

Imagem por Fontes Eletroencefalográficas – Uma Revisão Sistemática Sobre Sua Acurácia na Determinação da Zona Epileptogênica em Pacientes com Epilepsia Focal Refratária

Danilo Maziero^a, Marcio Sturzbecher^a, Carlos E. G. Salmon^a, Tonicarlo R. Velasco^b

Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil

RESUMO

O objetivo da avaliação pré-cirúrgica em pacientes com epilepsia refratária é delimitar a zona epileptogênica (ZE), área do encéfalo capaz de gerar crises e cuja ressecção tem o potencial para abolir ou reduzir as crises do paciente. Neste sentido, há um grande esforço no desenvolvimento e aprimoramento de técnicas diagnósticas não invasivas que possam localizar a ZE com precisão, buscando evitar ou diminuir a utilização de métodos invasivos, de custo e risco elevados. Uma técnica diagnóstica que tem recebido renovada atenção é a Imagem de Fontes Eletroencefalográficas (IFE). O uso dessa técnica se baseia no fato de que a localização da área do encéfalo geradora das descargas interictais (zona irritativa) guarda próxima relação com a ZE. Estudos recentes têm sugerido que a IFE tem um potencial para determinar a localização da ZE similar à magnetoencefalografia. Nesta revisão, analisamos estudos recentes utilizando a técnica na localização da ZE de pacientes com epilepsia refratária. Encontramos evidências de que a acurácia média do teste foi de 79%, bastante similar à acurácia da Imagem por Fontes Magnéticas reportada na literatura, que é de aproximadamente 77%.

Unitermos: epilepsia refratária; EEG; imagem por fontes eletroencefalográficas.

ABSTRACT

EEG source imaging – a systematic review about its accuracy in defining the epileptogenic zone in patients with refractory focal epilepsy

The main goal of presurgical evaluation in patients with refractory epilepsy is to define the localization and extension of epileptogenic zone (EZ), the brain area responsible for generating seizures and whose resection has the potential to reduce or abolish epileptic seizures. Therefore, there has been an effort to develop diagnostic tests that can accurately localize the EZ non-invasively, avoiding invasive investigations that are risky and expensive. A diagnostic technique that has received renewed interest is electroencephalographic source imaging (ESI). This technique is based on the assumption that the irritative zone, the brain area that generates interictal EEG spikes, is spatially related with the EZ. Recent studies have shown that EEG has the potential to determine the localization of EZ similar to magnetoencephalography. In this review, we searched for studies reporting the accuracy of ESI on presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy. We found that the accuracy of the test was 79% overall, similar to the accuracy of magnetic source imaging reported in the literature (77%).

Keywords: refractory epilepsy; EEG; EEG source imaging.

^a Departamento de Física, FFLCRP, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

^b Centro de Cirurgia de Epilepsia, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

Received December 18, 2012; accepted January 12, 2013.

INTRODUÇÃO

O objetivo da avaliação pré-cirúrgica em pacientes com epilepsia refratária é delimitar a zona epileptogênica (ZE), área do encéfalo capaz de gerar crises e cuja ressecção tem o potencial para abolir ou reduzir as crises do paciente¹. Neste sentido, há um grande esforço no desenvolvimento e aprimoramento de técnicas diagnósticas não invasivas que possam localizar a ZE com precisão, buscando evitar ou diminuir a utilização de métodos invasivos, de custo e risco elevados.

Uma técnica diagnóstica que tem recebido renovada atenção é a Imagem de Fontes Eletroencefalográficas (IFE). O uso dessa técnica se baseia no fato de que a localização da área do encéfalo geradora das descargas interictais (zona irritativa) guarda próxima relação com a ZE. A técnica consiste na solução do Problema Inverso do eletromagnetismo, descrito por Helmholtz em 1853, aplicado sobre os dados da eletroencefalografia². O problema inverso sobre os dados de EEG é um problema mal posto, pois, existem infinitas configurações para as fontes elétricas presentes no interior do cérebro que podem gerar os potenciais elétricos detectados no escalpo. Portanto, é preciso utilizar um método de regularização para que se obtenham soluções com sentido físico neurofisiológico para uma distribuição de potencial elétrico medida pelo EEG.

Existem muitos métodos que se propõem a regularizar o problema inverso possibilitando assim sua solução. De forma geral, os métodos podem ser classificados em dois grandes grupos de acordo com a distribuição espacial das fontes que contém a solução: a) modelos de fontes distribuídas, em que a fonte elétrica obtida como solução do PI é dada como uma região com extensão tridimensional no cérebro; e b) os dipolos equivalentes, os quais assumem um vetor único como um dipolo elétrico que representa através do seu centro de massa a região geradora da atividade detectada (veja caso ilustrativo na Figura 1). Alguns exemplos de métodos baseados em fontes distribuídas são: LORETA (*Low resolution electromagnetic tomography*)³, LAURA (*Local Autorregressive Average*)^{4,5}, e BMA (*Bayesian Model Averaging*)⁶, enquanto que o exemplo mais conhecido da segunda forma de solução é o próprio modelo de dipolos equivalentes⁷.

Estudos recentes têm sugerido que a IFE tem um potencial para determinar a localização da ZI similar à magnetoencefalografia⁸. Nesta revisão, faremos uma análise dos estudos recentes utilizando essa técnica na localização da ZE de pacientes com epilepsia focal refratária.

MÉTODOS

Estratégia de procura e critérios de inclusão e exclusão

Estudos foram identificados utilizando o banco de dados MEDLINE. Revistas importantes da área de Neurologia,

incluindo *Annals of Neurology*; *Brain*; *Epilepsia*; *Epilepsy Research*; *Journal of Neurology*, *Neurosurgery and Psychiatry*; *Lancet Neurology*; *Neuroimaging*; *Neurology*; and *Seizure*, foram procuradas para identificar estudos avaliando o uso diagnóstico da IFE. Foram incluídos somente estudos realizados em pacientes submetidos à avaliação pré-cirúrgica de pacientes com epilepsia refratária, tanto em adultos quanto em crianças.

Os estudos deveriam incluir uma tabela com os dados dos pacientes e deveriam ter incluído pelo menos 10 pacientes no estudo.

Análise dos dados

Após os estudos serem identificados, os dados foram extraídos por um dos autores para análise (TRV). As seguintes informações foram extraídas do estudo:

- *Detalhes da amostra*: autor, data da publicação, número de pacientes incluídos no estudo, idade, e se os estudos incluíram somente pacientes livres de crise. O tipo de pacientes incluído nos estudos foi determinado e os estudos identificados como segue: (i) estudos incluindo somente pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT); (ii) estudos incluindo somente pacientes com epilepsia extratemporal (ExTLE); (iii) estudos incluindo ambos os tipos de epilepsia; e (iv) estudos incluindo exclusivamente pacientes com imagem de ressonância magnética normal (IRM normal).
- *Detalhes do teste*: foram determinados o “gold standard” utilizado para determinar a acurácia da IFE, o número de estudos com um estudo positivo e o número de estudos que corretamente identificaram a ZE de acordo com o “gold standard”. Finalmente, foi determinado o número de eletrodos utilizados para adquirir o sinal de EEG e classificados em 3 grupos como se segue. Estudos que utilizaram de 128 a 256 canais foram classificados como IFE de alta densidade e estudos que incluíram menos de 64 canais classificados como IFE de baixa intensidade. Estudos que incluíram entre 64 e 128 canais foram classificados como de densidade intermediária.

Análise da acurácia diagnóstica

Para calcular a acurácia diagnóstica da IFE nós dividimos o número de testes que corretamente identificaram a ZE pelo número total de testes realizados. Os intervalos de confiança de 95% das proporções foram calculados utilizando-se o procedimento de Wilson para correção de continuidade⁹. Se os estudos eram homogêneos o bastante em relação ao grupo de pacientes incluídos, métodos para agrupamento de estudos de acurácia diagnóstica foram usados¹⁰.

RESULTADOS

De acordo com os critérios de busca, 15 estudos, totalizando 312 pacientes reportaram o uso da IFE na determinação da zona epileptogênica em pacientes com epilepsia refratária sendo submetidos à avaliação pré-cirúrgica^{5,11-22}. Foram encontrados 3 estudos que incluíram somente pacientes com ELT, 3 estudos que incluíram somente pacientes com ExTLE, 2 estudos que incluíram somente pacientes com IRM normal e 7 estudos que incluíram pacientes com ELT e ExTLE (Tabela 1).

A acurácia geral da IFE, considerando todos os grupos de pacientes, foi de 79% (95% CI 74 a 83%), mas sofreu um impacto significativo quando determinado tipo de paciente foi incluído no estudo. A acurácia da IFE em estudos incluindo somente pacientes com ELT foi de 60% (40/67), comparado com 83% (156/188) em pacientes que incluíram tanto pacientes com ELT quanto ExT e 92% (34/37) em estudos que incluíram somente pacientes com ExT ($p < 0.001$, Chi-quadrado). Estudos que utilizaram mais de 128 eletrodos (alta densidade) foram significativamente mais acurados que estudos que incluíram menos de 64 eletrodos (baixa densidade) ($p = 0.047$, Teste exato de Fisher). Estudos que incluíram somente crianças reportaram uma acurácia maior para a IFE (68 vs 92%, $p = 0.012$, Teste Exato de Fisher).

DISCUSSÃO

O objetivo da avaliação pré-cirúrgica é determinar a localização da zona epileptogênica, a área do córtex responsável pela geração das crises. Os epileptologistas usam uma variedade de testes diagnósticos para esse propósito, incluindo a ressonância magnética, a análise da semiologia ictal, do eletroencefalograma interictal e ictal, a tomografia por emissão de pósitrons. Nessa revisão procuramos determinar qual a acurácia da Imagem por Fontes Eletroencefalográficas (IFE). A acurácia média do teste foi de 79%, bastante similar à acurácia da Imagem por Fontes Magnéticas reportada na literatura, que é de aproximadamente 77%²³⁻²⁶. Estudos que incluíram somente crianças reportaram uma acurácia maior para a IFE (68 vs 92%, $p = 0.012$). Entretanto, é preciso ressaltar que os adultos incluídos nos estudos eram predominantemente pacientes com ELT, e os pacientes pediátricos apresentavam exclusivamente epilepsia extratemporal. A acurácia no caso das crianças poderia ser influenciada pela menor distância dos eletrodos à fonte e a menor dimensão do espaço de soluções.

Estudos recentes têm sustentado a tese de que a sensibilidade e especificidade da IFE são maiores quando o sinal de EEG é adquirido com um grande número de eletrodos (128-256 canais)¹³. Os achados da revisão suportam essa tese, já que a acurácia da IFE nos estudos

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos na análise.

Estudo	N eletrodos	Grupo	Idade	Gold-standard	Livre de crises	Localizados	Total	Acurácia
Oliva et al, 2010	< 64	TLE	Adultos	Combinação	Não	21	34	61,76%
Gavaret et al, 2004	64 a 128	TLE	Ambos	SEEG	Não	9	20	45,00%
Sperli et al, 2006	< 64	TLE	Crianças	Local da Cirurgia	Sim	10	13	76,92%
Brodbeck et al, 2011	> 128	TLE + EXTLE	Ambos	Local da Cirurgia	Não	45	52	86,54%
Brodbeck et al, 2009	> 128	TLE + EXTLE	Ambos	Local da Cirurgia	Não	12	14	85,71%
Coutin-Churchman et al, 2011	< 64	TLE + EXTLE	Ambos	Local da Cirurgia	Não	23	34	67,65%
Michel et al, 2004	> 128	TLE + EXTLE	Ambos	Combinação	Não	29	32	90,63%
Sperli et al, 2004	< 64	TLE + EXTLE	Ambos	Combinação	Não	27	30	90,00%
Koessler et al, 2010	64 a 128	TLE + EXTLE	Adultos	SEEG	Não	9	10	90,00%
Lantz et al, 2003	> 128	TLE + EXTLE	Ambos	RM	Não	11	16	68,75%
Gavaret et al, 2006	64 a 128	EXTLE	Ambos	SEEG	Não	7	10	70,00%
Mirkovic et al, 2003	< 64	EXTLE	Crianças	RM	Não	10	10	100,00%
Sperli et al, 2006	< 64	EXTLE	Crianças	Local da Cirurgia	Sim	17	17	100,00%
Brodbeck et al, 2010	> 128	RM normal	Ambos	Local da Cirurgia	Sim	8	10	80,00%
Holmes et al, 2010	> 128	RM normal	Ambos	SEEG	Não	8	10	80,00%
Total						246	312	78,85%

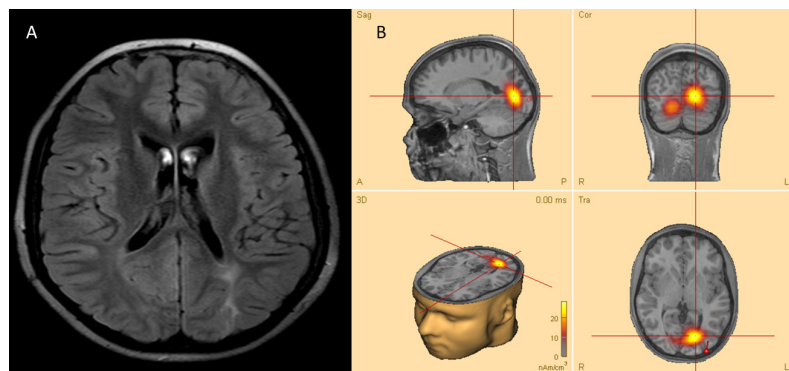


Figura 1. (A) Caso ilustrativo evidenciando área de diminuição de volume e hipersinal em substância branca occipital esquerda. (B) Imagem de fontes eletroencefalográficas revelou que a provável origem dos spikes interictais do paciente é a porção mesial do lobo occipital esquerdo.

que incluíram menos de 64 eletrodos foi menor que a acurácia nos estudos que incluíram mais de 128 eletrodos (75 vs 85%, $p=0.047$, Teste exato de Fisher).

Um dos principais achados da revisão é o de que a acurácia da IFE em pacientes com ELT é significativamente inferior à acurácia em pacientes com epilepsia extratemporal (60 vs 92%, $p<0.001$). Esses achados não podem ser explicados pelo uso de um número maior de eletrodos, já que tanto os estudos que incluíram pacientes com ELT quanto aqueles que incluíram pacientes com epilepsia ExT utilizaram um número pequeno de eletrodos (<64).

Em conclusão, a Imagem por Fontes Eletroencefalográficas é uma ferramenta promissora na determinação da zona epileptogênica de pacientes com epilepsia refratária, aparentemente útil principalmente em pacientes com epilepsia extratemporal.

REFERÊNCIAS

- Rosenow F, Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001;124:1683-700.
- Helmholtz HLF. Ueber einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Strome in körperlichen Leitern mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche. *Ann Physik und Chemie* 1853;9:211-33.
- Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 1994;18:49-65.
- Grave de Peralta MR, Gonzalez AS, Lantz G, Michel CM, Landis T. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. I. Method descriptions and simulations. *Brain Topogr* 2001;14:131-7.
- Lantz G, Grave de Peralta MR, Gonzalez AS, Michel CM. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. II. Demonstration of sublobar accuracy in patients with simultaneous surface and depth recordings. *Brain Topogr* 2001;14:139-47.
- Trujillo-Barreto NJ, Aubert-Vazquez E, Valdes-Sosa PA. Bayesian model averaging in EEG/MEG imaging. *Neuroimage* 2004;21:1300-19.
- Scherg M. Fundamentals of dipole source potential analysis. In: Grandori F, Romani G, editors. Auditory evoked electric and magnetic fields. Topographic mapping and functional localization. *Advances in audiology*; 1990. p. 40-69.
- Plummer C, Harvey AS, Cook M. EEG source localization in focal epilepsy: where are we now? *Epilepsia* 2008;49:201-18.
- Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med* 1998;17:873-90.
- Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 1993;2:121-45.
- Brodbeck V, Lascano AM, Spinelli L, Seeck M, Michel CM. Accuracy of EEG source imaging of epileptic spikes in patients with large brain lesions. *Clin Neurophysiol* 2009;120:679-85.
- Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Pollo C, Schaller K, Vargas MI et al. Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI. *Epilepsia* 2010;51:583-91.
- Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM, Wissmeier M, Vargas MI, Vulliemoz S et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain* 2011;134:2887-97.
- Gavaret M, Badier JM, Marquis P, Bartolomei F, Chauvel P. Electric source imaging in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:267-82.
- Gavaret M, Badier JM, Marquis P, McGonigal A, Bartolomei F, Regis J et al. Electric source imaging in frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:358-70.
- Holmes MD, Tucker DM, Quiring JM, Hakimian S, Miller JW, Ojemann JG. Comparing noninvasive dense array and intracranial electroencephalography for localization of seizures. *Neurosurgery* 2010;66:354-62.
- Koessler L, Benar C, Maillard L, Badier JM, Vignal JP, Bartolomei F et al. Source localization of ictal epileptic activity investigated by high resolution EEG and validated by SEEG. *Neuroimage* 2010;51:642-53.
- Lantz G, Spinelli L, Seeck M, Peralta Menendez RG, Sottas CC, Michel CM. Propagation of interictal epileptiform activity can lead to erroneous source localizations: a 128-channel EEG mapping study. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:311-9.
- Michel CM, Lantz G, Spinelli L, De Peralta RG, Landis T, Seeck M. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J Clin Neurophysiol* 2004;21:71-83.
- Mirkovic N, Adjouadi M, Yaylali I, Jayakar P. 3-d source localization of epileptic foci integrating EEG and MRI data. *Brain Topogr* 2003;16:111-9.
- Oliva M, Meckes-Ferber S, Roten A, Desmond P, Hicks RJ, O'Brien TJ. EEG dipole source localization of interictal spikes in non-lesional TLE with and without hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2010;92:183-90.
- Sperli F, Spinelli L, Seeck M, Kurian M, Michel CM, Lantz G. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia* 2006;47:981-90.
- Kaiboriboon K, Nagarajan S, Mantle M, Kirsch HE. Interictal MEG/MSI in intractable mesial temporal lobe epilepsy: spike yield and characterization. *Clin Neurophysiol* 2010;121:325-31.
- Knowlton RC, Elgavish R, Howell J, Blount J, Burneo JG, Faught E et al. Magnetic source imaging versus intracranial electroencephalogram in epilepsy surgery: a prospective study. *Ann Neurol* 2006;59:835-42.
- Otsubo H, Snead OC, III. Magnetoencephalography and magnetic source imaging in children. *J Child Neurol* 2001;16:227-35.
- Stefan H, Hummel C, Scheler G, Genow A, Druschky K, Tilz C et al. Magnetic brain source imaging of focal epileptic activity: a synopsis of 455 cases. *Brain* 2003;126:2396-405.

Endereço para correspondência:

Tonicarlo Rodrigues Velasco
Campus Universitário Monte Alegre – 4º andar CIREP
CEP 14090-900, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil
E-mail: tvelasco@fmrp.usp.br