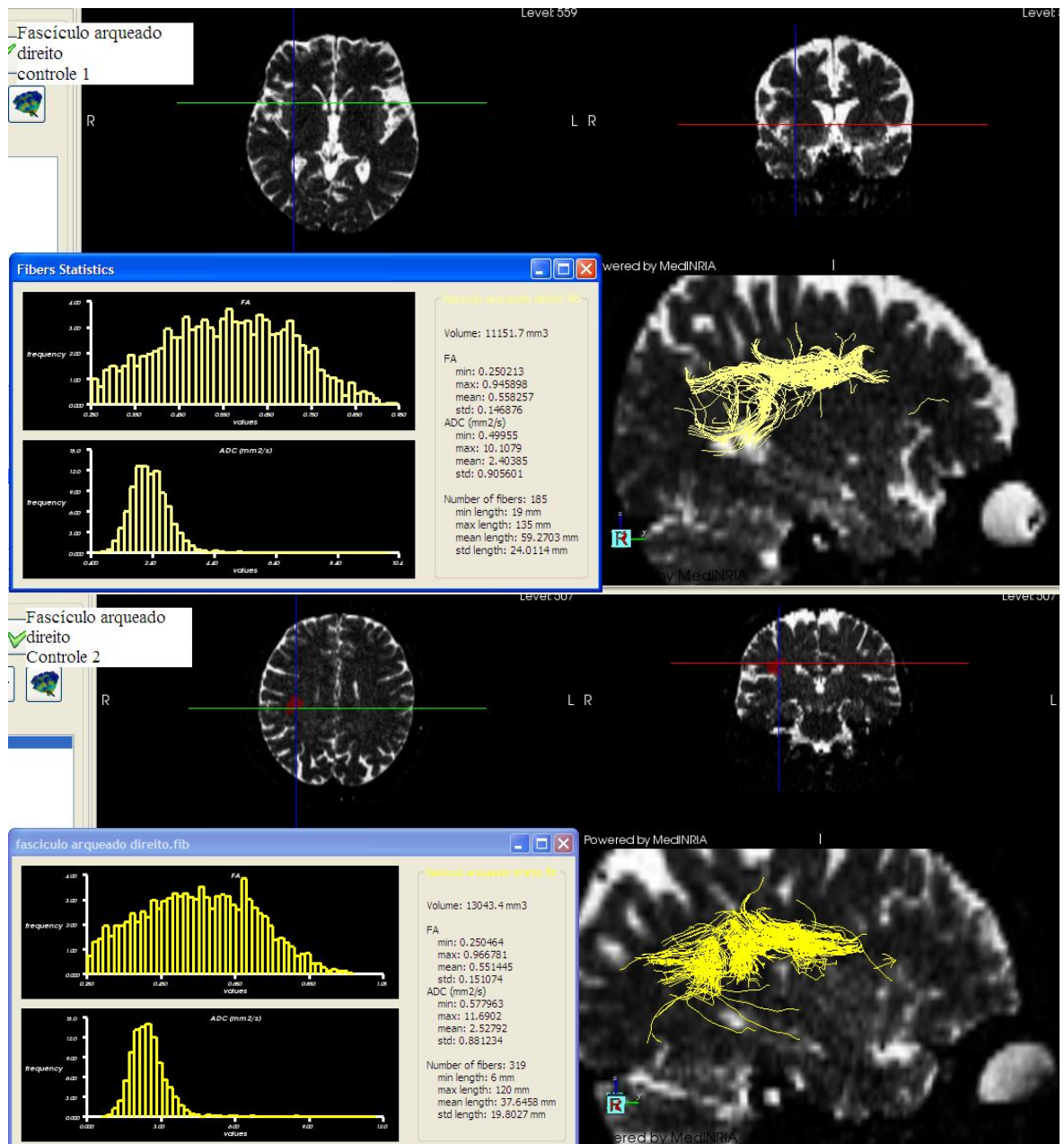
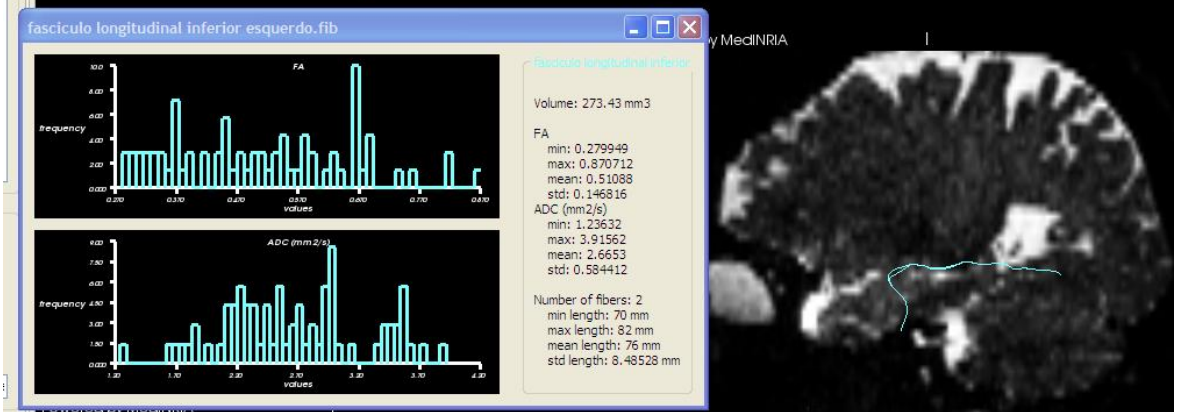
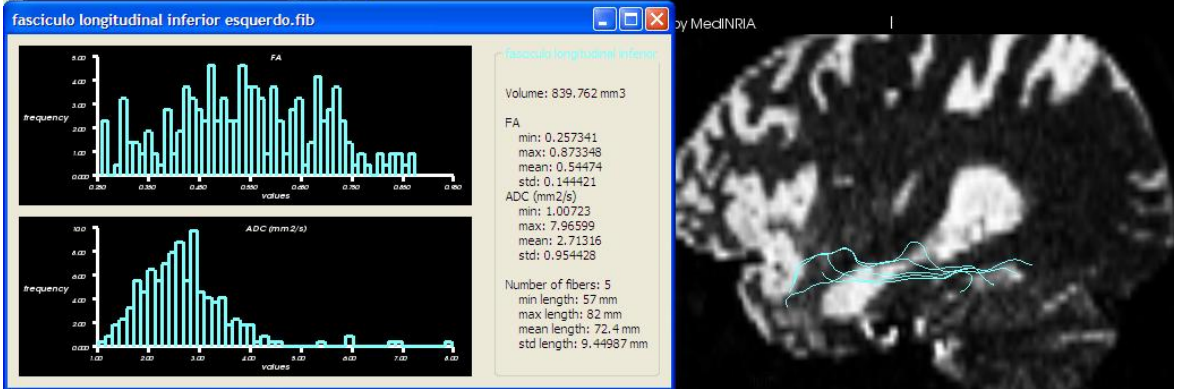
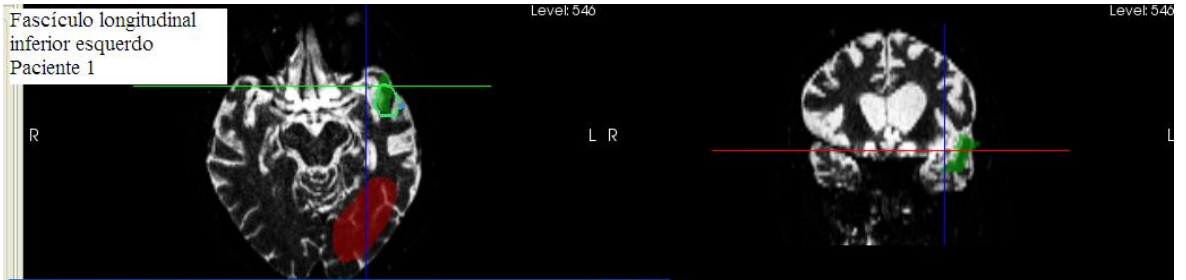


Figura 2B - DTIs de dois controles onde se evidencia o fascículo arqueado direito em amarelo analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.



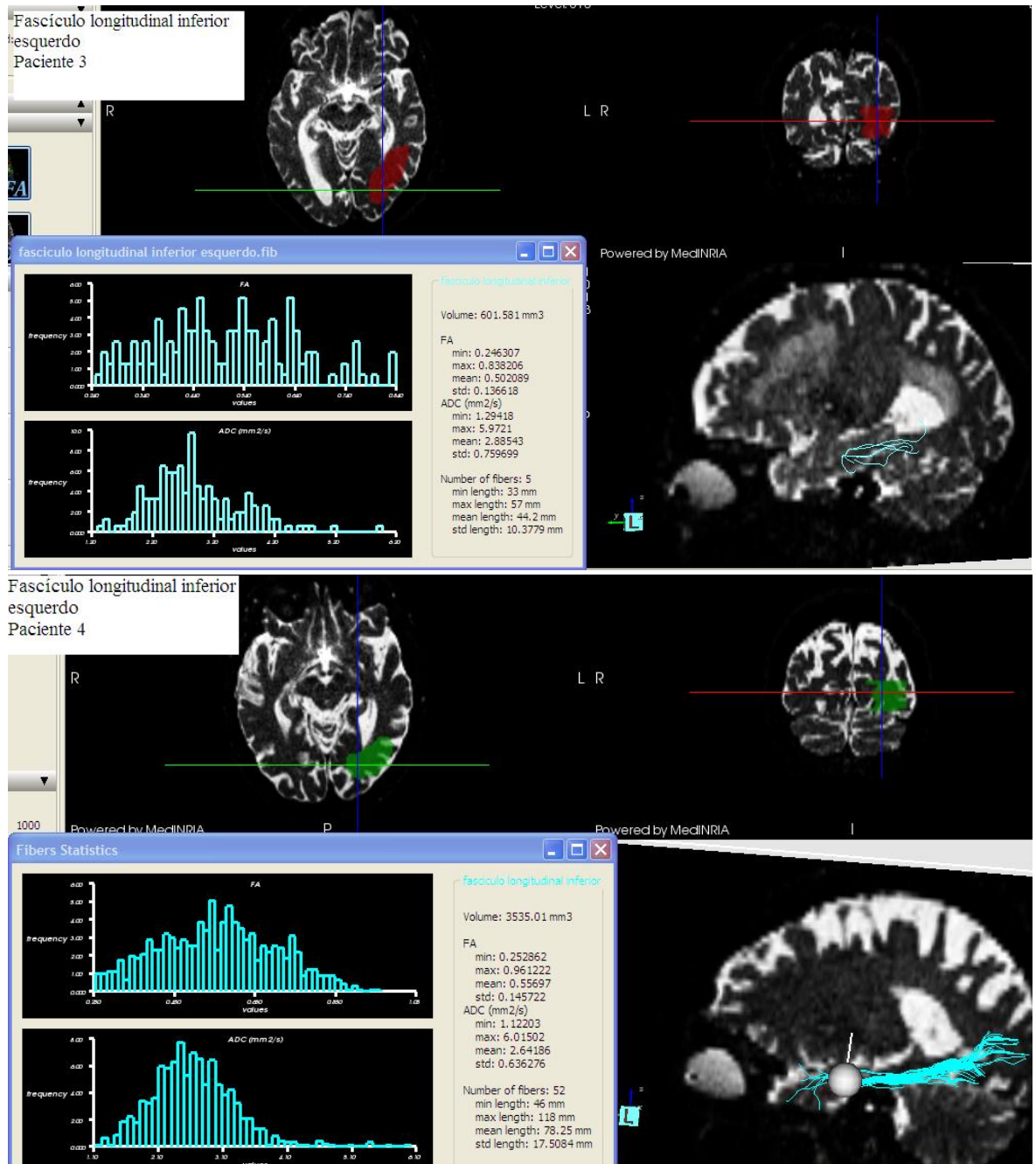


Figura 3A - DTIs de quatro pacientes onde se evidencia o fascículo longitudinal inferior esquerdo em azul claro analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.

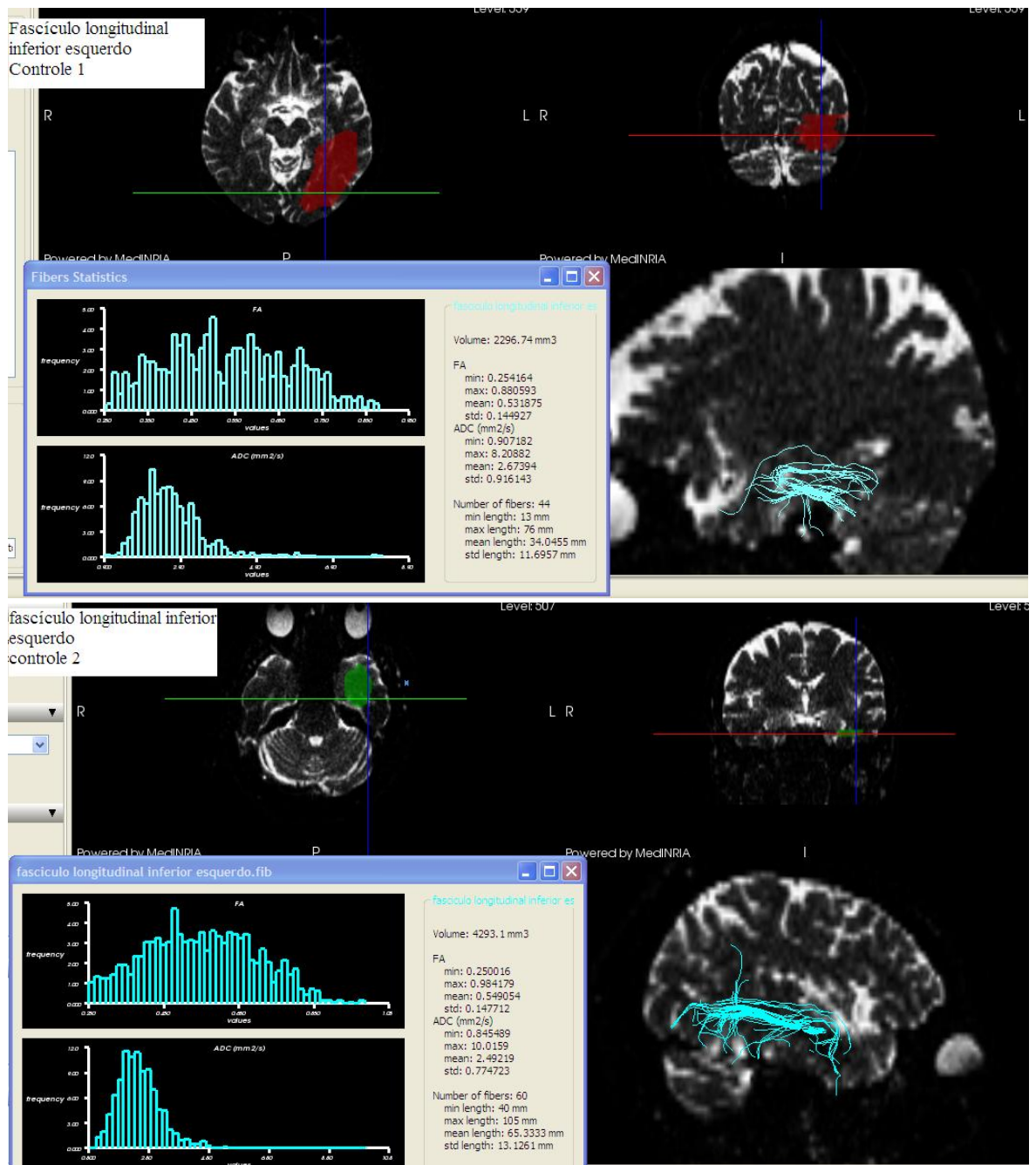
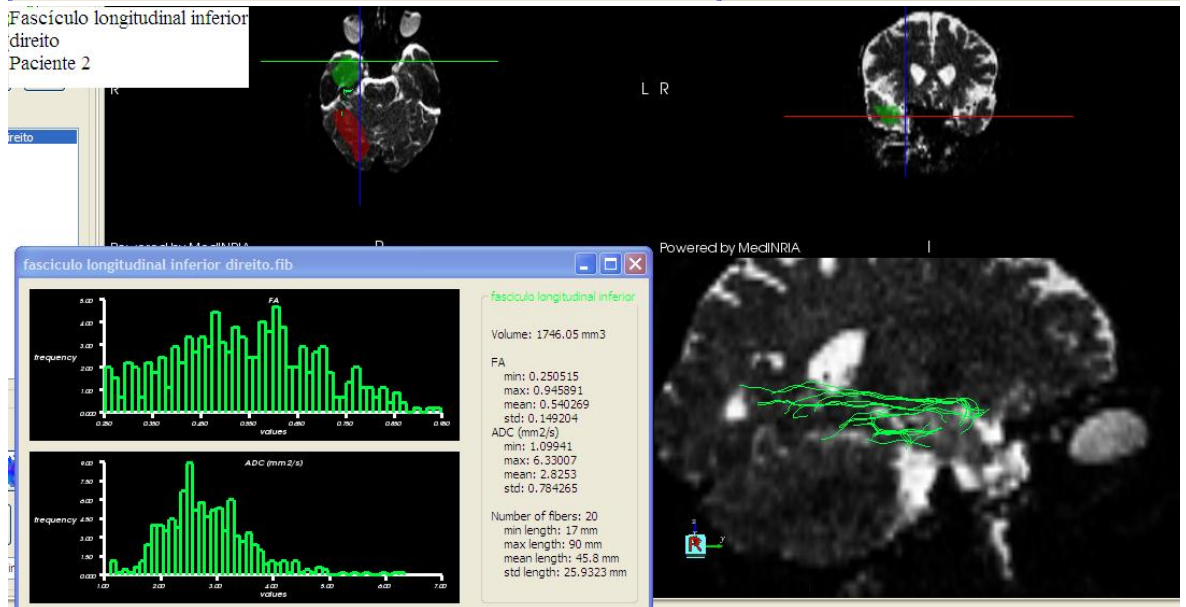
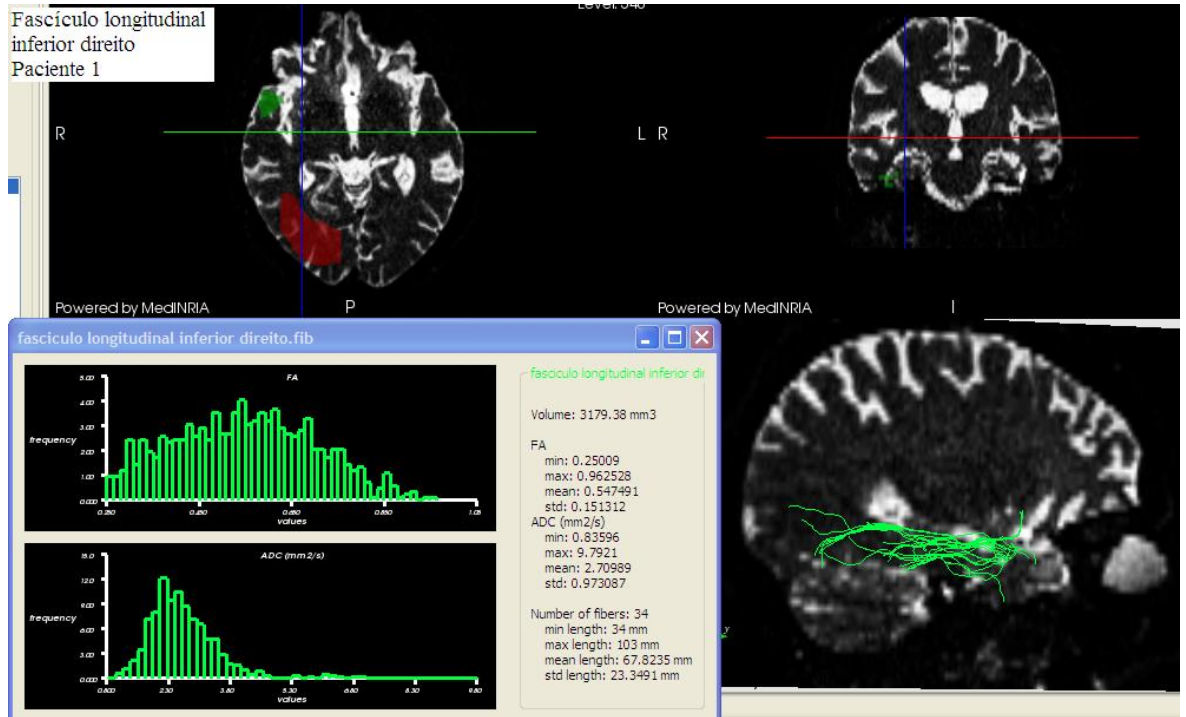


Figura 3B - DTIs de dois controles onde se evidencia o fascículo longitudinal inferior esquerdo em azul claro analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.



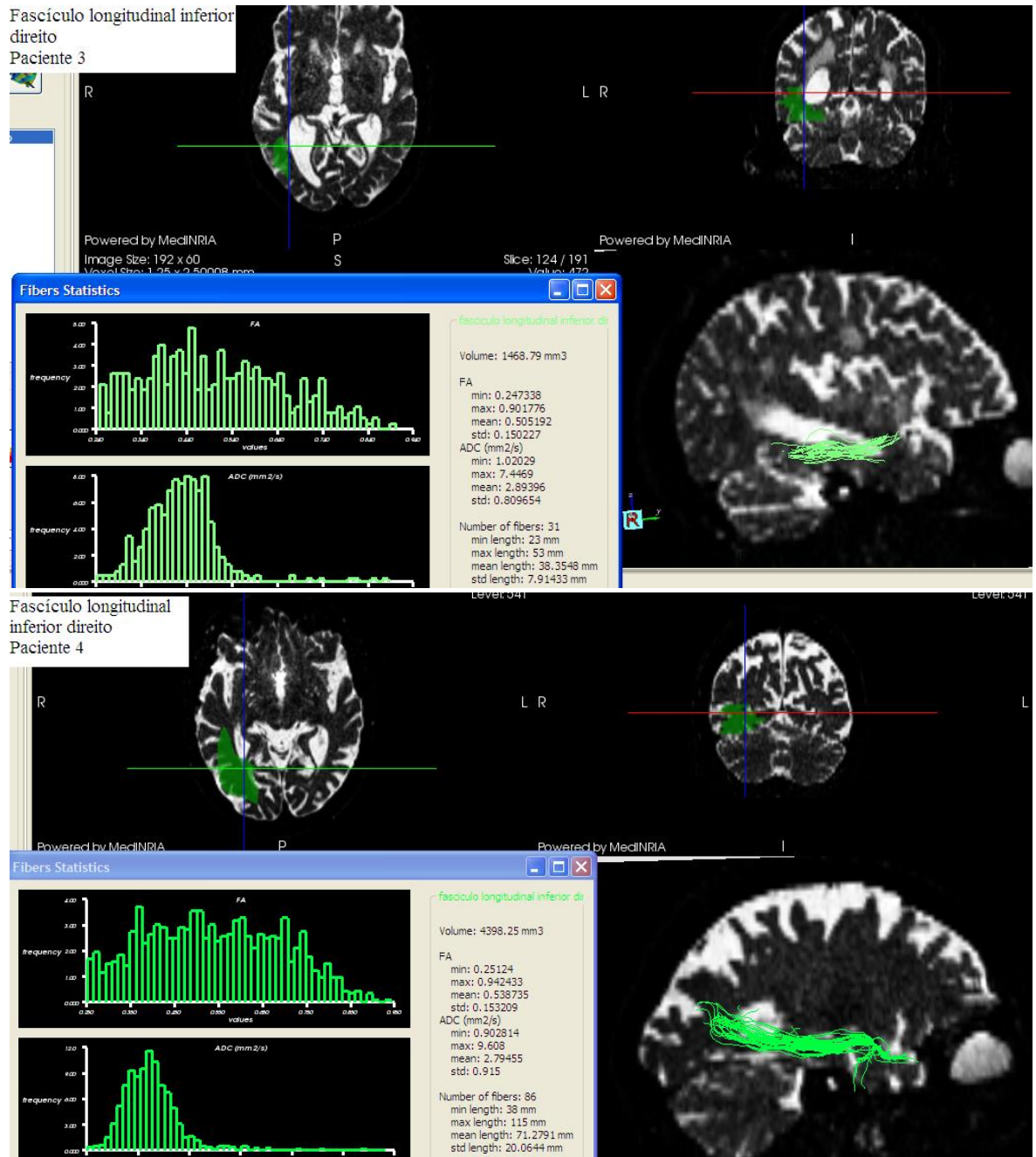


Figura 4A - DTIs de quatro pacientes onde se evidencia o fascículo longitudinal inferior direito em verde analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.

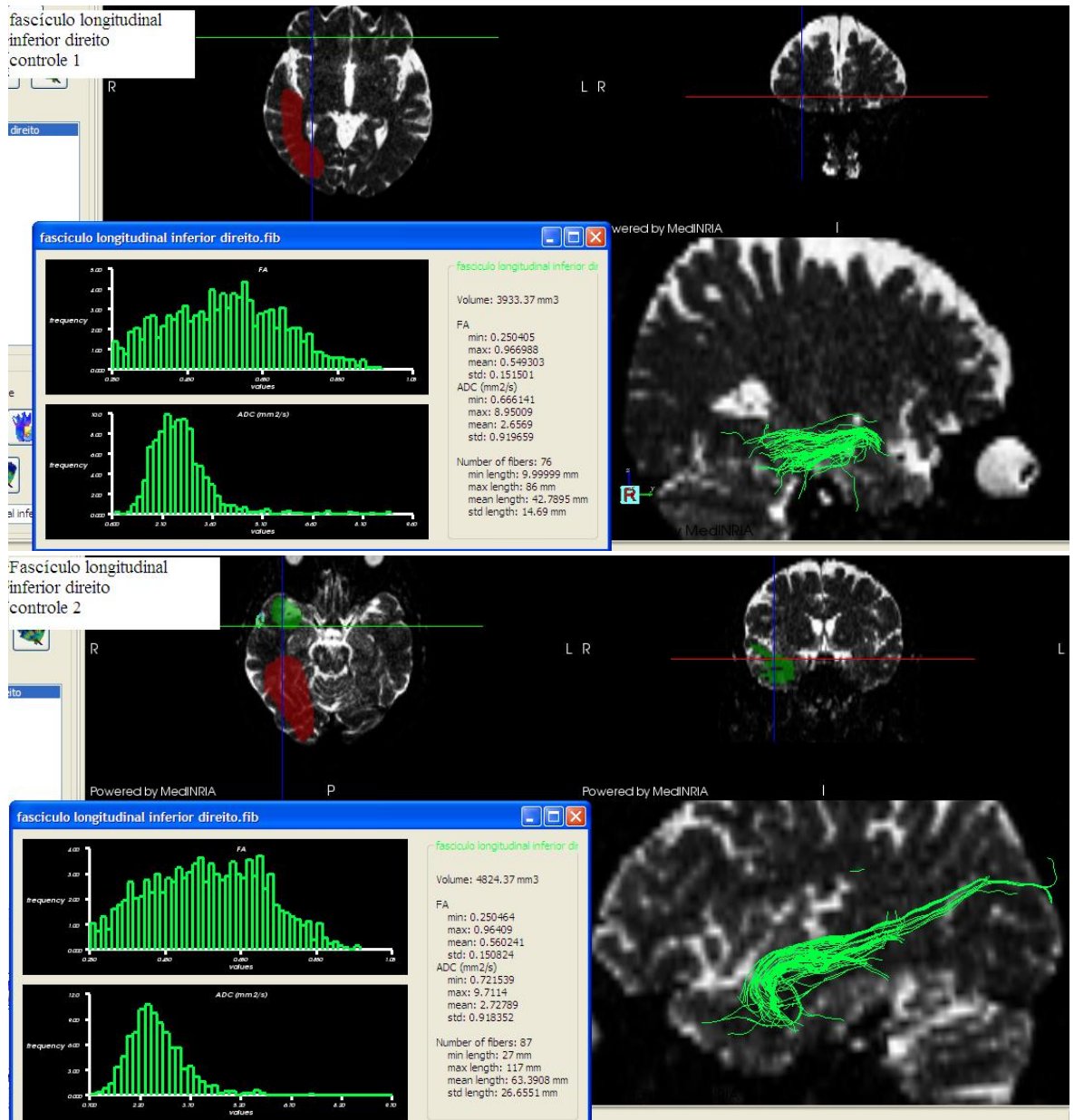
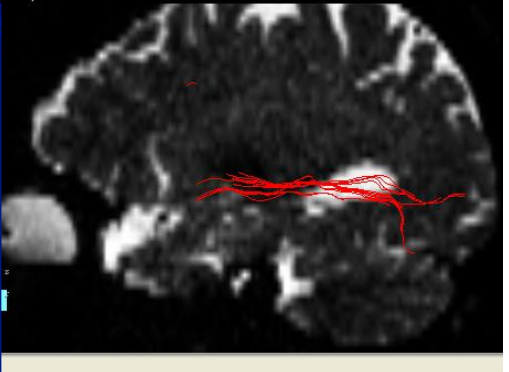
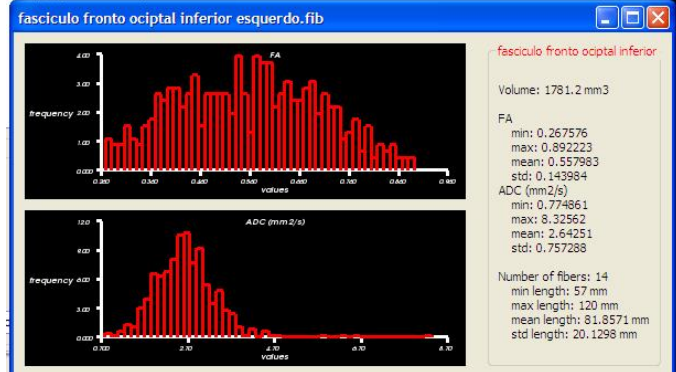
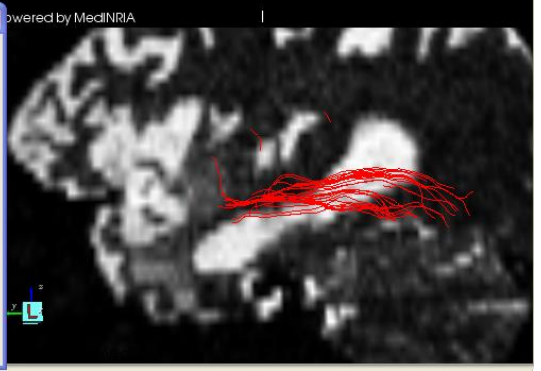
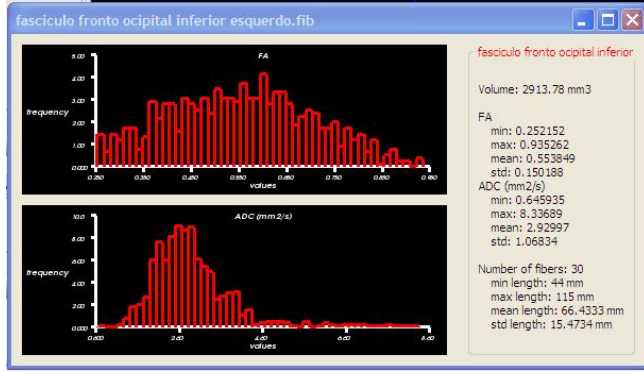
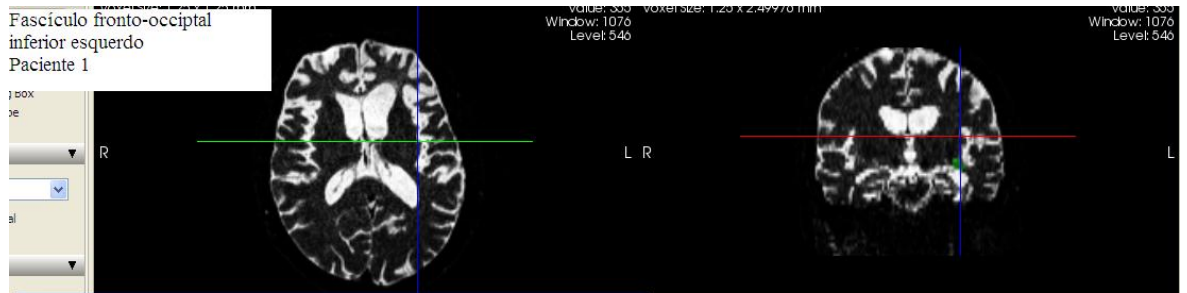


Figura 4B - DTIs de dois controles onde se evidencia o fascículo longitudinal inferior direito em verde analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.



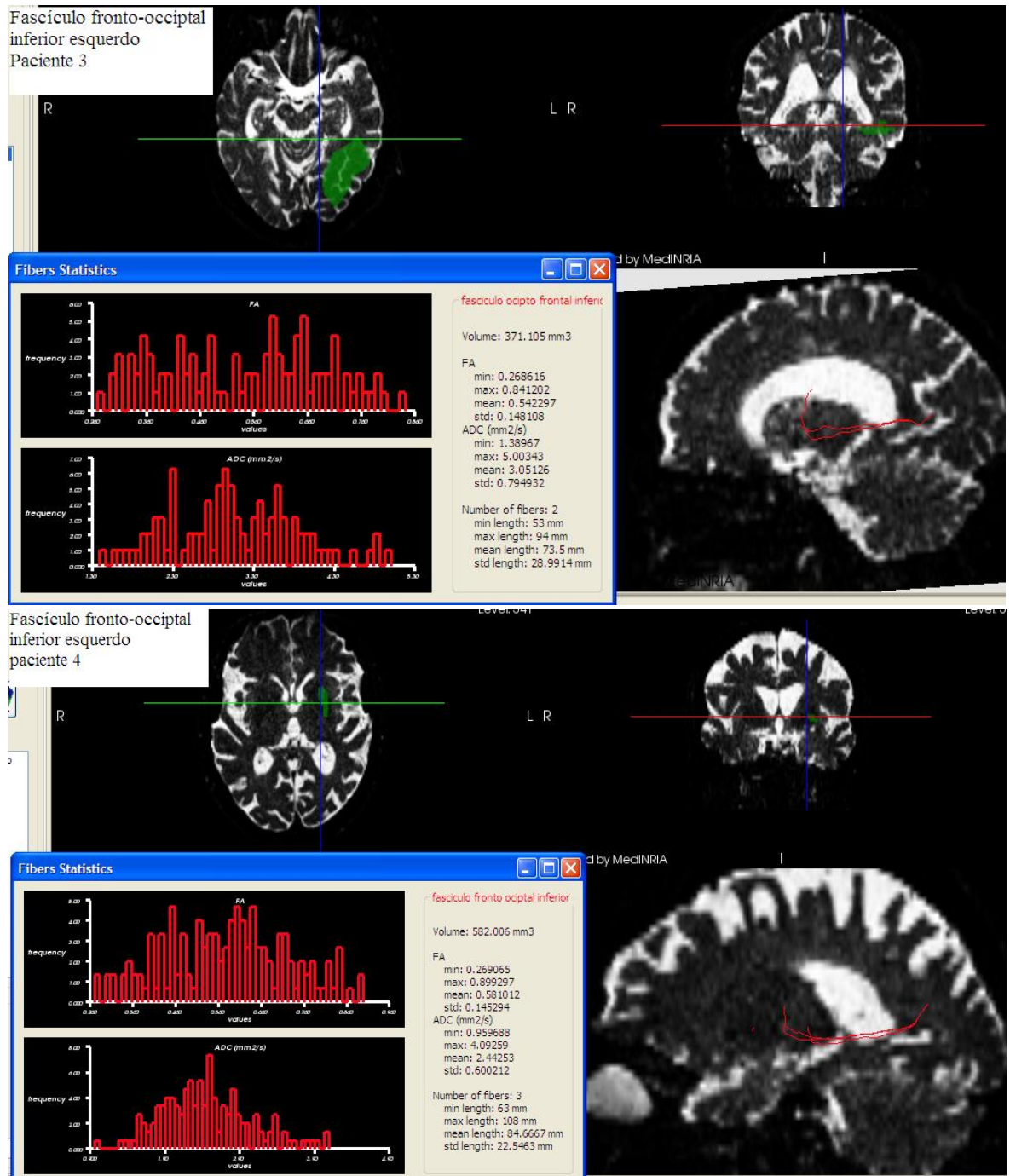


Figura 5A - DTIs de quatro pacientes onde se evidencia o fascículo fronto-occipital inferior esquerdo em vermelho analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A Janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.

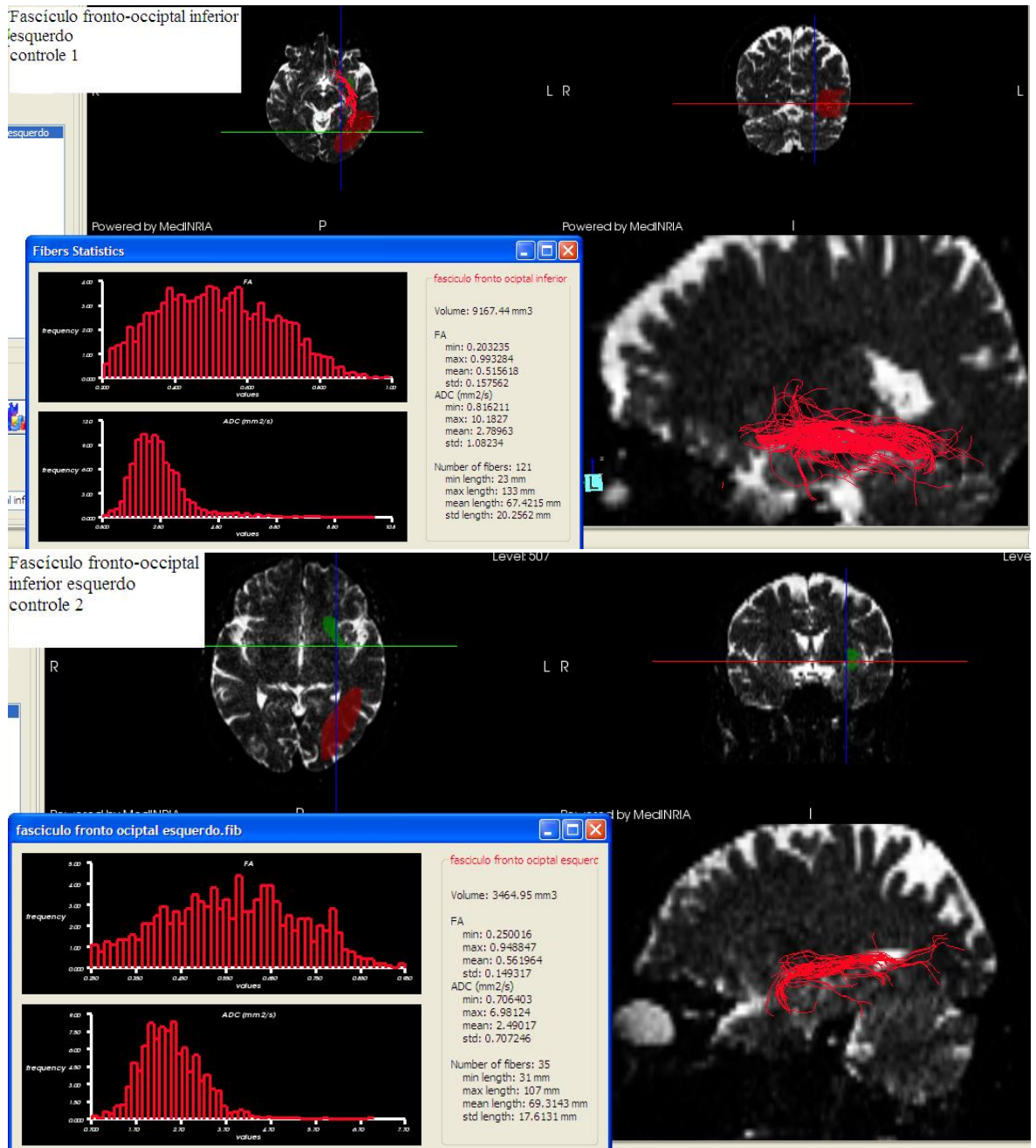
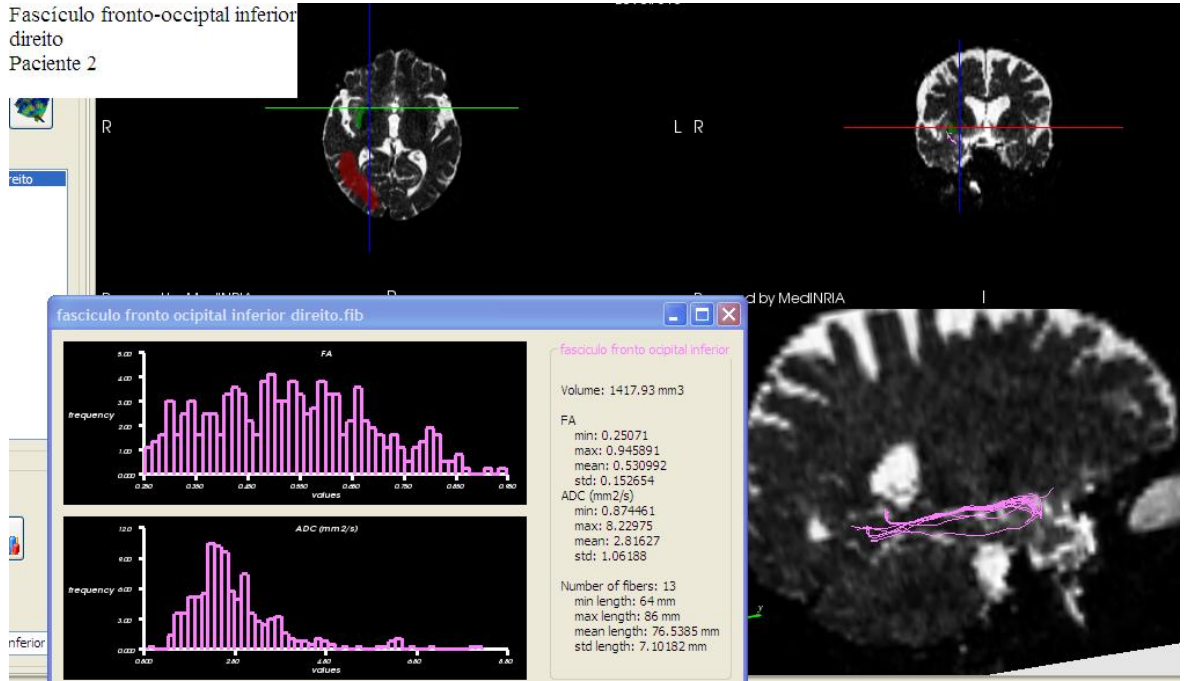
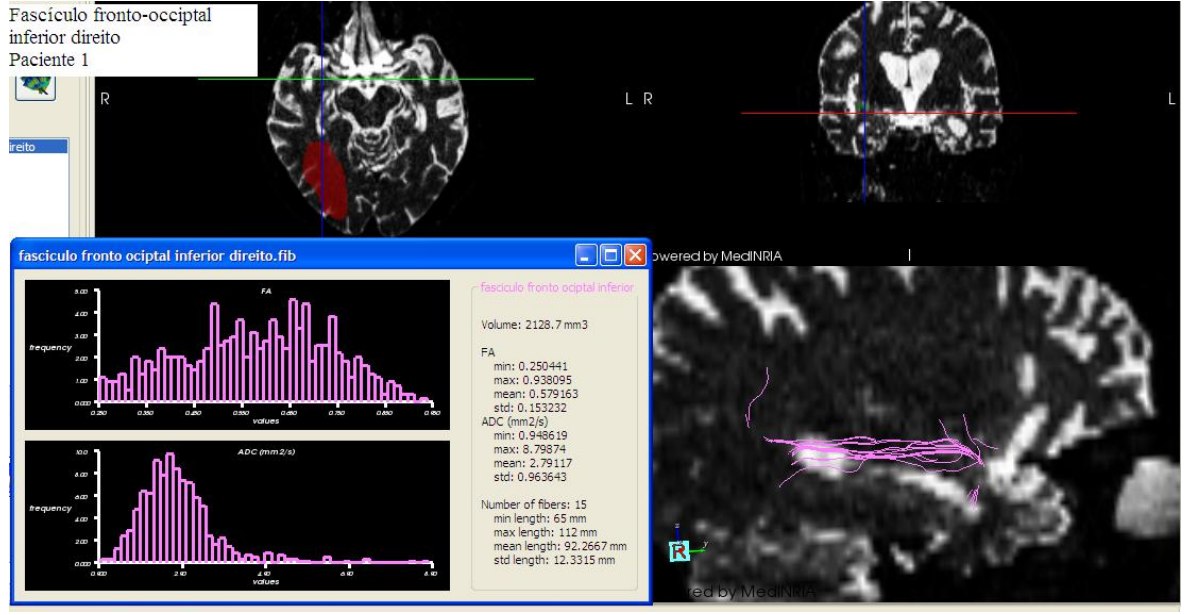


Figura 5B - DTIs de dois controles onde se evidencia o fascículo fronto-occipital inferior esquerdo em vermelho analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.



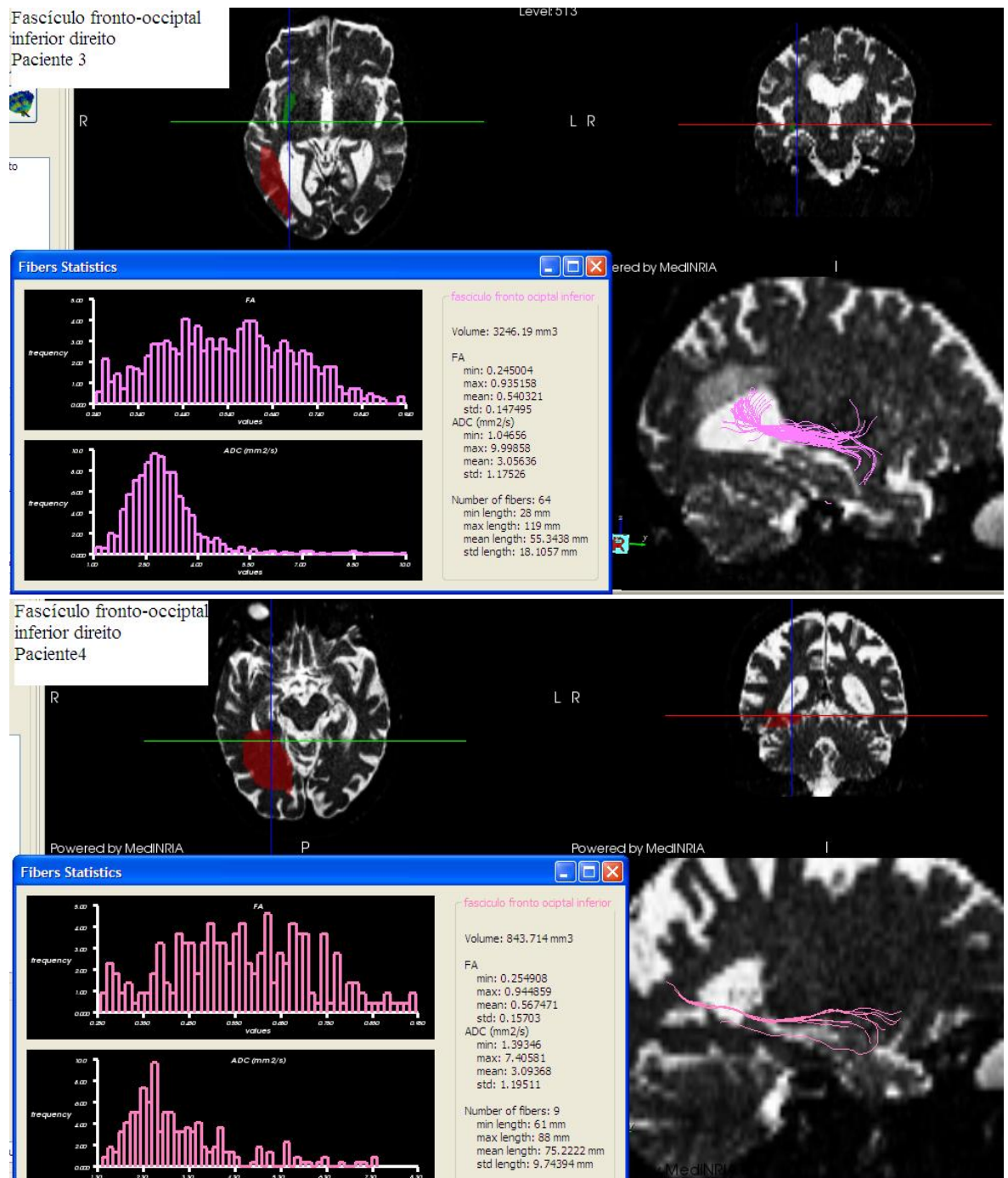


Figura 6A - DTIs de quatro pacientes onde se evidencia o fascículo fronto-occipital inferior direito em rosa analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.

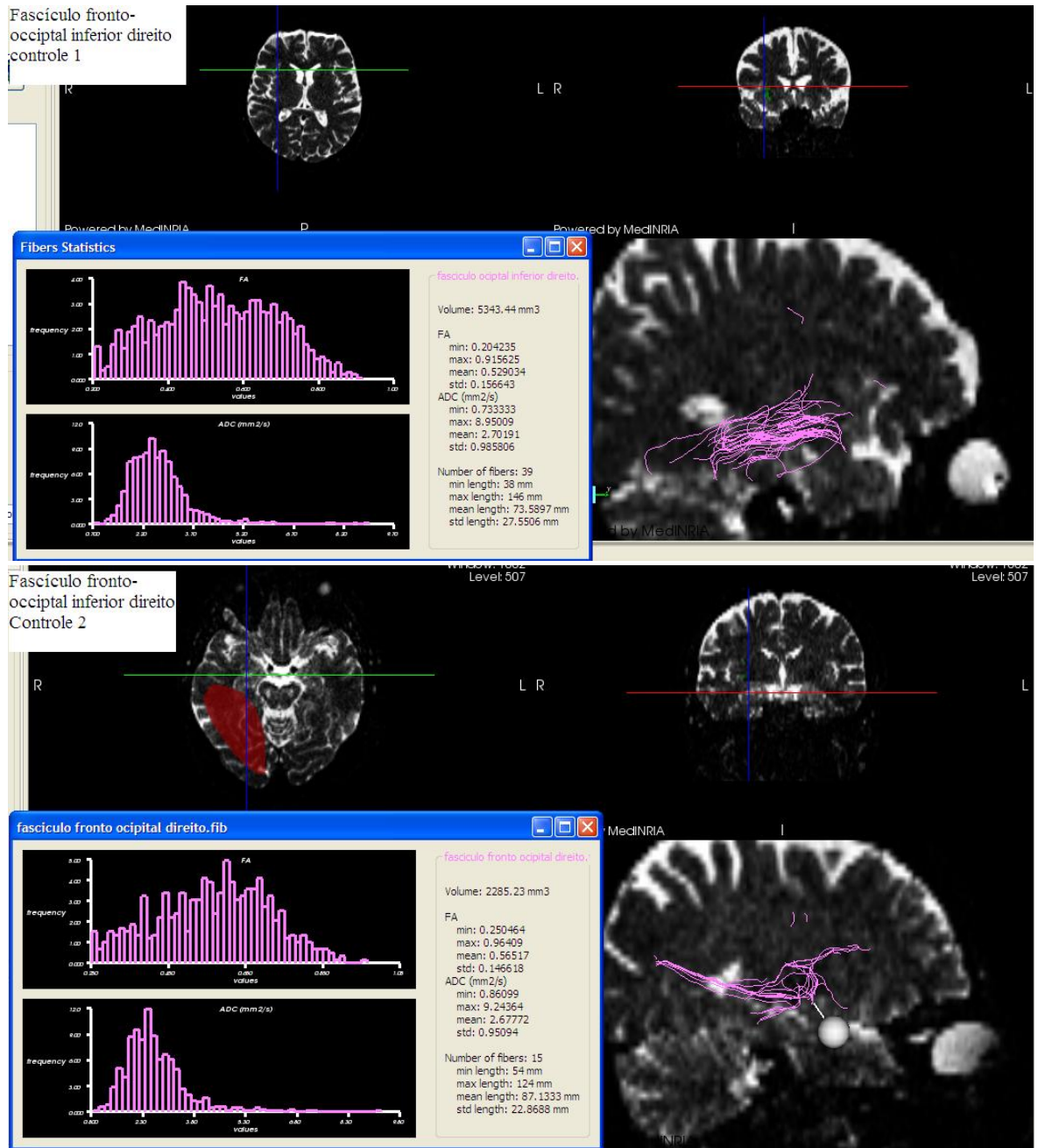


Figura 6B - DTIs de dois controles onde se evidencia o fascículo fronto-occipital inferior direito em rosa analisado a partir das ordenadas identificadas nas imagens axiais e coronais no exame de ressonância magnética obtida em T2. A janela no quadrante inferior esquerdo da figura mostra os dados numéricos utilizados para a análise estatística.

Os valores médios da fração de anisotropia de cada trato são mostrados no gráfico 1 que mostra o grupo de pacientes e o grupo de controles. Não há diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($P=0,24$).

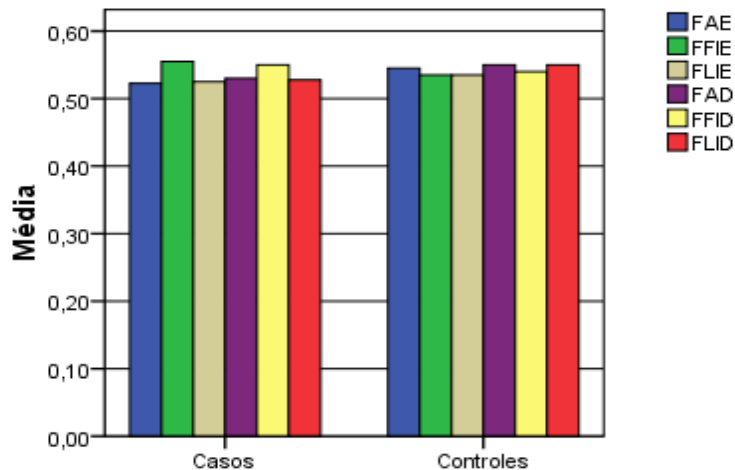


Gráfico 1 - Médias amostrais da fração de anisotropia média de cada trato de pacientes e controles- FAE - Fascículo arqueado esquerdo, FFIE- Fascículo fronto-occipital inferior esquerdo, FLIE- Fascículo longitudinal inferior esquerdo, FAD- Fascículo arqueado Direito, FFID- Fascículo fronto-occipital inferior direito, FLIE- Fascículo longitudinal inferior esquerdo.

Os valores médios do número de fibras dos pacientes com APP e dos controles para cada trato é mostrado no gráfico 2, na tabela 1 é mostrado os valores do teste de Mann-Whitney para comparação do número de fibras entre casos e controles nos diversos tratos, não sendo significativamente estatístico ($P=0,064$).

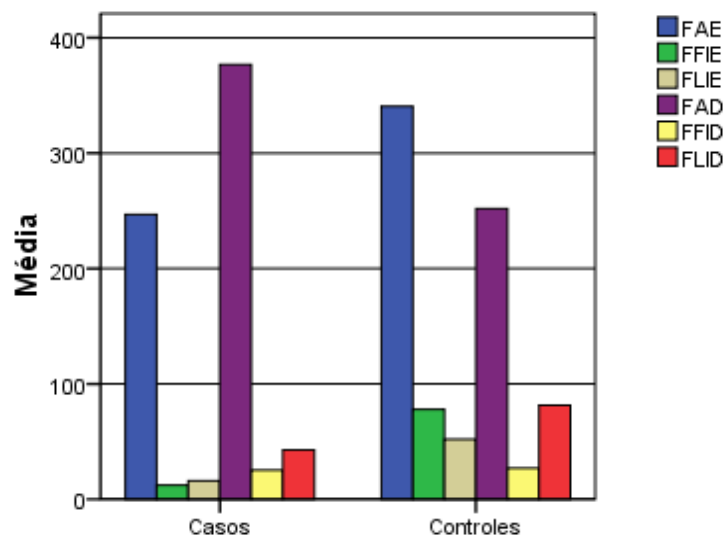


Gráfico 2 - Médias amostrais do número de fibras na DTI.

Tabela 1 - P valores para do teste de Mann-Whitney* para comparação do número de fibras entre casos e controles nos tratos estudados:

FAE	FFIE	FLIE	FAD	FFID	FLID
0,481	0,064	0,159	0,355	0,481	0,165

*P valores para teste bilateral

Os valores das médias amostrais para os volumes em mm³ dos tratos encontrados na DTI para o grupo com APP e para o grupo controle são mostrados no gráfico 3, os valores de significância dos volumes são mostrados na tabela 2. Verificando estes resultados fica claro que a média do volume para todos os tratos é maior no grupo controle e a diferença tende a significância no fascículo arqueado esquerdo e no fascículo fronto-occipital inferior esquerdo.

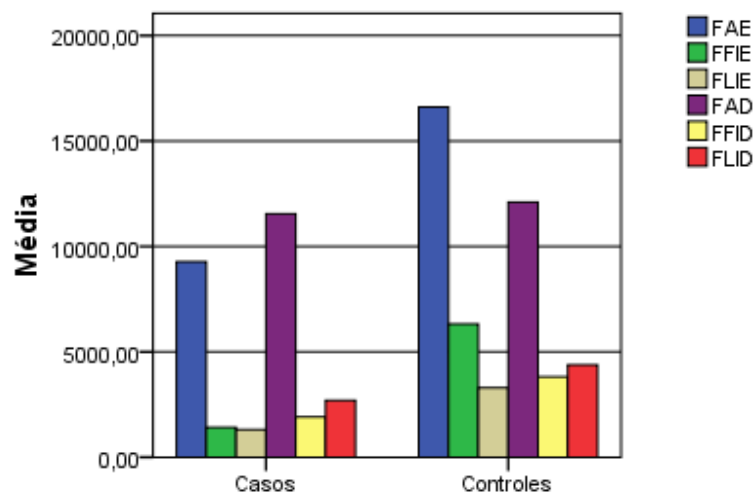


Gráfico 3 - Médias amostrais dos volumes dos tratos nos pacientes e nos controles.

Tabela 2 - Valores do teste de Mann-Whitney* para comparação dos volumes dos tratos entre casos e controles:

FAE	FFIE	FLIE	FAD	FFID	FLID
0,064	0,064	0,165	0,643	0,165	0,165

* P valores para teste bilateral

O volume cortical nas áreas estudadas são mostradas no gráfico 4, podendo ser visto neste gráfico a clara desproporção entre casos e controles para todos os volumes corticais excetuando- se o giro supra-marginal direito. Os valores de significância para comparação de pacientes com APP e controles são mostrados na tabela 3. Chama atenção nesta tabela os valores de P para os três giros temporais esquerdos que são de 0,064.

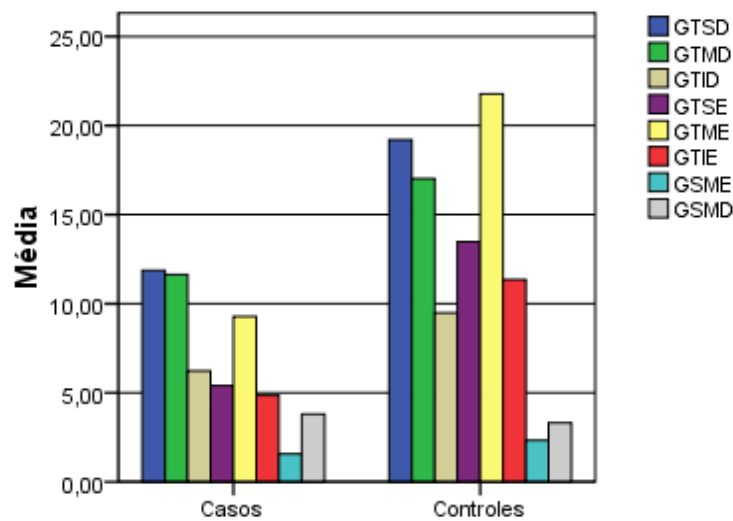


Gráfico 4 - Médias amostrais dos volumes corticais, GTSD- Giro temporal superior direito, GTMD- giro temporal médio direito, GTID- Giro temporal inferior direito, GTSE- Giro Temporal Superior esquerdo, GTME- Giro temporal Médio Esquerdo, GTIE- Giro temporal inferior esquerdo, GSME- Giro supra-marginal esquerdo, GSMD- Giro supra-marginal direito.

Tabela 3 - P valores para do teste de Mann-Whitney* para comparação dos volumes corticais nas diversas áreas estudadas:

GTSD	GTMD	GTID	GTSE	GTME	GTIE	GSME	GSMD
0,355	0,355	0,355	0,064	0,064	0,064	0,355	0,643

*P valores para teste bilateral

Na tabela 4 é mostrada a comparação dos volumes corticais dos hemisférios esquerdo e direito, nesta comparação visualiza-se que nos casos a diferença entre os giros temporais superiores e os giros supramarginais tendem a significância (P=0,068).

Tabela 4 - P valores do Teste de Wilcoxon para comparação dos volumes corticais hemisfério esquerdo e direito:

Indivíduos	Número	GTSE x GTSD	GTME x GTMD	GTIE x GTID	GSMD x GSME
Casos	4	0.068	0.465	0.465	0.068
Controles	2	0.180	0.180	0.180	0.180

*P valores para teste bilateral

Os resultados da bateria neuropsicológica do grupo de pacientes são mostrados na tabela 5. Não foi encontrada relação que sugerisse linearidade entre o decréscimo dos valores dos volumes corticais, ou das variáveis da F.A. com pior escore nos testes aplicados. Todos os casos mostraram resultados deficitários em todas as modalidades testadas excetuando-se a praxia, que dois pacientes conseguiram concluir o teste.

Tabela 5 - Resumo descritivo dos dados da bateria neuropsicológica:

NOME	IDADE	MVI	MVET	MVII	MVIT	NB	MEEM	PRAXIA	ANIMAI S	FAS
Paciente 1	69	9	8	14	8	41	17	DÉFICIT	7	9
Paciente 2	82	10	6	16	2	29	22	DÉFICIT	7	13
Paciente 3	67	2	0	23	12	17	7	NORMA L	7	16
Paciente 4	59	0	0	21	3	3	8	NORMA L	2	2
Médias Amostrai s	69.25	5.2 5	3.50	18.5 0	6.25	22.5 0	13.50	-	5.75	10.0 0

6 DISCUSSÃO

As fibras dos tratos cerebrais servem como barreiras a difusão de água no encéfalo, esta barreira é a razão da alta anisotropia da substância branca em relação à substância cinzenta, nesta última a difusão da água é quase isotrópica (Cercignani, Inglesse *et al.*, 2001). Nos feixes de fibras bem organizados a difusão de moléculas de água é limitada e a fração de anisotropia mostra valores elevados (Beaulieu, 2002; Matsuo, Mizuno *et al.*, 2008). Se as estruturas da substância branca, axônio e mielina, estão danificadas a difusão de moléculas de água nestes tecidos aumenta, diminuindo significativamente a direcionalidade da água, assim diminuindo o valor da FA.

A tratografia probabilística utiliza-se da anisotropia da água e da orientação dos tratos para gerar mapas probabilísticos de conectividade entre regiões cerebrais podendo traçar fibras até a substância cinzenta (Ciccarelli, Behrens *et al.*, 2006). O número de fibras de cada trato deve ser entendido como uma medida quantitativa da conectividade entre localizações anatômicas, determinado previamente pelo ROI escolhido (Lindenberg, Renga *et al.*, 2010). A perda de fibras por perda axonal ou degeneração secundária costuma ocorrer após três meses da injúria neuronal (Rutgers, Fillard *et al.*, 2008).

É importante afirmar que a DTI não reconstrói tratos tal qual a injeção de traçadores nas fibras, a tratografia nos mostra o caminho pelo qual a água tem menos resistência à difusão, em geral isto corresponde bem aos tratos cerebrais conhecidos. Porém há áreas cerebrais nas quais muitas fibras com direções distintas se cruzam num mesmo voxel, que em geral tem dimensão de poucos milímetros cúbicos, porém dentro deste espaço pode passar até dezenas de milhares de axônios. Nestas áreas provavelmente este método possa ter seu uso limitado (Johansen-Berg e Behrens, 2006). Outra limitação da DTI é que a validação de um trato quando evidenciado por este método baseia-se no conhecimento anatômico prévio, tornando difícil a interpretação da ausência de uma via, ou a presença de um trato em local diferente do habitual (Pierpaoli, Barnett *et al.*, 2001). Apesar das limitações, a DTI é o único método para a investigação de fibras cerebrais *in vivo* (Johansen-Berg e Behrens, 2006).

A avaliação da integridade da substância branca vem sendo avaliada em vários estudos utilizando o valor da FA da DTI (Beaulieu, 2002; Aoki, Iwata *et al.*, 2005;

Matsuo, Mizuno *et al.*, 2008). Para cada doença estudada são estudados os tratos cujas alterações possam justificar o quadro clínico do paciente, para a esclerose lateral amiotrófica investiga-se o principalmente trato piramidal(Aoki, Iwata *et al.*, 2005), em doença de Alzheimer o foco principal da investigação é a substância branca parahipocampal (Stebbins e Murphy, 2009). Neste estudo avaliamos bilateralmente o fascículo arqueado, o fascículo longitudinal inferior e o fascículo fronto-occipital inferior, por entendermos após revisão da literatura que estas seriam as estruturas subcorticais mais envolvidas com a linguagem falada (Duffau, 2008; Glasser e Rilling, 2008).

Neste estudo os valores da FA são muito semelhantes para casos e controles, como pode ser visto no gráfico 1, entretanto quando comparado o número de fibras e o volume do trato principalmente no hemisfério esquerdo percebe-se que os pacientes apresentam um menor número de fibras e um volume do trato diminuído como pode ser observado no gráfico 2 e gráfico 3. Considerando o exposto previamente isto pode sugerir que há num primeiro momento dano cortical com posterior perda de estruturas subcorticais. Pode-se inferir que a redução significativa do número de fibras possa ocorrer em estágios mais avançados da doença. Existem evidências de estudos realizados em pacientes com esclerose lateral amiotrófica mostrando que pacientes com progressão rápida da doença apresentam diminuição das medidas de conectividade cerebral no trato piramidal quando comparados a controles, sendo sugerido que isto deveria ocorrer pela degeneração do trato motor (Ciccarelli, Behrens *et al.*, 2006).

Neste estudo foi demonstrada diferença da média do volume dos três giros temporais estudados entre volumes e controles, e também que existe uma desproporção do volume cortical no grupo de pacientes quando comparados os hemisférios cerebrais nos giros temporais superiores e giro supra-marginal. Isto estando de acordo com a literatura existente que evidencia uma redução das áreas perisilvianas esquerdas (Gorno-Tempini, Dronkers *et al.*, 2004).

Estas alterações volumétricas corticais estão de acordo com a idéia exposta anteriormente na qual deve haver morte celular cortical, num primeiro momento, com posterior alteração das redes subcorticais.

Não parece haver uma relação direta entre os achados imageneológicos com os achados da avaliação neuropsicológica, fato este que já foi demonstrado em outras publicações que utilizaram a DTI para avaliar demência fronto-temporal(Borroni,

Brambati *et al.*, 2007). Também deve ser ressaltado o escore baixo dos pacientes que reflete o comprometimento importante da linguagem. Isto deve ocorrer porque mais importante que a morfologia é a funcionalidade das vias e do córtex envolvido.

Quanto à alteração de um trato específico, gostaríamos de ressaltar os achados da DTI quanto ao volume e o número de fibras do fascículo fronto-occipital inferior esquerdo que foi desproporcionalmente afetado no grupo de casos. Este fascículo quando desativado parece causar parafasias semânticas, ou seja, erros quanto ao significado da palavra. Estes achados sugerem que este trato esteja relacionado com a via semântica da via ventral (Duffau, 2008).

Quando comparados os hemisférios no grupo de casos o volume cortical dos giros supramarginais e giros temporais superiores parecem estar reduzidos no hemisfério esquerdo. Isto poderia ser explicado porque os giros temporais superiores são as vias de partida de ambas as vias de linguagem a ventral e a dorsal (Saur, Kreher *et al.*, 2008; Shalom e Poeppel, 2008), porém a via ventral, que processa a linguagem tem fraca, dominância no hemisfério esquerdo, então uma lesão nesta via não afetaria de forma tão importante no reconhecimento da palavra. Por outro lado o giro supramarginal faz parte da via dorsal esta via tem forte dominância no hemisfério esquerdo e está envolvida na articulação da palavra (Hickok e Poeppel, 2007). Assim explicando um déficit muito mais pronunciado na produção da linguagem que no processamento.

7 CONCLUSÕES

Neste estudo foi possível avaliar o circuito da linguagem em pacientes com afasia progressiva primária utilizando a avaliação volumétrica baseada em voxels e imagem tensor de difusão (tratografia) obtidas por Ressonância Nuclear Magnética do encéfalo. Apesar da amostra em estudo ter sido pequena decorrente da baixa frequência da APP, os dados obtidos evidenciam:

1. Tendência dos pacientes com APP em apresentarem alterações tanto a níveis corticais quanto a nível subcortical, sobretudo quando levado em conta o número de fibras e o volume dos tratos estudados.
2. Não foram evidenciadas outras alterações estruturais nos pacientes com APP nas seqüências de RNM estudadas.
3. Não foi encontrada relação que sugerisse linearidade entre o decremento dos valores dos volumes corticais, ou das variáveis da tratografia, com pior score nos testes neuropsicológicos. Todos os casos mostraram resultados deficitários em todas as modalidades neuropsicológicas testadas, excetuando-se a praxia, habilidade preservada em dois pacientes.

8 PERSPECTIVAS

Este estudo é um trabalho preliminar que utilizando uma tecnologia de ponta na avaliação estrutural da afasia progressiva primária permitiu pela primeira vez identificar uma tendência de comprometimento de estruturas corticais e conexões envolvidas na linguagem. Por tratar-se de uma patologia pouco freqüente o número de pacientes incluídos foi pequeno. Pretendemos seguir nesta linha de pesquisa no doutorado realizando estudo cooperativo com outros centros de modo a permitir a inclusão de maior número de pacientes. As limitações de financiamento para esta pesquisa dificultaram a inclusão de maior número de controles devido ao custo dos exames de imagem. Com o resultado obtido neste estudo pretendemos conseguir financiamento para que estas perspectivas possam ser concluídas.

REFERÊNCIAS

- AOKI, S. *et al.* **Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography: feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis.** *Radiat Med* [S.I.], v. 23, n. 3, p. 195-9, May 2005.
- ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. **Voxel-based morphometry the methods.** *Neuroimage* [S.I.], v. 11, n. 6 Pt 1, p. 805-21, Jun 2000.
- BEAULIEU, C. **The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review.** *NMR Biomed* [S.I.], v. 15, n. 7-8, p. 435-55, Nov-Dec 2002.
- BORRONI, B. *et al.* **Evidence of white matter changes on diffusion tensor imaging in frontotemporal dementia.** *Arch Neurol* [S.I.], v. 64, n. 2, p. 246-51, Feb 2007.
- BRUCKI, S. M. *et al.* **[Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil].** *Arq Neuropsiquiatr* [S.I.], v. 61, n. 3B, p. 777-81, Sep 2003.
- CATANI, M.; FFYTCHÉ, D. H. **The rises and falls of disconnection syndromes.** *Brain* [S.I.], v. 128, n. Pt 10, p. 2224-39, Oct 2005.
- CATANI, M. *et al.* **Perisylvian language networks of the human brain.** *Ann Neurol* [S.I.], v. 57, n. 1, p. 8-16, Jan 2005.
- _____. **Axonal injury within language network in primary progressive aphasia.** *Ann Neurol* [S.I.], v. 53, n. 2, p. 242-7, Feb 2003.
- CATANI, M.; THIEBAUT DE SCHOTTEN, M. **A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections.** *Cortex* [S.I.], v. 44, n. 8, p. 1105-32, Sep 2008.
- CERCIGNANI, M. *et al.* **Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis.** *AJNR Am J Neuroradiol* [S.I.], v. 22, n. 5, p. 952-8, May 2001.
- CICCARELLI, O. *et al.* **Probabilistic diffusion tractography: a potential tool to assess the rate of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis.** *Brain* [S.I.], v. 129, n. Pt 7, p. 1859-71, Jul 2006.
- _____. **Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments.** *Lancet Neurol* [S.I.], v. 7, n. 8, p. 715-27, Aug 2008.
- DAMASIO, H.; DAMASIO, A. R. **The anatomical basis of conduction aphasia.** *Brain* [S.I.], v. 103, n. 2, p. 337-50, Jun 1980.
- DAVID, D. *et al.* **[Primary progressive aphasia: clinical aspects].** *Psychol Neuropsychiatr Vieil* [S.I.], v. 4, n. 3, p. 189-200, Sep 2006.
- DUFFAU, H. **The anatomo-functional connectivity of language revisited.** New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia* [S.I.], v. 46, n. 4, p. 927-34, Mar 7 2008.

DUFFAU, H. *et al.* **Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations.** An anatomo-functional study. *Brain* [S.I.], v. 125, n. Pt 1, p. 199-214, Jan 2002.

_____. **New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations.** *Brain* [S.I.], v. 128, n. Pt 4, p. 797-810, Apr 2005.

FERNANDEZ-MIRANDA, J. C. *et al.* **Three-dimensional microsurgical and tractographic anatomy of the white matter of the human brain.** *Neurosurgery* [S.I.], v. 62, n. 6 Suppl 3, p. 989-1026; discussion 1026-8, Jun 2008.

FISHER, N. J. *et al.* **Verbal fluency patterns in two subgroups of patients with Alzheimer's disease.** *Clin Neuropsychol* [S.I.], v. 18, n. 1, p. 122-31, Feb 2004.

GLASSER, M. F.; RILLING, J. K. DTI. **Tractography of the human brain's language pathways.** *Cereb Cortex* [S.I.], v. 18, n. 11, p. 2471-82, Nov 2008.

GORNO-TEMPINI, M. L. *et al.* **Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia.** *Ann Neurol* [S.I.], v. 55, n. 3, p. 335-46, Mar 2004.

HICKOK, G.; POEPEL, D. **The cortical organization of speech processing.** *Nat Rev Neurosci* [S.I.], v. 8, n. 5, p. 393-402, May 2007.

INGLES, J. L. *et al.* **Progressive anomia without semantic or phonological impairment.** *Cortex* [S.I.], v. 43, n. 4, p. 558-64, May 2007.

JOHANSEN-BERG, H.; BEHRENS, T. E. Just pretty pictures? **What diffusion tractography can add in clinical neuroscience.** *Curr Opin Neurol* [S.I.], v. 19, n. 4, p. 379-85, Aug 2006.

LE BIHAN, D. *et al.* **Diffusion tensor imaging: concepts and applications.** *J Magn Reson Imaging* [S.I.], v. 13, n. 4, p. 534-46, Apr 2001.

LINDENBERG, R. *et al.* **Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke.** *Neurology* [S.I.], v. 74, n. 4, p. 280-7, Jan 26 2010.

MANSUR, L. L. *et al.* **[Boston Naming Test: performance of Brazilian population from Sao Paulo].** *Pro Fono* [S.I.], v. 18, n. 1, p. 13-20, Jan-Apr 2006.

MARTIN, R. C. **Language processing: functional organization and neuroanatomical basis.** *Annu Rev Psychol* [S.I.], v. 54, p. 55-89, 2003.

MATSUO, K. *et al.* **Cerebral white matter damage in frontotemporal dementia assessed by diffusion tensor tractography.** *Neuroradiology* [S.I.], v. 50, n. 7, p. 605-11, Jul 2008.

MESULAM, M. *et al.* **Neurology of anomia in the semantic variant of primary progressive aphasia.** *Brain* [S.I.], v. 132, n. Pt 9, p. 2553-65, Sep 2009.

MESULAM, M. M. **Slowly progressive aphasia without generalized dementia.** *Ann Neurol* [S.I.], v. 11, n. 6, p. 592-8, Jun 1982.

_____. **Primary progressive aphasia--differentiation from Alzheimer's disease.** *Ann Neurol* [S.I.], v. 22, n. 4, p. 533-4, Oct 1987.

_____. **Primary progressive aphasia: a 25-year retrospective.** *Alzheimer Dis Assoc Disord* [S.I.], v. 21, n. 4, p. S8-S11, Oct-Dec 2007.

PETKOV, C. I. *et al.* **Where Are the Human Speech and Voice Regions, and Do Other Animals Have Anything Like Them?** *Neuroscientist* [S.I.], Jun 10 2009.

PIERPAOLI, C. *et al.* **Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture.** *Neuroimage* [S.I.], v. 13, n. 6 Pt 1, p. 1174-85, Jun 2001.

PRICE, C. J. **The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging.** *J Anat* [S.I.], v. 197 Pt 3, p. 335-59, Oct 2000.

ROGALSKI, E.; MESULAM, M. **An update on primary progressive aphasia.** *Curr Neurol Neurosci Rep* [S.I.], v. 7, n. 5, p. 388-92, Sep 2007.

ROHRER, J. D. *et al.* **Word-finding difficulty: a clinical analysis of the progressive aphasias.** *Brain* [S.I.], v. 131, n. Pt 1, p. 8-38, Jan 2008.

RUTGERS, D. R. *et al.* **Diffusion tensor imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain injury.** *AJNR Am J Neuroradiol* [S.I.], v. 29, n. 9, p. 1730-5, Oct 2008.

SAUR, D. *et al.* **Ventral and dorsal pathways for language.** *Proc Natl Acad Sci U S A* [S.I.], v. 105, n. 46, p. 18035-40, Nov 18 2008.

SHALOM, D. B.; POEPEL, D. **Functional anatomic models of language: assembling the pieces.** *Neuroscientist* [S.I.], v. 14, n. 1, p. 119-27, Feb 2008.

SONTY, S. P. *et al.* **Primary progressive aphasia: PPA and the language network.** *Ann Neurol* [S.I.], v. 53, n. 1, p. 35-49, Jan 2003.

STEBBINS, G. T.; MURPHY, C. M. **Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.** *Behav Neurol* [S.I.], v. 21, n. 1, p. 39-49, 2009.

TOMBAUGH, T. N. *et al.* **Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming.** *Arch Clin Neuropsychol* [S.I.], v. 14, n. 2, p. 167-77, Feb. 1999.

TZOURIO-MAZOYER, N. *et al.* **Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain.** *Neuroimage* [S.I.], v. 15, n. 1, p. 273-89, Jan 2002.

WECHSLER, D. WMS-R Wechsler memory scale-revised. San Antonio, Calif.: Psychological Corp., 1987. p. 1 manual (viii, 150 p. 23 cm), 1 figural memory, 1 visual paired associates, 8 cards, 25 record forms.

WESTBURY, C.; BUB, D. **Primary progressive aphasia:** a review of 112 cases. *Brain Lang* [S.I.], v. 60, n. 3, p. 381-406, Dec 1997.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

O48r Oliveira, Fábio Pascotto de

Ressonância Magnética com imagem tensor da difusão e volumetria baseada em voxels na investigação da anomia / Fábio Pascotto de Oliveira. – Porto Alegre, 2010.

57 f.

Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Fac. de Medicina, PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Mirna Wetters Portuguez

1. Afasia Primária Progressiva. 2. Anomia. 4. Testes Neuropsicológicos. 5. Espectroscopia de Ressonância Magnética. 6. Córtex Cerebral/ patologia. 7. Estudo Transversal. I. Portuguez, Mirna Wetters. II. Título.

CDD 616.8552

616.07548

Bibliotecária Responsável: Elisete Sales de Souza, CRB 10/1441