

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Juvenile Myoclonic Epilepsy Patients Suggests Involvement of a Specific Neuronal Network*

K. Lin, H. Carrete Junior, J. Lin, M.M. Peruchi, G.M. Araújo Filho, T.F. Pascalicchio, M.B. Guaranha, L.M.F.F. Guilhoto, E.M.T. Yacubian

UNIPETE – Hospital São Paulo – UNIFESP/EPM

ABSTRACT

Objectives: The neuroanatomical basis and the neurochemical abnormalities that underlay juvenile myoclonic epilepsy (JME) are not fully defined. While the thalamus plays a central role in synchronization of widespread regions of the cerebral cortex during a seizure, emerging evidence suggests that all cortical neurons may not be homogeneously involved. The purpose of this study was to investigate the cerebral metabolic differences between patients with JME and normal controls. **Methods:** All patients had a JME diagnosis based on seizure history and semiology, EEG recording, normal magnetic resonance neuroimaging (MRI) and video-EEG. Forty JME patients (JME-P) were submitted to 1.5 T MRI proton spectroscopy (1H-MRS), multi-voxel with PRESS sequence (TR/TE = 1500/30 ms) over the following locations: prefrontal cortex (PC), frontal cortex (FC), thalamus, basal nuclei, posterior cingulate gyrus (PCG), insular, parietal and occipital cortices. We determined ratios for integral values of N-acetyl aspartate (NAA) and glutamine-glutamate (GLX) over creatine-phosphocreatine (Cr). The control group (CTL) consisted of 20 age and sex-matched healthy volunteers. **Results:** Group analysis demonstrated a tendency for lower NAA/Cr ratio of JME-P compared to CTL predominantly on FC, PC, thalamus and occipital cortex. When compared to CTL, JME-P had a statistically significant difference in GLX/Cr on FC, PC, insula, basal nuclei, PCG and on thalamus. When evaluating the relationship among the various components of this epileptic network among JME-P, the strongest correlation occurred between thalamus and PC. Also, we found a significant negative correlation between NAA/Cr and duration of epilepsy. **Conclusion:** Reductions in NAA may represent loss or injury of neurons and/or axons, as well as metabolic dysfunction while glutamate is considered to be an excitatory neurotransmitter in the brain which is involved in the pathogenesis of epileptogenic seizures.

Key words: Juvenile myoclonic epilepsy, magnetic resonance spectroscopy, magnetic resonance imaging.

Espectroscopia por Ressonância Magnética de Prótons em Epilepsia Mioclônica Juvenil Sugere o Comprometimento de uma Rede Neuronal Específica

OBJETIVOS

As bases neuroanatômicas e as anormalidades bioquímicas subjacentes à epilepsia mioclônica juvenil (EMJ) não são totalmente conhecidas.¹ Apesar de o tálamo atuar na sincronização de múltiplas regiões do córtex cerebral durante uma

crise, há evidências sugerindo que nem todos os neurônios corticais são afetados de forma homogênea.² Pode haver ativação preferencial de conjuntos específicos de regiões corticais e subcorticais, conectadas funcional e anatomicamente.³ Esta ativação preferencial pode ser devida a insta-

* Trabalho premiado com o Prêmio Cesare Lombroso durante o XXXII Congresso Brasileiro de Epilepsia 2008. Received June 16, 2008; accepted July 18, 2008.

bilidades funcionais nas regiões afetadas, provavelmente determinadas geneticamente.⁴ Compreender a participação destas redes específicas na EMJ pode esclarecer alguns de seus mecanismos fisiopatológicos. O objetivo deste estudo foi investigar as diferenças metabólicas cerebrais entre pacientes com EMJ e controles normais.

MÉTODOS

Todos os pacientes possuíam o diagnóstico de EMJ baseado em história e semiologia das crises, eletroencefalografia (EEG), vídeo-EEG e neuroimagem por ressonância magnética (RM) normal, conforme os critérios da Comissão de Classificação e Terminologia da *International League Against Epilepsy* (ILAE), 1989.⁵ Quarenta pacientes com EMJ, livres de crises por, no mínimo, 48 horas foram submetidos à espectroscopia por RM de prótons de 1,5 T (1H-MRS). Após a aquisição nos planos axial, sagital e coronal (para a localização das estruturas de interesse), estas imagens de RM convencional foram utilizadas para executar uma análise multi-voxel de 1H-MRS em seqüência PRESS (TR/TE = 1500/30 ms) nos seguintes locais: córtex pré-frontal, córtex frontal, tálamo, núcleos da base, cíngulo posterior, ínsula, córtex parietal e córtex occipital. Foram calculadas as razões dos valores integrais de N-acetil aspartato (NAA) e glutamina-glutamato (GLX) sobre creatina-fosfocreatina (Cr). O grupo controle foi constituído por 20 voluntários saudáveis, pareados por sexo e idade. Este estudo foi realizado após aprovação do comitê de ética da instituição e obtenção de consentimento informado, por escrito, de todos os participantes.

RESULTADOS

Demonstrou-se uma tendência à redução da razão NAA/Cr dos pacientes com EMJ em relação ao grupo controle em todas as regiões estudadas, sendo mais proeminente nos córtices frontal, pré-frontal, occipital e tálamo. Observou-se diferença na razão GLX/Cr nos córtices frontal, pré-frontal, ínsula, núcleos da base, cíngulo posterior e tálamo entre os dois grupos estudados. Avaliando as relações entre os componentes desta rede de estruturas nos pacientes com EMJ, a correlação mais forte foi demonstrada entre o tálamo e o córtex pré-frontal. Estas correlações não foram observadas no grupo controle. Também foi encontrada correlação negativa entre NAA/Cr e duração da epilepsia nos pacientes com EMJ.

CONCLUSÃO

O comprometimento de algumas regiões cerebrais nestes pacientes sugere que uma circuitaria tálamo-cortical específica (com comprometimento de algumas estruturas

corticais e subcorticais) pode ser mais importante na fisiopatologia desta síndrome, ainda considerada “generalizada”.^{3,6} O tálamo é a principal fonte de entrada para o córtex, mas estas conexões são superadas, em número, pelas conexões recíprocas do córtex de volta para o tálamo, envolvendo os núcleos da base, o sistema límbico e projeções difusas do lobo frontal (córtex pré-motor, córtex motor primário e córtex motor suplementar).³ Reduções em NAA podem representar perda ou lesão de neurônios ou axônios bem como disfunções metabólicas, enquanto o GLX é considerado um neurotransmissor excitatório, envolvido na patogênese das crises epiléticas.⁶ A atividade elétrica anormal do tálamo na EMJ pode ser explicada pela hiperexcitabilidade devido ao aumento no GLX neuronal.⁶ No entanto, enquanto a atividade epilética transcorre com hiperexcitabilidade neuronal em algumas regiões, em outras regiões há evidências de atividade neuronal diminuída. Isso ocorre porque o tálamo tem importantes conexões inibitórias que podem, inclusive, levar a inibição funcional aguda de algumas regiões, como o lobo frontal, o que pode estar associado aos baixos níveis de GLX/Cr encontrados.^{7,8}

Unitermos: Epilepsia mioclônica juvenil, espectroscopia por ressonância magnética, imagem por ressonância magnética.

REFERENCES

1. Avoli M, Rogawski MA, Avanzini G. Generalized epileptic disorders: an update. *Epilepsia* 2001; 42:445-57.
2. Hirsch E, Andermann F, Chauvel P, Engel Jr J, Lopes da Silva F, Lüders H. Foreword. In: Hirsch E, Andermann F, Chauvel P, Engel Jr J, Lopes da Silva F, Lüders H (eds.). *Generalized seizures: from clinical phenomenology to underlying systems and networks* 2006, John Libbey Eurotext, Montrouge, p. XIX.
3. Norden AD, Blumenfeld H. The role of subcortical structures in human epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002; 3:219-231.
4. Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P (eds.). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* 1992; John Libbey & Company Ltd., Montrouge, p. 313-27.
5. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-99.
6. Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003; 126:2447-54.
7. Benjamin Z, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy: review. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:147-53.
8. Gotman J. Epileptic networks studied with EEG-fMRI. *Epilepsia* 2008; 49:42-51.

Endereço para correspondência:

Katia Lin
Rod. Amaro Antônio Vieira, 2740 - A - 502
CEP 88034-102, Florianópolis, SC, Brasil
E-mail: linkatia@uol.com.br