

SUSANA BARRETTO MORYY

**ALTERAÇÃO MORFOFUNCIONAL TALÂMICA EM
EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL**

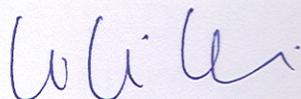
CAMPINAS
2009

SUSANA BARRETTO MORYY

Este exemplar corresponde à versão final da **Tese de Doutorado** apresentada ao Programa de Pós-Graduação de Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia Médica na área de concentração Neurociências do(a) aluno(a) **Susana Barretto Mory.**

Campinas, 24 de junho de 2009.

Prof(a). Dr(a). Li Li Min
Orientador(a)



ALTERAÇÃO MORFOFUNCIONAL TALÂMICA EM EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL

CAMPINAS

2009

SUSANA BARRETTO MORY

ALTERAÇÃO MORFOFUNCIONAL TALÂMICA EM EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL

Tese de Doutorado apresentada à Pós –Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Fisiopatologia Médicas ,área de concentração em Neurociências.

ORIENTADOR: Prof. Dr. LI LI MIN

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. FERNANDO CENDES

CAMPINAS
2009

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

M849a Mory, Susana Barretto
Alteração morfofuncional talâmica em epilepsia mioclônica juvenil
/Mory. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientadores : Li Li Min, Fernando Cendes
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
de Ciências Médicas.

1. Epilepsia mioclônica juvenil. I. Li, Li Min. II. Cendes,
Fernando. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

**Título em inglês : "Thalamic Morfofuncional Dysfunction in Juvenile
Myoclonic Epilepsy"**

Keywords: • Myoclonic Epilepsy, Juvenile

Titulação: Doutor em Fisiopatologia Médica
Área de concentração: Neurociências

Banca examinadora:

Prof. Dr. Li Li Min
Prof. Dr. Lineu Corrêa Fonseca
Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin
Profa. Dra. Simone Appenzeller
Profa. Dra. Maria Augusta Santos Montenegro

Data da defesa: 24-06-2009

Banca examinadora da tese de Doutorado

Susana Barretto Mory

Orientador: Prof. Dr. Li Li Min

Membros:

1. Prof. Dr. Lineu Corrêa Fonseca

2. Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin

3. Prof. Dr. Simone Appenzeller

4. Prof. Dr. Maria Augusta Santos Montenegro

5. Prof. Dr. Li Li Min

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

Data: 24/06/2009

*Conhece-te a ti mesmo,
torna-te consciente de tua ignorância
e serás sábio.*

SÓCRATES

Dedicatória

*Às minhas avós Amélia Amaral Barretto e Hideko Nakamura[‡],
pelo exemplo de sabedoria e persistência.*

*Aos meus pais, Kenichi e Maria Clara pelo amor incondicional e dedicação
em todos os momentos da minha existência.*

*Às minhas queridas irmãs, pelo amor fraterno,
estímulo e apoio irrestrito.*

[‡] *in memoriam*

A Deus, por iluminar-me nas noites escuras da minha alma.

Aos pacientes, que com a grandeza e fé no progresso da ciência , pela colaboração em todas as fases da pesquisa.

Aos Prof. Drs.Fernando Cendes e Li Li Min pelo incentivo, confiança e apoio nos momentos mais difíceis durante a realização desta pesquisa.

Ao colega Dr. Luiz Eduardo Betting, pela contribuição fundamental na realização desta tese.

Aos Prof. Drs. que colaboram com a minha formação , tanto no início durante a graduação quanto a residência: Carmen Lisa Jorge, Anamarli Nucci, Benito Pereira Damasceno, Carlos A. Mantovani Guerreiro e Edgard Raffaelli Júnior[‡].

À amizade e carinho dos colegas: Renata C. F. Bonatti, Lisiane S. Ferreira, Maria Imaculada M. Carvalho, Grace Helena Letro, Ricardo Afonso Teixeira e Fabrício Ramos.

Aos revisores; pela amizade, paciência e incentivo: Paula Teixeira F. Boaventura e Carlos R. A. Lemos.

Ao serviço de secretaria da pós –graduação da fisiopatologia médica, em especial à Sras. Salete e Márcia., pela disponibilidade e dedicação.

Ao serviço de neurofisiologia da UNICAMP , pela dedicação e amizade: Cida, Cláudia, Rosângela, Gláucia e Luciene.

A todos os funcionários do departamento e ambulatório de Neurologia.

[‡] in memoriam

Lista de Abreviaturas	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Figuras	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xii
1. INTRODUÇÃO	13
1.1 EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL.....	15
1.2 ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E COGNITIVAS NA EMJ.....	19
1.3 ALTERAÇÕES NO MECANISMO SONO VIGÍLIA.....	20
1.4 NEUROIMAGEM NAS EGI.....	21
1.5 RM ESTRUTURAL.....	21
1.6 RM QUANTITATIVA.....	22
1.7 RM VOLUMÉTRICA.....	25
1.8 RM FUNCIONAL	27
1.9 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (TEP) E TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO (SPECT)	27
1.10 OUTROS ESTUDOS DE NEUROIMAGEM.....	29
1.11 ESPECTROSCOPIA POR PRÓTONS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (ERM)	30
1.12 TEORIAS FISIOPATOLÓGICAS DAS CRISES GENERALIZADAS.....	34
1.13 O TÁLAMO	37
2. OBJETIVOS	43
3. MATERIAL E METODOLOGIA	45
3.1 MATERIAL	46
3.1.1 Aspectos éticos	47
3.2 Métodos.....	47
3.2.1 RM e Espectroscopia por RM (ERM).....	47
3.2.2 Morfometria baseada em voxel	49
3.2.3 Volumetria	51
3.2.4 Análise da forma.....	51
4. RESULTADOS	53
5. DISCUSSÃO	63
6. CONCLUSÃO	69
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXOS	90

LISTA DE ABREVIATURAS

A	ausência
CR	Creatina
CMC	Concentração de massa cinzenta
CTCG	Crise tônico-clônico generalizada
EEG	Eletroencefalograma
ERM	Espectroscopia por prótons
EGI	Epilepsia generalizada idiopática
EMJ	Epilepsia mioclônica juvenil
MBV	Morfometria baseada em voxel
M	mioclonia
NAA	<i>N</i> -acetilaspártato
RM	Ressonância magnética
ROI	Região de interesse

Tabela 1. Dados clínicos, terapêuticos e eletrográficos nos pacientes com EMJ57

Tabela 2. Medida da relação NAA/Cr no grupo controle58

Tabela 3. Medida da relação NAA/Cr e volumes talâmicos nos pacientes com EMJ.....59

Figura 1. Esquema resumido dos trabalhos de RM qualitativo (MBV)	24
Figura 2. Esquema dos trabalhos de volumetria	26
Figura 3. Esquema de estudos funcionais	29
Figura 4. Resumo esquemático dos trabalhos de espectroscopia	34
Figura 5. Anatomia dos tálamos e seus núcleos*	39
Figura 6. ROI em região de tálamo direito.	49
Figura 7: Resultado da análise da MBV.	60
Figura 8. Análise dos volumes talâmicos expressos em cm ³ (A) e relação NAA/Cr (B) em pacientes com EMJ e controles.	61
Figura 9. Traçado de espectro entre os pacientes com EMJ e grupo controle	62
Figura 10. Resultados da análise da forma do tálamo.	62

RESUMO: A epilepsia mioclônica juvenil é o subtipo mais frequente entre as epilepsias generalizadas idiopáticas. Apresenta bom prognóstico e fácil controle em relação às crises epilépticas. O nosso objetivo foi a análise do tálamo combinada com métodos funcional e estruturais de neuroimagem. Estudamos vinte e um pacientes (treze do sexo feminino com média de idade 30 ± 9 anos) com epilepsia mioclônica juvenil do ambulatório de epilepsia dos Hospital das Clínicas da UNICAMP em Campinas. O grupo controle foi constituído de dezoito voluntários hígidos (onze do sexo feminino) com média de idade 35 ± 16 anos. Todos foram submetidos ao protocolo de pesquisa incluindo ressonância magnética. Além da ressonância diagnóstica, foi realizada uma sequência em 3D para investigação estrutural e a colocação de um voxel único de $(2 \times 2 \times 2 \text{cm}^3)$ em tálamo direito para a ressonância por espectroscopia de prótons. A morfometria baseada em voxel e análise da forma demonstraram as anormalidades talâmicas restritas em porção anterior e inferior. A espectroscopia evidenciou uma redução da relação de N-acetil aspartato e creatina. Existe alteração morfofuncional do tálamo e este padrão de comprometimento estrutural e funcional do tálamo é sugestivo da participação desta estrutura em uma rede neural na epilepsia mioclônica juvenil.

Palavras Chave: Epilepsia, mioclônica juvenil.

Juvenile myoclonic epilepsy is a common disease found among the group of all idiopathic generalized epilepsies. It shows a good prognosis, and seizures can be controlled easily. The objective of the present study was to make a comparison between thalamic analysis and functional and structural neuroimaging. We selected twenty-one patients (thirteen females) with mean age 30 ± 9 years old from our clinic in Hospital das Clinicas da UNICAMP, in (Campinas). Eighteen healthy volunteers (eleven females) with mean age 35 ± 6 years old were selected for the control group,. All subjects were submitted to a structured protocol of research including magnetic resonance. A 3D sequence with a single voxel ($2 \times 2 \times 2 \text{cm}^3$) on right thalamus was also performed for spectroscopy. Voxel based morphometry and shape analysis demonstrated thalamic abnormalities in anterior and inferior portions. Brain spectroscopy showed a decrease in NAA/Cr ratio. There is a dysfunction of the thalamus, and this pattern of structural abnormality suggests that the thalamus is involved in the neural network associated with myoclonic epilepsy.

Keywords: Myoclonic Epilepsy, Juvenile

1. INTRODUÇÃO



A epilepsia atinge cerca de 1 a 2% da população, sendo a epilepsia parcial a forma mais freqüente (Hauser, 1978; Hauser e Kurtland, 1975).

Pela classificação das crises epiléticas (Commission-ILAE, 1981), as crises parciais são aquelas nas quais as primeiras manifestações clínicas e eletrencefalográficas indicam ativação de um sistema neuronal limitado à parte de um hemisfério cerebral. O que distingue a crise parcial simples da crise parcial complexa é o comprometimento da consciência na última.

Nas crises generalizadas as primeiras manifestações clínicas indicam envolvimento de ambos os hemisférios e o padrão eletrográfico durante a crise (ictal) é bilateral desde o início.

Em 1989, foi proposta pela Comissão de Classificação das Síndromes Epilépticas e Epilepsias da Liga Internacional Epilepsia (Commission -ILAE, 1989) a classificação utilizando os seguintes critérios: tipo de crise, idade de início, sinais clínicos ou neurológicos associados, história familiar, achados eletrencefalográficos e prognóstico.

Desta forma, foram divididas as síndromes epiléticas de acordo com o início das crises, epilepsias parciais e generalizadas. Em relação à etiologia, foram introduzidos nesta classificação os termos idiopático, sintomático e criptogênico.

As epilepsias idiopáticas ou primárias referem-se às epilepsias sem lesão estrutural e de presumível origem genética, com maior expressão em determinadas faixas etárias. As epilepsias sintomáticas são as epilepsias que tem causas definidas. As epilepsias criptogênicas são definidas como de provável causa secundária, porém sem a identificação do agente etiológico pelos meios diagnósticos atuais.

Por definição, as características das epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI) são: crises que envolvem ambos os hemisférios, tipos ausências

(A), mioclonias (M) e crise tônico clônica generalizada (CTCG) que podem ocorrer isoladamente ou concomitantes no paciente; início das crises relacionado a uma faixa etária específica, atividade epileptiforme com acometimento bilateral, exame neurológico normal e exame de neuroimagem normal

Existem várias subsíndromes da EGI e que incluem: convulsões neonatais familiares benignas, convulsões neonatais benignas, epilepsia mioclônica benigna da infância, epilepsia ausência da infância, epilepsia ausência juvenil, epilepsia com crises tônico clônico ao despertar e epilepsia mioclônica juvenil.

1.1 EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL

A epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) é classificada como uma sub-síndrome pertencente ao grupo das epilepsias generalizadas idiopáticas, sendo extremamente comum (Yacubian, 2000; Janz, 1989; Janz, 1997; Delgado-Escueta, 1984; Duncan, 1997; Janz, 1985; Tsuboi, 1977; Gooses, 2003; Murphy, 1998).

Este subtipo de epilepsia apresenta algumas peculiaridades, desde o fenótipo das crises, com crises de ausências e/ou mioclonias e CTCGs; bem como o genótipo, a resposta ao tratamento medicamentoso, às alterações psiquiátricas (Devinsky et al., 1997; Häittig et al. 2000; Plattner et al., 2007, Piazzini et al., 2008) e atualmente vem sendo descritas anormalidades em exames de neuroimagem.

A EMJ representa 7 a 9% das epilepsias com início entre os 8 e 26 anos de idade e em 85% dos casos entre os 13 e 20 anos (Yacubian, 2000; Janz e Christian, 1957; Janz, 1989; Janz 1997; Delgado-Escueta, 1984; Duncan, 1997; Thomas et al., 2002). Porém, tem sido descritos casos com início tardio da síndrome (Gram et al., 1988)

Acomete igualmente homens e mulheres e apresenta história familiar positiva em 17-50% dos casos (Yacubian, 2000; Janz e Christian, 1957; Janz, 1989; Janz 1997; Delgado-Escueta, 1984; Duncan, 1997; Thomas et al., 2002; Martinez-Juarez et al., 2006)

Os fatores precipitantes para as crises são: privação de sono, fadiga, álcool, fotossensibilidade e despertar súbito (Panayiotopoulos et al., 1994; Thomas et al., 2002).

Embora a fisiopatologia ainda seja desconhecida, os trabalhos realizados utilizando métodos de neurofisiologia, neuroimagem (Duncan, 2005) como ressonância magnética (RM) estrutural, quantitativa (morfometria baseada em voxel) e funcional além de estudos moleculares genéticos em familiares, trouxeram novos dados para este subtipo de epilepsia que necessita de tratamento prolongado com drogas antiepilépticas.

A descrição inicial foi realizada por Herpin (1867) e Rabot (1899) apud Tenkim (1971) e Thomas et al. (2002). Entretanto as características da EMJ foram bem estabelecidas por Janz e Christian em 1957. Já na década de 80, Asconapé e Penry (1984) e Delgado-Escueta e Enrile-Bacsal (1984) também trouxeram contribuições em outros países ao descrever a síndrome em concordância com Janz e Christian (1957).

Em 1989, a Comissão de Classificação da Síndromes Epilépticas da Liga Internacional de Epilepsia (Commission – ILAE, 1989) classificou a EMJ como uma subsíndrome do grupo das epilepsias generalizadas idiopáticas e a definiu de acordo com os seguintes parâmetros clínicos e eletrencefalográficos:

Epilepsia mioclônica juvenil surge entre a puberdade e é caracterizada por crises mioclônicas, repetitivas ou não, arrítmicas, irregulares, uni ou bilaterais com predomínio em membros. As mioclonias podem causar quedas em alguns pacientes . Não há distúrbio de consciência. A doença pode ser herdada e a distribuição por sexo é igual. Frequentemente, podem ocorrer crises tônico-generalizadas e menos frequentemente, crises de ausência. As crises usualmente ocorrem logo após o despertar

e são frequentemente precipitadas por privação de sono. Os eletrencefalogramas interictal e ictal apresentam complexos de espícula-onda lenta generalizados difusos e irregulares sendo que não há a correlação coma abertura ocular. Frequentemente os pacientes apresentam fotossensibilidade e resposta à drogas apropriadas é boa. (Commission – ILAE, 1989).

Com relação ao padrão eletrencefalográfico interictal, a EMJ apresenta complexos de espícula e poliespículas onda-lenta generalizadas irregulares, por vezes entremeadas com poliespículas e com fragmentação de descargas (aspecto semelhante a um “W”), freqüência entre 3,5 a 4,5Hz e ocasionalmente limitados nas regiões frontais (Panayiotopoulos et al., 1994; Niedermeyer, 1999; Thomas et al, 2002).

Em alguns casos, o eletrencefalograma pode apresentar um componente epileptiforme focal (Lombroso, 1997; Lancman et al., 1994; Aliberti et al., 1994; Berkovic, 1994; Bartocci et al., 2007), sendo um fator de erro diagnóstico entre as epilepsias parciais (Panayiotopoulos et al., 1991; Panayiotopoulos 1994; Mory et al., 2002; Montalenti et al., 2001).

As pseudofocalidades no EEG, associadas a uma anamnese inadequada, ou seja, mioclonia assimétrica pode ser confundida com crise parcial simples motora; podem ocasionar em um diagnóstico inadequado de epilepsia parcial. O tratamento indicado pode tornar-se inadequado com carbamazepina e fenitoína por piorar as mioclonias e as ausências até refratariedade no controle das crises. (Panayiotopoulos et al., 1991; Panayiotopoulos, 1994; Liporace et al., 1994; Mory et al., 2002; Gelisse et al., 2000; Genton et al., 2000).

Embora a síndrome tenha sido descrita há mais de cinquenta anos e divulgada entre os meios científicos e acadêmicos há mais de vinte anos, o tempo de diagnóstico diferencial nestes casos, entre epilepsia parcial e EMJ pode variar de $4,6 \pm 3$ anos (Mory et al., 2002) até $8,3 \pm 5,5$ anos (Panayiotopoulos et al., 1991).

O tratamento da EMJ tem boa resposta em uso de monoterapia com valproato de sódio (Calleja et al., 2001; Auvin, 2008). Este medicamento controla todas as crises em até 80% dos pacientes com epilepsia ausência, 97% dos pacientes com EMJ e 85% dos pacientes com CTCG (Janz e Durner, 1997; Panayiotopoulos, 1997; Janz, 2000). Os efeitos colaterais mais comuns para o uso desta medicação são: tremores, queda de cabelo, ganho de peso e irregularidades menstruais. Além disso, este medicamento está associado a uma taxa mais elevada de malformações, principalmente defeitos na formação do tubo neural, quando utilizados em gestantes (Battino e Tonsom, 2007; Auvin 2008, Hander et al., 2009).

Para reforçar a idéia do tratamento com valproato de sódio. Karvalovassitou-koniari et al. (2002) realizaram um estudo em quatorze pacientes utilizando uma dose baixa de valproato de sódio por trinta e cinco meses e somente uma paciente apresentou crise mioclônica durante a privação de sono.

Porém, devido aos efeitos adversos do valproato, a lamotrigina é considerada por muitos a droga de escolha em pacientes jovens do sexo feminino (Auvin, 2008). A lamotrigina tem um controle de crises semelhantes ao valproato, porém com menor número de efeitos adversos. Porém, pode piorar a freqüência e intensidade de mioclonias além de insônia segundo Foldvary et al.(2001) e das CTCGs, sendo esta uma das maiores desvantagens na utilização em EGI (Maiga et al. 2006). Outro efeito colateral importante da lamotrigina são os efeitos cutâneos graves (Schlienger et al. 1998).

De acordo com a literatura (Genton et al., 2000; Gelisse et al.; 2001), carbamazepina e fenitoína não devem ser utilizados de forma rotineira na EGI, pois estes medicamentos podem agravar as ausências, as mioclonias e as CTCG. O uso inadequado destas medicações em pacientes com EGI pode levar a uma maior dificuldade no controle das crises.

Devido a este fato, alguns pacientes são rotulados como apresentando epilepsia parcial e/ou refratária (Genton, 2000; Perucca et al., 1998; Mory et al., 2002).

Quanto ao prognóstico, com o uso de medicação adequada, existe um bom controle de crises. Porém, a retirada da medicação pode ocasionar recorrência de crises em 50 a 91% dos casos (Janz, 2000; Duncan, 1997; Delgado-Escueta e Enrile-Bacsal, 1984; Martinez-Juarez et al., 2006).

Em relação à genética, vários estudos identificaram os genes para a EMJ sendo que a Sisodiya et al. (2007) sugerem que tais genes poderiam estar envolvidos na susceptibilidade da doença de acordo com o grupo étnico das diferentes populações estudadas.

Há pelo menos cinco *loci* descritos: estudo de ligação do cromossomo (Chr) 6p21 (BRD2) pelo grupo de Nova York (Greenberg et al., 2000; Pal et al.;2003); Chr. 15q13 locus pelos dados ingleses (Elmslie et al., 1997); linkage Chr. 6p11 (EFHC1) pelos dados mexicanos (Suzuki et al., 2004); Chr. 5q34; (GABRA1) sendo detectado em uma única família descrita por Cossette et al. (2002); Chr. 10q25 locus na população indiana (Puranam et al., 2005).

No caso da EMJ, é importante ressaltar que embora tenha o mesmo fenótipo a expressão genética é variável e complexa.

1.2 ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS E COGNITIVAS NA EMJ

Uma subcomissão da Liga Internacional de Epilepsia sugeriu a classificação dos distúrbios psiquiátricos neste subtipo de epilepsia (Krishnamoorthy et al., 2003). Esta, por sua vez, descreve uma síndrome de personalidade com labilidade afetiva, sugestibilidade, autoconfiança instável, atitudes infantis e indiferença em relação a eles próprios e à sua doença. Estas

características já tinham sido relatadas previamente pelo estudo pioneiro de Janz e Christian (1957) ao analisarem quarenta e sete pacientes.

Com o avanço dos estudos recentes de neuroimagem, evidenciando alterações funcionais e estruturais dos lobos frontais, e dos estudos envolvendo avaliações neuropsicológicas, Swartz et al. (1994) compararam pacientes com epilepsia de lobo frontal e EMJ nos seguintes aspectos: memória operacional, atenção, motivação e função motora. A conclusão do estudo foi de que ambos os grupos apresentavam alterações nas funções de memória primária.

Devinsky et al. (1997) analisaram as funções cognitivas frontais de pacientes com EMJ (dezesesseis pacientes) e epilepsia de lobo frontal (quinze pacientes) e observaram resultados piores em relação testes de fluência verbal, planejamento, abstrações e velocidade psicomotora para os pacientes com EMJ.

Piazzini et al. (2008) comparando-se entre os grupos com epilepsias de lobo temporal , frontal e mioclônica juvenil também obtiveram dados semelhantes à disfunção cognitiva frontal.

Já Häittig et al.(2000) estudaram um grupo de pacientes com epilepsia de lobo temporal e EMJ e observaram alterações significativas dos pacientes com EMJ em relação à atenção e memória em curto prazo.

1.3 ALTERAÇÕES NO MECANISMO SONO VIGÍLIA

Em relação ao ciclo sono/vigília, Janz e Christian (1957) postularam um ciclo característico de sono/vigília em pacientes com EMJ: dormem tarde e acordam tarde pela manhã, sendo que as atividades eram frequentemente adiadas para os períodos vespertinos e noturnos. Sendo assim, os autores sugeriram que a alteração do ciclo sono-vigília seria uma condição que facilitaria à manifestação de crises e não um sintoma próprio da EMJ.

Pung e Schmitz (2006) utilizando questionários padronizados comparando o grupo de EMJ e ELT confirmaram a conclusão de Janz e Christian (1957). Porém, estes autores sugerem que a alteração do ciclo circadiano ocorre devido a uma manifestação independente das crises e do padrão de comportamental, sugerindo assim, um desequilíbrio no sistema subcortical-cortical na EMJ como hipótese alternativa.

1.4 NEUROIMAGEM NAS EGI

Os critérios propostos de EGI pela Comissão da Classificação da Síndromes Epilépticas e Epilepsias (Commission-1989), estabelece que o exame de neuroimagem estrutural esteja dentro dos limites das normalidade.

Porém, estudos recentes têm mostrado alterações que são desde: alterações estruturais inespecíficas (Betting et al., 2006), na ressonância estrutural quantitativa (Woermann et al., 1998; Woermann et al. 1999; Natsume et al., 2003; Betting et al., 2006; Tae et al. 2006; Kim et al., 2007), na ressonância estrutural volumétrica (Bernasconi et al., 2003; Natsume et al., 2003; Betting et al., 2006; Tae et al., 2006) assim como alterações funcionais como no estudo de tomografia por emissão de pósitrons (TEP) (Prevett et al., 1995; Koepp et al., 1997; Kim et al., 2005; Tae et al., 2007; Ciumas e Savic, 2008,), em ressonância funcional (Aghakhani et al., 2004) e espectroscopia (ERM) (Savic et al., 2000; Petroff et al., 2001; Simister et al., 2003; Bernasconi et al., 2003; Mory et al., 2003; Ciumas e Savic, 2006; Häki et al., 2007).

1.5 RM ESTRUTURAL

Janz (1989) ao estudar pacientes com EMJ com tomografia e RM não encontrou anormalidades importantes com relação à neuroimagem.

Ao estudar uma série de pacientes com EGI, sendo vinte e dois com EMJ, Gelisse et al. (2000) observaram que 16% destes pacientes apresentaram anormalidades estruturais. Entretanto, tais anormalidades não apresentavam correlação com as crises e os achados anormais da RM não afetaram o quadro clínico, terapêutico ou o prognóstico.

Wiesmann (2003) avaliou trinta e um pacientes com EGI, sendo que destes, quatorze pacientes foram submetidos à RM e apenas um paciente realizou a RM de alta resolução com cortes de 1,5 mm. O autor encontrou anormalidades em apenas um paciente com uma lesão única e pequena na substância branca do tronco cerebral.

Betting et al. (2006) avaliaram pacientes com EGI através da RM estrutural. Neste estudo, setenta e quatro pacientes com EMJ foram analisados, sendo que em vinte e quatro pacientes foram encontradas alterações inespecíficas: 2 com cistos aracnóides em região occipital e temporal esquerdo, quatro apresentando com atrofia cortical difusa (em uso de valproato), nove pacientes com alteração de gânglios da base, 1 com alteração de sinal: ínsula; 1 com prominência de espaço vascular (1 núcleo lenticular e 1 tálamo), assimetria ventricular em cinco pacientes, quatro com lesões hiperintensas em substância branca e três com alterações hipocámpais volumétricas (2 com alterações à esquerda e 1 à direita). Neste grupo, treze pacientes apresentavam alteração focal em pelo menos 2 EEGs, sendo três pacientes com EMJ apresentavam alteração de RM e EEG.

1.6 RM QUANTITATIVA

Utilizando a técnica de segmentação anatômica semi-automática das substâncias branca e cinzenta através de comparações, método da morfometria baseada em voxel (MBV), Woermann et al. (1998) descreveram alterações

estruturais em pacientes com EGI. Estes, foram os pioneiros para o estudo de ressonância quantitativa e desde então, doram descritas algumas anormalidades sutis neste tipo de análise por neuroimagem. Comparando-se os volumes de substâncias branca e cinzenta de pacientes com EGI em relação a um grupo controle, foi observado que o volume de substância cinzenta (CMC) cortical foi significativamente maior no grupo de EGI. Neste grupo de trinta pacientes com EGI, vinte apresentavam EMJ com aumento difuso da substância cinzenta em relação aos controles.

Em outro estudo do mesmo autor (Woermann et al., 1999), utilizando a técnica do mapa estatístico paramétrico (SPM) para a análise estrutural da ressonância magnética em vinte pacientes com EMJ e grupo controle, evidenciou-se um aumento de concentração de substância cinzenta (CMC) nas regiões frontomesiais.

Pesquisando as diferenças entre as subsíndromes de EGI, Betting et al. (2006) estudaram setenta e um pacientes com EGI utilizando a técnica da MBV. Comparando-se com os controles, quarenta e quatro pacientes com EMJ apresentaram uma maior CMC principalmente em região frontobasal; enquanto os pacientes com ausência juvenil (vinte e quatro pacientes) apresentavam maior CMC em região frontomesial superior. Os pacientes com crises tônico-clônico generalizadas (CTCG) não apresentaram diferenças em relação ao grupo controle. Além disso, os autores relataram um aumento CMC na porção anterior talâmica em pacientes com crises de ausência.

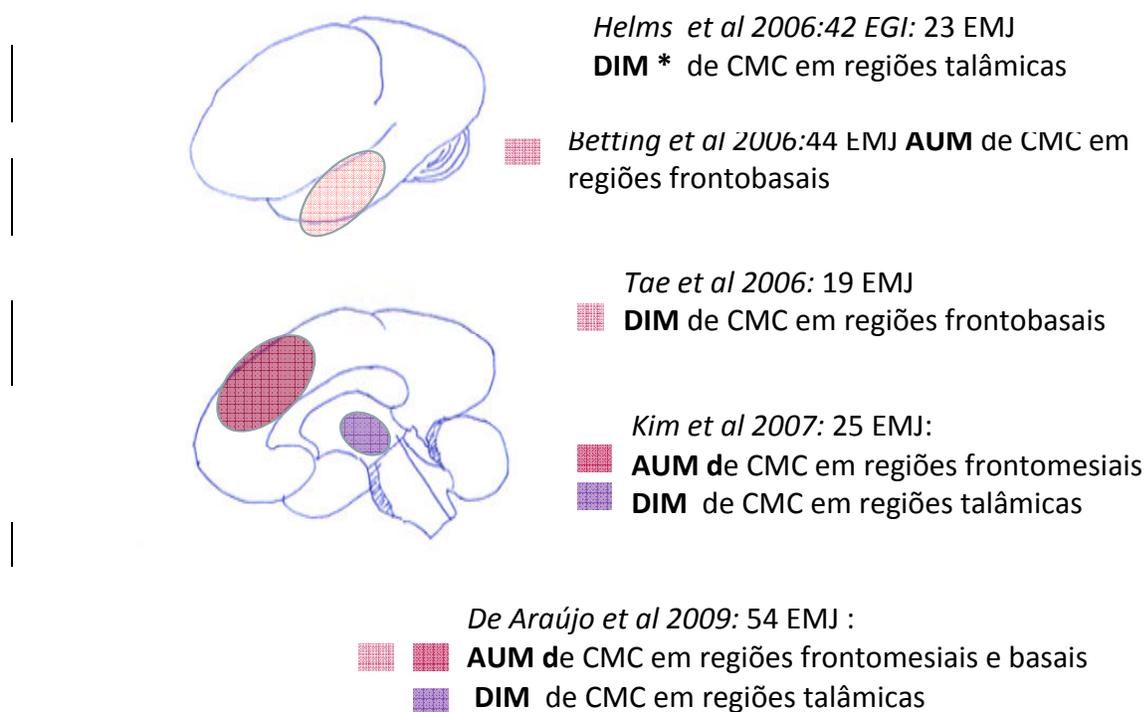
Entretanto, em um estudo realizado por Chan et al. (2006), utilizando a mesma técnica de MBV com um grupo de pacientes com ausência, houve redução da substância cinzenta talâmica.

Kim et al. (2007) estudaram vinte e cinco pacientes com EMJ e a análise com o grupo controle evidenciou o aumento de CMC em região

frontomesial superior bilateralmente e a redução de CMC na região talâmica. Os autores sugeriram que os achados de aumento de CMC em região frontomesial e a atrofia progressiva talâmica relacionada com o tempo de duração da doença poderiam fundamentar as anormalidades do circuito tálamo-cortical na EMJ envolvidas em sua complexa fisiopatologia.

De Araújo et al. (2009) analisaram as características de distúrbios de personalidade em um grupo de pacientes com EMJ, comparando os sujeitos que apresentavam alterações psiquiátricas, com os sem alterações e um grupo controle através da MBV. Como resultado, em dezesseis pacientes com distúrbios psiquiátricos, foi detectado aumento da CMC em regiões frontobasais e mesiais e redução de CMC em regiões talâmicas.

De uma forma esquemática e resumida, os dados de RM quantitativa estão apresentados na figura 1.



*AUM=aumento DIM= diminuição

Figura 1. Esquema resumido dos trabalhos de RM qualitativo (MBV)

1.7 RM VOLUMÉTRICA

Natsume et al. (2003) realizaram estudo de análise volumétrica do tálamo em pacientes com EGI e pacientes com epilepsia de lobo temporal e extratemporal. As características e a classificação síndrômica do grupo do EGI não foram fornecidas. Neste estudo não houve diferença no volume dos pacientes em comparação com controles.

Em outro estudo deste mesmo centro, Bernasconi et al. (2003), estudaram o volume talâmico de vinte pacientes com EGI e os resultados não diferiram quando comparado com o grupo controle. Apenas para ressaltar, dos vinte pacientes estudados, nove apresentavam controle insatisfatório das crises.

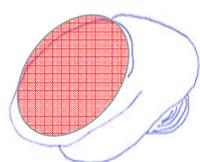
Em outro estudo (Seeck et al., 2005), os volumes de estruturas subcorticais, incluindo núcleo caudado, putâmen, globo pálido e tálamo, foram determinados em onze pacientes com EGI e comparados com quinze controles. Foi observado um menor volume do putâmen nos pacientes com EGI. Entre as subsíndromes estudadas, cinco pacientes foram classificados como EMJ, quatro como epilepsia ausência juvenil e dois epilepsia com crise tônico-clônico generalizada ao despertar.

Em 2006, Ciumas et al. estudaram um grupo de dezenove pacientes com EGI com apenas um tipo de crise (CTCG) através da volumetria e MBV. Os resultados obtidos foram de redução CMC em regiões frontais, parietais, temporais, talâmicas e cerebelo.

Betting et al. (2006), através da volumetria por RM, evidenciaram aumento de volume em região talâmica em pacientes com EGI e crises de ausência. Dos pacientes com EGI (cento e quarenta e sete pacientes), alguns apresentavam EMJ (setenta e um pacientes), outros apresentavam ausência associada às CTCG e mioclonias e outros, não tinham crises de ausência. O

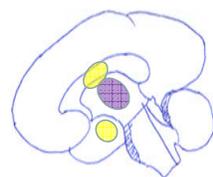
grupo de pacientes com epilepsia de ausência e crises de ausência na EMJ (vinte e oito) apresentou aumento da alteração estrutural volumétrica talâmica na região anterior.

Tae et al. (2006) analisaram com RM volumétrica e MBV dezoito pacientes com EMJ. Nos estudos volumétricos, encontraram diminuição de rostrum, corpo caloso e hipocampo esquerdo com uma correlação positiva com a idade de início da doença. Entretanto, evidenciaram aumento volumétrico do lobo frontal esquerdo com correlação negativa com a duração da doença. Já na técnica da MBV, foram evidenciadas reduções da área pré-frontal bilateral, giro reto esquerdo e frontal esquerdo. Os autores sugeriram que a atrofia do corpo caloso em relação ao grupo controle seria resultante de uma hipoperfusão em região de lobo frontal (Tae et al., 2006). Estas anormalidades poderiam corresponder, segundo os autores, a neurônios distópicos em região frontal ou crises recorrentes que poderiam explicar o dano neuronal no corpo caloso. A seguir, uma representação dos achados de RM volumétrica através da figura 2.



Ciomas et al 2006: 19 EGI

 ***DIM** em regiões frontais, parietais, temporais, talâmicas e cerebelo



Betting et al 2006: 71 EGI - 28 EMJ (pacientes com ausência)

 **AUM** região talâmica anterior

Tae et al 2006: 19 EMJ

 **AUM** do lobo frontal E

  **DIM** de região do corpo caloso, putâmen, tálamo e hipocampo E

*AUM=aumento DIM= diminuição

Figura 2. Esquema dos trabalhos de volumetria

1.8 RM FUNCIONAL

Aghakani et al. (2004), ao avaliarem um grupo de quinze pacientes com EGI, utilizando uma técnica que combina RM funcional e EEG, demonstraram que 93% dos pacientes apresentaram alterações corticais na forma de ativação e desativação, ocorrendo de forma simétrica nos dois hemisférios cerebrais, envolvendo as regiões anteriores e posteriores. Alterações talâmicas bilaterais também foram evidenciadas em 80% dos pacientes, sendo que a ativação predominou no tálamo e o oposto, deativação, ocorreu com o córtex cerebral.

Gotman et al. (2005) também avaliaram áreas de ativação talâmica e cortical com desativação durante o registro concomitante de EEG e RM funcional; em quinze pacientes com EGI (um paciente com EMJ, oito com ausências e três com CTCGs).

1.9 TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (TEP) E TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE FÓTON ÚNICO (SPECT)

Avaliando o metabolismo e consumo de oxigênio do tálamo, Pevett ET al.(1995) conseguiram demonstrar pela primeira vez um fluxo sanguíneo mais elevado nesta estrutura durante as crises de ausência.

Na avaliação de receptores, Koepp et al.(1997) mostraram um acúmulo de radioisótopos localizados no tálamo, córtex e cerebelo indicando uma maior concentração de receptores benzodiazepínicos/ácido gama-aminobutírico A (GABA_A). O achado deste estudo sugeriu uma maior densidade destes receptores.

Kim et al. (2005) realizaram um estudo com dezenove pacientes com EMJ e correlacionaram a TEP, através do metabolismo da glicose e com o EEG interictal com distúrbio epileptiforme generalizado. Os autores encontraram um leve aumento do metabolismo talâmico no período interictal em relação ao grupo controle e uma correlação positiva entre a quantidade de atividade espícula-onda

e metabolismo talâmico, sugerindo assim uma evidência de que o tálamo tem um importante papel como gerador de descargas na EMJ.

Tae et al. (2007) analisaram o fluxo regional sanguíneo em dezanove com EMJ e sem tratamento através do SPECT comparando-se com um grupo controle (vinte e cinco voluntários). O grupo com EMJ apresentou redução bilateral do fluxo regional sanguíneo em tálamos, núcleo rubro, ponte, mesencéfalo, hipocampo esquerdo e cerebelo e aumento do fluxo em giro frontal superior esquerdo. Os autores sugeriram, com este estudo, que as redes neuronais talâmicas, hipocampo, tronco cerebral e cerebelo estariam afetadas na EMJ.

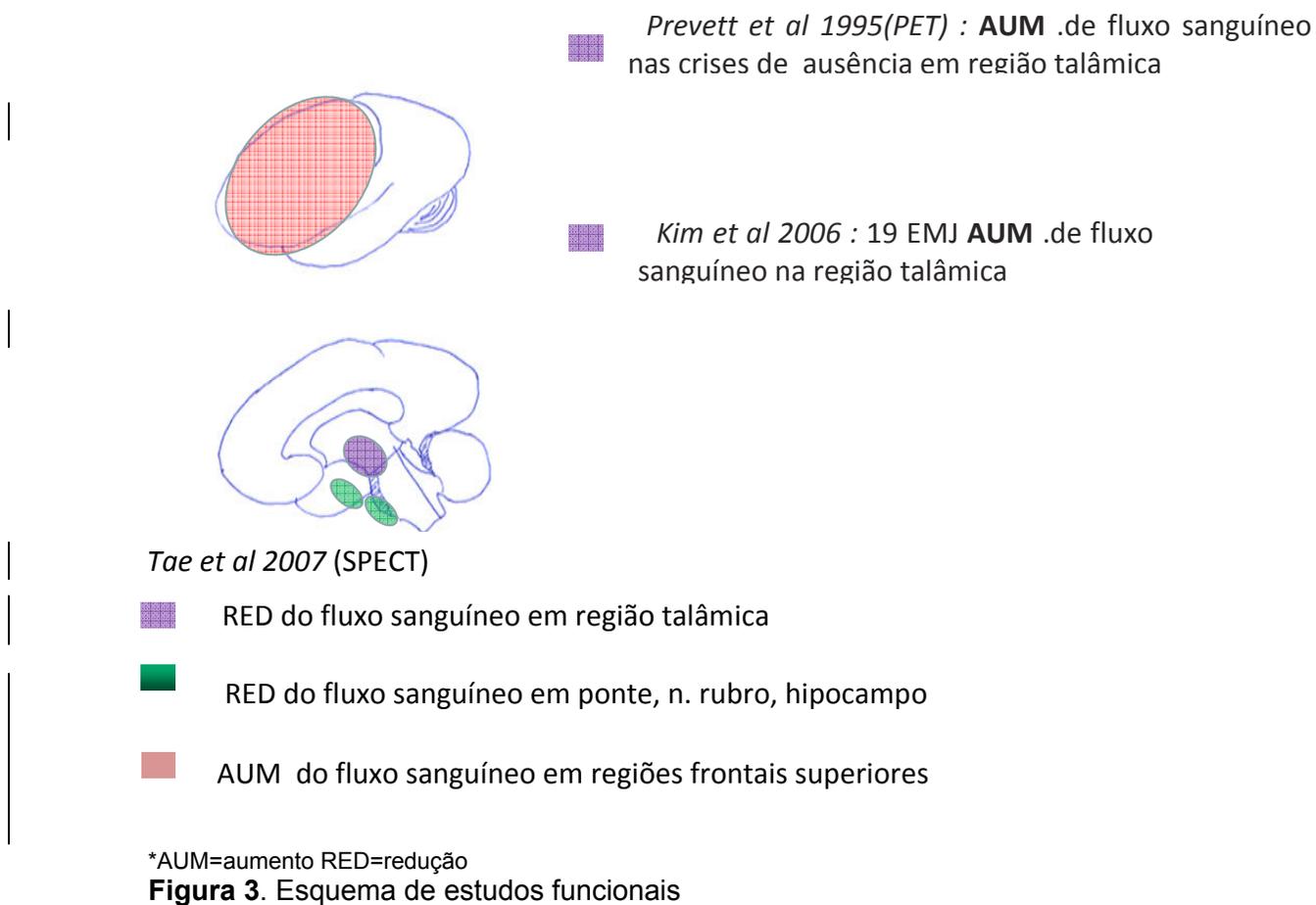
Recentemente, foram realizados estudos com TEP dando enfoque em outros neurotransmissores como serotonina (Meschaks et al., 2005) e dopamina (Ciumas et al., 2008) em pacientes com EMJ. Meschaks et al. (2005) pesquisaram o sistema serotoninérgico através do potencial de ligação ao receptor de serotonina 1, utilizando a TEP e um antagonista deste receptor. Onze pacientes foram estudados e foram encontradas as reduções do potencial de ligação do receptor de serotonina em região dorso-lateral, prefrontal, núcleos da rafe e hipocampo.

No estudo de Ciumas et al. (2008), analisando a TEP com a quantificação do potencial de ligação potencial dos receptores dopaminérgicos em doze pacientes com EMJ; houve redução do potencial de ligação nas regiões de estriado e frontal e relacionada com atividades interictais diversas, o que pode colaborar com novos achados fisiopatológicos.

O fato mais intrigante e interessante destes trabalhos é o acometimento de outros sistemas de neurotransmissores que “aparentemente” não estão conectados com o mecanismo tradicional fisiopatológico da EMJ. Entretanto, mesmo sendo a amostra estudada pequena, destacam-se por colaborar com outros trabalhos principalmente no acometimento de outras áreas e sistemas que

poderiam explicar as alterações comportamentais e cognitivas, motoras e ritmo circadiano nesta síndrome.

A figura 3 representa os dados dos autores em relação aos estudos funcionais.



1.10 OUTROS ESTUDOS DE NEUROIMAGEM

Savic et al. (1998) através de um programa de avaliação de RM que permite comparação entre tamanho, proporção intrínseca e formato, demonstraram que dez pacientes com CTCG primárias (em comparação com vinte indivíduos controles) apresentavam um achatamento do cérebro na direção

crânio-caudal. A porção anterior do cérebro apresentou-se relativamente alongada, quando comparada com a posterior. Tais achados não foram observados em pacientes com crises parciais ou secundariamente generalizados.

Tal et al. (2008) analisaram a espessura cortical de dezenove pacientes com EMJ, através de um programa específico baseado em um modelo de imagem de superfície no qual a imagem é normalizada utilizando um registro em duas dimensões (grupo controle e experimental). Os resultados encontrados neste estudo foram; reduções na espessura das regiões corticais frontais (giros superior, medial), temporais (inferior, médio e inferior), além da redução dos giros pré-central e giro orbital medial direito. Tais autores sugeriram um atrofia cortical sem correlação com o tempo da doença, ou outros fatores como tipo de crises, controle da doença, ou a terapêutica utilizada.

Na avaliação de corpo caloso em dezessete pacientes com EMJ, Tae al. (2001) realizaram o estudo através de RM volumétrica na metade sagital e posterior do corpo caloso. Os achados sugeriram um aumento principalmente da parte posterior do corpo caloso conforme o tempo da doença.

Utilizando a técnica de difusão por RM (tratografia), Deepe et al.(2009) detectaram em pacientes com EMJ redução da substância branca associada com as regiões anteriores e córtex pré- frontal.

1.11 ESPECTROSCOPIA POR PRÓTONS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (ERM)

A ERM é um método não-invasivo que utiliza o mesmo aparelho da ressonância e que permite uma quantificação de vários compostos químicos biológicos *in vivo*. (Zimmerman e Wang, 1999; Prichard,1996)

A partir da década de noventa, um grande número de estudos foram publicados a respeito da aplicação desta técnica em doenças neurológicas, como

por exemplo: tumores, doenças desmielinizantes, doenças cerebrovasculares e epilepsia (Gadian, 1995; Prichard, 1996).

Através da supressão da água utilizando um tempo de echo longo (TE=136-272ms), o espectro de um cérebro humano in vivo nos mostra quatro ressonâncias de compostos diferentes: um pico na frequência de 3,2 ppm decorrente das tetrametilaminas (principalmente de fosfolípidos contendo colina); um segundo pico na frequência de 3,0 ppm decorrente da creatina (CR) e fosfocreatina; um outro pico de 2,0 ppm, decorrente dos grupos *N*-acetil (principalmente o *N* acetil aspartato-NAA); e um pico em 1,3 ppm, que pode ser lactato ou em certas condições patológicas, um grupo metil-lipídeos.

Múltiplas evidências decorrentes da literatura sustentam o fato que o NAA pode ser considerado como um marcador neuronal. No cérebro humano, o NAA é reduzido em algumas doenças nas quais há perda neuronal (Prichard, 1996). Além disso, há relatos que demonstram que a disfunção neuronal pode ocasionar em redução do NAA de forma reversível (Davie et al., 1994).

Em relação às epilepsias, há evidências que espectroscopia por prótons pode demonstrar um dano neuronal focal em pacientes com epilepsia parcial (Gadian, 1995; Garcia et al., 1995; Cendes et al., 1994).

Outros estudos demonstraram redução focal do sinal do NAA em pacientes com epilepsia de lobo temporal não-lesional e epilepsias parciais extra-temporais. Dados preliminares também indicam que a espectroscopia pode ser utilizada para a avaliação de outras tipos epilepsias parciais incluindo as decorrentes de malformações do desenvolvimento cortical (Li et al. 1998; Garcia,1995).

Em relação às crises generalizadas, particularmente as crises de ausência, Cendes et al. (1997) demonstraram que não há alteração da relação NAA/Creatina no lobo temporal em pacientes com EGI.

Nos estudos mais recentes correlacionando espectroscopia por prótons, Savic et al. (2000) demonstraram uma redução dos valores absolutos de NAA em região frontal dos pacientes com EMJ quando comparados aos controles. Entretanto, não houve alterações entre as outras regiões pesquisadas como tálamos, cerebelo e regiões occipitais.

Utilizando outro tipo de técnica para a detecção de outros compostos, Simister et al. al. (2003) observaram um aumento de concentração de glutamato/glutamina (aminoácido excitatório) e redução de NAA em lobos frontais em pacientes com EGI. Estudando quinze pacientes com EGI sendo treze com fotoparoxismo ao EEG, entre eles três com EMJ, Simister et al. ao compararem um grupo controle e outro grupo com epilepsia de lobo occipital, relataram um aumento de glutamato e GABA em regiões occipitais em EGI.

Ao realizarmos um estudo preliminar (Mory et al ., 2003) em dez pacientes com EMJ nas regiões talâmicas, detectamos uma redução da relação NAA/CR em nove pacientes sugerindo uma disfunção talâmica. Em relação aos dados de tempo de crise, controle parcial e história familiar não encontramos diferenças significativas.

A recente análise das regiões talâmicas realizada por Häki et al. (2007), utilizando um grupo controle e um grupo de pacientes com EMJ, confirmou os achados prévios descritos por nosso grupo.

O estudo realizado por Bernasconi et al. (2003) também evidenciou a disfunção talâmica em relação às demais áreas cerebrais em pacientes com EGI, sendo alguns com EMJ.

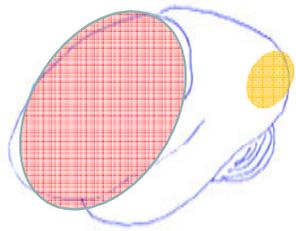
Em outro estudo, Ciumas et al. (2006) observaram diferenças metabólicas entre as síndromes da EMJ e epilepsia com crises tônico-clônico generalizadas ao despertar, com redução dos níveis de *N*-acetil aspartato em regiões frontais.

Já Helms et al. (2006) detectaram aumento dos níveis de glutamato e glutamina em pacientes com EGI, sendo vinte e três com EMJ em regiões de tálamo, sugerindo um mecanismo de hiperexcitabilidade neuronal nesta região. Ainda foi feita uma complementação do estudo com MBV, sendo que os autores descreveram uma diminuição de CMC em regiões talâmicas.

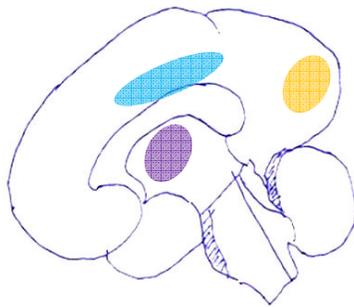
Petroff et al. (2001) estudaram os níveis de homocarnosina correlacionando com o controle de crises. Este estudo analisou através da ERM um grupo de quatorze pacientes com EMJ, com a área de interesse em região occipital, comparando com um grupo de pacientes com crises parciais complexas. Não foi encontrado um baixo nível de GABA nos pacientes com EMJ, porém verificou-se que altos níveis de homocarnosina poderia estar associado com um melhor controle de crises.

Kim et al. (2009) ao investigar sessenta pacientes com EMJ através de uma análise por multivoxel em regiões de córtex préfrontal bilateral, motor primário bilateral ,parietais,occipitais, ínsula, tálamos e giro posterior do cíngulo. Os resultados obtidos evidenciaram uma disfunção neuronal com redução da relação do NAA/Cr em córtices préfrontal e motor primário bilateralmente e tálamos. Tais achados de redução de NAA/Cr estava relacionados com a idade avançada e duração da epilepsia.

Além disso, Kim et al.(2009) destacaram a relação de Glutamato/Creatina que também estava alterada, este um indicador de hiperexcitabilidade neuronal. Nas regiões corticais préfrontais, motoras primárias e giro posterior do cíngulo esta relação encontrava-se diminuída, enquanto nas regiões insulares e estriado houve um aumento da relação.



- *Savic et al 2000*: 15 EMJ: **DIM de NAA** em regiões frontais
- Simister et al 2003*: 21 EGI : regiões frontais
- - **AUM de GLUTAMATO/GLUTAMINA**
- **DIM de NAA**
- Simister et al 2003*: 15 EGI/3EMJ: regiões occipitais
- - **AUM de GLUTAMATO e GABA**



- *Mory et al 2003*: 9 EMJ em regiões talâmicas
- **DIM da relação NAA/CR**
- Bernasconi et al 2003*: 20 EGI em regiões talâmicas
- - **DIM da relação NAA/CR**
- Haki et al 2007*: 15 EMJ em regiões talâmicas
- - **DIM da relação NAA/CR**
- Helms et al 2006*: 43 EGI /23 EMJ em regiões talâmicas
- - **AUM de GLUTAMATO/GLUTAMINA**

- Kim et al 2009*: 60 EMJ em regiões talâmicas, frontais e giro do cíngulo:
- ■ ■ - **DIM de NAA/CR**
- **AUM de GLUTAMATO/CR**

*AUM=aumento DIM= diminuição

Figura 4. Resumo esquemático dos trabalhos de espectroscopia

1.12 TEORIAS FISIOPATOLÓGICAS DAS CRISES GENERALIZADAS

Em relação à fisiopatologia das crises generalizadas, existem múltiplas teorias à respeito dos mecanismos geradores da atividade epileptiforme. Podemos começar pela “teoria centrencefálica” descrita por Peinfield e Jasper (1954) na

qual as crises de “perda de consciência” ou ausência poderiam ser explicadas por uma disfunção no tronco encefálico e diencéfalo, que tem sido descrita desde 1954. Esta teoria foi baseada na anormalidade eletroencefalográfica, sugerindo que uma atividade anormal, proveniente de estruturas cerebrais profundas (o tronco), exerceria em ambos os hemisférios cerebrais, levando então às crises.

Porém, através dos trabalhos de Gibbs e Gibbs (1952) e Bennett (1953), a atividade cortical foi sugerida na gênese das descargas generalizadas.

Já os estudos experimentais realizados em gatos (Jasper e Drooglever-Fortyn, 1974), demonstraram que a estimulação núcleos talâmicos situados na linha média desencadeavam descargas epileptiformes generalizadas.

Utilizando um outro tipo de modelo experimental com felinos, Gloor (Gloor, 1968; Gloor et al., 1977, Gloor, 1983) postulou a teoria córtico- reticular. Este modelo sugeria que a atividade epileptiforme generalizada seria uma atividade anormal neuronal cortical em resposta ao estímulo aferente do tálamo responsável pelo mecanismo gerador de sono e vigília.

Tantos os modelos experimentais realizados em animais (Avoli et al. 1983; Tenney et al., 2003; Tenney et al., 2004; Danober et al., 1998) quanto os dados clínicos em pacientes com crises generalizadas (Velasco et al., 1989) e dados de imagem (Aghakani et al., 2004; Aghakani et al., 2006, Gotman et al., 2005) indicam o envolvimento do circuito tálamo-cortical na geração da atividade epileptiforme generalizada.

Através de recentes estudos em modelos experimentais (Avoli et al., 1983; Gloor, 1968; Timofeev e Steriade , 2004), há evidências que sugerem que as estruturas corticais originariam um *drive* excitatório e que o tálamo organizaria, amplificaria e sincronizaria a atividade epileptiforme.

Nas crises generalizadas, os núcleos envolvidos são o núcleo reticular do tálamo (NRT) e o núcleo centro-mediano (NCeM), sendo que este último controla o limiar para as crises generalizadas e a sua expressão. Estas funções são mediadas pelo controle gabaérgico com diferentes subtipos de receptor. Neste núcleo, ao realizar a estimulação com os agonistas GABA_A e GABA_B, há a facilitação das crises mioclônicas e clônicas. Nas crises tônicas, no entanto, os efeitos são diferentes. (Miller e Ferrendelli, 1990; Steriade, 2001; Fuentealba e Steriade, 2005)

Estes resultados são o que melhor explicam o conceito de que o núcleo centro-mediano não é o local de origem ou difusão das crises, mas sim o regulador das outras estruturas envolvidas nas crises (Fuentealba e Steriade, 2005).

Blumenfeld (2005) revisou os mecanismos geradores de complexos espículas-onda lentas generalizadas através de literatura com modelos experimentais. Com isso, sugere que a integridade do sistema tálamo-cortical é necessária para a geração da atividade generalizada típica; entretanto, as formas de atividade epileptiforme generalizada atípica podem ocorrer no tálamo isolado ou córtex.

Chang e Lowenstein (2003), em estudo crises de ausências, sugeriram que os mecanismos para as descargas generalizadas envolvem três populações neuronais: os neurônios reticulares, os núcleos da relé talâmica e os neurônios piramidais. Com relação ao ciclo sono-vigília, no funcionamento do sono não-REM e REM, os núcleos da relé talâmica ativam os neurônios piramidais de forma tônica no sono REM e vigília; e de forma fásica no sono não-REM.

Os neurônios reticulares são responsáveis pela ativação tônica ou fásica dos neurônios corticais. Além disso, existe um circuito através da projeção dos neurônios corticais e dos neurônios de relé para os neurônios reticulares de

impulsos ascendentes noradrenérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos, que modulam este circuito, alterando a probabilidade da ativação do córtex de forma fásica.

No sono não-REM normal, o córtex é ativado de forma fásica criando os elementos neurofisiológicos observados regularmente.

Durante a vigília, os neurônios de relé ativam o córtex de forma tônica permitindo a transferência de impulsos sensoriais de forma arritmica (Steriade et al., 1993; Steriade, 2000)

Desta forma, uma falha neste último com a ativação cortical de forma fásica e não tônica durante a vigília provoca as descargas rítmicas observadas no EEG durante a crise de ausência (Steriade e Contreras, 1998).

Em relação às mioclonias, de forma geral, com exceção das mioclonias espinhais, as mesmas são resultantes de descargas sincronizadas, sendo transmitidas até os neurônios motores pelas vias descendentes. As mioclonias da EMJ podem ser resultantes de descargas sincronizadas e, embora com diferentes mecanismos de ação e fisiopatologia, podem ser consideradas semelhantes às mioclonias corticais provenientes de outras formas progressivas (Panzica et al., 2001)

1.13 O TÁLAMO

Galeno (130-200 d.C.) denominou “*Thalamos*” palavra de origem grega, as câmaras da base do cérebro (Perea-Bartolomé e Ladera-Fernandez, 2004).

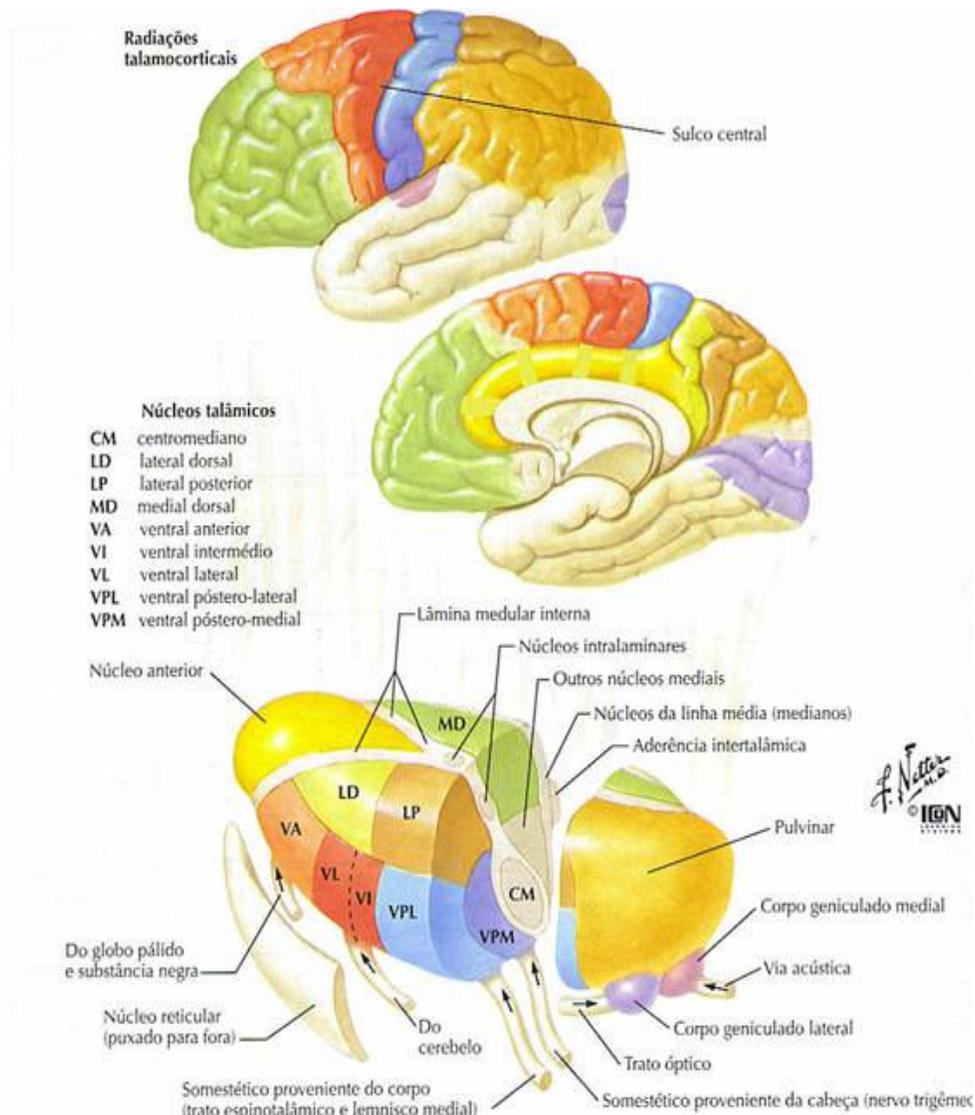
O tálamo ocupa aproximadamente 80% da região diencefálica.

Cada tálamo mede cerca de três cm de largura por um e meio cm de altura e é dividido por fibras mielínicas denominadas de lâminas medulares

internas e externas. A lâmina medular interna, que passa ao largo da extensão rostrocaudal do mesmo, distribui-se especialmente no pólo anterior em forma de Y, dividindo desta forma o tálamo em grandes blocos anatômico-funcionais (Perea-Bartolomé e Ladera-Fernandez, 2004). A lâmina medular externa forma o limite lateral do tálamo, sendo medial à cápsula interna (Duss, 1997; Brodal, 1992; Perea-Bartolomé e Ladera-Fernandez, 2004).

Nos tálamos, existem dois tipos de neurônios, que são divididos de acordo com o ponto de vista funcional: *neurônios principais de projeção* (transmitem informação para o exterior do tálamo) e que representam cerca de 75% da população neuronal; e os *interneurônios*, que podem receber informações das fontes dos neurônios principais, porém somente entram em contato com as células talâmicas constituindo 25%, como mostra a figura 5 (Anatomia dos tálamos e seus núcleos).

Os neurônios principais enviam os seus axônios ao córtex cerebral e liberam um neurotransmissor excitatório (geralmente glutamato) para ativação neuronal. Os neurotransmissores excitatórios, glutamato e aspartato, também estão presentes nas aferências corticotálâmicas, cerebelares e nos neurônios de projeção tálamo cortical. Uma exceção refere-se às aferências subcorticais dos núcleos da base, que são gabaérgicas, ou seja, o ácido gama-aminobutírico-GABA, e inibitórias, desempenhando um papel importante na função motora. As aferências procedentes das regiões subcorticais e do córtex cerebral que se dirigem aos núcleos talâmicos despolarizam (excitação) os neurônios de projeção e os interneurônios locais. Estes, por sua vez, inibem os neurônios de projeção através da transmissão gabaérgica (Brodal, 1992; Perea-Bartolomé e Ladera-Fernandez, 2004)



* Direito autoral de exibição e reprodução na tese concedida por ELSEVIER LTDA (ver anexo 1)

Figura 5. Anatomia dos tálamos e seus núcleos*

Resumindo, as aferências tálamo-corticais modulam os neurônios de projeção através de vias excitatórias diretas e inibitória indireta através dos interneurônios. Além disso, os neurônios de projeção conectam-se através de ramos colaterais com os núcleos reticulares do tálamo, contendo como neurotransmissor GABA e atuando de forma inibitória com os interneurônios.

Desta forma, o tálamo não somente um relé para informação entre as aferências e o córtex, mas também está encarregado do processamento das

informações e conseqüentemente, influenciando as funções corticais (Duss, 1997; Brodal, 1992; Perea-Bartolomé e Ladera-Fernandez, 2004).

Além destas funções, o tálamo, junto com o tronco encefálico, também é responsável pelos mecanismos do sono e vigília (Duss, 1997; Brodal, 1992; Perea-Bartolomé e Ladera-Fernandez, 2004).

O tálamo possui uma organização complexa em relação aos núcleos talâmicos. Foram identificados mais de cinquenta núcleos, sendo que muitos ainda apresentam subdivisões. As conexões cortico-talâmicas e tálamo-corticais constituem a base para diferentes e complexas propriedades neurofisiológicas (Duss, 1997; Brodal, 1992; Perea-Bartolomé e Ladera-Fernandez, 2004).

As descrições das aferências tálamo-corticais como fibras tálamo-corticais específicas e inespecíficas foram descritas por Fue Lorente de Nó (apud Perea-Bartolomé e Ladera-Fernandez, 2004). As primeiras são originárias de núcleos específicos do tálamo, transmitindo informações da sensibilidade geral e especial (menos olfatória) à camada IV. Já as aferências inespecíficas distribuem-se nas camadas I, II e VI. Estas últimas estão relacionados com os mecanismos de sono e vigília e tem sua origem nos núcleos situados na linha média e intralaminares.

Nos estudos recentes em neuroimagem e epilepsias parciais principalmente na epilepsia de lobo temporal, foram descritas alterações extra-hipocampais e subcorticais como no caso do tálamo em questão (Keller et al., 2002; Keller et al., 2003; Bonilha et al., 2004; Bonilha, et al., 2005; Labate et al., 2007).

Bonilha et al. (2005) descreveram através das técnicas de MBV e ROI MBV em grupo de pacientes com epilepsia de lobo temporal refratária uma redução da CMC em regiões talâmicas mais acentuada ipsilateral a atrofia hipocampal principalmente em porções anteriores do que posteriores. Este estudo

sugere que as conexões do grupo anterior do tálamo ao hipocampo e giro cíngulo são uma importante rede neuronal para explicar o padrão lesional na epilepsia temporal.

Labate et al. (2007) ao estudar um grupo de noventa e cinco pacientes com epilepsia de lobo temporal benigna, também através MBV e ROI MBV, relataram redução de CMC em região talâmica.

Nos estudos utilizando à espectroscopia, Hetherington et al. (2007) descreveram os achados de redução da relação NAA/Cr em ambos o tálamos principalmente em porções anteriores do tálamo ipsilateral ao hipocampo com a atrofia. Desta forma, os autores sugerem que as crises recorrentes originárias do hipocampo resultam também em disfunção talâmica.

Blume (2008) comenta este artigo citado (Hetherington et al., 2007) e revisa as conexões do lobo temporal e tálamo nos primatas sendo dois sistemas envolvidos conectando o hipocampo ao tálamo: núcleos médio-dorsais talâmicos recebem aferências através do giro do cíngulo e comissura anterior e o grupo anterior recebe aferências via fornix, corpos mamilares e trato mamilotalâmico. As projeções do córtex entorrinal estende-se até o pulvinar e núcleo látero-dorsal talâmico.

Além disso, Blume (2008) destaca o acometimento bilateral talâmico que poderia contribuir com a alteração de memória em alguns pacientes com epilepsia temporal medial.

Nas EGI e principalmente na EMJ; a rede neuronal envolvida sugere alta complexidade devido aos dados de neuroimagem que sugerem o acometimento ora frontal, difuso e/ou frontal e talâmico. Porém, ainda assim neste contexto, o tálamo é a estrutura fundamental tanto para as epilepsias parciais quanto para as EGI.

Diante do exposto, a nossa hipótese é que na EMJ existe a atuação de uma rede neuronal envolvendo o tálamo.

2. OBJETIVOS



- Detectar alterações morfuncionais talâmica em pacientes com EMJ.
- Detectar presença de alteração estruturais encefálicas que possam sugerir um envolvimento de uma rede neural relacionada a EMJ.

3. MATERIAL E METODOLOGIA



3.1 MATERIAL

Foi selecionado um grupo de pacientes (trinta e um) com critérios clínicos e eletrográficos para EMJ de acordo com a Liga Internacional de Epilepsia em 1989 e a partir da revisão de prontuários, entrevista detalhada com questionário detalhado (vide anexo dois) e que frequentam o ambulatório de epilepsia do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

a) Critério de inclusão.

Os critérios para seleção inicial dos pacientes foram:

- Ter idade superior a 14 anos;
- crises classificadas como mioclonias, com ou sem ausências e CTCGs com diagnóstico sindrômico de EMJ
- pelo menos um EEG interictal com atividade de complexos espícula-onda lenta generalizadas; e/ou normal
- exame neurológico normal
- Ausência de privação de sono
- Ressonância magnética normal à análise visual

b) Critério de exclusão:

Os critérios de exclusão de pacientes são:

- não-consentimento para o estudo
- presença de outras doenças neurológicas e/ou psiquiátricas
- gravidez

Como grupo controle, selecionamos um grupo de voluntários hígidos (total de dezoito sendo onze do sexo feminino e com faixa etária média 36 e DP=

16 anos) entre membros do laboratório de neuroimagem, residentes, acadêmicos funcionários..

3.1.1 Aspectos éticos

O presente projeto foi submetido pelo e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas (processo N^o 021/05- ver anexo 4) Os pacientes foram informados dos objetivos e do risco mínimo em realizar o estudo de imagem, através do termo de consentimento livre e esclarecido (ver anexo 3). O projeto em si faz parte de um estudo temático utilizando ressonância magnética (RM) e epilepsias já aprovado pelo comitê de ética.

3.2 MÉTODOS

3.2.1 RM e Espectroscopia por RM (ERM)

Todos os pacientes foram submetidos ao protocolo de ressonância magnética (RM) e protocolo de espectroscopia que estão descritos a seguir:

As imagens de RM foram bem como o pós-processamento do traçado da espectroscopia por um aparelho de RM de 2T (Elscint Prestige®, Haifa, Israel).

Os parâmetros de imagem foram:

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

A espectroscopia foi realizada no período interictal (maior que 24 horas da última crise). Foi colocado um voxel com o tamanho de 2 cm³ utilizando as sequências PRESS (TR=1500 ms, TE=135ms, NEX=200) sobre a região do tálamo direito na porção medial e posterior do tálamo (ver figura 6). Antes da aquisição da imagem, foi realizada supressão da água e homogeneização da área para obtenção de um melhor traçado.

O traçado do espectro foi pós-processado utilizando um software provido pelo fabricante do aparelho (Elsint 2T Prestige, Haifa, Israel). Após a correção da linha de base, foram determinados os picos de *N*-acetil aspartato, colina e creatina dos grupos estudados.

Dois outros pesquisadores (LLM e FC) avaliaram o traçado obtido. Os traçados não foram analisados considerados nos casos de linha de base irregular e ausência de formatação dos picos usuais de colina, creatina e NAA.

Para a análise estatística, a relação NAA/Cr foi utilizada a comparação entre os grupos através do test t de Student com nível selecionado $p < 0,05$.

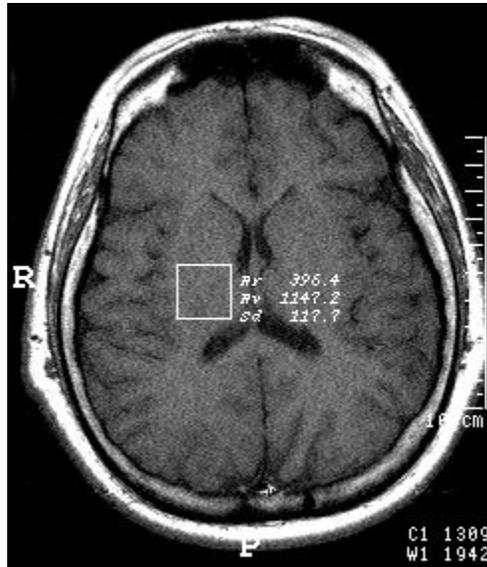


Figura 6. ROI em região de tálamo direito.

3.2.2 Morfometria baseada em voxel

Para realizar a MBV as imagens foram previamente processadas de acordo com o protocolo do laboratório de neuroimagem da UNICAMP. Este protocolo foi baseado na metodologia descrita por Good et al (2001).

As imagens adquiridas encontram-se no formato DICOM. Utilizamos o programa MRlcro (Rorden e Brett, 2000) para transformar as imagens no formato ANALYZE. Em seguida utilizamos este mesmo programa para localização da comissura anterior.

Utilizando o programa SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, England (www.fil.ion.ucl.ac.uk); as imagens são normalizadas, segmentadas e suavizadas (Ashburner e Friston, 2005).

De acordo com o protocolo descrito por Good et al. (2001), realizamos também a modulação das imagens (Good et al., 2001; Meisenzahl et al., 2008)

- **Normalização:** as imagens são passadas para o espaço padrão para reduzir a variabilidade interindividual do tamanho da cabeça. A normalização é baseada em um ponto em comum (comissura anterior) e utiliza transformações lineares e não lineares.

Este passo é realizado de acordo com uma imagem padrão.

- **Segmentação:** o programa SPM5 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, England; www.fil.ion.ucl.ac.uk) dispõe de rotinas que automaticamente segmentam a substância cinzenta das imagens. A segmentação estima a probabilidade de cada voxel ser substância cinzenta.

- **Modulação:** esta etapa preserva a quantidade de tecido que eventualmente tenha sido deformado pela normalização.

- **Suavização:** realizada com um filtro isotrópico Gaussiano de 10 mm. Este passo reduz a variação dos sulcos e giros fazendo com que as imagens apresentem uma distribuição mais normal permitindo a comparação posterior entre as mesmas.

Para melhor correção de bias e falta de homogeneidade e com uma melhor classificação do tecido, foi utilizado o MBV através do programa VBM5 extension (<http://dbm.neuro.uni-jena.de>). Através da aplicação do modelo *Hidden Markov Field model* nas imagens segmentadas, os voxel não corrigidos foram removidos para melhor resultado na classificação da imagem.

A análise estatística foi realizada através de um modelo linear. A análise de covariância foi realizada em relação à idade, sexo e volume total intracraniano. A análise foi realizada entre os controles e grupo de pacientes buscando um aumento ou diminuição de CMC. Duas comparações foram realizadas: a primeira com a avaliação do cérebro como um todo e a segunda

comparando-se com a região de interesse (ROI) na região do tálamo. O nível de significância escolhido foi $p < 0.05$.

3.2.3 Volumetria

Para a análise volumétrica automática do tálamo e para estimativa do valor total intracraniano, foi utilizado um software baseado em um atlas que por sua vez é baseado em uma normalização e segmentação para a aquisição das imagens (*The Individual Brain Atlas using Statistical Parametric Mapping* (IBASPM) (Aléman-Gómez et al., 2006) Os volumes talâmicos foram obtidos através da normalização de acordo com o volume total intracraniano. Os volumes dos pacientes foram comparados com os volumes dos controles através da análise de variância com $p < 0.05$.

3.2.4 Análise da forma

A volumetria não é um método capaz para prover o ponto exato da anormalidade estrutural. Desta forma, o volume e a morfologia entre as estruturas podem ser diferentes. A análise da forma é um método que pode auxiliar a determinar estas diferenças e melhorar a visualização das anormalidades estruturais. Para esta investigação segmentamos os tálamos de acordo com IBASPM (Aléman-Gómez et al., 2006). Para análise da forma utilizamos um software que realiza a descrição da forma dos limites paramétricos. (spherical harmonics, SPHARM) (Zhao et al., 2008)

As imagens segmentadas foram processadas para correção em pequenos espaços e a operação de suavização da imagem é mínima. As imagens como SPHARM foram computadas e analisadas. A análise de grupo foi realizada através do teste t quadrado de Hotelling, uma versão multivariada do teste t de

Student. Mapas estatísticos e de distância entre as médias das foram providos para a visualização dos resultados (Zhao et al., 2008).

4. RESULTADOS



Devido à técnica sensível, do total de 31 pacientes incluídos no estudo, a espectroscopia mostrou-se insatisfatória em cinco pacientes e em cinco pacientes não foi possível realizar a técnica da MBV.

Vinte e um pacientes (treze mulheres) com média de idade 30 e DP=9 anos foram analisados. Antecedente de história familiar de epilepsia (HF) foi presente em dezessete pacientes. Doze pacientes estavam sem crises pelo menos há mais de um ano. Sete pacientes ainda apresentavam crises mioclônicas, uma crises de ausências (paciente 5) e outra CTCG (paciente 4) em menos de um ano. A idade de início de crise foi de 13 ± 8 anos. Dezesesseis pacientes estavam em uso de valproato de sódio, 3 de carbamazepina e 2 de fenobarbital (Ver Tabela 1). Os tipos descritos de crise foram: dez pacientes com ausências, mioclonias e CTCGs e onze com crises mioclônicas e CTCGs.

Foram realizados setenta e nove EEGs, sendo que em quarenta e cinco apresentavam descargas epileptiformes generalizadas, dez com alterações focais e vinte e quatro, normais.

Apenas duas pacientes apresentaram previamente crises desencadeadas por fotossensibilidade (pacientes onze e dezenove)(tabela 2).

Os pacientes consideravam-se satisfeitos com o tratamento. Apenas a paciente dezenove por queixas de queda de cabelo e ganho de peso, foi realizada uma tentativa de modificação para lamotrigina de forma lenta e gradual, porém a mesma evoluiu com um quadro de farmacodermia nas duas primeiras semanas. Atualmente, a paciente está em uso de valproato de sódio e sem crises.

Os achados estruturais foram normais tanto no grupo controle quanto no grupo de pacientes.

No estudo de espectroscopia, comparando-se a relação entre NAA/Cr entre o grupo controle e o grupo de pacientes com EMJ, os pacientes com

apresentavam diminuição da relação NAA/Cr ($1,44 \pm 0.1$) comparando-se relação aos controles ($1,87 \pm 0,1$) $p < 0.001$; figure 8 B) (Ver traçado representado na figura 9.) Realizando a análise estatística entre pacientes com EMJ em relação ao controle de crises, tempo de duração da epilepsia e antecedente familiar não houve diferença estatística considerável.

Quando o cérebro como um todo foi comparado utilizando MBV evidenciou atrofia localizada em giro temporal superior (coordinates $x=-61, y=-24, z=6$ and $x=60, y=-3, z=-7$; cluster size 18032 and 5637; valor de $p < 0.0001$ correção de 0.001 FDR.

Na análise do MBV através do ROI, a análise demonstrou áreas de atrofia talâmica posicionada na região anterior do tálamo (coordinates $x=-5, y=-10, z=-1$ and $x=6, y=-9, z=-3$; cluster size 153 and 20; valor de $p < 0.017$ e correção .034 FDR .

A figura 7 demonstra os resultados sendo que não houve aumento de CMC.

Os achados volumétricos evidenciaram a diferença entre a avaliação do volume talâmico à direita e esquerdo em relação aos controles ($p = 0.03$).

Entretanto, não foi possível detectar em uma análise post-hoc diferenças entre os subgrupos. As médias dos volumes talâmicos normalizados foram de $43489 \pm 3805\text{cm}^3$ (esquerda) e $40539 \pm 3756\text{cm}^3$ (direita). As médias dos volumes talâmicos normalizados dos controles foram de $42704 \pm 2986\text{cm}^3$ (esquerda) e $40979 \pm 4159\text{cm}^3$ (direita) (ver figura 7).

A análise da forma do tálamo demonstrou diferenças comparando-se cada tálamo entre os pacientes com EMJ e o grupo controle. Estas áreas foram localizadas na porção anterior e inferior do tálamo esquerdo. Os mapas confirmam

que estas áreas são maiores se comparado com as médias dos volumes talâmicos e controles (figura 8 A).

Tabela 1. Dados clínicos, terapêuticos e eletrográficos nos pacientes com EMJ

n	idade	HF	Primeira	Ultima	Dur.	Tipo de crise	Controle	Medic.	EEG - G	EEG - F	EEG- nl
1	48	1	45	45	0	CTCG+M	sim	CBZ	1	5	0
2	33	1	7	31	24	CTCG+M	sim	VPA	0	0	0
3	31	1	6	29	23	A+CTCG+M	sim	VPA	2	1	0
4	27	0	14	22	8	CTCG+M	CTCG	VPA	1	0	1
5	21	1	12	22	10	CTCG+M	A	VPA	1	0	1
6	25	0	13	22	9	CTCG+M	M	FNB	7	0	2
7	22	0	12	39	27	CTCG+M	sim	CBZ	4	0	0
8	25	1	11	22	11	CTCG+M	M	VPA	3	0	3
9	31	1	9	23	14	CTCG+M	sim	VPA	0	0	4
10	44	1	12	40	28	CTCG+M	M	VPA	1	0	3
11	30	1	12	19	7	A+CTCG+M	M	CBZ	2	0	2
12	20	1	13	15	2	CTCG+M	sim	VPA	0	0	1
13	20	1	12	20	8	A+CTCG+M	M	VPA	1	2	3
14	42	0	7	30	23	A+CTCG+M	M	VPA	3	0	0
15	30	1	13	29	16	A+CTCG+M	M	VPA	5	0	1
16	20	1	8	18	10	A+CTCG+M	sim	VPA	5	2	0
17	24	1	4	23	19	A+CTCG+M	sim	VPA	2	0	2
18	50	1	14	40	26	A+CTCG+M	sim	FNB	0	0	0
29	33	1	12	31	19	A+CTCG+M	sim	VPA	1	0	0
20	28	1	9	28	19	A+CTCG+M	sim	VPA	5	0	1
21	33	1	22	32	10	CTCG+M	sim	VPA	1	0	0
média	30		13	28	15						
máx	50		45	45	28						
mín	20		4	15	0						
DP	9		8	8	8						

*VPA= Valproato de sódio, #CBZ=carbamazepina, FNB=fenobarbital, A=ausência, M=mioclonia;EEG-G:generalizado,EEG-F:focal

Tabela 2. Medida da relação NAA/Cr no grupo controle

n	sexo	Idade(a)	NAA/Cr
1	m	28	1,86
2	f	39	2,03
3	m	27	1,76
4	f	20	1,91
5	f	46	1,93
6	m	23	1,62
7	m	30	1,88
8	f	38	1,89
9	m	62	1,74
10	m	29	1,80
11	f	45	1,93
12	f	15	1,78
13	f	15	1,82
14	f	40	2,02
15	m	67	1,89
16	f	21	1,95
17	f	36	2,01
18	f	64	1,92
Média		35,83	1,87
DP		16,07	0,11
Média – DP			1,76

Tabela 3. Medida da relação NAA/Cr e volumes talâmicos nos pacientes com EMJ

n	NAA/Cr	TD	TE
1	1,52	42354	43698
2	1,22	47530	48961
3	1,49	40145	38128
4	1,29	35160	41950
5	1,15	31549	33057
6	1,50	37830	40.548
7	1,45	31981	37167
8	1,50	38157	34901
9	1,21	38051	39741
10	1,28	45561	47204
11	1,41	35295	36361
12	1,20	50661	54234
13	1,18	29993	33067
14	1,52	37465	42046
15	1,55	41067	43074
16	1,90	49249	50728
17	1,59	37158	39357
18	1,55	29724	34882
29	1,57	45878	48846
20	1,66	39415	43900
21	1,61	33825	44467
Média	1,44	38955	41729
Máx	2	50661	54234
Mín	1	29724	33057

TD=tálamo direito; TE=tálamo esquerdo

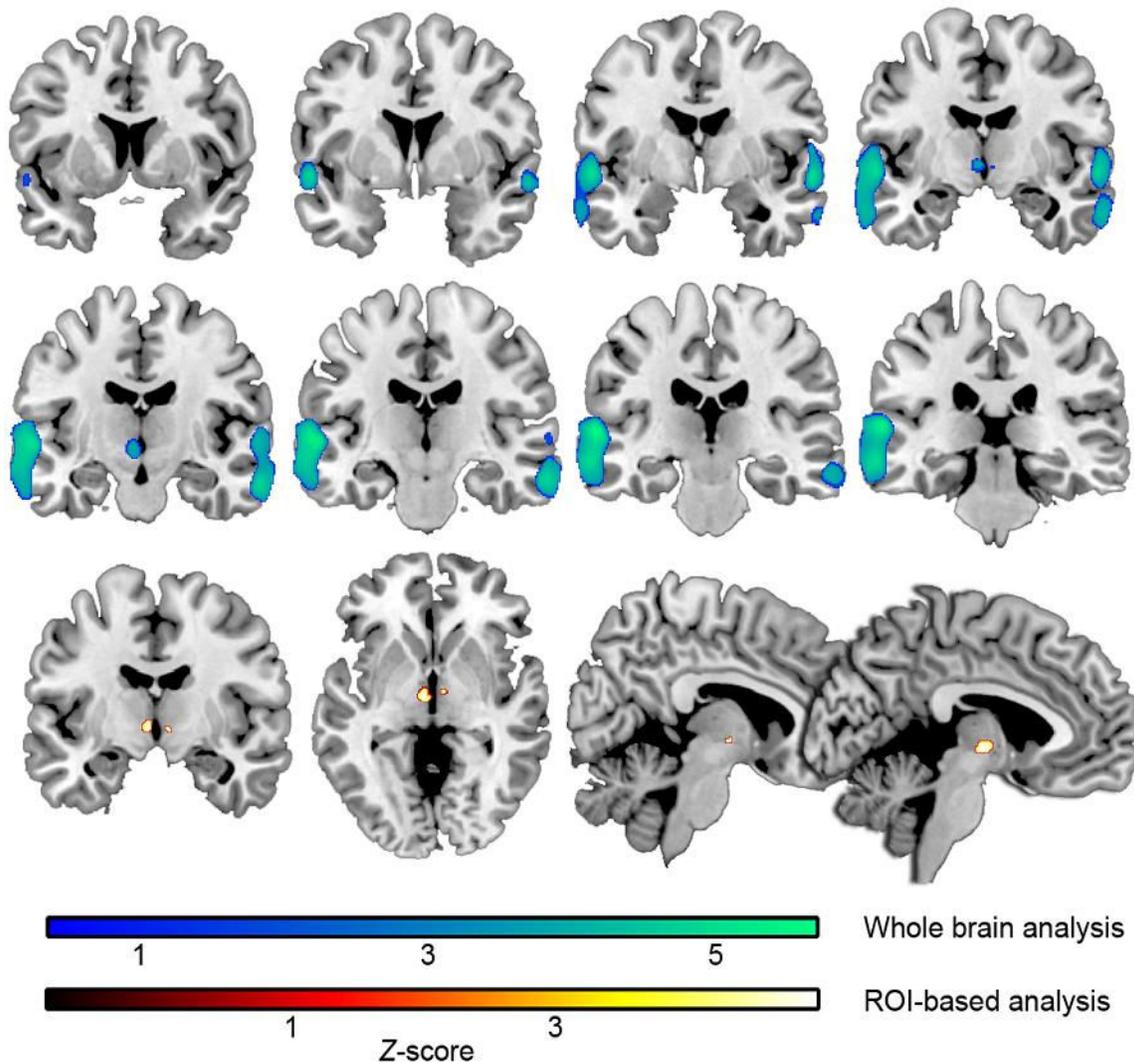
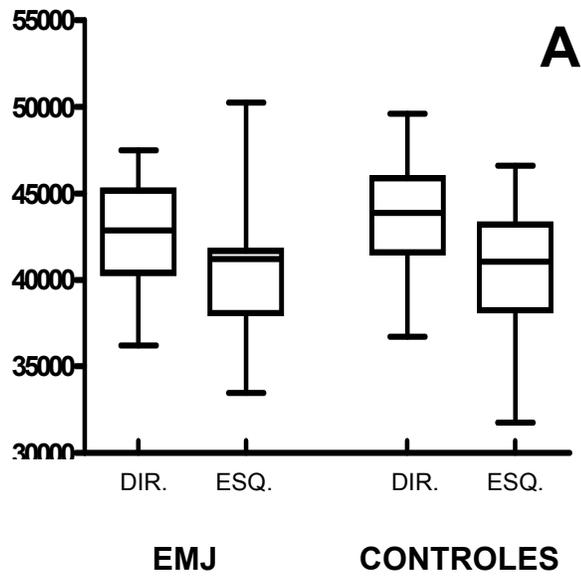


Figura 7: Resultado da análise da MBV. A figura representa um mapa estatístico paramétrico comparando-se os pacientes com EMJ e controles. As áreas de atrofia estão coloridas e a escala de cores no final da figura indica o número de desvio padrão relacionado aos controles. Cores como azul representam a análise do cérebro como um todo. As cores avermelhadas representam os resultados da análise baseada no ROI. Estes resultados estão dispostos em um modelo anatômico.

Volume talâmico (cm³)



Relação NAA/Cr

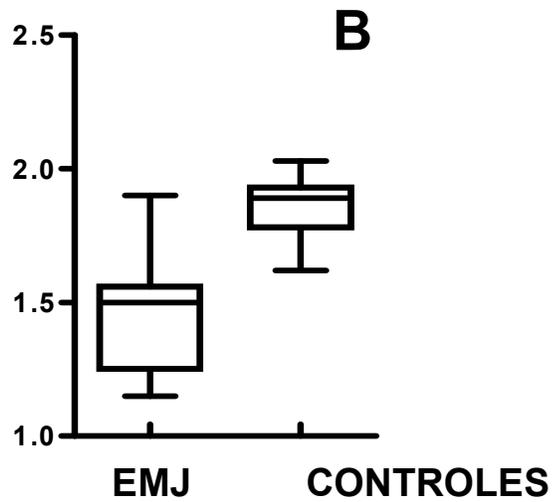
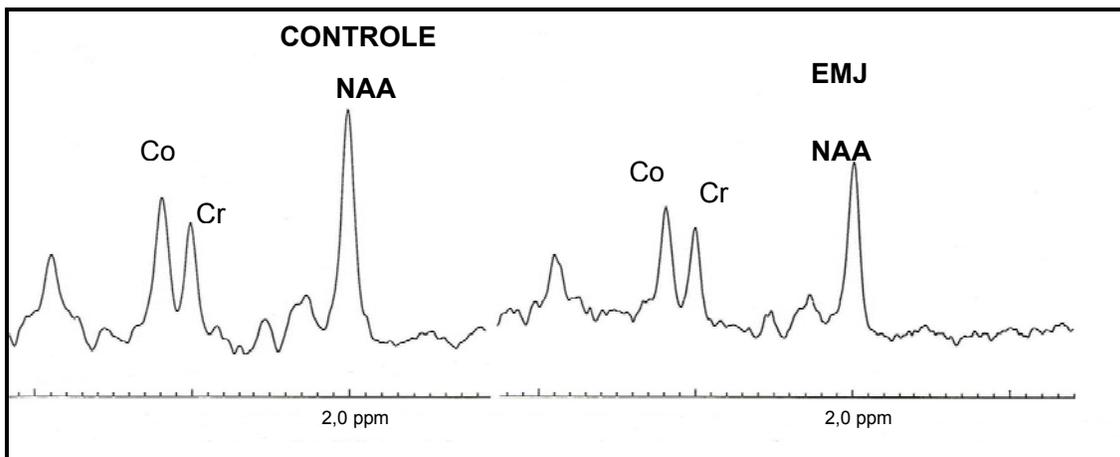


Figura 8. Análise dos volumes talâmicos expressos em cm³ (A) e relação NAA/Cr (B) em pacientes com EMJ e controles.



Co=Colina, Cr=Creatina+Fosfocreatina, NAA=N-Acetilaspato

Figura 9. Traçado de espectro entre os pacientes com EMJ e grupo controle

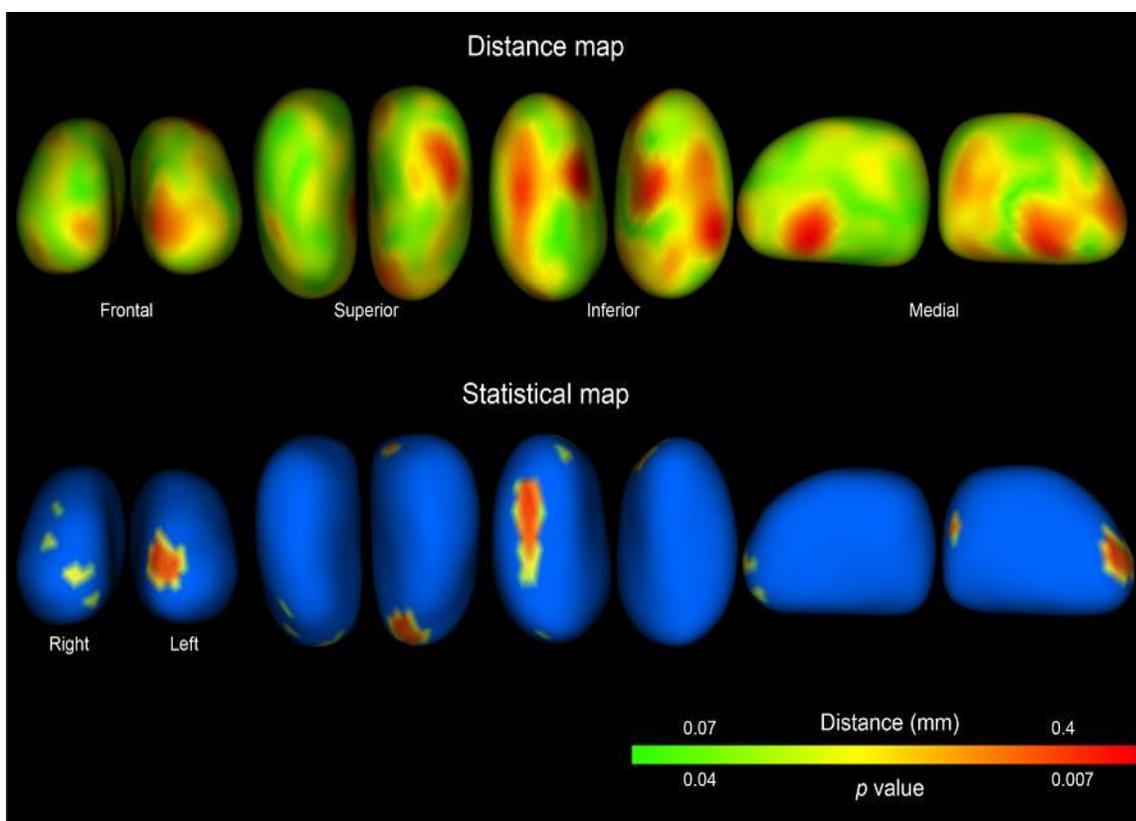


Figura 10. Resultados da análise da forma do tálamo. A figura utiliza dois mapas que utilizam um modelo esférico em pacientes EMJ relacionado aos controles. A primeira escala representa distância entre as regiões do tálamo comparando-se com o valor de p. A segunda escala é representada por uma mapa estatístico com a escala de cores relacionando-se ao valor de p à atrofia talâmica e regiões acometidas

5. DISCUSSÃO



Há aproximadamente seis décadas, têm-se discutido a fisiopatologia das epilepsias generalizadas idiopáticas bem como o mecanismo de geração da atividade epileptiforme generalizada e estruturas envolvidas (Jasper, 1949; Moruzzi e Magoun, 1949; Penfield e Jasper, 1954; Gloor, 1968; Jasper e Drooglever-Fortyn, 1974; Gloor, 1979; Gloor e Quesney, 1977; Meeren et al., 2005).

Com o conceito de EGI determinado pela Comissão de Classificação das Síndromes Epilépticas e Epilepsias da Liga Internacional de Epilepsia em 1989 (Commission-ILAE 1989); as anormalidades em estudo de imagem foram descartadas na época por ausência de técnicas que pudessem comprovar uma provável alteração.

Com os estudos anátomo-patológicos de Meencke e Janz (1984) em um pequeno grupo de pacientes com EGI, os autores encontraram em região de lobos frontais uma anormalidade sutil da camada cortical na qual denominaram de “microdisgenesia”. Entretanto, estes estudos não conseguiram ser replicados (Openskin et al., 2000).

Janz e Christian (1957) ao descrever e denominar de “*impulsiv petit mal*” uma síndrome na qual um grupo de pacientes apresentava CTCGs, mioclonias e /ou ausências, estes autores realizaram uma rica descrição de um subtipo entre as EGI: a epilepsia mioclônica juvenil. Neste grupo, os autores já descreviam anormalidades além da epilepsia *per si*, como alterações comportamentais e ritmo de sono (Janz e Christian, 1957)

Ao analisarem estes aspectos, este estudo foi o pioneiro para os trabalhos atuais em neuroimagem, distúrbios psiquiátricos e sono. A síndrome tornou-se mais abrangente e os estudos genéticos acentuaram a complexidade dos diferentes loci cromossômicos.

Pelos estudos experimentais (Avoli et al., 1983; Gloor, 1968; Gloor, 1979; Gloor e Quesney, 1977) e poucos em humanos (Velasco et al., 1989) o mecanismo de geração da atividade epileptiforme generalizada seria sugestivo de anormalidades do circuito tálamo-cortical.

Em relação aos dados clínicos, os pacientes do nosso estudo mesmo com o uso de medicação apresentavam crises, sendo o controle das crises de 42%. Tal fato pode ser considerado pelos pacientes pelas possíveis razões: pertencerem a um serviço terciário e diagnóstico inicial equivocado com uso de medicação inadequada.

As pseudofocalidades eletrográficas foram diagnosticadas em poucos EEGs seriados (Aliberti et al., 1994; Asconape et al., 1984; Lancman et al., 1994; Leutmezer et al., 2002; Betting et al., 2006). Tais anormalidades nas EGI ainda estão em discussão pela possibilidade de anormalidades sutis focais (Berkovic et al., 1987; Berkovic, 1994; Koeppe, 2005; Holmes et al., 2004)

As pseudofocalidades bem como as mioclonias assimétricas associadas podem ocasionar em erros no diagnóstico. Além disso, o tratamento com drogas como carbamazepina e fenitoína, podem piorar as crises principalmente as mioclonias e ausências.

O tálamo é uma estrutura fundamental e sua interação com o córtex é tão exuberante que as duas estruturas não são consideradas isoladamente devendo, estes dois circuitos interligados devem estar íntegros. (Blumenfeld, 2005). O tálamo é dividido em duas porções. A região posterior é responsável principalmente pelas conexões aferentes sensitivas (Sherman e Guillery, 2001). A maior parte da porção anterior é composta pelo núcleo reticular do tálamo envolvido diretamente na fisiopatologia das crises de ausência (Slaght et al., 2002; Sabers et al., 1996).

Já com o estudos volumétrico e de MBV do nosso grupo realizado por Betting et al. (2006) foram descritos o aumento do tálamo anterior. Este resultado também é amparado por outros estudos que sugerem uma maior densidade neuronal no tálamo de pacientes com EGI (Koepp et al., 1997). Por outro lado, a avaliação neuropatológica do tálamo de animais não evidenciou alterações como perda neuronal (Sabers et al., 1996).

Tais anormalidades na rede neural tálamo-cortical provavelmente são moduladas por alterações genéticas heterogêneas. Assim, diferentes características poderiam estar relacionadas a alterações estruturais resultante de genes modificadores (Durner et al., 2001)

Em nosso estudo não foram encontrados dados suficientes para afirmar que anormalidades talâmicas e atrofia estejam relacionadas com o tempo de duração da doença, tipo de crises e controle da doença

Enquanto os dados dos outros autores (Helms et al., 2006; Chan et al., 2006) em relação à atrofia talâmica estão restritos a parte posterior e Kim et al. (2007) à porção ventro-lateral.

O nosso estudo evidencia a anormalidade em região anterior. As críticas aos primeiros dois autores são as anormalidades descritas em um grupo misto de EMJ e EGI (Helms et al., 2006), enquanto no trabalho descrito por Chan et al. (2006) foi de EGI, subtipo de ausência (Chan et al., 2006).

O estudo de Kim et al. (2007) o trabalho foi realizado com pacientes com EMJ e apresentou uma correlação em relação ao tempo da duração da doença..

As alterações talâmicas tanto funcional quanto estrutural também foram descritas em epilepsias parciais. A atrofia talâmica foi descrita em pacientes com

epilepsia de lobo temporal refratária (Bonilha et al., 2004; Bonilha et al., 2005; Keller et al., 2003; Keller et al., 2002) e benigna (Labate et al., 2008).

Nos estudos de espectroscopia o tálamo apresentou uma disfunção bilateral (Hetherington et al.; 2007), sendo que poderia estar envolvido em outras alterações na epilepsia de lobo temporal como nas funções cognitivas (Mennemeier et al., 1992; Blume, 2008). Porém na revisão segundo Blume (2008), o mecanismo fisiopatológico da atrofia seria por vias diversas das crises generalizadas

Nos estudos de espectroscopia, o trabalho do nosso grupo foi o pioneiro em detectar uma disfunção talâmica bilateral em EMJ (ver anexo 4).

Nos estudos prévios, mesmo do nosso grupo em pacientes com EMJ, observam-se aumento da estruturas frontais e talâmicas através do MBV. Pode-se explicar que neste subgrupo, o mecanismo fisiopatológico seja diverso.

Foram detectadas ainda atrofia em lobos temporais na porção superior bilateral na MBV. Tae et al. (2006) também descrevem não somente atrofia hipocampal, mas também em regiões de corpo caloso, putâmen e tronco. Não podemos determinar a importância de tal achado pela fisiopatologia, porém o que podemos sugerir é que a EMJ pode ter um acometimento difuso como já descrito anteriormente (Woermann et al., 1999).

No nosso grupo de pacientes a maioria utilizava valproato de sódio em longo prazo o que poderia explicar a atrofia talâmica. (Durán-Ferreras et al., 2008; Guerrini et al., 1998). Entretanto, o dano neuronal descrito por uso de valproato é mais difuso. Além disso, Simister et al. (2007) não descreveram anormalidades através da espectroscopia em pacientes em uso de valproato de sódio.

As análises combinadas com os métodos distintos como MBV, volumetria e análise da forma detectaram a redução do volume talâmico principalmente nas porções anteriores.

A espectroscopia provavelmente reflete o achado estrutural de redução do NAA, pois este é tido como marcador de disfunção neuronal. A colocação do voxel na porção média do tálamo permitiu também detectar as diferenças metabólicas provavelmente por captar quase todos os núcleos talâmicos principais.

Embora a literatura comprove nossa hipótese, os dados de neuroimagem já revisados descrevem anormalidades difusas e em regiões posteriores do tálamo. A descrição de aumento do tálamo pelo nosso grupo previamente, destaca-se por sugerir que pacientes com crises de ausências e EMJ, poderiam apresentar um mecanismo diferente relacionado para cada subtipo na EMJ (com e sem ausências); indicando anormalidades distintas na rede neural tálamo-cortical talvez moduladas por um padrão genético complexo.

Pelos dados obtidos, o nosso estudo contribui na descrição do acometimento do tálamo na EMJ tanto estrutural quanto funcional.

6. CONCLUSÃO



Nos pacientes com epilepsia mioclônica juvenil tem alteração morfofuncional do tálamo e esta alteração morfológica sugere uma rede neural envolvendo núcleos talâmicos e regiões corticais frontais na gênese das crises.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Aghakani Y, Bagshaw AP, Benar CG, Hawco C, Andermann F, Dubeau F, et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004;127.Pt 5: 1127-44

Aghakhani Y, Kobayashi E, Bagshaw AP, Hawco C, Bernar CG, Dubeau F, et al. Cortical and thalamic fMRI responses in partial epilepsy with focal and bilateral synchronous spikes. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(1)177-91

Aléman-Gómez Y, Melie-García L, Valdés-Hernandez P. BASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures [CD]. Proceedings of the 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping; 2006 June 11-15; Florence, Italy. *Neuroimage* 2006; 27

Aliberti V, Grünevald RA, Panayiotopoulos CP, Chroni E. Focal abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy . *Epilepsia* 1994; 35: 297-301

Asconapé J, Penry JK. Some clinical and EEG: aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25(110):108-14

Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage* 2005; 26:839- 51

Avoli M, Gloor P, Kostopoulos G, Gotman J. An analysis of penicillin-induced generalized spike and wave discharges using simultaneous recordings of cortical and thalamic single neurons. *J Neurophysiol* 1983; 50(4)819-37

Bartocci A, Elia M, Cali F, Tiacci C, Cantisani AT, Perticoni AG. Juvenile myoclonic epilepsy with generalized and focal electroencephalographic abnormalities: a case report with a molecular genetic study. *Neurol Sci* 2007; 28:276–8

Bennett FE. Intracarotid and intravertebral metrazol in petit mal epilepsy. *Neurology* 1953; 3: 668-73

Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, Gloor P. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum?. [Review]. *Neurology* 1987; 37(6):993-1000

Berkovic SF. Regional manifestations of idiopathic epilepsies: an antithesis. In: Wolf P (eds). *Epileptic seizures and syndromes with some of their theoretical implication*. John Libbey & Company, 1994 p.267-9

Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003; 126:2447-54

Betting LE, Mory SB, Li LM, Lopes-Cendes I, Guerreiro MM, Guerreiro CAM, Cendes F. MRI reveals structural abnormalities in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2006; 67:848-53

Betting LE, Mory SB, Li LM, Lopes-Cendes I, Guerreiro MM, Guerreiro CAM, Cendes F.. EEG features idiopathic generalized epilepsy: clues to diagnosis. *Epilepsia* 2006; 47(3) :523-8

Betting LE, Mory SB, Li LM, Lopes-Cendes I, Guerreiro MM, Guerreiro CAM, Cendes F. MRI volumetry shows increased anterior thalamic volumes in patients with absence seizures. *Epilepsy & Behavior* 2006; 8: 575-80

Betting LE, Mory SB, Li LM, Lopes-Cendes I, Guerreiro MM, Guerreiro CAM, Cendes F. Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. *Neuroimage* 2006; 32: 498 – 502

Blume WT. Thalamus: the inner chamber reveals its secrets. *Epilepsy Currents* 2008; 8(5): 123-4

Blumenfeld H. Cellular and network mechanisms of spike –wave seizures. *Epilepsia* 2005; 46(suppl 9): 21-33

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; 25: 1016–21

Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Pereira F, Rio PA, Cendes F, Li LM. Voxel-based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. *Arch. Neurol.* 2004; 61:1379– 84

Brodal P. In: *The Central nervous System*. Oxford University Press, 1992 p. 73-4

Brodal P. In: *The Central nervous System*. Oxford University Press, 1992 p.407-10

Buzsaki G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience* 1991; 41: 351-64

Calleja S, Salas-Puig J, Lahoz CH. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure* 2001; 10: 424–7

Cendes F, Andermann F, Preu M, Arnold DL. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopic images . *Ann Neurol* 1994; 35:211-6

Cendes F, Stanley JA, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for discrimination of absence and complex partial seizures. *Ann Neurol* 1997; 41(1):74-81

Chan CH, Briellmann RS, Pell GS, Scheffer IE, Abbott DF, Jackson GD. Thalamic atrophy in childhood absence epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(2) 399-405

Ciumas C, Savic I. Structural changes in patients with primary generalized and tonic seizures. *Neurology* 2006; 67:683-8

Ciumas C, Wahlin TBR, Jucate A, Halldin C, Savic I. Reduced dopamine transporter binding in patients in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008 Sep 9; 71(11):788-94

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99

Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002; 31: 184-9

Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol* 1998 May; 55(1):27-57

Davie CA, Hawkins CP, Barker, GJ, Brenan A, Tofts PS, Miller DH, McDonald WI. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. *Brain* 1994 Feb; 117 (Pt 1):49-58

de Araújo Filho GM, Jackowski AP, Lin K, Guaranha MS, Guilhoto LM, da Silva HH, et al Personality traits related to juvenile myoclonic epilepsy: MRI reveals prefrontal abnormalities through a voxel-based morphometry study. *Epilepsy Behav* , Apr 11. [Epub ahead of print], 2009

Deepe M, Kellinghaus C, Duning T, Möddel G, Mohammadi S, Deppe K, et al. Nerve fiber impairment of anterior thalamocortical circuitry in juvenile myoclonic epilepsy . *Neurology* 2008 Dec 9; 71(24):1981-5

Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984; 34(3):285-94

Delgado-Escueta AV, Greenberg DA, Treiman L, Liu A, Sparkes RS, Barbett A, Park MS, Terasak PI. Mapping the gene for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30 Suppl 4:S8-18; discussion S24-7

Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, Perrine K, Vazquez B, Luciano, D. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1997 Oct;10(4):243-7

Duncan JS. Brain imaging in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (suppl 9): 106-11

Duncan JS. Idiopathic generalized epilepsias with typical absence. *J Neurol* 1997; 244:403-11

Durán-Ferreras E, Jiménez-Vilches PL, Galá-Barranco JM, Fernández-Bolaños Porras R. [Hyperammonaemic encephalopathy due to valproic acid} *Rev Neurol* 2008 May;1-15;46(9):537-9

Duss P. In *Diagnóstico topográfico em neurologia* 4 a ed 1997 cap. 5 p 157-195
electrographic and clinical manifestations. *Epilepsia* 1979; 20:571-88

Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, Kjeldsen MJ, Pang, KA, et al. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1329-3

Fernando-Dongas MC, Radtke RA, Vanlandingham KE, Husain AM. Characteristics of valproic acid resistant juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9(6):385-8

Foldvary N, Perry M, Lee J, Dinner D, Morris HH. The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001Dec;42(12):1569-73

Fuentealba P, Steriade M. The reticular nucleus revisited: intrinsic and network properties of a thalamic pacemaker. *Prog Neurobiol* 2005; 75 (2):125-41

- Gadian D. N-acetylaspartate and epilepsy. *Magn Reson Imaging* 1995;3:1193–5
- Garcia PA, Laxer KD. Magnetic resonance spectroscopic Neuroimaging *Clin N Am*, 1995 Nov; 5(4):675-82
- Gastaut H, Zifkin BG, Mariani E, Puig JS. The long-term course of primary generalized epilepsy persisting absences. *Neurology* 1986; 36:1021-8
- Gelisse P, Genton P, Raybaud C, Thomas P, Dravet C. Structural brain lesions do not influence the prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 188-91
- Gelisse P, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(2):240-3
- Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2000; 55(8):1106-9
- Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22(2): 75-80
- Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of Electroencephalography*. Cambridge: Addison-Wesley Publishers, Epilepsy. v.2., 1952
- Gloor P. Generalized epilepsy with spike-and wave discharge: a reinterpretation of its
- Gloor P, Quesney LF, Zumstein H. Pathophysiology of generalized penicillin epilepsy in the cat: the role of cortical and subcortical structures. II. Topical application of penicillin to the cerebral cortex and to subcortical structures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977;43(1) 79-94
- Gloor P. [Various aspects of the physiology and pathophysiology of spindles in the cat]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1983; 13(1) 13-9

Gloor P. Generalized cortico-reticular epilepsies. Some considerations on the pathophysiology of generalized bilaterally synchronous spike and wave. *Epilepsia* 1968; (9):243-63

Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001; 4:21-36

Gotman J, Grova C, Bagshaw A, Kobayashi E, Aghakhani Y, Dubeau F. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of default state of the brain. *PNAS* 2005 Oct ;18 102(42):1536-40

Gram L, Alving J, Dam M. Juvenile myoclonic epilepsy in unexpected age groups. *Epilepsy Res* 1988; 2(2):137-40

Greenberg DA, Durner M, Keddache M, Shinnar S, et al. Reproducibility and complications in gene searches: linkage on chromosome 6, heterogeneity, association, and maternal inheritance in juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 508-16

Guerrini R, Belmonte A, Canapichi R, Casalini C, Perucca E. Reversible pseudo atrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia* 1998; 39: 27-32

Häki C, Gümüstas OG, Bora I, Gümüstas AU, Parlak M. Proton magnetic resonance spectroscopy study of bilateral thalamus in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2007; 16:87-95

Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French, JA et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): Teratogenesis and perinatal outcomes. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009 Apr; 27 [Epub ahead of print]

Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester , Minesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975 Mar;16(1):1-66

Hauser WA. Epidemiology of epilepsy. *Adv Neurol.* 1978;19:313-39

Helms G, Ciumas C, Kyaga S, Savic I. Increased thalamus levels of glutamate and glutamine (Glx) in patients with idiopathic generalized epilepsy syndrome *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(4):489-94

Herpin, T. Des accès incomplets d' epilepsie. Paris Ballière, 1867

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; 69:24:2256–65

Holmes MD, Brown M , Tucker D. Are "generalized seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia* 2004;, 45(12):1568-79

Janz D, Christian W. Impulsiv petit mal. *Dtsch Z Nervenheik* 1957; 176: 346-86

Janz D, Durner M. Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: Engel JJ, Pedley TA (eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997 p. 2389-400

Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy with impulsive petit mal*. *Cleve Clin J Med* 1989;56(Suppl):S23-33

Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. *Epilepsia* 1997; 38(1):4-11

Jasper H, Drooglever-Fortyn J. Experimental studies on the functional anatomy of petit mal *Ass Res Nerv Ment Dis*1974; 26: 272-98

Jasper HH, Heshermann J. Electroencephalographic classification of seizures. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 45: 903-43

Jasper HH. Diffuse projection systems: the integrative action of the thalamic reticular system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1949; 1: 405-19

Karvalossitou-Koniari A, Alexiou D, Armentsoudis P, Dimitrakaoudi E, Delithanasis I, Hamlatziz P, et al.. Low dose sodium valproate in the juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol* 2002; 249: 396-9

Keller SS, Mackay CE, Barrick, TR, Wieshmann, UC, Howard MA, Roberts N. Voxel based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. *Neuroimage* 2002; 16:23-31

Keller SS, Wieshmann UC, Mackay CE, Denby CE, Webb J, Roberts, N. Voxel based morphometry of grey matter abnormalities in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy: effects of side of seizure onset and epilepsy duration. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry* 2003;73: 648–55

Kim JH IM, K.C., Kim JS, Lee SA, Kang JK. Correlation of interictal spike-wave with thalamic glucose metabolism in juvenile myoclonic epilepsy . *Neuroreport* 2005

Kim JH, Lee JK, Koh SB, Lee JM, Kim SL, Kang JK. Regional grey matter abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy: A voxel-based morphometry study. *Neuroimage* 2007 Oct 1;37(4):1132-7, Epub 2007 Jul 10

Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, Cunningham VJ, Duncan JS. Central benzodiazepine/GABA_A receptors in idiopathic generalized epilepsy: an 11C-flumazenil PET study. *Epilepsia* 1997; 38: 1089-97

Koepp MJ. Juvenile myoclonic epilepsy –a generalized syndrome? *Acta Neurol Scand* 2005;111: (suppl 181);57-62

Krishnamorty ES, Trimble MR, Blumer D. Klassifikation neuropsychiatrischer Störungen bei Epilepsien. Ein Vorschlag der "Subcommission on classification of

the ILAE-Commission on epilepsy and psychobiology.” *Z epileptol* 2003; jahrgang1:62-65KIM

Labate A, Cerasa A, Gambardella A, Aguglia U, Quattrone A. Hippocampal and thalamic atrophy in mild temporal lobe epilepsy: a VBM study. *Neurology* 2008;1(14):1094-1101

Lancman ME, Asconapé JJ, Kiffin JK. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35(2):302-306

Li LM, Cendes F, Bastos AC, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Neuronal metabolic dysfunction in patients with cortical developmental disorders : a proton magnetic resonance imaging study. *Neurology* 1998 Mar; 50(3):755-9

Lin K, Carrete Jr H, Lin J, Peruchi MM, de Araújo Filho GM, Guaranha MS, et al. Magnetic resonance spectroscopy reveals an epileptic network in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50(5):1191-200

Liporace JD, Sperling MR, Dichter MA. Absence seizures and carbamazepine in adults. *Epilepsia* 1994; 35(5):1026-8

Lombroso CT. Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades. *Epilepsia* 1997; 38(7):797-812

Lorent de Nó R. Cerebral cortex: architecture, intracortical connections, motor projections. In Fulton J, ed. *Physiology of the nervous system*. Oxford: Oxford University Press 1938; p. 291-325

Martinez- Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, Duron RM, Bailey JN Lopez-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006;129:1269–80

Medina, M.T.; Suzuki, T.; Alonso, M.E.; Durón, R.M.; Martínez-Juárez, I.E.; Bailey, J.N.; Bai D., et al. Mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008 May 27; 70(22 Pt 2):2137-44

Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984; 25:8-21

Meeren H, Van Luijtelaar EL, Lopes da Silva FL, Coenen AM. Evolving concepts from the pathophysiology of absence seizures. *Arch Neurol* 2005; 62:371-6

Meisenzahl EM, Koutsouleris N, Gaser C, Bottlender R, et al. Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis: a voxel-based morphometric study. *Schizophr Res* 2008; 102:150-162

Mennemeier M, Fennell E, Valenstein E, Heilman KM. Contributions of the left intralaminar and medial thalamic nuclei to memory. Comparisons and report of a case. *Arch Neurol* 1992; 49: 1050-8

Meschaks A, Lindstrom P , Halldin C , Farde L, Savic I. Regional reductions in serotonin 1A receptor binding in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2005; 62: 946-50

Miller JW, Ferrendelli JA. The central medial nucleus: thalamic site of seizure regulation. *Brain Res* 1990 Feb 5; 508(2):297-300

Montalenti E, Imperiale D, Rovera A, Bergamasco B, Benna P. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci* 2001; 184(1):65-70

Moonen CTW, von Kienlin, Van Zijl PCM ,et al. Comparison of single-shot localization methods (STEAM and PRESS) for in vivo proton NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 1989; 2: 201-8

Moruzzi G, Magoun, HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455-73

Mory SB, Guerreiro, CAM, Li LM, Teixeira RA, Costa AL,Cardoso TAM, Cendes F. [Idiopathic generalized epilepsies misdiagnosed as partial epilepsies] *Arq Neuropsiq* 2002; 60 3B 788-96

Mory SB, Li LM, Guerreiro, CAM, Cendes, F.. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia* 2003; 44(11):1402-5

Natsume J, Bernasconi N, Andermann F, Bernasconi A. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy *Neurology* 2003; 60(8):1296-300

Niedermeyer E. Epileptic seizure disorders. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, editors. *Eletroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*. Baltimore: Williams & Wilkins;1999 p. 476-585

Openskin K, Kalnins, RM, Halliday G, Catwright H, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy: lack of significant microdysgenesis. *Neurology* 2000; 55(8):1101-6

Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P, Zhang F, Durner M, Greenberg DA. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 261-70

Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35(2) :285-96

Panayiotopoulos CP, Tahan AR, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991; 32 (5): 672-6

Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies. In: Panayiotopoulos CP, editor. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2002 p. 115-60

Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy: an underdiagnosed syndrome In: Wolf P(eds). *Epileptic Seizures and Syndromes*. London: John Libbey & Company, 1994

Panzica F, Rubboli G, Franceschetti S, Avanzini G, Melletti S, Pozzi A, Tassinari CA. Cortical myoclonus in Janz syndrome. Clin Neurophysiol. 2001 Oct;112(10):1803-9

Penfield W, Jasper HH. Epilepsy and functional anatomy of the human brain. Boston: Little Brown, 1954.

Perea- Bartholomé MV, Ladera-Fernandez V. El tálamo: aspectos neurofuncionales. Rev Neurol 2004; 38(7):687-93

Perucca E, Gram E, Avanzini G, Dulac O...Antiepileptic drugs as a cause of worsening of seizures. Epilepsia 1998 Jan; 39(1):5-17

Petroff AO, Hyder F, Rothman DL, Mattson, RH. Homocarnosine and seizure control in juvenile myoclonic epilepsy and complex partial seizures. Neurology 2001; 56 (2): 709-15

Piazzini A, Turner K, Vignoli A, Canger R, Canevini MP. Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy Epilepsia 2008 Apr;49(4):657-62 Epub 2007 Dec 28

Prevett MC, Duncan JS, Jones T, Fish DR, Brooks DJ. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using H215O and PET. Neurology 1995; 45: 1396-402

Prichard JW. MRS of the brain:prospects for clinical applications.In Young IR, Chrales HC, eds. MR spectroscopy:clinical applications and techniques London: Martin Dunitz, 1996 p.1-25

Pulsipher DT, Seidenberg M, Guidotti L, Tuchscherer VN, Morton J, Sheth RD, Hermann B. Thalamofrontal circuitry and executive dysfunction in recent-onset juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 2009 Jan 10.1111/j.1528-1167.2008.01952.x

Pung T, Schmitz B. Circadian rhythm and personality profile in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(suppl 2):111-4

Puranam RS, Jain S, Kleindienst AM, et al. A locus for generalized tonic-clonic seizure susceptibility maps to chromosome 10q25-q26. *Ann Neurol* 2005; 58: 449-58

Quesney LF, Gloor P. Localization of epileptic foci. In: Gotman J, Ives JR, Gloor P (eds). Long term monitoring in epilepsy. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1985 p.165-200

Rabot. De la myoclonie épileptique. These , Paris (1899)

Rorden C, Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol* 2000; 12:191-200

Sabers A, Moller A, Cheel-Krüger J, Mouritzen Dam A. No loss in total neuron number in the thalamic reticular nucleus and neocortex in the genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *Epilepsy Res* 1996 Dec; 26(1):45-8

Savic I, Lekvall A, Greitz D, Helms G MR spectroscopy shows reduced frontal lobe concentration of N-acetyl aspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(3):290-6

Savic I, Osterman Y, Helms G.. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies. *Neuroimage* 2004; 21.1 (1): 163-72

Savic I, Seitz RJ, Pauli S.. Brain distortions in patients with primarily generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 1998;39: 364-70

Seeck M, Dreifuss S, Lantz G, Janton P, Foletti G, Despland PA, et al. Subcortical nuclei volumetry in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(10): 1642-5

Sherman SM, Guillery RM.. The “thalamus” as a part of the diencephalon:the dorsal thalamus and the ventral thalamus. In: SHERMAN, S.M.; GUILLERY, 9R.M. Exploring the thalamus. London: Academic Press, 2001 p. 8-16

Simister JR, Mclean MA, Barker GJ, Duncan JS. A proton resonance spectroscopy study of metabolites in the occipital lobes in epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(4) 550-8

Simister JR, Mclean MA, Barker GJ, Duncan JS. Proton MRS reveals frontal lobe metabolite abnormalities in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2003; 61(1):897-02

Simister JR, Mclean MA, Barker GJ, Duncan JS. The effect of sodium valproate on proton visible neurochemical concentrations. *Epilepsy Research* 2007;74: 215-9

Sisodiya S, Helen Cross J, Blümcke I, Chadwick D, Craig, J, Crino PB et al .Genetics of epilepsy :epilepsy research foundation: workshop report. *Epileptic Disord* 2007;9 (2):194-236

Slaght SJ,Lerseche N, Deniau JM, Crunelli, Charpier S. Activity of thalamic reticular neurons during spontaneous genetically determined spike and wave discharges. *J Neurosci*, 2002 ; 22: 2323-34

Steriade M, Contreras D. Spike-wave complexes and fast components of cortically generated seizures. I. Role of neocortex and thalamus. *J.Neurophysiol* 1998; 80(3)1439-55

Steriade M, McCormick DA Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993; 262: 679-85

Steriade M. Corticothalamic resonance states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 2000 Vol. 101 No. 2 p. 243-76

Steriade M. The GABAergic reticular nucleus: A preferential target of corticothalamic projections. *PNAS* 2001;27 vol. 98 no. 7 u 3625–7

Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, Alonso ME., Shi J, Hara Y, Nishida M , Numata T, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004; 36(8):842-9, Epub 2004 Jul 18

Swartz BE, Simpkins F, Halgren E, Mandelkern M, Brown C, Krisdakumtorn T, Gee M. Visual working memory in primary generalized epilepsy:an 18FDG-PET study. *Neurology* 1996; 47: 1203-12

Tae WS, Hong SB The Mid-sagittal area of corpus callosum in juvenile myoclonic epilepsy *Neuroimage* , 13(6), Part 2 of 2, 2001

Tae WS, Hong SB, Joo EY, Han SJ, Cho J, Seo J, et al.. Structural brain abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy patients and voxel –based morphometry. *Korean J Radiol* 2006; 7(3) :169-172

Tae WS, Joo EY, Han, SJ, Lee K, Hong SB. CBF changes in drug naïve juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol* 2007; 254:1073-80

Tae WS, Kim SH, Joo EY, Han SJ, Kim IY, Kim SI, et al.. Cortical thickness abnormality in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol* 2008 Apr;255(4):561-6

Temkim O. The falling sickness: A history of epilepsy from the Greeks to the begining of modern neurology . Second edition . Baltimore, Md: Johns Hopkins Press 1971 p.316-7

Tenney JR, Duong, TQ, King, JA, Ludwig R, Ferris CF.Corticothalamic modulation during absence seizures in rats : a functional MRI assessment. *Epilepsia* 2003; 44(9):1133-40

Tenney JR, Marshall PC, King, JA, Ferris CF.. fMRI of generalized absence status epilepticus in conscious marmoset monkeys reveals corticothalamic activation. *Epilepsia* ,45(10):1240-7, 2004

Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P. Juvenile Myoclonic Epilepsy. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescents 3rd edition Jonh Libbey & Co LTDA..2002 p. 335-56

Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: initiation, development and cessation rat model of absence seizures. *Epilepsia* 2004; 45(6):576-82

Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Lújan M, Vasquez del Mercado J. Epileptiform EEG activities of the centromedian thalamic nuclei in patients with intractable partial motor, complex partial and generalized seizures. *Epilepsia* 1989; 30(3) :295-306

Wiesmann UC. Clinical application of neuroimaging in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 Apr;74(4):466-70

Woermann FG, Free SL, Sisodiya SM, Koepp, MJ, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain*1999; 122 (Pt 11):2101-8

Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, Duncan JS. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1998; 121:1661-7

Yacubian EMT. Epilepsia Mioclonica Juvenil. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I (eds). *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial. 2000 p 215-22

Yongbi NM, Payne GS, Collins DJ, et al. Quantification of signal selection efficiency, extra volume suppression and contamination for ISIS, STEAM and PRESS localized 1 H NMR using an EEC localization test object. *Phyc Med Biol* 1995; 40: 1293-303

Ysbrand D, Van der Werf, Menno P, Witter , Groenewegen HJ The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for

participation in processes of arousal and awareness. *Brain Research Reviews* 2002; 39 : 107–40

Zhao Z, Taylor WD, Styner M, Steffens DC, Krishnan KR MacFall JR.. Hippocampus shape analysis and late-life depression. *PLoS ONE* 2008 Mar 19; 3(3) e1837

Zimmenman RA, Wang Z..Proton magnetic resonance spectroscopy. *Crit Rev Neurosurg* 1999 May 25;9(3):161-166

ANEXOS





ELSEVIER

LICENSING AGREEMENT

Licensee:

Faculdade de Ciencias Medicas sa UNICAMP

Attn: Susana Barretto Mory, MD

Rua Culto a Ciencia, 543/104

Campinas, São Paulo

13020061

Brazil

phone number: 551996042353

Email: subamory@gmail.com

Description of Content:

Netter's Anatomy Image Collection ID# 1056

-
- This license grants print and electronic permission to Licensee for use of the image in a printed doctoral thesis, and a PowerPoint presentation of this thesis.
 - The license is effective starting February 13, 2009, and is for this project only.
 - The licensee agrees to pay a one time licensing fee of \$95 for use of the above listed image in this manner. Elsevier will issue an invoice for this fee and payment is due within 30 days.
 - Elsevier will provide the images in JPEG format, if available, within 2 business days of order.
 - No additional use or reproduction of the image is allowed without further permission. Elsevier maintains complete copyright for the above listed content
 - No editorial changes can be made to any image for this project.
 - The following copyright line must appear with each image: *Netter illustration used with permission of Elsevier Inc. All rights reserved*
 - The license may be cancelled at any time should Licensee be found to be in breach of these terms and breach is not cured within 5 days.
 - If no payment is received as outlined above, the license will be cancelled immediately and no use of the image is allowed. Any such use without payment of the outlined fees constitutes copyright violation.

Director of Licensing

Elsevier Inc.

1600 John F Kennedy Blvd, Suite 1800

Philadelphia, PA 19103-2899

PH: 215-239-3275 Fax: 215-239-3286

2/13/09

Date

ANEXO 2
QUESTIONÁRIO CLÍNICO

Nome: _____ HC: _____

Data de nascimento: ___/___/___ Escolaridade: _____

Profissão: _____

Idade atual: _____ Idade de início das crises: _____

Descrição das crises: _____

Tipos de crise: _____

Horário das crises: _____

Fatores predisponentes: stress privação de sono bebida alcoólica
privação da DAE período menstrual outros: _____

Medicações prévias: _____

Comorbidades neurológicas: cefaléia: sim não: outras _____

Antecedentes pessoais: EME convulsão febril TCE meningite
 outros: _____

Antecedentes familiares: _____

Medicação(oes) atual(is): _____

Controle das crises: total parcial – tipo de crise: _____

freqüência: _____

EEGs: normal _____

distúrbio inespecífico focal: _____

distúrbio inespecífico generalizado: _____

ANEXO 3
CONSETIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Título do Projeto: **ESTUDO POR ESPECTROSCOPIA POR PRÓTONS EM PACIENTES COM EPILEPSIA MIOCLÔNICA JUVENIL**

Investigadora: Susana Barretto Mory

Orientador: Prof Dr. Li Li Min

SIGILO

Eu entendo que toda informação decorrente desse projeto de pesquisa fará parte do meu prontuário e será submetida aos regulamentos do HC/UNICAMP referentes ao sigilo da informação. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A pesquisadora Susana Barretto Mory e/ou Dr. Li Li Min estarão disponíveis para responder minhas questões e preocupações (tel. 019 37887754). Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações poderei contactar a secretaria da comissão de ética da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, tel. (019) 37887232.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados que ele(a) recebe atualmente ou receberá no futuro no HC/UNICAMP.

_____ / /
Assinatura Data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e a não existência de riscos que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante.

_____ / /
Susana Barretto Mory



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP

☎ (0_19) 3788-8936

FAX (0_19) 3788-8925

🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 19/04/05.

(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 021/2005

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ANÁLISE DOS FENÔMENOS BIOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DAS EPILEPSIAS GENERALIZADAS PRIMÁRIAS”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Susana Barretto Mory

INSTITUIÇÃO: Ambulatório Neurologia/HC/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 01/02/2005

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 19/04/06

II - OBJETIVOS

Determinar as anormalidades existentes na região frontal, talâmica em pacientes com epilepsia generalizada primária (EGP); Comparar os achados entre as síndromes da EGP; comparar os achados com os pacientes com EGP e epilepsia parcial.

III - SUMÁRIO

O estudo é do tipo transversal onde serão analisados três grupos de indivíduos. Serão selecionados 30 pacientes com critérios clínicos e eletrográficos para epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) a partir da revisão de prontuários e entrevista detalhada, e que frequentam o ambulatório de epilepsia do Hospital das Clínicas/UNICAMP. Os grupos de pacientes com EGP (n=30) e epilepsia parcial (n=30) também serão selecionados da mesma maneira. Todos os pacientes serão submetidos a um questionário para avaliação em relação às crises. O grupo controle será constituído por um grupo de voluntários hígidos com faixa etária semelhante aos pacientes. Todos os pacientes serão submetidos aos protocolos de ressonância magnética (RM) e espectroscopia. Tanto a Metodologia quanto as condições em que o estudo será realizado estão adequadas.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O protocolo está bem estruturado, não envolve riscos para os participantes e os benefícios previstos são claros. Os custos envolvidos (R\$ 42.000,00) serão cobertos por projeto de pesquisa FAPESP (modalidade jovem Pesquisador) e CNPq (Projeto Integrado) de responsabilidade do orientador do projeto. Quanto ao Termo de Consentimento Formal Livre e Esclarecido este é claro e adequado aos propósitos do estudo.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na IV Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 19 de abril de 2005.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Thalamic Dysfunction in Juvenile Myoclonic Epilepsy: A Proton MRS Study

Susana B. Mory, Li M. Li, Carlos A. M. Guerreiro, and Fernando Cendes

Department of Neurology, University of Campinas–UNICAMP, Campinas, SP, Brazil

Summary: *Purpose:* To investigate neuronal dysfunction in the thalami of patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) by using proton magnetic resonance spectroscopy (MRS).

Methods: We performed single-voxel proton MRS over the right and the left thalami of 10 consecutive patients (five women) with JME (mean age, 31.6 years) and 10 age-matched healthy volunteers (five men). All patients had seizure onset in late childhood–teenage, normal neurologic examination, typical EEG of JME, and normal high-resolution MR imaging (MRI). We determined ratios of *N*-acetylaspartate (NAA) over creatine-phosphocreatine (Cr). Values <2 standard deviations from controls were considered abnormal. We performed analysis of variance to evaluate group differences.

Results: Group analysis showed that thalami NAA/Cr ratios were significantly decreased in JME patients (left side, 1.58 ± 0.26 ; right side, 1.5 ± 0.15) as compared with controls (left side, 1.98 ± 0.18 ; right side, 1.88 ± 0.15 ; $p = 0.001$ and $p = 0.007$, respectively). Individual analysis showed that nine of the 10 patients had abnormal NAA/Cr in at least one of the thalami.

Conclusions: This study shows evidence of neuronal dysfunction in the thalami of patients with JME, which may have relevance for the mechanisms of seizure generation in this form of generalized epilepsy. **Key Words:** Generalized epilepsy—Magnetic resonance—Spectroscopy—Thalamic dysfunction.

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is a hereditary epilepsy syndrome characterized by absences, tonic-clonic seizures, and myoclonic jerks. The electroencephalogram (EEG) in JME shows 4- to 6-Hz irregular spike-wave or polyspike-wave activity with maximum in frontocentral regions (1–5). JME comprises 5–11% of patients with epilepsy (6,7).

A precondition for the diagnosis of JME proposed by International League Against Epilepsy (ILAE) (1) is normal findings in routine clinical neuroimaging. However, subtle abnormalities of the regional distribution of cerebral gray and subcortical matter may be present in quantitative MRI analysis (8,9).

Proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) of the human brain *in vivo* allows noninvasive quantification of important biologic chemical compounds. Proton magnetic spectra of the human brain *in vivo* contain a large signal from *N*-acetyl groups that originates largely from *N*-acetylaspartate (NAA), a compound localized exclusively in neurons and neuronal processes. The neuronal

marker NAA is reduced in certain diseases with neuronal loss or dysfunction, including epilepsy (10). A large number of studies have showed the usefulness of proton MRS in partial epilepsies (10,11).

The exact mechanisms of generalized seizures are still unclear. Nevertheless, evidence exists that thalami participate in the generation of generalized spike-and-wave discharges and absence seizures (12–16). Functional brain imaging has shown increased thalamic blood flow during absence seizures (17).

The objective of the present study was to investigate whether evidence exists of neuronal dysfunction in the thalami also in patients with JME by using proton MRS.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

We studied 10 consecutive patients (five women) with JME with a mean age of 31.6 years (range, 17–44 years) seen at our Epilepsy Clinic. The diagnosis was based on medical history, seizure semiology, and EEG findings, as proposed by the ILAE (1). None of the patients had other neurologic or psychiatric disease. All patients had late childhood–teenage seizure onset, normal neurologic examination, and typical 4- to 6-Hz irregular generalized spike-and-wave discharges on EEG.

Accepted July 2, 2003.

Address correspondence and reprint requests to Dr. F. Cendes at Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas–UNICAMP, Cidade Universitária, Campinas SP, Brazil, CEP 13083-970. E-mail: fcendes@unicamp.br

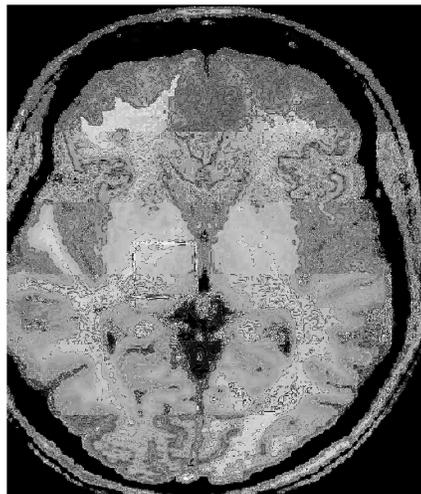


FIG. 1. Placement of volume of interest (VOI) on right thalamus.

All subjects had diagnostic MRI and MRS examination by using Elscint Prestige 2T scanner (Haifa, Israel). Our MRI protocol consisted of sagittal T_1 spin echo, coronal T_1 -weighted inversion recovery (IR) 3-mm-thick images, perpendicular to long axis of hippocampus, coronal T_2 -weighted "fast spin echo" (FSE), axial T_1 -weighted gradient echo and T_2 -weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images, and T_1 -gradient echo 1-mm-thick volumetric acquisition for multiplanar reconstruction.

We performed proton MRS in the interictal period (>24 h since last seizure). Single-voxel proton MRS was acquired by using PRESS sequence (TR = 1,500 ms; TE = 135 ms; number of excitations (NEX) = 200) over the right and the left thalamus. After the scout anatomic images in axial planes for localization of thalamus, one single voxel (2 × 2 × 2-cm) was placed over the region of interest (ROI), first on the right and then on left thalamus (Fig. 1). Before the acquisition, a localized shimming at the ROI was performed, followed by water-suppression adjustment. Localized shimming was repeated 2 or 3 times, if

necessary, to ensure good field homogeneity and until the 1H signal from water within the ROI became as narrow as possible.

The spectra were postprocessed by using software supplied by the machine manufacturer (Elsint Prestige 2T, Haifa, Israel). After zero-filling and baseline correction, we determined peak areas by integration of the corresponding signals from NAA at 2.01 parts per million (ppm), choline-base compounds (Cho) at 3.2 ppm, and creatine and phosphocreatine-contained compounds (Cr) at 3.0 ppm. Ratios of NAA/Cr in the thalamic regions were obtained for patients and a group of normal controls. The control group consisted of 10 healthy volunteers (five men) with mean age of 30.3 years, ranging from 22 to 36 years. In four of these 10 individuals, only the right thalamus spectra were obtained. We did not perform gray-white matter segmentation or other procedures to correct for partial-volume effects of thalamic versus nonthalamic tissue. We estimate that 10–20% of the MRS voxel is composed of nonthalamic tissues. However, we believe that this range in partial volume does not alter significantly the interpretation of our quantitations of relative NAA signal, because the nonthalamic tissue is composed mainly of nearby axons related to the thalamic nuclei (10). The intensity ratio NAA/Cr was used to simplify quantitation across patients. The observations do not depend on Cr being a stable internal reference. However, if Cr is assumed to be stable or only slightly changed in brain regions associated with epileptic damage/dysfunction (which is a reasonable assumption) (10), the decreases in the ratio NAA/Cr can be interpreted in terms of neuronal/axonal loss/dysfunction.

Spectral acquisition, quantification, and analysis were performed by one investigator (S.B.M.). The measurements were cross-checked by two spectroscopists (L.L.M. and R.C.). The quality of the spectral analysis was judged from the parameters linewidth and signal-to-noise ratio (Fig. 2). Spectra with broad peaks and poor separation of individual peaks were excluded from analysis.

The study was approved by Ethical Committee of our institution, and informed written consent was obtained from each subject.

FIG. 2. Illustrative proton magnetic spectra from right thalamus from a normal control subject and one patient with juvenile myoclonic epilepsy. Cho, choline; Cr, creatine; +, phosphocreatine; NAA, N-acetylaspartate.

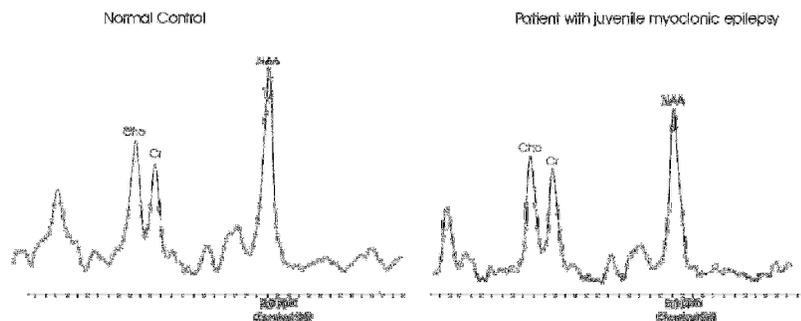


TABLE 1. Measurements of NAA/Cr from thalami in patients with JME

Patients	Age (yr)	Right NAA/Cr	Left NAA/Cr
1	37	1.56	1.26
2	20	1.36	1.71
3	49	1.46	1.80
4	29	1.36	1.39
5	29	1.57	1.81
6	44	1.56	1.56
7	17	1.72	—
8	25	1.21	1.24
9	30	1.61	1.52
10	36	1.52	1.98
Mean	31.6	1.50	1.59
SD		0.15	0.26
Mean - 2 SD		1.20	1.07

Cho, choline; Cr, creatine; +, phosphocreatine; NAA, *N*-acetylaspartate; JME, juvenile myoclonic epilepsy.

Statistics

We performed analysis of variance (ANOVA) to test differences among the groups. Statistical significance was considered to be present for $p < 0.05$.

RESULTS

All patients had normal MRI findings on detailed visual assessment including multiplanar reformatting with thin cuts.

ANOVA showed a significant difference in the NAA/Cr values between control and patient's group for the right ($F = 44.5$; $p < 0.0001$) and left ($F = 10.2$; $p = 0.007$) thalamus.

Individual NAA/Cr values were abnormally low (< 2 SD from controls) in at least one thalamus in nine patients: three patients on the right thalamus, one patient on the left, and four patients in both thalami. In patient 7, the NAA/Cr value on the right thalamus was normal, but we did not measure NAA/Cr on the left thalamus because of poor spectrum quality due to movements during acquisition (Tables 1 and 2).

We could not investigate the influence of generalized tonic-clonic seizures on NAA/Cr values because all patients had been controlled for this type of seizure for 1 year or longer before the MRS examination.

DISCUSSION

Since the original description by Gibbs and Lennox (18) in late 1940s, several hypotheses tried to explain the mechanisms of absence seizures and of generalized spike-and-wave discharges in individuals with primary generalized epilepsy. First, Penfield and Jasper (19) elaborated the "centrencephalic theory," which could explain impairment of consciousness in absences seizures by the involvement of brainstem and diencephalon. This theory was supported by experimental evidence (20). Jasper and Drooglever-Fortuyn (20) demonstrated that electri-

TABLE 2. Measurements of NAA/Cr from thalami in control group

Number	Age (yr)	Right NAA/Cr	Left NAA/Cr
1	36	2.20	NP ^a
2	37	1.90	1.75
3	38	1.79	NP
4	25	1.91	NP
5	35	2.03	1.92
6	26	1.86	1.85
7	30	1.88	2.23
8	29	1.86	2.13
9	25	1.76	1.97
10	22	1.62	NP
Mean	30.3	1.88	1.98
SD		0.15	0.18
Mean - 2 SD		1.58	1.62

^aFor controls 1, 3, 4, and 10, we obtained only spectra from right thalamus.

NP, not performed; Cho, choline; Cr, creatine; +, phosphocreatine; NAA, *N*-acetylaspartate.

cal stimulation of the midline nuclei of thalamus in cats could produce bilaterally synchronous spike-and-wave discharges. Later, Williams (21), with depth electrode recordings in a child with absence seizures, observed that bilaterally synchronous three cycles/s spike-and-wave discharges arose from the thalamus. Other experiments (22) supported a cortical origin for spike-and-wave in contrast to the centrencephalic theory proposed by Penfield and Jasper (19).

Using an experimental model in cat to investigate the pathophysiologic mechanisms of generalized spike-wave discharges, Gloor (12) postulated the "cortico-reticular theory." This model suggested that the 3- to 4-Hz generalized spike-and-wave discharges represent abnormal response pattern of cortical neurons to afferent thalamocortical volleys normally involved in the elicitation of spindles. The impairment of consciousness in absence seizures could be explained by the interference of upper brainstem function.

Recently the basic underlying mechanisms of absence seizures appear to involve thalamocortical circuitry and the generation of abnormal oscillatory rhythms from particular neuronal networks (13–15,23). Both human and animal data strongly suggest that 3- to 4-Hz generalized spike-and-wave discharges arise from abnormal thalamocortical rhythms. EEG monitoring with depth electrodes in the centromedian thalamic nuclei demonstrated that thalamic epileptiform discharges correlated with widespread surface cortical activities and clinical symptoms of absence seizures and generalized tonic-clonic seizures (24). Absence seizures are unique and different from other types of generalized seizures. Our study included only patients with JME with 4- to 6-Hz irregular generalized spike-and-wave discharges. Although one third of patients with JME have absence seizures, this condition is clearly distinct from childhood absence epilepsy. Nevertheless, it

is possible that the generalized epileptiform discharges on these two conditions share some similar underlying mechanisms that are as yet poorly understood.

In the present study we found abnormally low NAA/Cr values, indicating neuronal dysfunction in the thalami of nine of 10 patients with JME in agreement with both experimental and clinical neurophysiologic studies focusing on generalized spike-and-wave discharges (12,14,24). Our patients were under good seizure control for ≥ 1 year before MRS examinations, making it less likely that the abnormal NAA/Cr values were secondary to ongoing generalized tonic-clonic seizures.

A previous work showed no change in the NAA/Cr values in temporal lobes of five adult patients with JME (11). One patient had a MRS examination < 4 h after absence status, and four others also had MRS examinations during the interictal state (seizure free for ≥ 24 h) (11).

Another study (25) using short TE STEAM proton MRS found that absolute NAA values were significantly lower in the frontal lobes of patients with JME as compared with controls, but found no significant differences in NAA values from right thalamus on group analysis. Three of their patients had abnormally low absolute NAA values in the frontal lobes. However, NAA/Cr ratios and NAA/Cho ratios did not differ between patients and controls in thalami, frontal lobes, and occipital lobes. Discrepancies between those findings (25) and our study could be explained by differences in acquisition and postprocessing techniques. The ROI selection with STEAM yields a volume larger than the one selected with PRESS under the same experimental conditions (26,27). Sequence design considerations, especially with regard to placement of the spoiler and refocusing gradients, make STEAM more sensitive to diffusion than PRESS (26,27). Furthermore, when only variations in the major metabolite peaks (NAA, Cho, Cr, lactate) are considered (10), long-TE PRESS sequences, as in our study, offer the benefit of more simplified spectra with reduced contribution from lipid signals and more rectilinear baseline, which facilitate interpretation and quantitation of peak areas.

In conclusion, these preliminary findings of abnormal thalamic NAA/Cr ratios in patients with JME support the hypothesis of a thalamic dysfunction as part of the underlying mechanisms of epileptogenesis in this form of generalized epilepsy.

Acknowledgment: This study was supported by *Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo* (FAPESP), Brazil (grant 97/07584-3).

REFERENCES

- Commission on Classification and Terminology of ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
- Delgado-Escueta AV, Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984;34:285-94.
- Duncan JS. Idiopathic generalized epilepsias with typical absence. *J Neurol* 1997;244:403-11.
- Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991;32:672-6.
- Panayiotopoulos CP, Chroni E, Daskalopoulos, et al. Typical absence seizures in adults: clinical, EEG, video-EEG findings and diagnostic syndromic considerations. *J Neurol Neurosurg* 1992;55:100-8.
- Janz D. The idiopathic generalized epilepsies of adolescence with childhood and juvenile age of onset. *Epilepsia* 1997;38:4-11.
- Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985;72:449-59.
- Woermann FG, Free SL, Koepp MJ, et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of 1667 MRI. *Brain* 1999;122:2101-7.
- Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, et al. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy: evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1998;121:1661-7.
- Cendes F, Knowlton RC, Novotny E, et al. Magnetic resonance spectroscopy in epilepsy: clinical issues. *Epilepsia* 2002;43(suppl 1):32-9.
- Cendes F, Stanley JA, Dubeau F, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for discrimination of absence and complex partial seizures. *Ann Neurol* 1997;41:74-80.
- Gloor P. Generalized epilepsy with spike-and-wave discharge: a reinterpretation of its electrographic and clinical manifestations. *Epilepsia* 1979;20:571-88.
- Huguenard JR. Neuronal circuitry of thalamocortical epilepsy and mechanisms of antiabsence drug action. In: Delgado-Escueta AV, Wilson WA, Olsen RW, et al., eds. *Alper's basic mechanisms of the epilepsies*. 3rd ed. *Advances in neurology* vol 79. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:991-9.
- Snead OC III. Basic mechanisms of generalized absence seizures. *Ann Neurol* 1995;37:146-57.
- Stephan H, Snead OC III. Absence seizures. In: Engel J, Pedley A, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:579-90.
- Vuilleumier P, Assal F, Blanke O, et al. Distinct behavioral and EEG topographic correlates of loss of consciousness in absences. *Epilepsia* 2000;41:687-93.
- Prevet MC, Duncan JS, Jones T, et al. Demonstrations of thalamic activation during typical absence seizures using H₂(15)O PET. *Neurology* 1995;45:1396-402.
- Gibbs EL, Lennox WG. Epilepsy: a paroxysmal cerebral dysrhythmia. *Brain* 1937;60:377-88.
- Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston: Little, Brown, 1954.
- Jasper HH, Drooglever-Fortuyn J. Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. *Assoc Res Nerv Ment Dis* 1974;26:272-98.
- William D. A study of thalamic cortical rhythms in petit mal. *Brain* 1953;76:50-69.
- Bancaud J, Talairach J, Morel P, et al. Generalized epileptic seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974;37:275-82.
- Kostopoulos GK. Involvement of the thalamocortical system in epileptic loss of consciousness. *Epilepsia* 2001;42(suppl 3):13-9.
- Velasco M, Velasco F, Velasco AL, et al. Epileptiform EEG activities of the centromedian thalamic nuclei in patients with intractable partial motor, complex partial and generalized seizures. *Epilepsia* 1989;30:295-306.
- Savic I, Lekvall A, Greitz D, et al. Spectroscopy shows reduced frontal lobe concentrations of N-acetylaspartate in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:290-6.
- Yongbi NM, Payne GS, Collins DJ, et al. Quantification of signal selection efficiency, extra volume suppression and contamination for ISIS, STEAM, and PRESS localized ¹H NMR spectroscopy using an EEC localization test object. *Phys Med Biol* 1995;40:1293-303.
- Moonen CTW, von Kienlin M, van Zijl PCM, et al. Comparison of single-shot localization methods (STEAM and PRESS) for in vivo proton NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 1989;2:201-8.

