

Identificação de Regiões Cerebrais de Linguagem: Estudo de Ressonância Magnética Funcional em Pacientes com Epilepsia Refratária de Lobo Temporal

Denise Ren da Fontoura*, Daniel de Moraes Branco**, Mauricio Anés***,
Jaderson Costa da Costa****, Mirna Wetters Portuguese*****

Serviço de Neurologia do Hospital São Lucas da PUCRS – Programa de Cirurgia de Epilepsia

RESUMO

Objetivo: Identificar as regiões cerebrais responsáveis pelas funções de linguagem através de Ressonância Magnética funcional (RMf) em pacientes com epilepsia refratária de lobo temporal. **Metodologia:** Foi realizada RMf utilizando-se o paradigma de geração de verbos. Os pacientes ouviam palavras concretas e eram orientados a pensar na sua finalidade, sem verbalizar (ex: faca-cortar). Utilizou-se o cálculo de índice de lateralidade (IL) e a verificação do grau de ativação das áreas classicamente envolvidas na linguagem. **Resultados e conclusões:** Constatou-se que 92,3% dos pacientes investigados apresentaram linguagem em hemisfério esquerdo, e 7,7%, linguagem mista. Observou-se que existe maior frequência de pacientes com ativação nas regiões de Broca esquerda, Córtex Pré-motor esquerdo, área de Wernicke esquerda e Córtex Auditivo esquerdo.

Unitermos: Ressonância magnética funcional, epilepsia temporal refratária, dominância cerebral e linguagem.

ABSTRACT

Identifying language cerebral functions: A study of functional magnetic resonance imaging in patients with refractory temporal lobe epilepsy

Purpose: The purpose of this study was to identify the brain regions for language functions with the functional Magnetic Resonance Image (fMRI) in patients suffering from intractable temporal lobe epilepsy. **Methods:** During fMRI, patients performed a verb-generation task. They heard concrete words through headphones and were asked to think of their utility (e.g. pencil – to write), without verbalizing or making any facial or tongue movements, keeping silent and with eyes shut. A laterality index (LI) was calculated and we verify the brain regions activities for language. **Results and conclusions:** Our results identified that that 92.3% of the patients analyzed by fMRI presented left hemisphere language and 7.7% presented mixed language representation. It was observed more patients with activation in left Broca area, left pré-motor cortex, left Wernicke area and left hearing cortex.

Key words: Functional magnetic resonance imaging, intractable temporal lobe epilepsy, brain dominance, language.

* Fonoaudióloga. Mestre do Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde/Neurociências – Faculdade de Medicina da PUCRS. Doutoranda em Ciências da Linguagem e da Comunicação pela Universidade Nova de Lisboa.

** Médico Neurologista. Doutor em Medicina e Ciências da Saúde/Neurociências pela PUCRS. Post-doc pela Harvard Medical School, HMS.

*** Físico Médico do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA.

**** Professor Titular de Neurologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

***** Professora Adjunta de Neurologia e da Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde/Neurociências – Faculdade de Medicina da PUCRS.

Received Oct. 30, 2007; accepted Nov. 30, 2007.

INTRODUÇÃO

Epilepsia é a consequência de funções cerebrais alteradas devido a diversos processos patológicos, manifestando-se de diversas formas, de acordo com a localização das descargas epileptogênicas.

Em pacientes com epilepsia refratária, candidatos à cirurgia de epilepsia, é de extrema importância a detecção da dominância cerebral, principalmente para funções de linguagem, visto que, devido à ocorrência de descargas epiléticas desde a infância, pode haver uma reorganização cerebral atípica destas funções. Para o diagnóstico de dominância cerebral para linguagem, é necessário, portanto, a realização de um mapeamento cortical. Segundo Portugal,⁹ “o mais importante e necessário é o mapeamento do córtex da linguagem e identificação da dominância da memória nos hemisférios cerebrais em pacientes que se submeterão à cirurgia do cérebro, a fim de guiar o neurocirurgião e minimizar os déficits no período pós-operatório”.

A Ressonância Magnética Funcional (RMf) é o método utilizado atualmente por muitos centros de epilepsia, para substituir o Teste Amobarbital Sódico (TAS) e Estimulação Cortical (EC), sendo considerado um procedimento não-invasivo, não havendo riscos ao paciente.

O objetivo desse estudo foi identificar as regiões cerebrais ativadas para as funções de linguagem, através de Ressonância Magnética funcional, em um grupo de pacientes adultos com epilepsia refratária de lobo temporal, candidatos à cirurgia de epilepsia.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal com pacientes provenientes do Programa de Cirurgia de Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS (PCE-HSL-PUCRS), sendo incluídos no estudo todos os sujeitos com epilepsia refratária de lobo temporal candidatos à cirurgia de epilepsia, no período de 6 meses.

A amostra constou de 13 pacientes com idade entre 17 e 48 anos, sendo sete homens e seis mulheres, todos com diagnóstico médico de epilepsia temporal refratária com comprovação em exames complementares.

Foram excluídos do estudo os pacientes que já haviam sido submetidos à intervenção cirúrgica em região cerebral, indivíduos com outras afecções neurológicas, pacientes que apresentaram perda auditiva no exame de audiometria, e pacientes com alterações de compreensão da linguagem (inferior a comprometimento leve) investigadas através do Token Test, e QI estimado com valores abaixo de Médio Inferior, analisados pelos subtestes do WAIS-R (vocabulário e cubos).

Os pacientes realizaram o exame de Ressonância Magnética funcional, com o objetivo de verificar a dominância cerebral da linguagem e as regiões de ativação cerebral,

através da realização das tarefas solicitadas baseadas em um protocolo específico e obtenção de imagem geradas pelas variações de correntes do fluxo sanguíneo cerebral (aumento de sinal em T2 nas regiões ativadas durante a realização de tarefas).

As imagens funcionais da Ressonância Magnética foram obtidas usando seqüências “EPI” (Eco Planar Imaging) (0,6ms, 60ms, 90°, 1, 64×64, 300×300mm) [tempo de repetição, tempo de eco, ângulo de inclinação, excitações, matrix, “FOV” (Field of View-Campo de visão)]. O tamanho do campo de visão foi determinado em 300mm para evitar os artefatos gerados por este tipo de aquisição e ainda manter uma boa resolução espacial. Antes de cada aquisição, foi realizado um ajuste fino para garantir uma boa homogeneidade de campo. Uma série de 100 medidas foi adquirida, cada uma com 32 imagens, com intervalo de 4,5 segundos entre cada medida. As primeiras 10 medidas foram realizadas com o paciente em repouso, seguindo por um período de 10 medidas durante as quais o sujeito realiza uma tarefa específica de linguagem. Esse ciclo foi repetido cinco vezes e o tempo total de exame foi de aproximadamente 30 minutos.

Após a aquisição da RMf, foi realizada uma aquisição Gradiente Eco MP-RAGE (Magnetization Prepared – Rapid Aquisicion Gradient.Eco) volumétrica ponderada em T1 (9,0ms, 4,5ms, 90°, 1, 256×256, 300×300), totalizando 160 imagens.

A tarefa específica de linguagem para este experimento (paradigma) foi a de geração de verbos. Os pacientes ouviam palavras concretas e deveriam pensar na sua utilidade (ex.: lápis, escrever), sem verbalizar e sem realizar qualquer movimento facial ou movimentos de língua, permanecendo em silêncio e com os olhos fechados. Eles foram orientados previamente sobre a tarefa proposta. A tarefa controle consistiu apenas na ausência de estímulos verbais, orientando-se aos pacientes que permanecessem de olhos fechados, imaginando uma tela em branco.

Após a aquisição das imagens anatômicas e funcionais, estas foram transferidas a um computador pessoal, onde as imagens foram processadas utilizando-se um Software de conversão e visualização chamado de MRICro e um Software de processamento estatístico das imagens funcionais construído sob o MatLab 6.5 R13, denominado SPM.

As imagens funcionais foram sobrepostas ao exame anatômico, com auxílio do Software MRICro, permitindo correlacionar as áreas ativadas dentro da unidade de volume (voxel), com as regiões anatômicas.

As áreas pesquisadas incluíram os dois hemisférios. Determinou-se, então, o número de voxel (unidade de volume) ativados nas regiões ativadas em cada paciente, em cada hemisfério cerebral, realizando-se um cálculo de índice de lateralidade (IL), bastante descrito na literatura.

tura.^{1,2,4,5,8,11,13,15} Subtraiu-se o número de voxel ativados no lado esquerdo pelo número de voxel ativados no lado direito e dividiu-se pela soma desses dois valores (E-D/E+D). O resultado encontra-se no intervalo de +1 e -1, onde o primeiro indica dominância esquerda em 100% e o segundo dominância direita em 100%. Lateralidade mista é encontrada em valores entre +0,25 e -0,25.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nessa pesquisa, constatou-se que 92,3% dos pacientes investigados apresentaram linguagem em hemisfério esquerdo, e 7,7%, linguagem mista, comprovando os achados descritos por Springer et al. (1999), porém para pessoas saudáveis. Estes autores investigaram a dominância cerebral para linguagem em sujeitos normais e em epiléticos através da RMf e concluíram que 94% dos sujeitos normais demonstraram hemisfério esquerdo dominante para linguagem e 6% evidenciaram linguagem bilateral. Já nos sujeitos com epilepsia, 78% mostraram dominância em hemisfério esquerdo, 16%, bilateralmente e 6% dominância em hemisfério direito. Os nossos resultados são diferentes do estudo de Springer et al.,¹⁵ pois além dos casos de epilepsias temporais, foram incluídos também epilepsias extratemporais. Na nossa pesquisa procuramos limitar a amostra à pacientes com epilepsia temporal, evitando o viés de outras epilepsias localizadas fora de áreas de linguagem.

Acredita-se que a porcentagem de linguagem à esquerda é maior nos pacientes deste estudo, pois todos apresentaram esclerose hipocampal como única lesão, limitada a estruturas mesiais do lobo temporal, mais responsáveis por funções de memória.

Para fortalecer a avaliação da lateralização da linguagem, além do Índice de Lateralidade ($0,44 \pm 0,25$), foi verificado o grau de ativação das áreas classicamente envolvidas na linguagem. A Tabela 1, exemplificada na Figura 1, mostra as áreas cerebrais ativadas durante o exame de RMf e sua relação com a lateralização do foco epileptogênico temporal. Observa-se que existe maior frequência de pacientes com ativação nas regiões de Broca esquerda, Córtex Pré-motor esquerdo, área de Wernicke esquerda e Córtex Auditivo esquerdo. Além disso, todos os pacientes com epilepsia temporal direita ativaram área de Broca, e apenas quatro pacientes com epilepsia temporal esquerda ativaram essa região. Os outros 2 pacientes com epilepsia temporal esquerda que não mostraram ativação em região de Broca, ativaram o Córtex Pré-motor Esquerdo, a Área Motora Suplementar Esquerda e regiões do hemisfério direito, sugerindo a ocorrência de plasticidade neuronal visto que trata-se de pacientes com foco epileptogênico em hemisfério cerebral esquerdo.

As diferentes áreas ativadas dependem do paradigma que será aplicado no paciente, podendo ocorrer maior ati-

vação em regiões temporais, quando são solicitadas tarefas referentes à compreensão, ou frontais, em tarefas mais relacionadas à expressão de linguagem, por exemplo.

Tabela 1. Descrição das áreas de ativação cerebral e lateralização do foco epileptogênico temporal avaliadas pela RMf.

| RMf (Áreas de Ativação) | Pacientes | ETD | ETE |
|----------------------------------|-----------|----------|----------|
| | n=13 | n=7 | n=6 |
| Broca E, n (%) | 11 (84,6) | 7 (63,6) | 4 (36,4) |
| Córtex Pré-motor E, n (%) | 9 (69,2) | 6 (66,7) | 3 (33,3) |
| Área Motora Suplementar E, n (%) | 3 (23,1) | 1 (33,3) | 2 (66,7) |
| Wernicke E, n (%) | 7 (53,8) | 3 (42,8) | 4 (57,1) |
| Córtex Auditivo E, n (%) | 7 (53,8) | 3 (42,8) | 4 (57,1) |
| Córtex Pré-motor D, n (%) | 2 (15,4) | 1 (50) | 1 (50) |
| Wernicke D, n (%) | 1 (7,7) | 0 (0) | 1 (100) |
| Córtex Auditivo D, n (%) | 2 (15,4) | 1 (50) | 1 (50) |

E: Esquerda; D: Direita; ETE: Epilepsia Temporal Esquerda; ETD: Epilepsia Temporal Direita.



Figura 1. Imagem de RMf de um paciente com ativação cerebral em área de Broca (dominância hemisférica à esquerda). NOTA: Paciente do sexo feminino, 40 anos, destra, com epilepsia localizada em lobo temporal direito e linguagem bem estabelecida em hemisfério cerebral esquerdo.

Nesta pesquisa, percebeu-se maior ativação cerebral em regiões frontais (Broca e Córtex Pré-motor) e temporais (Wernicke e Córtex Auditivo) esquerdas. Nos casos de epilepsia temporal direita, ocorreu maior ativação de área de Broca e do Córtex Pré-motor esquerdo; e, em pacientes com epilepsia temporal esquerda, houve maior ativação de Área Motora Suplementar esquerda, área de

Wernicke esquerda e direita, Córtex Auditivo esquerdo e direito, e Córtex Pré-motor direito. Nota-se, portanto, que regiões cerebrais à direita só foram ativadas por 5 pacientes, sendo que 3 deles eram casos de epilepsia temporal esquerda. Tais resultados sugerem uma possível transferência de parte da linguagem para o hemisfério direito. Thiel et al.¹⁶ verificaram ativação de hemisfério direito para linguagem em pacientes com tumores em hemisfério esquerdo e dominância manual direita. Assim como no nosso estudo, os autores concluíram que, em casos de doenças cerebrais de longa duração e progressivas, o hemisfério direito pode ser integrado nas habilidades de linguagem e compensar as perdas das funções de linguagem do hemisfério esquerdo.

Nos estudos envolvendo RMf e linguagem,^{1,3,6,10-14} a maioria dos pesquisadores estipula previamente regiões de interesse que envolvem lobo frontal, temporal e parietal, sendo constatadas ativações cerebrais nessas regiões, o que confirma os resultados desta pesquisa, que mostrou ativação em regiões frontais e temporais específicas de linguagem.

Com base nas áreas de ativação cerebral mais detectadas no exame de RMf através do paradigma de geração de verbos, pode-se pensar que tal tarefa foi bastante eficaz na verificação de regiões específicas de linguagem. Acredita-se na ativação de redes semânticas, fonológicas e sintáticas na atividade de geração de verbos, visto que, segundo Lent,⁷ essas redes envolvem regiões referentes ao lobo temporal esquerdo à área de Broca, bastante detectadas pela RMf nos pacientes dessa pesquisa. As redes semânticas envolveriam o processamento do significado das palavras ouvidas, as fonológicas, o acesso ao som das palavras, e as redes sintáticas envolveriam a gramática, visto que o paciente deveria ouvir um substantivo e transformar em verbo, pensando em sua finalidade.

REFERÊNCIAS

1. Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, Oxbury SM, Matthews PM. Quantitative fMRI assesment of the diferences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*. 2003;18:423-38.
2. Benson RR, Fitzgerald DB, Lesueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, et al. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology*. 1999;52:798-809.
3. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Rao SM, Cox RW. Functional of the left planum temporale in auditory and linguistic processing. *Brain*. 1996b;119:1239-47.
4. Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, et al. Determination of language dominance using functional MRI: A comparison with the Wada test. *Neurology*. 1996a;46:978-84.
5. Deblaere K, Backes WH, Holfman P, Vandemaele P, Boon P, Troost J, et al. Developing a comprehensive presurgical functional MRI protocol for patients with intractable temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Neuroradiology*. 2002;44:667-73.
6. Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH, Barnett AS, Lebihan D, Theodore WH. Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*. 2000;54:180-5.
7. Lent R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência. São Paulo: Editora Atheneu; 2001.
8. Lurito JT, Dzemidzic M. Determination of cerebral hemisphere language dominance with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clin N Am*. 2001; 11(2):355-63.
9. Portugez MW. Ressonância magnética funcional. In: Nunes M, Marrone. *Semiologia neurológica*. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2002. p. 579-86.
10. Rowan A, Liégeois F, Vargha-Khadem F, Gadian D, Connely A, Baldeweg T. Cortical lateralization during verb generation: a combined ERP and fMRI study. *NeuroImage*. 2004;22:665-75.
11. Rutten GJM, Ramsey NE, Van Rijen PC, Van Veelen CWM. Reproducibility of fMRI-determined language lateralization in individual subjects. *Brain Lang*. 2002a;80:421-37.
12. Rutten GJM, Ramsey NE, Van Rijen PC, Alpherts WC, Van Veelen CWM. fMRI-Determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to Wada test. *NeuroImage*. 2002b;17:447-60.
13. Sabbah P, Chassoux F, Leveque C, Landre E, Baudoin-Chial S, Devaux B, et al. Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. *NeuroImage*. 2003;18:460-7.
14. Santos F, Costa JC. A ressonância magnética funcional na avaliação da dominância hemisférica para linguagem em pacientes portadores de epilepsia refratária [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2001. 113 p.
15. Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PSF, et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain*. 1999;122:2033-45.
16. Thiel A, Habedank B, Herholz K, Kessler J, Winhuisen L, Haup WF, Heiss W. From the left to the right: How the brain compensates progressive loss of language function. *Brain and Language*. 2006;98:57-65.

Endereço para correspondência:
Denise Ren da Fontoura
Rua Dr. Prudente de Moraes, 349
CEP 91330-170, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3334-3793
E-mail: denif@terra.com.br