

Utilização de Mapas Topográficos de Eletroencefalograma para Análise de Imagens Funcionais de Ressonância Magnética de Pacientes com Epilepsia Refratária Focal

Utilization of Electroencephalogram Topographic Maps for Function Magnetic Imaging analyses of Patients with Refractory Focal Epilepsy

Cassiano H. Asano¹, Tonicarlo Rodrigues Velasco², Danilo Maziero¹ e Carlos Ernesto Garrido Salmon¹

¹Universidade de São Paulo Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Brasil

²Centro de Cirurgia de Epilepsia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Brasil

Resumo

Pacientes com epilepsia refratária focal, indicados à cirurgia, são submetidos à exames diagnósticos que tem como objetivo a localização da região epileptogênica (região cerebral responsável pelas crises epiléticas) e regiões eloquentes do cérebro. Dentre estes exames, as imagens funcionais por ressonância magnética (*fMRI*, sigla em inglês) e o EEG (eletroencefalograma) são muito utilizados em função de sua alta resolução espacial e temporal respectivamente. Um método multimodal como o EEG-*fMRI* relaciona respostas elétricas com respostas hemodinâmicas do cérebro, desta forma possibilita a localização de possíveis regiões epileptogênicas. Entretanto, quando utilizado o método convencional de análise, utilizando somente as descargas epileptiformes interictais (IEDs, sigla em inglês) como estímulo na construção de um preditor temporal para a aplicação do Modelo Linear Generalizado (*GLM*, sigla em inglês), uma porcentagem significativa dos casos é inconclusiva. Todavia é discutido na literatura que uma melhor concordância clínica é obtida quando utilizado uma correlação temporal da topografia média do dado de EEG fora do tomógrafo durante uma *IED*, com o dado de EEG durante a aquisição de simultânea, gerando um novo preditor ao *GLM*. Neste trabalho, propomos a comparação entre estes métodos de geração de preditores e também a construção de um novo preditor utilizando a correlação de todas as *IED* medidas durante uma aquisição, com o dado de EEG-*fMRI*. Em nossos resultados verificamos que a metodologia proposta não aumenta a sensibilidade da análise de *fMRIs*, porém sua combinação com diferentes métodos há uma melhor concordância com o quadro clínico.

Palavras-chave: epilepsia refratária focal; EEG; *fMRI*; imagens por ressonância magnética.

Abstract

Patients with refractory focal epilepsy who are indicated to surgery are submitted to diagnostics exams aiming to localize the epileptogenic region (region responsible for epileptic seizures). Among those exams, the functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) and the electroencephalography (EEG) are widely used due their good spatial and time resolution, besides that, they are not invasive and there is no need to use ionizing radiation. Multimodal methods such as the EEG-fMRI are able to relate electrical and hemodynamics cerebral responses, then making possible to locate the epileptogenic regions. However, when the conventional method of functional Magnetic Resonance analyses is applied using only IEDs (Interictal Epileptiform Discharges) as a stimulus in the construction of a predictor to be use in the GLM (Generalized Linear Model) a significant percentage of cases are inconclusive, nevertheless, it is discussed in literature that a higher agreement with the clinical state and the result of the analyses is reach when a correlation from an average topography during the IED with the EEG data acquired with the fMRI generating a new predictor for the GLM. It is proposing in this work the evaluation in this methods to create a predictor for the fMRI analyses and the construction of a new predictor using the correlation with all IEDs measures during an acquisition, with the EEG-fMRI data. In our results, we have notice that the utilization of different methods of analysis increases the sensitivity in localizing epileptogtic related region using fMRI data.

Keywords: refracted focal epilepsy; EEG; *fMRI*; magnetic resonance imaging.

1. Introdução

A técnica de Imagem por ressonância magnética funcional (*fMRI*) é uma das ferramentas mais importantes na neurociência, em função de possibilitar um estudo da resposta hemodinâmica do cérebro a partir de diferentes atividades neurológicas. Graças ao efeito *BOLD* (*Blood Oxygen Level Dependent*) é possível avaliar

diferentes concentrações de oxihemoglobina e deoxihemoglobina no cérebro, a variação de concentrações pode ser relacionada às atividades cerebrais, possibilitando estimar quais regiões são recrutadas por determinada atividade¹.

No quadro de epilepsia refratária, pacientes que são resistentes ao tratamento com fármacos, e que são candidatos à cirurgia, requerem a realização

de um planejamento pré-cirúrgico. Tal planejamento se baseia em diversos métodos diagnósticos, como a detecção de lesões nas imagens por ressonância magnética e a identificação das regiões afetadas/responsáveis pelas crises (região epileptogênica) com base na eletroencefalografia (EEG) e no vídeo-EEG, por exemplo. Entretanto, em alguns pacientes a região a ser ressecada em cirurgia é difícil de ser indicada, como por exemplo, quando os métodos de diagnóstico e avaliação apresentam resultados divergentes quanto à região epileptogênica. Nestas situações, em geral existe a necessidade de se adotar procedimentos invasivos como eletrodos intracranianos e eletrocorticografia para que uma futura cirurgia possivelmente seja indicada.

Métodos multimodais como, por exemplo, às aquisições simultâneas de EEG e fMRI (EEG-fMRI), que unem a alta resolução temporal do EEG com a espacial das fMRI, vêm sendo explorados na tentativa de auxiliar o planejamento pré-cirúrgico evitando procedimentos invasivos durante o mesmo. Os estudos de EEG-fMRI em pacientes com epilepsia são fundamentados na detecção das descargas epileptiformes interictais (do inglês *Interictal Epileptiform Discharge, IED*). As IEDs são utilizadas em uma análise do tipo estímulo-resposta em que se aplica o Modelo Geral Linear (GLM, do inglês *General Linear Model*) sobre as fMRI e posteriormente um teste estatístico é empregado para avaliar quais voxels do cérebro possuem resposta temporal significativamente semelhante ao preditor construído².

Embora diversos grupos confirmam a potencialidade da técnica EEG-fMRI para a tarefa à qual ela foi proposta, outros relatam sua baixa sensibilidade no mapeamento da região epileptogênica para certos grupos de pacientes. Em particular, pacientes com baixa frequência de IEDs detectadas durante as aquisições simultâneas de EEG-fMRI ou ainda os que não apresentam IEDs durante o estudo.

Visando contornar a baixa frequência ou ausência de IEDs durante a aquisição de EEG-fMRI, Grouiller e colaboradores⁴ propuseram usar as IEDs detectadas no EEG adquirido fora do tomógrafo (exEEG) para calcular uma descarga média e correlacionar sua topografia com o dado de EEG adquirido dentro do tomógrafo (inEEG). Desta forma um preditor temporal baseado na similaridade espacial das topografias seria criado e utilizado para o processamento das fMRI. Neste trabalho propomos utilizar cada IED detectado pelo inEEG e exEEG para gerar uma correlação temporal com o dado inEEG possivelmente aumentando o número de estímulos a serem considerados pelo GLM, o que teoricamente deve aumentar a sensibilidade do teste estatístico aplicado para produzir o mapa no qual temos interesse. Visamos principalmente aplicar tal metodologia em casos os quais a análise clássica de EEG-fMRI falha ou pacientes que apresentaram poucas IEDs durante a aquisição de dados.

Adicionalmente, avaliaremos se a assertividade do método de detecção de regiões envolvidas na patologia é aumentada quando a correlação temporal das IEDs com o traçado de EEG é utilizado na construção do preditor.

2. Materiais e Métodos

2.1 Pacientes

Foram utilizados dados de EEG e EEG-fMRI de 11 pacientes descritos na Tabela 1, estes pacientes são provenientes do Centro de Cirurgia de Epilepsia de Ribeirão Preto, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e assinaram termo de consentimento aprovado pela mesma instituição. Apenas os dados de pacientes que ficaram livres de crises epiléticas (escala Engel⁵) após a cirurgia foram utilizados neste trabalho. Todos os pacientes apresentaram IEDs dentro e fora do tomógrafo.

Tabela 1. Casuística dos pacientes analisados

Paciente	Sexo	Localização da cirurgia	Engel
1	M	Lobo Frontal Direito	I
2	M	Lobo Temporal Esquerdo	I
3	F	Lobo Temporal Esquerdo	I
4	M	Lobo Temporal Direito	I
5	F	Lobo Temporal Esquerdo	I
6	M	Lobo Temporal Esquerdo	I
7	M	Lobo Frontal Esquerdo	I
8	M	Lobo Temporal Direito	I
9	M	Lobo Temporal Direito	I
10	F	Lobo Temporal Esquerdo	I
11	F	Lobo Temporal Esquerdo	I

2.2 Dados de EEG

Ambos os dados de EEG: EEGex (fora do tomógrafo de ressonância) e EEGin (dentro do tomógrafo de ressonância, adquiridos simultaneamente às fMRI) foram adquiridos com uma touca de 64 eletrodos (63 EEG +1 ECG) (Easy cap, Alemanha) conectada a amplificadores compatíveis com o tomógrafo de ressonância magnética (Brain Products, Alemanha). Os dados foram adquiridos em uma frequência de 5000Hz com um filtro passa baixa de 250Hz. Para as aquisições de EEGex, os pacientes permaneceram deitados, com os olhos fechados durante 50 minutos. Foram realizadas duas sessões de aquisições EEGin, cada uma delas durou 20 minutos e os pacientes foram instruídos a ficarem relaxados e de olhos fechados.

2.3 Dados de fMRI

A aquisição simultânea de EEG-fMRI foi feita em um tomógrafo de ressonância magnética Achieva de 3.0T (Philips, Holanda). As imagens funcionais foram adquiridas em: sequência gradiente eco-imagem eco planar com TR/TE= 2000/30ms, FA de 90°, espessura do corte de 4mm, 32 cortes, FOV de 230mm, matriz de aquisição de 76x76 e fator SENSE=2, 600 volumes foram adquiridos.

2.4 Pre-processamento dos dados de EEG e fMRI

No dado de EEG adquirido simultaneamente às fMRI foram realizadas correções de artefatos

gerados pelos gradientes utilizando o método *Average Artefact Subtraction*⁶ com base na repetição de volumes⁷ (este que foi adotado pois os pacientes apresentaram níveis desconsideráveis de movimento) e também efeitos cardiobalísticos. Um fluxograma esquemático da análise proposta neste trabalho é apresentado na figura 1. Todo o processamento dos dados de EEG foi feito no software Brain Analyzer (Brain Products, Alemanha)

Todos os volumes de fMRI adquiridos foram realinhados com o primeiro volume obtido, os dados foram espacialmente filtrados com filtro Gaussiano de 6mm de FWHM e temporalmente filtrados com filtro temporal passa alta de 0.008Hz. Adicionalmente foram corrigidas com as imagens anatômicas para visualização dos resultados.

2.5 Identificação e marcação das IEDs

Os traçados de EEG foram verificados por um neurofisiologista experiente de forma a se identificar e marcar as IEDs apresentadas (como ilustrado na Fig. 1c).

2.6 Correlação entre mapas topográficos e EEGin

A correlação espacial entre a topografia de cada IED marcada pelo especialista com a topografia calculada para cada ponto do EEGin, foi realizado utilizando o software Cartool (software desenvolvido por Denis Brunet brainmapping.unige.ch/cartool) (Fig. 1d). As correlações para cada IED foram divididas em três grupos.

1. Correlação das IEDs detectado no EEGex com EEGin;
2. Correlação da IED média com o EEGin;
3. Correlação para cada IED detectada no EEGin com EEGin;

Transformando as correlações temporais de cada grupo em volumes adquiridos pela fMRI, foi montado um histograma (Fig. 1e). Os volumes que tiveram uma contagem maior ou igual a 2 foram utilizados para construção de preditores (Fig. 1e).

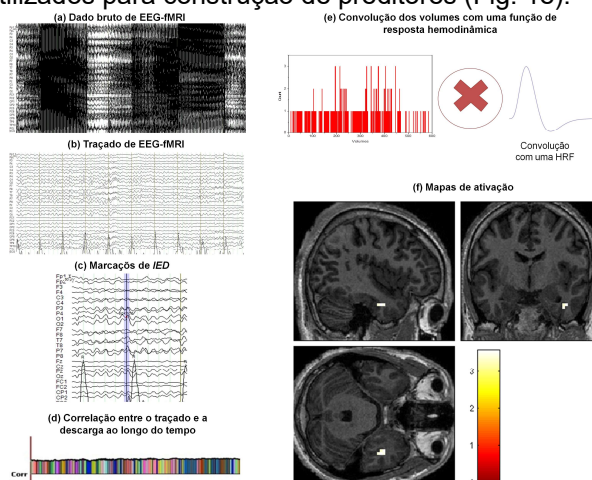


Figura 1. Esquema utilizado no pré-processamento e análise dos dados de EEG-fMRI. a) Dado de EEG sem correção. b) Dado de EEG corrigido. c) IEDs marcadas. d) Correlação temporal. e) Convolação dos volumes que tiveram duas ou mais contagens no histograma de correlação com a função de

resposta hemodinâmica. f) Mapa de ativação relacionada à região epileptogênica.

Os preditores foram construídos das seguintes maneiras:

2.7.1 Convencional.

As IEDs marcadas pelo neurofisiologista foram utilizadas para construir a função de estímulo que considera as descargas como funções delta, que valem 1 para os instantes de tempo quando ocorreram as descargas e 0 nos demais. Para a análise de EEG-fMRI convencional é feita a convolução desta função de estímulo com a função de resposta hemodinâmica, obtendo-se o preditor utilizado pelo GLM na análise convencional de EEG-fMRI.

2.7.2 Topografia média das IEDs detectadas fora do scanner.

O preditor temporal baseado na correlação espacial da topografia média (com duração de 100ms centrada na marcação da IED) com o EEGin, é obtido através de uma escolha de limiar para o valor de correlação, assim determinando volumes de fMRI a serem utilizados para a construção do preditor.

2.7.3 Correlação temporal de IEDs

Durante as análises utilizando as IEDs médias de fora do tomógrafo, notamos que para o valor de limiar escolhido, as correlações das médias com o dado de EEG não eram significativas estatisticamente, o que implica a não utilização destes. Outro método então foi sugerido, utilizando a correlação de cada IED com o dado multimodal, gerando uma quantidade de preditores igual à quantidade de IEDs. Com estes preditores, foram calculados quais volumes possuíam um valor de correlação estatisticamente significativo para gerar uma função derivada de cada IED marcada. A intenção de fazer esta nova função é de encontrar diferentes volumes adquiridos que possuem características epiléticas, porém não marcadas pelo neurofisiologista.

2.8 Análise de coerência clínica

Os mapas estatísticos obtidos foram avaliados com um valor de corte p (não corrigido) <0.001 Em seguida foram avaliados com base na concordância entre as regiões consideradas como ativadas e o lobo onde foi realizada a cirurgia, esta coerência pode ser observada na Figura 2.

3. Resultados

Utilizando o método convencional (tabela 2) de análise de EEG-fMRI foram encontrados 5/11 mapas concordantes. Quando a correlação entre as IEDs detectadas no EEGex e o dado de EEGin foi utilizada, como proposto por Grouiller e colaboradores (Média, tabela 2), encontramos mapas concordantes em 4/11 pacientes. Para o método aqui proposto (correlação, tabela 2) também foram encontrados mapas concordantes em 4/11 pacientes. Para apenas 2/11 pacientes não foram encontrados mapas concordantes considerando todos os métodos de análise.

Foi observado que nenhum paciente apresentou mapas concordantes simultaneamente pelos três

métodos. Também foi verificado que uma análise combinatória do método Convencional com a Média resulta em 54,5% de concordância, do Convencional com o de Correlação de 72,7%, e da Média com o de Correlação de 72,7%. Se todos os métodos fossem utilizados simultaneamente os resultados seriam concordantes em 81,8% dos pacientes.

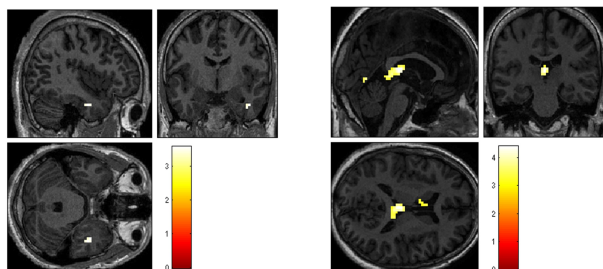


Figura 2. Exemplificação da classificação de mapas, a direita um mapa incoerente (-) e a esquerda um coerente (V). Nesta figura é exibido o mapa funcional do método convencional, para o paciente 4 (epilepsia do lobo temporal direito) com significância estatística p (não corrigido) <0.001 . A imagem está na convenção neurológica.

Tabela 2. Concordância da análise e local da cirurgia

Paciente	Convencional	Média	Correlação
1	V	-	V
2	V	V	-
3	-	V	-
4	V	V	-
5	-	-	-
6	-	-	V
7	-	-	V
8	V	V	-
9	-	-	-
10	V	-	-
11	-	-	V

Tabela 2. (V) – Coerência do mapa obtido com a situação clínica do paciente; (-) – Incoerência do mapa obtido com a situação clínica do paciente.

4. Discussão

Neste estudo propusemos um aprimoramento de um método já existente⁵ na tentativa de se aumentar a sensibilidade da análise de dados de fMRI no mapeamento de regiões epileptogênicas em pacientes com epilepsia refratária focal. Adicionalmente comparamos estes resultados com os obtidos pelo o método original (Média) e os obtidos pela análise convencional de dados de EEG-fMRI. Verificamos que a concordância dos mapas obtidos pelo método convencional foi similar à encontrada em estudos posteriores^{2,3,4,5,8} (30-70%). Para o método proposto por Grouiller e colaboradores⁵ encontramos sensibilidade menor em nossos resultados, o que acreditamos ser relacionada à inhomogeneidade do grupo de pacientes, em que o único critério semelhante aos adotados por Grouiller e colaboradores foi o de o paciente ter ficado livre de crises após a cirurgia. Entretanto, para este grupo, verificamos que a sensibilidade do método aqui proposto foi similar a obtida quando o método original foi aplicado.

Verificamos também que a utilização dos métodos simultaneamente (Convencional, Média e Correlação) pode trazer benefícios para a análise de dados de fMRI de pacientes com epilepsia.

A utilização da correlação das IEDs, sejam elas provenientes de dentro ou fora do tomógrafo, permite a detecção de intervalos do EEGin que tenham uma correlação com a atividade epilética, entretanto nem sempre a utilização destes possibilita a formação de um mapa de ativação coerente com a região patológica do paciente. Nossos resultados sugerem que valores de limiares mais restritivos na correlação dos mapas devem ser avaliados quando a metodologia proposta neste trabalho for utilizada.

O dado de EEG-fMRI pode ser analisado de diferentes maneiras. O que é devido a possibilidade de se construir preditores temporais com base em diferentes parâmetros matemáticos. Os resultados aqui obtidos sustentam a metodologia da utilização da correlação de cada IED medida do paciente é equiparável com a proposta inicialmente na literatura, o que viabiliza mais um método de análise de pacientes com epilepsia focal com dados de EEG-fMRI.

Diversos trabalhos^{3,4} relacionam a incapacidade do método clássico de análise de EEG-fMRI de fornecer mapas concordantes com a região epileptogênica à possível variabilidade da resposta hemodinâmica. Esta que constantemente é assumida como padrão e é baseada na resposta hemodinâmica obtida de um cérebro saudável durante a realização de tarefas cognitivas^{5,9}. Além disto, poucos trabalhos questionam a não utilização de respostas hemodinâmicas específicas para diferentes pacientes e diferentes epilepsias³. Nossos resultados suportam esta discussão e a necessidade de se investigar respostas hemodinâmicas específicas. Acreditamos que uma investigação relacionada às variáveis que influenciam na detecção da resposta hemodinâmica relacionada à epilepsia pelos métodos aqui estudados deve ser feita futuramente. Pois desta forma cada método poderia ser utilizado para um determinado grupo de pacientes, como os que possuem IEDs frequentemente, infrequentemente e não as apresentam durante as aquisições simultâneas de EEG-fMRI.

Outros métodos de análise de fMRI podem ser utilizados no mapeamento da região epileptogênica, como por exemplo, o 2-dimensional Temporal Clustering Analysis¹⁰ e as análises de componentes independentes ICA⁴, estes possuem a vantagem de não dependerem da detecção de IEDs durante a aquisição dos dados de fMRI, pois são chamados de métodos diretamente dirigidos aos dados, neste caso de fMRI. Entretanto, estes métodos sofrem por apresentarem muitos falsos positivos e, portanto, metodologias para discernir os mapas relacionados à epilepsia dos relacionados a atividades de não interesse, como por exemplo as

redes de modo padrão e ou artefatos¹¹, são necessárias.

5. Conclusões

Com a utilização de diferentes preditores é possível obter diferentes mapas de ativação, não necessariamente estes estão relacionados à epilepsia, porém como o planejamento pré-operatório é baseado na convergência de diferentes métodos de diagnóstico, a utilização de diferentes preditores possibilita outra ferramenta na investigação da região epileptogênica.

Agradecimentos

C.H.A. é financiado pela agência CNPq. D.M. é financiado pela agência CAPES, e os equipamentos utilizados neste estudo foram financiados pela agência FAPESP por intermédio do projeto temático CINAPCE.

Referências

1. Logothetis, N. K. (2003). The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *The Journal of Neuroscience*, 23(10), 3963-3971
2. Salek-Haddadi, A., Diehl, B., Hamandi, K., Merschhemke, M., Liston, A., Friston, K., ... & Lemieux, L. (2006). Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. *Brain research*, 1088(1), 148-166.
3. Jacobs, J., Hawco, C., Kobayashi, E., Boor, R., LeVan, P., Stephani, U., ... & Gotman, J. (2008). Variability of the hemodynamic response as a function of age and frequency of epileptic discharge in children with epilepsy. *Neuroimage*, 40(2), 601-614.
4. Maziero, D., Sturzbecher, M., Velasco, T. R., Rondinoni, C., Castellanos, A. L., Carmichael, D. W., & Salmon, C. E. G. (2015). A Comparison of Independent Component Analysis (ICA) of fMRI and Electrical Source Imaging (ESI) in Focal Epilepsy Reveals Misclassification Using a Classifier. *Brain topography*, 28(6), 813-831.
5. Grouiller, F., Thornton, R. C., Groening, K., Spinelli, L., Duncan, J. S., Schaller, K., ... & Vuilleumoz, S. (2011). With or without spikes: localization of focal epileptic activity by simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging. *Brain*, 134(10), 2867-2886.
6. Allen, P. J., Josephs, O., & Turner, R. (2000). A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage*, 12(2), 230-239.
7. Maziero, D., Velasco, T. R., Hunt, N., Payne, E., Lemieux, L., Salmon, C. E., & Carmichael, D. W. (2016). Towards motion insensitive EEG-fMRI: Correcting motion-induced voltages and gradient artefact instability in EEG using an fMRI prospective motion correction (PMC) system. *NeuroImage*.
8. Thornton R, Laufs H, Rodionov R, Cannadathu S, Carmichael DW, Vuilleumoz S, Salek-Haddadi A, McEvoy AW, Smith SM, Lhatoo S, Elwes RDC, Guye M, Walker MC, Lemieux L, Duncan JS. (2010). EEG correlated functional MRI and postoperative outcome in focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:922-927
9. Maziero, D., Castellanos, A. L., Salmon, C. E. G., & Velasco, T. R. (2014). Comparison between different ESI methods on refractory epilepsy patients shows a high sensitivity for bayesian model averaging. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 2014.
10. Morgan, V. L., Li, Y., Abou-Khalil, B., & Gore, J. C. (2008). Development of 2dTCA for the detection of irregular, transient BOLD activity. *Human brain mapping*, 29(1), 57-69.
11. Fox, P. T., Laird, A. R., & Lancaster, J. L. (2005). Coordinate-based voxel-wise meta-analysis: Dividends of spatial normalization. Report of a virtual workshop. *Human brain mapping*, 25(1), 1-5.

Contato:

Cassiano Hideyoshi Asano
Av. Bandeirantes, 3900 - CEP 14040-901 –
Departamento de Física - Bairro Monte Alegre -
Ribeirão Preto - SP -Brasil
E-mail: cassiano.asano@usp.br