

C2
R-742

BRUNO AUGUSTO GOULART CAMPOS

Este exemplar corresponde à versão final da **Dissertação de Mestrado** apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia Médica na área de concentração Neurociências do(a) aluno(a) **Bruno Augusto Goulart Campos**.
Campinas, 27 de fevereiro de 2009.

Prof(a). Dr(a). Fernando Cendes
Orientador(a)



Estudo das concentrações de N-Acetil Aspartato na espectroscopia por ressonância magnética em pacientes com epilepsia de lobo temporal: Correlação com resposta ao tratamento clínico

CAMPINAS

UNICAMP

2009

BRUNO AUGUSTO GOULART CAMPOS

Estudo das concentrações de N-Acetil Aspartato na espectroscopia por ressonância magnética em pacientes com epilepsia de lobo temporal: Correlação com resposta ao tratamento clínico

Tese de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da

Faculdade de Ciências Médicas da Universidade

Estadual de Campinas para obtenção

do título de Mestre em Fisiopatologia Médica,

área de concentração em Neurociências

ORIENTADOR: PROF. DR. FERNANDO CENDES

CAMPINAS

UNICAMP

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Campos, Bruno Augusto Goulart

C157e Estudo das concentrações de N-Acetil aspartado na espectroscopia por ressonância magnética em pacientes com epilepsia de lobo temporal: Correlação com resposta ao tratamento clínico / Bruno Augusto Goulart Campos. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientado: Fernando Cendes

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia do lobo temporal. 2. Anticonvulsivos. I. Cendes, Fernando. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês :N-acetylaspartate study using 1-HRMS in patients with temporal lobe epilepsy: relationship with clinical treatment

Keywords: • Temporal lobe epilepsy
• Anticonvulsivants

Titulação: Mestre em Fisiopatologia Médica

Área de concentração: Neurociências

Banca examinadora:

Prof. Dr. Fernando Cendes

Prof. Dr. Edson Amaro Junior

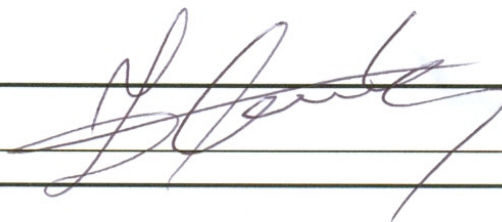
Prof. Dr. Luiz Eduardo Betting

Data da defesa: 27-02-2009

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Bruno Augusto Goulart Campos

Orientador: Prof. Dr. Fernando Cendes

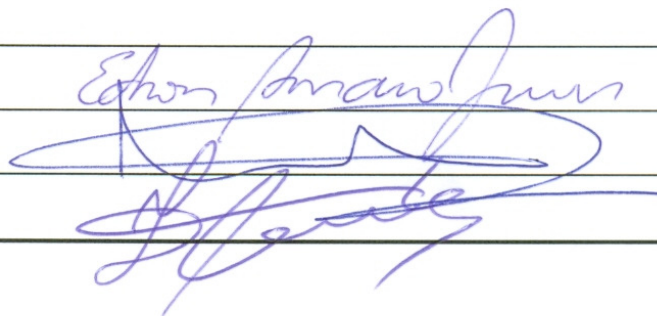


Membros:

1. Prof. Dr. Edson Amaro Junior

2. Prof. Dr. Luiz Eduardo Betting

3. Prof. Dr. Fernando Cendes



Curso de pós-graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 27/02/2009

Ao Prof. Dr. Fernando Cendes pelo estímulo constante e exemplo de excelência.

À minha esposa Larissa e aos meus pais, Caio e Sirley, pelo apoio incondicional e paciência infindável.

À minha filha Lavínia pela inspiração e esperança em um mundo melhor.

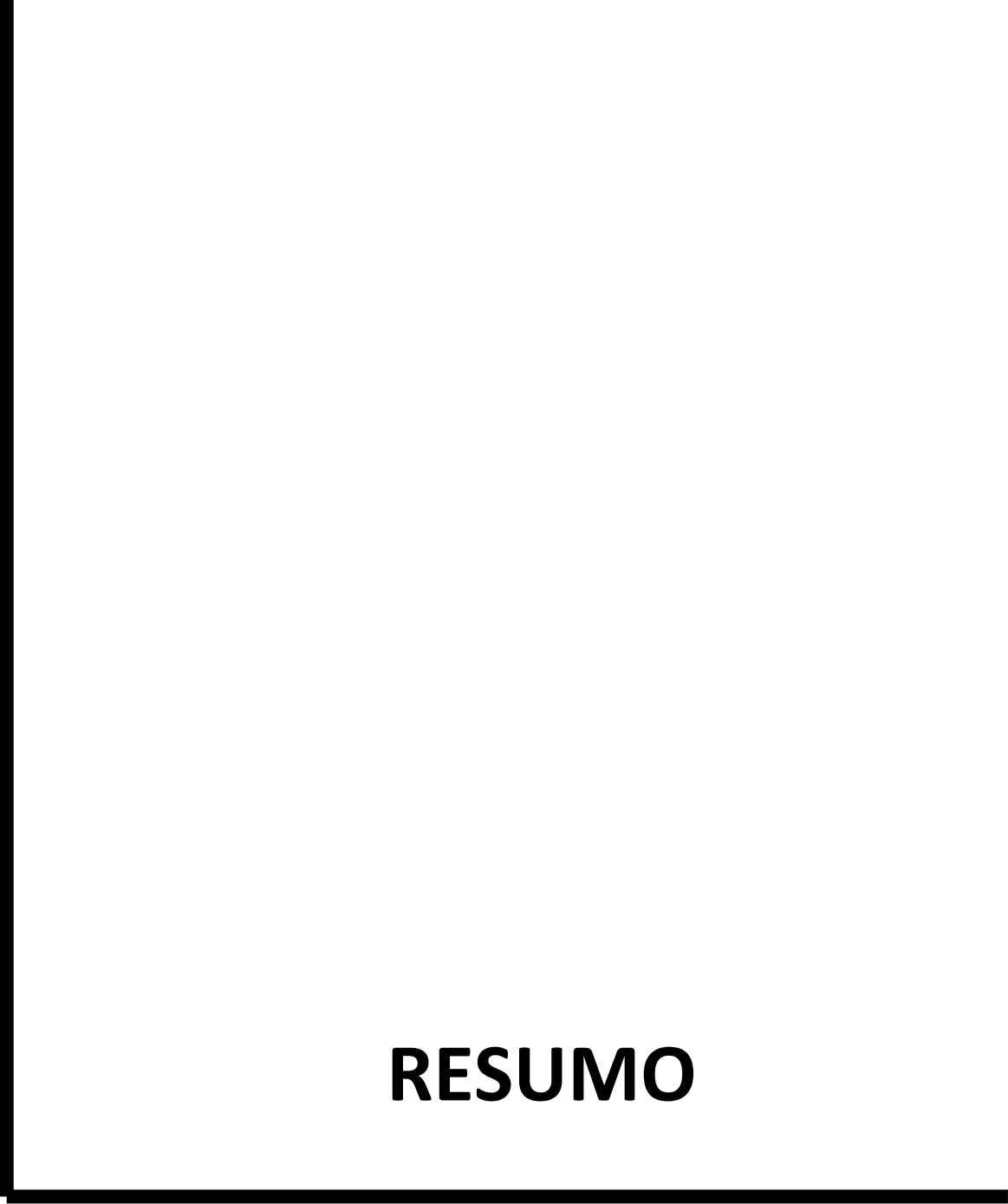
Aos amigos do Laboratório de Neuroimagem que me ajudaram tantas vezes durante o trabalho de pesquisa.

À FAPESP pela concessão da bolsa de estudos (processo #06/58800-9).

	PÁGINA
1- RESUMO	9
2- ABSTRACT	12
3- INTRODUÇÃO	15
4- OBJETIVOS	22
5- MATERIAL E MÉTODOS	24
6- RESULTADOS	29
7- ARTIGO SUMETIDO	32
8- DICAÇÃO	50
9- CONCLUSÕES	53
10- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
11- TABELAS E GRÁFICOS	61

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>Cho</i>	Colina
<i>Cre</i>	Creatina
<i>DAE</i>	Droga Anti-epilética
<i>DP</i>	Desvio-padrão
<i>ELT</i>	Epilepsia do lobo temporal
<i>NAA</i>	N-Acetil Aspartato
<i>RNM</i>	Ressonância Nuclear Magnética
<i>T</i>	Tesla
<i>TE</i>	Tempo de echo: duração entre o pulso e a recepção do sinal de ressonância magnética
<i>TR</i>	Tempo de repetição: duração do intervalo entre os trens de impulso em alta frequência
<i>¹H-RNM</i>	Espectroscopia por hidrogênio



RESUMO

Objetivos: Comparar as medidas relativas de N-Acetil Aspartato (NAA) em pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT) entre aqueles com resposta adequada a primeira droga anti-epiléptica (DAE) com aqueles que não responderam a primeira DAE, requerendo outra monoterapia ou politerapia.

Métodos: Nós estudamos 27 indivíduos no *grupo-controle*, 25 pacientes com ELT com resposta a primeira DAE (*grupo-resposta*) e 21 que não responderam a primeira DAE (*grupo-falência*) e que eram regularmente acompanhadas no nosso serviço de epilepsia. Todos foram submetidos a estudo por imagem e espectroscopia pela RNM e a razão NAA/Creatina foi calculada.

Resultados: A razão NAA/Creatina foi testada por análise de variância (ANOVA) entre os grupos, mostrando uma significativa redução tanto no hipocampo ipsilateral quanto no contralateral relacionado ao EEG ($p < 0,001$ e $p = 0,021$ respectivamente). A análise *post hoc* não mostrou diferença significativa entre o *grupo-resposta* e o *grupo-controle*, mas com diferença entre o *grupo-falência* e os outros grupos. A análise individual mostrou uma redução maior que dois desvios-padrão abaixo da média dos controles em nove dos 21 (42,8%) pacientes no *grupo-falência*, mas em nenhum dos pacientes no *grupo-resposta*.

Discussão: Nosso trabalho mostrou uma redução significativa na razão NAA/Cre no grupo com falência à primeira DAE, mas não no grupo com que apresentou resposta à primeira DAE comparado aos indivíduos do grupo controle. Estes resultados indicam que pacientes

com ELT com resposta à primeira DAE têm menos evidência de dano ou disfunção neuronal/axonal comparado a aqueles refratários a primeira DAE.

Palavras-chave: 1H-RNM, epilepsia do lobo temporal, drogas anti-epilépticas



ABSTRACT

Purpose: To compare relative N-acetylaspartate (NAA) measurements in temporal lobe epilepsy (TLE) patients with good response to the first trial of AED (an important prognostic factor) to TLE patients who failed the first AED trial and required further AED trials with monotherapy or polytherapy.

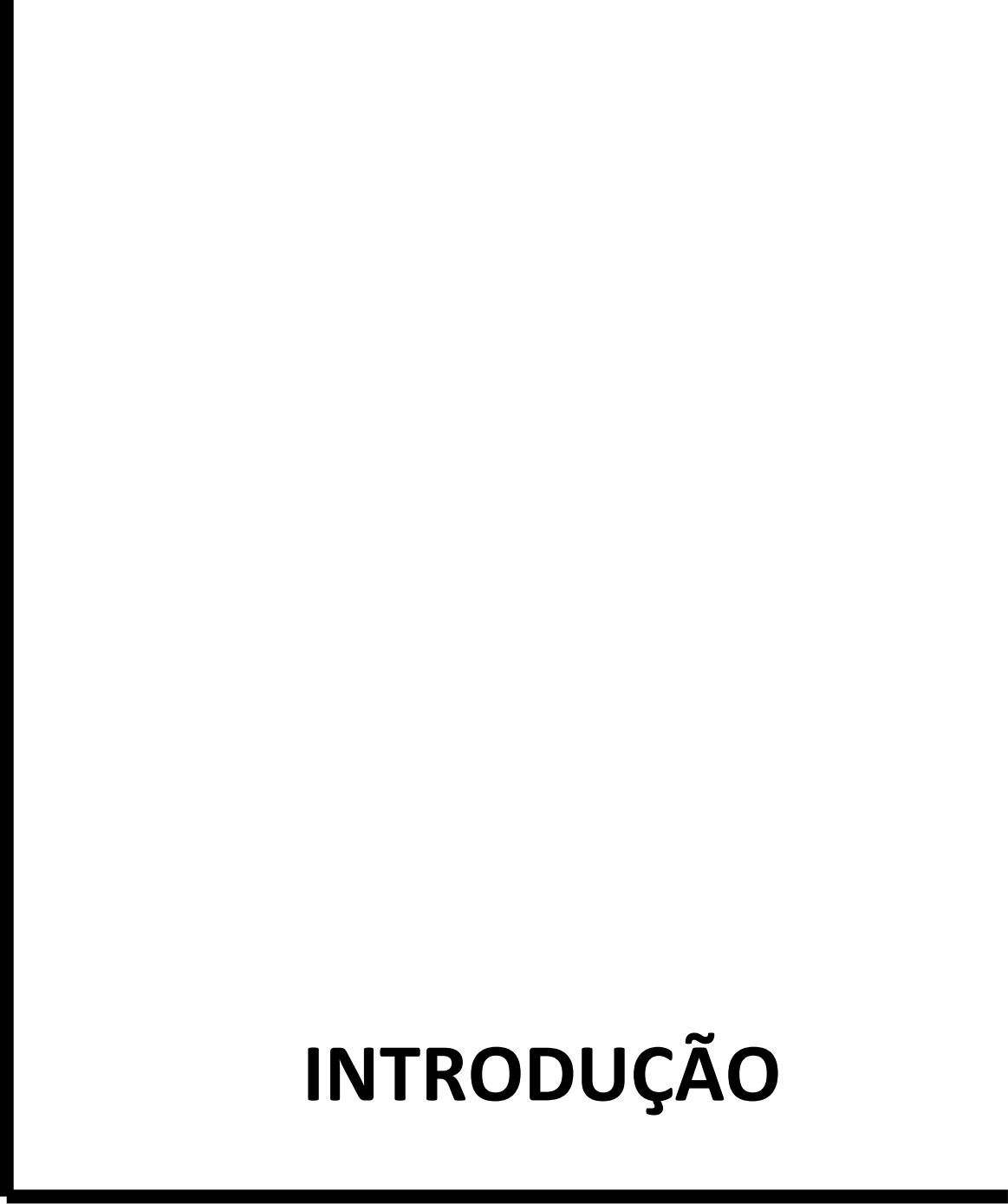
Methods: We studied 27 individuals in *control-group*, 25 TLE patients who responded to the first AED (*response-group*) and 21 who did not (*failure-group*) that were regularly seen at our Epilepsy Service. They were submitted to both MRI and proton spectroscopy, and NAA/Creatine ratio calculated.

Results: ANOVA of NAA/Cre demonstrated significant reduction in both ipsilateral and contralateral hippocampus related to EEG focus ($p<0.001$ and $p=0.021$), and *post hoc* analysis of ipsilateral and contralateral hippocampus did not reach statistic significance between *response-group* and *control-group*, but we found difference between *failure-group* and the others groups. Individual analysis showed NAA/Cre ratios lower than 2 SD below the mean of controls in nine of 21 (42.8%) patients in the first AED failure group (six with unilateral and three with bilateral NAA/Cre reduction) but in none of patients who responded to first AED.

Discussion: Our study demonstrated a significant NAA/Cre reduction in first AED failure group but not in first AED response group compared to health subjects, a finding also

observed in refractory and mild TLE patients with HA. These results indicates that patients with TLE who respond well to first AED have significantly less evidence of neuronal and axonal damage/dysfunction compared to those who are refractory to first AED.

Keywords: ^1H -MRS, Temporal Lobe Epilepsy, Seizures, Antiepileptic drugs.



INTRODUÇÃO

A epilepsia e o acidente vascular cerebral são as duas desordens neurológicas mais comuns: para um dado momento, sete em cada 1000 pessoas na população geral terão epilepsia em atividade (1), atingindo de 1 a 3 % da população no total dos casos (2-7). É um sério problema de saúde que acomete indivíduos de todas as idades, raças e classes socioeconômicas (8), comprometendo o paciente em seus vários aspectos: social, cultural, psicológico e econômico.

Embora seja uma entidade muito estudada, estima-se que até 85% dos pacientes com epilepsia nos países em desenvolvimento não recebam nenhum tratamento (9-11). Mesmo nos lugares em que se dispõe de tratamento prontamente, considerável parte dos pacientes não atinge melhora expressiva com tratamento clínico.

A probabilidade de um indivíduo com epilepsia estar em remissão por 5 anos aos 20 anos de diagnóstico (ou seja, remissão terminal) é de 75% em alguns trabalhos (12). Do total de pacientes com diagnóstico de epilepsia, um terço entra em remissão “espontaneamente” (sem tratamento), 20 a 30% entram em remissão com tratamento (monoterapia ou terapias associadas) e até 40% continuarão a ter convulsões a despeito dos tratamentos clínicos (13, 14). Dentro das várias síndromes epiléticas, a epilepsia do lobo temporal (ELT) destaca-se por conter a maior parte dos casos refratários ao tratamento clínico (15-17).

Pouco se sabe ainda sobre a história natural da ELT, já que a maioria das informações deriva-se de séries cirúrgicas (18). Pelo próprio desenho destes estudos são pacientes com epilepsia refratária e que só encontraram melhora com o tratamento cirúrgico (19).

Das séries de pacientes cirúrgicos, alguns estudos podem nos oferecer algumas informações para entender melhor a história natural da ELT (20-24). Aproximadamente um terço dos pacientes com ELT refratário tem história de convulsões febris, dois terços tem atrofia hipocampal observada à RNM (um marcador pré-cirúrgico de esclerose hipocampal).

A idade média dos pacientes com ELT refratária nestas séries é de 30 anos e o tempo de duração da epilepsia até a cirurgia gira em torno de 20 anos. Este atraso na realização da cirurgia é usado como justificativa por alguns autores para indicar a cirurgia mais cedo e assim prevenir consequências sociais dos anos de refratariedade clínica (19). Entretanto esta decisão não é tão fácil assim.

A maioria dos pacientes com ELT (cerca de dois terços) tem início das crises na infância e início da adolescência, ainda hoje estes correspondem a uma pequena parcela dos casos encaminhados para cirurgia (25). Em uma série de 198 crianças com epilepsia refratária submetidas à cirurgia, apenas 31 (16%) foram indicadas para ressecção de lobo temporal (destes, metade possuía esclerose hipocampal) (25). Outra série com 79 crianças submetidas exclusivamente a ressecção temporal colaborou com a frequência de

esclerose hipocampal observada acima, encontrando esta alteração em 46% dos pacientes (26).

Uma possível razão para a demora na indicação cirúrgica nos pacientes com ELT refratária com início na infância pode dever-se a um curso inicialmente controlado das crises, e depois de alguns anos advém o período de crises refratárias à medicação (27). Esta argumentação é corroborada por alguns estudos que mostram que até 25% dos pacientes com ELT submetidos à cirurgia tiveram períodos de remissão de alguns anos até voltarem a apresentar refratariedade às drogas anti-epiléticas (28).

Nosso entendimento sobre o processo inicial da epilepsia até chegar nos pacientes refratários com epilepsia mesial temporal é pequeno. Em um estudo onde se procurou determinar a extensão e severidade das alterações de sinal na região mesial temporal e subcortical de pacientes com epilepsia parcial, observou-se que mesmo pacientes com epilepsia neocortical com foco epileptogênico distante da região mesial temporal apresentavam alterações no sinal ponderado em T2 à RNM no hipocampo. Sugere o autor que o hipocampo é uma região que recebe e é afetada pela atividade de áreas cerebrais e que não estaria necessariamente associada a ele (29).

A literatura sobre a epilepsia do lobo temporal, em especial nos trabalhos com pacientes candidatos ou submetidos à cirurgia, deixa muitas lacunas no nosso entendimento sobre como a atrofia hipocampal se desenvolve. Não está claro se a atrofia de hipocampo representa uma desordem única ou simplesmente o resultado final de

vários mecanismos ou rotas diferentes, todos estes levando a uma rota final com pacientes refratários com atrofia do hipocampo (18).

Apesar do crescente número de publicações científicas, algumas questões abrangendo o tratamento das epilepsias permanecem sem resposta ou são controversas (8), existindo muitas dúvidas sobre a melhor abordagem daqueles que falham na primeira monoterapia. Qual a proporção de pacientes que responderá melhor a outra monoterapia ou a combinação de drogas não se sabe ao certo, assim como se existem diferenças nas eficácias destas duas abordagens (15).

Ao estudar os indicadores prognósticos de controle das convulsões, a resposta a primeira droga anti-epiléptica foi o maior preditor de remissão em alguns estudos (16, 17). Em um estudo realizado em Glasgow, dos pacientes que não obtiveram resposta com a primeira droga anti-epiléptica, apenas 32% ficaram livres das crises subseqüentemente. Quando a resposta medicamentosa foi investigada, observou-se que 47% dos pacientes respondem com a primeira droga, 13% com a segunda droga e apenas 4% com a terceira droga ou combinação de duas drogas (16). Dos pacientes que entram em remissão com a primeira droga, mais de 90% destes conseguem com doses moderadas (800mg ou menos de carbamazepina, 1500mg ou menos de valproato de sódio e 300mg ou menos de lamotrigina) (30).

Baseado na grande dificuldade de se atingir remissão em parte importante dos pacientes, tem-se estudado cada vez mais o metabolismo cerebral implicado no

desencadeamento das crises epilépticas. Nesta busca, a ressonância magnética com espectroscopia pode detectar mudanças de metabólitos relevantes na epilepsia (31).

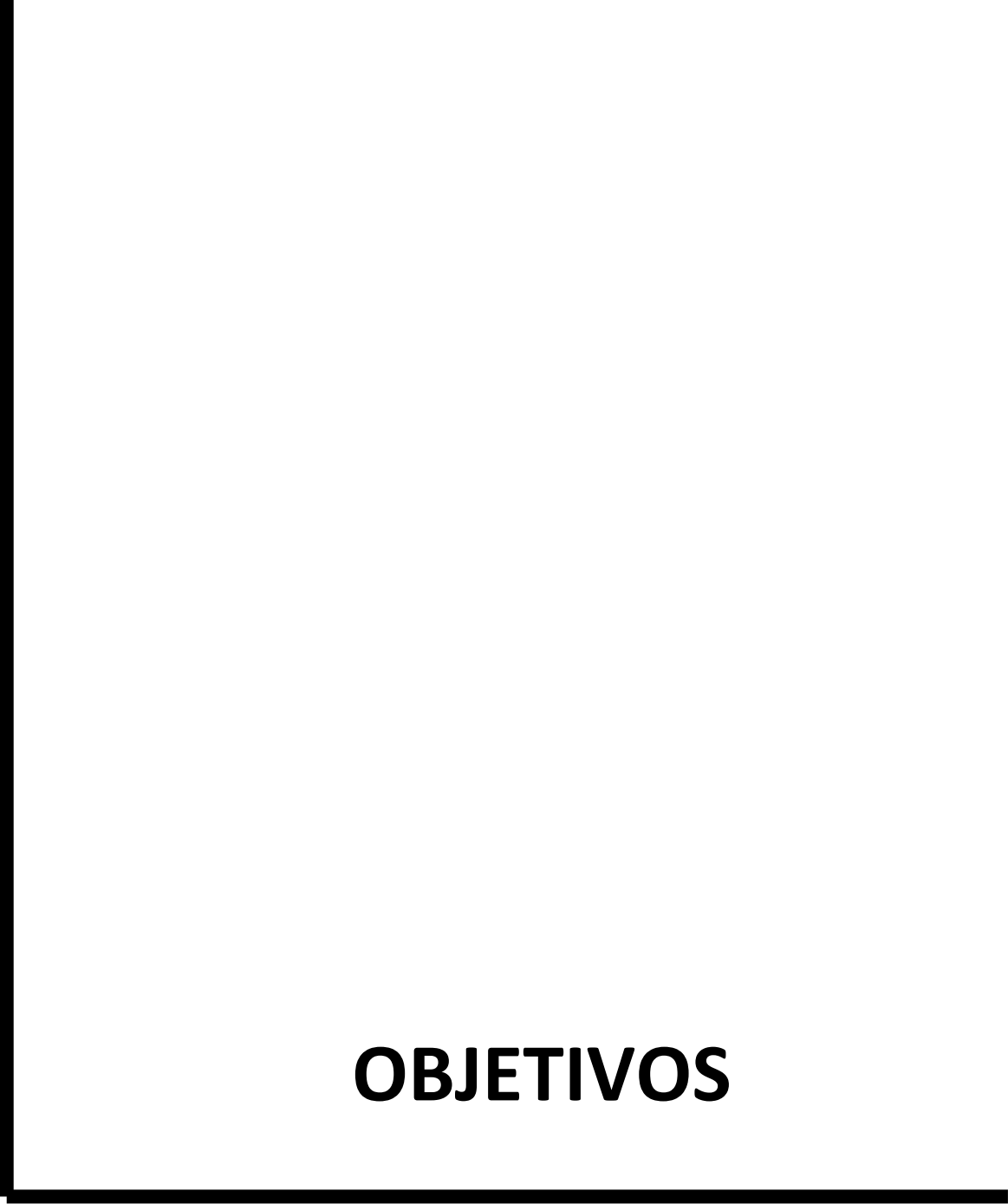
Com os avanços da neuroquímica moderna está ficando cada vez mais nítido que uma predisposição a crises crônicas ou uma diminuição no limiar de descarga cerebral pode ser demarcada por alguns marcadores bioquímicos (32). Existe uma tendência para aumento da liberação da glutamato com ou sem prejuízo gabaérgico, e redução nas concentrações de N-Acetil Aspartato (NAA).

Diversos metabólitos cerebrais vêm sendo estudados nos últimos anos. Trabalhos utilizando pacientes com epilepsia generalizada idiopática mostram de forma significativa elevações da glutamina/glutamato e reduções do N-Acetil Aspartato (NAA) no tálamo destes pacientes (33). De forma semelhante, notamos elevações do glutamato/glutamina e redução do NAA nas regiões epileptogênicas das epilepsias focais (32). Mesmo em epilepsias do lobo frontal, medidas do NAA, compostos contendo colina e creatina/fosfocreatina mostram-se úteis para lateralizar e localizar focos epileptogênicos (32, 34-39).

Diversos estudos com RNM têm buscado lateralizar o foco epileptogênico na esclerose mesial temporal(24, 40-48). Utilizando a espectroscopia, estes pacientes apresentam redução do NAA ipsilateral ao foco epileptogênico, conseguindo lateralizar de forma acurada o foco convulsivo em 60 a 96% dos pacientes (31, 35, 38, 49, 50), trazendo benefícios tanto para seu diagnóstico quanto para programação cirúrgica.

Embora a redução do NAA seja um achado típico dos focos epileptogênicos (51), podemos encontrar alterações em áreas distintas. Assim, esta alteração nas concentrações do NAA indica que a desordem pode ser bem mais ampla do que o imaginado (52-57). Esta redução pode ser observada bilateralmente no tálamo e putâmen de pacientes com ELT.

Várias explicações são apontadas para justificar a redução de NAA nos focos epileptogênicos, onde a mais freqüente seria a associação com a morte neuronal. Entretanto, diversos estudos têm apontado que esta redução poderia correlacionar-se também a uma alteração no funcionamento mitocondrial mesmo sem perda neuronal (58-61). Existem estudos que colaboram com estes resultados ao mostrar decréscimo nas concentrações de NAA em pacientes com ELT sem alterações à RM (62) além de estudos que observaram recuperação dos níveis de NAA ao conseguir melhor controle sobre as crises epilépticas (53, 63).



OBJETIVOS

Utilizar a RM com espectroscopia de prótons para estudar os marcadores bioquímicos (NAA, Creatina e Colina) nos pacientes com epilepsia do lobo temporal que não responderam à primeira monoterapia, considerando ser este grupo o principal segmento de refratariedade futura e por ainda encontrar-se pouco elucidado. Comparar este grupo com grupo com resposta à monoterapia inicial e estabelecer se há diferença significativa entre eles.

Com esta proposta, poderemos compreender melhor o comportamento bioquímico nestes pacientes com maior risco de refratariedade medicamentosa, desenvolvendo técnicas que poderão fundamentar estudos de intervenção clínica futura.



MATERIAL E MÉTODOS

Identificação dos grupos de estudo

Os pacientes com epilepsia do lobo temporal foram recrutados no Ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas da UNICAMP após aprovação pelo comitê de ética. Foram definidos três grupos de estudo: 1- grupo controle; 2- pacientes que obtiveram resposta clínica com a primeira monoterapia; 3-pacientes com epilepsia do lobo temporal que não obtiveram resposta clínica adequada com a primeira monoterapia.

Resposta clínica adequada foi considerada como controle total ou quase total (pacientes que persistem com crises esporádicas, com frequência menor que três crises por ano) das crises epiléticas.

Critérios de inclusão

1. Pacientes com epilepsia lobo temporal submetidos a uma completa avaliação multidisciplinar para localizar o provável foco epileptogênico.
2. Ausência de lesões estruturais (exceto atrofia medial temporal) em exames de RM de alta resolução.
3. Habilidade de fornecer consentimento para o estudo.
4. Disposição para submeter-se a mais de um exame de RM.

Critérios de exclusão

1. Contra-indicações para o exame de RM, como: próteses metálicas, marca-passo cardíaco, cliques metálicos intra-cranianos, claustrofobia severa.
2. Co-existência de outra doença afetando o SNC.
3. Gravidez.

Aquisição das imagens estruturais

As imagens estruturais foram obtidas em um sistema de RNM Elscint Prestige (Prestige, Haifa, Israel) de 2 Tesla com aquisições nos planos coronal, sagital e axial além de uma aquisição 3D (volumétrica) com cortes finos que permite reconstrução das imagens em qualquer plano ou inclinação.

Parâmetros de imagem estrutural:

- 1 – Imagens sagitais T1 ponderadas “spin-echo” (espessura de 6mm , ângulo de excitação de 180°, TR=430, TE=12 matriz de 200 x 350 , FOV= 25 x 25 cm);
- 2 – Imagens do plano coronal oblíquo obtidas em um plano perpendicular ao longo do eixo da formação hipocampal, definido nas imagens sagitais;
 - 2.a – T2 ponderadas “fast spin echo” (espessura de 4 mm, ângulo de excitação de 120° , TR=5800; TE =129; matriz de 252 x 320; FOV=18x18 cm);
 - 2.b – T1 ponderadas inversion recovery (espessura de 3mm, ângulo de excitação de 200°; TR IR=2800; TE= 14 TI=840 matriz 130 x 256; FOV =16x18 cm);

3 – Imagens no plano axial: duplo spin echo (T2 ponderadas e densidade de prótons): T2 ponderadas (espessura de 6mm, ângulo de excitação 180° TR=1800, TE= 90, matriz 165 x 256; FOV=20x24 cm) ; densidade de prótons (espessura de 6mm, ângulo de excitação de 180° , TR=1800, TE=16, matriz 165 x 256; FOV=20 x 24 cm ou “fast spin echo” T2 ponderadas (espessura de 4mm; ângulo de excitação de 120° , TR =6800; TE=129; matriz de 252 x 328; FOV= 21 x 23 cm);

4 – Aquisição 3D obtida no plano sagital “gradiente echo” T1 ponderadas (espessura 1,5 mm, ângulo de excitação de 35° ; TR=22; TE=9, matriz 256 x 220, FOV= 23 x 25 cm; pixel= 1x1).

Espectroscopia por prótons

^1H -RNM foi adquirida utilizando uma sequência tipo PRESS (“Point Resolved Spectroscopy”) com um NEX=200, TR (tempo de repetição)=1500ms, TE (tempo de eco)=135ms, banda de 1000Hz e uma frequência de transmissão de 81,27MHz. Nós utilizamos uma região de interesse (ROI) de 2X2X2cm posicionada na porção medial dos lobos temporais incluindo parte do corpo do hipocampo (Figura 1).

Os dados obtidos no aparelho de RNM precisaram ser lidos e convertidos à linguagem Java e assim analisados pelo software Java Magnetic Resonance User Interface (Jmrui) na versão 3.0.

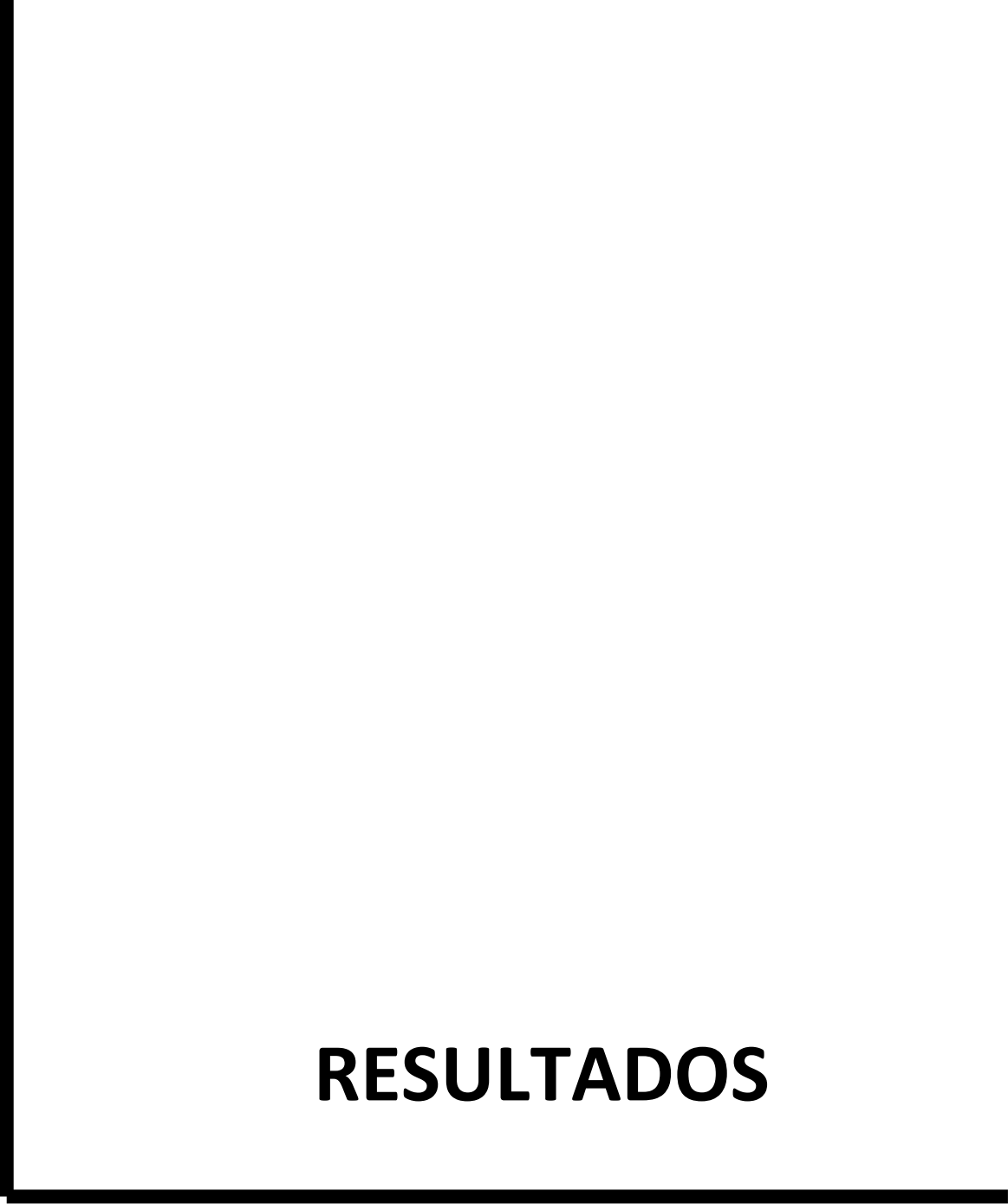
O metabólitos NAA, Creatina (Cre) e Colina (Cho) foram quantificados e a razão NAA/Cre foi calculada.

ESTATÍSTICA

Para o desenho do estudo, nos baseamos em dados preliminares obtidos em projeto piloto. Calculamos a quantidade em cada um dos três grupos a fim de atingirmos um *Test Power* de 80% com intervalo de confiança de 95%, chegando a 20 indivíduos por grupo (n=60). A distribuição normal dos resultados foi avaliada através do teste de Kolmogorov-Smirnov.

Os valores dos metabólitos foram testados pela análise de variância (ANOVA) seguidos de análise *post hoc* de Tukey quando aplicável.

Na análise individual, consideramos que uma redução maior que dois desvios padrão (DP) nas concentrações de NAA seria considerado anormal.



RESULTADOS

Nós estudamos 27 indivíduos no *grupo-controle* (14 homens, idade média $\pm 13,86$, idades entre 19 a 68 anos); 25 pacientes no *grupo-resposta* à primeira DAE (11 homens, idade média de $37,16 \pm 13,43$ anos, idades entre 17 e 62 anos) e 21 no *grupo-falência* à primeira DAE (11 homens, idade média $35,09 \pm 9,28$ anos, idades entre 17 e 52 anos). Do total de indivíduos, 14 foram excluídos por má qualidade das espectroscopias (figura 2).

Utilizando análise por Qui-quadrado para sexo e ANOVA para idade não encontramos diferença estatística entre os grupos ($p=0,389$ e $p=0,758$ respectivamente).

Idade de início e duração da epilepsia também não se mostraram estatisticamente diferentes entre os dois grupos com ELT após análise com Teste t de Student ($p=0,17$ e $p=0,33$ respectivamente).

A idade média de início da epilepsia foi de $18,32 \pm 12,18$ anos no *grupo-resposta* e $13,38 \pm 9,5$ anos no *grupo-falência* a primeira DAE. Os aspectos clínicos estão sumarizados na tabela 1.

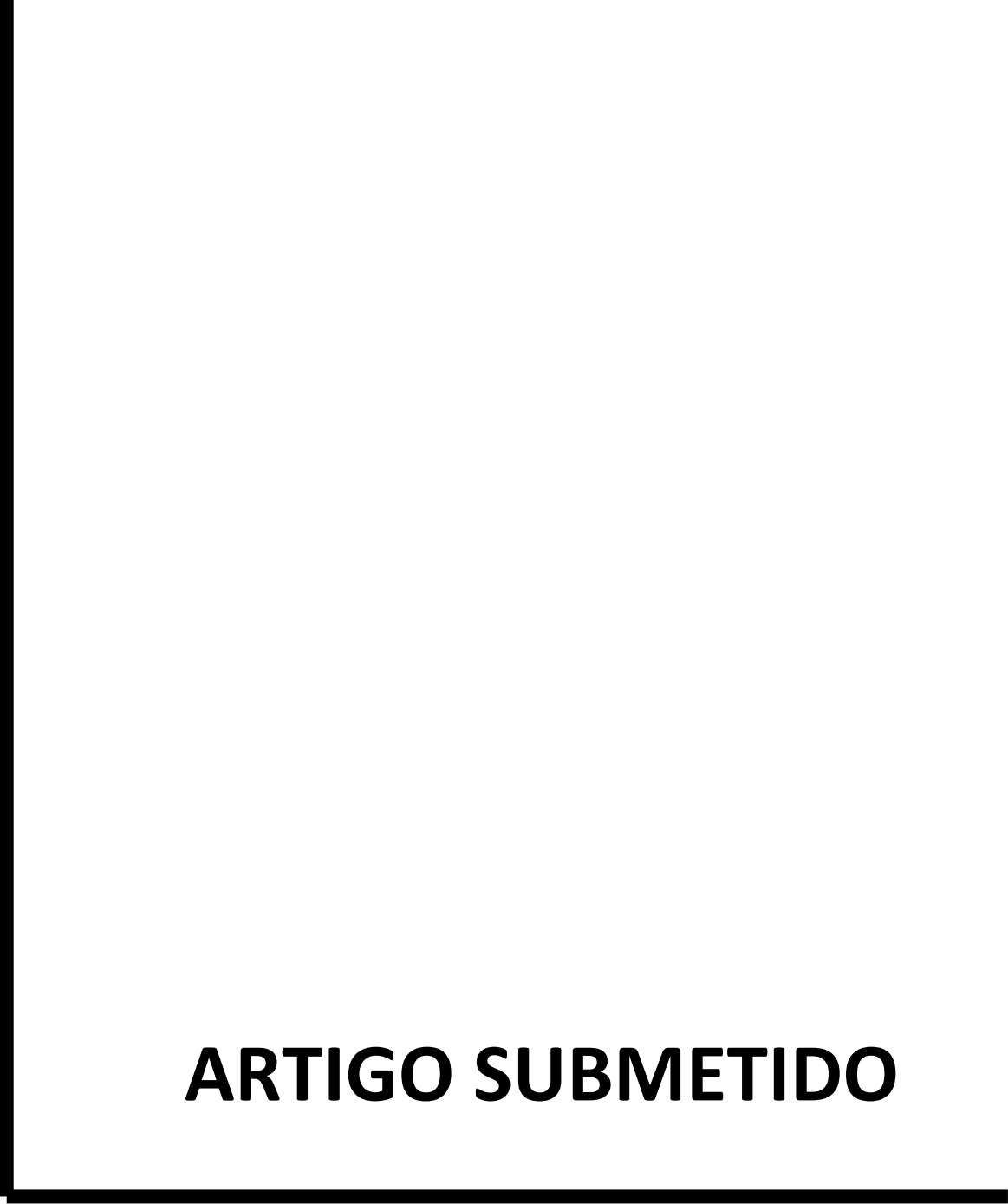
Para utilizar análise de variância entre as medidas dos metabólitos feita pela espectroscopia, utilizamos o teste de Kolmogorov-Smirnov para confirmar se os dados são distribuídos conforme distribuição normal. Após confirmarmos que estes dados possuem distribuição normal, realizamos a ANOVA da razão NAA/Cr entre os grupos.

A ANOVA da razão NAA/Cre demonstrou significativa diferença entre os grupos ao comparar o hipocampo ipsilateral e contralateral ao foco identificado pelo eletroencefalograma ($p < 0,001$ e $p = 0,021$ respectivamente)(figuras 3, 4 e 5). A análise *post hoc* de Tukey mostrou não haver diferença estatística entre o *grupo-controle* e o *grupo-resposta* como mostra a tabela 2, mas esta diferença mostrou-se significativa entre o *grupo-controle* e o *grupo-falência* e entre o *grupo-resposta* e o *grupo-falência*.

Ao fazer análise comparativa entre os hipocampos baseando-se apenas no lado (direito ou esquerdo) sem levar em consideração o foco epileptogênico ao EEG, podemos observar uma alteração significativa na razão NAA/Cre através da ANOVA, com $p < 0,001$ no lado direito e $p = 0,002$ no lado esquerdo (tabela 2). Através da análise *post hoc* de Tukey podemos observar evento semelhante à avaliação feita baseada no foco epileptogênico, há uma alteração significativa entre os grupos exceto pela comparação *grupo-controle X grupo-resposta* a primeira DAE.

Na análise individual a razão NAA/Cre mostrou-se menor que dois DP em nove dos 21 pacientes (42,8%) no *grupo-falência* a primeira DAE (seis com redução unilateral e três com redução bilateral) enquanto esta diminuição não foi encontrada no *grupo-resposta* à primeira DAE.

A atrofia de hipocampo na avaliação pela RNM foi encontrada em 17 (68%) dos pacientes no *grupo-resposta* à primeira DAE e em 18 (85,7%) no *grupo-falência* à primeira DAE, não havendo diferença significativa estatisticamente entre eles ($p = 0,348$).



ARTIGO SUBMETIDO

Evidence of neuronal dysfunction measured by proton MR spectroscopy TLE patients differs in responders and non-responders to the first AED monotherapy

Bruno A. G. Campos¹; Clarissa L. Yasuda¹, Gabriela Castellano²; Elizabeth Bilevicius¹; Li M. Li¹; Fernando Cendes¹.

¹Departement of Neurology, FCM, University of Campinas – UNICAMP

²Institute of Physics, University of Campinas - UNICAMP

Word count, abstract: 250

Word count, text: 2060 without references, 3432 with references.

Number of text pages: 15

Number and proposed size of figures: 2 figures in 1 page

Number and proposed size of tables: 2 tables in 1 page

References: 39

Running title: Evidence of neuronal dysfunction measured by proton MR spectroscopy TLE patients differs in responders and non-responders to the first AED monotherapy

Keywords: ¹H-MRS, Temporal Lobe Epilepsy, Seizures, Antiepileptic drugs.

Correspondence to:

Fernando Cendes, MD, PhD
Department of Neurology
State University of Campinas
Cidade Universitária
Campinas – SP - BRAZIL
13083-970
email: fcendes@unicamp.br

SUMMARY

Purpose: To compare relative N-acetylaspartate (NAA) measurements in temporal lobe epilepsy (TLE) patients with good response to the first trial of AED (an important prognostic factor) to TLE patients who failed the first AED monotherapy and required further AED trials with monotherapy or polytherapy (*failure-group*).

Methods: We studied 25 consecutive TLE patients who responded to first AED (*responders*) and 21 who did not (*failure-group*), as well as 27 controls. Patients were seen regularly in our Epilepsy Service and underwent EEG investigation, high resolution MRI and single-voxel proton MR spectroscopy. Voxels were tailored to the medial temporal region on each side and involved body of hippocampus.

Results: ANOVA demonstrated significant difference of NAA/Creatine (NAA/Cre) values in both hippocampi, ipsilateral and contralateral to the EEG focus ($p<0.001$ and $p=0.021$) among groups. Pairwise *post hoc* comparisons showed reduced NAA/Cre in the ipsilateral hippocampus of *failure-group* in comparison to controls ($p<0.001$) and in both hippocampi in comparison with *responders* ($p<0.05$). However, the reduction of NAA/Cre in the ipsilateral hippocampus of the *responders* compared to *control-group* did not reach statistical significance ($p=0.059$). Individual analyses showed NAA/Cre ratios lower than 2 standard deviations below the mean of controls in nine of 21 (42.8%) patients in the *failure-group* (six with unilateral and three with bilateral reduction) but in none of the *responders*.

Discussion: These results indicate that patients with TLE who respond well to the first AED have significantly less evidence of neuronal and axonal damage/dysfunction compared to those who are refractory to the first AED trial.

INTRODUCTION

Epilepsy is one of the most common neurologic disorders with a variable lifetime prevalence estimated at 2.5 to 10/1000 people (3-7), affecting all socioeconomic classes, ages and gender (8). Although epilepsy is a well-known disorder in resource-poor countries, up to 38% receive inadequate treatment (Noronha et al., 2007). Another challenge in recently diagnosed epilepsy is that some may remit “spontaneously” (without treatment), 20 to 30% achieve seizure control using anti-epileptic drug (AED) treatment (one or more AEDs) and up to 30% will continue to present seizures regardless of clinical treatment (13). Initial failure with the first AED is an important predictor of pharmaco-resistant epilepsy and it is more frequent in temporal lobe epilepsy (TLE) (15-17).

Proton MR spectroscopy (^1H -MRS) has been used to access metabolite and structural abnormalities in seizure focus and the reduction of N-acetylaspartate (NAA) is a typical finding in this area (51, 64), besides, metabolite changes can also be identified outside of the seizure focus in patients with TLE, reflecting a widespread disorder (36, 52-57). The reduction of the ratio NAA/Creatine (NAA/Cre), indicating a neuronal injury/loss,

is usually recognized in bilateral thalami and putamen of these patients (65-68). This reduction is generally related to mitochondrial disturbances with or without neuronal cell loss (58-61) and may explain the reasons why NAA is reduced in some TLE patients even without hippocampal volumetric reduction (69). ¹H-MRS in TLE patients without hippocampal atrophy (HA) has shown a reduction in NAA concentrations in areas with increased interictal epileptiform discharges, suggesting impairment in neuronal metabolism (70). In animal models, the NAA reduction is present early in latent period without neuronal cell loss (71).

It is still uncertain why some TLE patients become refractory to AED treatment. NAA is significantly lower in refractory TLE patients compared to mild TLE patients when both have HA (72) and also lower in TLE patients with HA compared to those without HA (62).

The purpose of this study was to compare relative NAA measurements in TLE patients with good response to the first trial of AED (an important prognostic factor) to TLE patients who failed the first AED trial and required further AED trials with monotherapy or polytherapy.

METODOLOGY

Subjects

We studied 27 controls (13 women, mean age 34.7 ± 13.86 years), and 46 consecutive patients (24 women, mean age 36.21 ± 11.64 years), with TLE regularly seen

at our Epilepsy Service without structural lesions on MRI, except for signs of hippocampal sclerosis (HS), including hippocampal atrophy (HA). Written informed consent had been given to all subjects. Fourteen patients could not be evaluated due to poor quality of spectra. We included patients with clinical and electroencephalography (EEG) features of TLE (73), older than 12 years of age with or without MRI signs of HS. The diagnoses of unilateral HA and other MRI signs of HS were confirmed by one of investigators with expertise on MRI and epilepsy.

Three groups were assigned to study: 1- Controls; 2- Patients with TLE who had responded to the first anti-epileptic drug (AED) trial (*responders*); 3- Patients with TLE who fail to respond the first AED trial and required other AEDs either in monotherapy or polytherapy (*failure-group*). We considered treatment failure a seizure frequency equal or above 3 seizures per year.

MRI acquisition

We used a 2 Tesla Elscint Prestige scanner (Elscint, Haifa, Israel) for both MRI and proton spectroscopy. For structural MRI investigation, we acquired a sagittal T1 (spin echo = 6 mm thick, flip angle = 180° , repetition time (TR) = 430, echo time (TE) = 12, matrix 200 x 350, field of view (FOV) = 25 x 25 cm) and after T1 and T2-weighted coronal images perpendicular to long axis of hippocampus (T1-weighted inversion recovery (IR) = 3 mm thick, flip angle = 200° , TR = 2800–3000, TE = 14, inversion time (TI) = 840, matrix 130 x 256, FOV = 16 x 18 cm; T2-weighted with ‘fast-spin echo’ (FSE) = 3 mm thick, flip angle = 120° , TR = 4800, TE = 129, matrix 252 x 320, FOV = 18 x 18 cm). Axial T1-weighted

gradient echo (3 mm thick, flip angle = 70° , TR = 200, TE = 5, matrix 180 x 232, FOV = 22 x 22 cm) and FLAIR (4 mm thick, flip angle = 120° , TR = 6800, TE = 129, matrix 252 x 328, FOV = 21 x 23 cm) images were acquired parallel to the long axis of the hippocampus. A T1-weighted 3D gradient echo was acquired in the sagittal plane for multiplanar reconstruction (1 mm thick, flip angle = 35° , TR = 22, TE = 9, matrix 256 x 220, FOV = 23 x 25 cm).

Proton MR spectroscopy

^1H -MRS were acquired using a PRESS (point-resolved spectroscopy) sequence with a NEX=200, TR=1500ms, TE=135ms, bandwidth of 1000Hz and a transmitter frequency of 81.27MHz with a ROI of 2x2x2cm placed in the medial portion of both hippocampus. ROIs included also a portion of grey and white matter from the parahippocampal gyrus. Data were converted to java language and analyzed by software Java Magnetic Resonance User Interface (jMRUI version 3.0). N-acetylaspartate (NAA), Creatine (Cre) and Cholin (Cho) were quantified and NAA/Cre ratio calculated.

Statistics

We used SYSTAT for windows v.11.0 for statistical analyses. The number in each group was calculated to a test power of 80% with a level test of 0.05 and normal distribution was verified by Kolmogorov-Smirnov test. Metabolite values were tested with analysis of variance (ANOVA) followed by *post hoc* Tukey's HSD for pairwise comparisons

with Bonferroni correction. Reduction of at least 2 SDs from the mean of controls was considered abnormal for individual analyses.

RESULTS

We studied 27 individuals in *control-group* (14 men, mean age $\pm$ SD, 34.7 ± 13.7 years, age range 19 to 67); 25 patients in the *responders* group (11 men, mean age 37.16 ± 13.43 years, age range 17 to 62) and 21 in the *failure-group* (11 men, mean age 35.09 ± 9.28 years, age range 17 to 52). Both gender and age did not differ among the three groups ($p=0.389$ and $p=0.758$).

Age at epilepsy onset and duration of epilepsy were not different among groups ($p=0.17$ and $p=0.33$ respectively), with mean age at onset in the *responders* group of 18.3 (± 12.2) and 13.4 (± 9.5) in the *failure-group*. Clinical aspects of these groups are summarized in table 1.

ANOVA of NAA/Cre demonstrated significant reduction in both hippocampi ipsilateral and contralateral to the EEG focus ($p<0.001$ and $p=0.021$) (figure 1 and 2). Pairwise *post hoc* comparisons showed reduced NAA/Cre in the ipsilateral hippocampus of *failure-group* in comparison to controls ($p<0.001$) and in both hippocampi in comparison with *responders* ($p<0.05$). However, the reduction of NAA/Cre in the ipsilateral hippocampus of the *responders* compared to *control-group* did not reach statistical significance ($p=0.059$) (Table 2).

Individual analysis showed NAA/Cr ratios lower than 2 SD below the mean of controls in nine of 21 (42.8%) patients in the first AED failure group (six with unilateral and three with bilateral NAA/Cr reduction) but in none of patients who responded to first AED. HA was found in 17 (68%) patients in the *responders* group and in 18 (85.7%) patients of the *failure-group* without a significance difference between them ($p=0.348$).

DISCUSSION

Our study demonstrated a significant reduction of NAA/Cr ratios in TLE *failure-group* but not in those who responded to the first AED compared to health subjects. Similar findings were also observed in refractory and mild TLE patients with HA (Briellmann et al., 2007) and without hippocampal atrophy (Connelly et al., 1998). These results indicate that NAA reduction found in patients with failure to first AED can be associated to a worst outcome and cannot be explained only by HA.

NAA decrease ipsilateral to HA in refractory TLE patients were demonstrated in several studies (74-76) and even in patients without HA one can find NAA reduction (Connelly, et al. 1998, Woermann, et al. 1999).

Our results show a NAA/Cr ratio reduction in contralateral hippocampus of the *failure-group* that can be explained by more extensive epileptogenic damage in refractory TLE patients (77-79). This reduction is markedly found in HA region, but a moderate abnormality was demonstrated even in MRI negative patients (Connelly, et al. 1998,

Dolken, et al. 2008). This NAA decrease in MRI negative patients supports the evidence of metabolic disturbances prior or independent to structural damage, a finding that is corroborated by the evidence that seizure control can recover NAA decrease in some individuals (Cendes, et al. 1997, Vermathen, et al. 2003).

These results indicates that patients with TLE who respond well to first AED have significantly less evidence of neuronal and axonal damage/dysfunction compared to those who are refractory to first AED. Whether this difference is related to ongoing seizures or to more extensive epileptogenic damage remains uncertain.

ACKNOWLEDGEMENTS

Supported by grants from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP): Campos BAG, Yasuda CL, Castellano G, Bilevicius E, Li LM, Cendes F.

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

DISCLOSURE OF CONFLICTS OF INTEREST

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

REFERENCES

- Achten E, Santens P, Boon P, De Coo D, Van De Kerckhove T, De Reuck J, Caemaert J, Kunnen M. (1998) Single-voxel proton MR spectroscopy and positron emission tomography for lateralization of refractory temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 19:1-8.
- Benedek K, Juhasz C, Muzik O, Chugani DC, Chugani HT. (2004) Metabolic changes of subcortical structures in intractable focal epilepsy. *Epilepsia* 45:1100-1105.
- Bernasconi A, Bernasconi N, Caramanos Z, Reutens DC, Andermann F, Dubeau F, Tampieri D, Pike BG, Arnold DL. (2000) T2 relaxometry can lateralize mesial temporal lobe epilepsy in patients with normal MRI. *Neuroimage* 12:739-746.
- Betting LE, Kobayashi E, Montenegro MA, Min LL, Cendes F, Guerreiro MM, Guerreiro CA. (2003) [Treatment of epilepsy: consensus of the Brazilian specialists]. *Arq Neuropsiquiatr* 61:1045-1070.
- Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Cendes F, Li LM. (2005) Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 25:1016-1021.
- Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Pereira F, Rio PA, Cendes F, Li LM. (2004) Voxel-based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 61:1379-1384.
- Briellmann RS, Mark Wellard R, Masterton RA, Abbott DF, Berkovic SF, Jackson GD. (2007) Hippocampal sclerosis: MR prediction of seizure intractability. *Epilepsia* 48:315-323.
- Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Matthews PM, Arnold DL. (1997) Normalization of neuronal metabolic dysfunction after surgery for temporal lobe epilepsy. Evidence from proton MR spectroscopic imaging. *Neurology* 49:1525-1533.
- Cendes F, Knowlton R, Novotny E, Li L, Antel S, Sawrie S, Laxer K, Arnold D. (2002) Magnetic Resonance Spectroscopy in Epilepsy: Clinical Issues. *Epilepsia* 43 (Suppl.1):32-39.
- Clark JB. (1998) N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci* 20:271-276.
- Connelly A, Van Paesschen W, Porter DA, Johnson CL, Duncan JS, Gadian DG. (1998) Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology* 51:61-66.
- Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. (2001) Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology* 57:2259-2264.
- Doelken MT, Stefan H, Pauli E, Stadlbauer A, Struffert T, Engelhorn T, Richter G, Ganslandt O, Doerfler A, Hammen T. (2008) (1)H-MRS profile in MRI positive- versus MRI negative patients with temporal lobe epilepsy. *Seizure*.
- Duc CO, Trabesinger AH, Weber OM, Meier D, Walder M, Wieser HG, Boesiger P. (1998) Quantitative 1H MRS in the evaluation of mesial temporal lobe epilepsy in vivo. *Magn Reson Imaging* 16:969-979.
- Engel J, Jr. (2001) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42:796-803.
- Gomes WA, Lado FA, de Lanerolle NC, Takahashi K, Pan C, Hetherington HP. (2007) Spectroscopic imaging of the pilocarpine model of human epilepsy suggests that early NAA reduction predicts epilepsy. *Magn Reson Med* 58:230-235.
- Hammen T, Schwarz M, Doelken M, Kerling F, Engelhorn T, Stadlbauer A, Ganslandt O, Nimsky C, Doerfler A, Stefan H. (2007) 1H-MR spectroscopy indicates severity markers in temporal lobe epilepsy: correlations between metabolic alterations, seizures, and epileptic discharges in EEG. *Epilepsia* 48:263-269.

Hetherington HP, Kuzniecky RI, Vives K, Devinsky O, Pacia S, Luciano D, Vasquez B, Haut S, Spencer DD, Pan JW. (2007) A subcortical network of dysfunction in TLE measured by magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 69:2256-2265.

King D, Spencer SS, McCarthy G, Luby M, Spencer DD. (1995) Bilateral hippocampal atrophy in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 36:905-910.

Kobau R, Zahran H, Grant D, Thurman DJ, Price PH, Zack MM. (2007) Prevalence of active epilepsy and health-related quality of life among adults with self-reported epilepsy in California: California Health Interview Survey, 2003. *Epilepsia* 48:1904-1913.

Kuzniecky R, Palmer C, Hugg J, Martin R, Sawrie S, Morawetz R, Faught E, Knowlton R. (2001) Magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy: neuronal dysfunction or cell loss? *Arch Neurol* 58:2048-2053.

Kwan P, Brodie MJ. (2000) Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342:314-319.

Kwan P, Sander JW. (2004) The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1376-1381.

Li LM, Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. (2000) Spatial extent of neuronal metabolic dysfunction measured by proton MR spectroscopic imaging in patients with localization-related epilepsy. *Epilepsia* 41:666-674.

McMillan AB, Hermann BP, Johnson SC, Hansen RR, Seidenberg M, Meyerand ME. (2004) Voxel-based morphometry of unilateral temporal lobe epilepsy reveals abnormalities in cerebral white matter. *Neuroimage* 23:167-174.

Melcon MO, Kochen S, Vergara RH. (2007) Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. A community-based study. *Neuroepidemiology* 28:8-15.

Noronha AL, Borges MA, Marques LH, Zanetta DM, Fernandes PT, de Boer H, Espindola J, Miranda CT, Prilipko L, Bell GS, Sander JW, Li LM. (2007) Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia* 48:880-885.

Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, Dujols P, Crespel A. (2008) The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*.

Placencia M, Shorvon SD, Paredes V, Bimos C, Sander JW, Suarez J, Cascante SM. (1992) Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador. Incidence and prevalence and regional variation. *Brain* 115 (Pt 3):771-782.

Quigg M, Bertram EH, Jackson T, Laws E. (1997) Volumetric magnetic resonance imaging evidence of bilateral hippocampal atrophy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 38:588-594.

Riederer F, Bittsanksy M, Lehner-Baumgartner E, Baumgartner C, Mlynarik V, Gruber S, Moser E, Kaya M, Serles W. (2007) Decrease of NAA with aging outside the seizure focus in mesial temporal lobe epilepsy--a proton-MRS study at 3 Tesla. *Brain Res* 1179:131-139.

Riederer F, Bittsanksy M, Schmidt C, Mlynarik V, Baumgartner C, Moser E, Serles W. (2006) 1H magnetic resonance spectroscopy at 3 T in cryptogenic and mesial temporal lobe epilepsy. *NMR Biomed* 19:544-553.

Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. (2008) Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology* 71:419-425.

Someya Y, Obata T, Suhara T, Ota Y, Ikehira H, Tanada S, Hirakawa K, Okubo Y, Sasaki Y. (2000) Seizure frequency and bilateral temporal abnormalities: a proton magnetic resonance spectroscopy of temporal lobe epilepsy. *Seizure* 9:274-279.

Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. (1993) Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci* 13:981-989.

Vermathen P, Laxer KD, Schuff N, Matson GB, Weiner MW. (2003) Evidence of neuronal injury outside the medial temporal lobe in temporal lobe epilepsy: N-acetylaspartate concentration reductions detected with multisection proton MR spectroscopic imaging--initial experience. *Radiology* 226:195-202.

Vielhaber S, Niessen HG, Debska-Vielhaber G, Kudin AP, Wellmer J, Kaufmann J, Schonfeld MA, Fendrich R, Willker W, Leibfritz D, Schramm J, Elger CE, Heinze HJ, Kunz WS. (2008) Subfield-specific loss of hippocampal N-acetyl aspartate in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 49:40-50.

Woermann FG, McLean MA, Bartlett PA, Parker GJ, Barker GJ, Duncan JS. (1999) Short echo time single-voxel ¹H magnetic resonance spectroscopy in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy: different biochemical profile compared with hippocampal sclerosis. *Ann Neurol* 45:369-376.

Zhao Y, Zhang Q, Tsering T, Sangwan, Hu X, Liu L, Shang H, Chen Q, Liu Y, Yang X, Wang W, Li S, Wu J, Sander JW, Zhou D. (2008) Prevalence of convulsive epilepsy and health-related quality of life of the population with convulsive epilepsy in rural areas of Tibet Autonomous Region in China: An initial survey. *Epilepsy Behav* 12:373-381.

	First AED	
	response	First AED failure
<i>n</i>	25	21
Age (yr)	37.16(±13.4)	35.09(±9.28)
Gender		
Male	11(44%)	11(52.38%)
Female	14(56%)	10(47.62%)
EEG side of TLE		
Right	7(28%)	9(42.9%)
Left	15(60%)	9(42.9%)
Bilateral	3(12%)	3(14.2%)
HA	17(68%)	18(85.7%)
Age at onset (yr)	18.32(±12.18)	13.38(±9.58)

Table 1: Clinical aspects from First AED response and first AED failure groups.

NAA/Cre ratio	Ipsilateral to EEG		Contralateral to EEG	
	Media±SD	<i>p</i>	Media±SD	<i>p</i>
Control group	1.21±0.21	0.059	1.21±0.21	0.933
First AED response	1.08±0.15		1.15±0.18	
Control group	1.21±0.21	<0.001	1.21±0.21	0.063
First AED failure	0.84±0.26		0.99±0.23	
First AED response	1.08±0.15	0.012	1.15±0.18	0.027
First AED failure	0.84±0.26		0.99±0.23	

Table 2: Post Hoc analysis and media of NAA/Cre ratio reduction and statistical significance between groups.

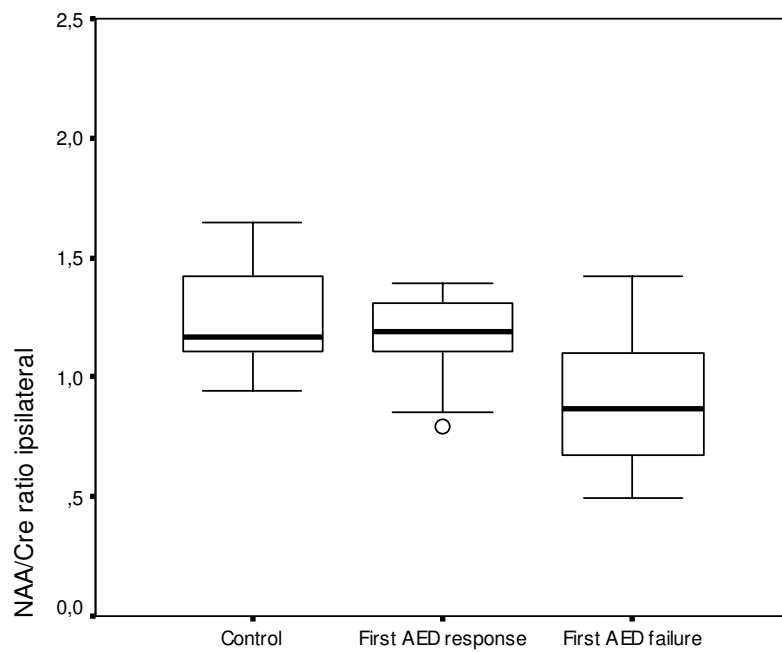


Figure 1: NAA/Cre ratio ipsilateral to EEG focus. **Post hoc* analysis show statistical difference between First AED failure group and the others ($p < 0.001$ and $p = 0.012$ for Control and First AED response group respectively).

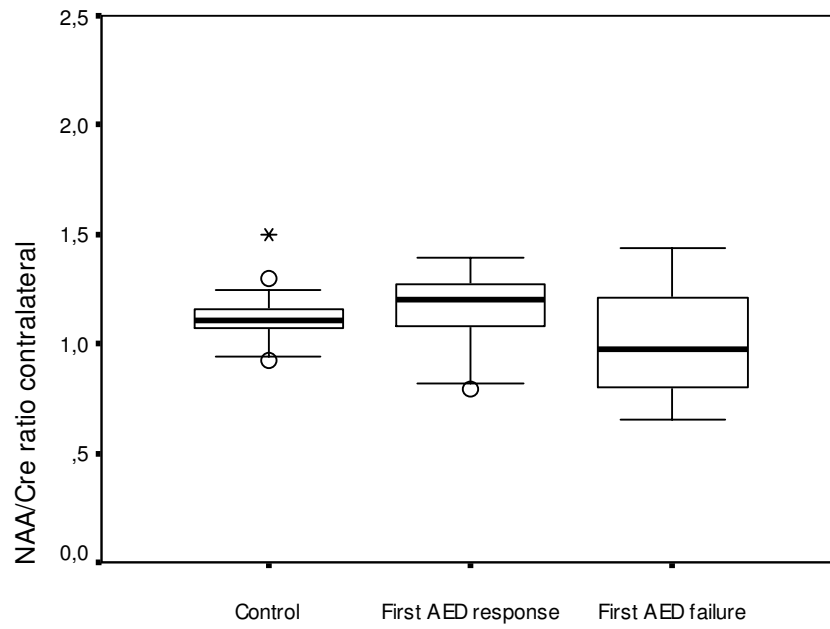


Figure 2: NAA/Cre ratio contralateral to EEG focus. **Post hoc* analysis did not show statistical difference between First AED failure group and Control group ($p=0.063$).



DISCUSSÃO

Nosso estudo demonstrou uma redução significativa na razão NAA/Cre no *grupo-falência* à primeira DAE, mas não no *grupo-resposta* à primeira DAE quando comparados ao *grupo-controle*. Este achado também foi observado em pacientes com ELT refratária associada à atrofia hipocampal (72) e mesmo em pacientes sem atrofia à RM (69).

A observação de uma maior redução do NAA em pacientes com falência à primeira monoterapia pode estar associada a um pior prognóstico e não somente explicado pela atrofia de hipocampo.

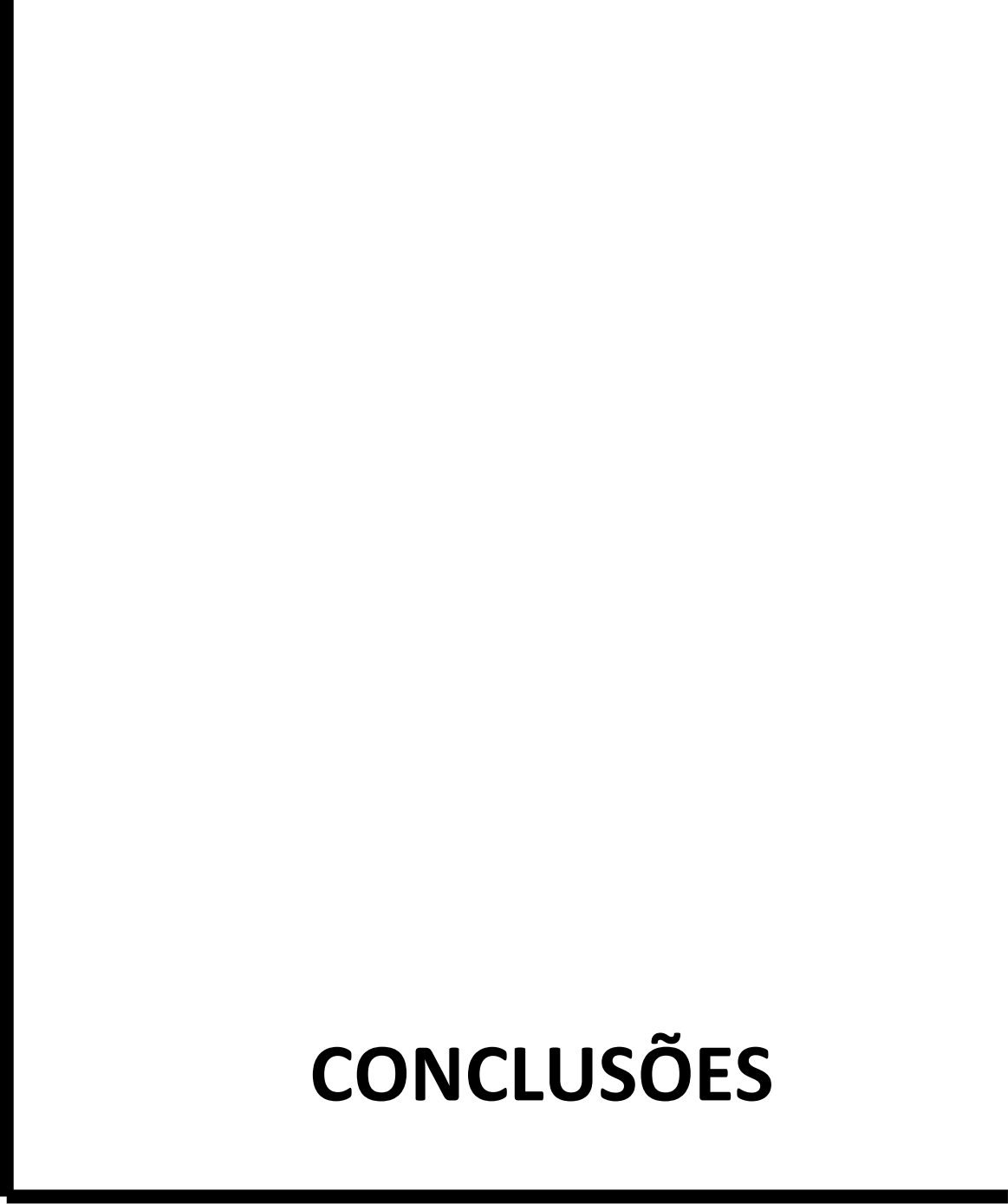
O decremento ipsilateral à atrofia de hipocampo em pacientes com ELT refratária foi demonstrada em diversos estudos (51, 74-76) e mesmo em pacientes sem atrofia à RM podemos encontrar uma redução moderada do NAA (69, 75).

Nossos resultados mostram uma redução na razão NAA/Cre no hipocampo contralateral, alteração que pode ser explicada por uma presença mais expressiva de atrofia hipocampal bilateral em pacientes refratários (77-79). Esta redução é mais marcante na região atrófica, entretanto uma anormalidade moderada foi demonstrada mesmo em pacientes sem alteração visual à RM (62).

A redução do NAA encontrado na ^1H -RNM em pacientes sem atrofia hipocampal dá suporte às evidências que indicam um distúrbio metabólico antecedendo ou mesmo independente do dano estrutural. Este achado é colaborado pelas evidências de que o

controle das crises epilépticas pode recompor a queda do NAA em alguns indivíduos (53, 63).

Estes resultados indicam que pacientes que respondem bem á primeira DAE tem significativamente menos evidência de dano ou disfunção neuronal comparado aos pacientes com resposta adequada à primeira DAE. Se esta diferença está relacionada à ocorrência de crises epilépticas ou a um dano epileptogênico permanece incerto.



CONCLUSÕES

Nossos resultados indicam que pacientes com epilepsia do lobo temporal que apresentam bom controle das crises epiléticas com a primeira droga anti-epilética possuem alterações menos marcantes das concentrações de NAA no hipocampo comparados aos pacientes com falência a primeira DAE.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

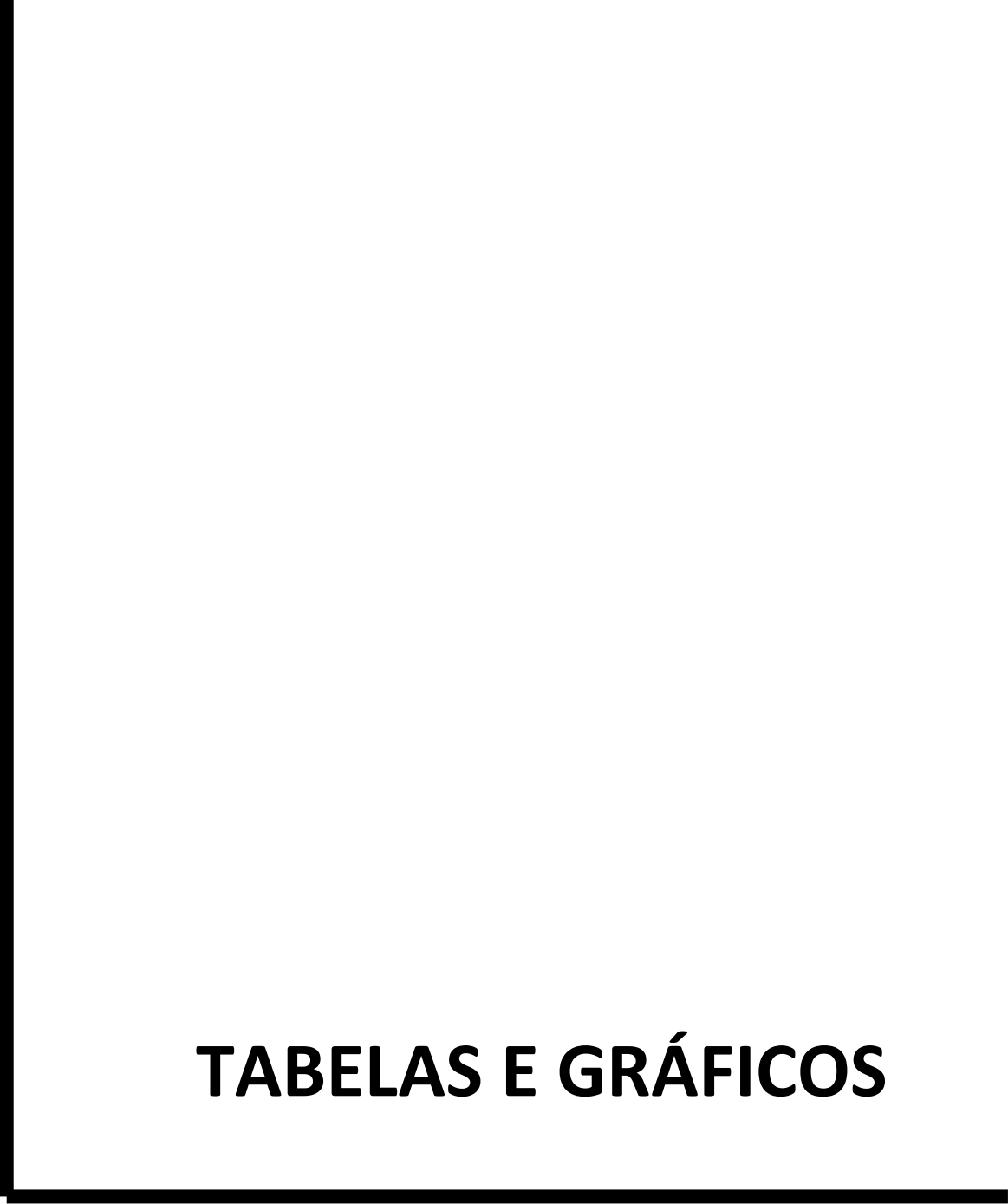
1. Blume WT. Diagnosis and management of epilepsy. *CMAJ*. 2003 Feb 18;168(4):441-8.
2. Benbadis SR, Tatum WO. Advances in the treatment of epilepsy. *Am Fam Physician*. 2001 Jul 1;64(1):91-8.
3. Noronha AL, Borges MA, Marques LH, Zanetta DM, Fernandes PT, de Boer H, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia*. 2007 May;48(5):880-5.
4. Melcon MO, Kochen S, Vergara RH. Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. A community-based study. *Neuroepidemiology*. 2007;28(1):8-15.
5. Kobau R, Zahran H, Grant D, Thurman DJ, Price PH, Zack MM. Prevalence of active epilepsy and health-related quality of life among adults with self-reported epilepsy in California: California Health Interview Survey, 2003. *Epilepsia*. 2007 Oct;48(10):1904-13.
6. Zhao Y, Zhang Q, Tsering T, Sangwan, Hu X, Liu L, et al. Prevalence of convulsive epilepsy and health-related quality of life of the population with convulsive epilepsy in rural areas of Tibet Autonomous Region in China: An initial survey. *Epilepsy Behav*. 2008 Apr;12(3):373-81.
7. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daures JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*. 2008 Mar 21.
8. Betting LE, Kobayashi E, Montenegro MA, Min LL, Cendes F, Guerreiro MM, et al. [Treatment of epilepsy: consensus of the Brazilian specialists]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Dec;61(4):1045-70.
9. Scott RA, Lhatoo SD, Sander JW. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? *Bull World Health Organ*. 2001;79(4):344-51.
10. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc*. 1996 Jun;71(6):570-5.
11. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1996 Jun;71(6):576-86.
12. Shafer SQ, Hauser WA, Annegers JF, Klass DW. EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study. *Epilepsia*. 1988 Sep-Oct;29(5):590-600.
13. Placencia M, Shorvon SD, Paredes V, Bimos C, Sander JW, Suarez J, et al. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador. Incidence and prevalence and regional variation. *Brain*. 1992 Jun;115 (Pt 3):771-82.
14. Placencia M, Sander JW, Roman M, Madera A, Crespo F, Cascante S, et al. The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Mar;57(3):320-5.
15. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Oct;75(10):1376-81.
16. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000 Feb 3;342(5):314-9.
17. Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001 Dec 26;57(12):2259-64.

18. Berg AT. The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2008 Apr;21(2):173-8.
19. Engel J, Jr. The goal of epilepsy therapy: no seizures, no side effects, as soon as possible. *CNS Spectr*. 2004 Feb;9(2):95-7.
20. Salanova V, Markand ON, Worth R. Clinical characteristics and predictive factors in 98 patients with complex partial seizures treated with temporal resection. *Arch Neurol*. 1994 Oct;51(10):1008-13.
21. Cascino GD, Trenerry MR, So EL, Sharbrough FW, Shin C, Lagerlund TD, et al. Routine EEG and temporal lobe epilepsy: relation to long-term EEG monitoring, quantitative MRI, and operative outcome. *Epilepsia*. 1996 Jul;37(7):651-6.
22. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2;345(5):311-8.
23. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain*. 2004 Sep;127(Pt 9):2018-30.
24. Arruda F, Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Villemure JG, Jones-Gotman M, et al. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. *Ann Neurol*. 1996 Sep;40(3):446-50.
25. Mathern GW, Giza CC, Yudovin S, Vinters HV, Peacock WJ, Shewmon DA, et al. Postoperative seizure control and antiepileptic drug use in pediatric epilepsy surgery patients: the UCLA experience, 1986-1997. *Epilepsia*. 1999 Dec;40(12):1740-9.
26. Cormack F, Cross JH, Isaacs E, Harkness W, Wright I, Vargha-Khadem F, et al. The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Jan;48(1):201-4.
27. Engel J, Jr. Epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol*. 1994 Apr;7(2):140-7.
28. French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol*. 1993 Dec;34(6):774-80.
29. Briellmann RS, Jackson GD, Pell GS, Mitchell LA, Abbott DF. Structural abnormalities remote from the seizure focus: a study using T2 relaxometry at 3 T. *Neurology*. 2004 Dec 28;63(12):2303-8.
30. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001 Oct;42(10):1255-60.
31. Kuzniecky R. Clinical applications of MR spectroscopy in epilepsy. *Neuroimaging Clin N Am*. 2004 Aug;14(3):507-16.
32. van Gelder NM, Sherwin AL. Metabolic parameters of epilepsy: adjuncts to established antiepileptic drug therapy. *Neurochem Res*. 2003 Feb;28(2):353-65.
33. Helms G, Ciumas C, Kyaga S, Savic I. Increased thalamus levels of glutamate and glutamine (Glx) in patients with idiopathic generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Apr;77(4):489-94.
34. Cendes F. MRS and fMRI in partial epilepsies. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61 Suppl 1:78-82.
35. Li LM, Caramanos Z, Cendes F, Andermann F, Antel SB, Dubeau F, et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy (TLE) and discrimination of TLE from extra-TLE using pattern analysis of magnetic resonance spectroscopic and volumetric data. *Epilepsia*. 2000 Jul;41(7):832-42.

36. Li LM, Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Spatial extent of neuronal metabolic dysfunction measured by proton MR spectroscopic imaging in patients with localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 2000 Jun;41(6):666-74.
37. Stanley JA, Cendes F, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia*. 1998 Mar;39(3):267-73.
38. Cendes F, Andermann F, Preul MC, Arnold DL. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images. *Ann Neurol*. 1994 Feb;35(2):211-6.
39. Lundbom N, Gaily E, Vuori K, Paetau R, Liukkonen E, Rajapakse JC, et al. Proton spectroscopic imaging shows abnormalities in glial and neuronal cell pools in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2001 Dec;42(12):1507-14.
40. Cendes F. Progressive hippocampal and extrahippocampal atrophy in drug resistant epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2005 Apr;18(2):173-7.
41. Cendes F, Cook MJ, Watson C, Andermann F, Fish DR, Shorvon SD, et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology*. 1995 Nov;45(11):2058-64.
42. Li LM, Cendes F, Watson C, Andermann F, Fish DR, Dubeau F, et al. Surgical treatment of patients with single and dual pathology: relevance of lesion and of hippocampal atrophy to seizure outcome. *Neurology*. 1997 Feb;48(2):437-44.
43. Cendes F, Andermann F, Gloor P, Gambardella A, Lopes-Cendes I, Watson C, et al. Relationship between atrophy of the amygdala and ictal fear in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 1994 Aug;117 (Pt 4):739-46.
44. Cendes F, Andermann F, Gloor P, Lopes-Cendes I, Andermann E, Melanson D, et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol*. 1993 Dec;34(6):795-801.
45. Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Watson C, et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):719-25.
46. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology*. 1993 Jun;43(6):1083-7.
47. Cendes F, Leproux F, Melanson D, Ethier R, Evans A, Peters T, et al. MRI of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *J Comput Assist Tomogr*. 1993 Mar-Apr;17(2):206-10.
48. Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia*. 1995 Feb;36(2):122-9.
49. Capizzano AA, Vermathen P, Laxer KD, Matson GB, Maudsley AA, Soher BJ, et al. Multisection proton MR spectroscopy for mesial temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Sep;23(8):1359-68.
50. Hammen T, Stefan H, Pauli E, Schafer I, Huk W, Tomandl B. 1H-MR spectroscopy: a promising method in distinguishing subgroups in temporal lobe epilepsy? *J Neurol Sci*. 2003 Nov 15;215(1-2):21-5.
51. Duc CO, Trabesinger AH, Weber OM, Meier D, Walder M, Wieser HG, et al. Quantitative 1H MRS in the evaluation of mesial temporal lobe epilepsy in vivo. *Magn Reson Imaging*. 1998 Oct;16(8):969-79.

52. Riederer F, Bittsanksy M, Lehner-Baumgartner E, Baumgartner C, Mlynarik V, Gruber S, et al. Decrease of NAA with aging outside the seizure focus in mesial temporal lobe epilepsy--a proton-MRS study at 3 Tesla. *Brain Res.* 2007 Nov 7;1179:131-9.
53. 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 Dec;49(6):1525-33.
54. Vermathen P, Laxer KD, Schuff N, Matson GB, Weiner MW. Evidence of neuronal injury outside the medial temporal lobe in temporal lobe epilepsy: N-acetylaspartate concentration reductions detected with multisection proton MR spectroscopic imaging--initial experience. *Radiology.* 2003 Jan;226(1):195-202.
55. Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Cendes F, Li LM. Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage.* 2005 Apr 15;25(3):1016-21.
56. Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Pereira F, Rio PA, Cendes F, et al. Voxel-based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* 2004 Sep;61(9):1379-84.
57. Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. *Neurology.* 2008 Aug 5;71(6):419-25.
58. Kuzniecky R, Palmer C, Hugg J, Martin R, Sawrie S, Morawetz R, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging in temporal lobe epilepsy: neuronal dysfunction or cell loss? *Arch Neurol.* 2001 Dec;58(12):2048-53.
59. Vielhaber S, Niessen HG, Debska-Vielhaber G, Kudin AP, Wellmer J, Kaufmann J, et al. Subfield-specific loss of hippocampal N-acetyl aspartate in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2008 Jan;49(1):40-50.
60. Clark JB. N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction. *Dev Neurosci.* 1998;20(4-5):271-6.
61. Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci.* 1993 Mar;13(3):981-9.
62. Doelken MT, Stefan H, Pauli E, Stadlbauer A, Struffert T, Engelhorn T, et al. (1)H-MRS profile in MRI positive- versus MRI negative patients with temporal lobe epilepsy. *Seizure.* 2008 Mar 10.
63. Vermathen P, Ende G, Laxer KD, Walker JA, Knowlton RC, Barbaro NM, et al. Temporal lobectomy for epilepsy: recovery of the contralateral hippocampus measured by (1)H MRS. *Neurology.* 2002 Aug 27;59(4):633-6.
64. Cendes F, Knowlton R, Novotny E, Li L, Antel S, Sawrie S, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy in Epilepsy: Clinical Issues. *Epilepsia.* 2002;43 (Suppl.1):32-9.
65. Hetherington HP, Kuzniecky RI, Vives K, Devinsky O, Pacia S, Luciano D, et al. A subcortical network of dysfunction in TLE measured by magnetic resonance spectroscopy. *Neurology.* 2007 Dec 11;69(24):2256-65.
66. Benedek K, Juhasz C, Muzik O, Chugani DC, Chugani HT. Metabolic changes of subcortical structures in intractable focal epilepsy. *Epilepsia.* 2004 Sep;45(9):1100-5.
67. Bernasconi A, Bernasconi N, Caramanos Z, Reutens DC, Andermann F, Dubeau F, et al. T2 relaxometry can lateralize mesial temporal lobe epilepsy in patients with normal MRI. *Neuroimage.* 2000 Dec;12(6):739-46.

68. 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):167-74.
69. Connelly A, Van Paesschen W, Porter DA, Johnson CL, Duncan JS, Gadian DG. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1998 Jul;51(1):61-6.
70. Hammen T, Schwarz M, Doelken M, Kerling F, Engelhorn T, Stadlbauer A, et al. 1H-MR spectroscopy indicates severity markers in temporal lobe epilepsy: correlations between metabolic alterations, seizures, and epileptic discharges in EEG. *Epilepsia*. 2007 Feb;48(2):263-9.
71. Gomes WA, Lado FA, de Lanerolle NC, Takahashi K, Pan C, Hetherington HP. Spectroscopic imaging of the pilocarpine model of human epilepsy suggests that early NAA reduction predicts epilepsy. *Magn Reson Med*. 2007 Aug;58(2):230-5.
72. Briellmann RS, Mark Wellard R, Masterton RA, Abbott DF, Berkovic SF, Jackson GD. Hippocampal sclerosis: MR prediction of seizure intractability. *Epilepsia*. 2007 Feb;48(2):315-23.
73. 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.
74. Achten E, Santens P, Boon P, De Coo D, Van De Kerckhove T, De Reuck J, et al. Single-voxel proton MR spectroscopy and positron emission tomography for lateralization of refractory temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 Jan;19(1):1-8.
75. Woermann FG, McLean MA, Bartlett PA, Parker GJ, Barker GJ, Duncan JS. Short echo time single-voxel 1H magnetic resonance spectroscopy in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy: different biochemical profile compared with hippocampal sclerosis. *Ann Neurol*. 1999 Mar;45(3):369-76.
76. Riederer F, Bittsanky M, Schmidt C, Mlynarik V, Baumgartner C, Moser E, et al. 1H magnetic resonance spectroscopy at 3 T in cryptogenic and mesial temporal lobe epilepsy. *NMR Biomed*. 2006 Aug;19(5):544-53.
77. Quigg M, Bertram EH, Jackson T, Laws E. Volumetric magnetic resonance imaging evidence of bilateral hippocampal atrophy in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1997 May;38(5):588-94.
78. King D, Spencer SS, McCarthy G, Luby M, Spencer DD. Bilateral hippocampal atrophy in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1995 Sep;36(9):905-10.
79. Someya Y, Obata T, Suhara T, Ota Y, Ikehira H, Tanada S, et al. Seizure frequency and bilateral temporal abnormalities: a proton magnetic resonance spectroscopy of temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2000 Jun;9(4):274-9.



TABELAS E GRÁFICOS

	Grupo-resposta a primeira DAE	Grupo-falência a primeira DAE
n	25	21
Idade (anos)	37,16(±13,4)	35,09(±9,28)
Sexo		
Masculino	11(44%)	11(52,38%)
Feminino	14(56%)	10(47,62%)
Lado ELT ao EEG		
Direito	7(28%)	9(42,85%)
Esquerdo	15(60%)	9(42,85%)
Bilateral	3(12%)	3(14,28%)
Atrofia de Hipocampo	17(68%)	18(85,7%)
Idade de início (anos)	18.32(±12,18)	13.38(±9,58)
Duração (anos)	18.84(±9,21)	21.71(±10,26)

Tabela 1: Aspectos clínicos do *grupo-resposta* e *grupo-falência* a primeira DAE.

Razão NAA/Cre	Ipsilateral ao EEG		Contralateral ao EEG	
	Media±DP	p	Media±DP	p
Grupo controle	1.21±0.21	0.059	1.21±0.21	0.933
Resposta a primeira DAE	1.08±0.15		1.15±0.18	
Grupo controle	1.21±0.21	<0.001	1.21±0.21	0.063
Falência a primeira DAE	0.84±0.26		0.99±0.23	
Resposta a primeira DAE	1.08±0.15	0.012	1.15±0.18	0.027
Falência a primeira DAE	0.84±0.26		0.99±0.23	

Tabela 2: Análise Post Hoc e média da razão NAA/Cre e significância estatística entre os grupos.

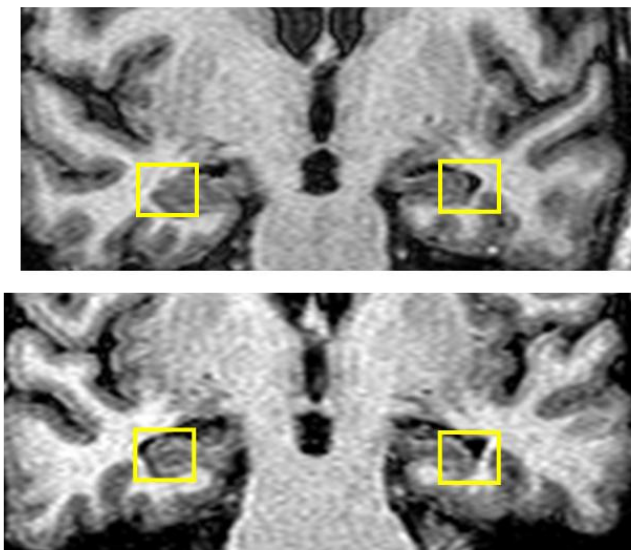


Figura 1. Ilustração da região de interesse (ROI) em cada lobo temporal. Cada ROI inclui parte do hipocampo e substância branca adjacente.

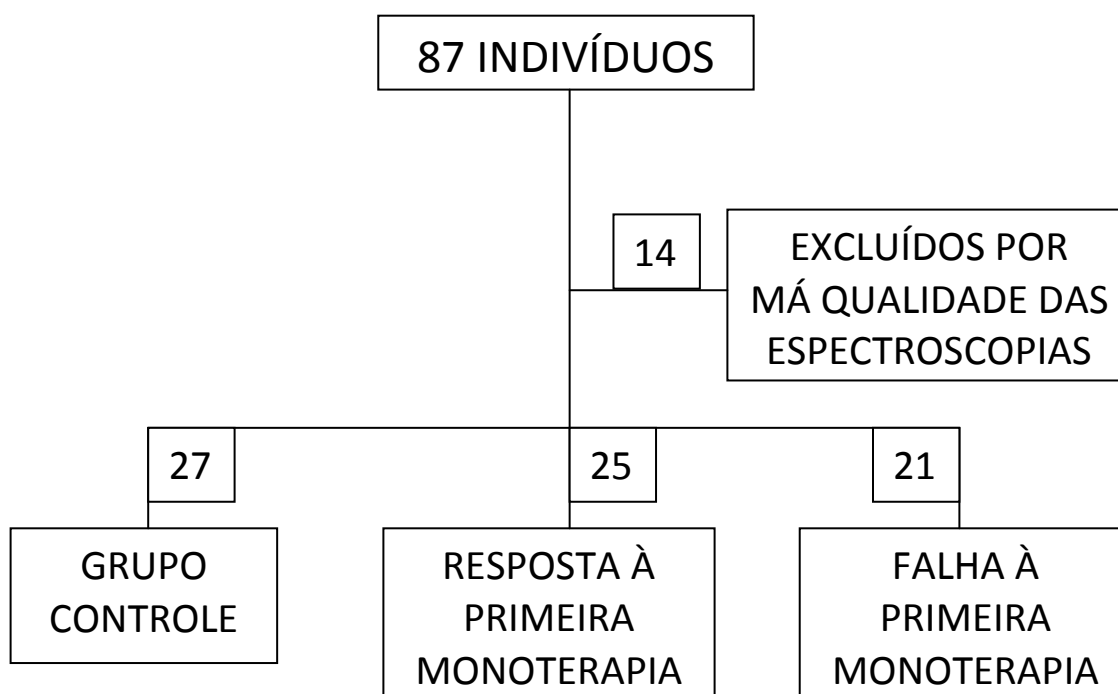


Figura 2: Distribuição dos pacientes conforme os grupos de estudo.

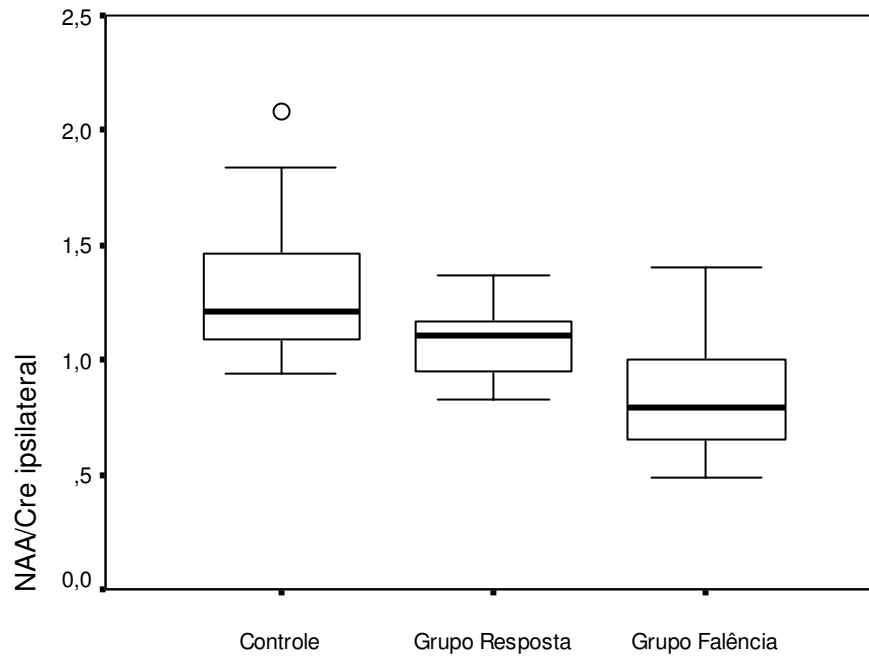


Figura 3: Razão NAA/Cr ipsilateral ao foco no EEG

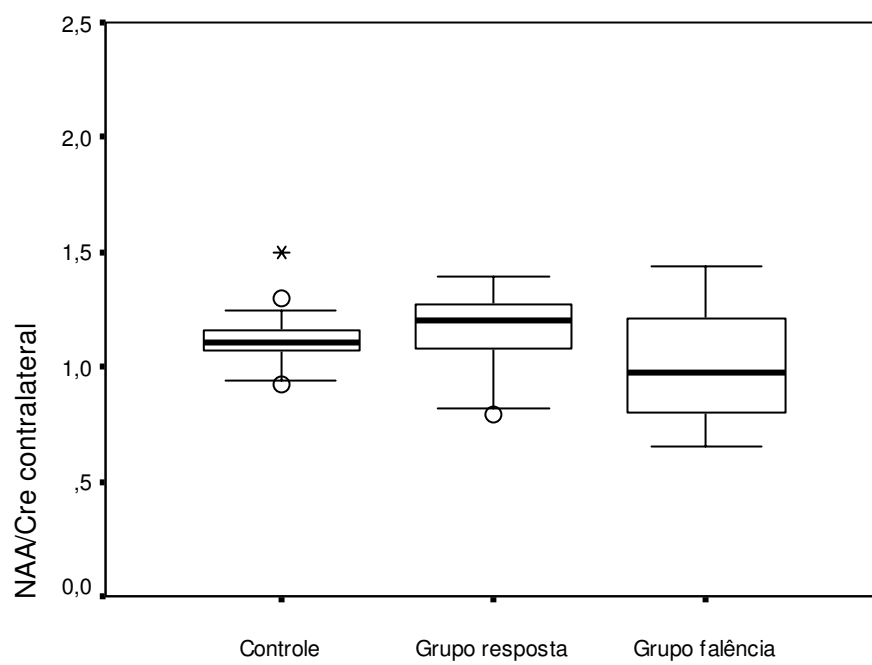


Figura 4: Razão NAA/Cr contralateral ao foco no EEG

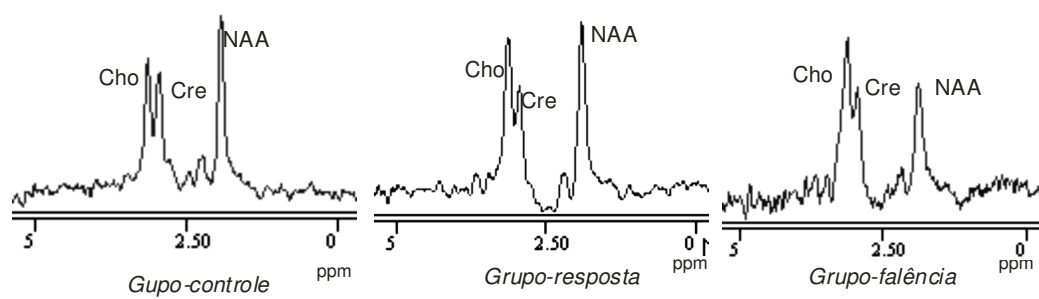


Figura 5: ^1H -MR da região do hipocampo no *grupo-controle*, *grupo-resposta* e *grupo-falência* à primeira DAE.