UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

URSULA THOMÉ COSTA

**Correlação entre semiologia clínica e achados do SPECT ictal nas crises
epilépticas hipercinéticas**

Ribeirão Preto

2016

URSULA THOME COSTA

**Correlação entre semiologia clínica e achados do SPECT ictal nas crises
epilépticas hipercinéticas**

Tese apresentada ao Departamento de
Departamento de Neurociências e Ciências do
Comportamento da Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor em Neurologia.

Área de atuação: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto

Ribeirão Preto

2016

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Costa, Ursula Thomé

Correlação entre semiologia clínica e achados do SPECT ictal nas crises epiléticas hipercinéticas.

p.85: il. ; 30cm

Tese (Doutorado) apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Sakamoto, Américo Ceiki

1. Epilepsia. 2. Crises hipercinéticas 3. SPECT ictal 4. Zona epileptogênica

FOLHA DE APROVAÇÃO

COSTA, Ursula Thomé

Correlação entre semiologia clínica e achados do SPECT Ictal nas crises epiléticas hipercinéticas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do Título
de Doutor.

Área de concentração: Neurologia

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora:

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

*“Ao examinar uma doença, ganhamos sabedoria
sobre anatomia, fisiologia e biologia.*

*Quando examinamos a pessoa com a doença,
ganhamos sabedoria sobre a vida.”*

(Oliver Sacks)

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Denise Thomé,
por ter me ensinado o amor às
pessoas, à natureza, aos animais e à
vida.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Denise, meus irmãos Débora e Pedro, pelo amor, carinho e estímulo, indispensáveis na minha vida e que foram necessários para a realização deste trabalho.

A George, pelo seu amor.

Ao meu mestre, Professor Doutor Américo Ceiki Sakamoto, pelo exemplo, estímulo, paciência e orientação, essenciais para a realização deste trabalho, além dos inúmeros ensinamentos e fonte inspiradora inesgotável de conhecimento.

Ao Professor Dr. Lauro Wichert-Ana, pelo auxílio na análise das imagens de SPECT.

À amiga, mestre e professora Dra. Ana Paula Hamad, pela amizade, ensinamentos e apoio em todos os momentos em que precisei durante todos estes anos.

Aos amigos e colegas de trabalho Frederico Nakano, Tonicarlo Velasco, Veriano Alexandre Jr., Ana Paula Martins, Francisco Scornavacca, Hélio Rubens Machado, Marcelo Volpon e Antônio Carlos Dos Santos, pelo companherismo todos estes anos.

À equipe do CIREP, incluindo os enfermeiros, as técnicas de EEG, as secretárias, as psiquiatras, as assistentes sociais, as nutricionistas e as neuropsicólogas, pelo auxílio no dia a dia no atendimento, orientação e cuidados com os pacientes e seus familiares.

À Dra. Vera Terra, pelos ensinamentos e por incentivar o meu aprendizado sobre o Tratamento Cirúrgico na Epilepsia.

À equipe da Neurologia e Neuropediatria do HC-FMRP, incluindo os residentes, médicos-assistentes e docentes, que auxiliam nos cuidados com os nossos pacientes.

Aos meus pacientes e seus familiares, razão desta pesquisa, por me permitirem a

realização deste trabalho.

RESUMO

COSTA, U. Correlação entre semiologia clínica e achados do SPECT ictal nas crises epilépticas hipercinéticas. 2016. 82f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

INTRODUÇÃO: A classificação recente das Crises Hipercinéticas (CH) proposta por Rheims et al. (2008) sugere dois padrões de CH, baseado na semiologia ictal (Tipos I e II): no Tipo I, a zona epileptogênica foi identificada na região ventral pré-frontal, enquanto que no Tipo II, na região mesial pré-motora. Estudos com SPECT ictal em pacientes com CH evidenciaram hiperperfusão nas regiões frontais e extrafrontais, incluindo ínsula e lobo temporal, além de áreas subcorticais, tais como cerebelo, tálamo, gânglios da base e tronco encefálico. **OBJETIVO:** Avaliar a rede neural ativada nas CH através do SPECT ictal, correlacionando-a aos dois subtipos de CH (Tipos I e II). **MATERIAL E MÉTODOS:** Uma amostra de 25 pacientes com idade entre 0 e 60 anos com CH que realizaram SPECT ictal foi submetida a análise do VEEG e das imagens do SPECT ictal a fim de determinar o tipo de CH e as áreas de hiperperfusão ativadas, bem como sua correlação. **RESULTADOS:** Nove pacientes (36%) tiveram CH do Tipo I, dez (40%), do Tipo II e seis (24%), do Tipo Misto. Não houve diferenças significativas entre os tipos de CH e a presença de semiologia ictal não hipercinética durante as crises, bem como o tempo de doença, frequência das crises, história familiar positiva e exame de neuroimagem anormal. A duração média do tempo de injeção do RF foi de 32,2 segundos. O SPECT demonstrou ativação difusa, com predomínio nas regiões subcorticais, temporal lateral, occipital mesial e frontal dorsolateral. Não houve correlação entre os diferentes tipos de CH e as áreas hiperperfundidas, exceto pela região occipital mesial, que foi significativamente maior no Tipo II. **CONCLUSÃO:** A classificação proposta por Rheims et al. (2008) é útil porém simplista, já que as CH abrangem uma fenomenologia complexa, não sendo possível classificar todos os pacientes em somente dois tipos (I e II). O SPECT ictal nesta amostra demonstrou a presença de hiperperfusão em diferentes áreas cerebrais, reforçando a hipótese de que uma rede neural ampla, que engloba as regiões frontais e possivelmente extrafrontais, incluindo áreas subcorticais, está envolvida na gênese destas crises.

Palavras-chave: epilepsia; crises hipercinéticas; SPECT ictal; zona epileptogênica.

ABSTRACT

COSTA, U. Ictal SPECT of Hyperkinetic Seizures: correlation between clinical patterns and functional image findings. 2016. 82f. Tese (Doutorado) – University of São Paulo, Ribeirão Preto Medical School, Ribeirão Preto, 2016.

BACKGROUND: The recent classification of hyperkinetic seizures (HS) proposed by Reims et al (2008) suggests two patterns of HS based on ictal symptomatology (Type I and II), whereas in Type I epileptogenic zone was identified in the ventromesial frontal cortex while in Type II, in the mesial premotor cortex. Ictal SPECT studies in patients with HS showed hyperperfusion in frontal and extrafrontal regions, including insula and temporal lobe, and subcortical areas, such as cerebellum, thalamus, basal ganglia and brain stem. **OBJECTIVE:** To evaluate the neural network activated in HS through the ictal SPECT and to correlate it to the two subtypes of HS (Type I and II). **METHODS:** We retrospective analyzed ictal signs and ictal SPECT data in 25 patients with HS aged between 0 and 60 years in order to determine the type of HS and the hyperperfused areas, as well as their correlation. **RESULTS:** Nine patients (36%) were classified as Type I, ten (40%) as Type II and 6 (24%) as a mixed type. There were no significant differences between the types of HS and the presence of non-hyperkinetic ictal semiology, as well as epilepsy duration, frequency of seizures, positive family history and abnormal neuroimage. The average injection duration time was 32.2 seconds. The ictal SPECT showed diffuse activation, predominantly in subcortical regions and the following areas: lateral temporal, mesial occipital and dorsolateral frontal cortex. There was no correlation between the different types of HS and the hyperperfused areas but the mesial occipital region that was significantly higher in Type II. **CONCLUSION:** The classification proposed by Rheims et al (2008) is useful but simplistic. Since the HS consists of a complex phenomenology, it is not possible to classify all patients in only two types (I and II). The ictal SPECT in this sample showed the presence of hyperperfusion in different brain areas, reinforcing the hypothesis that a broad neural network, which includes the frontal and possibly extrafrontal regions, including subcortical areas, are involved in the genesis of these seizures.

Key words: epilepsy; hyperkinetic seizures; ictal SPECT; epileptogenic zone

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Esquema da Classificação de Crises proposta pela ILAE 2010 (retirado de GUILHOTO, 2011)	22
Figura 2-	Esquema da Classificação de Crises proposta pela ILAE 2016 (retirado de FISHER et al., 2016)	24
Figura 3-	Segmentação anatômica do lobo frontal (retirado de RHEIMS et al., 2008)	29
Figura 4-	Representação esquemática do cérebro dos pacientes mostrando a localização dos eletrodos profundos na zona de início ictal, da área da ressecção cirúrgica, da área de propagação das crises, da lesão identificada na RM (retirado de RHEIMS et al., 2008)	31
Figura 5-	Padrão de SPECT ictal típico das epilepsias do lobo temporal (retirado de WICHERT-ANA et al., 2001)	37
Figura 6-	Diferença entre os achados do SPECT através da análise visual e do SISCOM (retirado de PAESSCHEN, 2004)	37
Figura 7-	Exemplo de detecção de áreas de hiperperfusão com o uso de diferentes valores de desvio padrão no SISCOM (retirado de PAESSCHEN, 2004)	38
Figura 8 -	Achados do SPM nestes pacientes (retirado de MASUDA et al., 2011)	43
Figura 9 -	Achados do SPM em relação aos Tipos I e II (retirado de MASUDA et al., 2011)	44
Figura 10 -	Desenho da pesquisa	48
Figura 11 -	Gráfico contendo duração clínica das CE em segundos (Y), dos 25 pacientes (X) e a duração da fase hipercinética, bem como o início desta manifestação em relação ao início clínico da crise	59
Figura 12 -	Gráfico representativo das áreas ativadas no SPECT ictal	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Proposta de Classificação das CE (adaptado ILAE, 1981)	21
Tabela 2-	Sumário dos estudos sobre origem atípica das CH no lobo frontal e regiões extrafrontais	26
Tabela 3-	Características clínicas das crises hipermotoras Tipos I e II (adaptado de RHEIMS et al., 2008)	30
Tabela 4-	Sumário dos estudos com SPECT ictal nas CH	41
Tabela 5-	Tipos de crise epiléptica pela história clínica	55
Tabela 6-	Frequência das crises epiléticas	56
Tabela 7-	Número de DAE utilizadas	56
Tabela 8-	Especificação das DAE utilizadas em politerapia	56
Tabela 9-	Localização da lesão epileptogênica identificada na RM	57
Tabela 10-	Localização da ressecção cirúrgica	58
Tabela 11-	Tipos de crises epiléticas analisadas	58
Tabela 12-	Semiologia ictal apresentada pelos diferentes tipos de CH	60
Tabela 13-	Correlação entre os resultados de anatomopatológico e os diferentes tipos de CH	61
Tabela 14-	Correlação entre os diferentes tempos de injeção e as áreas hiperperfundidas identificadas no SPECT ictal	62
Tabela 15-	Correlação entre os diferentes tipos de CH e as áreas hiperperfundidas identificadas no SPECT ictal	63

LISTA DE ANEXOS

1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
2. Artigo – versão preliminar

LISTA DE ABREVIATURAS

CE: Crise(s) epiléptica(s).

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa.

CH: Crises(s) hipercinéticas(s).

CIREP: Centro de Cirurgia de Epilepsia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

DP: Desvio padrão.

DAE: Droga(s) antiepiléptica(s).

EEG: Eletroencefalograma.

ILAE: Liga Internacional contra a Epilepsia.

HCFMRP-USP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo.

PET: Tomografia com emissão de pósitrons.

RF: Radiofármaco(s).

RM: Ressonância(s) Magnética(s).

SEEG: Estereo-eletroencefalografia.

SPECT: Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único.

Tc: Tecnécio.

TC: Tomografia Computadorizada.

VEEG: Vídeo-eletroencefalograma.

ZE: Zona(s) epileptogênica(s).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1. Crises Epilépticas	20
2.1.1. Classificação.....	20
2.1.2. Crises Hipercinéticas	25
2.1.3. Classificação das Crises Hipercinéticas	28
2.2. SPECT ictal	33
2.2.1 Definição.....	33
2.2.2 SPECT ictal nas epilepsias.....	35
2.2.3 SPECT ictal nas Crises Hipercinéticas.....	41
3. OBJETIVOS	45
3.1. Gerais	45
3.2. Específicos	45
4. METODOLOGIA	46
4.1. Tipo de estudo	46
4.2. Local	46
4.3. Pacientes	46
4.4. Critérios de inclusão	47
4.5. Critérios de exclusão	47
4.6. Desenho da pesquisa	47
4.7. História clínica	48
4.8. VEEG.....	49
4.9. SPECT ictal.....	50
4.9.1. Preparação do paciente para o SPECT ictal.....	50
4.9.2. Aquisição e análise SPECT ictal.....	51
4.10. Análise estatística	53

	15
4.11 Definições.....	53
5. RESULTADOS	55
6. DISCUSSÃO	65
7. CONCLUSÕES	75
8. RECOMENDAÇÕES	76
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é caracterizada por crises epiléticas (CE) recorrentes, na ausência de condição tóxico-metabólica ou febril (GUERREIRO et al., 2000). As crises epiléticas (CE) são definidas pela Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) como uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas provocados por uma atividade neuronal cerebral anormal excessiva ou sincrônica (ENGEL, 2006). Pode ser generalizada, se as CE e o eletroencefalograma (EEG) forem generalizados; ou focal (parcial), se as manifestações clínicas e o EEG sugerirem um início focal. Porém esta distinção nem sempre é muito clara.

Em relação à sua etiologia, ela pode ser de origem genética, quando não está associada a lesões cerebrais, sendo causada por uma predisposição genética ou estrutural-metabólica, quando secundária a diversos transtornos cerebrais (vasculares, metabólicos, estruturais ou traumáticos), não necessariamente detectados nos exames de neuroimagem (BERG et al., 2010).

A manifestação clínica da epilepsia, ou seja, a semiologia ictal, dependerá da área cortical acometida, podendo ser motora, sensitiva, autonômica ou psicomotora (GUERREIRO et al., 2000).

Em geral, a taxa de incidência e de prevalência de epilepsia nos países desenvolvidos é em torno de 50/100000 por ano e 4-10/1000 habitantes, respectivamente (SANDER, 2003; DUNCAN et al., 2006).

Apesar da escassez de estudos epidemiológicos com pacientes epiléticos nos países em desenvolvimento, sabe-se que as taxas de incidência e prevalência da epilepsia nesses países são maiores do que nos países desenvolvidos. Isso provavelmente decorre de um pior nível socioeconômico, de uma incidência maior de infecções do sistema nervoso central, e de cuidados médicos e assistência perinatal mais precários (SANDER, 2003; DUNCAN et al., 2006).

Estima-se que existam aproximadamente 50-65 milhões de pessoas no mundo com epilepsia e que 85% destes pacientes vivam nos países em desenvolvimento, onde acredita-se que a taxa de incidência de epilepsia seja em torno de 100-190/100000 por ano (BOER, 2002; SANDER, 2003; THURMAN et al., 2011).

No Brasil, NORONHA et al. (2007) demonstraram que a prevalência das epilepsias acumulada e ativa é elevada, semelhante às de outros países em desenvolvimento, sendo de 9,2/1000 habitantes e de 5,4/1000 habitantes,

respectivamente, encontrando-se as maiores taxas de prevalência de epilepsia ativa nas populações socioeconomicamente menos favorecidas – 7,5/1000 habitantes, comparada com 1,6/1000 habitantes nas populações mais favorecidas. Além disto, a prevalência tanto acumulada quanto ativa foi maior nos pacientes idosos, com 60 anos ou mais (NORONHA et al. 2007).

Tradicionalmente, a maior incidência encontrava-se na infância, com o segundo ou mesmo maior pico na terceira idade, dependendo da população estudada (DUNCAN et al., 2006; GUERRINI, 2006). Porém, nas últimas décadas a incidência de epilepsia nos pacientes mais jovens vem diminuindo e nos pacientes com mais de 60 anos, aumentando. Isto talvez possa ser justificado pelas melhorias na assistência médica durante o período perinatal; programas de imunizações e gestantes com hábitos mais saudáveis. Por outro lado, o aumento da incidência entre os idosos pode estar relacionado ao próprio envelhecimento da população e ao aumento de sobrevivência de pacientes com doenças cérebro-vasculares e doenças cerebrais degenerativas (DUNCAN et al., 2006; NORONHA et al., 2007).

A epilepsia é para muitos pacientes um transtorno transitório; porém aproximadamente 20-30% dos pacientes irão continuar apresentando crises epiléticas a despeito do tratamento adequado com drogas antiepiléticas (DAE), o que a torna uma doença crônica para muitos pacientes (SANDER, 2003). A permanência das crises epiléticas, nestes pacientes, tem um impacto significativo na qualidade de vida devido a vários fatores: fatores orgânicos (doença neurológica de base e suas limitações físicas e cognitivas; a frequência das crises e o risco de acidentes; os efeitos colaterais das terapêuticas medicamentosas e cirúrgicas), psicológicos (preocupações familiares e pessoais, sentimentos de culpa e rejeição, desenvolvimento da personalidade), sociais (limitações do lazer e trabalho, inserção social) e educacionais (desempenho escolar e profissionalização) (BERG, 2011).

Naqueles pacientes fármaco-resistentes e com síndromes epiléticas focais, que correspondem a aproximadamente 4,5% dos pacientes com epilepsia, a cirurgia para tratamento da epilepsia é uma opção, com chance de sucesso terapêutico, a depender do caso, de aproximadamente 60% (ENGEL, 1993; ROSENOW & LUDERS, 2001).

Na avaliação pré-operatória dos potenciais pacientes para tratamento cirúrgico existem cinco zonas (ou áreas) que foram descritas e que devem ser identificadas: zona epileptogênica (ZE), zona sintomatogênica, zona de início ictal, zona de déficit

funcional e lesão epileptogênica (ROSENOW & LUDERS, 2001).

O objetivo da avaliação pré-cirúrgica é identificar a provável ZE, que consiste na área cortical geradora das crises epiléticas, sendo sua completa ressecção ou desconexão necessária para que o paciente tenha um bom prognóstico pós-cirúrgico. Diferentes modalidades de testes são utilizadas para este objetivo, porém não há nenhum método diagnóstico capaz de identificar, com precisão, a localização e extensão da ZE. Quanto maior a congruência na localização destas zonas, maior é a chance de um prognóstico pós-cirúrgico favorável (FOLDVARY-SCHAEFER & UNNWONGSE, 2009).

A Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), mais conhecida pelo acrônimo SPECT, é um teste de imagem funcional, que mensura a perfusão cerebral. Este exame pode ser ictal ou interictal, a depender se é realizado durante a CE ou não, sendo muito utilizado na avaliação pré-cirúrgica para tratamento de epilepsia. Para a realização do SPECT ictal, o paciente recebe uma injeção de um radiofármaco (RF) durante a CE, o qual se liga a regiões do encéfalo relacionadas à ZE. O paciente é então escaneado com uma gama câmera de SPECT para determinar em quais áreas o RF se ligou preferencialmente. Traçadores baseados em 99m-Tecnécio (99m-Tc) são os mais utilizados, e, quando a injeção ocorre durante a CE, geralmente ocorre hiperconcentração do RF na zona de início ictal e áreas de propagação das crises (WICHERT-ANA et al., 2001). Sendo assim, este exame pode ajudar na identificação da provável ZE.

As crises hipercinéticas (CH) são um tipo de CE, caracterizada por movimentos complexos, exuberantes, envolvendo segmentos proximais dos membros e tronco, por vezes associado a vocalizações (BLUME et al. 2001, ENGEL, 2006).

Acredita-se que as CH se originem no córtex orbitofrontal e região frontal mesial, porém estudos recentes têm demonstrado envolvimento também de áreas extrafrontais, bem como de áreas subcorticais (STAACK et al., 2011).

Rheims et al. (2008) descreveram dois subtipos de CH, de acordo com a semiologia: Tipo I e Tipo II. A identificação desses dois grupos foi baseada na análise de um conjunto de fenômenos clínicos apresentados pelos pacientes em estudo, no qual foram avaliados diferentes aspectos semiológicos, como: natureza dos movimentos (ex: eixo do movimento anterior/posterior ou horizontal/rotação); intensidade da agitação (leve ou severa); presença de fenômenos motores não hipercinéticos (versão, distonia, etc.); nível de consciência, dentre outros aspectos. Foi definida, através da análise do

Estereoeletroencefalograma (SEEG), a localização anatômica da zona de início ictal dos dois tipos de CH, proporcionando assim uma correlação anátomo-eletro-clínica e a identificação de duas áreas no lobo frontal relacionadas a estes dois tipos de CH. Nos pacientes do Tipo I, a ZE foi identificada na região ventral pré-frontal, enquanto que no Tipo II, na região mesial pré-motora (RHEIMS et al., 2008).

Apesar de as CH se apresentarem com uma fenomenologia similar, elas podem se originar de locais diferentes. Uma possível explicação para isto seria a ativação de uma rede neural em comum. Um dos benefícios do SPECT ictal consiste na demonstração não só da área de origem das crises, como também das áreas adjacentes relacionadas à sua propagação, podendo ser um exame útil para avaliar a rede neural envolvida nas CH.

As CH estão fortemente relacionadas à epilepsia do lobo frontal, que cursa com o pior prognóstico pós-operatório dentre as epilepsias tratáveis cirurgicamente (JEHA et al., 2007).

Devido à complexidade do tema e à escassez de literatura sobre o mesmo, faz-se importante o aprofundamento do conhecimento sobre as CH e o reconhecimento da rede neural envolvida nestas crises. O melhor entendimento destas crises pode proporcionar uma identificação mais consistente da ZE nestes pacientes, com possibilidades de prognósticos pós-cirúrgicos mais favoráveis.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Crises epilépticas

2.1.1 Classificação

As CE se dividem em focais e generalizadas a depender da semiologia ictal e da localização e propagação da atividade epileptiforme ictal. Na prática clínica, nem sempre esta subdivisão, em focal e generalizada, é simples, porém é amplamente aceita.

Nas CE generalizadas a atividade epileptiforme ictal se distribui rapidamente por redes neuronais bilateralmente, incluindo estruturas corticais e subcorticais, mas não necessariamente o córtex inteiro. Nas CE focais, esta atividade se origina em redes neuronais limitadas a um hemisfério, podendo ser sua localização restrita ou ampla (BERG et al., 2010).

Os sintomas epilépticos são frequentemente o resultado da propagação da atividade epileptiforme da ZE para a zona sintomatogênica. No entanto, esses sintomas só irão gerar uma semiologia ictal se atingirem áreas corticais eloquentes, já que uma grande parte do córtex é silente, ou seja, não é capaz de gerar sinais e/ou sintomas clínicos. Sendo assim, para a utilização da análise da clínica ictal como valor localizador da ZE, deve-se levar em consideração que a propagação da atividade epileptiforme ictal pode ou não gerar sinais e/ou sintomas clínicos (KELLINGHAUS & LÜDERS, 2004).

Na tentativa de criar uma nomenclatura padrão única, a ILAE, desde 1981, vem propondo classificações e terminologias a serem utilizadas na descrição da clínica ictal (Tabela 1). Desta forma, criou-se uma classificação e um glossário, nos quais cada tipo de crise epiléptica e os diferentes sinais e/ou sintomas apresentados pelos pacientes durante a CE passaram a ter uma denominação específica a fim de organizar e criar uma linguagem em comum (ILAE 1981; BLUME et al., 2001; ENGEL, 2006; BERG et al., 2010).

Em 1981 e 1989, a ILAE propôs uma classificação das crises e síndromes epilépticas baseada na semiologia ictal e alterações eletrográficas (ILAE 1981, 1989). As CE foram classificadas em (1) Generalizada, (2) Parcial (ou Focal), e (3) Inclassificável. Os sinais e/ou sintomas ictais foram divididos de acordo com o fenômeno clínico apresentado: motor, sensitivo, autonômico ou psíquico. Com isto,

foram definidos os termos a serem usados e os tipos de crise, e as crises sem alteração da consciência foram denominadas simples e as com alteração, complexas. (Tabela I).

Tabela 1. Proposta de Classificação das CE (adaptado ILAE, 1981)

TIPO DE CRISE	CLÍNICA ICTAL
Focal	<p>A. Crises parciais simples</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Com sintomas motores focais 2. Com sinais somatossensoriais ou sensoriais especiais 3. Com sintomas autonômicos 4. Com sintomas psíquicos <p>B. Crises parciais complexas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Início parcial simples, seguido de perda da consciência 2. Com perda da consciência desde o início <p>C. Crises parciais => crises secundariamente generalizadas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CPS => crises generalizadas 2. CPC => crises generalizadas 3. CPS => CPC => crises generalizadas
Generalizada	<p>A. 1. Crises de ausência</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Apenas com perda da consciência b. Com discretos componentes clônicos c. Com componentes atônicos d. Com componentes tônicos e. Com automatismos f. Com componentes autonômicos g. Combinação dos anteriores <p>2. Crises de ausência atípica – mudanças de tônus mais pronunciadas e início e final menos abruptos</p> <p>B. Crises mioclônicas</p> <p>C. Crises clônicas</p> <p>D. Crises tônicas</p> <p>E. Crises tônico-clônicas</p> <p>F. Crises atônicas</p>

	G. Combinação das anteriores
Crises Inclassificáveis	Não se incluem em nenhuma categoria descrita acima. Ex: crises neonatais, piscamentos rítmicos...

CPS: crise parcial simples

CPC: crise parcial complexa

A partir de avanços tecnológicos ao longo dos anos, como o vídeo-EEG, que promoveu melhor conhecimento das manifestações ictais, outras propostas de classificação foram divulgadas pela ILAE. Em 2010, a Comissão da ILAE de Terminologia e Classificação revisou conceitos e terminologias referentes à classificação das crises e às diferentes formas de epilepsia, incluindo as síndromes epiléticas, incorporando alguns avanços no conhecimento nas áreas de imagem e genética molecular mais recentes. Porém, permaneceram muitos conceitos prévios referentes à classificação das CE (Figura 1) (BERG et al., 2010).

Figura 1. Esquema da Classificação de Crises proposta pela ILAE 2010 (retirado de GUILHOTO, 2011)

Com isso, redefiniu-se o conceito de crises generalizadas, inferindo que estas crises não necessariamente acometem o cérebro inteiro simultaneamente, podendo ser originadas em redes neuronais bilateralmente distribuídas que rapidamente são ativadas. Em relação às crises focais, o termo “parcial” foi abandonado e propôs-se que estas crises deveriam ser descritas de acordo com suas manifestações (por exemplo, discognitiva, focal motora, etc.) seguindo o glossário da ILAE DE 2001 de Blume et al. (BLUME et al., 2001; BERG et al., 2010).

Outros aspectos abordados foram que estes conceitos de crise generalizada e

focal não se aplicam a síndromes eletroclínicas. Em relação à etiologia, os termos “idiopática”, “sintomática” e “criptogênica” foram substituídos por “genética”, “estrutural-metabólica” e “desconhecido”, respectivamente (BERG et al., 2010). Termos também discutidos foram “benigno” e “catastrófico”, que foram substituídos respectivamente por “autolimitado” e “não farmacorresponsivo” (GUILHOTO, 2011).

Além disso, sugeriu-se que a classificação das crises fosse menos ou mais simplificada dependendo da sua finalidade, podendo haver mais de uma classificação para o mesmo tipo de crise, já que as CE podem ser compostas de várias fenomenologias que ocorrem de forma sequencial. Uma aplicação disto seria a utilização de uma classificação mais detalhada no contexto das epilepsias focais na avaliação pré-cirúrgica para tratamento da epilepsia, podendo facilitar assim a identificação de possíveis focos epileptogênicos, exemplificando desta forma como uma adequada utilização da classificação das CE pode refletir no manejo mais apropriado dos pacientes com epilepsia.

No entanto, poucos avanços em relação à patofisiologia e ao eletroencefalograma (EEG) foram incorporados, sendo alvo de muitas críticas pelos epileptologistas. De positivo, algumas síndromes epiléticas foram reconhecidas e alguns conceitos atualizados, porém na prática notou-se pouca mudança, e ainda hoje persistem muitas dúvidas tanto do ponto de vista da nomenclatura como conceitual, tais como: CE inclassificáveis (várias crises apresentadas pela população infantil não são consideradas classificáveis. Como classificá-las?); crises generalizadas (são realmente generalizadas ou crises focais que se propagam rapidamente e se manifestam com uma sintomatologia bilateral?); papel das estruturas subcorticais na gênese das CE (moduladores ou geradores?); entre outras (BERG et al., 2010).

Uma nova proposta, que ainda está em apreciação pela comunidade científica, foi recentemente disponibilizada pela ILAE em abril de 2016 (Figura 2). Segundo esta Comissão de Classificação da ILAE, devido ao conhecimento atual ser insuficiente para formar uma classificação baseada nos dados científicos vigentes, esta nova classificação tem como objetivo uma abordagem prática com base nas propostas de classificação de 1981 e 2010.

Esta nova proposta não sugere nenhuma mudança significativa e tem como objetivo aumentar a praticidade e a aplicabilidade das classificações anteriores. As alterações incluem: (1) O termo "parcial" é substituído por "focal"; (2) As CE de início desconhecido ainda podem ser classificadas; (3) A preservação da consciência é usada

como um indicador de crises focais; (4) Os termos “discognitivo”, “parcial simples e complexa”, “psíquico” e “secundariamente generalizada” são eliminados; (5) Crises motoras do tipo tônica, clônica, atônica, mioclônica e espasmos epiléticos com manifestações bilaterais são reconhecidas como crises potencialmente focais; (6) Inclusão de alguns tipos de crise generalizada: ausência com mioclonia palpebral, ausência-mioclônica, mioclônico-atônica, clônica-tônico-clônica e espasmos epiléticos. Com isto conclui-se que na Síndrome de West as crises podem ser focal, generalizada ou de origem desconhecida; (7) O termo “crise tônico-clônica bilateral” substitui “crise secundariamente generalizada”; (8) Há uma separação mais clara entre crises caracterizadas por alteração em funções cognitivas específicas (afasia, memória, etc.) e as com componentes essencialmente emocionais e/ou afetivos (FISHER et al., 2016).

Figura 2. Esquema da Classificação de Crises proposta pela ILAE 2016 (retirado de FISHER et al., 2016)

Esta proposta de nova classificação ainda está em avaliação e espera-se que a mesma seja aprimorada, trazendo benefícios em relação às classificações anteriores.

Um aspecto crucial em epileptologia é a classificação das crises e das síndromes

epilépticas que norteia a investigação etiológica e a instituição e programação terapêutica, porém até hoje não há uma classificação ideal. Com todo o avanço tecnológico, há necessidade de uma classificação mais moderna, na qual os aspectos patofisiológicos, eletroclínicos e etiológicos sejam abordados em conjunto na perspectiva de conceituação da epilepsia como doença e não como sintoma. Uma melhoria na sistematização e organização da classificação das CE contribuiria não só na prática clínica, como também na realização de estudos populacionais com estes pacientes. Por fim, uma padronização mais adequada das CE poderá proporcionar estudos mais acurados e, conseqüentemente, um entendimento melhor sobre a epilepsia e as CE (PANAYIOTOPOULOS, 2011, CAMFIELD, 2012).

2.1.2 Crises hipercinéticas

As CH são caracterizadas por movimentos complexos que envolvem predominantemente segmentos proximais e/ou axiais dos membros que parecem violentos e inadequados para a situação (LUDERS et al., 1998). Tais movimentos apresentam-se como movimentos forçados, irregulares, como chutar, pedalar, boxear, balanceio, impulsão pélvica, entre outros. Geralmente, associam-se a comprometimento do nível de consciência.

Esse tipo de CE foi incluído inicialmente no Glossário da Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE) em 2001, sendo classificado como um tipo de crise motora, no subgrupo dos automatismos (BLUME et al., 2001). Previamente a esta descrição, em 1998, LUDERS et al. descreveram um tipo de crise motora, dentro do subgrupo das crises motoras complexas, com a mesma fenomenologia, que eles denominaram de crises hipermotoras (LUDERS et al., 1998). Ambos os termos, “crise hipercinética” e “crise hipermotora”, vêm sendo amplamente utilizados para descrever este tipo de crise.

As CH tendem a durar menos de um minuto e ocorrem mais frequentemente no sono do que na vigília (HOLTHAUSEN, 2000; KELLINGHAUS & LUDERS, 2004). Na maioria das vezes, essas crises estão associadas a outros fenômenos clínicos, tais como: diferentes tipos de auras, incluindo medo; careteamento; alterações emocionais ou comportamento agressivo; vocalizações; posturas distônicas e fenômenos tônicos (HOLTHAUSEN, 2000; KOTAGAL et al., 2003; STAACK et al., 2011).

Devido à sua característica bizarra e à frequente recuperação pós-ictal rápida, por vezes são confundidas com eventos de origem não epiléptica. A identificação de sua

localização, através do registro ictal obtido pelo EEG de escalpo, é geralmente dificultada pelo excesso de artefatos de movimento e/ou musculares gerados nessas crises, que acabam por obscurecer no traçado a atividade elétrica cerebral ictal (HOLTHAUSEN, 2000).

As CH estão frequentemente associadas à epilepsia do lobo frontal (HOLTHAUSEN, 2000). A epilepsia do lobo frontal constitui-se no segundo tipo de epilepsia focal mais comum, ocorrendo em aproximadamente 30% dos pacientes adultos com epilepsias focais, e é responsável por 6-30% de todas as cirurgias para tratamento da epilepsia em centros de epilepsia (JEHI et al., 2007).

Estima-se que as CH ocorram aproximadamente em 23-38% nos pacientes com epilepsia do lobo frontal (JOBST et al., 2000; KOTAGAL et al., 2003) e em 3-4,5% dos pacientes com epilepsia focal fármaco-resistente submetidos a cirurgia para tratamento da epilepsia (RHEIMS et al., 2008; MASUDA et al., 2012).

De acordo com BANCAUD e TALAIRACH (BANCAUD & TALAIRACH, 1992), existem cinco diferentes regiões do lobo frontal responsáveis por essas crises: giro cingulado anterior, região frontopolar, região orbitofrontal, região opercular-insular, e região mesial-intermediária. Nos últimos dez anos, estas crises têm sido relacionadas a outras áreas, incluindo o córtex frontal dorsolateral e regiões corticais extrafrontais, tais como a região anterior e superior da ínsula e região parietotemporal (Tabela 2). Estima-se que as CH são encontradas em aproximadamente 3%-6% dos pacientes com epilepsia do lobo temporal (GIL-NAGEL & RISINGER, 1997; STAACK et al., 2011).

Tabela 2. Sumário dos estudos sobre origem atípica das CH no lobo frontal e regiões extrafrontais

ESTUDO	AMOSTRA	MÉTODO DIAGNÓSTICO	ZE
Nobili et al., 2004	3 pacientes	SEEG	Lobo temporal
Mai et al., 2005	7 pacientes	EEG + SEEG	Lobo temporal
Barba et al., 2005	2 pacientes	SEEG	Área motora suplementar
Ryvlin et al., 2006	3 pacientes	SEEG	Ínsula antero- superior

Kaido et al., 2006	2 pacientes	Eletrodos subdurais	Lobo temporal + ínsula
Nobili et al., 2007	10 pacientes	EEG + SEEG	Córtex frontal mesial e dorsolateral + lobo temporal
Wang et al., 2008	4 pacientes	EEG+eletrodos subdurais	Polo temporal
Zhang et al., 2008	1 paciente	SEEG	Ínsula anterior
Nishibayashi et al., 2009	1 paciente	EEG+eletrodos subdurais	Região parieto- temporal
Vaugier et al., 2009	7 pacientes	SEEG	Polo temporal
Tao et al., 2010	23 pacientes	EEG+eletrodos subdurais	Córtex frontal mesial e dorsolateral + lobo temporal
Staack et al., 2011	17 pacientes	EEG + RM	Lobo temporal
Fluchère et al., 2012	4 pacientes	EEG + SEEG	Lóbulo parietal inferior e córtex pré- frontal
Teotónio et al., 2013	3 pacientes	Eletrodos intracranianos	Lobo parietal e região mesial temporal
Montavont et al., 2013	4 pacientes	SEEG	Giro cingulado posterior, região peri-sylviana posterior e região parieto-occipital
Tao et al., 2013	9 pacientes	EEG+eletrodos subdurais	Lobo temporal (mesial e lateral)
Gibbs et al., 2015	1 paciente	SEEG	Região parietal mesial

Uma abordagem diferente na tentativa de localizar as CE oriundas do lóbulo frontal, incluindo as CH, foi feita por BONINI et al. (2014). Nesse estudo, a semiologia

ictal apresentada por pacientes com epilepsia do lobo frontal, que foram submetidos a monitorização com SEEG, foi detalhadamente avaliada e correlacionada com áreas anatómicas específicas. Os comportamentos motores foram descritos de acordo com a sua complexidade, variando de sinais motores elementares até comportamento motor gestual integrado ou não integrado, sendo o primeiro utilizado para nomear um comportamento motor que ocorreu numa sequência natural e o segundo, de uma forma anárquica. O termo “estereotipia” foi utilizado para descrever os automatismos, tanto proximais quanto distais, e as alterações emocionais, tais como medo, foram inseridas no contexto do comportamento gestual integrado ou não. Já o termo “hipercinético” foi utilizado somente para quantificar o movimento, ou seja, a fim de descrever sobre sua intensidade, velocidade e nível de agitação, sem menção à natureza dos movimentos.

Esta avaliação semiológica rebuscada e complexa permitiu a subclassificação das crises do lobo frontal em quatro grupos com características semiológicas distintas. Estes grupos se organizaram ao longo de um eixo rostrocaudal representando mais um espectro do que categorias rígidas isoladas, promovendo uma organização somatotópica no lobo frontal.

A interpretação desses achados, frente o conceito de que o comportamento gestual integrado é um *continuum*, permitiu a conclusão de que quanto mais anterior a CE, mais provável foi a ocorrência do comportamento integrado. Por outro lado, as estereotipias distais (mais conhecidas como automatismos) foram associadas a regiões pré-frontais mais anteriores, enquanto que as estereotipias proximais, a regiões pré-frontais mais posteriores. As CH, presentes em 2 dos 4 grupos (Grupos 2 e 4), foram relacionadas ao envolvimento das regiões pré-motoras mesiais e laterais, respeitando um sentido rostro-caudal (BONINI et al., 2014).

2.1.3 Classificação das Crises Hipercinéticas

Em 2008, RHEIMS et al. propuseram uma classificação das CH em Tipos I e II baseados em um estudo retrospectivo de análise de SEEG com 11 pacientes, adultos e crianças, que apresentaram CH e que ficaram livres de crises até pelo menos 2 anos após o tratamento cirúrgico (RHEIMS et al., 2008).

Nesse estudo, o implante dos eletrodos profundos foi apenas no lado da suposta ZE em oito pacientes, e em três, bilateral. Todos os pacientes foram submetidos a uma

cobertura satisfatória de eletrodos no lobo frontal, com uma média de 10 eletrodos por paciente.

A análise da semiologia ictal foi feita, de forma independente, por três pesquisadores, através da revisão dos vídeos realizados durante a monitorização invasiva com SEEG.

Foram avaliados os fenômenos motores (hipermotores e não hipermotores) e não motores, sendo os fenômenos motores do tipo hipermotores quantificados de acordo com a intensidade. Assim, dois grupos foram descritos de acordo com a intensidade do comportamento hipermotor: (1) movimentos de chute, boxe e balanceio; ou (2) movimentos laterais ou horizontais do tronco e pelve no paciente em decúbito dorsal. Além disto, a intensidade da agitação foi classificada em dois tipos, leve e severa, de acordo com a amplitude da velocidade do movimento, bem como a presença de comportamentos agressivos e/ou movimentos de sentar/levantar. Os fenômenos motores não hipermotores analisados incluíram movimentos motores elementares, tais como hipertonia, distonia, clonia e versão cefálica. Já os fenômenos não motores avaliados constituíram-se em sinais vegetativos e sintomas emocionais, estes últimos sendo elucidados pela expressão facial dos pacientes.

O lobo frontal foi dividido anatomicamente em nove áreas a fim de realizar uma correlação anátomo-eletro-clínica (Figura 3) e de definir com maior precisão a ZE.

Figura 3. Segmentação anatômica do lobo frontal (retirado de RHEIMS et al., 2008)

dACC, parte dorsal do córtex cingulado anterior; rACC, parte rostral do córtex cingulado anterior; DLPFC, córtex pré-motor dorsolateral; FPC, córtex frontopolar; ILC, região frontal dorsolateral intermediária; IMC, região frontal mesial intermediária; MPFC, córtex pré-motor mesial; Motor, córtex motor; OFC, córtex orbitofrontal.

Após a análise semiológica, concluiu-se que as crises hipermotoras (como foram chamadas as CH nesse estudo), se caracterizaram por uma agitação complexa, porém puderam ser distinguidos dois padrões: Tipo I – agitação significativa caracterizada por movimentos de chute, boxe e balanceio, associado a movimentos de sentar/levantar; Tipo II – agitação leve caracterizada por movimentos rotatórios e horizontais de tronco e pelve enquanto o paciente permanecia em decúbito dorsal.

As características clínicas presentes na semiologia ictal, incluindo os fenômenos motores não hipermotores e os fenômenos não motores, foram também analisadas em relação aos Tipos I e II. Assim como a intensidade da agitação, elas também ocorreram preferencialmente em um tipo ou outro de crise hipermotora, sendo possível criar um conjunto de sinais e sintomas não hipermotores presentes nestes dois tipos de CH (Tabela 3). Não houve nenhuma diferença significativa entre os Tipos I e II em relação à duração da crise, duração entre o início da crise e o comportamento hipermotor, presença ou não de aura e automatismos.

Tabela 3. Características clínicas das crises hipermotoras Tipos I e II (adaptado de RHEIMS et al., 2008)

	TIPO I	TIPO II
Agitação	Acentuada	Leve
Comportamentos hipermotores	Balanceio, chute, boxe	Movimentos horizontais de rotação do tronco e pelve enquanto deitado no leito/cama
Sinais motores não hipermotores	Desvio cefálico ipsilateral	Postura distônica/tônica; versão cefálica contralateral
Expressão facial/emoção	Medo, raiva	-
Sinais vegetativos	Incontinência urinária; hiperemia facial	-
Responsividade	Não	Sim/ Não
Memória	Amnésia ictal	-

Por fim, nesse estudo, seis pacientes foram classificados em Tipo I e cinco, em Tipo II.

Em relação às correlações anátomo-eletro-clínicas, dos seis pacientes que apresentaram crises do Tipo I, cinco apresentaram ZE, identificadas pela análise SEEG, na parte rostral do córtex cingulado anterior e/ou córtex orbitofrontal e um, na região frontal mesial intermediária. Todavia, dos cinco pacientes que apresentaram crises do Tipo II, três apresentaram ZE na parte dorsal do córtex cingulado anterior e córtex pré-motor mesial e os dois restantes, na região frontal mesial intermediária. Desta forma as crises hipermotoras Tipo I foram relacionadas ao envolvimento do córtex frontal ventromesial e as Tipo II, do córtex pré-motor mesial, porém somente na primeira esta correlação foi estatisticamente significativa (Figura 4). Concluiu-se nesta correlação que ambas as crises se originam na região frontal mesial e que o Tipo I está relacionado ao envolvimento de áreas mais anteriores do córtex frontal.

Figura 4. Representação esquemática do cérebro dos pacientes mostrando a localização dos eletrodos profundos na zona de início ictal (círculos vermelhos), da área da ressecção cirúrgica (área cinza), da área de propagação das crises (setas), da lesão identificada na RM (área circunscrita pela linha preta). Os achados do SEEG identificaram a localização da ZE em três principais áreas: (A) córtex frontal ventromesial com envolvimento do córtex orbitofrontal e parte rostral do córtex cingulado anterior; (B) região pré-motora mesial frontal, com envolvimento do córtex pré-motor mesial e da parte dorsal do córtex cingulado anterior; (C) córtex frontal mesial intermediário e áreas adjacentes encontradas nos pacientes do grupo A e B (retirado de RHEIMS et al., 2008).

	Group A	Group B	Group C
HMS1	Patient #1		Patient #4
	Patient #2
	Patient #3
	Patient #5
	Patient #6
HMS2		Patient #8	Patient #7
		Patient #9	Patient #11
		Patient #10

HMS1: crise hipermotora Tipo I

HMS2: crise hipermotora Tipo II

Apesar do número limitado da amostra, este estudo sugere a existência de dois padrões de crises hipermotoras com características clínicas em comum e que são originadas em regiões específicas no lobo frontal, sendo definidas da seguinte forma: Tipo I – crises com uma agitação mais significativa associada a movimentos no eixo vertical com origem na região ventral frontomesial; Tipo II – crises com uma agitação menos intensa associada a movimentos no eixo horizontal com origem na região pré-

motora mesial frontal.

Estes 2 padrões de CH também foram evidenciados na descrição de BONINI et al. (2014) e relacionados a localizações semelhantes às encontradas por RHEIMS et al., ratificando esta correlação anátomo-clínica.

Na tentativa de realizar esta correlação anátomo-clínica destes dois tipos de CH através de um abordagem diferente, ALQADI et al. (2016) analisaram 17 pacientes com CH que estavam livre de crises após realizar cirurgia para tratamento da epilepsia. Nessa amostra os dois tipos de CH, Tipos I e II, tiveram ZE localizadas nas regiões frontais e extrafrontais, identificadas através das áreas ressecadas. Porém não houve uma análise de padrões eletroencefalográficos, não sendo possível diferenciar com precisão a zona sintomatogênica da epileptogênica. Em relação à semiologia, apenas o desvio cefálico e/ou do corpo ipsilateral apresentou um valor lateralizatório estatisticamente significativo, diferente da assimetria dos movimentos, que não apresentou um valor lateralizatório relevante (ALQADI et al., 2016).

2.2 SPECT ictal

2.2.1 Definição

O SPECT é uma técnica utilizada para avaliar alterações do fluxo sanguíneo cerebral através da análise de imagens tomográficas adquiridas a partir da detecção de fótons de decaimento nuclear emitidos por um volume de radioatividade (GUARNIERI 2003). Este exame só se tornou possível a partir de 1967, quando Hal Anger desenvolveu a câmara de cintilação rotacional com um único detector, capaz de obter várias imagens ao redor de uma órbita circular e elíptica (KATO, 2002).

O SPECT pode ser ictal, quando o paciente recebe uma injeção de um RF durante a CE (SPECT ictal), ou interictal, quando esta injeção ocorre durante o período intercrítico (SPECT interictal). Sendo assim, o RF se ligará a diferentes regiões do sistema nervoso central, sendo o paciente posteriormente escaneado com uma gama câmara de SPECT para determinar em quais áreas o RF se ligou preferencialmente.

Diferentes RF foram sendo desenvolvidos desde o surgimento do SPECT. Os mais utilizados hoje são hexametil-propilamina-oxima (HMPAO) e o bicisato-etil-cisteinato-dimer (ECD) (LA FOUGERE et al., 2009). Estes RF são ligados ao Tecnécio (^{99m}Tc) e apresentam uma característica peculiar, pois eles são lipossolúveis,

atravessam a barreira hematoencefálica e tornam-se hidrofílicos (KATO, 2002).

O ECD, após a administração endovenosa, apresenta uma rápida captação cerebral (cerca de 6% da dose injetada em 5 minutos), alcançando o pico em 2 minutos após a injeção, sem se redistribuir. Assim, a captação inicial do RF, e sua distribuição correspondente à alteração do fluxo sanguíneo cerebral no momento da injeção, permanece imutável até 2 horas, independente de variações que possam ocorrer no fluxo sanguíneo cerebral posteriormente. Isto explica uma das vantagens do SPECT, que consiste no fato de que a injeção do RF possa ser realizada algumas horas previamente à aquisição das imagens no serviço de Medicina Nuclear, e ainda assim irá refletir a distribuição do RF no momento da injeção. Desta forma é possível criar um “*snapshot*” do fluxo sanguíneo cerebral, naquele momento específico de interesse.

Para tanto, é essencial que o RF esteja continuamente disponível durante a monitorização por VEEG e que haja uma comunicação estreita entre o serviço de Medicina Nuclear e o Centro de Epilepsia, sendo o primeiro responsável por garantir a confiabilidade do RF. Este deverá ficar armazenado na unidade de monitorização por VEEG em um local seguro e de fácil acesso, sendo manipulado apenas por profissionais treinados e capacitados para lidar com material radioativo (ILAE, 2000).

Em condições ideais, o RF deve ser injetado em até 10 segundos do início da CE (ILAE, 2000). Alguns trabalhos demonstram que uma “boa injeção” consiste na injeção que ocorre em até 45 segundos após o início ictal, sendo necessário levar em consideração a duração da crise (LA FOUGERE et al., 2009).

O valor localizatório do SPECT ictal é dependente do tempo de injeção do RF durante a CE, pois existe uma relação inversamente proporcional entre o tempo de injeção do traçador e a taxa de acurácia do exame. Sendo assim, quando mais precoce a injeção do RF, mais confiável será a localização e lateralização da ZE obtida por este exame, evitando-se assim o fenômeno “*postictal switch*”. Este fenômeno, que consiste na mudança do padrão de hiperperfusão ictal para um padrão de hipoperfusão no período pós-ictal, geralmente ocorre em vigência de uma injeção do RF muito tardia e, caso não seja considerado, pode resultar em uma falsa lateralização e localização (WICHERT-ANA et al., 2001).

A fim de garantir uma aquisição adequada do SPECT ictal, esta técnica requer a monitorização por vídeo-EEG contínua e a presença de uma equipe habilitada a detectar a CE precocemente e rapidamente administrar o RF. Isto é uma das maiores limitações deste exame nos Centros de Epilepsia, já que é necessário que enfermeiros e técnicos

estejam disponíveis e sejam capacitados, para reconhecer o início da CE e injetar o RF o mais rápido possível. Alguns centros desenvolveram dispositivos com sistemas de injeção automática ou semiautomática, porém, além de terem alto custo, eles não se mostraram muito efetivos, havendo necessidade de aprimoramento na sua eficácia. Ainda hoje, o que garante a melhor acurácia do exame é a presença de um profissional capacitado (KNOWLTON 2006; LA FOUGERE et al., 2009).

Após a injeção do RF e findada a CE, preconiza-se que o paciente deverá ser transportado para o serviço de Medicina Nuclear em até 2 horas para aquisição das imagens. Atrasos prolongados na aquisição das imagens podem gerar resultados de menor qualidade, devido ao decaimento progressivo do RF (ILAE, 2000).

Idealmente, as imagens do SPECT devem ser correlacionadas e corregristadas com as imagens da RM, a fim de se obter uma interpretação e uma localização mais fidedignas do exame, considerando as possíveis lesões estruturais e assimetrias sutis previamente existentes e que podem ser mais bem identificadas pela RM. Um exemplo disto são as lesões atroficas que naturalmente apresentam pouco ou nenhum fluxo sanguíneo, assim como as assimetrias sutis que podem passar despercebidas nos exames de Tomografia Computadorizada (ILAE, 2000).

A meia-vida longa do Tc (6h), assim como a estabilidade do RF (especialmente o ECD) e a possibilidade de aquisição das imagens posteriormente as crises, torna esta técnica bastante viável e útil na prática clínica diária (LA FOUGERE et al., 2009).

2.2.2 SPECT ictal nas Epilepsias

O SPECT tem sido amplamente utilizado na avaliação de pacientes com epilepsia fármaco-resistente e potenciais candidatos à cirurgia a fim de localizar o possível foco epileptogênico. Diferente de outros métodos diagnósticos baseados no EEG que são utilizados na avaliação pré-cirúrgica, este exame não depende diretamente da aquisição e interpretação da atividade elétrica cerebral e é um dos únicos capazes de gerar uma imagem cerebral no momento da CE. Além disso, a concordância dos achados do SPECT ictal com o local da ressecção cirúrgica é um preditor independente de bom prognóstico tanto para as epilepsias do lobo temporal como extratemporais (KNOWLTON, 2006).

Sua utilização se justifica principalmente naqueles pacientes com epilepsia nos quais os dados da avaliação pré-cirúrgica não foram concordantes. Os casos em que os

pacientes geralmente podem se beneficiar mais do SPECT são: RM normal; displasias; lesões bilaterais e/ou múltiplas; epilepsias neocorticais, fora da região mesial temporal; na programação para colocação de eletrodos invasivos para monitorização crônica. Além disto, naqueles pacientes com uma aparente epilepsia generalizada, este exame poderia evidenciar uma possível regionalização ou foco epileptogênico (ILAE, 2000).

A aplicação do SPECT na Epilepsia se justifica pela premissa de que o aumento da atividade neuronal ictal que ocorre durante a CE está associado a um aumento do metabolismo e fluxo sanguíneo cerebral local (KNOWLTON 2006; LA FOUGERE et al., 2009).

Na CE, ocorre inicialmente hiperperfusão na ZE e, com a propagação da crise, as alterações corticais e subcorticais no fluxo sanguíneo cerebral se estendem rapidamente para outras regiões (KNOWLTON, 2006; LA FOUGERE et al., 2009).

Dessa forma, é crucial para a interpretação correta deste exame que o neurologista/epileptologista tenha o conhecimento sobre o momento exato em que ocorreu a injeção em relação à crise. Como mencionado anteriormente, injeções precoces cursam com os melhores resultados, onde se espera que as áreas mais hiperperfundidas correspondam à zona de início ictal, a menos que já tenha ocorrido a propagação (PAESSCHEN, 2004).

Após a injeção do RF, este demora aproximadamente 30 segundos para atingir o cérebro (PAESSCHEN, 2004). Como consequência, o SPECT tem uma resolução temporal ruim e os padrões de hiperperfusão adquiridos geralmente contêm a zona de início ictal e áreas de propagação da crise (KNOWLTON, 2006; LA FOUGERE et al., 2009). A presença de ativação nestas áreas de propagação é mais frequentemente encontrada nas crises oriundas do lobo frontal (PAESSCHEN et al., 2007).

O tipo de crise também deve ser considerado na interpretação deste exame. Estima-se que aproximadamente 40% dos SPECTs ictais adquiridos em crises parciais simples não forneçam informações relevantes, limitando o seu uso neste tipo de crise. Por outro lado, este exame fornece os melhores resultados em pacientes com crises parciais complexas, porém nas crises secundariamente generalizadas pode demonstrar uma hiperperfusão mais difusa, abrangendo múltiplas regiões. Entretanto, a presença de ativação em diferentes áreas não exclui que as crises comecem em múltiplas regiões (PAESSCHEN, 2004).

Na prática, a interpretação destas imagens do SPECT é realizada através da visualização direta e geralmente considera-se a zona de início ictal, a região onde ocorre

a maior e mais intensa hiperperfusão (Figura 5) (PAESSCHEN et al., 2007).

Figura 5. Padrão de SPECT ictal típico das epilepsias do lobo temporal: 1) Direita - hiperperfusão no lobo temporal identificada pelo SPECT ictal; 2) Esquerda - hipoperfusão na mesma topografia identificada pelo SPECT interictal (retirado de WICHERT-ANA et al., 2001)

Isso torna esta interpretação do exame pouco precisa, tendo surgido novas técnicas mais sofisticadas que aprimoraram esta análise através de uma melhor quantificação e estratificação dos dados. As técnicas mais recentemente utilizadas são o SISCOM e o SPM (*Statistical Parametric Test*).

O SISCOM consiste na subtração das imagens adquiridas do SPECT ictal com o interictal que são corregistradas com as imagens da RM. As diferentes doses do RF administradas durante os exames de SPECT ictal e interictal são ajustadas e as imagens destes exames são normalizadas, considerando-se geralmente dois desvios padrão como valor de corte, a fim de identificar as áreas de hiperperfusão (PAESSCHEN, 2004; LA FOUGERE et al., 2009).

Esta imagem multimodal, que combina informações de imagem funcional e estrutural, aumenta a habilidade de detectar e definir a extensão da lesão epileptogênica, bem como de regionalizar potenciais áreas epileptogênicas em pacientes com RM normal (Figura 6).

Figura 6. Diferença entre os achados do SPECT através da análise visual e do SISCOM salientando a dificuldade de identificação da área de hiperperfusão ictal no

primeiro exame (A e B), que foi identificada pelo segundo (C e D) (retirado de (PAESSCHEN, 2004))

Uma outra vantagem do SISCOM seria uma melhor elucidação das áreas de propagação através do uso de diferentes desvios padrão. Com isto a utilização nesta técnica de valores de corte altos determina uma baixa sensibilidade e uma alta especificidade comparada com valores de corte baixo, que determinarão uma alta sensibilidade, porém baixa especificidade (PAESSCHEN, 2004). Desta forma, quanto menores os valores de desvio padrão, mais áreas de propagação serão elucidadas, enquanto que valores de desvio padrão maiores evidenciarão regionalizações mais focalizadas, aumentando consequentemente a especificidade do exame (Figura 7).

Figura 7. Exemplo de detecção de áreas de hiperperfusão com o uso de diferentes valores de desvio padrão no SISCOM. Nota-se que, quanto maior o desvio padrão, maior a regionalização (retirado de PAESSCHEN, 2004)

SD: desvio padrão

Estudos demonstraram que o SISCOM é particularmente útil em localizar a ZE nos pacientes com displasia cortical focal, em pacientes já operados e no planejamento da monitorização invasiva com eletrodos profundos (O'BRIEN et al., 2004; PAESSCHEN, 2004; WETJEN et al., 2006; AHNLIIDE et al., 2007).

Uma outra evolução do SPECT foi o uso do SPM. Este consiste em uma técnica que realiza uma comparação estatística com um banco de dados controle composto por exames de SPECT em pacientes normais. As imagens do SPECT ictal e interictal são corrigidas e transformadas em um mesmo espaço de referência. Da mesma forma que o SISCOM, as diferentes doses administradas do RF são corrigidas e, por fim, as regiões que evidenciarem aumento ou diminuição de perfusão estatisticamente significativas durante o período ictal, comparado com o período interictal, serão identificadas. Isto diminui a subjetividade imposta por uma análise baseada estritamente na avaliação visual (CHANG et al., 2002; PAESSCHEN, 2004).

Cada método possui vantagens e desvantagens, porém a combinação de vários métodos pode fornecer informações complementares e mais consistentes (PAESSCHEN et al., 2007).

Comparando com a monitorização com eletrodos intracranianos, que é considerado o padrão ouro para localizar a ZE, estima-se que o SPECT apresente, dependendo do tipo de epilepsia, uma sensibilidade e especificidade em torno de 39-48% e 44-50%, respectivamente, semelhante ao PET, que é em torno de 22-40% e 53-63% (KNOWLTON et al., 2008).

Não há um consenso quanto à acurácia do SPECT ictal. Os fatores que mais influenciam na acurácia deste exame são o tempo de injeção, o tipo de crise epilética e,

mais recentemente, qual a técnica de SPECT utilizada. Os trabalhos são divergentes, porém acredita-se que a sensibilidade deste exame seja maior nas epilepsias temporais do que extratemporais.

Tem-se demonstrado que o SPECT ictal é superior ao interictal na identificação da localização e lateralização da ZE, com sensibilidade entre 73-97% e 50%, respectivamente. Apesar de estudos controversos sobre SPECT ictal nas epilepsias extratemporais, acredita-se que sua sensibilidade seja inferior, em torno de 66% (LA FOUGERE et al., 2009).

Em relação às técnicas mais recentes, o SISCOM e o SPM têm se mostrado superiores em relação à análise estritamente visual do SPECT ictal.

O'Brien e colaboradores reportaram a localização do foco epileptogênico em 39% dos pacientes através da análise visual em comparação com 88%, utilizando o SISCOM (O'BRIEN et al., 1998). Além disto, os mesmos autores demonstraram posteriormente (2000) a capacidade deste exame em identificar potenciais ZE em 2/3 dos pacientes com epilepsias extratemporais, bem como relacionaram a concordância dos seus achados com o local da ressecção um excelente preditor de desfecho pós-cirúrgico (O'BRIEN et al., 2000). Estima-se que, nos pacientes com alterações no SISCOM restritas à área ressecada, 75% cursarão com um desfecho pós-cirúrgico favorável (LA FOUGERE et al., 2009).

WETJEN et al. (2006) demonstrou que o SISCOM pode ser uma ferramenta interessante em pacientes que já foram submetidos a cirurgia, quando descreveu sua habilidade em identificar áreas de hiperperfusão nos locais previamente ressecados em 70% dos casos (WETJEN et al., 2006).

O SPM tem se mostrado um exame eficaz principalmente nas epilepsias temporais, com acurácia semelhante ao SISCOM (LEE et al., 2000; CHANG et al., 2002). Na última década, esta técnica vem sendo mais amplamente utilizada em pesquisas e tem se mostrado uma ferramenta útil também nas epilepsias extratemporais (WONG et al., 2010; MASUDA et al., 2012)

Novos avanços tecnológicos, com aprimoramentos computacionais, têm permitido o desenvolvimento de novas técnicas, a fim de melhorar a acurácia do SPECT, tais como a análise estatística do SPECT ictal corregistrada a RM (STATISCOM) e a projeção estereotóxica de superfície tridimensional, com relatos de acurácias mais promissoras do que as técnicas anteriores (FUKUDA et al., 2006; SULC et al., 2014).

2.2.3 SPECT ictal nas Crises Hipercinéticas

Vários estudos evidenciaram, através de métodos diagnósticos eletroclínicos, a relação das CH com o lobo frontal, mais precisamente as regiões orbitofrontal e frontal mesial. Nos últimos 15 anos, outras áreas extrafrontais foram implicadas na gênese destas crises. No entanto, poucos estudos exploraram o SPECT como método diagnóstico localizador para análise das CH.

Procurando explorar a literatura sobre SPECT ictal nas CH, foi feita revisão sistemática no banco bibliográfico MEDLINE, com os descritores “Hyperkinetic seizures” e “Hypermotor seizures” combinados um de cada vez a “ictal SPECT”. Utilizaram-se os limites: *title*, idiomas determinados (English, French, Spanish, Portuguese), inclusão de adultos e crianças, artigos originais e últimos 10 anos. Além destes, foram utilizados para fins de estudo artigos de revisão sobre o tema em questão.

Foi encontrado apenas um artigo, publicado por Masuda et al. (2011), que descreveu uma série de pacientes com CH que realizaram SPECT ictal. Três outros artigos abordaram este tema de forma indireta, quando descreveram os achados do SPECT nos pacientes com CE oriundas do lobo frontal (Harvey et al., 1993; Duncan et al., 1997) e nos diferentes tipos de crises motoras, incluindo as CH (Wong et al., 2010).

Nestes últimos, as CH foram relacionadas à ativação de uma rede neuronal ampla, englobando lobo frontal, com predomínio nas regiões anteriores e mesiais, bem como áreas extrafrontais, incluindo lobo temporal e ínsula, e subcorticais, tais como tálamo, cerebelo, núcleos da base e troncoencefálico (Tabela 4). Estes achados corroboraram com a localização da zona sintomatogênica nestas crises, previamente identificada através de estudos eletroclínicos.

As séries de Harvey et al. (1993) e Duncan et al. (1997) evidenciaram uma boa concordância dos achados do SPECT ictal em relação à lateralização (95%) e localização a nível lobar (62%) com a zona de início ictal, respectivamente, diferente do SPECT interictal (9%), legitimando o potencial valor localizador do primeiro e sua supremacia em relação ao SPECT interictal (HARVEY et al., 1993; DUNCAN et al., 1997).

Tabela 4. Sumário dos estudos com SPECT ictal nas CH

ESTUDO	AMOSTRA	MÉTODO DIAGNÓSTICO	TEMPO INJEÇÃO (SEG)	DE ÁREAS ATIVADAS NO SPECT
Harvey et al., 1993	22 pacientes pediátricos, sendo 6 com CH	SPECT ictal e interictal	6-74*	Região orbitofrontal e frontopolar, cerebelo contralateral, núcleos da base e tálamo ipsilateral.
Duncan et al., 1997	15 pacientes com CE oriundas do lobo frontal, sendo 3 com CH	SPECT ictal e interictal	15-80*	Região frontal mesial anterior, região orbitofrontal, região temporal mesial e polar, ínsula, tálamo, tronco-encefálico, cerebelo, núcleos da base, bilateralmente ou não.
Wong et al., 2010	17 pacientes com crises motoras, sendo 7 com CH	SPECT ictal- interictal + SPM	0-43*	2 áreas: 1) regiões frontomesiais, giro cíngulo e núcleos da base bilateralmente; 2) lobo temporal, córtex orbitofrontal, ínsula e núcleos da base ipsilateral a provável ZE.

* Artigo refere que todas as injeções foram durante o período ictal.

Masuda et al. (2011) demonstraram uma série de 13 pacientes, adultos e crianças, com CH Tipos I e II, que realizaram SPECT (ictal e interictal) e que foram

submetidos a cirurgia para tratamento da epilepsia, com um seguimento mínimo pós-operatório de 36 meses. Os pacientes foram divididos segundo a Classificação de RHEIMS et al. (2008) em CH Tipos I e II.

Em todos os pacientes, o tempo de injeção do radioisótopo ^{99m}Tc -ECD foi de até 5 segundos após o início ictal. Para a análise das imagens do SPECT ictal, realizou-se subtração do SPECT, adquirindo corregristo com RM (SISCOM) e mapeamento estatístico paramétrico (SPM). O SISCOM identificou a ZE corretamente em 10 dos 13 pacientes. Os achados do SPM demonstraram a presença de hiperperfusão acentuada nas seguintes regiões: córtex cingulado anterior, giro orbitofrontal, núcleo lentiforme, mesencéfalo e ponte (Figura 8). A análise do SPM nos grupos (Tipos I e II) não revelou nenhuma diferença estatisticamente significativa, porém demonstrou no Tipo I áreas de hiperperfusão no tronco-encefálico e no Tipo II, no giro subcaloso (Figura 9).

Os autores concluíram que a presença de hiperperfusão nestas áreas, que representam a zona sintomatogênica e não a ZE nestes pacientes, sugere que uma rede neural, que engloba as regiões corticais frontais e possivelmente extrafrontais, tronco encefálico e estruturas límbicas, está envolvida na gênese destas manifestações epiléticas complexas observadas nas CH (MASUDA et al., 2011).

Figura 8. Achados do SPM nestes pacientes. Demonstraram-se as seguintes áreas de hiperperfusão: (A) córtex cingulado anterior e região orbitofrontal; (B) região orbitofrontal e núcleo lentiforme; (C) núcleo lentiforme e mesencéfalo; (D) mesencéfalo e ponte. (retirado de MASUDA et al., 2011)

Figura 9. Achados do SPM em relação aos Tipos I e II. Demonstraram-se as seguintes áreas de hiperperfusão: (A) Tipo I: tronco-encefálico; (B) Tipo II: giro subcaloso (retirado de MASUDA et al., 2011)

Com a escassez de literatura que aborde o tema em questão e devido à complexidade das CH, é necessária a realização de estudos nesta área, não só para uma compreensão melhor destas crises nestes pacientes, como também para tentar promover um prognóstico cirúrgico mais favorável naqueles que irão se submeter à cirurgia para tratamento da epilepsia.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

3.1.1. Analisar os registros de VEEG de pacientes com CH e classificá-las em CH Tipo I e CH Tipo II, de acordo com a classificação de RHEIMS et al., 2008.

3.1.2 Analisar os achados de SPECT ictal destes pacientes, identificando áreas de hiperperfusão e determinando sua localização anatômica, bem como analisar a rede envolvida na propagação destas crises.

3.1.3 Correlacionar os dois diferentes tipos de CH com os achados de SPECT ictal, a fim de identificar padrões de ativação cerebral, realizando uma correlação clínico-anátomo-funcional.

3.2. Específicos

3.2.1. Descrever o perfil sociodemográfico da amostra (sexo, idade);

3.2.2. Descrever o perfil clínico da amostra (idade de início da epilepsia, frequência das crises, DAE utilizadas);

3.2.3. Correlacionar os fatores sociodemográficos, clínicos (da epilepsia) da amostra, com os diferentes tipos de CH, Tipos I e II;

3.2.4. Correlacionar os diferentes tipos de CH, Tipos I e II, com a zona de início ictal identificada pelo EEG.

3.2.5. Correlacionar os diferentes tipos de CH, Tipos I e II, nos pacientes da amostra que foram operados, com a localização da área ressecada.

4. METODOLOGIA

4.1 Tipo de Estudo

Descritivo e retrospectivo.

4.2 Local

Centro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP), localizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

4.3 Pacientes

Foram revisados 2600 laudos de VEEG de pacientes adultos e crianças com epilepsia, submetidos à monitorização por VEEG nessa instituição de 2007 a 2015. Não foi possível incluir pacientes antes do ano de 2007 devido a uma limitação em relação à imagem do SPECT ictal, já que somente a partir desse ano, em nosso serviço, as imagens deste exame passaram a ser digitalizadas, tornando-as passíveis de análise.

Nesta revisão dos laudos de VEEG avaliou-se principalmente a descrição da clínica ictal neles contida. Foram selecionados os laudos dos pacientes que mostravam uma descrição compatível com CH, ou seja, cujos laudos continham nomes ou termos sugestivos das CH, tais como: movimentos/crises hipercinéticos; movimentos/crises hipermotoras, automatismos de membro inferior; movimentos de pedalar; movimentos laterais de pelve, entre outros.

Com isso, obtiveram-se 33 crianças e 53 adultos. Destes 86 pacientes, 18 crianças e 26 adultos foram posteriormente excluídos por não terem realizado SPECT ictal ao longo da monitorização. Considerou-se como faixa etária pediátrica os pacientes com idade inferior a 19 anos.

Ao final, foram selecionados 42 pacientes com idade entre 0 e 60 anos que apresentaram relatório de VEEG compatível com CH durante o exame e que realizaram SPECT ictal ao longo da monitorização.

Não foram utilizados nesta seleção outros critérios como dados de história clínica, incluindo tempo de evolução da doença, idade, sexo, entre outros, embora estes

dados tenham sido considerados na análise dos resultados.

Alguns pacientes foram submetidos ao procedimento cirúrgico para tratamento da epilepsia, tendo sido esta indicação baseada nos achados do conjunto de exames realizados, sendo determinada em fórum próprio realizado no serviço, com a participação de equipe multidisciplinar composta por neurorradiologista, neurocirurgião, neurofisiologistas clínicos, neuropsicólogas, psiquiatras e assistentes sociais.

Todos os pacientes foram submetidos a exames de neuroimagem (RM), para identificação de possíveis etiologias estruturais.

Para o diagnóstico etiológico dos pacientes foram considerados os achados de neuroimagem (RM) e achados anátomo-patológicos.

4.4 Critérios de Inclusão

- Diagnóstico de epilepsia firmado conforme critérios clínico-eletroencefalográficos da ILAE (1981, 1989);
- Idade entre 0 e 60 anos no momento da avaliação;
- Apresentar CH;
- Ter realizado exame de VEEG no CIREP;
- Ter realizado SPECT ictal.

4.5 Critérios de Exclusão

- Não ter diagnóstico de epilepsia firmado conforme critérios clínico-eletroencefalográficos da ILAE (1981, 1989);
- Pacientes maiores do que 60 anos no momento da avaliação;
- Não apresentar CH;
- Não ter realizado exame de VEEG no CIREP;
- Não ter realizado SPECT ictal.

4.6 Desenho da pesquisa

As diversas etapas da pesquisa estão esquematizadas na Figura 10 e serão posteriormente pormenorizadas.

Figura 10. Desenho da pesquisa

4.7 História clínica

Foram analisados, através da revisão dos prontuários, dados gerais da história clínica dos pacientes, considerando-se o sexo, a idade (medida em anos completos), a idade de início das crises, o tipo e a frequência de crises, o uso de DAE, os achados de RM e anátomo-patológicos, além do seguimento pós-operatório.

A quantificação da frequência das CE foi utilizada para estratificar os pacientes quanto à gravidade da epilepsia para fins descritivos. Para fins de análise bivariada, esta quantificação foi simplificada em três grupos: nenhuma crise, pouca crise e muitas crises. O primeiro grupo consiste dos pacientes sem nenhuma crise. O grupo com pouca crise abrange os pacientes que apresentaram de uma a quatro crises por mês, e os com muitas crises, os que tiveram mais do que quatro crises por mês, ou seja, nestes pacientes as crises foram diárias ou quase diárias.

As RM foram revisadas por neurorradiologista para determinação da presença ou não de lesão, da sua etiologia e extensão.

Após a cirurgia, os pacientes foram acompanhados nos ambulatórios de epilepsia infantil e do adulto do HCFMRP-USP, com consultas periódicas. O método utilizado para determinar a eficiência da cirurgia foi a observação da presença ou não de

crises no pós-operatório, de acordo com a escala de Engel (Engel et al., 1993), descrita a seguir:

Classe I: livre de crises desde a cirurgia; presença apenas de auras ou crises parciais simples; presença de crises tônico-clônicas generalizadas com a privação de DAE.

Classe II: raras crises incapacitantes desde a cirurgia ou pelo menos nos últimos 2 anos; apenas crises durante o sono.

Classe III: melhora significativa, com redução importante do número de crises ou intervalos longos livres de crises (mais da metade do período de seguimento).

Classe IV: redução não significativa na frequência de crises, nenhuma mudança ou piora das crises.

4.8 VEEG

A monitorização por VEEG foi feita com o aparelho Nihon-Koden, com duração de 1 a 10 dias. Foi utilizado o sistema 10/20 ou 10-10 de colocação de eletrodos. Os registros foram feitos no CIREP no HCFMRP.

A análise da fenomenologia ictal, bem como a classificação semiológica das CH, foi realizada por dois neurofisiologistas do CIREP, de forma independente e em conjunto. Quando houve discordância na classificação entre os pesquisadores, um terceiro neurofisiologista foi responsável por determinar a classificação final.

Para fins de classificação das CH em Tipos I e II, foram avaliados fenômenos motores (hipercinéticos ou não), e fenômenos não motores, bem como a intensidade do movimento. O comportamento hipercinético foi descrito em detalhes, abrangendo os seguintes aspectos: grau de intensidade (acentuado ou leve), natureza do movimento (anteroposterior/vertical ou laterolateral/horizontal), assimetria de movimentos, e presença ou não de rotação. Esta última foi quantificada em graus (90°, 180°, 360°).

Em relação aos fenômenos motores não hipercinéticos, avaliou-se a presença de eventos motores elementares, tais como hipertonia, clonia, versão e distonia, bem como generalização secundária, além de outros não elementares, tais como automatismos.

Em relação aos fenômenos não motores, avaliou-se a presença de aura e seu tipo (BLUME et al., 2001). Considerou-se aura do tipo inespecífica naqueles pacientes que apresentaram somente despertar no início da CE. Além disto, avaliou-se a presença de

vocalizações, assim como alterações emocionais e/ou psíquicas, incluindo medo, identificadas através da expressão facial dos pacientes durante a CE.

Outro fator analisado foi a presença ou não de responsividade. Para tal, avaliou-se o nível de resposta dos pacientes, quando testados. Naqueles que não foram testados, avaliou-se a interação do paciente com o meio ambiente, somada à sua expressão facial no momento da crise.

Por fim, consideraram-se três tipos de CH, baseados na Classificação proposta por RHEIMS et al. (2008): Tipo I, II e Misto (I/II). Para tal, consideraram-se principalmente os critérios intensidade da agitação e natureza do movimento, típicos dos Tipos I e II. Os pacientes classificados como Tipo I compreenderam aqueles que apresentaram agitação intensa associada a movimentos hipercinéticos verticais (anteroposteriores). Os pacientes classificados como Tipo II compreenderam aqueles que apresentaram agitação leve associada a movimentos hipercinéticos horizontais (laterolaterais). Os pacientes classificados como Tipo I/II compreenderam aqueles que apresentaram características divergentes em relação a estes dois fenômenos clínicos, ou seja, agitação intensa com movimentos horizontais ou agitação leve com movimentos verticais.

Os padrões críticos foram divididos em generalizado, focal, hemisférico, não localizatório e ausência de padrão crítico, considerando-se os 30 segundos iniciais de cada crise, conforme a seguinte definição:

- Generalizado: atividade eletrográfica difusa desde o início, por mais do que 10 segundos.
- Focal: atividade eletrográfica localizada em algum lobo ou região, unilateral.
- Lateralizatório: atividade eletrográfica hemisférica desde o início, por mais do que 10 segundos.
- Não localizatório: 1) atividade eletrográfica inicialmente difusa, e então localizada em algum hemisfério ou região; 2) atividade eletrográfica inicialmente obscurecida por músculo e/ou artefato de movimento, seguida ou não por atividade eletrográfica ictal localizada ou generalizada.
- Ausência de ritmo crítico: ausência de mudança da atividade de base que pudesse ser identificada como ritmo crítico.

4.9 SPECT ictal

4.9.1 Preparação do paciente para o SPECT ictal

Os pacientes foram submetidos à venopunção através de cateteres flexíveis de médio calibre (Abocath® No. 20 ou 22), nos quais foram administrados 2 ml de Heparina® (2ml = 10UI) a cada 6 horas, garantindo o acesso e a permeabilidade venosa, no aguardo da administração do RF no momento da crise. Os pacientes estavam com ou sem redução (parcial ou total) das DAEs.

4.9.2 Aquisição e Análise do SPECT

O fármaco Etil Cisteinato Dimer (ECD) produzido pelo IPEN – Instituto de Pesquisas energéticas e Nucleares – foi preparado pelo Serviço de Medicina Nuclear. A marcação consistiu na ligação do fármaco ECD ao radioisótopo ^{99m}Tc , tendo como produto o RF ^{99m}Tc -ECD, conforme a instrução de preparo fornecida pelo IPEN.

A dose foi administrada imediatamente após o início clínico ou eletrográfico da crise epilética. Em adultos a dose preconizada foi de 35mCi, segundo a literatura (TSUCHIDA et al., 1994). As doses foram particularizadas para crianças obedecendo-se à fórmula preconizada por METTLER & GUIBERTEAU (1991) para a população pediátrica:

$$\text{Dose pediátrica} = \frac{\text{Idade da criança em anos} + 1}{\text{Idade da criança em anos} + 7} \times \text{dose do adulto}$$

O radioisótopo ^{99m}Tc apresenta uma meia-vida física de 6 horas e a dose do RF a ser administrada nos estudos críticos foi calculada previamente levando em consideração a lei do decaimento radioativo para o ^{99m}Tc . Este cálculo foi elaborado através do programa Microsoft Excel, variando o volume a ser administrado no decorrer do tempo. As frações do volume total foram incrementadas a cada hora, para corrigir a atividade fixa no volume a ser injetado no momento crítico.

O RF esteve continuamente disponível no CIREP, substituído de 8/8 horas, sendo acondicionado no interior de um recipiente cilíndrico de chumbo, colocado sobre uma bandeja forrada por papel absorvente e situada no alto, acima da cabeceira do paciente. A taxa de exposição radioativa ao redor deste recipiente de chumbo foi calculada e considerada segura pelo Centro de Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM) - HCFMRP - USP.

A mensuração do tempo de injeção do RF foi utilizada para correlacionar os achados clínicos para fins descritivos. Para fins de análise bivariada, esta quantificação foi simplificada em três grupos: precoce, tardio, pós-ictal. O primeiro grupo consiste nos pacientes em que a injeção do RF ocorreu em até 30 segundos após o início clínico ictal. O segundo abrangeu os pacientes em que a injeção do RF ocorreu após este período e o terceiro, os pacientes em que a injeção ocorreu no período pós-ictal (clínico ou eletrográfico).

Todos os exames de SPECT foram adquiridos em uma câmara de cintilação (gama-câmara) circular, de duplo detector, marca SOPHA (modelo Vision DST, SMV América, Twinsburg, Ohio), equipado com colimador de baixa energia e alta resolução (LEHR), com fotopico para ^{99m}Tc centrado em 140 keV e uma janela de aceitação de 20%. Trinta e duas projeções foram registradas por cada detector no curso de 180°, em uma matriz 128x128, com tempo de aquisição aproximado de 30 minutos, e aproximadamente 75.000 contagens/projeção/detector. As projeções foram filtradas com filtro Butterworth (ordem = 9, frequência de corte = 0.14 ciclos/pixel), e reconstruídas em seções transversais paralelas ao plano órbito-meatal, passando pelas bases dos lobos frontal e occipital, e adicionalmente reconstruídas paralelamente ao eixo longo dos lobos temporais, a partir das quais foram produzidas seções coronais. A correção de atenuação foi realizada considerando-se o pixel de 3,55mm, e utilizando o método Chang de primeira ordem (coeficiente 0.12 cm⁻¹).

As imagens convencionais dos SPECTs críticos foram avaliadas por um médico com experiência na análise de SPECT cerebral. A padronização visual para a análise das imagens foi baseada no conhecimento da anatomia perfusional normal em cérebros de adultos e crianças normais. As áreas de hiperperfusão identificadas no SPECT crítico foram classificadas de acordo com sua intensidade (discreta, moderada e acentuada). Não foram consideradas as áreas de hipoperfusão, nem as áreas com hiperperfusão discreta.

A fim de padronização da localização anatômica destas áreas hiperperfundidas, as regiões corticais e subcorticais foram estratificadas da seguinte forma: 1) Frontal: mesial, frontopolar e dorsolateral (superior e inferior); 2) Parietal: mesial, superior e inferior; 3) Temporal: mesial, lateral e polo temporal; 4) Occipital: mesial e lateral; 5) Ínsula; 6) Cíngulo: anterior e posterior; 7) Região central (perirrolândica); 8) Tálamo; 9) Cerebelo; 10) Tronco-encefálico; 11) Núcleos da base.

No caso de hiperperfusão bilateral, se claramente assimétrica, o lado com maior

hiperperfusão foi considerado o lado de início ictal pelo SPECT.

4.10 Análise estatística

Inicialmente foram realizadas as estatísticas descritivas, calculando-se média, mediana, desvio padrão, mínimo e máximo para as variáveis numéricas.

Para as variáveis categóricas, verificou-se a frequência e o percentual relativo.

Na estatística inferencial, no cruzamento dos tipos de CH e tempo de injeção com outras variáveis categóricas, utilizou-se o Teste exato do Qui-Quadrado (pois todas as tabelas de contingência apresentavam mais de 20% das caselas com valores esperados menores do que 5).

No cruzamento do tipo de CH com as variáveis numéricas, utilizamos o Teste paramétrico de Kruskal-Wallis, devido ao pequeno tamanho amostral dos tipos de CH.

Na comparação entre o percentual de acometimento das diferentes localizações, utilizamos o Teste de Cochran, aplicando a correção de Bonferroni, devido às múltiplas comparações realizadas.

Adotamos $p \leq 0.05$ como nível de significância.

Foram utilizados os serviços de um bioestatístico para análise das variáveis do banco de dados.

4.11 Definições

As condições clínicas (epilepsia) investigadas foram definidas pelas recomendações da ILAE (ILAE, 1981; ILAE, 1989, BLUME et al., 2001), as definições de politerapia e as referentes ao SPECT foram obtidas respectivamente do livro Tratamento medicamentoso das Epilepsias (Yacubian, 2004) e da Tese de Mestrado (KATO, 2002).

- **Automatismo:** atividade motora repetitiva, mais ou menos coordenada, que lembra movimentos voluntários, porém sem propósito, e que geralmente está associada a comprometimento da consciência.
- **Aura:** fenômeno ictal subjetivo que pode preceder uma crise clínica, porém, quando ocorre de forma isolada, pode corresponder a uma crise sensorial/sensitiva. As auras são classificadas em: somatossensitiva, visual, auditiva, olfatória, gustatória, autonômica, cefálica, epigástrica, experiencial e

inespecífica.

- **Generalização secundária:** quando uma crise focal se propaga por ambos os hemisférios e gera uma crise generalizada com movimentos tônicos-clônicos.
- **Crises múltiplas:** quando mais de um tipo de crise ocorre.
- **Localizatório:** palavra de uso frequente no jargão médico, que não consta no dicionário “Novo Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa”, utilizada para referir que os achados são sugestivos de envolvimento de uma área ou região.
- **Lateralizatório:** palavra de uso frequente no jargão médico, que não consta no dicionário “Novo Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa”, utilizada para referir que os achados são sugestivos de envolvimento de um hemisfério.
- **Politerapia:** utilização de mais de uma DAE.
- **Radiofármaco:** molécula resultante da ligação entre radioisótopo e o fármaco.
- **Radioisótopo:** elemento químico, de origem natural ou artificial, que exhibe radioatividade com mesmo número de prótons e diferente número de massa.
- **Semiologia ictal:** conjunto de sinais e sintomas apresentados durante a CE.
- **Vocalização:** emissão de sons incompreensíveis, tais como grunhidos, gemidos, e gritos.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados gerais

Quarenta e dois pacientes com CH identificadas pelo relatório de VEEG e que realizaram SPECT ictal foram submetidos a análise da semiologia ictal, do EEG, e das imagens de SPECT ictal. Dezesete pacientes foram excluídos: por não apresentarem CH após análise do VEEG (n=8); por estarem em estado de mal epilético no momento de aquisição do SPECT (n=1); por apresentarem VEEG com qualidade imprópria para análise (n=8). Com isto, a amostra final compreendeu 25 pacientes, sendo 11 na faixa etária pediátrica (44%).

Foram incluídos seis pacientes do sexo feminino (24%) e 19 pacientes do sexo masculino (76%). A idade dos pacientes variou de 4 a 56 anos (média $25,12 \pm 15,9$) e a idade de início da epilepsia de 0,3 a 25 anos (média = $6,6 \pm 5,9$). A duração média da epilepsia foi de $18,4 \pm 14,8$ anos (3 a 49 anos). A história familiar de epilepsia foi negativa em 16 pacientes (64%). Em relação aos antecedentes pessoais, apenas seis pacientes (24%) referiram problemas gestacionais ou perinatais relevantes, como infecção no período gestacional, prematuridade, pré-eclampsia, eclampsia, hipoglicemia neonatal, e três (12%), traumatismo crânio-encefálico moderado-grave. Dezesesseis pacientes (64%) apresentaram exame neurológico normal.

Pela história clínica, 14 pacientes (56%) apresentaram exclusivamente CH. Cinco pacientes (20%) apresentaram crises múltiplas, ou seja, outras crises além das CH, e os outros seis pacientes restantes (24%) não apresentaram uma descrição de crises compatível com CH. Quatro pacientes (16%) descreveram a presença de aura precedendo as CH e três (8%), episódios de generalização secundária. Os tipos de CE, além da CH, e a frequência das crises estão apresentados nas Tabelas 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5: Tipos de crise epilética pela história clínica

TIPO DE CRISE EPILÉTICA	N	%
Crise exclusivamente hipercinética	14	56
Crise discognitiva	4	16

Focal motora	5	20
Crise tônica	1	4
Espasmos	1	4
Total	25	100

Tabela 6: Frequência das crises epiléticas.

FREQUÊNCIA DE CRISES	N	%
Sem crises	0	0
1-3/mês	3	12
1-6/semana	4	16
1-4/dia	14	56
5-10/dia	4	16
Total	25	100

Todos os pacientes estavam em politerapia: oito pacientes (32%) estavam utilizando duas DAE, 12 pacientes (48%), três DAE e cinco pacientes (20%), quatro DAE no momento do VEEG. As características do tratamento farmacológico são demonstradas nas Tabelas 7 e 8.

Tabela 7: Número de DAE utilizadas

DAE EM USO	N	%
Nenhuma	0	0
Uma	0	0
Mais de uma	25	100
Total	25	100

Tabela 8: Especificação das DAE utilizadas em politerapia

DAE	DAE2	DAE3	DAE4	Total
-----	------	------	------	-------

	N	%	N	%	N	%	N	%
Carbamazepina	6	75	7	58,3	4	80	17	68
Clobazam	1	12,5	4	33,3	2	40	7	28
Clonazepam	-	-	1	8,3	2	40	3	12
Fenitoína	-	-	2	16,6	2	40	4	16
Fenobarbital	2	25	5	41,6	2	40	9	36
Lamotrigina	3	37,5	4	33,3	4	80	11	44
Nitrazepam	-	-	2	16,6	-	-	2	8
Oxcarbazepina	1	12,5	2	16,6	-	-	3	12
Pregabalina	-	-	2	16,6	-	-	2	8
Topiramato	3	37,5	3	25	3	60	9	36
Valproato	-	-	4	33,3	1	20	9	36
Total*	8	100	12	100	5	100	25	100

*Somatório do número de pacientes que utilizaram duas DAE (DAE2), três DAE (DAE3), quatro DAE (DAE4) e número total de pacientes.

Dezessete pacientes apresentaram RM anormal (68%), sendo em apenas um paciente as alterações bilaterais (4%). Os achados foram unilaterais à direita em 11 (64,7%), sendo unilaterais à esquerda em cinco pacientes (29,4%) de 17 pacientes. As características da localização dos achados radiológicos são demonstradas na Tabela 9.

Tabela 9: Localização da lesão epileptogênica identificada na RM

ACHADOS DE NEUROIMAGEM	N	%
RM normal	8	32
Lobo frontal	3	12
Lobo temporal	9	36
Região posterior bilateralmente	1	4
Ínsula	2	8
Occipital	1	4
Hemisférica	1	4
Total	25	100

Onze pacientes (44%) foram submetidos a tratamento cirúrgico para epilepsia, e

três (12%) foram submetidos a monitorização com eletrodos intracranianos. Dos 11 pacientes operados, sete (63%) cirurgias foram realizadas à direita e quatro (37%), à esquerda. Os tipos de cirurgia realizados são demonstrados na Tabela 10.

Tabela 10: Localização da ressecção cirúrgica

CIRURGIAS	N	%
Não realizaram cirurgia	14	56
Lobo frontal	6	24
Lobo temporal	3	12
Frontoinsular	1	4
Temporoinsular	1	4
Total	25	100

O anatomopatológico revelou a presença de displasia cortical focal em oito pacientes (72%), esclerose hipocampal em dois (8%) e tumor em um (4%), dos 11 pacientes operados.

A duração média do seguimento foi de $30 \pm 30,3$ meses (3 meses – 87 meses). Quatro pacientes (36.36%) foram classificados com Engel 1A, ou seja, estavam livres de crises. Do restante, um paciente (9.09%) foi classificado como Engel II, cinco (45.45%) como Engel III e um (9.09%) como Engel IV.

5.2. Resultados do VEEG

Foram analisadas 25 CE, sendo 17 (68%) exclusivamente com manifestações hipercinéticas (Tabela 11).

Tabela 11. Tipos de crises epiléticas analisadas

TIPOS DE CRISES EPILÉPTICAS	N	%
Crises exclusivamente hipercinéticas	17	68
CH => focal motora => CTCG	1	4
CH => focal motora	1	4

CH => crise tônica bilateral assimétrica => espasmos	1	4
CH => discognitiva	3	12
Crise discognitiva => CH	2	8
Total	25	100

CTCG = crise tônico-clônica generalizada

A duração média das manifestações clínicas foi de $48,4 \pm 40,6$ segundos (14 a 211 segundos), sendo a duração média da fase hipercinética de $25,4 \pm 11,1$ segundos (9 a 50 segundos). Em 17 pacientes (68%), a manifestação hipercinética ocorreu no início clínico (tempo 0), conforme demonstrado na Figura 11.

Figura 11. Gráfico contendo duração clínica das CE em segundos (Y), dos 25 pacientes (X) e a duração da fase hipercinética, bem como o início desta manifestação em relação ao início clínico da crise

Em 17 pacientes (68%), as CH ocorreram durante o sono e em oito (32%), durante a vigília.

Nove pacientes (36%) foram classificados como CH do Tipo I, 10 (40%), do Tipo II e seis (24%), do Tipo Misto. Quatro pacientes (16%) na faixa etária pediátrica apresentaram apenas tremores exuberantes, não sendo observado nenhum movimento no eixo vertical ou horizontal. Estes pacientes foram classificados como Tipo I devido à

agitação motora intensa.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes tipos de CH e a ocorrência de fenômenos motores não hipercinéticos e não motores, exceto o medo, que foi significativamente maior no Tipo I em relação ao Tipo II ($p=0,04$).

Seis pacientes apresentaram aura inespecífica caracterizada por despertar ou somente sensação de crise (24%). Onze pacientes (44%) apresentaram fenômenos motores não hipercinéticos, incluindo hipertônias focais, versão ou distonia. Seis pacientes (24%) apresentaram automatismos orais e/ou manuais e um (4%), generalização secundária. Dez pacientes (40%) apresentaram vocalizações, incluindo gritos, palavras desconexas ou grunhidos.

Apenas um paciente (4%) manteve-se responsivo durante as CH, porém a testagem foi inadequada na maioria das crises por se tratar de crises adquiridas para SPECT ictal, nas quais normalmente privilegia-se a injeção do RF em detrimento da testagem. A Tabela 12 descreve a semiologia ictal apresentada por estes diferentes tipos de CH.

Tabela 12: Semiologia ictal apresentada pelos diferentes tipos de CH

SEMIOLOGIA ICTAL			TIPO I		TIPO II		MISTO		TOTAL	
			N	%	N	%	N	%	N	%
Aura			2	22,2	2	20	2	33,3	6	24
Fenômenos	motores	não	4	44	4	40	3	50	11	44
hipercinéticos										
Assimetria	dos	movimentos	0	0	2	20	1	16,7	3	12
hipercinéticos										
Automatismos			1	11,1	3	30	2	33,3	6	24
Vocalização			5	55,6	3	30	2	33,3	10	40
Medo			4	44,4	0	0	1	16,7	5	20
Rotação			0	0	2	20	2	33,3	4	16
Total*			9	100	10	100	6	100	25	100

*Somatório do número de pacientes que apresentaram CH Tipo I, Tipo II, Misto e número total de pacientes.

O EEG ictal foi não localizatório em 20 pacientes (80%), focal em quatro (16%)

e lateralizatório em um (4%).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre os tipos de CH e o tempo de doença, frequência de crises, exame físico, fatores de risco para epilepsia, história familiar positiva e RM anormal. Porém, houve correlação estatisticamente significativa entre os tipos de CH e a idade de início da epilepsia, tendo o Tipo Misto valores significativamente superiores ao Tipo I ($p < 0,05$).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre os tipos de CH nos pacientes operados e o lado e local da cirurgia, bem como a classificação de Engel. Porém, houve correlação estatisticamente significativa entre os tipos de CH e os achados do anatomopatológico, sendo o percentual de pacientes com esclerose mesial temporal significativamente superior no Tipo 1 em relação ao Tipo 2 (Tabela 13).

Tabela 13: Correlação entre os resultados de anatomopatológico e os diferentes tipos de CH

ANATOMOPATOLÓGICO	TIPO I		TIPO II		MISTO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Esclerose mesial temporal	2*	66,7	0	0	0	0	2	18,2
Displasia cortical focal	1	33,3	5	100	2	66,7	8	72,7
Tumor	0	0	0	0	1	33,3	1	9,1
Total*	3	100	5	100	3	100	11	100

* Somatório do número de pacientes que apresentaram CH Tipo I, Tipo II, Misto e número total de pacientes operados.

** $p < 0,05$

5.2. Resultados do SPECT ictal

A Figura 12 mostra as diferentes áreas que apresentaram hiperperfusão.

Figura 12. Gráfico representativo das áreas ativadas no SPECT ictal

A duração média do tempo de injeção do RF após o início clínico foi $32,2 \pm 16,6$ segundos (9-90 segundos). A injeção precoce, ou seja, até 30 segundos após o início clínico, ocorreu em 14 pacientes (56%) e a tardia em oito (32%). Em apenas três pacientes, a injeção do RF ocorreu no período pós-ictal (12%).

Não houve correlação estatisticamente significativa entre os diferentes tempos de injeção (precoce, tardio e pós-ictal) e as áreas hiperperfundidas, exceto a região mesial parietal, parietal superior e cerebelo, conforme mostra a Tabela 14. O percentual de ativação das regiões parietais superior e mesial foi significativamente superior no grupo pós-ictal em relação ao precoce ($p=0,04$, $p=0,03$, respectivamente). O mesmo ocorreu no cerebelo no grupo tardio em relação ao pós-ictal ($p=0,02$).

Tabela 14: Correlação entre os diferentes tempos de injeção e as áreas hiperperfundidas identificadas no SPECT ictal

REGIÕES ANATÔMICAS	PRECOCE		TARDIO		PÓS-ICTAL		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Frontopolar	1	7,1	0	0	0	0	1	4
Dorsolateral Frontal (Sup)	6	42,9	4	50	1	33,3	11	44

Dorsofrontal Lateral (Inf)	7	50	2	25	1	33,3	10	40
Frontal Mesial	2	14,3	0	0	0	0	2	8
Cíngulo Anterior	0	0	0	0	0	0	0	0
Cíngulo Posterior	5	35,7	2	25	0	0	7	28
Região Central	4	28,6	5	62,5	0	0	9	36
Parietal Inferior	1	7,1	2	25	2	66,7	5	20
Parietal Superior	3	21,4	4	50	3**	100	10	40
Parietal Mesial	3	21,4	2	25	3**	100	8	32
Polo Temporal	1	7,1	2	25	0	0	3	12
Temporal Lateral	9	64,3	3	37,5	1	33,3	13	52
Temporal Mesial	2	14,3	2	25	1	33,3	5	20
Occipital Lateral	0	0	0	0	0	0	0	0
Occipital Mesial	6	42,9	2	25	3	100	11	44
Ínsula	2	14,3	2	25	0	0	4	16
Cerebelo	7	50	7**	87,5	0	0	14	56
Gânglios da Base	11	78,6	8	100	3	100	22	88,8
Tálamo	12	85,7	7	87,5	3	100	22	88,8
Tronco Encefálico	2	14,3	1	12,5	1	33,3	4	16
Total*	14	100	8	100	3	100	25	100

*Somatório do número de pacientes que apresentaram tempo de injeção do RF precoce, tardio, pós-ictal e número total de pacientes.

** $p < 0,05$

A Tabela 15 mostra a correlação entre os tipos de CH e as áreas hiperperfundidas. Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) somente para a região mesial occipital, na qual o percentual de ativação foi significativamente superior no Tipo II em relação ao Tipo I.

Tabela 15: Correlação entre os diferentes tipos de CH e as áreas hiperperfundidas identificadas no SPECT ictal

REGIÕES ANATÔMICAS	TIPO I		TIPO II		MISTO		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Frontopolar	0	0	1	10	0	0	1	4

Dorsolateral Frontal (Sup)	6	66,7	2	20	3	50	11	44
Dorsofrontal Lateral (Inf)	5	55,6	2	20	3	50	10	40
Frontal Mesial	2	22,2	0	0	0	0	2	8
Cíngulo Anterior	0	0	0	0	0	0	0	0
Cíngulo Posterior	2	22,2	4	40	1	16,7	7	28
Área Central	4	44,4	2	20	3	50	9	36
Parietal Inferior	1	11,1	2	20	2	33,3	5	20
Parietal Superior	2	22,2	6	60	2	33,3	10	40
Parietal Mesial	2	22,2	5	50	1	16,7	8	32
Polo Temporal	2	22,2	0	0	1	16,7	3	12
Temporal Lateral	6	66,7	4	40	3	50	13	52
Temporal Mesial	2	22,2	1	10	2	33,3	5	20
Occipital Lateral	0	0	0	0	0	0	0	0
Occipital Mesial	1	11,1	6**	60	4	66,7	11	44
Ínsula	3	33,3	1	10	0	0	4	16
Cerebelo	7	77,8	6	60	1	16,7	14	56
Gânglios da Base	9	100	9	90	4	66,7	22	88
Tálamo	8	88,9	8	80	6	100	22	88
Tronco Encefálico	2	22,2	0	0	2	33,3	4	16
Total*	14	100	8	100	3	100	25	100

*Somatório do número de pacientes que apresentaram CH Tipo I, Tipo II, Misto e número total de pacientes.

** p < 0,05

6. DISCUSSÃO

"A acurácia é ocasionalmente impossível; só podemos estar certos em dezenove casos, estando errados no vigésimo. É bom perceber isso. Mas lembre-se que, na prática, temos de tratar aquilo que é apenas provável como se fosse certo. Nós não poderíamos tratar dois terços dos nossos casos adequadamente sem fazer isso..." *Sir William S. Gowers.*

A ILAE define epilepsia como uma disfunção cerebral caracterizada por uma predisposição genética em gerar crises epiléticas e suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais, sendo uma das doenças crônicas com maior impacto na qualidade de vida dos pacientes (FISHER et al., 2001). Aproximadamente 20-30% dos pacientes se tornam fármaco-resistentes, sendo o tratamento cirúrgico uma possibilidade terapêutica (SANDER, 2003).

Sabe-se que o sucesso no tratamento cirúrgico de pacientes com epilepsia está estritamente relacionado com a remoção ou desconexão completa da zona epileptogênica. Porém, nem sempre a localização desta área é simples, sendo necessário o uso de vários métodos diagnósticos na avaliação pré-cirúrgica para tratamento da epilepsia. Cada método possui o seu potencial valor localizador e, quanto maior a congruência dos achados na identificação da provável ZE, mais favorável é o prognóstico pós-cirúrgico nesses pacientes (FOLDVARY-SCHAEFER & UNN Wongse, 2009).

A manifestação clínica da epilepsia, ou seja, a crise epilética, é presumivelmente resultante de descarga anormal excessiva de um grupo de neurônios corticais. O fenômeno será uma anormalidade súbita e transitória motora, sensorial, autonômica ou psíquica com ou sem alteração da consciência, a depender da área cortical envolvida (LUDERS et al., 1998).

Um aspecto crucial em epileptologia é a classificação das crises e das síndromes epiléticas que norteia a investigação etiológica e a instituição e programação terapêutica, porém até hoje não há uma classificação ideal. Isto se aplica também às CH.

As desordens do movimento hipercinéticas são caracterizadas por uma excessiva atividade motora involuntária. A partir de 1981, as CE com estas características passaram a ser classificadas como crises parciais complexas (ILAE, 1981). Em 1998, LUDERS et al. cunharam o termo "crise hipermotora" para descrever esta crise, que se caracterizava por movimentos complexos envolvendo a musculatura proximal dos

membros e tronco (LUDERS et al., 1998). Em 2001, a ILAE propõe o termo “crise hipercinética” para descrever este mesmo tipo de crise (BLUME et al., 2001). *Kinesia* é uma palavra de origem grega que significa movimento. A combinação do prefixo *hyper* (hiper) com *kinetic* (cinética) gerou provavelmente um termo mais apropriado, já que reflete o aumento não só motor e sim do movimento, típico destas crises.

Com isso, diferentes termos vêm sendo utilizados para descrever estas crises: crises hipermotoras, CH, comportamento motor gestual integrado, automatismos proximais, entre outros (BONINI et al., 2014). A utilização do termo “automatismo” talvez não seja muito apropriada e é fator de confundimento, já que estes comportamentos hipercinéticos são de predomínio proximal, diferente dos automatismos clássicos, que são distais (LUDERS et al., 1998).

Na prática clínica os dois primeiros são utilizados amplamente. Uma busca no banco bibliográfico MEDLINE, com os descritores “*Hyperkinetic*” e “*Hypermotor*” combinados um de cada vez a “*seizures*”, utilizando o limite “*title*”, revelou a existência de 15 e 12 artigos com o termo *hypermotor seizures* e *hyperkinetic seizures*, respectivamente. Isto corrobora a observação de que ambos os termos são amplamente utilizados tanto na prática clínica como na literatura médica, havendo uma discreta predominância do primeiro em relação ao segundo.

Entretanto, a utilização de diferentes termos para descrever o mesmo tipo de CE dificulta a padronização de estudos e consequentemente um melhor entendimento destas crises, sendo necessária a utilização de um termo único para classificá-las. Talvez esse problema venha a ser solucionado futuramente, já que na nova proposta de classificação das CE sugere-se o uso do termo “crise hipermotora” ao invés de “crise hipercinética” (Figura 2).

Nesta amostra, 25 crises de 25 pacientes com história de epilepsia fármaco-resistente e CH frequentes foram analisadas retrospectivamente. As CH analisadas tiveram curta duração, bem como predomínio noturno, características estas frequentemente observadas nas crises oriundas do lobo frontal (HOLTHAUSEN; HOPPE, 2000).

Os dois padrões semiológicos descritos por RHEIMS et al. (2008) foram baseados principalmente na intensidade da agitação motora e na natureza do movimento, sendo o Tipo I caracterizado por crises com uma agitação mais significativa associada a movimentos no eixo vertical e o Tipo II, por crises com uma agitação menos intensa associada a movimentos no eixo horizontal (RHEIMS et al., 2008).

Nove pacientes foram classificados como Tipo I e 10, como Tipo II. No entanto, não foi possível enquadrar nesta classificação seis pacientes dos 25 analisados, já que não apresentaram estas duas características simultaneamente, intensidade da agitação e natureza do movimento, congruentes com a descrição original desses autores. Isto denota que esta classificação, apesar de ser factível e útil, ela não engloba todos os pacientes.

Uma outra evidência disso é que quatro pacientes da população pediátrica apresentaram apenas tremores intensos, não sendo observado nenhum movimento no eixo vertical ou horizontal, típicos da descrição original (RHEIMS et al., 2008). Isto talvez possa refletir uma característica específica dessas crises nesta faixa etária, porém reflete também a pluralidade e complexidade da fenomenologia nas CH, não sendo possível simplificá-las em apenas dois tipos de padrões.

Apesar de a intensidade da agitação motora e de a natureza do movimento serem os principais fatores considerados nessa classificação, outros fenômenos não hipercinéticos foram descritos neste conjunto de sinais e sintomas ictais que constituíram as CH Tipo I e Tipo II. Nesta amostra, talvez pelo número limitado de pacientes, não houve correlação estatisticamente significativa entre estes sinais não hipercinéticos e os diferentes tipos, exceto pela presença de medo, que foi maior no Tipo I, em concordância com a descrição de RHEIMS et al. (2008).

Da mesma forma que relatado por RHEIMS et al. (2008), nesta amostra não houve correlação estatisticamente significativa entre os diferentes tipos de CH e características da história clínica da epilepsia, tais como idade de início da epilepsia, tempo de doença e frequência de crises. O que também pode ser justificado pelo número pequeno da amostra, que torna qualquer análise estatística limitada.

Acredita-se que as regiões frontal mesial e orbitofrontal sejam responsáveis pela semiologia hipercinética, sendo então estas crises típicas do lobo frontal. Estudos recentes demonstraram envolvimento de outras áreas tanto no lobo frontal (região frontal dorsolateral) como extrafrontais, tais como lobo temporal, região anterior e superior da ínsula, bem como córtex parieto-temporal (STAACK, et al., 2011). Os estudos que mostraram estas localizações atípicas se basearam em alterações tanto eletroencefalográficas, com eletrodos invasivos ou não, como funcionais. Porém é necessário fazer uma distinção entre zona sintomatogênica e epileptogênica.

As características clínicas das crises são produzidas a partir da ativação de certas regiões do cérebro pela atividade epileptiforme ictal e de sua propagação para

determinadas áreas. A análise detalhada da semiologia ictal, e consequentemente a determinação da zona sintomatogênica, pode fornecer, muitas vezes, informações sobre lateralização e localização do foco epileptogênico, bem como as vias de propagação da crise, sendo um método valioso e amplamente utilizado para determinar a provável zona epileptogênica (KOTAGAL et al., 2003). Entretanto, nem sempre a zona sintomatogênica faz parte da zona epileptogênica, já que a primeira pode refletir as vias de propagação e não a zona de início ictal.

Nesta amostra, 11 pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica para tratamento da epilepsia. A cirurgia no lobo frontal foi a mais comum, ocorrendo em seis dos 11 pacientes (54%), seguido pelo lobo temporal, que ocorreu em três pacientes (27%). Nos dois pacientes restantes a cirurgia ocorreu na região frontoinsular e temporal-insular.

Apenas um paciente que foi submetido a ressecção no lobo frontal e um, no lobo temporal ficaram livre de crises. Não houve diferença significativa entre os tipos de CH e o local da cirurgia, ou seja, os diferentes tipos de CH ocorreram tanto nos pacientes com ressecções frontais ou extrafrontais. Independente do tipo de CH, isso é mais uma evidência de que o lobo temporal também é capaz de gerar crises do tipo hipercinéticas, conforme já descrito na literatura provavelmente devido às conexões do polo temporal com as regiões frontais pré-motoras mesial e basal (WANG, 2008; VAUGIER, 2009).

Entretanto, conforme exposto anteriormente, se faz necessária na interpretação deste achado a distinção entre zona epileptogênica, que é a zona cuja remoção é necessária para a completa remissão de crises, e a zona sintomatogênica, que é a zona responsável pela produção dos sinais e sintomas ictais e que não necessariamente corresponde à zona de início ictal, podendo corresponder a áreas de propagação das crises (ROSENOW; LUDERS, 2001).

A forma ideal de fazer esta distinção é através da análise detalhada de monitorizações com VEEG, especialmente com eletrodos intracranianos. Isto ficou limitado nesta amostra, já que a maioria dos registros ictais foram não-localizatórios, situação frequentemente observada nas CH. Além disto, apenas dois pacientes foram submetidos a monitorização invasiva crônica, padrão-ouro para identificar a potencial ZE.

O SPECT ictal, devido à sua resolução temporal curta, geralmente reflete a zona de início ictal e as áreas de propagação. Portanto, a topografia da hiperperfusão ictal reflete quais são as estruturas ativadas responsáveis pela evolução da sintomatologia

durante a crise. Sendo assim, quanto maior o tempo de injeção do RF, mais áreas envolvidas na propagação da crise serão ativadas. Isto deve ser levado em consideração na interpretação do exame, já que, quanto menor o tempo de injeção do RF, maior a acurácia do exame na identificação da zona de início ictal e consequentemente da ZE (WICHERT-ANA et al., 2001).

Acredita-se que a sensibilidade do SPECT ictal para localização da zona epileptogênica em epilepsias extratemporais seja mais baixa, em torno de 66%, porém este exame é amplamente utilizado na avaliação pré-cirúrgica para tratamento da epilepsia, principalmente nos pacientes com RM normal e displasias, como um exame complementar para ajudar a determinar a localização da provável zona epileptogênica (PAESSCHEN, 2004).

Este estudo teve por objetivo principal realizar uma correlação clínico-anátomo-funcional das CH Tipos I e II com os achados do SPECT ictal, na tentativa de reforçar a proposta de RHEIMS et al. (2008) de que dois padrões de CH estariam relacionados a áreas distintas na região frontal. Porém, para tal, esses autores utilizaram SEEG e neste presente estudo utilizamos os dados obtidos do SPECT ictal. O SEEG é um exame com uma resolução melhor de tempo e espaço, além de ter um valor localizatório superior ao SPECT (KNOWTON et al. 2008).

WONG et al. (2010) examinaram padrões de hiperperfusão cerebral nas CH usando SPECT ictal e observaram dois grupos de hiperperfusão significativa: um envolvendo o córtex frontal mesial bilateralmente, cíngulo e caudado, e um segundo, que envolve o lobo temporal anterior-mesial, córtex órbito-frontal, ínsula e gânglios da base (WONG et al., 2010). Em uma publicação mais recente, Masuda et al. (2012) destacaram, nas CH Tipos I e II, a hiperperfusão no núcleo lentiforme e tronco cerebral, além do cíngulo anterior e córtex órbito-frontal. No entanto, não foi possível identificar diferenças significativas entre as áreas de hiperperfusão e os dois subtipos de CH (MASUDA et al., 2012).

Estudos funcionais com PET demonstraram o envolvimento de áreas semelhantes nestas crises. SCHLAUGH et al. (1997) avaliaram o hipometabolismo cerebral regional com PET em 48 pacientes com epilepsia do lobo frontal, dos quais 18 tiveram CH. Eles evidenciaram a presença de hipometabolismo no córtex frontal mesial, região perirrolândica e opérculo anterior frontal/insular, bem como no tálamo e cerebelo bilateralmente (SCHLAUGH et al., 1997). GUEDJ et al. (2012) examinaram o PET de pacientes com CH, comparando-os a pacientes sem CH e controles saudáveis. Os

indivíduos com CH mostraram hipometabolismo no mesencéfalo e cabeça do núcleo caudado à direita em CH oriundas do lobo frontal, temporal ou córtex posterior (GUEDJ et al., 2012).

O SPECT ictal nesta amostra demonstrou uma ativação difusa, em regiões frontais e extrafrontais, com predomínio nas seguintes áreas: frontal dorsolateral, cíngulo posterior, região central, lóbulo parietal superior, parietal mesial, temporal lateral, occipital mesial. Não houve diferença significativa entre os diferentes grupos de CH e as regiões ativadas no SPECT ictal, exceto a região occipital mesial, que foi significativamente maior no Tipo II em relação ao Tipo I.

Diferentemente do esperado, e independentemente dos tipos de CH, não houve predominância da hiperperfusão na região frontal mesial e orbitofrontal, área tradicionalmente relacionada a este tipo de crise, e sim de áreas mais posteriores (BANCAUD; TALAIRACH, 1992). Alguns fatores podem estar relacionados a este achado.

Primeiro, esta amostra é constituída por um número pequeno de pacientes, o que torna a comparação entre os diferentes grupos limitada.

Um segundo aspecto relevante é o tempo de injeção do RF, que, como exposto anteriormente, está estritamente relacionado com a acurácia do exame. LEE et al. (2006) descreveram que, nas epilepsias neocorticais, injeções precoces com menos de 20 segundos, apresentaram uma correlação significativa com a localização do foco epileptogênico (LEE et al., 2006). Nesta amostra, a duração média do tempo de injeção do RF após o início clínico foi de 32,2 segundos; ocorrendo em até 30 segundos em 56% dos pacientes e em apenas dois, antes dos vinte 20 segundos. Isto somado ao fato de RF demorar aproximadamente 30 segundos para atingir o cérebro, pode sugerir que áreas de propagação foram ativadas, já que na maioria dos pacientes o tempo de injeção foi maior do que 20 segundos (PAESSCHEN, 2004).

Outro aspecto relevante foi a duração das crises. Nesta amostra, as crises tiveram uma duração média de 48,4 segundos, sendo a duração média da fase hipercinética de 25,4 segundos. Os focos epiléticos no lobo frontal, por este lobo possuir uma rede de conexões amplas a nível subcortical com diferentes estruturas cerebrais, podem levar a uma rápida propagação da atividade epileptiforme a áreas remotas e distantes da zona de início ictal (WILLIAMSON, 1995). A duração curta destas crises, somada a esta característica do lobo frontal de ser extremamente conectado a diferentes áreas cerebrais, pode ser responsável pela ausência de hiperperfusão em determinadas áreas

do lobo frontal, observada nesses pacientes.

O fato de áreas no córtex posterior serem ativadas pode ser justificado pela propagação da crise, ou refletir que estas crises, de fato, podem originar-se nas regiões posteriores, conforme demonstrado em estudos prévios (NISHIBAYASHI et al., 2009).

Porém, é de se estranhar que a regiões frontal mesial e orbitofrontal tenham sido pouco ativadas neste pacientes, já que as CE aumentam a perfusão cerebral e as imagens do SPECT refletem a perfusão cerebral naquele dado momento da CE. O seguinte questionamento foi aventado: se estas áreas não foram ativadas ou se, naquele dado momento da injeção do RF, estavam hipoperfundidas.

Sabe-se que o RF, após administração endovenosa, demora aproximadamente 30 segundos para atingir o cérebro. As alterações perfusionais que ocorrem durante a CE não são estáticas e nem duradouras, a depender do tipo de CE, bem como da estrutura cerebral envolvida. Estima-se que a mudança do estado de hiperperfusão para hipoperfusão no pós-ictal (*postictal switch*) ocorra aproximadamente 1-2 minutos após o final das crises oriundas no lobo temporal, porém esta duração é mais curta nas crises extratemporais. Com isto, acredita-se que, nas crises extratemporais, é necessário que, após a injeção do SPECT, a crise dure pelo menos de 10-15 segundos, a fim de se obter um valor localizatório acurado (PAESSCHEN, 2004). Isto poderia explicar porque não foi detectado na maioria dos pacientes desta amostra aumento perfusional de áreas típicas relacionadas a estas crises. Uma possibilidade seria que, no momento da aquisição do SPECT ictal, estas áreas estariam hipoperfundidas, ou seja, um efeito do *pos-ictal switch*, já que na maioria dos pacientes as crises foram de curta duração e o tempo de injeção do RF foi superior a 20 segundos.

Observou-se uma ativação significativa de áreas subcorticais, incluindo cerebelo, tálamo e núcleos da base, em concordância com estudos prévios (MASUDA et al., 2012). Não está muito claro o papel das estruturas subcorticais na patogênese destas crises (WONG et al., 2010).

Já é conhecido o acometimento do cerebelo em insultos isquêmicos, inflamatórios e nas CE através de um fenômeno denominado diáskise cerebelar cruzada. Este fenômeno foi originalmente descrito no cérebro por Von Monakow em 1914 e é definido como um distúrbio de uma função de uma região do cérebro, como resultado de um distúrbio em uma outra região distante, mas anatomicamente conectada (BOHNEN et al., 1998).

Diferentes estudos mostraram a hiperperfusão no cerebelo contralateral durante o

período ictal em pacientes com epilepsias temporais e extratemporais. O mecanismo patofisiológico deste fenômeno ainda é pouco conhecido. Como o mesmo foi evidenciado principalmente nos pacientes que apresentaram crises focais motoras do tipo clônicas, somado ao fato de que em alguns estudos este achado foi mais frequentemente encontrado em pacientes com crises nas regiões frontais motoras, acredita-se que este fenômeno possa ser induzido por uma ativação da via motora e sua interação com o neocórtex, gânglios da base e cerebelo (HARVEY et al., 1993; BOHNEN et al., 1998).

MASUDA et al. (2012) descreveu os mesmos achados do presente estudo referentes à ativação intensa dessas áreas subcorticais nessas crises, dando ênfase à participação do núcleo lentiforme e tronco encefálico (MASUDA et al., 2012).

VERCUEIL et al. (1999) descreveu, através da análise do SEEG, um paciente cujas CE habituais começavam na região anterior do lobo temporal e se espalhavam rapidamente para o córtex orbitofrontal e se manifestavam com rotação do corpo ipsilateral, fenomenologia esta frequentemente encontrada nas CH. Com base nos achados do EEG e SPECT ictal obtidos durante uma dessas crises habituais induzida por estimulação elétrica cortical do hipocampo, os autores evidenciaram ativação assimétrica do putâmen. Postulou-se que esta ativação levaria à inibição do globo pálido, produzindo desinibição da influência tálamo-cortical na área motora suplementar (VERCUEIL et al., 1999).

Estudos com métodos não funcionais também demonstraram o envolvimento de áreas subcorticais em crises do lobo frontal, incluindo as CH. PICARD et al. (2006) reportou o envolvimento da via ascendente colinérgica no tronco encefálico em pacientes com epilepsia do lobo frontal autossômica dominante noturna.

O mesmo autor demonstrou posteriormente, em dois pacientes com este tipo de epilepsia e que tinham CH, imediatamente antes do início das crises, a presença de fusos do sono mais prolongados em relação ao observado no período interictal, sugerindo um possível envolvimento talâmico na gênese deste achado. Sua hipótese se baseou no fato de que, em condições fisiológicas, o tálamo, através de suas conexões cérebro-tronco-encefálico-tálamo, exerce um papel fundamental na interrupção dos fusos do sono no processo de despertar. Com isto, ele propôs que uma disfunção tálamo-cortical, de provável origem genética, estaria envolvida na gênese destas crises. Esta disfunção se expressaria no momento do despertar através de dois mecanismos: 1) ausência de interrupção dos fusos por algumas células tálamo-corticais; 2) desenvolvimento de

descargas epileptiformes em algumas células tálamo-corticais. Segundo sua teoria, a descarga ictal poderia ocorrer em células tálamo-corticais mais vulneráveis na transição do estágio 2 do sono para o despertar, na região dorsal do tálamo, já que padrões anormais de EEG foram observados nas áreas de projeção do núcleo médio-dorsal do tálamo. Uma outra justificativa aventada por esses autores, na hipótese do tálamo como agente causador dessas crises, reside no fato de que classicamente não se observam anormalidades interictais no registro de EEG de superfície nestes pacientes com epilepsia do lobo frontal autossômica dominante noturna, podendo indicar uma origem não cortical para estes eventos epiléticos (PICARD et al., 2007).

Uma outra teoria que corrobora com esta influência de estruturas subcorticais sobre as corticais nestes movimentos complexos foi descrita por TASSINARI et al. (2005) através do funcionamento dos geradores de padrão central, mais conhecidos como “*central pattern generators*”.

Os geradores de padrão central são constituídos por uma delicada rede de células neuronais, geneticamente determinada, que contêm a informação necessária para ativar diferentes neurônios motores numa apropriada sequência e intensidade, a fim de gerar o movimento e/ou padrões motores. Este conjunto de neurônios se localiza no mesencéfalo, ponte e medula espinhal, e eles são responsáveis por comportamentos motores inatos essenciais para a sobrevivência, tais como alimentação, locomoção, reprodução, etc. Em primatas superiores a maioria destes geradores estão sob controle neocortical (TASSINARI et al., 2005).

Esses autores sugerem que, em algumas CE (principalmente nas crises frontais noturnas hipermotoras e temporal-límbica), a atividade epileptiforme ictal age como um gatilho para o aparecimento de comportamentos que são a expressão dos padrões motores inatos, relacionada com estes geradores, localizados principalmente fora do córtex cerebral nas regiões meso-diencefálicas-pontinas e na medula espinhal. Desta forma, propôs-se que alguns comportamentos motores ou automatismos referidos como de natureza epilética não sejam a consequência direta da despolarização local causada pela atividade epileptiforme paroxística dos neurônios corticais, e, sim, um efeito indireto das descargas corticais em áreas distantes do foco epilético localizadas nos geradores de padrão central, promovendo por fim os comportamentos estereotipados e ciclicamente repetitivos tais como deambulação e mastigação (TASSINARI et al., 2005).

Essa ativação de áreas subcorticais também poderia ser atribuída pela rápida

propagação da atividade epileptiforme ictal originária de outras partes do córtex para essas áreas subcorticais, já que as mesmas possuem conexões já bem estabelecidas com estruturas corticais e talvez possuam algum efeito não só gerador, como também modulador nessas crises (DEVINSKY et al., 1995; FRANKLE et al., 2006).

Por fim, conclui-se que na gênese do comportamento hipercinético característico dessas crises pode estar envolvida uma rede neuronal ampla que inclui regiões frontais e extrafrontais, incluindo áreas subcorticais, não sendo apenas encontrados dois tipos de fenômenos motores típicos, e sim um conjunto de sinais e sintomas que compõem uma fenomenologia integrada e ao mesmo tempo complexa.

7. CONCLUSÕES

Podemos concluir que:

1. A classificação proposta por Rheims et al. (2008) é válida e consistente, porém as CH abrangem uma fenomenologia complexa, não sendo possível classificar todos os pacientes em somente dois tipos (I e II).
2. As variáveis clínicas da epilepsia, tais como(,) frequência de crises, crises múltiplas (diferentes das CH), uso de DAE e tempo de epilepsia não tiveram correlação com os subtipos de CH, sugerindo uma natureza subjacente comum a estes diferentes tipos e não uma correlação causal.
3. As CH provavelmente podem ser originadas de regiões corticais extrafrontais, tais como córtex posterior e região anterior e mesial temporal, corroborando a gênese multirregional destas crises, como já descrito na literatura médica.

8. RECOMENDAÇÕES

1. Há necessidade de se utilizar uma terminologia única para classificar as CH a fim de se obter estudos mais padronizados e acurados.
2. Há necessidade de comparar os dados obtidos neste estudo com uma amostra maior e mais homogênea, incluindo um número maior de pacientes livre de crises que foram tenham sido submetidos a cirurgia para tratamento da epilepsia, bem como pacientes que foram tenham sido submetidos a estudos invasivos com eletrodos intracranianos, a fim de correlacionar os achados do SPECT ictal em pacientes nos quais a zona epileptogênica foi tenha sido determinada com maior precisão, aumentando assim a generalização dos dados obtidos.
3. Há necessidade de complementar a análise dos dados do SPECT ictal utilizando métodos mais acurados[,] tais como o SISCOM e SPM, aumentando assim a especificação dos dados obtidos.
4. É necessária uma maior compreensão da fisiopatologia das CH, bem como a identificação das redes neuronais envolvidas nestas crises, na tentativa de garantir um prognóstico pós-cirúrgico mais favorável, proporcionando assim uma melhora na qualidade de vida nestes pacientes.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHNLIIDE, J.A., et al. Does SISCOM contribute to favorable seizure outcome after epilepsy surgery? **Epilepsia** v. 48, n. 3, p. 579-588, 2007.
2. ALQADI, K. et al. Semiology of Hypermotor (Hyperkinetic) Seizures. **Epilepsy Behav** v. 54, p. 137-141, 2016
3. BANCAUD J.; TALAIRACH J. Clinical semiology of frontal lobe seizures. **Adv Neurol** v. 57, p. 3-58, 1992.
4. BARBA, C. et al. Unusual ipsilateral hyperkinetic automatisms in SMA seizures. **Seizure** v. 14, p. 354-361, 2005.
5. BERG, A.T. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. **Epilepsia** v. 51, n. 4, p. 676-685, 2010.
6. BERG, A.T. Epilepsy, cognition and behavior: the clinical picture. **Epilepsia** v. 52, n. 1, p. 7 – 12, 2011.
7. BLUME, W.T. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. **Epilepsia** v. 42, n. 9, p. 1212–1218, 2001.
8. BOER, H.M. “Out of the Shadows”: A Global Campaign Against Epilepsy. **Epilepsia** v. 43, n. 6, p. 7-8, 2002.
9. BOHNEN, N.I. et al. Cerebral Changes in Partial Seizures: Clinical Correlations of Quantitative SPECT and MRI Analysis. **Epilepsia** v. 39, n. 6, p. 640-650, 1998.
10. BONINI, F. et al. Frontal lobe seizures: From clinical semiology to localization. **Epilepsia** v. 55, n. 2, p. 264-277, 2014.
11. CAMFIELD, P. Issues in epilepsy classification for population studies. **Epilepsia** v. 53, n. 2, p. 10-13, 2012.
12. CARREÑO, M. et al. Complex motor behaviours in temporal lobe epilepsy. **Neurology** v. 65, p. 1805-1807, 2005.
13. CHANG, D.J. et al. Comparison of statistical parametric mapping and SPECT difference imaging in patients with temporal lobe epilepsy. **Epilepsia** v. 43, p. 68-74, 2002.
14. COMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised

- clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia** v. 22, p. 489-501, 1981.
15. COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic seizures. **Epilepsia** v. 30, p. 389- 399, 1989.
 16. COMMISSION ON DIAGNOSTIC STRATEGIES. Recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. **Epilepsia** v. 41, p.1350–1356, 2000.
 17. DEVINSKY, O.; MORRELL, M.J.; VOGT, B.A. Contribution of anterior cingulate cortex to behavior. **Brain** v. 118, p. 279-306, 1995.
 18. DUNCAN, J.S. et al. Adult epilepsy. **Lancet** v. 367, p. 1087-1100, 2006.
 19. ENGEL JR, J. Clinical neurophysiology, neuroimaging, and the surgical treatment of epilepsy. **Curr Opin Neurol Neurosurg** v. 6, n. 2, p. 240-249, 1993.
 20. ENGEL JR, J. Report of the ILAE Classification Core Group. **Epilepsia** v. 47, n. 9, p. 1558–1568, 2006.
 21. FISHER, R.S. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia** v. 46, p. 470 – 472, 2005.
 22. FISHER, R.S. et al. **Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy**. Disponível em: <<http://www.ilae.org/Visitors/Centre/documents>>. Acesso em: 30 Abril. 2016.
 23. FLUCHERE, F. et al. Ictal “hemiballistic-like” movement: lateralizing and localizing value. **Epilepsia** v. 53, n. 2, p. 41–45, 2012.
 24. FOLDVARY-SCHAEFER, N.; UNNONGSE, K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. **Epilepsy Behav** v. 20, p. 160-166, 2011.
 25. FRANKLE, W.G.; LARUELLE, M.; HABER, S.N. Prefrontal cortical projections to the midbrain in primates: evidence for a sparse connection. **Neuropsychopharmacology** v. 31, p. 1627-1636, 2006.
 26. FUKUDA, M. et al. Ictal SPECT analyzed by three-dimensional stereotactic surface projection in frontal lobe epilepsy patients. **Epilepsy Res** v. 68, p. 95-102, 2006.

27. GIBBS, S.A. et al. Sleep related hypermotor seizures with a right parietal onset. **J Clin Sleep Med** v. 11, n. 8, p. 953 – 955, 2015.
28. GUARNIERI, R. **Álise das caractetrísticas clínicas e perfusionais cerebrais dos transtornos psicóticos associados a epilepsia do lobo temporal.** 2003. 65f. Dissertação (Mestrado em Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2003.
29. GUEDJ, E. et al. Metabolic brain PET pattern underlying hyperkinetic seizures. **Epilepsy Research** v. 10, p. 237-45, 2012.
30. GUERREIRO, C.A.M. et al. Considerações Gerais. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. **Epilepsia.** 3ª Edição. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p 1-10.
31. GUERRINI, R. Epilepsy in children. **Lancet** v. 367, p 499–524, 2006.
32. GUIHOTO, L.M.F.F. RevisãoTerminológicaeConceitualparaOrganizaçãode Crises e Epilepsias: Relato da Comissão da ILAE de Classificação e Terminologia, 2005-2009. Novos Paradigmas? **J Epilepsy Clin Neurophysiol** v. 13, n. 3, p. 100-105, 2011.
33. HARVEY, A.S. et al. Frontal lobe epilepsy: clinical seizure characteristics and localisation with Ictal 99mTcHMPAO SPECT. **Neurology** v.43, p. 1966-1980, 1993.
34. HOLTHAUSEN, H.; HOPPE, M. Hypermotor seizures. In: Lüders HO, Noachtar S. **Epileptic seizures - pathophysiology and clinical semiology.** New York: Churchill Livingstone, 2000. p.439-448.
35. JEHA, L.E. et al. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. **Brain** v. 130, p. 574–584, 2007.
36. JOBST, B. et al. Intractable Seizures of Frontal Lobe origin: Clinical Characteristics, Localizing signs and results of Surgery. **Epilepsia** v. 41, p. 1139-1152, 2000.
37. KAIDO, T. et al. Complex behavior automatism arising from insular cortex. **Epilepsy Behav** v. 8, p. 315 - 319, 2006.
38. KATO, M. **Complexo Esclerose Tuberosa: contribuição do SPECT cerebral crítico único ou seriado na localização da zona epileptogênica.** 2002. 87f. Dissertação (Mestrado em Neurologia) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.

39. KELLINGHAUS, C.; LÜDERS, HO. Frontal lobe epilepsy. **Epileptic Disord** v.6, p. 223-239, 2004.
40. KNOWLTON, R.C. The role of FDG-PET, ictal SPECT, and MEG in the epilepsy surgery evaluation. **Epilepsy Behav** v. 8, p. 91-101, 2006.
41. KNOWLTON, R.C. et al. Functional Imaging: I. Relative Predictive Value of Intracranial Electroencephalography. **Ann Neurol** v. 64, p. 25-34, 2008.
42. KOTAGAL, P. et al. Complex Partial Seizures of frontal lobe onset statistical analysis of ictal semiology. **Seizure** v. 12, p. 268-281, 2003.
43. KWAN, P.; SANDER, J.W. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** v.75, p. 1376–1381, 2004.
44. LA FOUGÈRE, C. et al. PET and SPECT in epilepsy: A critical review. **Epilepsy Behav** v. 15, p. 50–55, 2009.
45. LEE, J.D. et al. Evaluation of ictal brain SPECT using statistical parametric mapping in temporal lobe epilepsy. **Eur J Nucl Med** v. 27, p. 1658–1665, 2000.
46. LEE, S.K. et al. Ictal SPECT in neocortical epilepsies: clinical usefulness and factors affecting the pattern of hyperperfusion. **Neuroradiology** v. 48, p. 678–684, 2006.
47. LEUNG, H. et al. Mesial Frontal Epilepsy and ictal body turning along the horizontal body axis. **Arch Neurol.** v. 65, n. 1, p 71-77, 2008.
48. LÜDERS, H. et al. Semiological seizure classification. **Epilepsia** v. 39, p. 1006–1013, 1998.
49. MAI, R. et al. Sleep-related hyperkinetic seizures: always a frontal onset? **Neurol Sci** v. 26, p. 220-224, 2005.
50. MASUDA, H. et al. Clinical patterns and pathophysiology of hypermotor seizures: an ictal SPECT study. **Epileptic Disord** v.14, n.1, p. 32-40, 2012.
51. METTLER JR., F.A.; GUIBERTEAU, M.J. **Essentials of nuclear medicina.** Appendices D e E. 1991, 3rd ed. Philadelphia: W.B SAUNDERS COMPANY.
52. MONTAVONT, A. et al. Hypermotor seizures in lateral and mesial parietal epilepsy. **Epilepsy Behav** v. 28, p. 408 - 412, 2013.
53. NISHIBAYASHI, H. et al. Non dominant parietotemporal cortical dysplasia manifesting as hyperkinetic seizures. **Epilepsy Behav** v. 14, n. 4, p. 691-695, 2009.
54. NOBILI, L. et al. Sleep-related hyperkinetic seizures of temporal lobe origin. **Neurology** v. 62, p. 482-485, 2004.

55. NOBILI, L. et al. Surgical treatment of drug-resistance nocturnal frontal lobe epilepsy. **Brain** v. 130, p. 561 - 573, 2007.
56. NORONHA, A.L.A. et al. Prevalence and Pattern of Epilepsy Treatment in Different Socioeconomic Classes in Brazil. **Epilepsia** v. 48, n. 5, p. 880–885, 2007.
57. O'BRIEN, T.J. et al. Subtraction ictal SPECT co- registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in local- izing the surgical seizure focus. **Neurology** v. 50, p. 445–454, 1998.
58. O'BRIEN, T.J. et al. Subtraction peri-ictal SPECT is predictive of extratemporal epilepsy surgery outcome. **Neurology** v. 55, p. 1668- 1677, 2000.
59. O'BRIEN, T.J. et al. Subtraction SPECT coregistered to MRI in focal malformations of cortical development: localization of the epileptogenic zone in epilepsy surgery candidates. **Epilepsia** v. 45, p. 367- 376, 2004.
60. PANAYIOTOPOULOS, C.P. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: A clinician's critical view and contribution. **Epilepsia** v. 52, n. 12, p. 2155–2160, 2011.
61. PICARD, F. et al. Alteration of in vivonicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. **Brain** v. 129, p. 2047-2060, 2006.
62. PICARD, F. et al. Intracerebral recordings of nocturnal hyperkinetic seizures: demonstration of a longer duration of the pre-seizure sleep spindle. **Clinical Neurophysiology** v. 118, p. 928-39, 2007.
63. RHEIMS, S. et al. Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures. **Epilepsia** v. 49, n. 12, p. 2030-2040, 2008.
64. ROSENOW, F.; LUDERS, H. Presurgical evaluation of epilepsy. **Brain** v. 124, p. 1683-1700, 2001.
65. RYVLIN, P. et al. Nocturnal Hypermotor seizures, suggesting Frontal Lobe Epilepsy, can originate in the Insula. **Epilepsia** v. 47, n. 4, p. 755-765, 2006.
66. SANDER, J.W. The epidemiology of epilepsy revisited. **Current Opinion in Neurology** v. 16, p. 165 – 170, 2003.
67. SCHLAUG, G. et al. Ictal motor signs and interictal regional cerebral hypometabolism. **Neurology** v. 49, p. 341-350, 1997.
68. STAACK, A. et al. Hyperkinetic seizures in patients with temporal lobe epilepsy: Clinical features and outcome after temporal lobe resection. **Epilepsia** v. 52, n. 8, p. 1439-1446, 2011.

69. SULC, V. et al. Statistical SPECT processing in MRI-negative epilepsy surgery. **Neurology** v. 82, n. 11, p. 932-939, 2014.
70. SWARTZ, B.E. Electrophysiology of Bimanualbipedal automatisms. **Epilepsia** v. 35, p. 264-274, 1994.
71. TAO, Y. et al. Surgical treatment of patients with drug-resistant hypermotor seizures. **Epilepsia** v. 51, n. 10, p. 2124-2130, 2010.
72. TAO, Y. et al. Surgical treatment of hypermotor seizures originating from the temporal lobe. **Seizure** v. 22, p. 862-866, 2013.
73. TASSINARI, C.A. et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. **Neurol Sci** v. 26, p. 225–232, 2005.
74. TEOTÓNIO, R. et al. Ictal unilateral hyperkinetic proximal lower limb movements: an independent lateralising sign suggesting ipsilateral seizure onset. **Epileptic Disord** v. 15, n. 2, p. 142–147, 2013.
75. THURMAN, D.J. et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **Epilepsia** v. 52, n. 7, p. 2–26, 2011.
76. TSUCHIDA, T. et al. Images of technetium-99m-Ethyl Cysteinate Dimer in cerebrovascular diseases: comparison with other cerebral perfusion tracers and PET. **The Journal of Nuclear Medicine** v. 35, p. 27-31, 1994.
77. VAN PAESSCHEN, W. Ictal SPECT. **Epilepsia** v. 45, n. 4, p. 35–40, 2004.
78. VAN PAESSCHEN, W. et al. The use of SPECT and PET in routine clinical practice in epilepsy. **Curr Opin Neurol** v. 20, p. 194–202, 2007.
79. VAUGIER, L. et al. Neural networks underlying hyperkinetic seizures of “temporal lobe” origin. **Epilepsy Res** v. 86, p. 200-208, 2009.
80. VERCUEIL, L. et al. Basal ganglia involvement in rotational seizures. **Epileptic Disord.** v. 1, n. 2, p. 107-112, 1999.
81. WANG, L. et al. Hypermotor seizures in patients with temporal pole lesions. **Epilepsy Res** v. 82, p. 93-98, 2008.
82. WETJEN, N.M. et al. Subtraction ictal single-photon emission computed tomography coregistered to magnetic resonance imaging in evaluating the need for repeated epilepsy surgery. **J Neurosurg** v. 105, p. 71–76, 2006.
83. WICHERT-ANA, L. et al. Typical and atypical perfusion patterns in periictal SPECT of patients with unilateral temporal lobe epilepsy. **Epilepsia** v. 42, p. 660-666, 2001.

84. WILLIAMSON, P.D. et al. Complex partial seizures of frontal lobe origin. **Annals of Neurology** v. 18, p. 497-504, 1985.
85. WILLIAMSON, P.D. Frontal lobe epilepsy: some clinical characteristics. **Adv Neurol** v. 6, p. 127-150, 1995.
86. WONG, C.H. et al. Brain activation patterns of versive, hypermotor, and bilateral asymmetric tonic seizures. **Epilepsia** v. 51, p. 2131-2139, 2010.
87. YACUBIAN EMT. Farmacocinética das drogas antiepilépticas. In: Yacubian EMT. **Tratamento medicamentoso das epilepsias**. 2º edição. São Paulo: Lemos Editorial, 2004. p. 33 – 46.
88. ZHANG, H. et al. A hypermotor seizure with a focal orbital frontal lesion originating in the insula: A case report. **Epilepsy Res** v. 82, p. 211 - 214, 2008

ANEXOS

1. Termo de consentimento livre e esclarecido

Dados de identificação

Título do Projeto: Correlação entre semiologia clínica e achados do SPECT ictal nas crises epilépticas hipercinéticas

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto e Ursula Thomé Costa

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto– Hospital das Clínicas - Universidade de São Paulo

Telefones para contato: (16) 3602-2613

Nome _____ do _____ voluntário:

Idade: _____ anos R.G. _____

Responsável _____ legal:

R.G. Responsável legal: _____

O(A) Sr. (a) está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa **“Correlação entre semiologia clínica e achados do SPECT ictal nas crises epilépticas hipercinéticas”**, de responsabilidade dos pesquisadores Prof. Dr. Américo Ceiki Sakamoto e Ursula Thomé Costa.

A epilepsia é definida como uma disfunção cerebral caracterizada por uma predisposição genética em gerar crises epilépticas e suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais, sendo uma das doenças crônicas com maior impacto na qualidade de vida dos pacientes. Aproximadamente 20-30% dos pacientes se tornam farmacorresistentes, sendo o tratamento cirúrgico uma possibilidade terapêutica.

O objetivo deste trabalho é entender melhor as crises hipercinéticas, que é um tipo de crise epiléptica, avaliando seu local de origem no cérebro. Isto pode promover um melhor entendimento desta crise e consequentemente um prognóstico cirúrgico mais favorável naqueles pacientes que serão submetidos a cirurgia para tratamento da epilepsia.

A pesquisa será composta de duas etapas onde serão revisadas retrospectivamente os achados dos exames de vídeo-eletroencefalograma e do SPECT

ictal já realizados pelo paciente durante sua avaliação pré-cirúrgica. Além disto, serão também revisados os dados da história clínica do paciente contidas no prontuário.

Qualquer dúvida que o(a) Sr(a). tenha sobre esta pesquisa ou sobre o seu tratamento ou de seu (sua) filho(a), estamos à disposição. Somos encontrados todas as segundas (8:00-12:00) no ambulatório de Epilepsia de difícil controle infantil e nos demais dias úteis podemos ser localizados no CIREF a partir do telefone acima. Os resultados da avaliação podem repercutir no seu tratamento, mas não necessariamente. Os novos conhecimentos derivados deste estudo deverão ser publicados para poder beneficiar o tratamento de outros pacientes como o(a) sr(a) seu (sua) filho (a). Se a pesquisa descobrir algo novo sobre a minha doença ou a de meu (minha) filho (a), terei acesso a todos os meios disponíveis de tratamento. Os dados são sigilosos (segredo), sendo divulgados apenas para fins de pesquisa, sem nomear seu nome ou de sua criança.

A sua autorização é voluntária e a recusa em autorizar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido (a) pelos médicos assistentes e pesquisadores do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será fornecida ao (a) Sr (a).

Eu, _____, RG n° _____
 _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Ou

Eu, _____, RG n° _____
 _____, responsável legal por
 _____, RG n° _____ declaro
 ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Ribeirão Preto, _____ de _____ de _____

Nome e assinatura do paciente ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha

2. Artigo – versão preliminar

Title: Ictal SPECT of Hyperkinetic Seizures: correlation between clinical patterns and functional image findings

Ursula Thomé¹, Lauro Wichert-Ana¹, Prakash Kotagal², Américo C. Sakamoto¹

¹Epilepsy Center, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil

² Cleveland Clinic Epilepsy Center, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

Corresponding author:

Ursula Thome, MD

Epilepsy Center, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

Phone: +55-16-36022613

Email: ursulathom@gmail.com

ABSTRACT

BACKGROUND: The recent classification of hyperkinetic seizures (HS) proposed by Reims et al (2008) suggests two CH patterns based on ictal symptomatology (Type I and II), whereas in Type I epileptogenic zone was identified in the ventromesial frontal cortex while in Type II, in the mesial premotor cortex. Ictal SPECT studies in patients with HS showed hyperperfusion in frontal and extrafrontal regions, including insula and temporal lobe, and subcortical areas, such as cerebellum, thalamus, basal ganglia and brain stem. **OBJECTIVE:** To evaluate the neural network activated in HS through the ictal SPECT, correlating it to the two different types of HS, Type I and II. **METHODS:** We retrospective analyzed ictal signs and ictal SPECT data in 25 patients with HS aged between 0 and 60 years in order to determine the type of HS and the hyperperfused areas, as well as their correlation. **RESULTS:** Nine patients (36%) were classified as Type I, ten (40%) as Type II and 6 (24%) as a mixed type. There were no significant differences between the types of HS and the presence of non-hyperkinetic ictal semiology, as well as epilepsy duration, frequency of seizures, positive family history and abnormal neuroimage. The average injection duration time was 32.2 seconds. The ictal SPECT showed diffuse activation, predominantly in subcortical regions and the following areas: lateral temporal, mesial occipital and dorsolateral frontal cortex. There was no correlation between the different types of HS and hyperperfused areas except the mesial occipital region that was significantly higher in Type II. **CONCLUSION:** The classification proposed by Rheims et al (2008) is useful but simplistic, since the HS consists of a complex phenomenology, it is not possible to classify all patients in only two types (I and II). The ictal SPECT in this sample showed the presence of hyperperfusion in different brain areas, reinforcing the hypothesis that a broad neural network, which includes the frontal and possibly extrafrontal regions, including subcortical areas, are involved in the genesis of these seizures.

Key words: epilepsy; hyperkinetic seizures; ictal SPECT; epileptogenic zone

1.INTRODUCTION

Hyperkinetic seizures (HS) consist of complex movements involving proximal segments of the limbs and trunk that appear violent and inappropriate for the situation. These movements involve proximal segments of the limbs and trunk with thrashing, kicking, boxing, pelvic thrusting etc (LUDERS et al., 1998). Hypermotor seizures or HS have been included in the ILAE Glossary are seen in 15-17% of Frontal lobe epilepsies (WILLIAMSON et al., 1985; BLUME et al., 2001; KOTAGAL et al., 2003). Because of their bizarre characteristics and rapid postictal recovery, they are sometimes mistaken for non-epileptic events. Hyperkinetic semiology has been thought to be characteristic of frontal lobe complex partial seizures, especially those arising from the mesial frontal or orbitofrontal regions (WILLIAMSON et al., 1985; BLUME et al., 2001). HS have also been described in seizures arising from the dorsolateral frontal lobe, temporal lobe, anterior superior portion of insula and parieto-temporal cortex (RYVLIN et al, 2006; NISHIBAYASHI et al, 2009; TAO et al., 2010; STAACK et al., 2011). More recently, Rheims et al described two sub-types of HMS: type I if the axis of the movement was anterior/posterior and type II if the axis of movement was horizontal/rotational. They also attempted to correlate HS semiology with the ictal onset zone using stereo-EEG (RHEIMS et al., 2008).

SPECT findings of HS have shown activation of frontal and extra-frontal areas, including the temporal lobe and subcortical areas such as cerebellum, basal ganglia and brainstem, strengthening the hypothesis that not only the frontal lobe but other areas are involved in the genesis of this type of seizures (MASUDA et al., 2012).

The aim of our study was to analyze the semiology of HS, looking for localizing and lateralizing features and correlate with these subtypes with the ictal SPECT data. We did not attempt to correlate semiology with invasive EEG since the majority of our patients didn't undergo surgery.

2.METHODS

2.1 Study Design:

We analyzed seizure videos of patients whose VEEG reports suggested HS and had underwent ictal SPECT.

This is a retrospective study; we searched the electronic medical record at our center. The study was approved by the University of São Paulo Institutional Review Board.

2.2 Patient selection:

We identified 86 patients who were evaluated with video-EEG monitoring between 2007-2015 and classified with HS. We excluded patients in whom hyperkinetic characteristics were not the main feature. Out of this group, 25 patients underwent ictal SPECT and 11 of 25 had resective epilepsy surgery.

2.3 Data review and statistical analysis:

The two investigators jointly reviewed the seizure videos and total of 25 seizures were analyzed to judge whether the hyperkinetic characteristics were indeed the predominant feature. Further independent review and analysis was then done by them.

We noted the onset, duration and evolution of various symptoms (aura) and signs, and the order in which they occurred and looked for lateralizing or localizing signs including asymmetry of limb movements as well as the direction and extent of head and body turning. The HS were classified as Type I (anterior-posterior movement) or Type II (horizontal or rotatory movement) as described by Rheims. Behavioral changes including fear and agitation as well as vocalization were also noted.

Ictal SPECT scans were reviewed jointly and the hyperperfused areas were noted. This review was done only after seizure videos were analyzed.

Statistical analysis to correlate the relation between the subtypes of HS and the different anatomic sites hyperperfused was performed using Fisher's exact test.

3.RESULTS

Demographic and other key aspects of the study population are summarized in table 1. Our patients ranged in age from 4-56 years, including 19 males and 6 females. Age of presentation was 0.3 – 25 years, with a mean age of 6.6 years. The epilepsy duration range from 3 - 49 years, with a mean age of 18.4 years.

Table 1. Demographic data

<i>Pt n°</i>	<i>Sex</i>	<i>Age (yr)</i>	<i>Onset (yr)</i>	<i>Epilepsy duration (yr)</i>	<i>SZ freque ncy</i>	<i>MRI</i>	<i>Patholo gical findings</i>	<i>Outcome (Engel)</i>	<i>Follow up (months)</i>
1	F	17	10	7	many	abnormal	-	-	-
2	M	48	5	43	few	abnormal	EMT	I	3m
3	M	36	25	11	many	abnormal	-	-	-
4	F	12	0,4	11	many	abnormal	FCD	III	18m
5	M	56	7	49	many	abnormal	FCD	I	13m
6	M	6	0,4	5	many	abnormal	-	-	-
7	M	20	11	9	many	normal	-	-	-
8	M	32	12	20	many	normal	FCD	I	11m
9	M	5	3	2	many	normal	-	-	
10	F	23	8	15	many	normal	FCD	III	5m
11	M	15	10	5	many	abnormal	FCD	IV	29m
12	M	52	7	45	many	abnormal	-	-	-
13	F	32	0,3	31	many	abnormal	EMT	III	-
14	M	8	0,3	7,7	many	abnormal	-	-	-
15	M	46	7	39	many	normal	-	-	-
16	M	41	12	29	many	abnormal	FCD	II	6m
17	F	18	1,6	17	many	abnormal	FCD	III	64m
18	F	26	14	12	many	normal	-	-	-
19	M	4	0,8	3,4	few	abnormal	-	-	-
20	M	17	14	3	many	abnormal	TUMO R	I	64m
21	M	44	6	38	few	abnormal	-	-	-
22	M	6	1,6	5	few	normal	-	-	-
23	M	34	5	29	many	normal	-	-	
24	M	15	1	14	many	abnormal	FCD	III	87m
25	M	15	3	12	many	abnormal	-	-	-

Based on Rheims et al (2008) classification and take into account mainly the axis of the predominant movements and the intensity of the agitation, HS were judged to be of Type I semiology in 9 patients, Type II semiology in 10 patients with 6 patient showing features of both Type I and Type II.

There were no statistically significant difference between the types of HS and the age at onset, epilepsy duration, seizure frequency, positive family history and abnormal MRI.

Mean seizure duration was 48,4 seconds [range 14- 211 seconds], the mean duration of the hyperkinetic phase was 25,4 seconds [range 9-50 seconds]. In 20/25 (80%) of patients the hyperkinetic activity started at or within 10 seconds (Figure 1).

Figure 1. Hyperkinetic phase duration

Seventeen patients (68%) showed hyperkinetic semiology exclusively. In 8 patients the hyperkinetic phase evolved to bilateral asymmetric tonic stiffening of the limbs, or focal motor seizure or a discognitive seizure. In only one the HS was followed by secondary generalization.

The semiological features seen in the 3 types are summarized in Figure 2. Six out of 25 patients reported nonspecific auras. Non-hyperkinetic motor signs occurred in 11 patients. No asymmetry of limb movements was noticed.

Fear was noted in 5 patients at the onset and vocalizations occurred in 10 patients during the hyperkinetic phase.

None of the semiological features, excluding the nature of the movements and the intensity of the agitation, were statistically significant more common among the three types of HS, except for the fear. The fear was much more common in Type I in relation to Type II, as proposed by Rheims et al (2008).

Figure 2. Semiological features seen in the 3 types of HS.

Ictal EEG was non-localizable in 20 patients (80%), focal in 4 (16%) and lateralized in 1(4%).

Ictal SPECT images data were analyzed for all patients. The mean duration of the radioisotope ^{99m}Tc -ECD was injected was 32,2 seconds [range 9-90 seconds]. The findings revealed a diffuse but significant hyperperfusion in the following areas: frontal dorso-lateral, posterior cingulate, central area, superior parietal, mesial parietal, lateral temporal, mesial occipital, cerebellum, basal ganglia and thalamus (Figure 3).

Figure 3. Ictal SPECT images findings

Seventeen patients had abnormal MRI findings; of these, 11 patients underwent focal resection. Two of eleven patients underwent invasive EEG evaluation with subdural grids.

The three types of semiologies occurred in patients with frontal lobe as well as extra-frontal resections. Frontal lobe resection was the most common site of resection and occurred in 6/11 patients (54%). Three patients had temporal lobe resections, and one patient each had temporo-insular, or fronto-insular resection.

4. DISCUSSION

Approximately 20-30% of all patients with epilepsy become drug-resistance. For such patients surgical treatment could be a therapeutic option, with average seizure-free rates of ~ 60% in the large epilepsy centres (ROSENOW & LUDERS, 2001; SANDER, 2003).

Surgical treatment successful is closely related to the complete removal or complete disconnection of the epileptogenic zone. The location of this area is not simple and a variety of diagnostic tools are used, such as seizure semiology analysis, electrophysiological recordings, functional testing and neuroimaging techniques. More

likely favorable outcomes are achieved when the findings in identifying the ZE are concordant (FÖLDVARY-SCHAEFER & UNNONGSE, 2009).

In 1998, LUDERS et al coined the term hypermotor seizure to describe this type of seizure characterized by complex movements involving the proximal muscles of the limbs and trunk (LUDERS et al, 1998). In 2001, the ILAE proposed the term hyperkinetic to describe the same type of seizure (BLUME et al, 2001). Since then both terms have been widely used in clinical practice. It might change in the future as long as the new proposal ILAE seizure classification encouraged the use of the term hypermotor instead of hyperkinetic (FISHER et al, 2016).

The clinical features of seizures are the result of the ictal epileptiform activity spread to certain brain areas. Detailed analysis of ictal symptomatology can often provide information about lateralization and localization of the epileptogenic focus and it is a valuable and widely used method for determining the epileptogenic zone (KOTAGAL et al, 2003).

Rheims et al suggested a new classification of HS based on semiology and correlates it with different locations in the brain using Stereo-EEG. They differentiated two sub-types of HS based mainly on the intensity of the agitation and nature of the movements: type I if the axis of the movement is anterior/posterior with prominent agitation and type II if the axis is horizontal/rotational with less intense agitation. Stereo – EEG recording showed that HMS Type I was correlated with epileptogenic zone centered on the ventromesial frontal cortex (rostral anterior cingulate and/or orbitofrontal cortex). HMS Type II was more associated with the mesial premotor cortex with other regions involved in ictal onset or immediate spread (dorsal anterior cingulate, rostral anterior cingulate, mesial intermediate frontal cortex and prefrontal cortex). The association was not significant for HMS Type II (RHEIMS et al. 2008).

In this sample nine patients were classified as Type I and ten, as Type II. However, 6/25 patients didn't fit in this classification, since they exhibited a mixture of these two types. This denotes that this classification although it is feasible and useful, it does not cover all patients. Another evidence of this is that four pediatric patients had shown only shaking instead of movements in the vertical or horizontal axis. This might reflect an age-dependent specific feature of HS, as well as the diversity and complexity of the phenomenology of HS. Thus, probably is not possible to simplify it in only two types of patterns.

Other non-hyperkinetic features were described in HS Type I and Type II. In this

sample, there was no difference between these non hyperkinetic signs and the different types, except for the fear, which was more common in type I, in accordance with the description of Rheims et al (2008). In fact, the small number of patients limits any statistical analysis. There was no clear difference between HS type 1, 2, 3 regarding clinical characteristics, such as epilepsy onset, disease duration and seizure frequency consistent with Rheims's observations.

Hypermotor semiology has been typically associated with seizures arising from the frontal lobe, especially the mesial frontal and orbitofrontal regions. It has also been observed in seizures arising from other locations especially the temporal lobe, the insula as well as the parietal lobe (RYVLIN et al, 2006; NISHIBAYASHI et al, 2009; TAO et al., 2010; STAACK et al., 2011).

In this sample, eleven patients underwent surgical resection for the treatment of epilepsy. The frontal lobe surgery was the most common, occurring in six of eleven patients (54%), followed by temporal lobe, which occurred in three patients (27%). In the remaining two patients surgery occurred in fronto-insular and temporal-insular region. Only two patients were seizure free. In our study, the site of resection did not seem to correlate with either type of HMS.

This is another example that the temporal lobe is also capable of generating the HS, as described in the literature (WANG, 2008). Nevertheless it's necessary to make the distinction between epileptogenic zone, which is the zone in which their removal is necessary for the complete remission of seizures, and sintomatogenic zone, which is the area responsible for the production of ictal signs and sintoms and does not necessarily correspond to ictal onset zone and could represent the propagation of areas (ROSENOW; LUDERS, 2001).

The ictal SPECT generally reflects the ictal onset zone and propagation areas due to its short temporal resolution. The injection time is extremely related to the accuracy of this exam. Thus, lower injection time can provide better identification of ictal onset zone and consequently epileptogenic zone (WICHERT-ANA et al., 2001).

It is believed that the sensitivity of ictal SPECT to locate the epileptogenic zone in extra-temporal epilepsies is lower, around 66%, but this test is widely used in pre-surgical evaluation for epilepsy treatment, especially in patients with MRI normal and dysplasias as a complementary test to help determine the location of epileptogenic zone (PAESSCHEN, 2004).

This study aimed to conduct a clinical-anatomo-functional correlation between the types of HS and the ictal SPECT findings in an attempt to strengthen the Rheims et al (2008) hypothesis that two HS patterns are related to different areas in the frontal region. One of the limitations consists in the fact that these authors used SEEG and in our study we had used ictal SPECT. The SEEG is an exam with a better resolution in time and space, and have a more precise localizing value than the SPECT (KNOWTON et al. 2008).

WONG et al. (2010) examined patterns of brain hyperperfusion in patients with HS using ictal SPECT and observed two groups of significant hyperperfusion: one involving the frontal cortex mesial bilaterally, cingulum and caudate and a second involving the anterior mesial temporal lobe, orbitofrontal cortex, insula and basal ganglia (WONG et al., 2010). In a more recent publication, MASUDA et al. (2012) highlighted involvement of the brainstem and lentiform nucleus in addition to hyperperfusion in the anterior cingulum and orbito-frontal cortex. However it is difficult to appreciate clear differences in areas hyperperfusion between the two subtypes of HS.

The ictal SPECT findings showed a diffuse activation in frontal and extra-frontal regions, predominantly in the following areas: dorsolateral frontal, posterior cingulate, central region, superior parietal lobe, mesial parietal, lateral temporal, mesial occipital. There was no significant difference between the different groups of CH and regions activated in ictal SPECT except the mesial occipital region that was significantly higher in Type II with respect to Type I.

Contrary to expectation, the typically areas related to this seizures, like the frontal mesial and orbitofrontal regions, were not activated (BANCAUD; TALAIRACH, 1992). Some factors may be related to this finding. One explanation could be the fact that the injection time average after the clinical onset was 32.2 seconds and in 56% of patients it occurred within thirty seconds, and in only two, prior to twenty seconds.

Lee et al (2006) reported that in neocortical epilepsy, early injection under twenty seconds, exhibited a significant correlation with the location of the epileptogenic focus (LEE et al., 2006; PAESSCHEN, 2004).

Another issue is the duration of the seizures. The average seizure duration was 48.4 seconds and the average duration of hyperkinetic phase was 25.4 seconds. The frontal lobe has an extensive network connections to subcortical level with different brain structures that can lead to a rapid spread of epileptiform activity to remote and

distant areas of ictal onset zone (WILLIAMSON, 1995). The short duration of these seizures in addition to this frontal lobe ability could explain the absence of hyperperfusion in certain areas of the frontal lobe.

On the other hand the posterior cortex were more activated than expected. This could be due to the ictal spread considering the late injection times. Or can suggest that these seizures actually can originate from the posterior regions in agreement with previous studies (NISHIBAYASHI et al., 2009).

But anyhow it is intriguing why the frontal mesial and orbitofrontal regions were less activated in these patients. The question is remained was if these areas were indeed not activated or at the time of injection were hypoperfused?

It is known after intravenous administration, it takes about thirty seconds to the tracer to reach the brain. The perfusion changes that occur during the seizure are not static. It is estimated that the change from hyperperfusion state to hypoperfusion during the post-ictal phase (postictal switch) occurs approximately 1-2 minutes after the seizure end in temporal lobe seizures. However, this duration is shorter in extra-temporal seizures, in wich it is believed to be necessary that the seizure lasts at least 10-15 seconds after the injection in order to obtain an accurate localizing value (PAESSCHEN, 2004). This could explain why in most patients there were no hyperperfusion of the typical areas, since in most patients seizures were of short duration and the injection time was higher than twenty seconds.

There was a significant activation of subcortical areas, including cerebellum, thalamus and basal ganglia. It is poor understood what is the role of subcorticias structures in these seizures. MASUDA et al (2012) described the same findings, emphasizing the participation of the lenticular nucleus and the brainstem (MASUDA et al., 2012).

PICARD et al. (2006) reported the involvement of cholinergic ascending pathway in the brainstem in patients with nocturnal autosomal dominant frontal lobe epilepsy. The same author, had shown later the presence of prolonged spindles in two patients with HS and nocturnal autosomal dominant frontal lobe epilepsy, immediately before the seizure onset, suggesting a thalamocortical dysfunction (PICARD et al., 2007).

Another evidence of the subcortical structures influency in these seizures was done by TASSINARI et al (2005): the central pattern generators (CPG) theory. CPG are genetically determined neuronal aggregates in the mesencephalon, pons and spinal cord

subserving innate motor behaviours essential for survival (feeding, locomotion, reproduction etc.) (TASSINARI et al, 2005). They suggested that in some seizures (mainly fronto-nocturnal hypermotor and temporal-limbic), the epileptic discharge acts as a trigger for the appearance of behaviours which are the expression of inborn motor patterns, related to CPG. Thus, the motor behaviours referred to as epileptic are not the direct consequence of the paroxysmal discharge of the cortical neurons but they are an indirect effect of the cortical discharges on far away CPG (TASSINARI et al, 2005).

The subcortical areas could also have a modulator effect in these seizures since the cortical areas have well established connections with the subcortical structures, the epileptiform ictal activity can spread rapidly from one place to another (DEVINSKY et al, 1995; FRANKLE ET AL, 2006).

5. CONCLUSIONS

The classification proposed by Rheims et al (2008) is useful but simplistic, since the HS consists of a complex integrated phenomenology, it is not possible to classify all patients in only two types (I and II). The ictal SPECT in this sample showed the presence of hyperperfusion in different brain areas, reinforcing the hypothesis that a broad neural network, which includes the frontal and possibly extrafrontal regions, including subcortical areas, are involved in the genesis of these seizures.

Acknowledgements

The authors would like to thank Leonardo Santos for her help with the data and image analysis

Disclosure

None of the authors has any conflict of interest to disclose

REFERENCES

1. BANCAUD J.; TALAIRACH J. Clinical semiology of frontal lobe seizures. **Adv Neurol** v. 57, p. 3-58, 1992.
2. BLUME, W.T. et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. **Epilepsia** v. 42, n. 9, p. 1212–1218, 2001.
3. DEVINSKY, O.; MORRELL, M.J.; VOGT, B.A. Contribution of anterior cingulate cortex to behavior. **Brain** v. 118, p. 279-306, 1995.
4. FISHER, R.S. et al. **Operational Classification of Seizure Types by the International League Against Epilepsy**. Disponível em: <<http://www.ilae.org/Visitors/Centre/documents>>. Acesso em: 30 Abril. 2016.
5. FOLDVARY-SCHAEFER, N.; UNN Wongse, K. Localizing and lateralizing features of auras and seizures. **Epilepsy Behav** 2011; 20: 160-166.
6. FRANKLE, W.G.; LARUELLE, M.; HABER, S.N. Prefrontal cortical projections to the midbrain in primates: evidence for a sparse connection. **Neuropsychopharmacology** v. 31, p. 1627-1636, 2006.
7. KNOWLTON, R.C. et al. Functional Imaging: I. Relative Predictive Value of Intracranial Electroencephalography. **Ann Neurol** v. 64, p. 25-34, 2008.
8. KOTAGAL, P. et al. Complex Partial Seizures of frontal lobe onset statistical analysis of ictal semiology. **Seizure** v. 12, p. 268-281, 2003.
9. LEE, S.K. et al. Ictal SPECT in neocortical epilepsies: clinical usefulness and factors affecting the pattern of hyperperfusion. **Neuroradiology** v. 48, p. 678–684, 2006.
10. LÜDERS, H. et al. Semiological seizure classification. **Epilepsia** v. 39, p. 1006–1013, 1998.
11. MASUDA, H. et al. Clinical patterns and pathophysiology of hypermotor seizures: an ictal SPECT study. **Epileptic Disord** v.14, n.1, p. 32-40, 2012.
12. NISHIBAYASHI, H. et al. Non dominant parietotemporal cortical dysplasia manifesting as hyperkinetic seizures. **Epilepsy Behav** v. 14, n. 4, p. 691-695, 2009.
13. PICARD, F. et al. Alteration of in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. **Brain** v. 129, p. 2047-2060, 2006.

14. PICARD, F. et al. Intracerebral recordings of nocturnal hyperkinetic seizures: demonstration of a longer duration of the pre-seizure sleep spindle. **Clinical Neurophysiology** v. 118, p. 928-39, 2007.
15. RHEIMS, S. et al. Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures. **Epilepsia** v. 49, n. 12, p. 2030-2040, 2008.
16. ROSENOW, F.; LUDERS, H. Presurgical evaluation of epilepsy. **Brain** v. 124, p. 1683-1700, 2001.
17. RYVLIN, P. et al. Nocturnal Hypermotor seizures, suggesting Frontal Lobe Epilepsy, can originate in the Insula. **Epilepsia** v. 47, n. 4, p. 755-765, 2006.
18. SANDER, J.W. The epidemiology of epilepsy revisited. **Current Opinion in Neurology** v. 16, p. 165 – 170, 2003.
19. STAACK, A. et al. Hyperkinetic seizures in patients with temporal lobe epilepsy: Clinical features and outcome after temporal lobe resection. **Epilepsia** v. 52, n. 8, p. 1439-1446, 2011.
20. SWARTZ, B.E. Electrophysiology of Bimanualbipedal automatisms. **Epilepsia** v. 35, p. 264-274, 1994.
21. TAO, Y. et al. Surgical treatment of patients with drug-resistant hypermotor seizures. **Epilepsia** v. 51, n. 10, p. 2124-2130, 2010.
22. TASSINARI, C.A. et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. **Neurol Sci** v. 26, p. 225–s232, 2005.
23. VAN PAESSCHEN, W. Ictal SPECT. **Epilepsia** v. 45 (Suppl. 4), p. 35–40, 2004.
24. WANG, L. et al. Hypermotor seizures in patients with temporal pole lesions. **Epilepsy Res** v. 82, p. 93-98, 2008.
25. WICHERT-ANA, L. et al. Typical and atypical perfusion patterns in periictal SPECT of patients with unilateral temporal lobe epilepsy. **Epilepsia** v. 42, p. 660-666, 2001. 1.
26. WILLIAMSON PD, Spencer DD, Spencer SS, et al. Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Annals of Neurology* 1985;18: 497-504.
WILLIAMSON, P.D. Frontal lobe epilepsy: some clinical characteristics. **Adv Neurol** v. 6, p. 127-150, 1995.
27. WONG, C.H. et al. Brain activation patterns of versive, hypermotor, and bilateral asymmetric tonic seizures. **Epilepsia** v. 51, p. 2131-2139, 2010.