

Regeneração de Atrofia de Substância Branca após a Cirurgia de Epilepsia: Evidências Estruturais Através da Morfometria Baseada em Voxel

Clarissa Lin Yasuda*, Clarissa Valise***, André Vital Saúde****, Fabrício Ramos Pereira*, André Luiz Ferreira Costa*, Márcia Elizabete Morita*, Luis Eduardo Betting**, Helder Tedeschi**, Evandro de Oliveira**, Gabriela Castelano**, Fernando Cendes**,**

Trabalho premiado com o “PRÊMIO PAULO NIEMAYER” durante o XXXII Congresso Brasileiro de Epilepsia, Campinas/SP, 2008

Departamento de Neurologia/Neurocirurgia – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil
Apoio FAPESP (Processos 05/59258-0, 07/01676-7 e 05/56578-4)

ABSTRACT

Recovery of white matter atrophy after epilepsy surgery: structural evidences through Voxel-Based Morphometry

Objectives: To study pre and postoperative WMA in MTLE patients. **Methods:** We performed Voxel-Based Morphometry (VBM) with volume of interest (VOI) in 69 controls (mean age, 34.3 ± 11.1 years) and 67 operated patients (mean age, 34.1 ± 10.4 years) with unilateral MTLE. 34 became seizure-free (*SzFree-Group*), 23 improved (Engel IB-IIA [*Partial recovery-group*]) and 10 did not improve (Engel III-IV [*Failure-Group*]). All had pre and postoperative MRIs (one year minimum). We flipped MRIs of right MTLE patients in order to avoid right-to-left analysis cancellation. VBM was performed on SPM2/MATLAB7.0 with individual masks for surgical lacunae and 1% false-discovery-rate to control for multiple comparisons. We used MARSbar <www.marsbar.sourceforge.net> routine to select ROIs and *t-test* for statistical analyses. **Results:** Mean postoperative follow-up was 60.2 (\pm SD 30.7) months. On baseline MRI, *SzFree-Group* showed White Matter Atrophy (WMA) involving temporal lobes [TL], ipsilateral occipital, parietal and frontal regions, with areas of significant recovery of WMA on postoperative MRI. *Partial recovery-Group* presented a more restricted pattern of WMA, involving ipsilateral temporal lobe, contralateral superior temporal gyrus and few areas in bilateral cingulate and orbitofrontal areas. In this group we also identified areas with relative increase of WM after surgery. By contrast, *Failure-Group* showed more widespread bi-hemispheric areas of WMA on baseline MRI without postoperative improvement. **Conclusions:** Although we have identified some differences in baseline WMA, we were unable to correlate a more widespread pattern with a worse prognosis, as *SzFree-Group*, also presented a bilateral distribution of WMA. The recovery of WMA in *SzFree-Group* and *Partial recovery-group* is in agreement with previous MRS and PET studies and suggests that a network of neuronal dysfunction in MTLE can be, at least in part, reversible after successful postoperative seizure control.

Key words: Temporal lobe epilepsy, white matter, surgery, VBM, plasticity.

* Laboratório de Neuroimagem – UNICAMP – Campinas, SP, Brasil.

** Departamento de Neurologia/Neurocirurgia – UNICAMP.

*** Instituto de Física – Gleb Wataghin (IFGW) – UNICAMP.

**** Universidade Federal de Lavras – MG, Brasil.

Received Aug. 20, 2008; accepted Sept. 22, 2008.

INTRODUÇÃO

O impacto da cirurgia de epilepsia não se restringe ao controle das crises, uma vez que a melhora da qualidade de vida dos pacientes também é um resultado esperado e deve estar parcialmente associada à melhora de déficits cognitivos detectados nas avaliações neuropsicológicas pré-operatórias. Alterações de substância branca (SB) de cinzenta (SC) tanto em regiões do lobo temporal quanto em áreas extratemporais já foram anteriormente descritas através da técnica de morfometria baseada em voxel (VBM)¹ provavelmente estão associadas aos déficits cognitivos detectados nas avaliações neuropsicológicas² incluindo memória e déficits de aprendizado,³ assim como depressão. Todas essas alterações resultam em uma baixa qualidade de vida.⁴ Essas alterações estão provavelmente relacionadas a um aumento progressivo das descargas epiléticas bilaterais que por sua vez resultam em disfunção neuronal em regiões remotas ao foco epileptogênico.^{5,6}

O tratamento cirúrgico para epilepsia tem sido indicado com um índice de sucesso de aproximadamente 70%.⁷ Como a ressecção das estruturas mesiais do lobo temporal contribui para a restauração de uma função cerebral normal ainda é uma questão não totalmente elucidada, mas é provável que esteja relacionada com a diminuição das descargas elétricas anormais. Evidências metabólicas de recuperação neuronal após a cirurgia já foram descritas através de técnicas como espectroscopia por ressonância magnética e tomografia por emissão de prótons (¹⁸F-FDGPET),^{5,8-10} mas alterações estruturais correspondentes ainda não foram descritas.

Utilizamos a técnica de VBM¹¹⁻¹³ antes e depois da cirurgia, comparando alterações estruturais entre os pacientes que ficaram livres de crises e os que permaneceram com crises mesmo após uma ressecção adequada das estruturas mesiais do lobo temporal.

MÉTODOS

Pacientes

Incluímos 69 controles (39 mulheres), idade média \pm DP (34,3 \pm 11,1 anos) e 67 pacientes com Epilepsia de Lobo temporal Mesial (ELTM) e atrofia hipocampal confirmada por análise histopatológica, (41 mulheres, idade média \pm DP, 34 \pm 10,4 anos). Pacientes foram selecionados de acordo com critérios já descritos previamente.¹⁴

Pacientes foram separados em três grupos, de acordo com a classificação pós-operatória de Engel:¹⁵ *Grupo livre de crises* com 34 pacientes (Engel: IA), *Grupo recuperação parcial* com 23 pacientes (Engel: 8 IB, 3 IC, 6 ID, 6 IIA) e *Grupo crises refratárias* com 10 pacientes (Engel: 1 IIB, 6 IIIA, 3 IVA). Este estudo foi aprovado pelo comitê de Ética de nossa instituição.

Imagens

Aquisição: Todos os indivíduos foram submetidos ao mesmo protocolo de aquisição 3D, num aparelho de 2T (Elscent Prestige, Haifa, Israel).

Análise

As imagens adquiridas no formato DICOM foram transformadas para o formato ANALYSE com o software MRIcro <www.mricro.com>.¹⁶ Com o mesmo software nós invertemos para a esquerda as imagens com atrofia hipocampal direita a fim de estudarmos simultaneamente todos os pacientes, evitando cancelamentos do tipo direito-esquerdos. Com a ferramenta de desenho de ROIs (*Region of interest*) nós segmentamos manualmente a lacuna cirúrgica de cada paciente na imagem 3D.

Nós utilizamos o software SPM2 <www.fil.ion.ucl.ac.uk> junto ao MATLAB 7.0 para obter mapas probabilísticos da substância branca.

MORFOMETRIA BASEADA EM VOXEL

VBM otimizado e lacunas cirúrgicas

A presença de uma lacuna cirúrgica na imagem gera um grande problema durante as etapas de normalização e segmentação, uma vez que tais processos levam em conta informações globais do encéfalo. Nós desenvolvemos uma versão modificada da segmentação com o SPM que aceita uma máscara como parâmetro e ignora, para efeito global, todos os voxels dentro da região da máscara correspondente.

Análise estatística

Realizamos análise de cérebro total com um limiar estatístico de falso positivo de 1% (FDR1%) a fim de controlarmos as comparações múltiplas.¹⁷ Nós aplicamos uma rotina para o SPM denominada MARSBAR <<http://marsbar.sourceforge.net>>¹⁸ que nos permite extrair uma média do volume de SB em regiões de interesse (ROI) pré-definidas, de acordo com uma coletânea de regiões, Automatic Anatomic Labeling (AAL) ROI Library.¹⁹ Este procedimento melhora o poder estatístico da análise quando comparada a análise Voxel a Voxel uma vez que reduz significativamente o número de comparações. Aplicamos teste T e teste T pareado no SPM2, definindo contrastes para analisar áreas de atrofia e regeneração respectivamente. Para facilitar a visualização dos resultados, as imagens foram geradas a partir dos mapas de análise de cérebro total.

Utilizamos o pacote estatístico SYSTAT 12 (Systat Software Inc. – SSI) para analisar variáveis contínuas (teste T com correção de Bonferroni) e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. A fim de compararmos médias entre 3 grupos utilizamos o teste ANOVA com teste *post hoc* Tukey's HSD.

RESULTADOS

Pacientes e controles estavam balanceados quanto ao gênero ($p=0.58$) e idade ($p=0.89$).

Não identificamos diferenças significativas entre os grupos em relação à idade de início de crises ou idade no momento da cirurgia. Entretanto, a duração da epilepsia foi mais curta no grupo *Recuperação Parcial* comparada a do grupo *Livre de Crises* ($p=0.046$) e tempo de seguimento do grupo *Recuperação Parcial* foi inferior ao tempo do grupo *Livre de Crises* ($p=0.004$) e do grupo *crises refratárias* ($p=0.001$). Convulsões febris foram mais frequentes nos grupos *Livre de Crises* e *Recuperação Parcial*.

Atrofia de SB nas imagens pré-operatórias

O grupo *crises refratárias* apresentou extensas áreas de atrofia envolvendo bilateralmente lobos temporais, regiões frontais e parietais (mais intensamente a região ipsilateral) (Fig. 1).

O grupo *livre de crises* mostrou um padrão extenso de atrofia de SB, envolvendo os lobos temporais, frontais, occipitais e parietais (Fig. 2).

O grupo *recuperação parcial* apresentou um padrão de atrofia de SB mais restrito que os grupos descritos anteriormente, envolvendo todo o lobo temporal ipsilateral e o giro temporal superior contralateral. Conseguimos identificar áreas de atrofia bilateral envolvendo o giro do cíngulo, regiões orbitofrontais, giros reto e olfatório. No lobo parietal, apenas o giro angular ipsilateral apresentou áreas de atrofia (Fig. 3).

Nós identificamos áreas de atrofia envolvendo o lobo occipital ipsilateral nos três grupos. Ao contrário, identificamos atrofia de SB cerebelar bilateral nos grupos *livre de crises* e *crises refratárias*, mas não encontramos no grupo *recuperação parcial*.

Recuperação de Substância Branca

Observamos áreas de recuperação de SB nos grupos *livre de crises* e *recuperação parcial* envolvendo o lobo temporal contralateral, cíngulo bilateral, regiões frontais e occipitais. O grupo *livre de crises* ainda apresentou áreas de recuperação no giro angular ipsilateral e nas regiões contralaterais do precuneus e região motora suplementar (Figs. 4-5).

Não identificamos áreas com recuperação de SB no grupo *crises refratárias*.

DISCUSSÃO

A análise de atrofia de SB mostrou uma distribuição temporal bilateral, além de regiões extratemporais, de acordo com estudos realizados previamente.^{20,21} O grupo *crises refratárias* apresentou áreas de atrofia de SB nos dois

hemisférios, poupando parte dos lobos parietais e o lobo occipital contralateral. No grupo *livre de crises* identificamos um padrão extenso de atrofia de SB envolvendo regiões temporais e extratemporais, num padrão mais extenso que o apresentado pelo grupo *recuperação parcial*. Apesar de pequenas diferenças entre os três grupos, não foi possível associar um padrão extenso de atrofia de SB com um pior prognóstico cirúrgico, em acordo com um estudo prévio que utilizou a técnica de tensor de difusão para analisar anormalidades de substância branca.²²

Os mecanismos fisiopatológicos da atrofia de SB em regiões temporais e extratemporais não foram totalmente esclarecidos, mas estudos anteriores sugerem o envolvimento de processos tais como heterotopia neuronal,^{23,24} microdisgenesia,²⁵ disfunção da mielina²⁶ e desmielinização.²⁷ Nossos resultados sugerem que a epilepsia crônica de lobo temporal está associada a alterações de SB, podemos então especular a hipótese de que tais anormalidades crônicas possam estar envolvidas com as disfunções cognitivas que esses pacientes comumente apresentam.^{28,29}

REVERSIBILIDADE DAS LESÕES DE SUBSTÂNCIA BRANCA

O desenvolvimento de uma nova ferramenta para o MATLAB/SPM foi essencial para a análise dos processos dinâmicos que se sucedem após a remoção cirúrgica das estruturas temporais mesiais. Estudos anteriores tinham mostrado evidências de recuperação funcional da SB,^{5,9,30} mas alterações estruturais correspondentes ainda não tinham sido demonstradas. Neste estudo conseguimos realizar análise de cérebro total, identificando áreas com recuperação de SB apenas nos pacientes que alcançaram um bom controle de crises. Nossos resultados confirmam os resultados de estudos prévios relatados por Cendes et al.⁵ e Hugg et al.,⁸ nos quais demonstraram que pacientes livres de crises após a cirurgia tiveram uma normalização dos valores de NAA/Cr na região temporal contralateral, enquanto aqueles que persistiram com crises não conseguiram normalizar tais valores.

Nos grupos *recuperação parcial* e *livre de crises* conseguimos identificar áreas de recuperação de SB envolvendo tanto as regiões temporais quanto extratemporais. Ao contrário, Concha et al não conseguiram identificar áreas de recuperação de SB através da técnica de tensor de difusão (DTI). A aplicação de técnicas diferentes e o grande número de indivíduos em nosso estudo podem explicar as diferenças entre os resultados. Outro estudo aplicou a mesma técnica (DTI) e conseguiu obter evidências de recuperação de SB no lobo occipital contralateral após a lobectomia unilateral, sugerindo plasticidade como forma de respostas adaptativas.³⁰

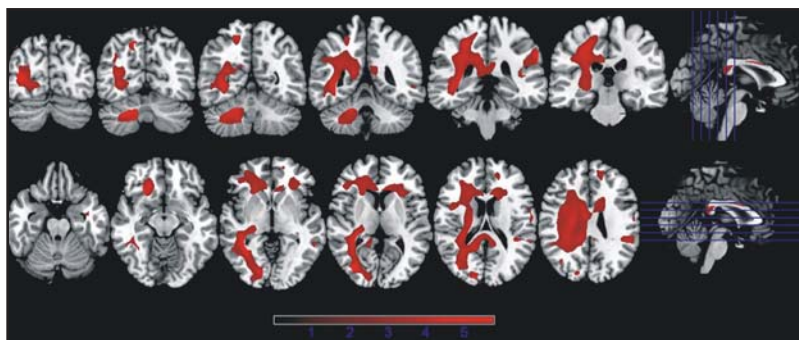


Figura 1. Mapa estatístico de áreas com atrofia de SB identificadas no *grupo crises refratárias* quando comparado ao grupo controle. O mapa foi sobreposto a um “template” do tipo T1.

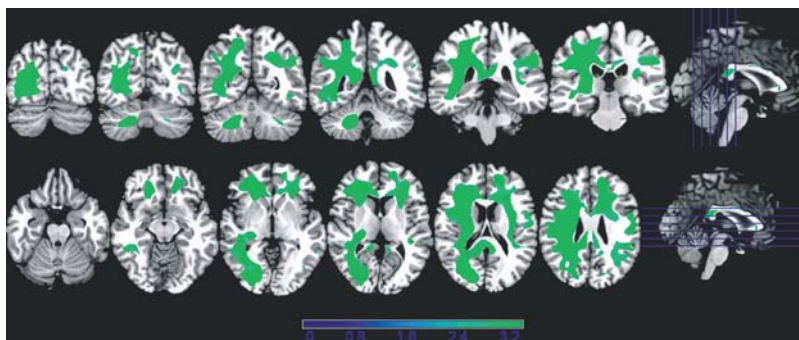


Figura 2. Mapa estatístico de áreas com atrofia de SB identificadas no *grupo livre de crises* quando comparado ao grupo controle. O mapa foi sobreposto a um “template” do tipo T1.

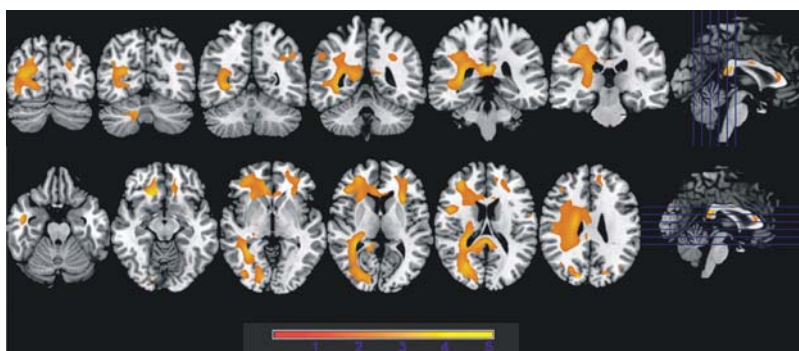


Figura 3. Mapa estatístico de áreas com atrofia de SB identificadas no *grupo recuperação parcial* quando comparado ao grupo controle. O mapa foi sobreposto a um “template” do tipo T1.

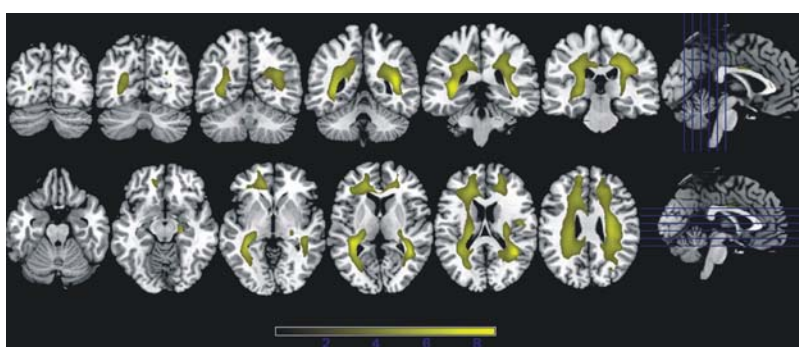


Figura 4. Mapa estatístico de áreas com recuperação de SB identificadas no *grupo recuperação parcial* quando comparado ao grupo controle. O mapa foi sobreposto a um “template” do tipo T1.

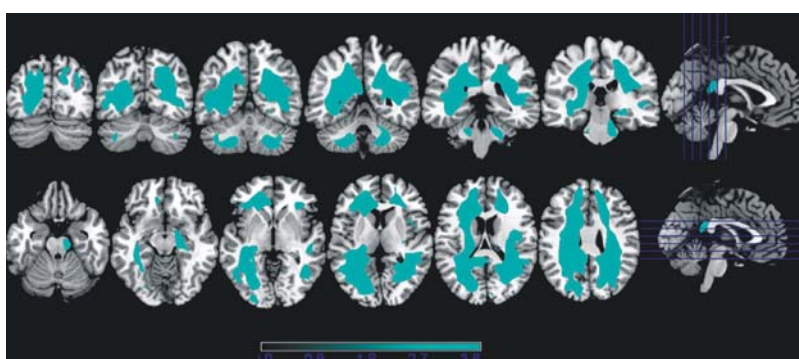


Figura 5. Mapa estatístico de áreas com recuperação de SB identificadas no *grupo livre de crises*. O mapa foi sobreposto a um “template” do tipo T1.

Acreditamos que a recuperação de concentração de SB não seja um processo isolado e único; ao contrário, deve ser resultante de uma combinação de fatores envolvendo a reversão de disfunção metabólica, plasticidade neuronal com sinaptogênese secundária e “sprouting” de dendritos e neurogênese. Embora os mecanismos de reparo ainda não tenham sido totalmente elucidados podemos especular idéias de que tais áreas recuperadas possam estar relacionadas com a reversão de disfunção neuronal, expressas através da melhora em testes cognitivos após a cirurgia em pacientes com controle de crises.³¹

A evidência de reversibilidade das lesões cerebrais causadas pela epilepsia crônica nos leva a enfatizar o conceito de que a cirurgia precoce para casos refratários deve prevenir danos além de permitir a restituição da atividade cerebral normal antes que a vida social desses indivíduos seja devastada pelo estigma e preconceito das crises recorrentes.

REFERÊNCIAS

- Bonilha L, Rorden C, Castellano G, et al. Voxel-based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2004;61(9):1379-1384.
- Marques CM, Caboclo LO, da Silva TI, et al. Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):477-485.
- Alessio A, Damasceno BP, Camargo CH, Kobayashi E, Guerreiro CA, Cendes F. Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy Behav* 2004;5(1):22-27.
- Pulsipher DT, Seidenberg M, Jones J, Hermann B. Quality of life and comorbid medical and psychiatric conditions in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9(3):510-514.
- Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Matthews PM, Arnold DL. Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging. *Neurology* 1997;49(6):1525-1533.
- Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995 Feb;118 (Pt 1):105-118.
- Engel J, Jr. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology* 1993 Aug;43(8):1612-1617.
- Hugg JW, Kuzniecky RI, Gilliam FG, Morawetz RB, Fraught RE, Hetherington HP. Normalization of contralateral metabolic function following temporal lobectomy demonstrated by 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1996 Aug;40(2):236-239.
- Spanaki MV, Kopylev L, DeCarli C, et al. Postoperative changes in cerebral metabolism in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2000 Oct;57(10):1447-1452.
- Spencer DC, Szumowski J, Kraemer DF, Wang PY, Burchiel KJ, Spielman DM. Temporal lobe magnetic resonance spectroscopic imaging following selective amygdalohippocampectomy for treatment-resistant epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2005 Jul;112(1):6-12.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001 Jul;14(1 Pt 1):21-36.
- Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, Ashburner J, Duncan JS. Voxel-by-voxel comparison of automatically segmented cerebral gray matter--A rater-independent comparison of structural MRI in patients with epilepsy. *Neuroimage* 1999 Oct;10(4):373-384.
- Bonilha L, Rorden C, Castellano G, et al. Voxel-based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2004 Sep;61(9):1379-1384.
- Yasuda CL, Tedeschi H, Oliveira EL, et al. Comparison of short-term outcome between surgical and clinical treatment in temporal lobe epilepsy: a prospective study. *Seizure* 2006 Jan;15(1):35-40.
- 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 Jun;42(6):796-803.
- Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* 2000;12(4):191-200.
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002 Apr;15(4):870-878.
- Brett M, Valaberg R, Poline JB. Region of interest analysis using an SPM toolbox. Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. *Neuroimage* 2002;Abs.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002 Jan;15(1):273-289.
- Mueller SG, Laxer KD, Cashdollar N, Buckley S, Paul C, Weiner MW. Voxel-based optimized morphometry (VBM) of gray and white matter in temporal lobe epilepsy (TLE) with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2006 May;47(5):900-907.
- McMillan AB, Hermann BP, Johnson SC, Hansen RR, Seidenberg M, Meyerand ME. Voxel-based morphometry of unilateral temporal lobe epilepsy reveals abnormalities in cerebral white matter. *Neuroimage* 2004 Sep;23(1):167-174.
- Gross DW, Concha L, Beaulieu C. Extratemporal white matter abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy demonstrated with diffusion tensor imaging. *Epilepsia* 2006 Aug;47(8):1360-1363.
- Hammers A, Koepp MJ, Hurlmann R, et al. Abnormalities of grey and white matter [11C]flumazenil binding in temporal lobe epilepsy with normal MRI. *Brain* 2002 Oct;125(Pt 10):2257-2271.
- Sankar T, Bernasconi N, Kim H, Bernasconi A. Temporal lobe epilepsy: Differential pattern of damage in temporopolar cortex and white matter. *Hum Brain Mapp* 2007 Jul 17.
- Thom M, Holton JL, D'Arrigo C, et al. Microdysgenesis with abnormal cortical myelinated fibres in temporal lobe epilepsy: a histopathological study with calbindin D-28-K immunohistochemistry. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000 Jun;26(3):251-257.
- Mitchell LA, Jackson GD, Kalnins RM, et al. Anterior temporal abnormality in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI and histopathologic study. *Neurology* 1999 Jan 15;52(2):327-336.
- Mitchell LA, Harvey AS, Coleman LT, Mandelstam SA, Jackson GD. Anterior temporal changes on MR images of children with hippocampal sclerosis: an effect of seizures on the immature brain? *AJNR Am J Neuroradiol* 2003 Sep;24(8):1670-1677.
- Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006 Jul;60(1):80-87.
- Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ, Chan F, Rutecki P. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc* 2007 Jan;13(1):12-20.
- Govindan RM, Chugani HT, Makki MI, Behen ME, Dornbush J, Sood S. Diffusion Tensor Imaging of Brain Plasticity After Occipital Lobectomy. *Pediatr Neurol* 2008 Jan;38(1):27-33.
- Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 Jul;67(1):44-50.

Endereço para correspondência:

Clarissa Lin Yasuda
Laboratório de Neuroimagem – UNICAMP
Campinas, SP, Brasil
E-mail: clarissa-yasuda@gmail.com