

NEUROIMÁGENES FUNCIONALES EN EPILEPSIA

FUNCTIONAL NEUROIMAGING IN EPILEPSY

FELIPE DE LOS RÍOS¹, LUÍS C. MAYOR², y JORGE G. BURNEO³

RESUMEN

El avance en la tecnología biomédica ha permitido una mejoría en la evaluación de los pacientes con epilepsia, no sólo en lo que se refiere a la ubicación del foco epileptogénico, con la intención de resecarlo quirúrgicamente; sino en una mejoría en el entendimiento del proceso fisiológico de muchas lesiones epileptogénicas. A continuación se presenta una revisión de las herramientas de imagen funcional disponibles para la evaluación de pacientes con epilepsia.

PALABRAS-CLAVE: Epilepsia, Resonancia magnética funcional, espectroscopia, SPECT, PET, magnetoencefalografía.

ABSTRACT

The latest advances in biomedical technology have allowed an improvement in the care of patients with epilepsy. This improvement refers to a better localization of the epileptogenic focus, so it can be surgically resected, as well as, a better understanding in the pathophysiology of the diverse epileptogenic lesions. This is a review of the available techniques of functional imaging and its use in epilepsy.

KEY WORDS: Epilepsy, Funcional MRI, spectroscopy, SPECT, PET, magnetoencephalography.

En las últimas décadas, las modalidades diagnósticas desarrolladas y aplicadas al estudio del sistema nervioso han permitido obtener una información estructural y funcional cada vez más depurada. Entre las modalidades diagnósticas existentes actualmente tenemos la tomografía computada (TC); la tomografía por emisión de positrones (PET); la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y las imágenes basadas

en resonancia magnética nuclear (RM), se incluyen en esta categoría la angi resonancia (MRA), la espectroscopia (MRS), las imágenes funcionales (fMRI) y las imágenes por difusión y perfusión.

El desarrollo de las diferentes modalidades diagnósticas disponibles actualmente ha hecho posible avanzar en la identificación de lesiones estructurales del desarrollo, de tu-

1 Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

2 Sección de Epilepsia, Departamento de Neurología, Fundación Santa Fe, Bogotá, Colombia.

3 Epilepsy programme, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada.

mores, de malformaciones vasculares (MAV), de esclerosis hipocampal y lesiones corticales adquiridas relacionadas frecuentemente con epilepsia sintomática.¹ Se considera que más del 70% de las epilepsias pueden estar asociadas a lesiones estructurales.^{2,3} Los avances en neuroimágenes han hecho necesaria la inclusión de nuevos elementos a la clasificación y terminología de las epilepsias y de los síndromes epilépticos.⁴

La identificación de lesiones a través de estos métodos diagnósticos puede representar ventajas en términos de pronóstico, alternativas terapéuticas, así como en el seguimiento. Es de gran importancia ser muy cuidadosos en la correlación de los hallazgos imagenológicos con los hallazgos neurofisiológicos, puesto que no necesariamente todas las lesiones estructurales identificadas son epileptogénicas.^{2,5} A continuación se revisa las principales herramientas radiológicas funcionales que se utilizan en la evaluación de pacientes con epilepsia.

RESONANCIA MAGNÉTICA ESPECTROSCÓPICA (MRS)

El uso de la MRS permite la evaluación de la integridad así como de la función de las neuronas a través de la medición del metabolito N-acetil aspartato (NAA), un producto normal del metabolismo celular de la neurona. NAA es un indicador de disfunción neuronal, y no sólo de pérdida celular.⁶ Otros metabolitos que pueden ser medidos con el uso de esta técnica son creatina, colina, lactato, GABA, glutamato y glutamina. Perfiles anormales de estos metabolitos pueden ser encontrados en lóbulos temporales que son normales en la RM,⁷ así como en cerca de 50% de pacientes con una anomalía estructural de uno de los hipocampos,⁸ indicando que la RME puede ser muy sensible detectando patología.

La MRS es mucho más útil que los estudios de RM volumétricos en lateralizar

el lóbulo temporal epiléptico en aquellos pacientes con atrofia de ambos hipocampos. La capacidad de la MRS para detectar anomalías (83%) es similar a la capacidad de la RM de detectar pérdida de volumen a nivel del hipocampo.⁹ Cuando ambos métodos se combinan la capacidad para la detección crece a un 93%.⁹

Finalmente, el uso de MRS se ha extendido para la investigación de los diversos mecanismos de acción de los nuevos antiepilepticos.¹⁰

RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (FMRI)

LA FMRI es una técnica que permite la adquisición de imágenes en un tiempo tan pequeño como 20 milisegundos. Esta herramienta diagnóstica permite el mapeo de diferentes regiones cerebrales, midiendo la activación cerebral funcional, basándose en la detección de cambios en la señal debido a cambios en la concentración de deoxihemoglobina, la cual es una sustancia paramagnética.

La FMRI puede ser usada para evaluar regiones específicas cerebrales durante actividades motoras, de audición, visión, gusto, olfacción, producción de lenguaje, y otras funciones cognitivas.¹¹

Actualmente la FMRI puede ser usada para lateralizar el lenguaje,¹² así como para detección de focos epileptogénicos cuando esta técnica es usada durante el episodio convulsivo^{11,13} o para mapeo de espigas interictales.

RESONANCIA POR DIFUSIÓN (DWI)

DWI es una secuencia de la RM en la cual se identifican movimientos de agua en el cerebro, los cuales son cuantificados. Los parámetros usados son difusividad y anisotropía frac-

cional. El incremento en la difusividad se correlaciona con pérdidas neuronal y gliosis, mientras que la anisotropía fraccional va asociada con el movimiento de fluido. El movimiento de fluido está restringido al eje neuronal o de la vaina de mielina. Cuando existe daño neuronal, la anisotropía fraccional decae debido a que el fluido se mueve libremente.¹⁴ El uso de este método permite identificar áreas epileptogénicas, las cuales no son identificadas mediante el uso de secuencias convencionales.¹⁵ Esta secuencia es útil en status epilepticus.¹⁶ Estudios interictales de esta nueva técnica vienen llevándose a cabo.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT)

La SPECT es análoga a una foto instantánea del flujo sanguíneo en un determinado momento, luego de la inyección de un marcador radioactivo, que generalmente es ⁹⁹Tc-HMPAO, u otros marcadores que son sensibles al flujo sanguíneo cerebral, como diversos receptores de benzodiazepinas a nivel central.

Esta técnica permite el mapeo del área del cerebro envuelta en la generación de convulsiones o del llamado "foco epileptogénico". Se inyecta el marcador durante una convulsión (SPECT ictal), y luego entre convulsiones (SPECT interictal). Se apreciará un "foco caliente" que representa la hiperperfusión sanguínea durante el periodo ictal, mientras que en la secuencia interictal se apreciará un "foco frío", o zona hipoperfundida. Al comparar ambas secuencias de tomografías, se tendrá una idea de la ubicación del foco epileptogénico.

Esta técnica es incluso útil cuando el registro electroencefalográfico no es útil en la localización del foco epileptogénico,¹⁷ sobre todo en pacientes con epilepsia extra-temporal.

Cuando la SPECT es combinada con técnicas de co-registro, uno puede "mapear" el área del cerebro envuelta en la generación de las convulsiones.¹⁸ Co-registro se refiere a la superposición de la imagen obtenida por la SPECT sobre una imagen de resonancia magnética; existen programas (software) que puede permitir aquello, el más conocido es el llamado SISCOM.

Las limitaciones de su resolución en el tiempo, puede llevar a que la imagen que se observa sea la zona de diseminación secundaria, en lugar del foco primario. La SPECT es más accesible y más económica que la PET.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

La tomografía por emisión de positrones (PET), es una técnica diagnóstica cuantitativa. Debido a la disponibilidad de varios ligandos, es posible la medición del metabolismo de glucosa, receptores centrales de benzodiazepinas, varios subtipos de receptores de opiodes y receptores de dopamina.

¹⁸F - fluorodeoxiglucosa PET, que es la técnica más usada, permite la obtención de imágenes en las cuales se evalúa el metabolismo de glucosa. La presencia de hipometabolismo de glucosa es un marcador sensible pero no específico de disfunción cerebral. Hipometabolismo regional ocurre en cerca de 90% de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.¹⁹ Hipometabolismo focal o difuso ocurre en cerca de 30-50% de pacientes con epilepsia neocortical.²⁰ La presencia de hipometabolismo, no sólo indica pérdida neuronal, pero también una anomalía metabólica. El grado de hipometabolismo, incluso correlaciona con el pronóstico postoperatorio en epilepsia del lóbulo temporal.²¹ Las limitaciones de este estudio básicamente son: alto costo, exposición a radiación, limitada accesibilidad y su naturaleza semi-invasiva (debido a que para estudios cuantitativos, es necesaria la canulación arterial).²²

MAGNETO ENCEFALOGRAFÍA

La Magnetoencefalografía (MEG) es una técnica relativamente nueva en neurología y en epilepsia. La MEG estudia los campos magnéticos generados por la actividad eléctrica que ocurre en el cerebro.²³ En el caso de descargas epilépticas, los campos magnéticos generados de ellas, son ortogonales a las corrientes eléctricas del EEG y siguen la denominada "regla de la mano derecha", estos campos magnéticos junto con los registros de EEG, permiten una localización adecuada, y en algunos casos más precisa que solamente el uso del registro electroencefalográfico.²⁴ Los mapas de campos magnéticos pueden ser extrapolados y coregistrados en imágenes de resonancia, lo que se conoce como visualización de fuentes magnéticas (*magnetic source imaging*), y por ende permite una resolución espacial mucho mayor que el EEG, y en general que cualquier otra herramienta diagnóstica. La MEG es una técnica que todavía está en fases de experimentación, pero que cada vez está siendo más usada clínicamente.

El uso clínico de la MEG en los últimos años se ha enfocado en localización de áreas vitales, como las cortezas somatosensoriales, motoras, visuales, auditivos, de lenguaje, e incluso protocolos de localización de me-

moria vienen investigándose últimamente;²⁵ también se utiliza en la localización de focos epileptogénicos.

La MEG, debido a su capacidad localizadora de descargas eléctricas en el cerebro, la cual es usada para la localización de focos epileptogénicos, combinada con su capacidad no invasiva para la ubicación de corteza vital, la convierten en una herramienta muy importante en la evaluación prequirúrgica del paciente con epilepsia.^{26, 27}

CONCLUSIÓN

La aplicación de las neuroimágenes en la clínica, como métodos diagnósticos, ha permitido obtener información cada vez más detallada sobre la función, e indirectamente sobre la anatomía del cerebro. Lo anterior ha hecho posible identificar lesiones sutiles del desarrollo del manto cortical, lesiones cerebrales adquiridas incipientes y lograr una mejor caracterización e información sobre otras lesiones.²⁸ Por las razones anteriores el uso de neuroimágenes funcionales se ha convertido en el método diagnóstico de elección en el estudio de los pacientes con epilepsia.²⁹ Avances en estas diversas técnicas prometen ser de mucha utilidad en el estudio de los pacientes con epilepsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997; 120, 339-377.
2. ILAE Neuroimaging Commission. Recommendations for Neuroimaging of patients with Epilepsy. *Epilepsia*, 1997; Vol. 38 (suppl.10):1-2.
3. Maudgil DD, Shorvon SD. Locating the epileptogenic focus by MRI. *Science and Medicine*. September October 1997, 26-37.
4. Jack CR Jr. Magnetic resonance imaging in epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1996; Jul; 71(7):695-711.
5. Kuzniecky RI, Cascino GD, Palmini A, Jack CR Jr, Berkovic SF. Structural Neuroimaging. In: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment*

- of the Epilepsies. New York:Raven Press, 1993:197-209.
6. Kuzniecky RI, Palmer C, Hugg J, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy: neuronal dysfunction or cell loss? *Arch Neurol.* 2001; 58(12): 2048-53.
 7. Knowlton RC, Laxer KD, Ende G, et al. Presurgical multimodality neuroimaging in electroencephalographic lateralized temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997; 42: 829-837.
 8. Ende GR, Laxer KD, Knowlton RC, et al. Temporal lobe epilepsy: bilateral hippocampal metabolite changes revealed at proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1997; 202: 809-817.
 9. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic images and MRI volumetric studies for lateralization of temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1995; 13: 1187-1191.
 10. Kuzniecky RI, Ho SS, Pan J, et al. Modulation of cerebral GABA by topiramate, lamotrigine, and gabapentin in healthy adults. *Neurology.* 2002;58(3):368-72.
 11. Nordli DR Jr, Perera GM, Delapaz RL. Ictal Functional Magnetic resonance imaging. In: Luders HO, Comair YG. *Epilepsy Surgery.* Second Edition. 2001. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. pp 281-285.
 12. Detre JA, Maccotta L, King D, et al. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1998; 50: 926-932.
 13. Jackson G, Connelly A, Cross J, et al. Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology* 1994; 44: 850-856.
 14. Eriksson SH, Symms MR, Rugg-Gunn FJ, et al. Diffusion tensor imaging in patients with epilepsy and malformations of cortical development. *Brain* 2001; 324:617-626.
 15. Rugg-Gunn FJ, Eriksson SH, Symms MR, et al. Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. *Brain* 2001; 124: 627-636.
 16. Lansberg MG, O'Brien MW, Norbash AM, et al. MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology* 1999; 52: 1021.
 17. Kuzniecky RI, Mountz JM, Thomas F. Ictal 99mTc HM-PAO brain single-photon emission computed tomography in electroencephalographic nonlocalizable partial seizures. *J Neuroimaging.* 1993; 3(2): 100-2.
 18. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Substraction SPECT coregistered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. *Neurology* 1999; 52: 137-146.
 19. Gaillard WD, Bhatia S, Bookheimer SY, et al. FDG-PET and volumetric MRI in the evaluation of patients with partial epilepsy. *Neurology* 1995; 45: 123-126.
 20. Engel J, Henry TR, Swartz BE. Positron emission tomography in frontal lobe epilepsy. In: Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic PS (Eds.), *Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe.* Raven Press, New York, pp. 223-228.
 21. Radtke RA, Hanson MW, Hoffman JM, et al. Temporal lobe hypometabolism on PET: predictor of seizure control after temporal lobectomy. *Neurology* 1993; 43: 1088-1092.

22. Duncan JS. Neuroimaging methods to evaluate the etiology and consequences of epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 50: 131-140.
23. Cohen D. Magnetoencephalography: detection of brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science* 1972; 175: 664-666.
24. Sato S, Balish M, Muratore R. Principles of Magnetoencephalography. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 144-156.
25. Romani GL, Pizzella V. Localization of brain activity with Magnetoencephalography. *Adv Neurol* 1990; 54: 67-77.
26. Ebersole JS, Squires KC, Eliashiv SD, Smith JR. Applications of magnetic source imaging in evaluation of candidates for epilepsy surgery. *Neuroimaging Clin N Am* 1995; 5: 267-288.
27. Knowlton RC, Laxer KD, Aminoff MJ, et al. Magnetoencephalography in partial epilepsy: clinical yield and localization accuracy. *Ann Neurol* 1997; 42: 622-631.
28. Burneo JG, Kuzniecky RI. Neuroimágenes estructurales y funcionales. En: Campos MG y Kanner AM. *Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento*. Santiago: Mediterráneo, 2004; 369-386.
29. Burneo JG, Kuzniecky RI. Neuroimágenes en epilepsia. En: Asconape J y Gil-Nagel A. *Tratado de Epilepsia*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España, 2004; 217-226.

Correspondencia: Dr. Jorge G Burneo Epilepsy Programme, University of Western Ontario, London Health Sciences Center, 339 Windermere Road, London, ON. N5A 5A5. Canadá: Teléfono: +15196633464, Fax: +15196633498 jburneo2@uwo.ca