

Redes Neurais Epileptogênicas: a contribuição da Estéreo-Eletroencefalografia

Ana Paula Pinheiro Martins

Neurologista do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis

Fabrice Bartolomei, Stanislas Lagarde, Fabrice Wendling, Aileen McGonigal, Viktor Jirsa, Maxime Guye, and Christian Benar. *Epilepsia*, 2017. doi: 10.1111/epi.13791

Epileptogenic networks are defined by the brain regions involved in the production and propagation of epileptic activities. In this review we describe the historical, methodologic, and conceptual bases of this model in the analysis of electrophysiologic intracerebral recordings. In the context of epilepsy surgery, the determination of cerebral regions producing seizures (i.e., the “epileptogenic zone”) is a crucial objective. In contrast with a traditional focal vision of focal drug-resistant epilepsies, the concept of epileptogenic networks has been progressively introduced as a model better able to describe the complexity of seizure dynamics and realistically describe the distribution of epileptogenic anomalies in the brain. The concept of epileptogenic networks is historically linked to the development of the stereoelectroencephalography (SEEG) method and subsequent introduction of means of quantifying the recorded signals. Seizures, preictal and interictal discharges produce clear patterns on SEEG. These patterns can be analyzed utilizing signal analysis methods that quantify high-frequency oscillations or changes in functional connectivity. Dramatic changes in SEEG brain connectivity can be described during seizure genesis and propagation within cortical and subcortical regions, associated with the production of different patterns of seizure semiology. The interictal state is characterized by networks generating abnormal activities (interictal spikes) and also by modified functional properties. The introduction of novel approaches to large-scale modeling of these networks offers new methods in the goal of better predicting the effects of epilepsy surgery. The epileptogenic network concept is a key factor in identifying the anatomic distribution of the epileptogenic process, which is particularly important in the context of epilepsy surgery.

COMENTÁRIO

Aprendemos que as epilepsias focais com crises farmacorresistentes podem ser tratadas cirurgicamente desde que seja removida ou desconectada a região cerebral responsável pela geração dessas crises. Tal região é a zona epileptogênica, conforme a conhecemos conceitualmente pelos artigos clássicos sobre tratamento cirúrgico da epilepsia, como a publicação icônica de Rosenow e Luders de 2001.

Seria, entretanto, a zona epileptogênica uma região fisicamente delimitada ou um conjunto de redes neurais cujo funcionamento anormal as tornaria epileptogênicas? As redes neurais epileptogênicas são definidas como regiões cerebrais envolvidas na gênese e propagação de atividade epileptiforme. Bem mais do que regiões, são áreas corticais com propriedades instáveis de conexão com outras regiões primariamente envolvidas ou não com a epileptogenicidade, localizadas não necessariamente nas mesmas estruturas corticais/subcorticais, nem tampouco no mesmo lobo cerebral. Nesse contexto, as crises epilépticas focais não são tão focais assim.

Este artigo de Bartolomei et al., publicado na *Epilepsia* em maio de 2017, revisa conceitos baseados numa forma de pensar sobre as zonas epileptogênicas com base nas conexões neurais funcionais e não apenas no conceito “focal” que remeta à mera localização anatômica da zona epileptogênica. Os autores revisaram ainda como a atividade das redes neurais epileptogênicas pode ser quantificada e analisada nos períodos interictal e ictal

(gênese, propagação e manifestações clínicas da crise epiléptica), através dos sinais de eletroencefalografia e de magnetoencefalografia, por exemplo.

O sinal de EEG obtido através de eletrodos intracerebrais posicionados estrategicamente pelo método da estéreo-eletroencefalografia (SEEG) é de importância fundamental nessas análises. Aliás, o conceito de redes neurais epileptogênicas é historicamente ligado ao desenvolvimento da SEEG.

CONSIDERAÇÕES HISTÓRICAS

Pioneiros na prática da estereotaxia objetivando o posicionamento de eletrodos intracerebrais para registro da atividade eletrofisiológica em pessoas com epilepsia, os neurocirurgiões Jean Bancaud, Jean Talairach e seus colaboradores publicaram seus primeiros trabalhos sobre SEEG na década de 1960. Essa escola francesa observava, há mais de meio século, que a atividade elétrica anormal, registrada através de eletrodos estereotática e estrategicamente implantados nas áreas suspeitas de originarem as crises epiléticas, não respeitava limites anatômicos.

Em 1960 ou na atualidade, permanece clara e desafiadora a fragilidade do conceito de “focal” no sentido restritamente físico do termo. As epilepsias não são caracterizadas por alterações estruturais delimitadas nem invariavelmente restritas a um lobo ou sítio anatômico, e sim por alterações paroxísticas da atividade elétrica do cérebro, em decorrência de anormalidades funcionais (quer decorrentes de anormalidades estruturais ou não) dos neurônios.

Ainda mais além, as epilepsias são heterogêneas e envolvem, cada uma delas de forma diferente e variável, estados cerebrais instáveis (basicamente ictal versus interictal, ainda com diferentes gradações de anormalidade entre esses dois estados). Trata-se de uma doença causada por conexões anormais instáveis entre os neurônios, causando ora mais, ora menos transtorno no funcionamento fisiológico global do organismo.

As conexões entre os neurônios cerebrais, diferentemente da que se estabelece entre os neurônios de outras regiões do sistema nervoso, é menos previsível e mais complexa. Existem diferenças nas frequências e nos ritmos eletrofisiológicos entre regiões distintas, o que provavelmente se relaciona com as diferentes propriedades biológicas de cada região citoarquitetônica.

A propagação da atividade ictal e/ou interictal através dessas redes é determinada pelo tipo de conectividade que então se estabelece, e não por simples condução passiva entre os neurônios.

As regiões anatômicas envolvidas durante as crises epiléticas dependem de redes neurais, no caso, redes neurais deturpadas, epileptogênicas. Essas redes neurais epileptogênicas causam ainda variações patológicas da conectividade estrutural fisiológica entre essas regiões e outras que não estão necessariamente envolvidas na epileptogenicidade.

O método de avaliação invasiva por SEEG consiste na implantação de eletrodos intracerebrais em estruturas de acordo com uma hipótese sobre quais regiões seriam envolvidas na gênese e/ou na propagação das crises. Essa hipótese é elaborada antes da implantação dos eletrodos, através da análise multidisciplinar de dados não invasivos: história clínica, vídeo-EEG não-invasivo, ressonância do encéfalo estrutural e funcional, tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT ictal e interictal), tomografia por emissão de pósitron, e magnetoencefalografia, entre outros.

Em geral implantam-se 8-15 eletrodos (0,8mm de diâmetro, com 5 a 15 contatos de 2mm, separados entre si por 1,5mm), permitindo registros simultâneos de múltiplas regiões corticais.

O valor dos dados eletrofisiológicos obtidos se correlaciona com a acurácia da hipótese (que guia o planejamento da implantação) e com a precisão do posicionamento dos eletrodos.

A amostra da rede neural que se consegue avaliar através do método é uma consideração importante. Embora possam alcançar regiões subcorticais, basais, mesiais, pouco

ou nada acessíveis por outros métodos de investigação eletrofisiológica invasiva, o número de eletrodos é restrito. Assim, a hipótese de implantação precisa ser bem fundamentada, para que, se não toda, pelo menos uma considerável amostra da rede neural epileptogênica seja captada com os contatos e a análise seja satisfatória em termos de elaborar um raciocínio lógico que permita uma estratégia cirúrgica segura.

COMO ANALISAR AS REDES NEURAIS EPILEPTOGÊNICAS?

A avaliação das redes neurais epileptogênicas pode incluir, além da análise visual da eletrocorticografia registrada pelos eletrodos posicionados por SEEG, a quantificação computadorizada das zonas de início ictal utilizando análise de frequências do sinal obtido, originando o Índice de Epileptogenicidade e os Mapas de Epileptogenicidade.

O **Índice de Epileptogenicidade** é baseado na combinação das propriedades espectral e temporal das regiões avaliadas (a região onde está o contato de um eletrodo profundo de onde se registra o EEG, no caso). A propriedade espectral é relacionada à propensão que essa região tem para gerar oscilações rápidas de alta frequência (12,4-97Hz). A propriedade temporal se relaciona com o quão precocemente essa mesma região é envolvida no início ictal. Basicamente, o Índice de Epileptogenicidade quantifica, numa região envolvida no início ictal, a atividade rápida de baixa voltagem (ou oscilações de alta frequência ou HFO, de *high-frequency oscillations*) que é a assinatura eletrofisiológica do início ictal eletrográfico captado por um eletrodo invasivo.

O **Mapa de Epileptogenicidade** é um mapa estatístico paramétrico tridimensional que quantifica as oscilações de alta frequência registradas pelos eletrodos invasivos no início ictal.

A **Conectividade Funcional** descreve a função cerebral através de estimativas matemáticas das conexões entre dois sinais (provenientes de diferentes regiões cerebrais, estudadas através dos vários contatos dos referidos eletrodos), refletindo a forma como diferentes áreas do cérebro coordenam suas atividades. A conectividade funcional pode ser avaliada através de sinais de EEG, SEEG e sinais dependentes do nível de oxigênio no sangue, no período ictal ou interictal.

A análise da **Causalidade** refere-se à estimativa da direção de acoplamento entre regiões interconectadas da rede neural, objetivando identificar o ponto inicial ou crucial da rede neural epileptogênica. A Causalidade é um conceito formulado por Clive Granger, em Econometria, que busca identificar um sentido causal entre duas variáveis que supere a simples correlação que exista entre as mesmas devido a uma relação estatística. Uma das primeiras aplicações da Causalidade de Granger em eletrofisiologia envolveu um estudo em macacos em vigília, mostrando oscilações beta síncronas em múltiplas áreas sensorio-motoras do cérebro dos animais durante a execução de uma tarefa motora.

A **Teoria do Gráfico** permite (geralmente baseada na interação entre pares) a descrição de características globais e locais das redes neurais, através da análise dos sinais captados por SEEG. Na abordagem global, características como agrupamento de paroxismos epileptiformes, comprimento das vias e modularidade são estimadas através de gráficos de conectividade. Uma complexa e dinâmica rede neural pode ser descrita através de gráficos. Tais representações permitem a definição de parâmetros que quantificam as características das redes neurais, não apenas com relação à localização de conexões mas também com relação ao seu potencial comportamento.

O valor, com relação à precisão e significado clínico, de todas essas análises através dos sinais registrados pelos eletrodos de SEEG depende do posicionamento dos eletrodos baseado numa hipótese fundamentada.

REDES NEURAIS E PERÍODO ICTAL

O padrão de início ictal mais comumente observado em registros de SEEG é caracterizado por atividade rápida de baixa voltagem. As frequências envolvidas no padrão de

início ictal variam de beta/gama baixa (15–30 Hz, em crises temporais mesiais, por exemplo) até frequências mais altas, na faixa gama (30–100 Hz, geralmente em crises neocorticais).

Essa atividade ictal frequentemente envolve sítios distantes e funcionalmente distintos do cérebro, conforme se tem confirmado através da quantificação dessa atividade pelo Índice de Epileptogenicidade.

O Índice de Epileptogenicidade pode ser alto mesmo quando obtido através de eletrodos posicionados em regiões remotas em relação a uma área de displasia cortical focal, por exemplo (em 60% dos pacientes de um estudo). Os resultados de tratamento cirúrgico foram inferiores nesses casos, assim como em estudos de séries de pacientes com epilepsia do lobo temporal, quando múltiplas regiões apresentavam alto Índice de Epileptogenicidade.

As redes neurais epileptogênicas podem evoluir ao longo do tempo, tornando-se mais extensas, ou seja, envolvendo mais e mais distantes regiões cerebrais. Uma correlação positiva entre tempo de duração das epilepsias e o número de regiões epileptogênicas, definidas pelo Índice de Epileptogenicidade já foi encontrada em séries de pacientes com epilepsia do lobo temporal e epilepsia do lobo frontal. Esses resultados sugerem um processo de epileptogênese secundária em epilepsia focal em humanos.

Seguindo-se ao início ictal, ocorre a propagação das crises, caracterizada por marcada sincronização entre as estruturas corticais e subcorticais. O tálamo está envolvido como sincronizador e amplificador das crises, principalmente daquelas que se originam no lobo temporal. A sincronização talâmica é significativamente mais elevada ao final das crises e se correlaciona negativamente com a duração da crise epiléptica. Quanto maior a sincronização pelas alças córtico-subcorticais talâmicas, mais rapidamente ocorre a resolução do fenômeno ictal.

Advoga-se que essas alterações caracterizadas por vasta sincronização entre as regiões envolvidas na crise durante a propagação da atividade ictal seja consideravelmente responsável pela emergência dos sintomas clínicos.

O padrão de sincronização/dessincronização entre regiões envolvidas na atividade ictal aparenta ser uma propriedade característica da zona epileptogênica e pode ser observado em muitas diferentes formas de crises epilépticas focais.

REDES NEURAI E EXPRESSÃO CLÍNICA DAS CRISES EPILÉPTICAS

A correlação anátomo-eletroclínica é um processo fundamental em SEEG, comparando atividade elétrica de diferentes regiões exploradas em tempo real com a manifestação clínica da crise. No cérebro sadio, processos cognitivos e emocionais dependem da integração precisa da atividade neuronal numa escala temporal e espacial.

Os sintomas ictais podem se relacionar com a ativação anormal de redes neurais fisiológicas por ritmos epileptogênicos, ou, ao contrário, os sintomas ictais são deflagrados pela interrupção dos mecanismos que governam funções cerebrais fisiológicas e comportamentos socialmente aceitos.

Estudos de conectividade funcional entre áreas envolvidas na atividade ictal mostra aumento ou redução da atividade síncrona entre essas regiões e outras não relacionadas à crise epiléptica. Sensações dismnésticas do tipo *déjà-vu*, elicitadas por estimulação cortical são associadas a aumento da correlação de atividade na frequência teta entre estruturas temporais mesiais como córtex entorrinal, amígdala e hipocampo.

Estudos semelhantes durante crises caracterizadas por zumbidos e automatismo complexo de cantar revelaram um padrão de sincronia entre o giro temporal superior e o córtex pré-frontal. A atividade ictal, por induzir alterações funcionais em áreas remotas em relação à zona epileptogênica, poderia desencadear atividade/sensação fisiológica em redes neurais envolvidas em funções cerebrais específicas como memória e música.

O comprometimento do nível de consciência é também uma expressão semiológica ictal que já se correlacionou com incremento da sincronia em circuitos tálamo-corticais de forma não linear, sugerindo um sistema biestável.

Por outro lado, a dessincronização entre áreas também pode gerar sintomas ictais, como já demonstrado em crises epilépticas paralímbicas caracterizadas por expressão de medo, com maciça dessincronização entre córtex orbitofrontal e amígdala simultânea ao início da alteração comportamental. Isso sugere um desacoplamento funcional transitório causando a ruptura dos processos de regulação emocional e levando à liberação de comportamento alterado.

REDES NEURAIS E PERÍODO INTERICTAL

Nas epilepsias focais o estado interictal é caracterizado pela ocorrência de biomarcadores eletrofisiológicos do processo patológico. As anomalias mais evidentes são os paroxismos epileptiformes, que podem estar espacialmente próximos ou distantes da zona epileptogênica.

Num estudo com pacientes com epilepsia focal neocortical a correlação entre máximo Índice de Epileptogenicidade e máxima incidência de paroxismos interictais foi de 56%, sugerindo que em muitos pacientes existe uma dissociação entre as regiões com alto Índice de Epileptogenicidade e regiões que mostram intensa atividade paroxística interictal.

Estudos de SEEG indicam um aumento na conectividade funcional entre estruturas pertencentes às zonas epileptogênica e irritativa em relação a regiões que não apresentam paroxismos epileptiformes interictais. As várias evidências destacando a relação entre epileptogenicidade e propriedades anormais de sincronização com outras áreas pode ser relevante para abordagens terapêuticas. Reduzir essa conectividade funcional interictal anormal poderia ser um mecanismo de ação da neuroestimulação.

CONCLUSÕES

As redes neurais epileptogênicas podem envolver patologicamente a zona epileptogênica, a zona irritativa e também estruturas distantes a aparentemente não relacionadas. Existem alterações instáveis nessas conexões, determinando variações da atividade eletrofisiológica durante o início, propagação e resolução das crises, e também no período interictal.

A zona epileptogênica, portanto, assim como a zona de início ictal e a zona irritativa podem ser compreendidas como redes neurais funcionalmente deturpadas, não necessariamente coincidentes nem inter-relacionadas, embora façam parte de um mesmo processo patológico. O conceito de focalidade compreende, nesse sentido, um raciocínio mais funcional e menos anatômico.

Aplicar esse raciocínio à prática clínica é complexo. Embora possamos quantificar as anormalidades eletrofisiológicas instáveis das redes neurais epileptogênicas e desvendar a organização temporo-espacial da zona epileptogênica, os conceitos e instrumentos para esse fim (como Índice e Mapa de Epileptogenicidade) não têm uma definitiva e plena aplicação na prática clínica.

Não sabemos ainda se esses conceitos poderiam ser amplamente utilizados para melhorar resultados cirúrgicos. Porém, novas perspectivas são oferecidas com o desenvolvimento de modelos de redes neurais epileptogênicas baseados nos estudos de análise das propriedades de gerar atividade eletrofisiológica como os HFO e de conectividade anormal do córtex epileptogênico.

Tratamentos cirúrgicos minimamente invasivos que provoquem a ruptura de pontos cruciais na rede neural epileptogênica, desconexões seletivas ou neuroestimulação direcionada a alvos precisos são possibilidades futuras para o tratamento dos pacientes com epilepsia.