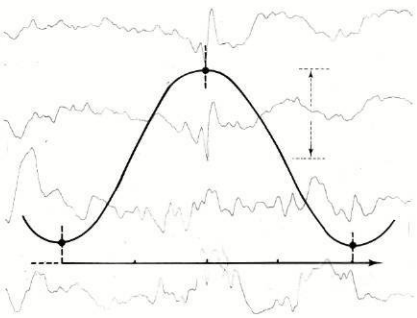
ANTÓNIO MARTINS DA SILVA

ACTIVIDADE EPILEPTIFORME INTERICTAL E RITMOS BIOLÓGICOS



PORTO
1986

Impressão desta tese subsidiada pelo INIC

ANTÓNIO MARTINS DA SILVA

ACTIVIDADE EPILEPTIFORME INTERICTAL

E

RITMOS BIOLÓGICOS

PORTO 1986

Dissertação de Candidatura ao grau de Doutor em Ciências Biomédicas, Disciplina de Fisiologia - Parte Neurológica (Especialidade de Psicologia), apresentada à Universidade do Porto, no Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar".

Orientador de Tese:

Prof. Dr. F. H. Lopes da Silva

De acordo com o Nº 2 do Artigo 8º do Decreto-Lei nº 388/70, utilizaram-se nesta tese resultados já publicados ou em vias de publicação, em colaboração, discriminados nos trabalhos publicados no Apêndice 2. Esclarece-se serem da nossa responsabilidade a ordenação da metodologia e execução dos estudos que conduziram aos resultados obtidos, discussão e redacção dos textos. No trabalho publicado em segundo lugar no apêndice foi da nossa responsabilidade toda a investigação relacionada com a actividade epileptiforme interictal (material, métodos, resultados e comparação de séries e discussão).

Todo o material utilizado nesta tese e já impresso, quer aquele em que somos autores, quer fotografias de trabalhos de outros autores, foi reproduzido com autorização de autores e editores.

À Berta,

Ana,

e Luís

À minha Mãe,

a meu Pai
(in memoriam)

AGRADECIMENTOS

Os trabalhos desenvolvidos nesta tese iniciaram-se no Laboratório de Electroencefalografia do Instituut voor Epilepsiebestrijding "Meer en Bosch" - Heemstede (Holanda), com bolsa do Dutch Ministry of Education and Science. Agradecemos aos Drs. C. D. Binnie, H. Aarts, R. Laxminarayan, Prof. Dr. H. Meinardi e ao Dr. N. Nagelkerke (do Departamento de Fisica Médica da Universidade de Amsterdão - Holanda). Agradecimento especial ao Dr. Colin D. Binnie. Pela sugestão do tema, pelo estímulo à investigação desenvolvida e pelo cuidado na avaliação do trabalho. A sua ajuda foi preciosa para, e em colaboração com o Prof. Dr. H. Meinardi, organizármos, em 1984, o Workshop on Biorhythms and Epilepsy. Esta reunião permitiu desenvolver uma grande discussão sobre o tema, demonstrou a necessidade de futuras investigações e, por isso, influenciou decisivamente os trabalhos desta tese.

Os estudos prosseguiram no Serviço de Neurofisiologia do Hospital de Santo António - Porto. Agradecemos a todos, colegas e técnicos, o apoio prestado. Agradecimento especial ao Dr. Manuel Canijo, pela ajuda crítica, pelo vigor da discussão das ideias, e pelas sugestões ao texto.

Agradecemos ao Prof. Dr. Eurico de Figueiredo, a possibilidade de, na área da Psicologia do Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar", nos ter permitido toda a disponibilidade para trabalharmos nesta tese.

Agradecemos ao Prof. Dr. P. Guedes de Oliveira e ao Dr. Carlos Menezes todo o apoio relativo à análise das metodologias utilizadas.

Agradecemos ao Prof. Dr. J. Coimbra e todos os colaboradores, da Fisiologia do Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar" as facilidades concedidas para a execução deste texto.

Um agradecimento especial é dirigido ao Prof. Dr. Corino de Andrade. A ele devemos muito da modelação do espírito científico, nomeadamente da componente crítica e da necessidade de combater a pacatez do trabalho quotidiano. Ao ter-nos transmitido estas características e ao estimular críticamente este trabalho permitiu que esta tese se consolidásse.

Finalmente um agradecimento muito especial é dirigido ao Prof. F.H. Lopes da Silva, por diversas razões: pela orientação imprimida a esta tese; pela vivacidade e crítica das discussões; pela seriedade que transmite e que ensina a desejar para o trabalho científico; pelo estímulo de qualidade intelectual e profissional; pela competitividade que determina, e que, necessáriamente, resulta em melhoria da qualidade.

Agradecemos ainda a todos que de um modo ou de outro possibilitaram a execução desta tese, nomeadamente aos que no Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar" colaboraram na impressão, bem como aos autores e editores que permitiram a reprodução de fotografias.

AKNOWLEDGEMENTS

This work was started at the Instituut voor Epilepsiebestrijding "Meer en Bosch", Heemstede (The Netherlands), with a grant from the Dutch Ministry of Education and Science. We thank Dr. C. D. Binnie, H. Aarts, R. Laxminarayan, Prof. Dr. H. Meinardi and Dr. N. Nagelkerke (from the Department of Medical Physics, University of Amsterdam). Special thanks are due to Dr. Colin D. Binnie. He introduce me to the subject, and enthusiastically evaluated the research in this field. His help has been fundamental when, in co-operation with Prof. Dr. H. Meinardi, we organized in 1984 the Workshop on Biorhythms and Epilepsy. The meeting brought together all the research and discussion about biological rhythms and epilepsy, and demonstrated the need for further investigation, and so, some of the progress on the thesis was also a consequence of this meeting.

The studies were continued at the Serviço de Neurofisiologia do Hospital Santo António, Porto (Portugal). We thank all the doctors and technicians for their co-operation. Special thanks are due to Dr. Manuel Canijo, for critical discussion of ideas and suggestions on the text.

This work only has been possible with the co-operation of Prof. Dr. Eurico de Figueiredo, of the Department of Psychology of the Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar", who allowed us all available time to do the research.

We thank Prof. Dr. P. Guedes de Oliveira and Dr. Carlos Menezes for all their sugestions on methodology.

Thanks are due to Prof. Dr. J. Coimbra and collaborators from the Department of Physiology of the

Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar" for the facilities on typing the text.

Special thanks are due to Prof. Dr. Corino de Andrade. He has been the source of most of our scientific knowledge and has decisively influenced our work. We learnt his characteristic of being fighter against the daily routine. With his criticism he has been fundamental for this work.

Finally special thanks are due to Prof. Dr. F. Lopes da Silva for different reasons: first of all for the overall orientation of the text and the research; for his criticism and lively discussions; for the responsability and seriousness of the work; for the professional and intelectual stimulation that he gives; for the competition he induced and, consequently, the better quality of the work.

We also thank everyone who has made this thesis possible, specially those from the Instituto de Ciências Biomédicas "Abel Salazar" where the printing was done. Also thanks are due to authors and publishers who have given permission for the reproduction of some of the pictures.

INDICE

		Página
1. INTRODUÇÃO: EPILEPSIA E CRONOBIOLOGIA		23
2. BASES NEUROFISIOLÓGICAS DE RITMOS BIOLÓGICOS		34
2.1.	Definição de termos	34
2.2.	Ritmos biológicos endógenos e modulações exógenas	39
2.3.	Neuroanatomia e neurofisiologia dos centros reguladores de ritmos biológicos	45
2.3.1.	Factores influenciadores da modulação endógena. Importância da luz e das vias ópticas	45
2.3.2.	Anatomia do sistema circadiano	47
2.3.3.	O núcleo supraquiasmático dos mamíferos como "pacemaker" de ritmos biológicos	49
2.3.3.1.	Estrutura neuronal do NSQ	49
2.3.3.2.	Conexões do NSQ	51
2.3.4.	O sistema de duplo oscilador nos mamíferos	53

3. MATERIAL DE INVESTIGAÇÃO 56

3.1. Características gerais dos doentes 56

3.2. Características gerais de registo 57

3.2.1. Actividade e nutrição 57

4. MÉTODOS DE REGISTO GRÁFICO 59

5. MÉTODOS DE ANÁLISE 67

5.1. Análise dos fenómenos ou alterações electroencefalográficas 67

5.2. Análise estatística 68

5.2.1. Introdução e objectivos 68

5.2.2. Métodos utilizados 69

6. RESULTADOS 79

6.1. Distribuição da actividade paroxística durante as 24 horas. Consistência dos resultados em dois dias de observação 80

6.1.1. Consistência da distribuição 80

6.1.2. Tipo de distribuição 84

6.1.3. Relação entre o momento habitual das crises e os máximos de AEI durante as 24 horas 85

6.2. Factores influenciadores da distribuição da AEI 86

6.2.1. Influência da actividade diária na distribuição da AEI durante a vigília 86

6.2.2. Influência da medicação 90

6.3. Distribuição da AEI durante os períodos de vigília e de sono 92

6.3.1. Distribuição da AEI durante o período de vigília 93

6.3.2. Distribuição da AEI durante o sono e influência dos ciclos de sono 100

6.4. Influência da privação do sono e de um período de sesta na distribuição e características da AEI 106

6.4.1. Influência da privação do sono na distribuição temporal da AEI 107

6.4.2. Influência de um período de sesta na AEI 113

7. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES 117

7.1. É a AEI registada em dois períodos de 24h estável? 117

7.2. É a distribuição da AEI influenciada pela actividade diária e pelos níveis séricos de medicamentos antiepilépticos? 118

7.3. Existem padrões característicos da distribuição da AEI durante a vigília? 119

7.4. A análise estatística permite tirar ilacções práticas quanto à probabilidade de detectar AEI no EEG de curta duração em doentes epilépticos? 121

7.5. Existe um padrão característico da distribuição da AEI durante o sono? 123

7.6. Tem a privação do sono influência na distribuição da AEI? 124

7.7. É possível determinar o efeito do sono na AEI apenas durante uma sesta de curta duração? 125

7.8. Aspectos gerais 126

8. RESUMO 132

SUMMARY 136

9. BIBLIOGRAFIA 139

APÊNDICE 1 159

Exemplo da análise estatística

Example of the statistical analysis

APÊNDICE 2

Trabalhos publicados relativos à tese

Published papers thesis related

1. INTRODUÇÃO: EPILEPSIA E CRONOBIOLOGIA

A epilepsia atinge cerca de 0.7% da população nos países industrializados (Meinardi, 1985). Embora sendo, na actualidade, objecto de avançadas investigações neurofisiológicas que incluem estudos a nível celular (Lopes da Silva et al., 1982a; Cavalheiro et al., 1982) estudos iónicos intra e extracelulares (Vertes, 1981; Lopes da Silva et al., 1982b), análises neuropatológicas e bioquímicas (Dam, 1980; Tortella e Long, 1985), estudos modelos da epiléptogénese tais como "kindling" (Goddard, 1967; McNamara et al., 1980; Majkowski et al., 1981), ou pormenorizados estudos farmacológicos (Wada, 1980; Meinardi et al., 1983; Matsuo, 1983), que conduziram a novas interpretações fisiopatológicas ou a sucessos terapêuticos, a epilepsia permanece, não só para o grande público, mas para os que a investigam, com uma grande quota de inexplicabilidade (Robb, 1980). Uma das razões destas dificuldades será o polimorfismo das suas manifestações que reflectem, pelo menos parcialmente, processos diferentes.

Designada como "doença sagrada" é, desde a antiguidade, objecto das mais diversas descrições: "...e eis que um homem do meio da multidão clamou dizendo: Mestre, rogo-te que ponhas os olhos em meu filho, porque é o único que tenho. Um espírito maligno apodera-se dele e súbitamente dá gritos, lança-o por terra, agita-o com violência, fazendo-o espumar e apenas o larga depois de o ter dilacerado..." (Lucas, T.C.). Também desde o seu início, como objecto de estudo sistemático, a Epilepsia é, prudente e críticamente, definida e classificada. Em 1866 Hughlins Jackson admite que "... the term should be degraded to stand our knowledge, or rather than for our ignorance, of the various permanent and temporary conditions of nerve tissue in functional divisions, or, perhaps, in nutritive regions, which conditions cause or

prevent temporary failures or losses of function" (Jackson, 1866).

A razão de ser desta tese é desenvolver, pela introdução de novas técnicas, o estudo da epilepsia nas suas relações com os ritmos biológicos. Desde há muito pensa-se que existe uma relação entre ritmos biológicos e epilepsia.

A clássica observação já formulada por Magnussen em 1936 de que certos epilépticos apresentam a maioria das convulsões a certas horas do dia (Magnussen, 1936), está bem documentada em alguns doentes. Crises ocorrendo particularmente num ou noutro momento do ciclo de sono-vigília foram excelentemente descritas por Dostoyewsky em "O Idiota" (Dostoyewsky, 1868). O primeiro trabalho científico conhecido em que se estabeleceu a correlação entre crises e um ritmo biológico foi apresentado por Echeverria em 1879, e no qual é analisada a "epilepsia nocturna" (Echeverria, 1879). Porém é Féré que em 1890 faz a primeira descrição da variação do número de crises durante as vinte e quatro horas (Féré, 1890). A extensa revisão de Gowers publicada no início deste século, levou a admitir a existência de uma distribuição temporal das crises epilépticas (Gowers, 1901). A análise da distribuição temporal de 2524 crises epilépticas em 65 doentes, epilépticos hospitalizados, permitiu a Langdon-Down e Brain a publicação do primeiro "horário e calendário de crises" (Langdon Down e Brain, 1929). Dois anos depois Patry descreveu a distribuição temporal de 1013 crises em 31 doentes (Patry, 1931). Logo em seguida Hopkins registou a distribuição temporal em função da idade, duração e tipo de crises (Hopkins, 1933). Magnussen, no trabalho já citado concebeu uma correlação entre a distribuição das descargas ao longo das 24 horas e as variações da glicemia. Este estudo foi reanalisado em ulteriores trabalhos de Halberg, 1955. O mais importante desses trabalhos, pelo seu volume e pela

importância das conclusões, é o estudo de Griffiths e Tyler Fox. Estes autores analisaram a distribuição temporal de 39.929 crises em 104 doentes. Destas, em cerca de 15% dos doentes, as crises ocorriam ao acaso. Nos restantes as crises ocorriam de preferência durante a noite (39%), ou durante o dia (38%), ou ao fim do dia, antes do adormecer (10%) (Griffiths e Tyler Fox, 1938). Introduzindo diferentes análises estatísticas outros autores estudaram a relação de crises com os ciclos catameniais. Exemplo deste estudo é o trabalho de análise efectuado por Almqvist, menos conhecido mas não menos importante, que o de Laidlaw, este considerado um dos trabalhos históricos no estudo da epilepsia catamenial (Laidlaw, 1956). Almqvist definiu as correlações cataménio - crise introduzindo uma análise de frequências (Almqvist, 1955). Todos os trabalhos efectuados ao longo de anos, com o objectivo de definir as relações entre ritmos e crises ao longo do dia foram reordenados e sistematizados por Janz. Este autor descreveu no seu trabalho "The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle" a variedade e a consistência da distribuição de diversas formas de crises de grande mal (Janz, 1962). Com este estudo passaram a definir-se três tipos de epilepsia: "awakening epilepsy, sleep epilepsy, and diffuse epilepsy". Independentemente de contestações ulteriores, esta classificação teve o mérito de resistir ao tempo e é, ainda, correntemente utilizada para classificar crises (Dreifuss et al., 1985). Fala-se ainda hoje em epilepsia do acordar, do sono e difusa. Para além disso o trabalho teve o mérito de ser completado com o estudo das correlações entre crises e comportamento, hereditariedade, e evolução da epilepsia com a idade (Janz, 1974).

É exactamente na transição entre as décadas de 50 e 60 que Halberg introduz um novo conceito na fisiologia, o de ritmos circadianos para definir processos biológicos que ocorrem com uma periodicidade de cerca de 24 horas

(Halberg et al. 1959, Halberg e Katinas, 1973). Ao mesmo tempo desenvolveram-se métodos matemáticos e estatísticos para definição desses fenómenos, e identificaram-se ciclos biológicos de duração inferior a 20 horas ou ciclos ultradianos, ou de duração superior a 28 horas, ou ciclos infradianos. Um ritmo biológico é definido como qualquer acontecimento que ocorre de um modo repetitivo em sistemas biológicos, uni ou pluricelulares, e independentemente do seu período.

Os primeiros trabalhos dedicados ao estudo da periodicidade da ocorrência de crises epilépticas devem-se a Jonhson e colaboradores e foram publicados em 1959. Analisando gráficos da frequência de crises estes autores detectam a existência de periodicidades (Jonhson et al., 1959). Vários métodos matemáticos têm sido propostos para analisar este tipo de fenómenos, desde que a análise de Cosinor foi introduzida por Halberg et al., 1959. Não só esta técnica tem sido usada no estudo da cronobiologia das crises (Halberg, 1978; Nelson et al., 1979), mas também têm sido utilizadas análises de periodogramas, modelos estocásticos (Blum e Posener, 1965) e métodos de análise de processos pontuais (Nagelkerke et al., 1982), no estudo de acontecimentos epilépticos - crises epilépticas ou alterações paroxísticas - registadas nos electroencefalogramas dos epilépticos.

Devemos salientar que um dos aspectos que mais terá tido influência no estudo de periodicidades em epilepsia, foi a descoberta da relação entre o sono e epilepsia. Muito importante neste contexto foi a caracterização electrofisiológica dos diferentes estadios de sono por Dement e Kleitman, 1957. Deste modo foi possível determinar a influência do sono Não-REM nas crises epilépticas e na actividade paroxística nos electroencefalogramas dos epilépticos, e estabelecer paralelos entre o que acontece em vigília e em sono REM. A literatura das influências do sono na epilepsia é vasta

(Gibbs e Gibbs, 1946; Li et al., 1952; Niedermeyer, 1965; Ross et al., 1966; Sato et al., 1973; Koella, 1984, 1985; Sterman e Shouse, 1980; Degen e Niedermeyer, 1984). Uma perspectiva ao mesmo tempo geral e detalhada é dada num recente trabalho de Broughton, 1984. Mais recentes são os estudos da influência dos medicamentos antiepilépticos nos diferentes estadios de sono (Wolf et al., 1984, 1985; Roder-Wanner et al., 1985). Finalmente um outro campo que tem vindo a ser desenvolvido é o estudo da influência dos diferentes ciclos biológicos nas crises epilépticas ou nas descargas electroencefalográficas induzidas por estimulação sensorial. Os estudos melhor documentados são os da estimulação fótica conseguida durante os diferentes estadios de sono. Considera-se, por exemplo, que a sensibilidade às diferentes estimulações é baixa durante o sono lento, estadios III e IV, não se encontrando descargas de ponta-onda na post- estimulação (Rodin et al., 1955; Meier-Ewert e Broughton, 1967; Scolo Lavizzari e Hess, 1967; Scolo Lavizzari e Scolo Lavizzari, 1974). Passouant foi o primeiro a descrever a influência do sono na epilepsia induzida por estímulos sonoros (Passouant et al., 1951).

Diversos autores têm também tentado definir o que acontece às crises epilépticas ou às descargas se, ao contrário, o sono for suprimido ou deslocado temporalmente. A definição da importância da privação do sono na epilepsia é, actualmente, bastante controversa. Inicialmente a privação do sono foi utilizada como método de estudo e rastreio da epilepsia (Rodin et al., 1962; Pratt et al., 1968; Geller et al., 1969; Degen, 1980). Porém, estudos recentemente publicados (Rowan et al., 1982; Veldhuisen et al., 1983) mostram não existirem diferenças significativas para a activação e rastreio entre a utilização da privação ou o registo durante o sono. Estes estudos têm notória importância para se poder avançar no conhecimento da interacção de ciclos biológicos com os acontecimentos epilépticos, através do

estudo das mútuas influências de ciclos de sono ou de estádios de sono na distribuição e/ou características morfológicas dos acontecimentos epileptiformes de um EEG.

Diversos autores têm efectuado, ao longo dos anos, importantes contribuições para os estudos das interacções dos ciclos biológicos do sono e epilepsia (crises e descargas paroxísticas, induzidas e espontâneas). Gastaut terá sido, talvez, um dos que mais influência teve neste campo (Gastaut et al., 1965, Gastaut e Broughton, 1972). Porém, Passouant e colaboradores (Passouant, 1976, 1984; Passouant e Cadillac, 1970; Passouant et al., 1965; Delange et al., 1966) e Billiard, Baldy-Moulinier e colaboradores (Baldy-Moulinier et al., 1984) são também de salientar na escola francesa. Os grupos italianos, nomeadamente Lugaresi (Lugaresi et al., 1966) e Tassinari (Tassinari et al., 1977, 1985), alemães (Degen, 1980, Degen e Niedermeyer, 1984; Froscher, 1984) e suíços (Scolo Lavizzari et al., 1967, 1974; Koella, 1984, 1985) são outros exemplos de importantes contribuições europeias neste tipo de estudos. Igualmente importantes têm sido os estudos de grupos canadianos e americanos. No Canadá são relevantes os trabalhos dos grupos de Montreal e de Ottawa. Em Montreal existe uma tradição de estudos electroencefalográficos com eléctrodos profundos (implantados no córtex ou colocados na dura-máter) que teve em Penfield, 1949; Penfield e Rasmussen, 1950; Penfield e Jasper, 1954 e Jasper, 1962 os seus percursores. O grupo mantém as suas investigações em diversos campos, nomeadamente através de Gloor et al., 1958; Montplaisir et al., 1980, 1981, Gotman, 1980; Gotman et al. 1978 e 1985. Estes autores têm estudado diversas áreas nomeadamente as epilepsias do lobo temporal, as interacções com o sono e o uso de sistemas automáticos no estudo das alterações epileptiformes. Em Ottawa as investigações têm sido dirigidas também a diversos campos nomeadamente às interacções de epilepsia-sono e epilepsia-cronobiologia (Broughton, 1978, 1984;

Broughton et al., 1969, 1985). Diversos centros americanos (Sterman e Shouse, 1980,1985; Niedermeyer, 1982; Shouse, 1985) têm contribuido significativamente não só para o estudo da influência do sono, mas também para o estudo da modulação biorrítmica das crises ou das descargas epileptiformes do EEG.

O desenvolvimento da tecnologia necessária para se efectuarem registos electroencefalográficos durante longos períodos de tempo, passou a permitir o registo electroencefalográfico mesmo ao longo de vários dias em condições diversas (Manson, 1974; Ives e Woods, 1975; Kamp et al., 1979; Binnie et al., 1981). Deste modo foi possível obter os dados quantitativos respeitantes à distribuição das descragas epileptiformes em função do tempo. No início da década de 70, Stevens e colaboradores iniciaram este tipo de estudos. Nesses trabalhos, estes autores definiram, de uma forma clara, a variabilidade das características e a influência dos diferentes ciclos de sono REM e Não-REM na duração e frequência de aparecimento da actividade paroxística, e propuseram quatro modelos teóricos de distribuição temporal das descargas electroencefalográficas de epilépticos: uniforme, incremental, normal e Poisson (Stevens et al., 1969, 1971, 1972).

Na mesma época, Othmer descreveu a existência de ciclos, que denominou de encefálicos, durante a vigília, com periodicidade semelhante à descrita para os ciclos de sono (Othmer et al., 1969). No mesmo ano, e precedendo estas descobertas, Kleitman caracterizou a actividade humana de 24 horas como um processo cíclico de períodos de actividade e repouso, chamando-lhe "Basic Rest Activity Cycle" ou BRAC (Kleitman, 1969). Estas duas descobertas chamaram a atenção para a necessidade de investigar nos processos cíclicos de 24 horas as próprias flutuações dos ciclos de vigília e de sono.

Numa revisão que Daly efectuou em 1973 este autor chamou a atenção para as dificuldades que existiam em sistematizar os progressos, até então conseguidos, nas investigações das influências recíprocas entre ritmos circadianos e epilepsia (Daly, 1973).

Conjugando investigações próprias com trabalhos anteriores, Kellaway e colaboradores tentaram determinar a distribuição temporal dos surtos de ponta-onda em EEGs de longa duração. As séries estudadas por estes autores incluiram diferentes doentes, que embora com semelhante expressão electroencefalográfica, não representavam um grupo patológico equilibrado. Estes autores tentaram interpretar a distribuição da actividade paroxística como resultante da interacção de dois processos biológicos um com um período de 24 horas e outro com 80-120 minutos de duração. E, embora as suas observações apenas tenham mostrado a existência de oscilações ultradianas durante o sono, os autores concluem que estas variações se estenderão aos períodos de vigília (Kellaway et al., 1980; Kellaway e Frost, 1983).

Independentemente dos estudos até agora efectuados, e dos progressos já conseguidos não foi ainda possível determinar, de um modo consistente, nem a distribuição temporal de crises ou descargas, nem o processo de interacção entre estas e o sono. Por isso ainda não foi possível demonstrar a existência de ritmos próprios para as descargas independentemente de outros ritmos biológicos (como, por exemplo, do sono). Uma maneira de estudar este problema consiste em utilizar um método em que se desloca a ocorrência do sono, ou se priva o indivíduo de dormir. A privação do sono, que, tal como atrás referimos, quando interpretada como método de estimulação da epilepsia é bastante controversa, pode, porém, ser utilizada para separar possíveis variações periódicas da ocorrência de acontecimentos epilépticos das variações cíclicas do sono.

Do enunciado nesta breve revisão bibliográfica se deduz que a questão da importância de ritmos biológicos na epilepsia, tal como aliás de muitos outros factores permanece em discussão, não apenas pelos resultados mas também pela metodologia que se utiliza para a sua investigação. Estas dúvidas mantém-se nos actuais trabalhos de alguns autores em que se pergunta "se os estudos de cronobiologia em epilepsia são necessários" (Binnie, 1985), e se conclui que " mais dados são necessários" ou " que as investigações têm de prosseguir" (Webb, 1985a). Depois de tantos anos passados estamos um pouco na posição definida por Grey Walter na década de 50 a propósito da epilepsia. Então este autor afirmava que a epilepsia já tinha sido mais estudada por quem trabalhava em electroencefalografia que qualquer outra forma de patologia e " the fact that, in spite of the several hundred papers which have appeared, controversy and disputes still abound may be attributed to the inherent difficulties of the subject" (Grey Walter, 1950). Parece-nos, pois, amplamente justificada a oportunidade do estudo que aqui desenvolveremos.

Em termos gerais podemos definir três razões principais para este estudo:

1. O facto de que a demonstração de uma relação quantitativa entre a actividade epileptiforme interictal (ou AEI) e ritmos biológicos poderá contribuir para a interpretação da fisiopatologia da epilepsia.

2. A determinação das propriedades estatísticas da AEI, inclusivamente a sua distribuição rítmica, circadiana ou outra, deverá ser tomada em conta ao estabelecer a estratégia mais adequada para registar EEGs de rotina.

3. O conhecimento das propriedades estatísticas da AEI é necessário para se poder interpretar EEGs de longa

duração como método de avaliação da resposta terapêutica.

Parece-nos portanto oportuno desenvolver uma investigação que permita analisar, tanto quanto possível quantitativamente, as interacções entre ritmos biológicos e epilepsia. Dadas as dificuldades em conseguir grandes séries de doentes descompensados, com frequentes crises, que seriam necessários para poder estudar crises epilépticas em relação com ritmos biológicos, decidimos analisar a actividade paroxística interictal ou actividade epileptiforme interictal (AEI), registada em electroencefalogramas de doentes epilépticos. Utilizamos modelos matemáticos e estatísticos para quantificar os dados recolhidos. Nas nossas investigações, no sentido de determinar as relações entre ritmos biológicos e AEI, seguimos a metodologia geral seguinte:

1. Tentamos determinar se existe uma distribuição da AEI que não ao acaso. No caso afirmativo determinamos qual a relação ou influência de factores exógenos (medicação e actividade diária) e endógenos (sono e ciclos de sono) nessa distribuição, determinando se a distribuição da AEI era correlacionada com esses factores.

2. No caso dos factores exógenos ou endógenos se mostrarem influenciadores da distribuição da AEI tentámos determinar essa distribuição durante o tempo em que os factores estavam estabilizados (caso da actividade diária ou dos níveis séricos dos medicamentos) ou em que foi possível modificá-los (efectuando deslocamento temporal dos períodos de sono, suprimindo-o ou introduzindo-o).

Esta investigação foi efectuada em doentes epilépticos não internados, que gozavam do máximo de independência e em condições de registo próximas do seu habitat natural. Procurámos sempre que as condições

fossem semelhantes de um dia para o outro, nos casos em que os registos foram efectuados em períodos iguais ou superiores a 48 horas. Usando as facilidades concedidas pelas técnicas de monitorização intensiva durante longos períodos de tempo, estudámos os doentes durante períodos mínimos de 48 horas (mínimo de tempo necessário para se definir um período de repetição de um fenómeno circadiano), correlacionando a distribuição da AEI com a actividade física e mental durante o mesmo período, e com os níveis sanguíneos dos fármacos antiepilépticos que o doente estivesse a tomar. Este grupo de doentes estudados foi considerado o grupo de população estável ou "normal". Estudada a população estável investigámos também o que acontece quando se introduz um factor de mudança. Em alguns doentes estudámos os efeitos da privação do sono. De facto tratou-se de estudar a influencia da deslocação temporal do sono nas características temporais das descargas ou AEI. Completámos as nossas investigações com o estudo do efeito da introdução do sono, também temporalmente deslocado, post- prandial (também chamado sesta) nas características temporais das descargas ou AEI.

Antes de entrarmos na análise dos dados recolhidos definiremos as bases neurofisiológicas dos ritmos biológicos como fenómenos dependentes de estruturas cerebrais, caracterizaremos a população estudada e, finalmente, descreveremos a metodologia usada para determinar a distribuição estatística da actividade paroxística ou epileptiforme interictal.

2. BASES NEUROFISIOLÓGICAS DE RITMOS BIOLÓGICOS

2.1. Definição de termos

Considera-se como série biológica temporal o conjunto de acontecimentos que, dependentes de um sistema biológico, ocorrem num determinado intervalo de tempo. A ocorrência de um acontecimento, a intervalos mais ou menos regulares, num sistema biológico, é definida como um ritmo biológico (Aschoff, 1981a). Os termos e expressões utilizados em estudos de cronobiologia foram definidos e agrupados num glossário publicado em 1973, que passou a servir de referência para investigações ulteriores (Halberg e Katinas, 1973).

Ritmo biológico é, nesse glossário, definido como a componente periódica no tempo de um fenómeno biológico com características quantificáveis em termos de amplitude, frequência, acrofase, mesor, forma de onda, etc. A frequência desse ritmo é o número de vezes que um acontecimento ocorre num certo intervalo de tempo. O período é o tempo que dura um ciclo completo, isto é, o inverso da frequência. O ciclo é o conjunto de estados sucessivos do fenómeno biológico que ocorre repetitivamente. O mesor é o meio termo entre o máximo e o mínimo dos valores da função utilizada para cálculo do ritmo. A variação de um ritmo entre o valor máximo e o mesor é a amplitude desse ritmo. A acrofase é a medida de tempo que caracteriza o momento entre o mínimo (zero) e o tempo máximo da curva do ritmo.

Os ritmos biológicos podem ser modulados por interacção com outros ritmos fisiológicos ou com um sincronizador externo. Existem sincronizadores ou modeladores que forçam outros ritmos a assumirem a sua frequência, ou um múltiplo ou submúltiplo desta frequência. No caso de séries biológicas os agentes modeladores são ciclos externos, ambienciais, geralmente

chamados, na literatura especializada, **zeitgeber** (que quer dizer "dador de tempo"). Como exemplo podemos citar, para os ritmos circadianos, o ciclo luz-escuridão ("LD": light-darkness) de 24 horas como o zeitgeber, ou sincronizador, universal.

Existe uma variedade de ritmos com períodos muito diferentes. Consideram-se, para efeitos de classificação, três grandes grupos. Essa classificação tem por base a duração do dia (24 horas). Mas, dada a possibilidade de existirem pequenas variações de duração dos períodos consideraram-se ritmos **circadianos** ou **circadiários** os que têm um valor médio de 24h e desvio padrão de 4 horas. Neste contexto se um ritmo tem um período de duração superior a 28 horas chama-se **infradiano** ou **infradiário.** Se o período tiver uma duração inferior a 20 horas chama-se **ultradiano** ou **ultradiário.** Os constituintes de um ritmo encontram-se esquematizados na figura 2.1 em anexo.

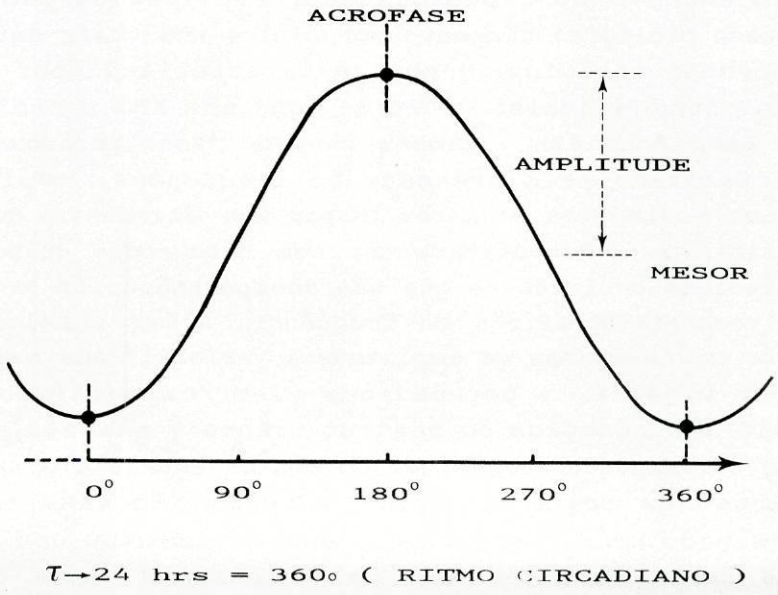


Fig. 2.1 Características de um ritmo obtidas por Cosinor (Cosinor é uma curva de representação de um ritmo).

Os diferentes parâmetros de um ritmo biológico são objecto de estudo da cronobiologia ou seja do ramo da ciência que quantifica objectivamente e investiga os mecanismos da estrutura biológica temporal incluindo todas as manifestações rítmicas da vida.

Embora tenham ficado descritos acima os termos mais frequentemente utilizados em cronobiologia, teremos também de empregar aqui os termos específicos dos ciclos de sono e das flutuações ultradianas do sono e vigília, pelo que uma explicação mais pormenorizada desta terminologia nos parece pertinente. O estudo electrofisiológico dos estádios de sono foi inicialmente efectuado por Dement e Kleitman. Estes autores publicaram em 1957 as suas conclusões que permitiram a classificação dos diferentes estádios de sono (Dement e Kleitman, 1957). Este trabalho veio culminar os estudos anteriormente iniciados por Aserinsky e Kleitman no início da década de 50 (Aserinsky e Kleitman, 1953). Desde então o sono passou a ser considerado como um processo biológico composto por ciclos nos quais existem diferentes estádios. O sono é caracterizado por dois ciclos fundamentais: ciclo de sono não REM e ciclo de sono REM. Sono REM - também chamado "sono paradoxal" - caracterizado pela presença de frequentes, amplos e rápidos movimentos oculares (Rapid Eye Movements) que se identificam, poligráficamente, com eléctrodos colocados nas regiões oculares, e que são acompanhados por padrões electroencefalográficos de frequência alfa, semelhantes aos de vigília, mas de amplitude e variabilidade menores que em vigília, e por padrões electromiográficos de atonia dos músculos do pescoço tronco e membros. Este ciclo corresponde ao período do sonho. Este ciclo sucede ao longo da noite a outro, o ciclo Não-REM, assim denominado pela inexistência dos movimentos oculares atrás referidos. Electroencefalográficamente este ciclo Não-REM caracteriza-se por quatro estádios diferentes que geralmente são conhecidos como "sono lento" e cujas

características específicas dependem do tipo, frequência e duração das ondas presentes (Dement e Kleitman, 1957; Rechtschaffen e Kales, 1968). O Estádio I caracteriza-se pela baixa de amplitude da actividade de fundo do EEG quando comparada com a do estado de vigília, pelo aparecimento de actividade lenta, teta, em surtos ou em sequências, ondas abruptas nas derivações paracentrais (ou vértex), e, raramente, actividade de base mais lenta, delta. O Estádio II é caracterizado pela presença de actividade de base lenta (teta), menos frequente registo de ondas abruptas paracentrais, actividade delta que ocupa até 20% do traçado, e pelo aparecimento de actividade síncrona, generalizada de frequência a 13-14 Hz, que se analisa especialmente nas regiões paracentrais nos adultos, e que é denominada fusos de sono (também denominados por actividade sigma); na transição deste estado para o seguinte aparecem ondas de baixa frequência (delta), muito amplas (quatro a cinco vezes a amplitude da actividade de base) chamados os complexos K, que podem corresponder a momentos de transição da "profundidade" de sono . O Estádio III é constituído por actividade delta abundante (20 a 50% do traçado), actividade teta, fusos de sono (menos frequentes) e também complexos K (mais na transição do Estádio III para o II). O Estádio IV caracteriza-se por actividade de base delta em todo o traçado. Em todos estes estádios existe actividade muscular, detectável por electromiografia realizada em simultâneo, que é menos frequente em estádio III e IV. Em cada ciclo Não-REM a sucessão dos estádios não é, sempre, de I a IV, podendo variar, não só de indivíduo para indivíduo mas também no mesmo indivíduo de ciclo para ciclo, no mesmo sono ou em diferentes sonos. A sucessão Ciclo Não-REM - Ciclo REM dura, em média, 90 a 120 minutos. Isto é existem no sono flutuações ultradianas com períodos de 90 a 120 minutos. A duração de cada um dos ciclos, habitualmente expressa por investigadores do sono em termos de "densidade de REM" (REM density), varia do início para o final do sono. Os ciclos variam, em cada

sono, quanto aos estádios que o compoẽm e quanto à sua duração. O período de um ciclo de sono completo é constituído pela sucessão da fase ou ciclo Não-REM e REM. O ciclo completo dura cerca de 90-100 minutos (média 90 minutos e desvio padrão da média de 30 minutos)(Webb, 1985b). No início do sono de uma noite o período de cada ciclo completo é constituído sobretudo por ciclo Não-REM. Este ciclo pode durar cerca de dois terços do ciclo completo (por exemplo o ciclo Não- REM pode durar 60 minutos e o REM 30). A proporção altera-se durante a noite e, na parte final do sono, dá-se a situação inversa. A sucessão e duração dos ciclos estão esquemáticamente representadas na figura 2.2.

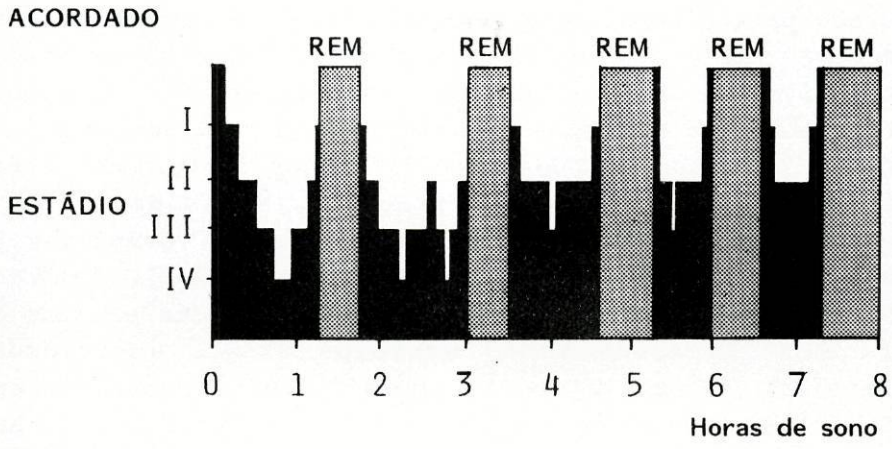


Fig. 2.2 Padrão de sono. Representação esquemática.

Em 1969 Kleitman investigou no homem os ciclos de actividade e repouso e definiu-os como fazendo parte de um processo periódico que ocorre normalmente, a que chamou o Ciclo Básico de Repouso-Actividade (Basic Rest Activity Cycle, ou BRAC) (Kleitman, 1969). No mesmo ano Othmer et al., 1969, descreveram a existência de "ciclos

encefálicos" durante as 24 horas. Nesta mesma perspectiva alguns autores estudaram aquilo a que chamaram a extensão diurna dos ciclos de sono (Webb e Dube, 1981).

As variações cíclicas durante o sono têm sido explicadas de acordo com três possibilidades. Segundo a primeira os ciclos de sono são considerados como um ritmo que se desenvolve em livre curso e que depende apenas do estado de sono. De acordo com a segunda os ciclos de sono dependem de oscilações intrínsecas do BRAC, as quais também se fariam sentir durante a vigília. Esta explicação seria compatível com a teoria desenvolvida por Kripke, e referida por Webb, 1982 e Webb e Dube, 1981, de que este ritmo seria endógeno; a fase, a frequência e a amplitude do ritmo seriam influenciadas pelas condições de vigília-sono. Finalmente a terceira possibilidade foi sugerida por Webb e Dube que citam a ideia de Shapiro de que o ciclo de 90 minutos tivesse origem geofísica (Webb e Dube, 1981). Esta teoria não tem, todavia, qualquer base experimental. Destas teorias retemos a desenvolvida por Kripke que poderá servir para explicar, nos exemplos que adiante iremos estudar, as razões das variações ultradianas das descargas epileptiformes nos electroencefalogramas de doentes epilépticos.

2.2. Ritmos biológicos endógenos e modulações exógenas

Os ritmos biológicos podem cursar livremente ("free-running") em condições constantes, como é o caso de oscilações auto-mantidas, ou podem ser sincronizados, isto é, modulados por acontecimentos periódicos ocorrendo no ambiente, e que são chamados sincronizadores ou "zeitgebers". Para facilidade de exposição o que apresentamos a seguir refere-se a ritmos circadianos. As conclusões das investigações destes ritmos são, quanto à endogenia e à modulação externa, válidas para outros fenómenos rítmicos. Os períodos dos ritmos cursando

livremente são dependentes da espécie, do estado fisiológico dos indivíduos e das condições de experimentação.

Diversos estudos de fenómenos rítmicos têm sido conduzidos ao longo destas últimas duas dezenas de anos, em invertebrados e em vertebrados. O caso que nos interessa é o homem. Embora diversas escolas tenham efectuado estudos no homem será justo salientar os trabalhos desenvolvidos no Max-Plank-Institut fur Verhaltensphysiologie (Andechs, Alemanha) por J. Aschoff e colaboradores (Aschoff, 1965; 1978, 1981a,b; Aschoff e Wever, 1976; 1981). Estes autores estudaram variáveis fisiológicas, como a temperatura corporal, a distribuição de hormonas no plasma, o ritmo da sua excreção e o da excreção de minerais e iões, etc. Outros ocuparam-se e ocupam-se de estudos de cronofarmacologia e cronoterapia aplicando quer à endocrinologia quer à oncologia os conhecimentos adquiridos (Aschoff, 1979; Haus et al., 1979, Reinberg et al., 1971; Scheving et al., 1974).

No que respeita ao sistema circadiano humano seguiremos as orientações de Aschoff e Wever. Os componentes do sistema circadiano têm diferentes ordenações temporais, isto é, têm períodos diferentes que são mantidos pela conjunção de oscilações endógenas e de oscilações provenientes de "zeitgebers". Considera-se que, em geral, todos os tecidos ou funções têm variações circadianas. Para distinguir entre ritmos determinados por modulações exógenas e endógenas, vários autores serviram-se de situações experimentais em que indivíduos foram isolados do meio ambiente de modo a perderem o controle do tempo. Estas investigações foram desenvolvidas em locais em que todo o ambiente podia ser pré-definido. Estas experiências foram conduzidas em caves, com total isolamento de referências temporais. Os indivíduos eram submetidos a várias manipulações do ciclo da luz e escuridão . As experiências em caves, isoladas

de padrões temporais, são conhecidas pelo termo "bunker experiments". Foram definidos ciclos com durações fixas de luminosidade/ escuridão (Ciclos L/D). Um ciclo L/D=12/12 significa um ciclo com um período de 24 horas 12 das quais de luz e 12 de escuridão. A duração relativa dos períodos L/D foi usada como variável experimental. Por exemplo ciclos L/D=14/10, foram usados referindo 14 horas de luz e 10 horas de escuridão; ciclos L/D=10/14 referindo 10 horas de luz e 14 horas de escuridão, etc. Foi assim possível determinar que os ritmos circadianos de funções fisiológicas ou psicológicas são bem definidos embora sejam influenciados por diversos factores externos. Nalguns estudos as relações entre sono-vigília e a actividade física ou psicológica, a temperatura corporal ou o cortisol plasmático foram investigadas. Conseguiu-se verificar que as curvas de variação dessas varáveis fisiológicas tinham máximos e mínimos a diferentes momentos do dia, mas que para a mesma variável o momento do dia em que o máximo e o mínimo ocorrem é constante. No caso da temperatura corporal o máximo é obtido à tarde e no caso do cortisol o máximo é obtido no final da noite e início da madrugada, o que se verifica de um modo constante, com ligeiras oscilações, provenientes de factores exógenos mas de si não significativas para determinarem modificações da curva. Isto foi comprovado mantendo os indivíduos em repouso durante períodos de 24 horas ou, ao contrário, obrigando-os a manterem-se em vigília durante 24 horas. Estes indivíduos, como atrás dissemos, mantiveram as suas curvas de temperatura, cortisol e até a actividade motora e psicológica independentemente das alterações do ciclo vigília-sono. Descobriu-se também que existem outras variáveis (como por exemplo a concentração da hormona de crescimento no plasma) cuja curva de variação é dependente das variações do ciclo de sono-vigília. No caso desta hormona, o ritmo, perfeitamente relacionado com o sono, é interrompido nas primeiras 24 horas após a privação do sono, sendo retomado ulteriormente mesmo que

a privação de sono continue (Aschoff, 1979). Chegou-se assim à conclusão de que os ritmos circadianos das funções fisiológicas ou psicológicas são influenciados pela alternância vigília-sono mas não determinados apenas por ela.

Estas experiências permitem formular a conclusão que existem osciladores primários ou "pacemakers" (que são marcadores de ritmos) que básicamente são os constituintes do sistema circadiano e osciladores exógenos (zeitgebers) que não só influenciam os osciladores primários mas, sobretudo, afectam os próprios ritmos **mascarando-os.** Por exemplo a introdução de sono no período post-prandial leva a baixar a temperatura corporal que volta a subir quando o indivíduo regressa à actividade. Um componente fisiológico muito influenciador da actividade rítmica de outros fenómenos é o sono. Um argumento a favor da conclusão que o sono controla a fase de fenómenos fisiológicos com uma ritmicidade circadiana é a diminuição da variabilidade interindividual das oscilações correspondentes quando os vários indivíduos são observados em relação ao momento em que adormecem. Este argumento é, no entanto, pouco consistente dado que a mesma redução de variabilidade é conseguida se se tomar como padrão o ritmo da temperatura corporal. Além disso os indivíduos investigados apresentam ritmos cursando livremente, com períodos por vezes diferentes das 24 horas, quando isolados de influências sonoras e desprovidos de referências temporais. A variabilidade interindividual é muito pequena. Por exemplo a média do período do ritmo da temperatura rectal, de 147 indivíduos isolados, é de 25 horas (com desvio padrão de 0.5h) (Wever, 1979). Os ritmos mantêm os mesmos períodos quando os indivíduos foram colocados durante 24 dias em isolamento e em condições diversas: L/D=24/0 no início do estudo; L/D=0/24 no final do estudo; ou ainda quando foram introduzidas variações da actividade física (desde o repouso durante as 24h até o máximo de 5 períodos de 20

minutos de exercício em bicicleta). Embora tenham existido algumas variações ou oscilações (com alguns dos exercícios ou com variações da intensidade da luz), esses factores não tiveram interferência na duração do período.

Existem todavia alguns factores que influenciam de um modo sistemático o ritmo livre (Wever, 1974). Assim o período aumenta quando é permitido aos próprios indivíduos seleccionarem os ciclos de luz-escuridão ou quando se varia a temperatura ambiente. Este autor também demonstrou que o período pode ser encurtado pela existência de um campo eléctrico de corrente alterna de fraca intensidade e de frequência a 10 Hz (Aschoff e Wever, 1981). Porém todas as alterações permanecem dentro de limites muito estreitos e a conclusão é de que o sistema é extremamente estável.

O que identifica ou caracteriza um ritmo livre é a diferença entre a sua ordenação temporal quando o indivíduo é isolado, e a que existe quando o indivíduo está sujeito ao ritmo habitual de 24 horas. Por exemplo, habitualmente a temperatura rectal é máxima à tarde e mínima na segunda metade do sono. Num sistema livre os dois extremos estão avançados várias horas em relação ao ciclo de sono-vigília; deste modo o período decresce em vigília e prolonga-se no sono, e, depois, mantém-se. Isto contraria a hipótese de alguns autores de que haveria uma relação de causa a efeito entre o ritmo da actividade física com o de outras funções rítmicas do organismo, e leva à conclusão que vários ritmos estão acopulados ou são "orientados" por diferentes osciladores circadianos que mudam as suas relações de fase com as condições do meio.

A modulação exógena foi, também, estudada em indivíduos isolados em caves. Os indivíduos foram treinados a viverem em períodos de 23 e 27 horas. Estes são os limites extremos que afectam os ritmos. Dentro

destes limites a fase de todos os ritmos varia em relação ao oscilador (zeitgeber) do mesmo modo. Estudaram-se, nestes indivíduos, os ritmos da actividade física (motora) e da temperatura corporal (rectal). Modificando-se a duração dos períodos de actividade e repouso para os valores extremos considerados (23 e 27 horas) verificou-se que existiam modificações nas relações de fase entre estas duas variáveis, quando se modificava a duração dos períodos dos mais curtos para os mais longos, o que permitiu confirmar a teoria de que estas variáveis seriam orientadas por diferentes osciladores primários ou "pacemakers" (esta teoria é por nós desenvolvida no capítulo 2.3.3, página 49). Estes resultados também evidenciaram que o sistema circadiano pode ser separado em componentes que cursam com frequências diferentes, o que é chamado desincronização interna. Esta desincronização é perturbada por osciladores exógenos ou "zeitgebers" muito fortes. Por exemplo o treino de indivíduos a viver ao ritmo de períodos de 32 horas acarretou modificações. A actividade física diária fica acopulada imediatamente a este ritmo (afectando assim a desincronização interna). No entanto, a temperatura corporal é condicionada por dois componentes; um, dominante, que mantém o período de 24 horas; outro, secundário, correspondente ao período do "zeitgeber". Ao contrário o ritmo de "performance" do indivíduo mantém-se com período de 24 horas. Outro exemplo da influência de osciladores exógenos é o deslocamento temporal motivado pelos voos transmeridionais. Os estudos efectuados durante variações de 6 horas nos voos permitiram identificar, por exemplo, que os limites de oscilação da temperatura permanecem quasi constantes após os atrasos horários (voos leste-oeste) mas são muito reduzidos após os avanços (voos em sentido contrário), confirmando a teoria de Wever de que uma grande redução do período determina rápidamente uma modificação da variação do ritmo (Aschoff e Wever, 1981). Além disso consoante os componentes dos ritmos se atrasem ou avancem a

resincronização entre eles faz-se, frequentemente, por repartição, ou seja, por fragmentações (Aschoff, 1981b), o que é também mais frequente nos avanços que nos recuos horários. A resincronização é, frequentemente, caracterizada por uma alteração do organismo que é resultante da deslocação de diferentes ritmos ou, o que é mais grave, da repartição. Esta alteração é responsável pela baixa de "performances" e pelo mal estar que, após os voos transmeridionais, são referidos pelas pessoas.

2.3 Neuroanatomia e neurofisiologia dos centros reguladores de ritmos biológicos

Referimos no capítulo anterior, 2.2., a existência de osciladores endógenos, verdadeiros "pacemakers" de ritmos biológicos e osciladores exógenos ou "zeitgebers". Estes foram identificados em experiências efectuadas em ambientes controlados, como por exemplo nas caves ou "bunkers". Aqui tratámos de alguns aspectos dos osciladores endógenos ou "pacemakers" primários. Definiremos, sucessivamente, os factores identificados como influenciadores da modulação endógena, as estruturas anatómicas que lhes servem de suporte e de conexão e o seu modo de funcionamento.

2.3.1. Factores influenciadores da modulação endógena. Importância da luz e das vias ópticas

Desde as primeiras experiências em animais que se sabe que a cegueira ou alteração do ciclo dia-noite introduzem modificações significativas nos ritmos circadianos, pelo que se compreende que um dos componentes da regulação circadiana de um ritmo seja a via óptica ao longo da qual a informação é transportada desde a retina até às áreas visuais do cérebro. No entanto o facto que os ritmos fisiológicos se mantêm mau

grado a supressão da luz levou a concluir que existe um mecanismo endógeno, central, regulador de ritmos.

Dada a impossibilidade de estudos experimentais muito elaborados, no homem, têm-se efectuado estudos comparativos em vários tipos de animais.

Como dissemos acima (2.2) os estudos realizados no homem têm sido limitados a experiências em caves (em inglês: "bunker experiments") ou em situações semelhantes. Diversas variáveis fisiológicas têm sido estudadas: a excreção de potássio urinário, a curva da temperatura corporal, a curva do cortisol plasmático e da hormona do crescimento, entre outras (Aschoff 1965, 1978, 1981a; Bunning, 1973; Markowitz et al., 1981; Minors e Waterhouse, 1981; Wever 1974, 1979). Os estudos no macaco têm sido do mesmo tipo e foram completados com técnicas de microcirurgia permitindo estudar os possíveis "pacemakers" (Rietveld, 1985). Nos mamíferos inferiores as investigações têm incidido sobretudo no rato, animal que apresenta uma estrutura anatomo-fisiológica bem conhecida. Sabe-se actualmente que os osciladores responsáveis por certos ritmos podem ser localizados em certas áreas especializadas do sistema nervoso central (SNC), nomeadamente na glândula pineal ou epífise nas aves e o núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado no hipotálamo anterior, nos mamíferos.

Neste dois grupos de animais tem-se estudado a possibilidade de mais de um "pacemaker" interactuante. Nas aves, os estudos mais importantes foram desenvolvidos na década de 70 (Zimmerman e Menaker, 1975, 1979). Estes autores demonstraram que a remoção da pineal, no pardal, motiva a perda da ritmicidade da actividade motórica. Contudo a desnervação da pineal não implica a alteração do ritmo motor. A implantação da pineal de um dador na câmara anterior do olho do animal pinealectomizado (receptor) implica o restabelecimento do ritmo da

actividade motórica no receptor. Esta actividade motórica é retomada na fase do dador, o que reforça o papel da pineal nestes animais. Outros autores completaram estas investigações estudando, nos pardais, a influência de lesões do núcleo supraquiasmático (Menaker e Binkley, 1981). Essas lesões levaram à perda de ritmicidade. Estes resultados embora não sendo conclusivos podem permitir supor o papel do núcleo supraquiasmático (NSQ), das aves, na génese dos ritmos biológicos.

2.3.2. **Anatomia do sistema circadiano**

A informação visual projectada na retina é enviada ao núcleo geniculado, pelo nervo óptico que transporta a informação visual de metade de cada dois campos em simultâneo. O lado direito de cada retina envia a sua informação ao núcleo geniculado direito. O núcleo geniculado esquerdo contém informação do lado esquerdo da retina. Dos núcleos geniculados a informação segue pelas radiações ópticas para o córtex visual. A decussação das fibras é efectuada no quiasma óptico. Poucas fibras, das que formam o feixe óptico, permanecem homolaterais. As vias ópticas acessórias cruzam-se totalmente (no homem, por exemplo). Uma parte do feixe acessório, o "feixe superior" segue associado ao feixe óptico primário ao longo do diencéfalo e termina parcialmente no núcleo medial terminal do tegmento mesencefálico rostral. As fibras do feixe óptico primário terminam no corpo geniculado lateral, quer nas suas divisões dorsal ou ventral, na área pré-tectal e no colículo superior. O feixe inferior, que é um dos componentes da via acessória, cruza completamente o quiasma óptico. Deixa o feixe óptico primário e dirige-se caudalmente à porção basal da área hipotalâmica lateral, junto das fibras do feixe medial do telencéfalo.

A informação da luminosidade relativa do ambiente

segue um trajecto diferente, via feixe retino-hipotalâmico.

A projecção directa da retina ao hipotálamo foi individualizada no final da década de 60 (Moore, 1969). Trabalhando no rato e utilizando métodos de transporte axonal de material autorradiográfico este autor evidenciou o feixe retino-hipotalâmico (RHT), entre a retina e o núcleo supraquiasmático. Foram assim definidos axónios que se estendem entre o quiasma e o núcleo supraquiasmático e a partir deste as projecções bilaterais ao tálamo. No rato o NSQ encontra-se junto à linha média ventral e lateralmente ao 3º ventrículo e é delimitado dorsal e lateralmente pela área hipotalâmica anterior e, acessóriamente, pelo quiasma óptico. As vias ópticas e o feixe RHT estão representados no esquema da figura 2.3.

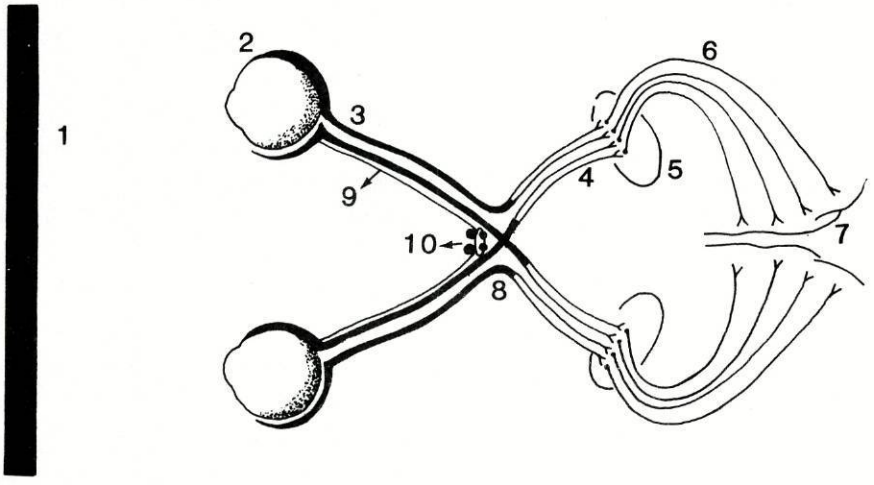


Fig. 2.3 Vias ópticas (representação esquemática). V = Informação visual (linha contínua). I = Informação luminosa (linha tracejada). 1 : campo visual; 2 : olho; 3 : nervo óptico; 4 : fibras ópticas; 5 : núcleo geniculado; 6 : radiações ópticas; 7 : córtex visual; 8 : quiasma óptico; 9 : feixe retino hipotalâmico; 10 : núcleo supraquiasmático.

2.3.3. O núcleo supraquiasmático dos mamíferos como "pacemaker" de ritmos biológicos

Três tipos de argumentos levam à conclusão que o núcleo supraquiasmático (NSQ) funciona como "pacemaker" de ritmos biológicos.

1. Existe um feixe separado de transporte de informação visual, o feixe retino-hipotalâmico, reunindo o núcleo supraquiasmático à retina.

2. Os ritmos circadianos são interrompidos ou perturbados por lesões do NSQ.

3. Foi encontrada ritmicidade da actividade neuronal no NSQ isolado o que prova que o ritmo é gerado na própria estrutura.

A descoberta da existência de uma projecção retino-hipotalâmica directamente ao NSQ do hipotálamo estimulou a investigação desta estrutura e das conexões que ela apresenta, nomeadamente no que diz respeito à regulação dos ritmos circadianos.

Abordaremos aqui sucessivamente a estrutura, conexões aferentes e eferentes e, finalmente, o papel do NSQ na regulação dos ritmos circadianos, reportando-nos, sobretudo, aos estudos de Moore, 1978 , Rusak e Zuker, 1979, e à recente revisão de Rietveld, 1985.

2.3.3.1. Estrutura neuronal do NSQ

Os NSQ são dois pequenos núcleos constituídos por espesso agrupamento celular, situados imediatamente atrás do quiasma óptico. No rato têm cerca de 6 a 12 micras de diâmetro e contém cerca de 10.000 neurónios. Estão reunidos entre si por fibras topográficamente bem

ordenadas, e foram descritos em vários mamíferos, especialmente no rato (Suburo e Pelegrini de Iraldi, 1969). O citoplasma do neurónio é pouco denso contendo alguns organelos nos quais se encontrou actividade neurosecretória. A identificação imunohistoquímica permitiu revelar a presença de hormona libertadora da hormona luteínizante (LHRH) (Clattenburg et al., 1975). As estruturas sinápticas foram caracterizadas do seguinte modo:

Cerca de dois terços dos contactos sinápticos são de tipo Gray II. São sinapses axodendríticas ou axosomáticas contendo vesículas claras, esféricas, com 500 Å de diâmetro. Um segundo tipo de sinapses simétricas também axosomáticas ou axodendríticas com protusões post-sinápticas tipo pau de golfe, dentro dos elementos présinápticos. O tamanho das vesículas claras, nestes elementos présinápticos varia entre os 400 e 1.000 Å de diâmetro. Um terceiro tipo é constituido por sinapses dendrodendríticas, dendrosomáticas e somatodendríticas, e que, pelo menos parcialmente, têm arranjos ou ordenações recíprocas. O outro terço das sinapses é, de acordo com Guldner (1976) do tipo Gray I. São sinapses assimétricas, repartidas por dois conjuntos. Encontram - se ao longo de prolongamentos e espinhas dendríticas, raramente efectuando contactos axosomáticos e contendo vesículas simétricas, claras, de 450 Å de diâmetro. Vários autores entre os quais Moore e Lenn consideram que este tipo de sinapses inclui as terminações das fibras retino hipotalâmicas (Moore e Lenn, 1972). Os trabalhos de Clattenburg, préviamente citados, permitiram confirmar que existem diferenças intersexuais quanto ao tipo de sinapses. Os corpos multivesiculados são muito mais abundantes nos dendritos dos ratos fêmeas que nos dos ratos machos, além de que existem diferenças de actividade secretória provocadas por manipulação endócrina.

Dentro de cada NSQ as células estão agrupadas em 2 zonas (uma delas com duas subdivisões): **rostral** (representando 1/4 do total do núcleo), em que os neurónios têm citoplasma pouco denso e têm poucos organelos, e em que as terminações dendríticas são, também, escassas; e **caudal**, com as suas subdivisões: **dorsomedial**, semelhante na sua estrutura à zona rostral, e **ventrolateral** provida de grande arborização dendrítica e que é onde termina o feixe retino-hipotalâmico.

Histoquímicamente definem-se nos NSQ três grupos de células contendo neuropeptídeos: neurónios contendo vasopressina, na parte rostral e dorso-medial; peptídeo intestinal vaso-activo (VIP), nos neurónios ventrolaterais; e, por todo o NSQ, neurónios contendo somatostatina, e substância P e, no NSQ das aves, polipeptídeos pancreáticos. Vários outros peptídeos foram encontrados no NSQ tais como peptídeos molusco-cardioexcitatório, que se encontrou na porção ventral do NSQ, enquanto que fibras contendo leucoencefalina e colecistoquinina existem na periferia do NSQ.

2.3.3.2. **Conexões do núcleo supraquiasmático**

A malha de aferências e de eferências do NSQ foi particularmente conhecida após os estudos de Fuxe e Aghajanian. Estes autores para além de confirmarem a existência das terminações contendo serotonina, identificaram a origem dessas terminações que foram definidas como provenientes de núcleos do rafe mediano (Aghajanian, 1969; Fuxe, 1965). Actualmente sabe-se que o NSQ recebe projecções da área hipotalâmica anterior, inclusivamente da porção anterior do núcleo periventricular e recebe fibras ascendentes provenientes da área hipotalâmica tuberal. Swanson e Cowan, 1975; Ribak e Peters, 1975, demostraram que existe uma projecção bilateral do núcleo geniculado que ultrapassa a

projecção retino-hipotalâmica na sua distribuição e densidade. A projecção medial cortico-hipotalâmica proviria do córtex subicular do hipocampo, passando adjacente ao NSQ, podendo fornecer estímulos aos dendritos na sua passagem na região do núcleo arcuato. É interessante notar que o local da terminação do feixe cortico-hipotalâmico é a área em que a hormona libertadora de adrenocorticotrofina é produzida. Isto pode explicar o papel do NSQ na regulação dos ritmos das supra-renais.

As conexões eferentes dos NSQ foram, tal como muito da anatomia global do NSQ, estudadas por técnicas de injecção de aminoácidos tritiados. Definiram-se as projecções destinadas às áreas periventriculares e ao núcleo arcuato. Uma projecção vai do NSQ em direcção dorsal e caudal através da área periventricular, continua caudalmente articulando-se com neurónios da área hipotalâmica. Estas conexões são recíprocas e projectam-se directamente no tronco cerebral e na coluna intermédiolateral da medula espinal.

Todos estes trabalhos, a que se juntaram os de Swanson et al., 1974 permitiram estabelecer que as projecções eferentes dos NSQ estão de tal forma organizadas que podem afectar quer funções hipotâlamo-hipofisárias, quer do tronco cerebral, quer da medula espinal .

Uma representação esquemática das diferentes conexões do núcleo supraquiasmático, do seu posicionamento anatómico está ilustrada na figura 2.4. Neste esquema adicionámos aos conceitos de anatomia "clássica" do sistema nervoso central os resultados das investigações de Moore sobre o NSQ (Moore, 1978).

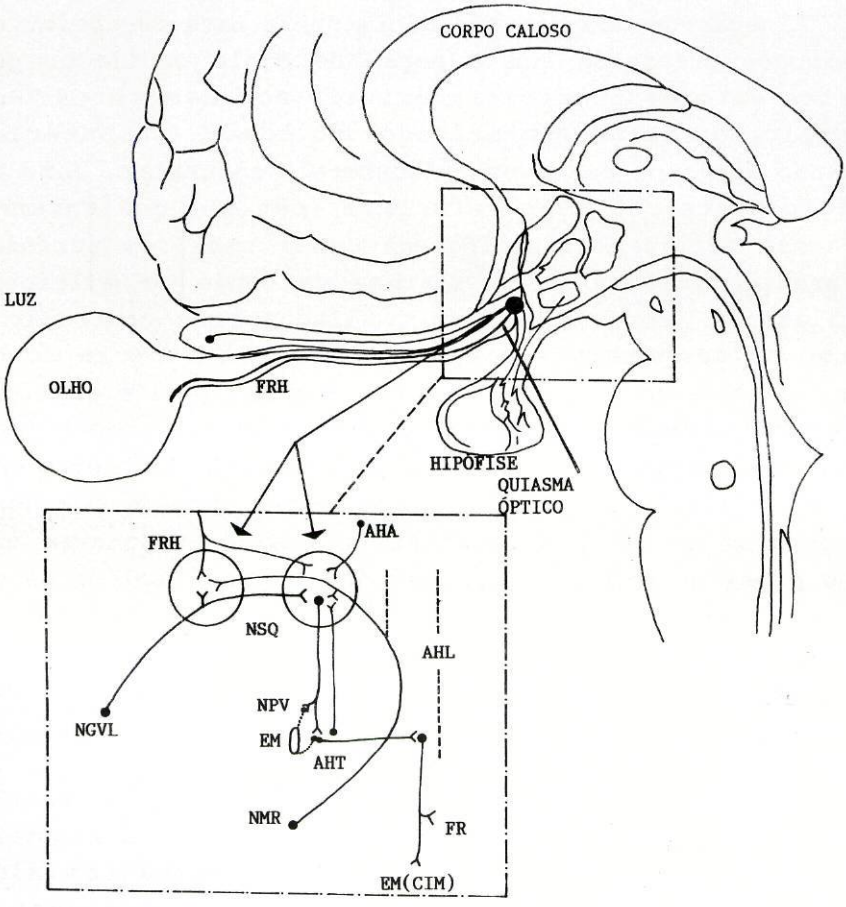


Fig. 2.4. Representação esquemática da localização e das conexões do núcleo supraquiasmático (NSQ). FRH: feixe retino-hipotalâmico; NSQ: núcleo supra quiasmático; AHA: área hipotalâmica anterior; AHL: área hipotalâmica lateral; NVGL: núcleo geniculado ventrolateral; NPV: núcleo periventricular; EM: eminência mediana; AHT: área hipotalâmica tuberal; NMR: núcleo mesencefálico do raphe; FR: formação reticular; EM: espinal medula; CIM: coluna intermédio-lateral.

2.3.4. O sistema de duplo oscilador nos mamíferos

Embora o feixe retino-hipotalâmico pareça ser a principal via mediadora dos efeitos da luz sobre os ritmos circadianos isso não implica que seja a única. Recentemente provou-se a existência de uma projecção secundária do corpo geniculado ventral para o NSQ. A distribuição terminal de ambos os feixes interpenetra-se.

A noção de uma via mediadora dupla para os estímulos luminosos prende-se com a noção de duplo oscilador que vários autores consideram existir nos mamíferos. Por exemplo, os estudos efectuados no homem (voluntários vivendo isolados em caves - "bunkers") mostraram, como no início deste capítulo referimos (pág.41) que existem diversas variáveis fisiológicas com ritmos com períodos diferentes implicando um sistema de duplo ou múltiplos osciladores. Por exemplo um oscilador pode controlar o ritmo da temperatura corporal, e outro o ciclo sono-vigília. A destruição, no macaco, dos NSQ leva à abolição de certos ritmos tais como o alimentar ou o de beber, mas o da temperatura corporal permanece intacto. As analogias que se podem estabelecer para o homem, bem como os estudos de isolamento atrás referidos evidenciam não só o papel do NSQ na regulação dos ritmos biológicos no homem como evidenciam que algumas funções periódicas dependem provávelmente de outras áreas cerebrais, isto é, fazem acreditar na existência de mais de um oscilador primário.

As experiências efectuadas em outros mamíferos, nomeadamente no rato, permitiram desenvolver a hipótese do duplo oscilador, que por diversas vezes tem sido evocada para estes animais (e como dissemos para o homem). Assim, no rato, lesões nas regiões posteriores do NSQ provocam a abolição do ritmo de secreção de corticosterona das adrenais, bem como da síntese da N-transferase da epífise e do ciclo menstrual. A ritmicidade circadiana da ingestão dos alimentos ou do beber é abolida por secções semicirculares à volta do NSQ. Verificou-se, todavia, que a coagulação electrolítica do núcleo ventromedial do hipotálamo interrompe a ritmicidade de ingestão de alimentos. Recentemente Rietveld descreveu, no rato, para o núcleo dorsomedial do hipotálamo (DMH) o papel de definidor de informação para os centros de ingestão dos alimentos (Rietveld, 1983, 1985). Foram definidas conexões entre o

núcleo ventromedial e a área hipotalâmica lateral passando através do DMH. Após a lesão do DMH a ingestão total da quantidade de alimento por dia mantém-se mas os períodos de ingestão cíclica desaparecem. A actividade motora e a variação da temperatura corporal são preservadas. Além disso uma lesão do NSQ no rato induz um ritmo de ingestão de alimentos com um ciclo mais curto do que o habitual. A restituição "ad libitum" da refeição não determina o regresso imediato ao horário alimentar prévio, necessitando, o animal, de um intervalo de tempo para adaptação. A remoção do núcleo hipotalâmico ventral motiva a abolição desse ritmo antecipatório o que permite evocar a existência de um "fraco" oscilador nesta estrutura.

Em conclusão, embora existam dados suficientes, baseados em estudos neurofisiológicos, que levam a considerar o núcleo supraquiasmático (NSQ) como o principal "pacemaker" de vários ritmos circadianos, em diversas espécies animais incluindo o homem, a hipótese da existência de mais de um oscilador parece provável.

Questões importantes permanecem em investigação, nomeadamente: porque mecanismos endógenos é determinada a geração da actividade circadiana e, finalmente, se existem e onde se localizam osciladores secundários.

3. MATERIAL DE INVESTIGAÇÃO

3.1. Características gerais dos doentes

Estudámos três grupos de doentes. No primeiro grupo, constituido por doentes que permaneceram em observação durante, pelo menos 48 horas - GRUPO I, estudámos a distribuição e as características da actividade paroxística ao longo de dois períodos consecutivos de 24 horas. Este grupo totalizou 17 doentes e constou de 18 registos. Um dos doentes foi estudado em dois períodos de 48 horas, com intervalo de 6 meses.

No segundo grupo - GRUPO II - 5 doentes foram estudados em condições diferentes das enunciadas para o grupo I. Foram efectuados registos electroencefalográficos durante 24 horas, incluindo períodos de vigília e de sono, tendo o sono ocorrido segundo os hábitos do doente. Nas 24 horas seguintes o doente foi mantido no estado de constante vigília e o registo efectuado nestas condições. Deste modo efectuou-se um deslocamento temporal do período de sono, o que é vulgarmente conhecido como "privação de sono".

O terceiro grupo de doentes - GRUPO III - incluiu 14 doentes estudados durante um período diurno de registo electroencefalográfico de 6 horas de duração, no qual um período de sono post-prandial de 60 minutos foi introduzido. Pretendemos assim investigar a influência da introdução desse período de sono, vulgarmente conhecido por sesta, nas características temporais da actividade paroxística.

Os doentes dos grupos I e II foram estudados no Instituut Voor Epilepsiebestrijding, em Heemstede, Holanda. Os doentes do grupo III foram investigados no Serviço de Neurofisiologia do Hospital de Santo António,

Porto.

Os doentes apresentavam características clínicas e electroencefalográficas diversas, e que são explicitadas no estudo de cada grupo. As crises clínicas e gráficas foram definidas segundo critérios de classificação da Liga Internacional Contra a Epilepsia, adoptada em 1981 (Dreifuss et al., 1981). Os doentes dos grupos I e II eram heterogéneos quanto ao tipo clínico e gráfico das crises. Os doentes do grupo III embora com actividade gráfica semelhante, mas não idêntica, surtos de ponta-onda ou de poliponta-onda generalizados, tinham epilepsia clínica de tipos diversos.

3.2. Características gerais de registo

Os doentes investigados nos grupos I e II foram, com excepção de um deles, registados por sistema de telemetria por cabo (Kamp et al., 1979), em ambiente hospitalar que pretendemos semelhante ao das situações domésticas e que permitia boa mobilidade ao doente (Binnie et al., 1981). Um único doente foi investigado, no mesmo meio ambiente, utilizando um sistema de registo diferente, portátil, que permitia grande mobilidade do doente (Ives e Woods, 1975). Os doentes do grupo III foram investigados utilizando técnicas tradicionais de registo electroencefalográfico, ou usando uma unidade de telemetria com cabo de 5 metros de extensão. Estes doentes embora restritos em termos de mobilidade podiam, porém, realizar várias actividades: ler, conversar, comer, brincar, dormir. Os doentes investigados nos grupos I e II podiam, além dessas actividades, realizar pequenas deslocações num corredor anexo, numa distância de cerca de 15-20 metros.

3.2.1. Actividade e nutrição

Os doentes estudados no grupo I foram sujeitos,

durante ambos os dias, a regimes dietéticos estandardizados, porque se pretendia que estivessem em condições de registo sobreponíveis nos dois dias. Em média cada doente recebia uma refeição quente que continha cerca de 2.025 Kjoules, 25g de proteínas, 42g de hidratos de carbono e 25g de gorduras. Cada doente comia ainda duas a três refeições ligeiras, também de composição equilibrada: 2.350 kjoules, 20g de proteínas, 20g de gordura, 90g de hidratos de carbono. Os doentes investigados no grupo II tiveram o mesmo tipo de alimentação embora, no período de privação de sono, e desde que o pretendessem, recebessem mais uma refeição ligeira. Os doentes do grupo III receberam todos uma refeição quente, servida cerca de uma hora antes da sesta, com características gerais semelhantes às descritas para os outros grupos.

A fim de se estabelecerem padrões de comparação, sobretudo importantes para o estudo dos doentes do grupo I, a actividade diária dos doentes foi estandardizada. Isto é, cada doente, em ambos os dias, ia para a cama a horas semelhantes, o que nem sempre coincidiu com idênticas horas de adormecimento.

4. MÉTODOS DE REGISTO GRÁFICO

Os doentes estudados nos grupos I e II, foram investigados utilizando um sistema de registo de telemetria por cabo. Um dos doentes do Grupo I, porém, aquando da sua inclusão no grupo II, no qual também foi estudado, foi investigado utilizando registo gráfico sobre cassete portátil. O sistema de registo por cabo foi inicialmente desenvolvido por Ives et al. para "registar crises espontâneas, com credibilidade, fiabilidade e boa qualidade técnica" (Ives et al., 1976). O sistema que utilizamos foi construído por Kamp et al., e consiste, básicamente, numa unidade de recolha de potenciais, num sistema de pré-amplificação, multiplexagem e modulação do sinal. O sinal electroencefalográfico é, em seguida, enviado por um cabo coaxial para arquivo ou processamento num computador, ou ainda, depois de descodificado, para registo em papel de EEG tradicional (Kamp et al., 1979). Um sistema TV em circuito fechado, no qual se inscreve o tempo em horas, minutos e segundos em simultâneo com o seu registo no papel de EEG, permite correlacionar o comportamento com as alterações gráficas ou clínicas ocorridas.

As figuras 4.1, 4.2, e 4.3 definem, esquemáticamente, o sistema de registo de crises - Fig. 4.1; o conjunto necessário para se efectuarem registos prolongados de EEG e comportamento em epilépticos - Fig. 4.2; e a descrição detalhada das áreas de estar do doente, zona de aquisição de dados, e área de registo de EEG - Fig. 4.3.

O sistema, dotado de grande flexibilidade e de elevada eficácia é controlado por um processador PDP 11/04 com 16K de memória. O sinal dos 16 canais de recolha de EEG é filtrado por filtros passa baixo, e amostrado a uma frequência que pode ir a 1024 Hz por canal, passa por um sistema de multiplexagem, e é

digitalizado com uma precisão de 14 bits. A digitalização do sinal permite uma elevada taxa de armazenamento dos dados em memória. Utilizando duplo tampão, os dados são armazenados em disco: normalmente apenas alguns minutos de EEG são retidos já que o sistema, estando contínuamente a trabalhar, tem de guardar sempre a informação mais recente. Quando uma crise ocorre, o sistema de reescrita é parado e os dados do EEG, imediatamente antes, durante e depois, são guardados em disco.

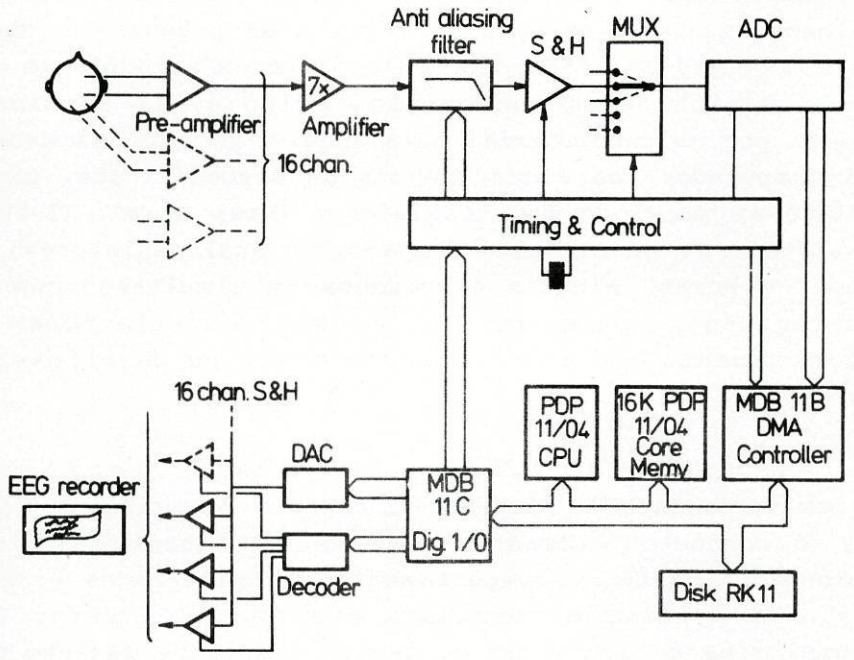


Fig. 4.1 Diagrama do sistema de recolha de sinal electroencefalográfico (de Kamp et al., 1979, com autorização).

Um ou vários canais, até ao máximo de 16, são providos de um sistema de conversão digital analógico (CDA) que permite o registo e visualização dos sinais EEG. Este sistema associado à possibilidade de registo em

memória magnética do EEG pericrítico permite que a visualização e registo em papel possa ser feita, caso se pretenda, só para esse período. O esquema geral do sistema de registo e dos vários elementos de interligação está representado na Fig. 4.2.

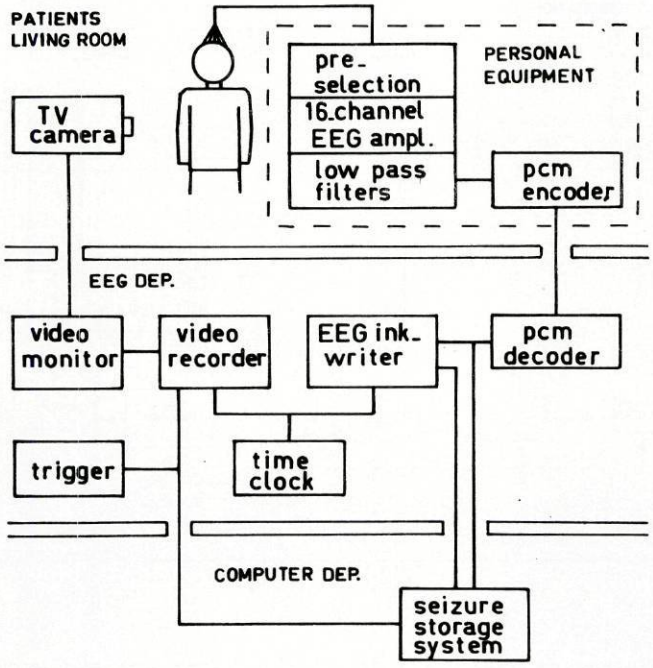


Fig. 4.2 Representação esquemática dos componentes necessários para a monitorização de EEG de longa duração, com telemetria por cabo (de Kamp et al., 1979 com autorização).

Nesta figura estão esquematizados os sistema a transportar pelo doente, incluindo, dentro do rectângulo a tracejado na parte superior da figura, pré-selecção de montagens, amplificação do sinal EEG de 16 canais, filtros passa baixo e um codificador - modulador do sinal (PCM - encoder). Os sinais, misturados por multiplexagem no tempo, são transmitidos através de um cabo coaxial com extensão até 50 metros e que permite a mobilidade do

doente numa grande área. O esquema da Fig. 4.2 é retomado e apresentado de forma mais completa na Fig. 4.3.

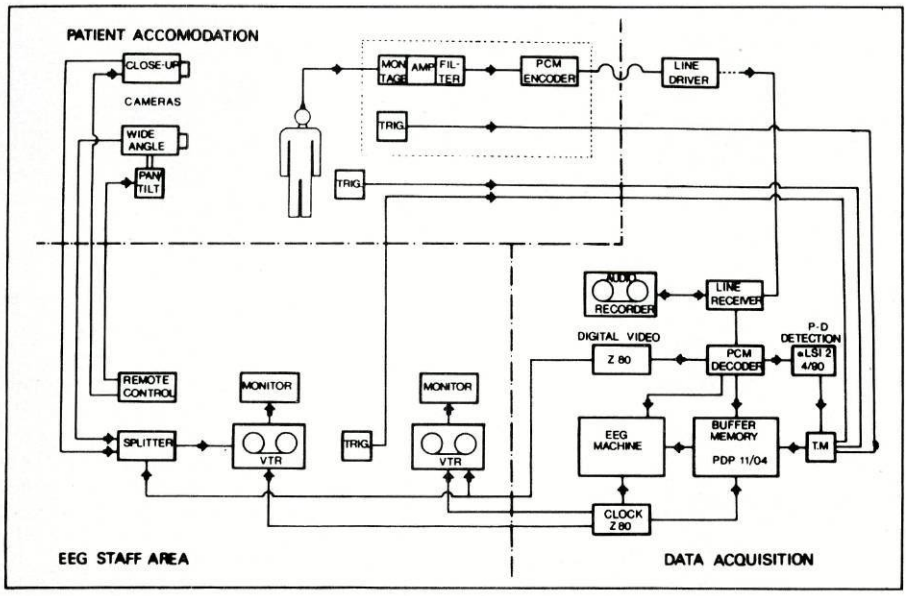


Fig. 4.3 Sistema de monitorização, de EEG por telemetria de cabo, e de comportamento por Vídeo-TV. (de Binnie et al., 1981, com autorização).

Como se pode observar na Fig. 4.3 os sinais EEG recolhidos à saída do cabo coaxial podem ser armazenados num gravador de instrumentação, podem ser descodificados pelo "PCM decoder" destinando-se a activar sistemas de detecção automática (no caso, um sistema de detecção automática da actividade paroxística que compreendia os computadores de apoio Alpha LSI 2/20 e Naked Mini 4/90) e um sistema de conversão digital-vídeo baseado num microprocessador Z80; ou ainda, activar os sistemas de armazenamento descritos na Fig. 4.1 e que fazem intervir

o sistema de controle instalado no computador PDP 11/04. Finalmente o sinal descodificado, analógico, é transmitido à máquina de EEG e inscrito em papel.

O doente pode, desde que tenha conhecimento da sintomatologia com que eventualmente as crises começam, fazer accionar os sistemas de armazenagem e memorização do sinal de EEG, no caso de pressentir o início das suas crises e então o registo é guardado pelo método atrás descrito. Do mesmo modo o sistema de armazenamento em memória de computador e registo de crises pode, também, ser accionado pelo pessoal técnico ou pelo observador que, por intermédio de um circuito de vídeo, efectua o estudo do comportamento do doente. Como se depreende da análise da parte inferior esquerda da Fig. 4.3 o estudo de comportamento do doente pode ser pormenorizado por comando à distância das câmeras de TV. Para os estudos que desenvolvemos decidimos estabelecer uma escala de pontuação da actividade diária, que tinha como extremos os valores zero para o sono e de oito para o máximo de "stress" físico ou psíquico, e que é pormenorizada nos resultados dos estudos do Grupo I (cf. Cap. 6, Quadro 6.4).

Em três registos tivemos a oportunidade de efectuar a recolha de sinais pelo novo sistema de telemetria por cabo desenvolvido por Kamp e Aitink (1983). O sistema permite a transmissão em simultâneo dos sinais recolhidos por 21 canais, dos quais 20 de EEG e 1 para outros sinais biológicos ou para um marcador de tempo (Kamp e Aitink, 1983). O sistema é básicamente semelhante ao atrás descrito para 16 canais, tendo porém a vantagem de permitir a análise de mais canais EEG em simultâneo, possibilitando, por exemplo, a combinação da análise de registos de EEG de eléctrodos no escalpe com EEG obtidos por eléctrodos implantados no córtex pois fica disponível um número suficiente de canais.

O doente 1 do grupo I (Cf. adiante, na página 80, o quadro 6.1.) foi estudado igualmente com telemetria de cabo (16 canais), mas com eléctrodos implantados no cérebro e eléctrodos no escalpe. 10 canais de EEG provinham de eléctrodos implantados intracranialmente permitindo o registo de dez diferentes pontos do córtex (cinco do córtex esquerdo, onde existia o foco epiléptico no caso deste doente, e cinco do córtex direito). Os eléctrodos de aço inoxidável eram dispostos num pequeno feixe que se introduziu por um orifício de craneotomia efectuado pelo neurocirurgião. Os eléctrodos foram implantados, dois no córtex temporal, um no córtex frontal, um na amígdala e outro no hipocampo. O mesmo conjunto foi introduzido no hemisfério contralateral. As posições relativas dos eléctrodos estão esquematizadas na figura 4.4.

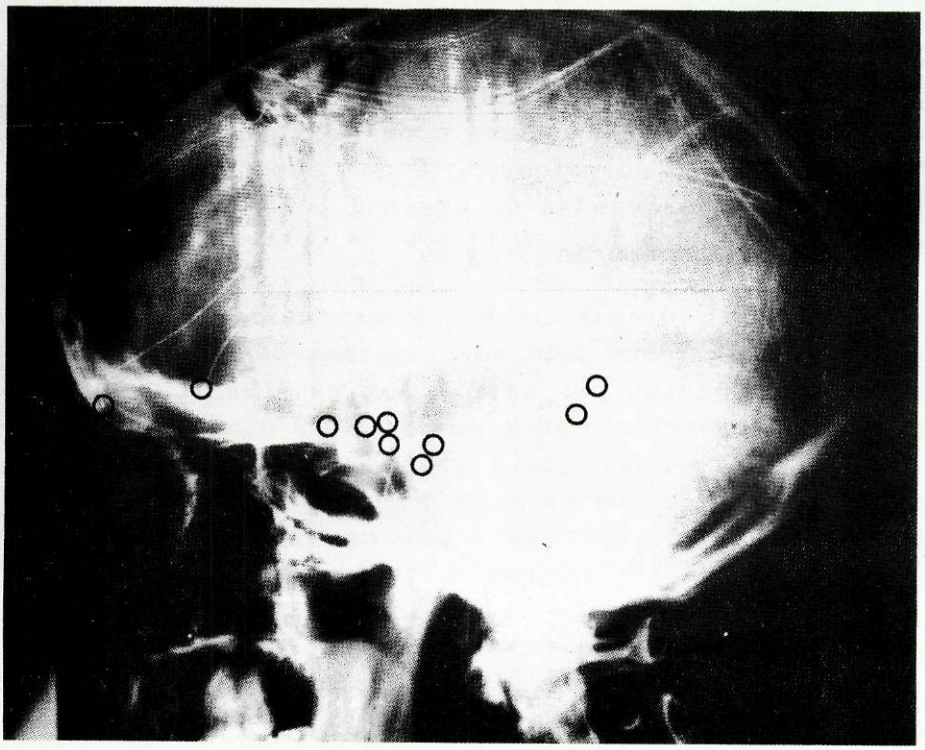


Fig. 4.4. Esquema da posição dos eléctrodos implantados no córtex do Doente 1 do Grupo I (de Lopes da Silva et al., 1977, com autorização).

Como referimos no início deste capítulo os doentes do Grupo II foram monitorizados com o mesmo tipo de tecnologia. Apenas num caso efectuámos o estudo utilizando registo de EEG sobre cassette portátil (Ives e Woods, 1975; Stores et al., 1982). O sistema utilizado para registo foi o MEDILOG 9000 da Oxford Instruments, que permite o registo de 8 canais, 7 para EEG e um para inscrição do tempo (este canal pode também ser utilizado para registo de EEG), num gravador portátil e, para o qual uma cassette de 120 minutos permite registar 24 horas de sinal EEG. O sistema é extremamente prático e permite a total mobilidade do doente. O sistema efectua a pré-amplificação e registo analógico do sinal EEG. É leve, e pequeno (pesa cerca de 800g e tem dimensões de 15x11x4 cm), sendo por isso fácilmente transportado pelo doente, atado ao cinto ou colocado a tiracolo. A energia necessária para activar o sistema de registo provém de quatro pilhas secas que permitem um registo de mais de 24 horas. O registo é efectuado em vulgares fitas magnéticas de cassettes audio. Uma cassette de 120 minutos gravando à velocidade de 2 milímetros por segundo permite o registo de 24 horas. A velocidade de registo e a banda da frequência do sinal a gravar impoêm limitações técnicas especialmente quanto ao número de canais que podem ser utilizados (Binnie, 1983). Para o sistema que utilizámos a frequência máxima de registo foi de 35Hz. O registo efectuado sobre a fita magnética é, depois, analisado num ecran que permite, consoante a velocidade de leitura, rever a totalidade do traçado EEG de 24 horas em 72 ou em 14 minutos. As velocidades possíveis, para a leitura no ecran são: 40 ou 120 milímetros por segundo. Quando é necessário efectuar análise mais detalhada do registo transferimos a gravação da fita magnética para uma máquina de registo EEG e o traçado é registado no papel. A máquina de EEG é dotada de um sistema de "play back" que permite aceitar a informação gravada na fita magnética. O sistema que utilizámos está representado na figura 4.5.

Nesta figura a unidade de registo (1) é dotada de pilhas de carga (1a) e da cassete de registo magnético (1b). O registo depois de gravado é analisado na unidade de leitura da cassette (2), à velocidade que se pretender, comandada directamente (3) ou à distância (4). O registo é assim mostrado no ecran da unidade de leitura (5). Este mesmo ecran tem, na parte superior, o tempo em horas minutos e segundos, inscrito alfa-numéricamente (6) para permitir determinar o momento de ocorrência do acontecimento. Note-se que este tempo é referido à posição de um cursor vertical que "varre" o ecran da esquerda para a direita.

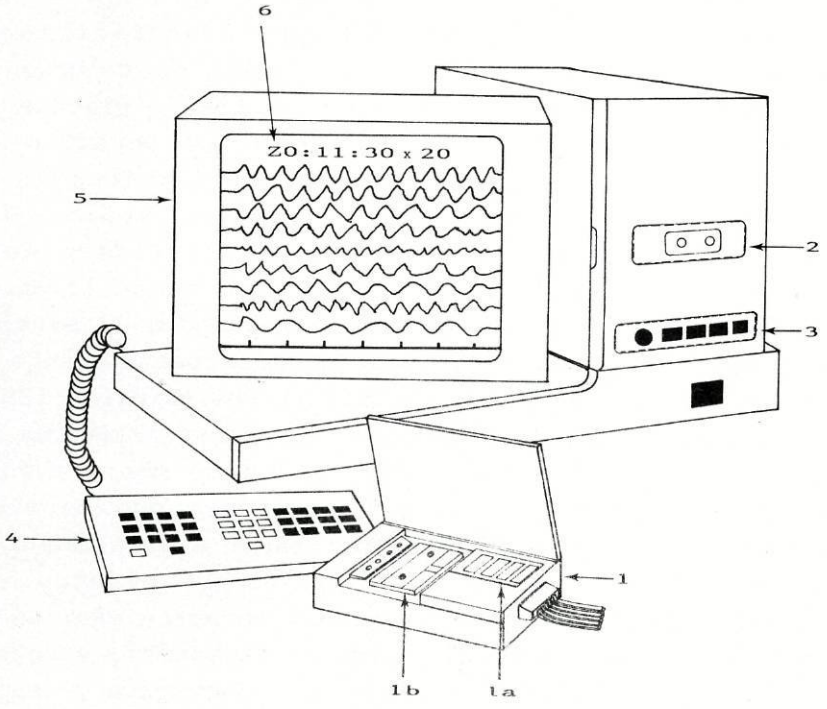


Fig. 4.5 Representação esquemática do sistema de registo de EEG em cassette (Tipo Oxford Medilog 9000).

5. MÉTODOS DE ANÁLISE

5.1. Análise dos fenómenos ou alterações electroencefalográficas

Os electroencefalogramas que utilizámos para estudo da distribuição temporal das descargas foram analisados do seguinte modo: cada fenómeno considerado como possível de ser caracterizado como anomalia epileptiforme, segundo os critérios estabelecidos pela Federação das Sociedades Internacionais de Electroencefalografia e definidos num glossário (Chatrian et al., 1974), foi definido como um processo pontual que ocorreu num determinado momento. Por exemplo um surto de ponta-onda; um surto de pontas, um surto de ondas abruptas ou um surto de ondas lentas isoladas ou associadas a pontas ou a ondas abruptas foram considerados como processos pontuais. Nos casos de surtos de ponta-onda determinámos também a duração respectiva. Só as alterações bem definidas foram aceites. Na dúvida o fenómeno foi sempre rejeitado. Desde que um determinado fenómeno apareça só esse é analisado do princípio ao fim do registo electroencefalográfico. Por exemplo, quando aparece um surto generalizado de ponta-onda no EEG do doente este é o fenómeno considerado. Se em seguida aparecerem um ou mais surtos de lentificação delta, generalizados, surtos de pontas e mesmo ponta-onda focais, nenhum destes é considerado, efectuando-se apenas a análise do primeiro. Ao contrário se, por exemplo, iniciamos a análise de um surto de ponta-onda focal, esta irá manter-se em exclusivo, independentemente do possível aparecimento de surtos generalizados de pontas, ou de ondas lentas ou de outros fenómenos . A razão desta nossa opção dependeu do método de análise. Ao estudarmos a distribuição de uma anomalia epileptiforme como um processo pontual optámos apenas pelo acontecimento em si e não pelas sua possíveis relações com outros acontecimentos epileptiformes, por isso semelhantes no seu valor, mas com características diferentes.

Cada período de análise de 24 horas, dos doentes incluídos no Grupo I, foi testado nas 24 horas subsequentes. A repetição do fenómeno permitiu, assim, a definição do período.

5.2. Análise estatística

5.2.1 Introdução e objectivos

Um dos campos de análise estatística mais interessantes é o estudo das características temporais dos acontecimentos, como por exemplo a sua distribuição, o seu modo de aparecimento, a concordância ou a variabilidade da sua duração.

Uma série de acontecimentos que ocorre de um determinado modo num certo intervalo de tempo é considerado um processo pontual (Cox e Lewis, 1966).

No nosso estudo a hipótese principal que pretendemos testar é a de que a ocorrência de acontecimentos ou eventos epileptiformes, quer pontas, quer pontas ondas, no electroencefalograma quer crises epilépticas, apresenta variações periódicas, isto é, têm um ritmo definido. No caso de se conseguir provar a existência de ritmicidades pretendemos determinar se existem relações entre essas ritmicidades de actividade epileptiforme e outros ritmos biológicos, tais como o sono e vigília, ou ainda com os ciclos de sono.

Além disto interessa-nos estudar em geral as características estatísticas dos eventos epileptiformes em relação com a actividade diária e medicação.

Porém, como atrás dissemos, os acontecimentos podem ser diversos, não só pela morfologia que apresentam mas, sobretudo, pela variabilidade das suas características

estatísticas (duração, frequência, tempo de ocorrência) pelo que utilizámos, para análise dos eventos epileptiformes, ou das crises epilépticas, métodos de análise dos processos pontuais.

5.2.2 **Métodos utilizados**(*)

Inicialmente utilizámos uma análise global para caracterizar os dados. Assim começámos por analisar os acontecimentos agrupados. Testámos para toda a população do grupo I se a distribuição dos acontecimentos agrupados em intervalos de 30 minutos se desviava ou não de uma distribuição uniforme. Para excluirmos este tipo de distribuição utilizámos o teste de Kolmogorov Smirnov (Siegel, 1956), tal como várias vezes descrevemos no Cap. 6, e é esquemáticamente representado na Fig. 6.1, pág.83. Efectuamos a análise descrita para o período de 24 horas e, depois, para os períodos de vigília e de sono separadamente e comparamos os resultados obtidos nos dois dias de estudo. Em seguida determinámos se a ocorrência dos máximos de acontecimentos ocorridos no mesmo intervalo de tempo era também diferente de uma distribuição uniforme, igualmente durante as 24h, durante o período de vigília e durante o período de sono.

No intuito de determinar se factores exógenos ao doente, tais como medicação, actividade física ou psíquica, poderiam induzir alterações na distribuição estatística determinámos que correlações existiam entre

---

(*) Os programas utilizados para as análises estatísticas descritas neste capítulo foram elaborados pelo Doutor N. Nagelkerke, estatista do Departamento de Informática Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Amesterdão (Holanda), em colaboração com os Drs. H. Aarts e R. Laxminarayan do Instituut voor Epilepsiebestrijding, Heemstede (Holanda).

essas variáveis e a actividade epileptiforme. Para isto utilizámos uma escala de actividade diária pré-definida (descrita no capítulo 6, Quadro 6.4) e as concentrações séricas dos medicamentos antiepilépticos obtidos em intervalos de uma hora. Estabelecemos essas correlações usando o método não-paramétrico do Coeficiente de Correlação dos Índices de Posicionamento ("Ranks") de Spearman (Siegel, 1956).

Este tipo de análise permitiu-nos definir a distribuição dos acontecimentos agrupados em intervalos de tempo considerados estáveis.

Para determinar-mos o tipo de distribuição temporal dos acontecimentos epileptiformes considerados como processos pontuais, aplicámos a análise descrita por Cox e Lewis, utilizando os programas de computação para tal desenvolvidos (Cox e Lewis, 1966; Lewis, 1966). Este método baseia - se no pressuposto de que os fenómenos considerados são distinguíveis apenas porque ocorrem em diferentes momentos de tempo. Isto é, no caso em estudo, o evento epileptiforme é considerado apenas nas suas características de aparecimento e não na sua morfologia, ou seja, um surto de ponta-onda é sempre o mesmo fenómeno, independentemente da forma da ponta-onda ou da sua amplitude. Por isso, para este tipo de análise o tempo dos eventos Ti (T1,...T4, no exemplo da figura) e o tempo entre eventos ou intervalos Xi (X1,... X4, no exemplo da figura) caracterizam totalmente a distribuição temporal desses eventos. Na figura 5.1 estes intervalos estão na abcissa e os eventos na ordenada.

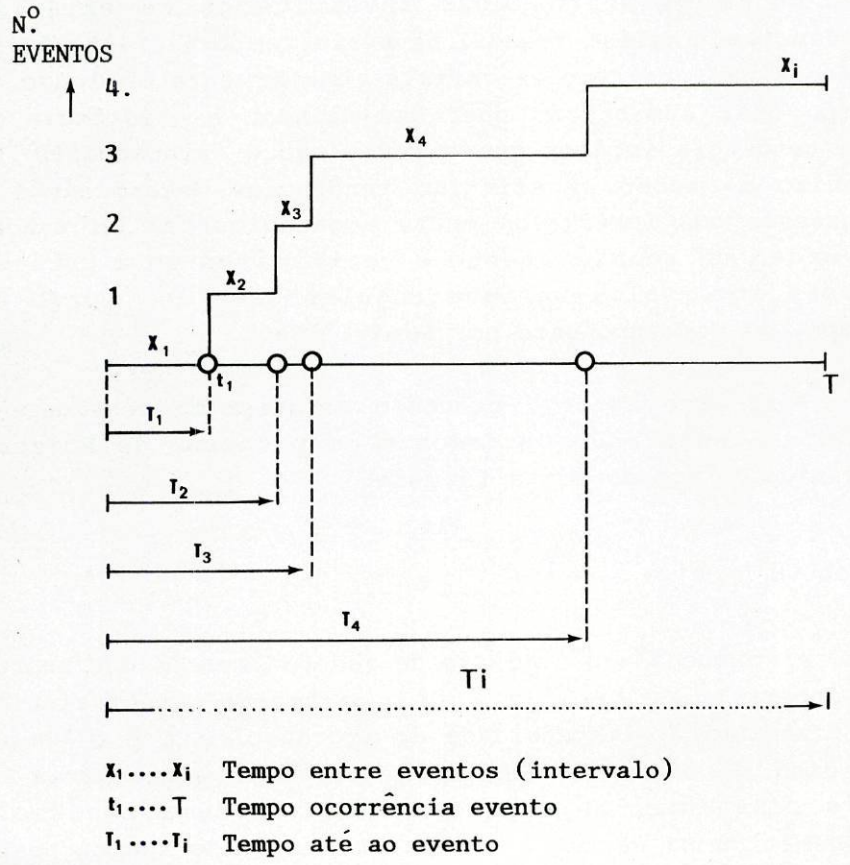


Fig. 5.1 Caracterização do processo de distribuição dos acontecimentos (de acordo com Lewis, 1966).

O primeiro aspecto estudado na caracterização estatística da série temporal de eventos epileptiformes foi a determinação da presença, ou não, de séries estacionárias. Um processo estocástico diz-se estacionário quando os parâmetros estatísticos que o caracterizam, tais como, por exemplo, a média e a variância, não se modificam em função do tempo.

A hipótese de "estacionaridade" foi testada de dois modos: em primeiro lugar investigámos se existiam tendências (inglês: trends) na série temporal, isto é, se a média das observações variava regularmente ao longo do tempo quer aumentando quer diminuindo. A existência de uma tendência implica que a série não é estacionária. No intuito de saber se existiam tendências determinámos a regressão dos intervalos entre acontecimentos em função da ordem do acontecimento e verificámos se a duração desses intervalos variava regularmente ao longo do tempo, do modo proposto por Lewis, 1966.

Para este autor o processo estatístico considerado como representando os dados é um processo de Poisson definido de acordo com a fórmula:

$$\text{prob}\ (N_t = n) = \frac{(\lambda_t)}{n!} \quad e^{-\lambda t} \qquad n = 0,\ 1,\ 2,\ldots$$

e em que N é o número de acontecimentos que ocorre no intervalo $\{\ 0;\ t\ \}$, λ é o parâmetro característico da distribuição (intensidade do processo) e t é o tempo. No caso da série de acontecimentos ser estacionária λ será constante. No entanto, se existe uma tendência sistemática na série, λ varia em função do tempo. Deste modo Lewis considera,

$$\lambda\ (t) = e^{\alpha + \beta t}$$

O teste proposto por aquele autor para avaliar se existe uma tendência reduz-se a testar a hipótese de $\beta = 0$ em relação a $\beta \neq 0$. Isto pode ser feito baseado na distribuição da estatística:

$$S = \sum_{i=1}^{n} t_{(i)} \ / \ n$$

Lewis (1966) indica que para um dado **n** e $\beta = 0$, S tem a distribuição da soma de n variáveis independentes e define a variável estandardizada U da forma seguinte:

$$U = \frac{S - T/2}{T/(12\ n)^{1/2}}$$

A estatística de U é a forma óptima, segundo Lewis de determinar se existe uma tendência, do tipo da mencionada.

A estatística U tende rápidamente para uma distribuição normal reduzida, isto é de média nula e de variância igual a 1, e, portanto, se $|U|$ for superior a 1.96 a hipótese $\beta = 0$ é rejeitada a nível de significância de 5% e assim assume-se que existe uma tendência.

A existência de uma tendência definindo uma série temporal não estacionária implica, no programa original, o fim da análise estatística. Porém, dada a existência, por vezes, de valores de U superiores mas próximos de 1.96, considerámos as tendências como possívelmente marginais e, por isso, prosseguimos a análise embora procurando não sobrevalorizar os resultados encontrados. Este tipo de consideração permitiu-nos determinar se sobrepostas a uma tendência existiam variações cíclicas. Por isso testámos a hipótese de existirem variações cíclicas usando a análise espectral dos intervalos entre acontecimentos. Este tipo de análise foi particularmente útil no estudo da ocorrência das descargas epileptiformes durante o sono e durante os ciclos de sono, testando-se assim as influências destes ciclos nas características das descargas.

Se pela análise acima referida foi possível

verificar que a série de eventos em estudo não apresentava desvios da "estacionaridade", verificamos seguidamente se os intervalos entre acontecimentos apresentavam uma correlação significativa. Deste modo determinámos qual o modelo de correlação característico da série de eventos estudada. O método utilizado consistiu em calcular os coeficientes de correlação da série e o espectro do processo de contagem de segunda ordem conforme indicado no Apêndice 1 (página162). No essencial o espectro é a transformada de Fourier da densidade de renovação. Deste modo pode determinar-se a existência de possíveis periodicidades. Os critérios utilizados estão também indicados no Apêndice 1. Neste pode observar-se que o espectro determinado é um espectro do processo de contagem. O número total de frequências analisadas é três vezes o número de pontos da amostra desse espectro. Assim na hipótese nula de que o processo seja Poisson homogéneo, os valores das contagens do espectro são independentes e seguem, aproximadamente, uma distribuição qui-quadrado com dois graus de liberdade. O nível de significância a 5% é atingido com valores do quadrado da amplitude da harmónica superiores a 6 e a 1% com valores do superiores a 10. Como é exemplificado no Apêndice 1 a duração do período é calculada a partir do valor da harmónica. Se o valor da amplitude é significativo, determina-se o número que define a posição da harmónica. A divisão do tempo total de observação pelo número que indica a posição da harmónica dá-nos o período do processo.

Nos doentes do grupo III, os valores do período encontrados por análise espectral foram comparados com os obtidos por histogramas do número de eventos que ocorreram em tempos sucessivos e iguais. O modo de representação do periodograma assim obtido é mostrado na figura 5.2.

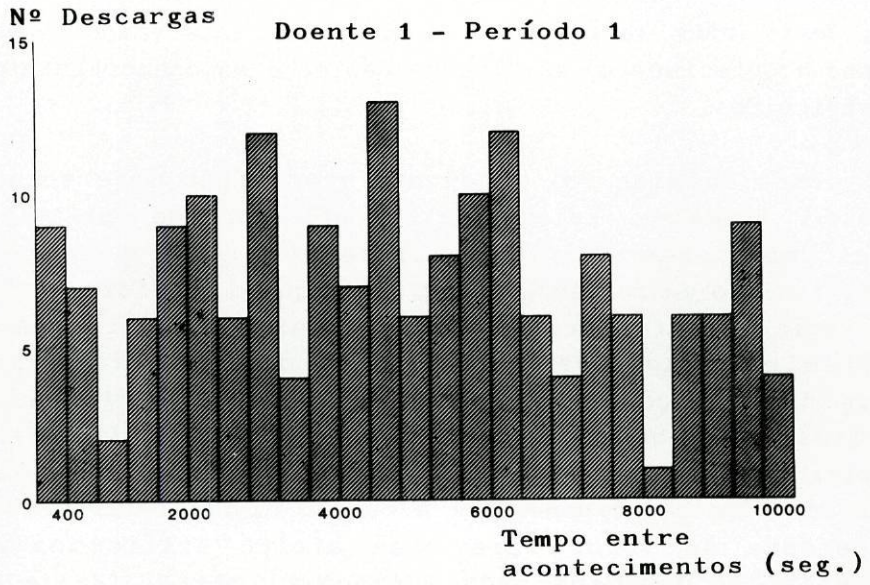


Fig. 5.2 Periodograma obtido no doente 1 do grupo III. Os histogramas representam o número de eventos que ocorrem em intervalos de tempo sucessivos e iguais, para o intervalo máximo T, que é o tempo entre o primeiro e o último acontecimento (de Martins da Silva et al., 1986).

Se a análise estatística não demonstrou que os intervalos apresentam correlações significativas, continuámos a análise e procurámos definir se o processo é um processo de renovação. Em estatística considera-se que o processo é um processo de renovação se os intervalos são independentes e identicamente distribuídos. Em particular, a função de autocorrelação é idênticamente nula. Para determinar essa correlação usamos o teste de correlação de série. Analisamos se os intervalos entre eventos são independentes e identicamente distribuidos, ou seja, as durações dos intervalos são independentes. De importância particular, como processo de renovação, é o processo de Poisson. Este processo é caracterizado por ter uma distribuição de intervalos de tempo que é exponencial e em que a média e o desvio padrão têm valores iguais e em que o coeficiente de variação é, teóricamente, 1. A importância de se poder determinar que uma série de eventos epileptiformes possa ser descrita por um processo de Poisson resulta do facto

de, deste modo, se poder concluir que os intervalos entre esses acontecimentos são independentes e exponencialmente distribuidos.

Esta análise foi efectuada executando diferentes testes. Primeiro, calculando o coeficiente de variação, que como dissemos tem o valor teórico de 1 para uma distribuição de Poisson. Porém, dado que o coeficiente de variação amostral tem uma grande variância utilizámos também os testes baseados na noção de distância entre duas distribuições procurando verificar se a distância medida, com base em critérios adequados, entre a distribuição empírica dos tempos entre acontecimentos e uma distribuição exponencial é ou não significativamente diferente de zero. Para esse efeito utilizámos a estatística de Kolmogorov Smirnov bilateral (KS) e a estatística de Anderson Darling (AD). A estatística de Kolmogorov Smirnov tem por base a determinação do máximo das distâncias pontuais entre a distribuição empírica e a distribuição teórica. O teste de Anderson Darling determina a média pesada em relação à distribuição uniforme da estatística de Cramer von Mises. Esta estatística, de Cramer von Mises, é, por sua vez, baseada num teste uniforme condicional no qual é determinado o desvio médio quadrático entre a função de distribuição empírica e uma distribuição préviamente especificada (no nosso caso uma distribuição exponencial). Estes testes permitem determinar, com uma probabilidade de erro inferior a 5% se o processo pontual é de Poisson, isto é, se a distribuição do tempo entre acontecimentos é exponencial.

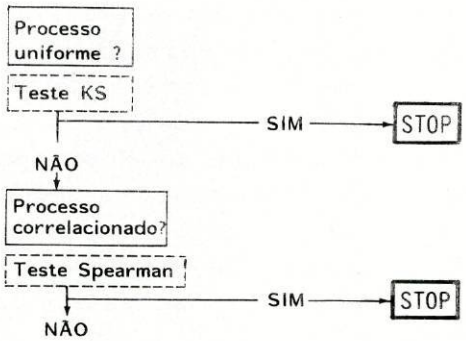
Se a distribuição for deste tipo a análise termina. Se o não for então o tipo de distribuição tem de ser determinado. Os testes utilizados até este momento da análise são sensíveis para modelos de séries não estacionárias onde se manifestem tendências, mas não suficientemente sensíveis contra outros tipos de séries

não estacionárias, ou mesmo estacionárias não do tipo Poisson. Neste sentido prosseguimos a análise utilizando modelos que testam a distribuição de Poisson contra outros processos de renovação para se definir qual a distribuição de probabilidade do tempo entre acontecimentos. Assim, aplicamos o teste de Moran para determinar se os intervalos entre acontecimentos seguiam uma distribuição do tipo gama e não do tipo exponencial, e, finalmente, testamos, por intermédio da modificação de Durbin baseada em estatística de ordem, se existe uma distribuição uniforme do tipo 0, 1.

O tipo de análise que desenvolvemos com estes métodos levaram ao aparecimento de valores significativos para diversos tipos de distribuição. A valorização de um ou de outro modo de distribuição são definidos pela valorização dos diferentes testes, tal como está descrito na coluna da direita do Quadro 5. do trabalho T2, inserido no Apêndice 2.

A análise estatística efectuada está, esquemáticamente, representada na Fig. 5.3.

1. ANALISE DOS DADOS AGRUPADOS



2. ANALISE DO TEMPO ENTRE ACONTECIMENTOS

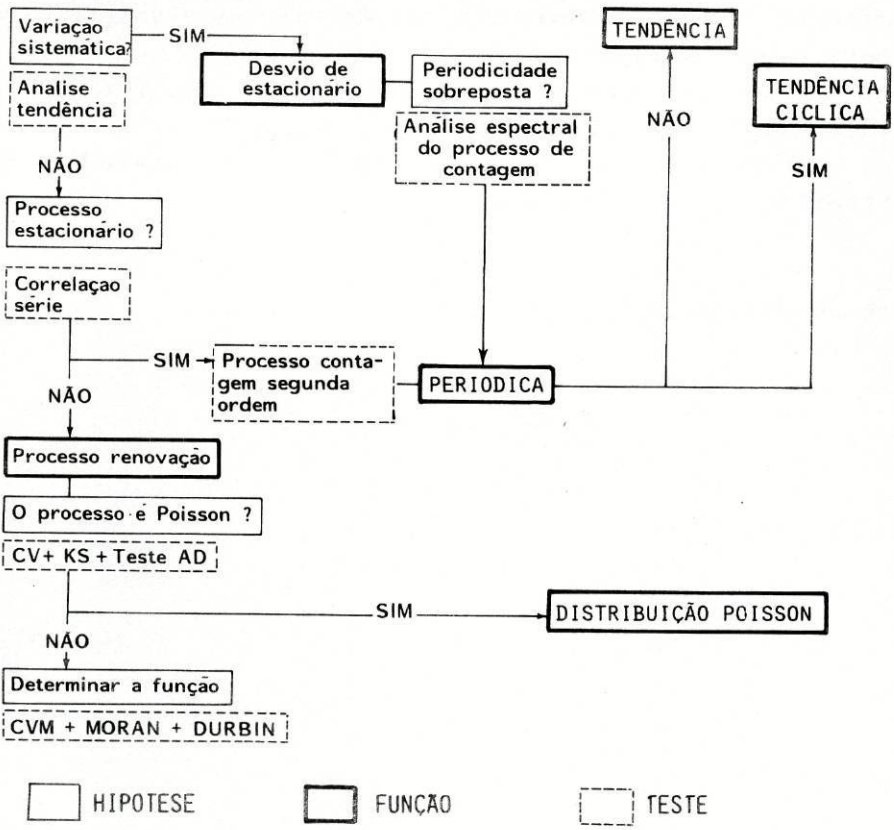


Fig. 5.3. Caracterização do processo de distribuição dos acontecimentos. Em 1. os acontecimentos são agrupados em intervalos de tempo semelhantes e a análise é depois efectuada. Em 2. efectua-se a análise dos intervalos entre acontecimentos. A explicação está contida no texto.

6. RESULTADOS

Procurando cumprir o objectivo inicial que nos propusemos, isto é, determinar o tipo de distribuição da actividade epileptiforme interictal (AEI) e a existencia de periodicidades na sua ocorrência, orientámos as nossas investigações na base dos seguintes pressupostos:

1 - Existe uma distribuição definida da ocorrência da AEI ao longo das 24 horas? Se existe, de que tipo é, e qual a consistência dos resultados obtidos em dias diferentes?

2 - Que factores influenciam e como influenciam a distribuição da AEI; qual a estabilidade desses factores e qual a consistência dessa influência quando a análise é repetida em dias sucessivos?

3 - Existe interferência entre os períodos de vigília - sono e os ciclos de sono e a AEI? Se existe trata-se de uma influência estável?

4 - Qual a influência das alterações dos ciclos de sono nomeadamente qual o efeito da privação do sono e de períodos de sono suplementares (sesta) na distribuição e nas características da AEI?

Passamos à análise dos resultados obtidos.

6.1. Distribuição da actividade paroxística durante as 24 horas. Consistência dos resultados em dois dias de observação

Os resultados encontrados na análise da distribuição da AEI encontram-se na sua grande maioria agrupados em trabalhos já publicados (Martins da Silva et al., 1984; Binnie et al., 1984)) e anexos no Apêndice 2, respectivamente com a indicação T1 e T2. Estes resultados provêm da análise dos doentes do Grupo I (17 doentes, 18 registos ou estudos), cujas características gerais estão documentadas no Quadro 6.1.

Quadro 6.1

Características gerais dos doentes do grupo I*

Doente	Idade	Sexo	Tipo crise**	Tipo descarga no EEG
1	38	M	CPC	Pontas focais
2	34	F	CPC	Pontas + O.abrupt.gen. irreg.
3a	24	F	A	Ponta onda a 3Hz
4	31	M	CPC	Pontas + O.abrupt.gen. irreg.
5	42	M	GTC	" " " "
6	30	M	GTC	" " " "
7	30	M	CPC	" " " "
8	35	M	CPSSG	" " focal e gen.
9	36	F	CPSSG	" " " "
10	53	M	CPC	Ponta-onda gen. 4-5 Hz
11	66	M	CPC	" "
12	40	M	CPC	Pontas + O.abrupt.gen. irreg.
13	26	F	CPC+GTC	Ponta-onda gen. 4-5 Hz
14	50	M	CPSSG	Pontas focais
15	36	M	CPC	Pontas + O.abrupt.gen. irreg.
16	20	M	CPC+GTC	" " " "
17	20	F	CPC+GTC	Ponta-onda gen. 4-5 Hz

* Adaptado de Martins da Silva et al., 1984. ** Tipo de crises de acordo com a classificação ILAE (Dreifuss et al., 1981). CPC = Crises parciais complexas; A = ausências; GTC = crises generalizadas tónico-clónicas; CPSSG = Crises parciais simples com generalização secundária. a - Doente estudado duas vezes em condições semelhantes.

6.1.1. Consistência da distribuição

A consistência da distribuição da AEI foi testada em primeiro lugar.

A actividade paroxística foi contada e agrupada em

intervalos de 30 minutos. O número de eventos ocorrendo em cada intervalo foi comparado com o ocorrido no dia seguinte. A correlação entre os resultados encontrados para os dois períodos de 24h foi estabelecida utilizando o teste da correlação seriada de Spearman (abreviadamente: Teste de Spearman). Em 16 dos 18 estudos a correlação foi positiva e significativa com uma probabilidade de erro inferior a 0.5% em 11 dos estudos, a 1% em 1 e a 5% em 4. Em dois doentes a correlação embora positiva, não foi significativa, pelo mesmo teste. Os valores encontrados para cada um dos estudos são descritos no Quadro 6.2.

Quadro 6.2

Correlação entre o número de AEI/30' nos dias I e II*

Doente**	Correlação Spearman			% diferença AEI***
	24H	Vigília	Noite	
1	0.427+++	-0.319 NS	0.104 NS	12.3
2	0.572+++	0.783+++	0.232 NS	22.1
3	0.456+++	0.134 NS	0.317 NS	5.7
3a	0.586+++	0.556+++	0.125 NS	1.3
4	0.378+++	0.156 NS	0.280 NS	8.1
5	0.490+++	0.169 NS	0.543 +	22.6
6	0.308 +	0.548+++	0.032 NS	25.
7	0.150 NS	0.458 ++	0.290 NS	28.4
8	0.249 +	0.005 NS	0.158 NS	27.7
9	0.231 NS	0.124 NS	0.124 NS	16.2
10	0.331 +	0.227 NS	0.352 +-	30.3
11	0.844+++	0.376 +	0.413 +-	6.3
12	0.429+++	0.240 NS	0.744+++	10.
13	0.406+++	0.266 +-	0.654+++	9.4
14	0.450+++	0.564+++	-0.051 NS	10.1
15	0.239+	0.324 +-	-0.264 NS	20.4
16	0.653+++	-0.095 NS	0.782+++	9.9
17	0.544++	0.074 NS	-0.054 NS	13.

*Adaptado de Martins da Silva et al.,1984.** Números de acordo com o quadro 6.1. *** Calculado pela fórmula:

$$\frac{AEI\ (DI - DII)}{AEI\ (DI + DII)} \times 100\%$$

3a é o mesmo doente que 3, mas aquando do segundo registo de 48h.
+++ $p<0.005$; ++ $p<0.01$; + $p<0.05$; +- $p<0.1$

Os dois doentes em que uma correlação significativa não foi encontrada têm diferentes tipos de epilepsia. Entre eles a característica comum é a de terem crises mais frequentemente ao acordar (ver adiante, pág. 89 o Quadro 6.7).

Para obter um índice numérico da consistência entre os dois dias determinámos a diferença entre a AEI registada nos dois dias em termos de percentagem, de acordo com a fórmula:

$$\frac{\text{N. AEI (DI - DII)}}{\text{N. AEI (DI + DII)}} \times 100\%$$

Os valores encontrados estão referidos na coluna 5 (do lado direito) do Quadro 6.2. Como se pode aí observar o valor médio da diferença em percentagem é de 15.1% e os extremos são de 1.3 e 30.3%.

A análise da consistência dos resultados encontrados nos dias I e II foi ainda efectuada através da comparação entre os tempos de ocorrência do máximo número de descargas (ou AEI) para os dois dias, para todos e para cada doente. Para a totalidade dos estudos, o máximo número de AEI por 30 minutos ocorreu durante a noite, no dia I em 78% dos estudos e no dia II em 73% dos estudos, tal como se pode observar na figura 6.1. Isto significa que o ciclo vigília-sono tem influência importante na distribuição da AEI, como analisaremos em pormenor adiante.

Medimos as diferenças entre os momentos de ocorrência do máximo número de AEI por 30 minutos nos períodos de 24 h para todos os doentes. A distribuição destas diferenças está indicada na figura 6.2 onde se pode observar que a classe do histograma correspondente à moda da distribuição é de 1 - 1.5h. Verifica-se que na maior parte dos casos a diferença não ultrapassa 2h, o que indica uma certa constância na distribuição do máximo número de AEI durante os dois dias estudados. Em apenas dois casos (2 e 7) o máximo foi encontrado no período de vigília num dia e no período de sono no outro.

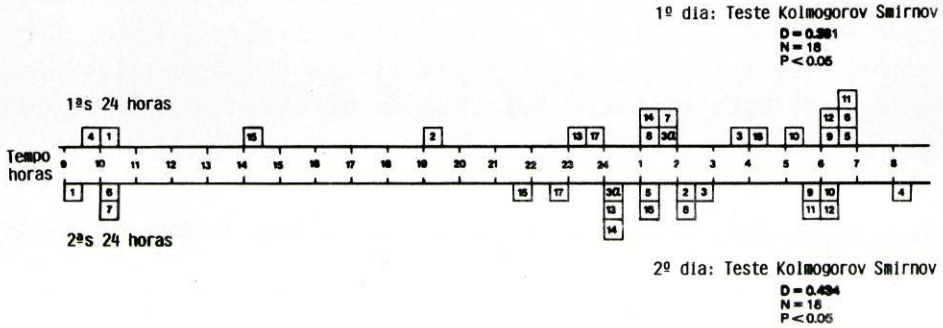


Fig. 6.1 - Distribuição do máximo número AEI/30' nos dois períodos de 24h. Cada quadrado representa um doente com o respectivo número de identificação como no Quadro 6.1. Foi testado se as distribuições eram uniformes pelo teste de Kolmogorov Smirnov, usando a variável D. Em ambos os casos a hipótese foi rejeitada ($p < 0.05$). (Figura adaptada do trabalho de Martins da Silva et al., 1984).

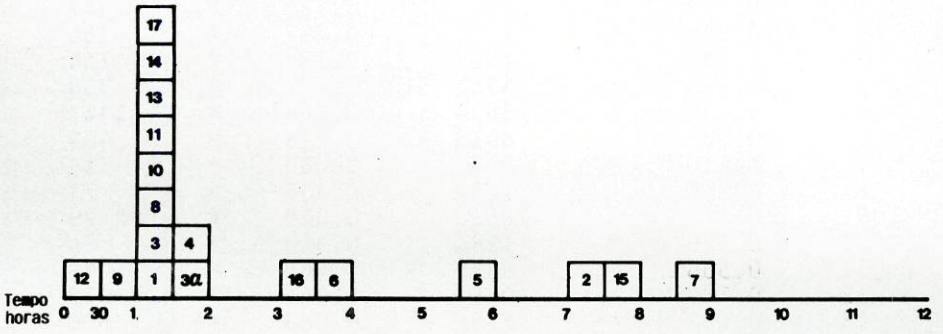


Fig. 6.2. Diferenças individuais no tempo de ocorrência do máximo número de AEI/30'. Indicações da identificação dos doentes tal como na Fig. 6.1. Note-se que a maior parte das diferenças ocorre entre 0 e 2h. A hipótese da distribuição das diferenças ser uniforme foi rejeitada usando o teste de Kolmogorov Smirnov ($p<0.01$). (Figura adaptada do trabalho de Martins da Silva et al., 1984).

6.1.2 **Tipo de distribuição**

Definida a consistência dos resultados encontrados nos dois dias determinámos se a distribuição dos acontecimentos agrupados por intervalos de 30 minutos era uniforme. Esta hipótese foi testada utilizando o teste de Kolmogorov Smirnov, com um nível de rejeição inferior a 5%. A distribuição revelou-se diferente de um processo uniforme em todos os 18 estudos, no primeiro dia, e em 17 no segundo dia. No quadro 6.3 estão registados os valores encontrados. A distribuição do máximo número de AEI também não é uniforme, conforme indicámos atrás na Fig. 6.1.

Quadro 6.3

Distribuição do número de AEI/30 no período de 24H. Teste Kolmogorov Smirnov para hipótese de distribuição uniforme (Dia I e Dia II).

Doente	Dia I			Dia II		
	D	p	N	D	p	N
1	0.238	*	287	0.219	*	224
2	0.312	*	2892	0.385	*	1847
3	0.244	*	175	0.287	*	156
3a	0.423	*	158	0.382	*	154
4	0.325	*	398	0.177	*	338
5	0.062	*	1585	0.204	*	1367
6	0.081	*	861	0.218	*	483
7	0.110	*	943	0.080	*	744
8	0.268	*	125	0.336	*	73
9	0.128	*	2061	0.029	*	2129
10	0.326	*	128	0.310	*	84
11	0.536	*	562	0.484	*	493
12	0.186	*	1076	0.064	*	872
13	0.052	**	725	0.063	**	600
14	0.120	*	1036	0.118	*	846
15	0.287	*	118	0.051	NS	78
16	0.459	*	390	0.463	*	476
17	0.484	*	1291	0.394	*	167

Identificação dos doentes tal como no quadro 6.1. D= diferença para a função testada. p= *significativo a 0.01; **significativo a 0.05;NS= não significativo. N= número de descargas em 24 horas.

Resulta desta primeira análise que a distribuição da AEI é diferente de uma distribuição uniforme. Mas também resulta da análise inicial, nomeadamente dos resultados resumidos na Fig. 6.1 que os ciclos de vigíla e sono são provavelmente os grandes influenciadores da distribuição não uniforme da AEI. Em 14 dos 18 estudos era evidente que o máximo da AEI ocorria durante o período de sono; a mesma tendência positiva repetiu-se no segundo dia. Esta influência moduladora do sono na AEI é analisada no capítulo seguinte.

6.1.3 **Relação entre o momento habitual das crises e os máximos de AEI durante as 24 horas**

Tendo verificado que a distribuição dos máximos de descargas por 30 minutos não era uniforme determinámos se existia alguma semelhança entre esses máximos e o momento do dia em que era mais frequente a ocorrência de crises epilépticas, clínicamente definidas, no mesmo indivíduo. O momento da máxima incidência das crises foi determinado na base de informações colhidas junto dos doentes e de familiares. Neste sentido dividimos o dia em cinco períodos: despertar, manhã, meio dia, tarde, noite (sono). Em relação ao período da noite especificámos ainda o início e o fim do sono. Os casos em que não havia um período determinado em que as crises aparecessem com maior frequência foram apelidados "difusos". A correlação obtida está descrita no Quadro 6.4.

Cinco doentes referiram crises a qualquer momento do dia ou da noite (representando a "epilepsia difusa" de Janz, 1962). Os restantes referiram um padrão de incidência relacionado com o sono ou o acordar. Com uma única excepção (Doente 4), os doentes com uma distribuição não uniforme do horário das crises apresentaram uma frequência máxima de descargas no mesmo

período do dia que a habitual incidência das crises. O doente 4 também mostra a mesma tendência dado que, não tendo crises durante a noite, também apresenta uma diminuição do número de descargas durante o sono.

Quadro 6.4.

Relação entre o momento do máximo AEI/30' e o momento habitual de crises*

Doente	Momento máximo AEI/30'	Momento habitual de crises
1	Despertar-Manhã	Despertar
2	Noite-Início sono	Início sono
3	Início sono	Difusa
4	Vigília	Vigília
5	Início e fim sono	Fim sono-despertar
6	Despertar-Manhã	Despertar
7	Fim sono-despertar	Fim sono-despertar
8	Noite-início sono	Início Sono
9	Fim sono-despertar	Início sono-despertar
10	Fim sono	Difusa
11	Fim sono	Despertar-Manhã
12	Início sono	Difusa
13	Início sono	Difusa
14	Início e fim sono	Difusa
15	Meio dia e fim sono	Meio dia
16	Fim sono	Noite
17	Início e fim sono	Noite

*Quadro adaptado do trabalho de Martins da Silva et al., 1984.

6.2. **Factores influenciadores da distribuição da AEI**

Os dois factores exógenos que consideramos da maior importância, tendo em vista uma possível influência sobre a actividade paroxística, foram a actividade diária durante a vigília e os níveis séricos da medicação antiepiléptica.

6.2.1 **Influência da actividade diária na distribuição da AEI durante a vigília e o sono**

Para analisar se existe uma correlação significativa entre a ocorrência da AEI e a actividade dos doentes quantificámos a actividade de acordo com a escala

apresentada no Quadro 6.5. A cada tipo de actividade, incluindo o sono, adjudicámos uma pontuação arbitrária para podermos obter um índice que pudesse ser usado quantitativamente. Em geral os doentes estavam acordados entre as 7 e as 23 horas e a dormir no resto do tempo.

Quadro 6.5

Escala de actividade diária*

Actividade	Pontos
Testes psicológicos e/ou stress emocional	8
Actividade física (refeição, exercícios, toilete)	6
Actividades ligeiras (beber, jogos, telefonar)	4
Repouso, sem sonolência	2
Sonolência	1
Sono	0

* Adaptado do trabalho de Martins da Silva et al., 1984

Determinámos os valores da actividade por cada doente de acordo com esta escala por intervalos de 30 min. Seguidamente correlacionámos os índices obtidos em intervalos semelhantes nos dois dias de registo. Verificámos que (Quadro 6.6) o padrão da actividade é estável nos dias I e II, tendo encontrado uma correlação positiva para todos os doentes analisados. Por dificuldades técnicas não foi possível corelacionar a actividade diária do doente 2. Para comparação inscrevemos também, neste quadro, os resultados da análise da correlação entre a actividade durante os períodos de vigília e noite (sono). Nota-se assim que as correlações práticamente só são significativas no período nocturno (quando os doentes dormem). Esta análise é retomada mais adiante (em 6.3.2). Da análise deste quadro

6.6 evidencia-se a alternância do ciclo vigília-sono como o grande modulador da correlação entre a actividade diária de ambos os dias.

Quadro 6.6

Correlação da actividade diária entre os dias I e II, usando o teste de Spearman

Doente	Dia I-II (24h)	Vigília I-II	Noite I-II
1	+	NS	+
2	a	a	a
3	+	NS	NS
3a	+	NS	+
4	+	NS	+
5	+	NS	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	NS	+
9	+	NS	+
10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	NS	NS
13	+	NS	+
14	+	NS	+
15	+	+	+
16	+	NS	+
17	+	NS	+

+ = Correlação positiva a $p<0.05$; NS = não significativa;
a - correlação impossível de se estabelecer neste doente.

Quantificada desta forma a actividade diária para os dois dias, definimos, em seguida, que correlações existiam entre a AEI e a actividade diária que ocorreram nos mesmos intervalos de 30 minutos. Efectuamos esta análise para as 24 horas, para a vigília e para o período da noite, para ambos os dias. Os valores encontrados estão no Quadro 6.7 que resume o índice de correlação (método de Spearman) entre AEI e o índice da actividade para os dois períodos de 24h.

Quadro 6.7

Correlações entre o índice de actividade diária e o número de AEI/30', usando o teste de Spearman

Doente	Dia I			Dia 2		
	24h	vigília	noite	24h	vigília	noite
1	+	NS	NS	+	NS	NS
2	a	a	a	a	a	a
3	-	NS	-	-	+	-
3a	-	NS	-	-	NS	-
4	+	+	+	+	NS	NS
5	-	-	-	-	-	-
6	NS	NS	NS	NS	NS	NS
7	-	-	NS	+	+	NS
8	-	-	+	-	NS	NS
9	-	-	NS	-	NS	-
10	-	-	NS	-	NS	NS
11	-	NS	+*	-	NS	-
12	-	-	-	NS	-	NS
13	NS	NS	+	NS	-	NS
14	-	NS	NS	-	-	NS
15	+	NS	NS	NS	NS	NS
16	-	NS	-	-	NS	-
17	-	NS	-	-	-	-

+ = correlação positiva e significativa a $p<0.01$. +* = correlação positiva e significativa a $p<0.1$. - = correlação negativa e significativa a $p<0.01$. NS = não significativo. a = correlação não estabelecida.

A comparação entre o dia 1 e 2 mostra que existe uma certa estabilidade das correlações encontradas entre AEI e actividade diária. Assim em 10 casos as correlações são negativas tanto no dia 1 como no dia 2, em 2 são positivas em ambos os dias e em outros dois não são significativas em qualquer deles. Só em 3 casos se obtiveram correlações de natureza diferente nos dois dias. O facto de termos encontrado na maioria dos doentes correlações negativas entre AEI e actividade diária indica que a AEI diminui durante os períodos de maior actividade e aumenta durante os períodos de menor actividade nomeadamente durante o sono. O quadro 6.7 possibilita a análise da correlação entre AEI e a actividade diária separadamente para o período de vigília e de sono.

Como se pode ver no Quadro 6.6 e apesar das condições de registo serem semelhantes em ambos os dias e

de serem efectuados sempre na mesma unidade de monitorização, apenas em 5 estudos a actividade diária foi positivamente correlacionada nos dois dias.

A análise da influência da actividade diária na AEI está descrita no Quadro 6.7. Como aí se pode observar, em 6 estudos existe uma correlação negativa entre a AEI e a actividade diária no primeiro dia e em 5 estudos no segundo dia, durante o período de vigília. Porém em apenas dois estudos o mesmo tipo de correlação foi encontrada nos dois dias.

Em relação ao período de sono efectuamos análises mais pormenorizadas que estão descritas na secção 6.3.1.

6.2.2 Influência da medicação

O nível sérico dos medicamentos foi determinado de hora a hora. Por razões técnicas, dos 18 estudos efectuados durante os dois dias consecutivos, só em 12 foram estudados os níveis séricos. Destes 12 estudos (11 doentes), 7 (6 doentes) foram feitos sob um regime de monoterapia: Carbamazepina (CBZ) foi utilizada em 2 doentes; Ácido Valpróico (VPA) em 3 doentes (4 estudos) e Fenobarbital (PHB) em 1 doente. Cinco doentes receberam politerapia em vários tipos de combinações: CBZ, VPA, PHB, Difenilhidantoína (DPH) ou Etosuccimida (ESM).

Usando o teste de Spearman determinámos a estabilidade dos perfis séricos da medicação antiepiléptica . Os resultados obtidos estão indicados no Quadro 6.8. Repare-se na instabilidade dos perfis de distribuição da medicação antiepiléptica quando comparados entre os dois dias. Isto ocorre independentemente do regime ser em mono ou em politerapia. Para eliminar pequenas diferenças nas horas de colheita de sangue e variações individuais do metabolismo dos medicamentos de que podem resultar

variações da concentração plasmática dos medicamentos antiepilépticos, estudamos, nestes doentes, não só as correlações directas, dos níveis plasmáticos dos antiepilépticos, mas, também, as correlações obtidas com intervalos de 60 minutos, em ambas as direcções, que, tal como se pode observar na parte direita do Quadro 6.8, foram muito mais positivas.

Quadro 6.8

Estabilidade dos perfis dos medicamentos antiepilépticos*

Droga	Terapia		Correlação sem intervalo			Correlação com intervalo 60'		
		p<0.05	24h	Vigil.	Sono	24h	vigil.	sono
CBZ	Mono	S	2	1	2	2	2	2
		NS	-	1	-	-	-	-
	Poli	S	4	2	4	5	4	4
		NS	1	3	1	-	1	1
VPA	Mono	S	2	1	1	3	2	1
		NS	1	2	2	-	1	2
	Poli	S	5	2	3	5	5	5
		NS	-	3	2	-	-	-
DPH	Poli	S	3	1	1	3	2	2
		NS	-	2	2	-	1	1
ESM	Poli	S	-	-	-	-	-	-
		NS	1	1	1	1	1	1

* Quadro adaptado de Martins da Silva et al., 1984. S = significativo; NS = Não significativo.

É geralmente considerado que a acção da medicação antiepiléptica sobre a actividade paroxística está mais directamente relacionada com a concentração da droga no compartimento cerebral do que no seu nível sérico. Naturalmente existe um desfasamento entre a concentração do medicamento no soro e no tecido cerebral. Para determinar se este facto tinha influência na correlação entre os níveis de medicamentos determinámos não só as correlações entre a AEI e a concentração sérica num determinado momento mas também a correlação entre a AEI que ocorreu num determinado momento e o nível sérico que esteve presente no sangue até duas horas antes. Dos 12 doentes em que se estudou a estabilidade dos medicamentos

foi possível em 10 (11 estudos) estabelecer correlações entre a AEI e os níveis séricos. No conjunto obtivémos os valores indicados no Quadro 6.9. Neste quadro observa-se que, em geral, as correlações não foram significativas e muito menos constantes. Apenas num doente (Doente 4) as correlações para um dos fármacos (na circunstância a carbamazepina) foi constantemente negativa.

Quadro 6.9

Correlação entre AEI/60' e nível sérico dos antiepilépticos (Teste Spearman)

	AEI/CBZ*				AEI/VPA*				AEI/DPH*				AEI/ESM*			
	Dia I		Dia II		Dia I		DiaII		Dia I		Dia II		Dia I		Dia II	
Doente	D**	A**	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A
1	NS	-	NS	NS												
3					+	NS	+	NS								
3a					NS	NS	NS	NS								
4	-	-	-	-	+	NS	NS	-								
5	NS	NS	NS	NS					NS	NS	NS	NS				
6	-	-	NS	NS	+	+	+	NS	-	-	NS	NS				
7	NS	NS	NS	NS	NS	-	NS	NS								
9	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	-	-	NS	NS				
10					+	NS	NS	NS					NS	NS	NS	NS
11					NS	NS	NS	-								
17	-	-	NS	-												

Número dos doentes de acordo com o quadro 6.1. Nos doentes 2, 12, 13 e 16 a correlação não foi possível por insuficiência do número de amostras nos dois dias. Nos doentes 14 e 15 a correlação não foi possível por insuficiência do número de amostras no segundo dia. * CBZ = Carbamazepina; VPA = ácido valpróico; DPH = difenilhidantoína; ESM = etosuccimida. ** Correlação: directa =D; com atraso de 120 minutos = A; + positiva e significativa a $p<0.05$ e - negativa e significativa a $p<0.05$; NS = não significativa.

6.3. Distribuição da AEI durante os períodos de vigília e de sono

Como já acima observámos a distribuição da AEI durante as 24 horas é, na quasi totalidade dos casos, diferente de uma distribuição uniforme, mas isto pode ser principalmente devido à influência marcada do sono-vigília na ocorrência da AEI. Para se verificar se a distribuição desta actividade era uniforme tanto durante o período de vigília como o de sono estes dois períodos foram analisados separadamente.

6.3.1. Distribuição da AEI durante o período de vigília

Analisámos se a distribuição da AEI agrupada em intervalos de 30 minutos, durante a vigília era uniforme. Utilizamos o teste de Kolmogorov Smirnov: em 15 dos 18 estudos a distribuição uniforme foi rejeitada para o período de vigília tanto para o Dia I como para o Dia II. Os valores encontrados encontram-se no Quadro 6.10. Repare-se que apenas em dois estudos é que a distribuição uniforme não é rejeitada em ambos os dias (Estudos 3 e 16), e destes um estudo (estudo 3, doente 3) tem uma distribuição não uniforme quando é posteriormente reanalisado (estudo 3a, Dia II).

Quadro 6.10

Teste da distribuição da AEI/30' em vigília
(hipótese distribuição uniforme)

	Dia I			Dia II		
Doente	D	p	N	D	p	N
1	0.126	*	239	0.128	*	163
2	0.330	*	2111	0.187	*	1050
3	0.202	NS	21	0.056	NS	22
3a	0.286	NS	14	0.300	***	18
4	0.338	*	322	0.122	*	256
5	0.062	*	1151	0.099	*	493
6	0.142	*	478	0.280	*	296
7	0.064	*	728	0.133	*	433
8	0.416	*	47	0.166	NS	15
9	0.054	*	953	0.059	*	1256
10	0.475	*	31	0.528	*	23
11	0.445	*	36	0.821	*	47
12	0.155	*	484	0.084	*	498
13	0.200	*	360	0.105	*	364
14	0.293	*	456	0.244	*	367
15	0.157	*	118	0.103	NS	55
16	0.265	NS	17	0.197	NS	24
17	0.410	*	39	0.288	*	149

Número dos doentes como no quadro 6.1. D = diferença obtida usando o teste de Kolmogorov Smirnov. * $p<0.01$; ** $p<0.05$; *** $p<0.1$; NS = não significativo. N = total AEI/vigília.

Geralmente, um electroencefalograma de 30 minutos de duração é considerado como uma forma adequada de representar a actividade cerebral do doente (Bergmann e Wasser, 1979). No entanto aquele período de duração foi estabelecido de uma forma empírica. O facto que a distribuição da AEI durante a vigília difere de uma

distribuição uniforme levou-nos a investigar se o período de 30 minutos é de facto adequado para a avaliação da AEI. Por isso investigámos o índice desta actividade em intervalos de 30 minutos durante o período de vigília. Como todos os doentes se encontravam em vigília entre as 9 e as 23 horas, em ambos os dias, investigámos 36 períodos de 14 horas cada um correspondendo a 28 intervalos de 30 minutos. Os resultados estão apresentados no Quadro 6.11, e ordenados em relação ao número, crescente, de descargas por 30 minutos.

Quadro 6.11

Número de AEI/30' em vigília*

Doente e Dia	Ponta-onda generaliz.	AEI/30' Min	Máx	Média	Mediana	% intervalos contendo 0 AEI	<Méd/2	>Méd x2
3a I	+	0	3	0.5	0	61	61	39
8 II	–	0	2	0.54	0	64	64	18
3a II	+	0	2	0.65	0	57	57	18
16 I	–	0	6	0.61	0	71	71	18
3 I	+	0	3	0.75	0	54	54	18
10 II	+	0	11	0.82	0	82	82	7
16 II	–	0	4	0.86	0	57	57	29
3 II	+	0	3	0.89	1	43	43	18
10 I	+	0	10	1.2	0	75	75	21
11 I	+	0	28	1.3	0	43	43	7
17 I	+	0	27	1.4	0	79	79	14
8 I	–	0	7	1.7	1	43	43	21
11 II	+	0	29	1.7	0	82	82	11
15 II	–	0	6	2.0	1.5	14	50	11
15 I	–	0	14	4.2	5	11	18	4
17 II	+	0	66	5.3	1	39	68	7
1 I	–	1	15	6.0	5	0	32	7
1 I	–	1	22	8.5	8	0	25	11
4 II	–	0	21	9.1	9	4	21	11
6 II	–	0	38	10.3	7	4	39	11
13 I	+	1	28	12.9	13.5	0	32	11
13 II	+	4	26	13.0	12	0	21	4
14 II	–	2	39	13.1	12	0	29	7
12 I	–	1	32	13.4	13	0	21	14
4 I	–	0	42	15.0	12	11	46	4
14 I	–	1	58	16.3	12	0	57	14
6 I	–	5	44	17.1	13	0	11	7
7 II	–	3	80	17.2	14	0	21	7
5 II	–	0	74	17.6	14.5	7	32	11
12 II	–	3	50	17.7	13.5	0	32	4
7 I	–	0	47	26.0	26	4	25	0
9 I	–	11	62	34.0	29.5	0	7	0
2 II	–	7	76	36.7	31	0	21	4
5 I	–	7	70	41.1	38.5	0	11	0
9 II	–	21	63	44.8	47.5	0	4	0
2 I	–	0	253	71.7	21.5	4	61	25

Os valores extremos, isto é os valores mínimo e máximo do número de descargas (ou AEI) são muito variáveis. Estes resultados são importantes para avaliar a possibilidade de detectar actividade paroxística (ou AEI) num registo electroencefalográfico de 30 minutos em doentes epilépticos. O número de intervalos de 30 minutos que não contém descargas (ou AEI), em percentagem do número total de períodos examinados, é dado na terceira coluna, a contar da direita, deste quadro.

Em quatro casos a frequência de períodos de 30 minutos sem actividade paroxística no intervalo de 30 minutos é superior a 75%. Em 10 casos é superior a 50%. A informação indicada nas duas colunas da direita do quadro 6.11 pode servir para se ter uma ideia da variabilidade do número de descargas por 30 minutos. Se a variabilidade fosse pequena as percentagens de períodos com um número de descargas inferiores a metade do valor médio ou superiores a duas vezes a média seriam fracos. Isto não é, no entanto, o caso, o que significa que existe uma grande variabilidade na ocorrência de descargas paroxísticas (ou AEI) durante os vários períodos de 30 minutos. Estes resultados têm, por isso, importância prática na electroencefalografia clínica.

Já atrás nos referimos (6.2.1) a que durante o período de vigília apenas em 8 doentes encontrámos uma correlação significativa entre a actividade diária e a AEI; em 9 a correlação não era significativa.

O carácter individual da ocorrência de máximos da AEI pode por-se em evidência se examinármos a distribuição dos máximos do número de descargas por 30 minutos, para todos os doentes, durante a vigília. Verificamos que essa distribuição não se afasta estatísticamente de uma distribuição uniforme, conforme mostramos na figura 6.3.

Para investigar a possibilidade da AEI durante a vigília apresentar variações rítmicas efectuámos uma análise estatística mais detalhada de acordo com os métodos descritos em 5.2.2, fig. 5.3 página 78. Dos 14 estudos efectuados encontramos periodicidades significativas em metade dos casos no dia I e em 6 no dia II. Apenas em 3 casos detectámos periodicidades em ambos os dias.

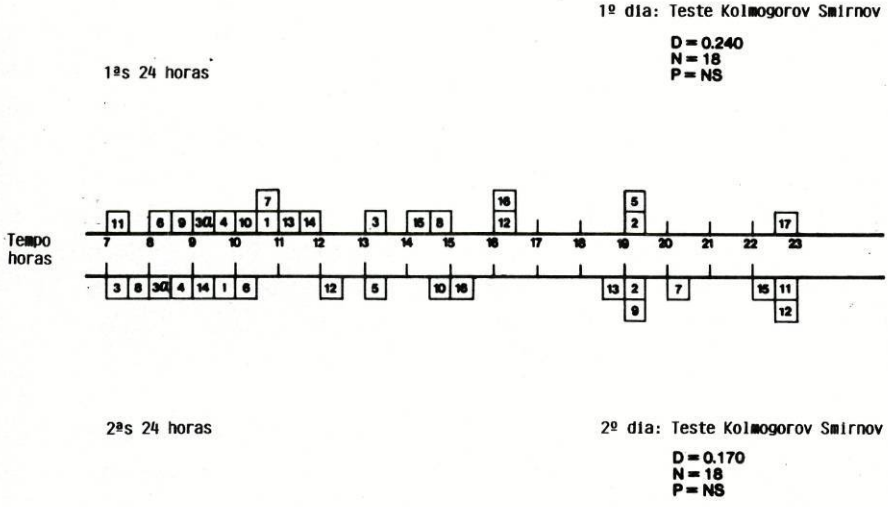


Fig. 6.3. Distribuição dos máximos de AEI durante a vigília. Teste da hipótese de distribuição uniforme. Número de doentes de acordo com o Quadro 6.1. Figura adaptada do trabalho de Martins da Silva et al., 1984.

Os valores encontrados, que estão inscritos no Quadro 6.12, são variáveis.

Quadro 6.12

Análise estatística dos intervalos entre acontecimentos durante os períodos de vigília (Dia I e Dia II)*

Doente	Dia I			Dia II		
	T	P	Período (min)	T	P	Período (min)
3	-	+		+	+	
4	-	--	16; 70	+	+	30; 55
5	+	--		+	--	24;47;100
6	+	+	39	+	--	
7	+	-		----	----	
8	+	-		-	+	
10	+	--	44	-	--	
13	+	+	208	+	--	9
14	+	e	15	+	e	
15	+	--	36; 76	-	+	
16	-	+		+	+	
17	+	--		+	--	

* Quadro adaptado de Binnie, Aarts, Houtkooper, Martins da Silva et al., 1984. T = Tendência; -: ausente; +: presente a $p<0.05$. P = Poisson; +: não rejeitado; -: rejeitado a $p<0.05$; e: exponencial. ---- análise impossível por razões técnicas.

A distribuição destes valores é assimétrica, conforme se observa na Fig. 6.4. O valor modal respectivo encontra-se entre os 30 e os 45 minutos, o valor médio é de 55 minutos e o desvio padrão de 51 minutos.

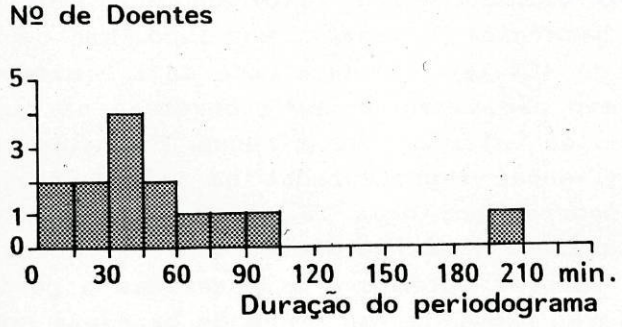


Fig. 6.4. Distribuição dos valores dos periodogramas encontrados por análise espectral.

Para determinármos o grau de significância dos valores de periodograma, analisámos, para os casos indicados no Quadro 6.12, a distribuição do número de AEI por cada período de 15 minutos comparando-os, para cada doente, com os valores obtidos por análise espectral. Isto foi efectuado para o período de vigília e de sono. Exemplificámos, na figura 6.5 o periodograma do doente 3 obtido por análise espectral, como representámos na Fig. 6.5-A, e por histogramas, como está representado na Fig. 6.5-B. Escolhemos este exemplo porque, embora só tivesse periodicidades durante a noite (como se pode observar nos valores apresentados no Quadro 6.16 - Noite II), é um dos doentes cuja análise estatística é descrita no Apêndice 2, onde, também, é dada uma explicação mais detalhada do modo como se determina o periodograma por análise espectral. Como se pode observar nesta figura em A estão inscritos os resultados do periodograma obtido por análise espectral do processo de contagem, de acordo com o enunciado na figura 5.3 (página 78). Os níveis de significância para $p<0.05$ e $p<0.01$ são representados pelas linhas horizontais paralelas ao eixo das abcissas. A posição da harmónica no espectro e o correspondente valor da periodicidade são dadas no eixo das ordenadas. O valor da harmónica é dado no eixo das ordenadas. Por este método determinou-se o valor de 112 minutos para a terceira harmónica. Dissemos, por isso, que o processo de contagem da AEI tem periodicidade de 112 min. Os valores 56 e 28 min são, como se pode observar na figura, sub-harmónicos do valor de 112 minutos. Em B (parte inferior da figura) estão representados os valores do número de AEI que ocorreu por cada 15 minutos. Os histogramas em que a frequência é máxima distam entre si entre 105 e 120 minutos, valores estes que caracterizam a periodicidade. Estes valores são da mesma ordem de grandeza que o obtido pela análise espectral do processo de contagem de AEI.

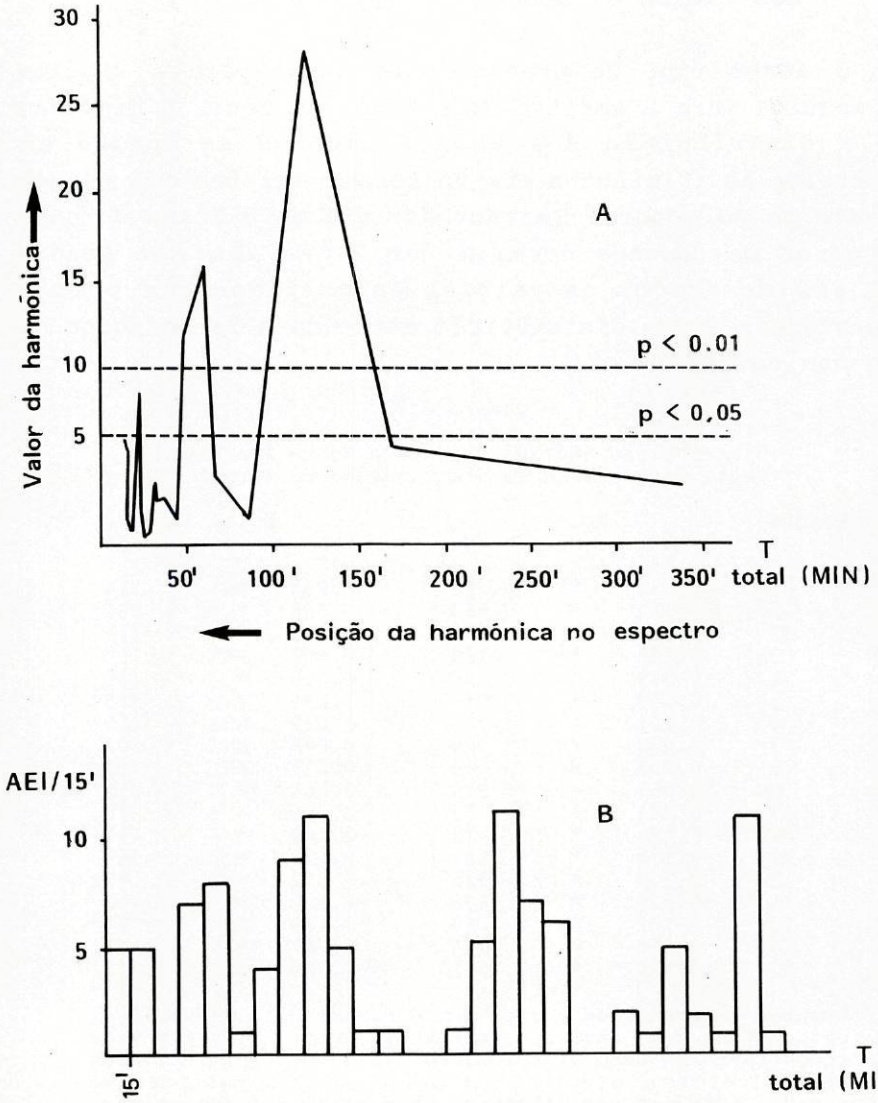


Fig. 6.5 - Periodograma. Doente 3 (Noite 2). Em A resultados obtidos por análise espectral. A amplitude máxima é obtida com o valor de 112 min. Os valores obtidos aos 56 e 28 minutos são subharmónicos. Em B o número de AEI por intervalo de 15 minutos é representado em histogramas. O valor encontrado por este método varia entre 105 e 115 minutos, e é da mesma ordem de grandeza do valor encontrado em A.

6.3.2. Distribuição da AEI durante o sono e influência dos ciclos de sono.

O mesmo tipo de procedimento usado para a vigília foi seguido para a análise do período de sono. A hipótese que a distribuição dos acontecimentos agrupados em intervalos de 30 minutos era uniforme foi testada usando o teste de Kolmogorov Smirnov durante as 8 horas de sono (em geral os doentes dormiam das 23 às 7H). No Quadro 6.13 são mostrados os valores encontrados bem como a consistência dessa distribuição entre os dois períodos de sono nas noites I e II.

Quadro 6.13

Distribuição AEI/30' durante a Noite I e II
(teste da hipótese de distribuição uniforme)

Doente	Noite I			Noite II		
	D	p	N	D	p	N
1	0.256	***	22	0.233	NS	14
2	0.164	*	683	0.326	*	630
3	0.233	*	151	0.234	*	115
3a	0.124	**	139	0.107	***	130
4	0.329	*	36	0.520	*	39
5	0.158	*	990	0.136	*	853
6	0.141	*	267	0.029	NS	155
7	0.083	**	509	0.043	NS	202
8	0.103	NS	69	0.111	NS	52
9	0.067	*	974	0.064	*	852
10	0.385	*	95	0.486	*	70
11	0.126	*	473	0.109	*	445
12	0.135	*	657	0.172	*	363
13	0.248	*	326	0.242	*	163
14	0.129	*	478	0.062	***	446
15	0.167	NS	15	0.170	NS	27
16	0.160	*	275	0.207	*	401
17	0.120	*	651	0.049	NS	413

Doentes numerados de acordo com o quadro 6.1. D= variável estocástica que indica a distância entre a distribuição encontrada e uma distribuição uniforme. p: * valor significativo a $p<0.01$; ** a $p<0.05$; *** significativo a $p<0.1$. NS= não significativo. N = total AEI por noite.

Verificou-se, na grande maioria dos casos (em 28 das 36 noites analisadas), que a hipótese da distribuição da AEI durante a noite ser uniforme foi rejeitada.

Analisámos mais pormenorizadamente a distribuição da

AEI em relação aos estádios de sono em 16 dos 18 estudos em que foi possível definir esses estádios de acordo com os critérios de Reschtschaffen e Kales (1968). Nos outros dois isto não foi possível por razões técnicas.

Comparámos o número médio de AEI ocorrida durante os períodos de sono Não-REM e REM, como está indicado no Quadro 6.14. Em 13 dos 16 doentes, durante ambas as noites, aquele número foi superior no período Não REM; esta diferença é significativa (Teste do Sinal $p<0.05$). Em 3 doentes a diferença foi também significativa ($p<0.05$) mas em sentido contrário: o número de AEI foi superior no período de REM que no de Não-REM.

Quadro 6.14

Sentido da variação da ocorrência de AEI nos ciclos REM - Não REM usando o teste de sinal ($p<0.05$)

Doente**	Noite I (sentido da variação)*	Noite II (sentido da variação)*
1	-	-
3	+	+
3a	+	+
4	+	+
5	+	+
6	-	-
8	+	+
9	-	-
10	+	+
11	+	+
12	+	+
13	+	+
14	+	+
15	+	+
16	+	+
17	+	+

*Sentido da variação: + = maior índice AEI em Não REM; - = maior índice de AEI em REM. ** Números de acordo com o Quadro 6.1.

Levámos a análise mais adiante ao estudar a influência dos diferentes estádios de sono Não-REM na frequência das descargas. Para isso determinámos o valor total da actividade paroxística para cada doente durante a noite. Calculámos depois a percentagem dessa actividade que ocorreu durante cada estádio do ciclo Não REM.

Verificamos (Quadro 6.15) que o estádio de sono em que se registou o máximo da actividade paroxística foi o estádio 2 em 16 de 32 registos e o estádio 1 em 11 registos. Isto significa que as máximas percentagens ocorrem ou no estádio 2 ou 1 em 27 de 32 registos. É interessante determinar se esta diferença está relacionada com uma maior probabilidade da AEI ocorrer mais frequentemente, como foi de facto o caso, nestes estádios de sono ou simplesmente com o facto destes estádios ocuparem a maior parte do período de sono. Deste modo testámos se a distribuição das AEIs nos diferentes estádios de sono diferia de uma distribuição teórica determinada exclusivamente pela duração dos estádios. Para isso usámos o teste do Qui-Quadrado ($p<0.01$). A análise foi efectuada em relação ao total de sono de cada noite.

Quadro 6.15

Frequência da AEI por estádios de sono

	Noite I			Noite II		
Doente	Estádio máx %AEI	%Estádio total sono	%AEI/ noite	Estádio máx %AEI	%Estádio total sono	%AEI/ noite
2	SI	21.4	44.6	SI	25.	55.
3	SII	20.	49.7	SI	50.	50.4
3a	SII	25.	38.3	SIII	20.	39.1
4	SII	36.	45.	SI	26.7	55.2
5	SII	38.4	45.4	SII	35.7	48.4
6	SIII	50.	62.1	SIII	40.	38.6
8	SI	21.4	37.8	SII	30.7	44.
9	SII	28.6	33.3	SI	42.8	40.2
10*	SI	58.	30.	SI	58.3	63.8
11	SI	50.	50.4	SI	50.	54.9
12	SIII	16.7	34.	SIV	22.2	45.9
13	SII	25.	33.1	SII	43.8	49.1
14	SII	35.7	52.1	SI	46.7	50.
15	SII	56.3	44.4	SII	41.7	50.
16	SII	42.9	62.2	SII	38.5	72.3
17	SII	23.5	44.2	SII	35.3	38.9

* Este doente esteve frequentemente acordado durante a noite I, apenas atingindo SI e SII.

Alguns autores, nomeadamente Stevens et al., 1971; Sato et al., 1973 e Príncipe e Smith, 1982, estudaram a influência dos ciclos de sono na duração das descargas de ponta onda, isto é determinaram se a duração dessas descargas era diferente nos períodos REM e Não-REM.

Atendendo a essas descrições estudámos também essas possíveis influências nos nossos doentes. Nos 5 doentes com ponta-onda generalizada no período REM a duração média das descargas aumentou em 7, 8, 40 e 55%. Num doente a duração média foi igual. Como se pode observar, por estes valores, só em 2 doentes as diferenças foram significativas.

Porém como no total de cada ciclo REM o número médio de descargas de ponta onda foi muito menor em todos estes doentes, a duração total destes surtos de ponta-onda é maior durante os ciclos Não-REM que nos ciclos REM.

Finalmente, tal como fizemos para os períodos de vigília, analisámos a distribuição temporal dos intervalos entre as descargas utilizando o método descrito no capítulo 5.2.2. para se determinar se existiam periodicidades.

Como atrás dissemos a análise apenas foi possível em 21 noites em 9 doentes diferentes. A análise efectuada levou aos resultados descritos no Quadro 6.16.

Quadro 6.16

Análise estatística da distribuição temporal dos intervalos entre acontecimentos durante Noite I e Noite II*

Doente	Noite I			Noite II		
	T	P	Periodo (min)	T	P	Periodo (min)
1	+	--	123	+	--	104
3	-	-	128	-	-	56; 112
4	+	--	25	+	--	23; 107
5	+	--		+	--	60; 120
6	+	--	76	-	+	
8	-	+	41	-	+	76
10	+	--	71; 142	+	--	13
11	-	e	8.8	+	-	98
15	-	+		----------		
16	----------			-	--	83

* Quadro adaptado de Binnie, Aarts, Houtkooper, Martins da Silva et al., 1984. T= tendência; - ausente; + presente a $p<0.05$. P= Poisson; + não rejeitado; - rejeitado a $p<0.05$; -- rejeitado a $p\leq 0.01$; e: exponencial. ------ análise impossível por razões técnicas. Número dos doentes de acordo com o quadro 6.1.

Nas 21 noites estudadas encontramos periodicidades significativas em 18 casos na primeira noite e em 10 na segunda. Os valores dos períodos são variáveis e a sua distribuição não é diferente de uma distribuição uniforme como se pode ver na figura 6.6. O valor da mediana é de 90 minutos.

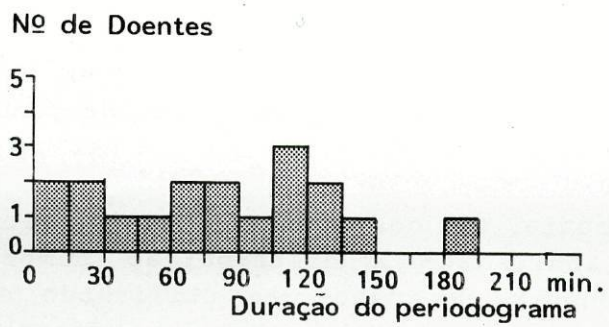


Fig. 6.6 Distribuição da duração dos periodogramas durante a noite.

Se comparar-mos esta distribuição com a correspondente durante a vigília, verificámos que o número de intervalos longos é maior.

Tal como para a vigília, e como anteriormente exemplificámos na figura 6.5 (página 99) também comparámos, durante a noite, os periodogramas obtidos por análise espectral com os encontrados por histogramas de frequência de AEI por intervalos de 15 minutos.

A análise pormenorizada do Quadro 6.16 revela que:

1 - Em quatro casos foram encontradas periodicidades e uma tendência sistemática enquanto que a distribuição de Poisson era rejeitada.

2 - Em três casos verificou-se uma distribuição de Poisson com ou sem periodicidades.

3 - Apenas num caso se encontraram periodicidades enquanto a existência de uma tendência sistemática ou de uma distribuição de Poisson era rejeitada.

4 - Apenas num caso se encontrou uma tendência sistemática sem que a periodicidade ou a distribuição de Poisson fossem constatadas.

Ao contrário do que encontrámos para a vigília a consistência entre a primeira e a segunda noites foi apreciável. Dos 8 casos em que uma comparação dos diversos parametros foi possível 5 apresentaram um padrão constante: em 4 doentes, em ambas as noites foram encontradas periodicidades, tendência sistemática e rejeição de distribuição Poisson; e um doente apresentava periodicidade sem tendência sistemática nem distribuição de Poisson.

A análise comparativa dos Quadros 6.12 e 6.16 permite-nos verificar que os valores das periodicidades são mais semelhantes entre si durante o sono (média dos períodos é de 76.8 min e extremos de 8.8 e 142 min na noite I e de 84.6 min, com extremos de 13 e 176 min na noite II). Dada a dispersão dos valores dos periodogramas, o valor da mediana exprimirá melhor o que dizemos. Estes valores que são de 73.5 min na primeira noite e de 90.5 na segunda são também mais próximos dos valores das periodicidades dos ciclos de sono. Por outro lado verificamos que embora as periodicidades das descargas sejam mais frequentes durante o sono (15 em 18 estudos) que em vigília (9 em 23 estudos) esta diferença não é estatísticamente significativa quando a analisamos pelo teste do Qui- quadrado.

Finalmente testámos ainda em particular a hipótese de Kellaway et al., 1980. Estes autores pretendem que os máximos de descargas (ou AEI) ocorrem na mesma parte da noite, de noite para noite. Tal como se pode observar no

Quadro 6.17 a distribuição dos máximos é consistente para os doentes com ponta onda regular no registo gráfico, se dividirmos a noite em três partes (inicial, média e final), mas não para os outros doentes.

Quadro 6.17

Distribuição dos máximos de AEI/30' durante a noite de acordo com Kellaway et al., 1980 *

Máximo Noite II	Máximo Noite I		
	Início	Meio	Fim Noite
Início	2, 8, 12, 13+, 14, 17+		6, 7, 15, 18
Meio	5	16	
Fim noite	1, 4		3+, 3a+, 9, 10+, 11+

* Quadro adaptado de Martins da Silva et al., 1984.
Número de doentes de acordo com o quadro 6.1.
\+ indica doente com ponta-onda regular e generalizada.

6.4. Influência da privação do sono e de um período de sesta na distribuição e características da AEI

A alteração dos horários do sono e as suas repercussões sobre a distribuição temporal e as características das crises foram estudadas nos doentes dos Grupos II e III. Nos doentes do grupo II estudámos a influência da privação do sono e nos do grupo III a influência da introdução de um fragmento de sono (sesta) durante o habitual período de vigília. Os resultados obtidos e que aqui apresentamos foram recentemente publicados nos trabalhos T3, T4 e T5 inseridos no Apêndice 2.

6.4.1. Influência da privação do sono na distribuição temporal da AEI

Num grupo de 5 doentes estudámos as variações das características da AEI durante a privação do sono nocturno. Para isso utilizámos dois tipos de análise. Gráfico de histogramas indicadores da frequência do número de descargas (ou AEI) que ocorreram em 30 minutos (idêntico ao apresentado na figura 6.7) e análise espectral dos intervalos entre descargas, como foi precedentemente descrito e representado na figura 5.3, página 78.

O primeiro doente, Doente 1 deste grupo, foi estudado, durante quatro dias consecutivos, utilizando EEG por telemetria de cabo. As variações diurnas e nocturnas da ocorrência da actividade paroxística estão expressas na figura 6.7.

Como se pode observar nesta figura, este doente apresentava variações periódicas da actividade paroxística, com flutuações dependentes dos ciclos de sono, existindo, como se observa, uma diminuição da frequência durante a fase REM. Nos dias 1, 2 e 3 nota-se durante a noite um aumento da AEI nas fases de sono Não-REM; a duração dos ciclos, medida entre os máximos de AEI varia entre 1 e 2.5h, com 1.6h (96 min) de média para os dias 1, 2 e 3. No dia 4, de privação do sono, encontram-se também flutuações da AEI durante o período correspondente ao período de sono dos outros dias; neste caso notam-se 5 máximos de AEI entre a 1 e as 7H. A duração média dos ciclos é de 1.4h (84 min).

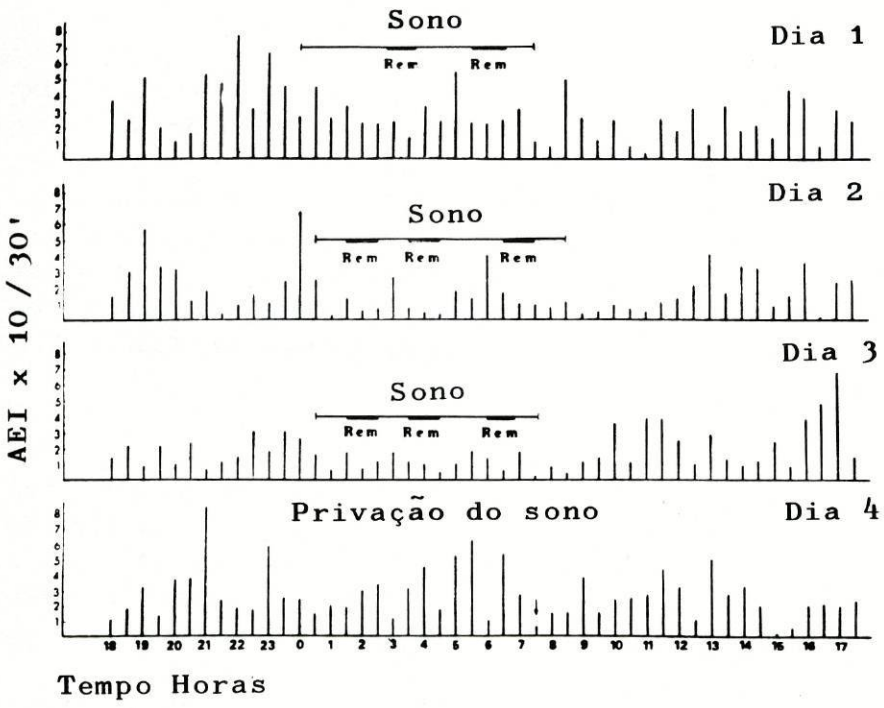


Fig.6.7 Doente 1 (estudos de privação de sono) analisado durante 4 períodos consecutivos de 24h. Durante o último dia (Dia 4) o doente esteve em privação de sono. A hora habitual de acordar é, neste último dia, indicada pela seta vertical. * Figura adaptada de Martins da Silva et al., 1985.

Embora baseado apenas numa noite de privação do sono pode considerar-se que durante esta noite as variações cíclicas da AEI têm um período da mesma ordem de grandeza do período das outras noites. Para além disto, na hora habitual do despertar o doente tem uma diminuição do número da AEI (indicada pela seta vertical, às 7H e 30m do Dia 4), tal como nos dias anteriores.

O segundo doente em que estudámos o efeito da privação do sono (Doente 2) foi o doente 16 do Grupo I. Este doente foi estudado continuamente durante sete períodos de 24h. Como prèviamente referimos no Quadro 6.16, página 103, este doente apresentava periodicidades da ocorrência da AEI durante o sono com duração média de 83 min. O efeito da privação de sono foi estudado durante a terceira e a sexta noites. A análise espectral revelou para a noite 3 uma periodicidade de 50 minutos e para a noite 6 de 80 minutos. Neste doente também se encontrou uma diminuição da actividade paroxística ao acordar nas manhãs que se seguem às noites de privação de sono. Na figura 6.8 podem observar-se as periodicidades detectadas, bem como a diminuição da AEI na hora de despertar (real e teórico).

O terceiro doente deste grupo (Doente 3) também tinha sido investigado no grupo I (Doente 10). Durante os registos de privação do sono utilizamos um sistema portátil (Medilog 9000, de 8 canais, descrito no capítulo 4., figura 4.5, página 66). Este doente foi estudado contínuamente durante três períodos de 24h. Durante este estudo o doente apresentou periodicidades da ocorrência da AEI encontradas por análise espectral, de 20, 33, 107 e 130 minutos durante o dia e de 13, 71 e 142 minutos durante a noite. Na noite de privação do sono as periodicidades foram de 32, 60 e 100 minutos. Além disso a AEI evidenciava um aumento durante a segunda parte da noite, que se manteve durante a noite de privação do sono.

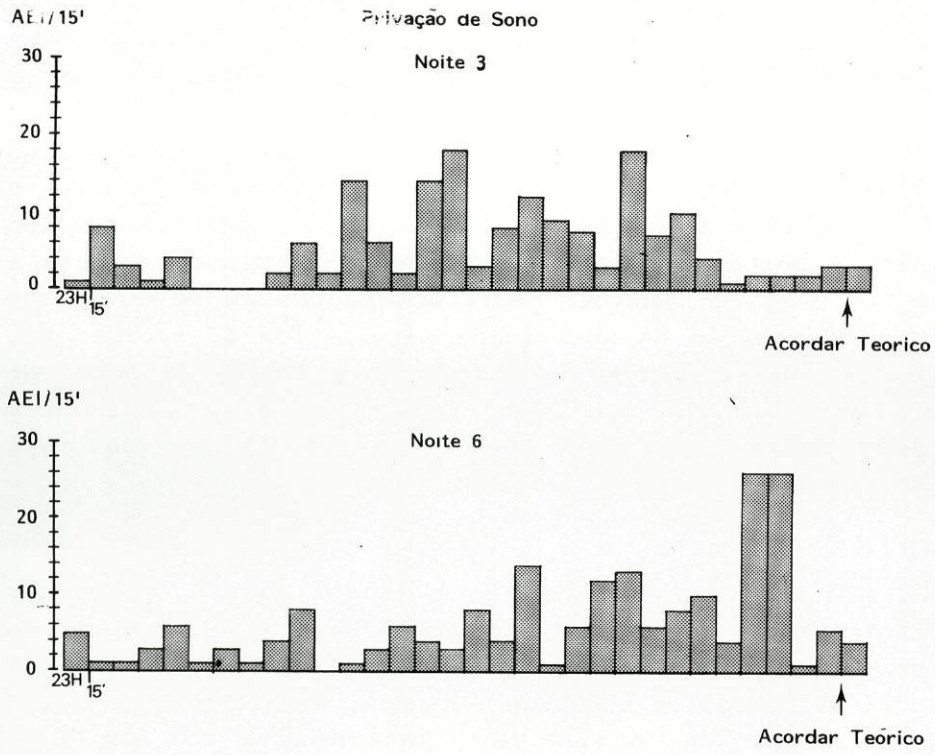


Fig. 6.8 Periodograma do doente 2 (estudos de privação do sono). Histogramas de frequência de AEI/15 min (= 900 seg) nas noites 3 (parte superior da figura) e noite 6 (parte inferior). Os valores obtidos por análise espectral foram, respectivamente, 50 minutos na noite 3 e 80 minutos na noite 6.

O quarto doente deste grupo (Doente 4) foi estudado durante dois períodos de 24 horas. Nas primeiras 24 horas o doente dormiu, durante a noite, cerca de oito horas. A variação da AEI, expressa na forma de histogramas de frequência da AEI por períodos de 30 minutos, ocorreu durante a primeira noite, com um período oscilando de 90 a 150 min (valor médio de 130 minutos) tal como se pode verificar na parte superior da figura 6.9. Durante a noite de privação do sono os períodos de ocorrência dos máximos de AEI tiveram a duração média de 120 min, como se mostra na parte inferior desta figura 6.9. Repare-se

ainda que neste doente, como no doente 1 deste grupo de estudos em privação de sono, existe um aumento global da frequência da AEI na noite de privação do sono.

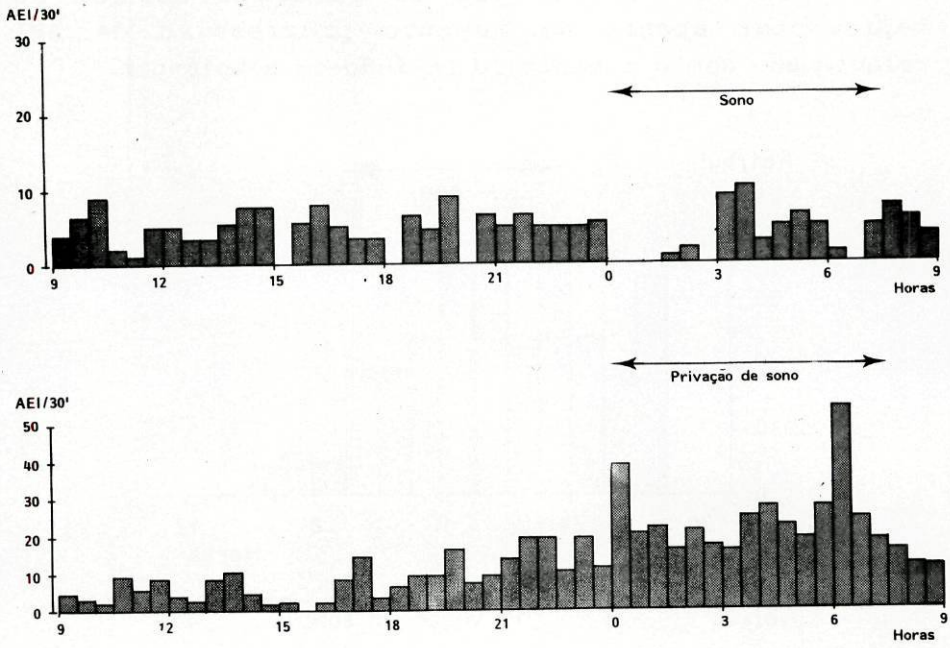


Fig. 6.9 Doente 4 do grupo de estudos em privação do sono. Histogramas de frequência de AEI/30'. Na parte superior da figura está representada a AEI que ocorreu nas primeiras 24h de registo. O período de ocorrência de máximos de AEI na primeira noite varia entre 90 e 150 min (média 130 min). Na parte inferior da figura está representada a ocorrência de AEI no segundo dia, que incluiu a noite de privação de sono, durante a qual o período de ocorrência de máximos foi, em média, de 120 min.

O último doente deste grupo (Doente 5) foi estudado durante um período de 24 horas, iniciado durante a tarde e nele foi incluido a primeira noite de sono de 8 horas,

e prolongado no dia seguinte por mais 12 horas incluindo uma noite de privação de sono. Como se pode observar na parte superior da figura 6.10 este doente tinha o máximo de AEI na primeira parte da noite. Na noite de privação de sono o máximo ocorreu atrasado de 8 horas, tal como é mostrado na parte inferior desta mesma figura. Isto pode reflectir uma deslocação da acrofase da AEI ou representar apenas um aumento progressivo da AEI relacionado com o aumento do período de sonolência.

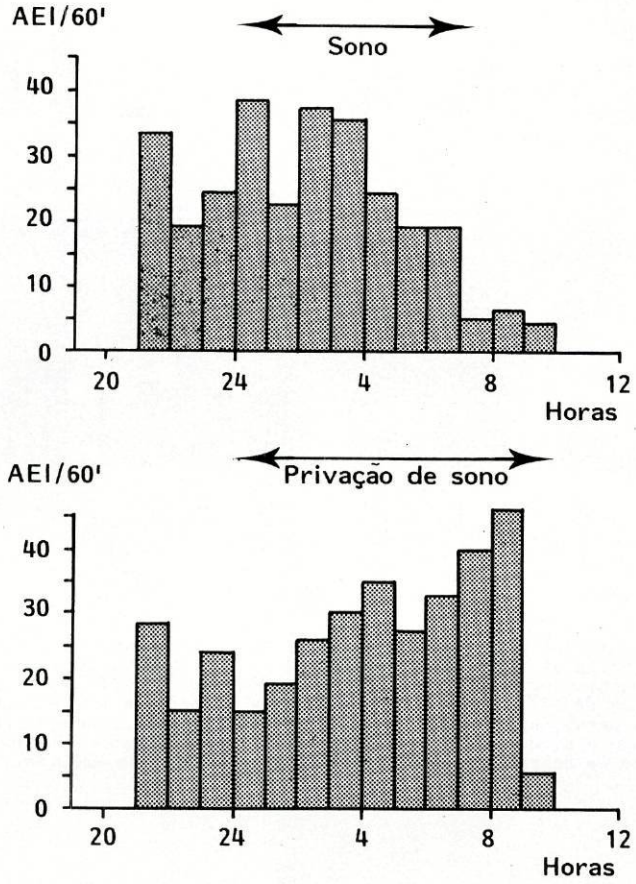


Fig. 6.10. Doente 5 (estudos de privação do sono). Histograma de frequência da AEI/60' na noite 1 - parte superior da figura; e na noite 2 (durante a privação do sono) - parte inferior. Repare-se o deslocamento de cerca de 8h do máximo da AEI na noite 2.

6.4.2. Influência de um período de sesta na AEI

Atendendo ao facto que o sono e os ciclos de sono influenciam as características das AEI estudámos a influência de periodos suplementares de sono nas características das descargas: frequência, duração e distribuição temporal. Os resultados aqui apresentados encontram-se em publicação e são referentes ao trabalho 5 (T5) apresentado no Apêndice 2.

Foram estudados 14 doentes apresentando diferentes tipos de crises epilépticas, e com frequentes descargas de ponta ou poliponta-onda generalizada, utilizando um sistema de registo tradicional ou telemetria por cabo, durante um registo diurno com 6 horas de duração, em que mantinham liberdade de actividade. Os doentes estavam clínicamente controlados com diversos tipos de terapêutica antiepiléptica, com níveis séricos compreendidos dentro dos limites terapêuticos. Pedimos aos doentes que dormissem uma sesta durante cerca de uma hora, iniciando-a aproximadamente 30 minutos depois do almoço. No Quadro 6.18 estão resumidas as características clínicas dos doentes.

Quadro 6.18

Características gerais dos doentes do Grupo III*	
Idade (extremos): 6-32 anos	Sexo (M/F): 8/6 doentes
Tipos de crises**	Número de doentes
Ausência	4
CPC+GTC	2
AA	2
Miocl.+GTC	2
CPC+GTC+Miocl.	1
CPC	1
AA+Atonica+CPC+GTC	2

*De Martins da Silva et al., 1986. **Tipo de crises de acordo com Dreifuss et al., 1981. CPC = Crise Parcial Complexa; AA = Ausência Atípica; Miocl. = Crise Mioclónica; GTC = Crise Tónico-Clónica Generalizada.

A análise dos doentes foi efectuada durante três períodos: Período 1, período de vigília antes da sesta; Período 2, período da sesta e Período 3, período de vigília depois da sesta. Durante o período de sesta as características dos estádios de sono foram definidas segundo as indicações de Reschtschaffen e Kales (1968). Em todos os períodos determinámos o número de descargas, a sua duração, o tempo de ocorrência e a duração dos intervalos entre cada uma. Em 5 destes doentes, dado que tinham mais de 20 descargas por período de análise, determinámos as características da distribuição temporal, aplicando a análise de processos pontuais já descrita (Fig. 5.3, página 78).

A análise global permitiu determinar um aumento da frequência das descargas durante a sesta. No conjunto de 6 doentes que tiveram um total de descargas maior durante os períodos de vigília, 4 tinham crises epilépticas mioclónicas matinais. Os resultados encontrados na análise dos doentes deste grupo estão expressos no Quadro 6.19. Como se pode aí observar, a distribuição da frequência e duração das descargas é francamente assimétrica. Os valores da média ($\bar{x}$) e da mediana são apresentados para comparação. A análise estatística foi efectuada usando testes não paramétricos: o teste de pares de sinais ordenados de Wilcoxon e teste de Sinal (Siegel, 1956). As probabilidades de rejeição estão indicadas no quadro.

Tal como se mostra neste quadro, a análise comparativa dos períodos de vigília e da sesta revela que, embora a duração do registo de vigília ($\bar{x}$=287 min; σ=25.5) seja maior que o da sesta ($\bar{x}$=70 min; σ=19 min), em 7 dos 14 doentes o número total de descargas de ponta ou de poliponta-onda é maior durante a sesta.

A análise dos períodos de sesta permite identificar apenas sono Não-REM. Foi, no entanto, possível

identificar diferentes estádios de sono. Em todos os 14 doentes encontrámos estádio I (SI); em 13 também estádio II (SII) e 7 chegaram a dormir em sono lento - estádios III e IV (SIII/IV). A incidência de descargas foi maior em SII. Não apareceram diferenças significativas no que respeita à duração das descargas.

Quadro 6.19

Resultados da análise dos doentes do Grupo III*

Período análise (N = 14)	Tempo médio registo (min)	Incidência de ponta onda/min				Duração dos surtos ponta onda(seg)			
		Med.	Median.	Extrem.	Teste	Med.	Median.	Extrem.	Teste
Vigília 1	219.	0.2	0.04	0-0.97	**	7.8a	3.4a	0.5-26.6a	NS
Vigília 2	67.	0.2	0.13	0.04-0.57		5.9	3.3	0.6-31.7	
Sono I	35.5	0.3	0.2	0-0.9	***	5.2b	1.5b	0.5-22.8b	NS
Sono II (N=13)	29.9	1.0	0.8	0.1-3.4	***	3.7	2.7	0.5-15.7	NS
Sono III/IV (N=7)	14.3	0.2	0.12	0-0.5		3.6c	2.3c	1.0-17.	
Totais									
Vigília	287.	0.2	0.1	0-0.97	***	7.4	3.4	0.5-31.7	***
Sono	70.	0.6	0.7	0-3.4		4.1	2.9	0.5-22.8	

*Quadro adaptado de Martins da Silva et al., 1986. N= número total de doentes por período de análise. a: N=12 (2 doentes sem ponta onda durante este período). b: N=13 (1 doente sem ponta onda durante este período). c: N=6 (1 doente sem ponta onda durante este período). ** Teste sinal a $p<0.05$. *** Teste Wilcoxon a $p<0.05$.

Da análise dos períodos de vigília verifica-se que o número médio de descargas por minuto é significativamente maior no Período 3, isto é no período de vigília após o período de sesta, enquanto que a duração não é significativamente alterada. Quando se comparam os números de descargas por minuto nos Períodos 1 e 2, encontra-se uma tendência positiva em 14 dos doentes, o que é estatísticamente significativo pelo teste de Wilcoxon a $p< 0.01$. Para todos os doentes foi também encontrada um tendência negativa quando comparámos os números de descargas por minuto entre os períodos 2 e 3, o que também é significativo pelo mesmo teste, e com o

mesmo nível de rejeição (estes valores não estão incluídos no quadro 6.19).

Como atrás dissemos só em 5 doentes foi possível determinar estatísticamente, pela análise espectral dos intervalos entre acontecimentos, a ocorrência de periodicidades. Só no Período 1 é que os resultados foram evidentes. Foram encontradas periodicidades significativas em 3 dos 5 doentes durante este período, com valores de 24, 34, 80 e 120 minutos (o doente 4 apresentou duas periodicidades, de 80 e de 120 minutos). Na figura 6.11 é exemplificado o periodograma do doente 1 deste grupo, com período de cerca de 24 minutos. Nos outros dois, destes 5 doentes analisados, os intervalos entre acontecimentos distribuiram-se de acordo com uma distribuição do tipo Poisson.

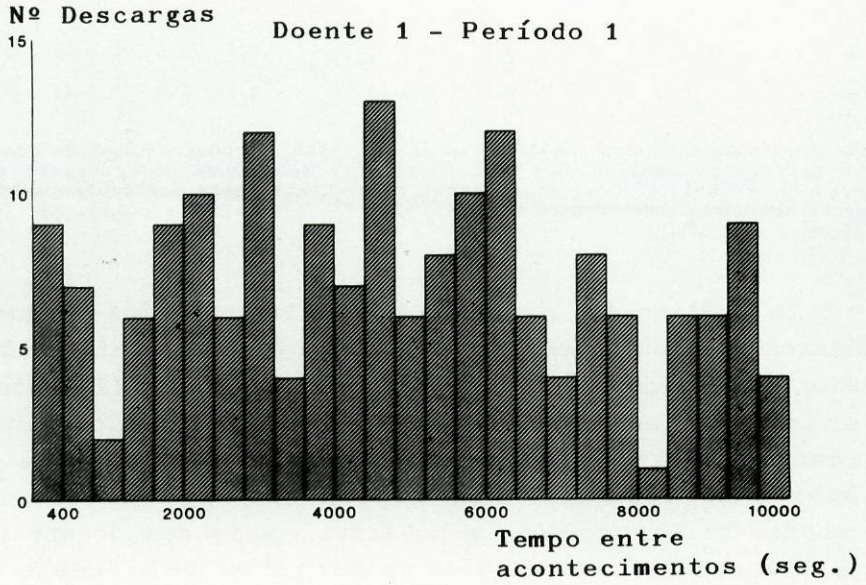


Fig. 6.11 Periodograma do doente 1 do Grupo III. Histogramas de frequência da AEI em intervalos idênticos durante o tempo de observação, que corresponde, neste tipo de análise, ao tempo entre o primeiro e o último acontecimento. Figura adaptada de Martins da Silva et al., 1986, e idêntica à apresentada em 5.2.

7. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES

Os resultados que obtivémos, provêm de séries de doentes diferentes, em que investigámos as características da distribuição temporal da actividade epileptiforme interictal. Determinámos essas características durante 24 horas, e, separadamente, durante o período de vigília e durante o período de sono. Estudámos a frequência de ocorrência da AEI em electroencefalogramas (EEGs) de doentes epilépticos bem caracterizados para determinar a probabilidade de se encontrarem eventos epileptiformes em registos de curta duração como procedimento de rotina. Estudámos em seguida a influência do deslocamento temporal do sono, pelos estudos de privação do sono e pela introdução da sesta, nas características da AEI. Finalmente testámos a existência de periodicidades na ocorrência da AEI. Na primeira parte desta discussão tentaremos responder a algumas perguntas específicas. Na segunda parte discutiremos alguns aspectos gerais.

7.1 É a AEI registada em dois períodos de 24h estável?

Embora investigações anteriores tenham permitido definir variações cíclicas, ultradianas ou circadianas da actividade epileptiforme interictal ou de crises epilépticas, nomeadamente as de Stevens et al.(1971, 1972) e de Lavie et al. (1983) e embora tenham mesmo sido propostos modelos de distribuição temporal (Kellaway et al., 1980, 1983) não foi possível a estes autores definir se os resultados obtidos num período de 24 horas eram reproductíveis. As nossas investigações, em dois ciclos sucessivos de 24 horas, embora limitadas como modelos de estudo de cronobiologia, permitiram-nos determinar a consistência dos resultados.

Neste primeiro grupo que analisámos, verificámos que a consistência da distribuição que ocorreu nos dois dias é fruto da alternância dos ciclos de vigília-sono. Evidenciámos este facto de diversos modos. Investigámos neste grupo de 18 estudos (de 17 doentes) a correlação da AEI entre os dois dias. Ela foi positiva e significativa em 15 dos 18 estudos para o total das 24 horas, mas, quando analisada em separado, em períodos de vigília e de sono, as correlações só foram positivas e significativas em 8 dos estudos em vigília e em 6 durante a noite. A influência do ciclo de vigília-sono foi confirmada pelo estudo da distribuição do máximo de ocorrência da AEI /30', que se revelou não uniforme e com o máximo durante a noite em 14 dos 18 estudos no primeiro dia e em 13 dos 18 no segundo. Esta consistência da distribuição foi também evidenciada pelo facto dos tempos de ocorrência dos máximos de AEI nos dois dias ocorrerem aproximadamente à mesma hora dado que a diferença entre esses tempos ter sido inferior a 120 minutos em 12 dos 18 estudos.

Daqui podemos tirar uma primeira conclusão:

A distribuição da AEI é estável em ciclos de 24 horas, mas marcadamente influenciada pela alternância sono-vigília.

7.2 É a distribuição da AEI influenciada pela actividade diária e pelos níveis séricos dos medicamentos antiepilépticos?

Entre os factores influenciadores desta distribuição estudámos as relações entre a actividade diária e os níveis séricos da medicação por um lado e a ocorrência da AEI por outro.

A actividade diária analisada em dois períodos de 24 horas mostrou-se estável. No entanto não se encontrou uma correlação significativa entre a actividade diária em sucessivos períodos de vigília. Não se encontraram igualmente correlações significativas entre AEI e actividade diária. Daqui concluímos que durante a vigília a influência da actividade diária na AEI não é um factor importante para o seu modo de distribuição.

A análise dos resultados das correlações obtidas entre os níveis séricos dos medicamentos antiepilépticos e a AEI, expressa no quadro 6.9 (pág 92) permitiu-nos afirmar que, no conjunto, os níveis séricos dos antiepilépticos, quando dentro dos valores terapêuticos, não são decisivos para o modo de distribuição da AEI.

Daqui podemos tirar uma segunda conclusão:

A distribuição da AEI não é significativamente influenciada pela actividade diária ou pelos níveis séricos da medicação quando os doentes estão em condições de registo semelhantes de um dia para o outro.

7.3 Existem padrões característicos de distribuição de AEI durante a vigília?

Os resultados obtidos pela análise separada dos períodos da vigília e da noite permitiram-nos caracterizar o tipo de influência que cada um destes períodos tem na distribuição e nas características da AEI. Assim determinámos o carácter da ocorrência dos máximos da AEI em vigília para cada doente que se revelou diferente de um processo uniforme, para ambos os dias. Esta análise permitiu-nos ainda concluir que embora a distribuição da AEI durante a vigília não seja uniforme,

não existe um momento especial neste período em que se agrupem mais frequentemente os máximos da ocorrência da AEI. Daí o interesse dos resultados que obtivémos com a análise estatística da distribuição dos intervalos entre acontecimentos. Esta revelou a existência de tendências sistemáticas da distribuição da AEI em 9 dos 12 estudos no Dia I e em 8 no Dia II. Em 6 dos estudos pudemos evidenciar a existência de periodicidades na ocorrência da distribuição da AEI durante o Dia I e em 3 durante o Dia II. Em geral estas periodicidades tem um valor médio de 55 minutos. Finalmente, 5 estudos no dia I e 6 no dia II apresentavam uma distribuição dos intervalos entre acontecimentos que segue uma distribuição do tipo Poisson, o que significa que os intervalos são independentes e que não existem periodicidades significativas.

Daqui podemos tirar uma terceira conclusão:

Existe uma grande variabilidade individual e interindividual na ocorrência da AEI durante a vigília; nalguns doentes a AEI mostra uma periodicidade de duração à volta de 60 minutos; noutros a distribuição dos intervalos da AEI pode ser do tipo Poisson o que significa que os intervalos entre acontecimentos são independentes entre si.

Estas considerações permitem-nos supor que existam factores que poderão impedir nalguns doentes o aparecimento de flutuações cíclicas durante a vigília. Porém a análise separada ou combinada das diferentes variáveis que habitualmente coexistem no quotidiano do doente epiléptico (actividade diária e medicação antiepiléptica) permite-nos afirmar que estas não parecem ser suficientemente importantes para determinar o desaparecimento dessas periodicidades. Ao contrário, e tal como afirmámos em 6.5 uma das razões será, muito

provavelmente o exagero de intervalos grandes, aqueles que traduzem contagens nulas de AEI/30 minutos, que se traduzem por excesso de zeros de AEI por classe de intervalo que dará o periodograma.

7.4. A análise estatística permite tirar ilacções práticas quanto à probabilidade de detectar AEI num EEG de curta duração em doentes epilépticos?

Os dados estatísticos encontrados neste estudo permitiram fornecer uma base quantitativa para avaliar a importância de um EEG de rotina na detecção de actividade epileptiforme interictal. Um EEG de rotina tem uma duração média de 30 minutos, e tem servido para determinar a função cerebral do epiléptico (Bergman and Wasser, 1979). Porém o interesse do EEG de rotina no estudo da epilepsia é, desde há muito, contestado. Um exemplo da polémica que o interesse do EEG de rotina sempre motivou é explicito nos sucessivos editoriais e correspondência que em 1975, 1977, 1978, 1979, ocuparam o British Medical Journal, o Lancet e o Journal of the Royal Society of Medicine (BMJ Editorial, 1975; Critchley, 1978; Bourdillon, 1979a, 1979b; Critchley, 1979; Binnie, 1979; Driver, 1979; Pampiglione, 1979; Stephenson, 1979; Bayliss, 1979; Joseph, 1979). Nos artigos iniciais, nomeadamente do BM Journal, 1975 e, sobretudo, do Lancet (Hopkins e Scambler, 1977) os autores chegam a considerar que "o EEG é desnecessário" para a análise da epilepsia de doentes adultos (a série estudada incluia 108 doentes com mais de 16 anos). Hopkins e Scambler, 1977 encontram EEGs normais em 53% dos casos estudados e permitem-se concluir do desinteresse deste meio de diagnóstico na epilepsia. A análise efectuada é altamente polémica e foi discutida por diversos autores, atrás referidos, no Journal of the Royal Society of Medicine durante os anos de 1977 e 1978.

A população estudada por Hopkins e Scambler, 1977 é constituída por epilépticos adultos que foram estudados com EEGs de muito curta duração (em média cerca de 15 ou 20 minutos, e não incluiram provas de estimulação de rotina - hiperpneia ou estimulação luminosa intermitente). Ora como esta polémica se mantém (Krishnan e Pelton, 1984) a determinação da probabilidade de ocorrência da AEI num registo de EEG de 30 minutos é um factor importante. Nós próprios, noutros estudos, e em epilépticos adultos, já definimos o interesse do EEG de rotina, aos quais se associam a hiperventilação e a fotoestimulação como provas de estimulação, e os valores encontrados (Macedo e Martins da Silva, 1986) são semelhantes aos descritos por Goodin e Aminoff, 1984, comprovando o interesse destes registos. Para determinar a probabilidade de ocorrência de AEI em intervalos de 30 minutos, estudámos todos os doentes durante os períodos de vigília e testemunhámos uma grande variabilidade na probabilidade de ocorrência da AEI.

Daqui podemos tirar uma quarta conclusão:

Os resultados obtidos permitiram determinar que um EEG de rotina de 30 minutos num doente epiléptico só revela em 70% dos registos a existência de AEI.

Portanto, a ausência de AEI num EEG de 30 minutos não tem significado quanto ao diagnóstico negativo da epilepsia. Isto aliás vem reforçar a importância dos registos de EEG de longa duração no diagnóstico da epilepsia e da noção de existência de crises epilépticas que podem não ser acompanhadas de alterações gráficas nas fases intercríticas sendo o diagnóstico, por isso, clínico.

7.5 Existe um padrão característico da distribuição da AEI durante o sono?

Os resultados encontrados na distribuição da AEI permitiram definir como sendo a noite, e nesta o período de sono, como o momento habitual de ocorrência da AEI. Os máximos dessa ocorrência distribuiram-se não uniformemente em ambas as noites e o intervalo entre o tempo da ocorrência desses máximos na comparação das duas noites foi na grande maioria dos casos inferior a 120 minutos. Além disto a distribuição dos máximos da AEI do tipo de ponta-onda generalizada seguiu uma distribuição semelhante à encontrada por Kellaway et al., 1980.

Durante o sono a correlação estabelecida entre AEI e nível sérico da medicação antiepiléptica revelou-se estatísticamente não significativa.

Conseguimos determinar que a frequência da AEI foi significativamente maior durante os períodos de sono Não-REM que durante os períodos REM em ambas as noites; no entanto em 2 dos 5 casos com ponta onda regular e generalizada a duração das descargas epilépticas de ponta onda foi superior durante o período REM. Provamos ainda que a ocorrência de AEI é estatísticamente maior durante os estádios de sono SII e SI.

Durante os períodos de sono a distribuição temporal dos intervalos entre acontecimentos revelou uma tendência sistemática em 5 de 9 estudos em ambas as noites, sendo constante em 3 estudos. Em geral, excepto num caso coincidiu esta tendência sistemática com a existência de periodicidades ou com uma distribuição de tipo Poisson, em ambos os dias, o que indica uma certa estabilidade da distribuição da AEI durante os períodos de sono. O valor da mediana da duração das periodicidades é de cerca de 73 e 90 minutos (nas duas noites). Estes valores e o tipo de distribuição permitem supor que a tendência geral da

distribuição é modulada cíclicamente, pela alternância dos ciclos de sono Não REM-REM.

Daqui podemos tirar uma quinta conclusão:

A distribuição da AEI durante o sono é estável, e, na maioria dos doentes, apresenta periodicidades que oscilam a cerca de 70-90 minutos e que, provavelmente resultam da influência dos ciclos de sono Não REM-REM.

No entanto, existem diferenças entre os períodos de AEI e os de REM- Não REM em alguns doentes. Essas diferenças poderão ser determinadas pelo menos por dois factores: a influência da epilepsia no sono e a influência da medicação antiepiléptica nos ciclos de sono. Estas influências não são desprezíveis e têm vindo à ser investigadas por alguns autores, nomeadamente Declerck, 1983; Wolf et al, 1984, 1985; Roder Wanner et al., 1985; Wauquier et al., 1985.

7.6 Tem a privação do sono influência na distribuição da AEI?

A descoberta de periodicidades de ocorrência da AEI, em vigília, estimulou-nos a determinar se, mesmo de noite, as periodicidades seriam independentes dos ciclos de sono. Para determinarmos essa independência fomos estudar a distribuição da AEI em doentes a quem não foi permitido o sono nocturno. Os cinco doentes estudados apresentaram periodicidades da AEI que, no conjunto, tinham um valor médio de 77 minutos (31 minutos de desvio padrão), e que são semelhantes aos valores encontrados para as periodicidades da ocorrência de AEI em vigília e no sono.

Quando comparamos os valores médios das

periodicidades obtidas durante a privação do sono, nos vários doentes, verificámos que estas são bastante próximas entre si, e a média é semelhante ao valor da periodicidade dos ciclos Não REM-REM, o que testemunha uma grande estabilidade destes valores. Uma possível explicação para este facto é que no período de privação do sono há uma maior incidência de AEI em comparação com a vigília (com consequente menor incidência de longos intervalos) e uma estabilidade ambiencial durante a noite. Esta influência dos factores externos poderá também explicar a diminuição da AEI que ocorre, à habitual hora do despertar, nos doentes 1 e 2 deste grupo, e que, na prática, corresponde ao período de reinício das actividades hospitalares, com consequente aumento do ruído e dispersão da atenção.

Podemos pois extrair uma sexta conclusão:

Existem variações periódicas na ocorrência da AEI que são independentes do sono e dos ciclos de sono e que, no entanto, têm duração aproximada destes.

7.7 É possível determinar o efeito do sono na AEI apenas durante uma sesta de curta duração?

A análise prévia, efectuada durante o sono de noite permitiu-nos identificar os estádios I e II como aqueles que contêm maior percentagem de AEI (ver capítulo 6.3.2, nomeadamente o quadro 6.15, página 102). Estes estados de sono são os mais frequentes durante os períodos de sesta (Broughton, 1984). Por isso o estudo da influência da sesta nas características da AEI permitiu-nos conclusões sobreponíveis às citadas em 6.3.2., nomeadamente no que respeita à frequência e duração da AEI. Neste estudo investigámos as características dos surtos de ponta e poli-ponta onda, e determinámos as modificações da

frequência e da duração destes, durante registos prolongados que incluiram dois períodos de vigília, antes e após o período de sesta. Os resultados encontrados são semelhantes aos encontrados durante as análises efectuadas em períodos de sono Não-REM. Em especial encontrámos um aumento da frequência de surtos de ponta-onda por minuto, e nalguns casos uma diminuição da duração. No conjunto a comparação entre os resultados obtidos em ambos os períodos de vigília e durante a sesta permitem detectar um aumento de frequência da AEI durante a sesta e uma diminuição da duração dos surtos durante este mesmo período, como se provou estatísticamente. As comparações dos resultados obtidos durante o período de vigília pré-sesta com o período de vigília post-sesta permitem encontrar um aumento, significativo, da frequência de AEI por minuto durante o período de vigília post-sesta, o que consideramos como uma extensão para a vigília post-sesta, da influência desta. O mesmo se passa em parte para com a duração dos surtos de AEI que é menor no período de vigília após a sesta quando comparada com o período de antes, embora estatísticamente não seja significativo.

Podemos extrair assim uma sétima conclusão:

Num registo de duração de cerca de 6 horas a introdução de um período de sono de cerca de uma hora (sesta) pode ser útil para se pôr em evidência e caracterizar a influência do sono Não-REM na actividade de ponta e poliponta-onda generalizada.

7.8 Aspectos Gerais

Ao iniciarmos as investigações em ritmos biológicos e epilepsia deparámos, tal como descrevemos na introdução, com conceitos pré-estabelecidos e, frequentemente, contraditórios. Alguns destes conceitos

estão ilustrados nas revisões de Daly, 1973 e na de Webb, 1985a. Nós próprios demos conta da dificuldade de definir e identificar ciclos biológicos em relação com a epilepsia (Martins da Silva et al., 1984; Binnie et al., 1984 e Martins da Silva e Binnie 1985). Escolhemos estudar a actividade epileptiforme interictal (AEI) e investigar em que medida esta actividade é determinada por ritmos biológicos. Podíamos ter escolhido como objecto de investigação a distribuição das crises epilépticas. No entanto o estudo da AEI tem vantagens porque é um modelo mais simples, dado que as crises epilépticas são mais raras e têm por vezes efeitos pronunciados a longo prazo no comportamento do doente. Deste modo, usando meios técnicos que permitem o registo electroencefalográfico durante várias horas ou dias, é possível efectuar este estudo em doentes considerados estáveis, isto é, doentes cujo estado clínico e cujas condições de registo são estáveis. Foi por isso possível repetir as observações em períodos de tempo equivalentes. Foi possível estudar também os mesmos doentes em situações de estabilidade dos factores ambienciais e internos, introduzir modificações em ambos, nomeadamente através da manipulação dos períodos de sono e, finalmente, foi possível testar os resultados usando diferentes métodos.

A análise foi feita usando métodos de abordagem estatísticos com aproximações sucessivas, passo a passo, que permitem ir seleccionando factores que podem ser determinantes da distribuição da AEI.

Os resultados encontrados parecem ter uma explicação e uma ordenação plausíveis. Existe um modo próprio da distribuição da AEI que não é uniforme ou ao acaso nem tão pouco dependente de factores exógenos, nomeadamente da actividade diária e do nível sérico dos medicamentos antiepilépticos quando estes se situam dentro dos valores terapêuticos. A distribuição que encontrámos tem,

frequentemente uma tendência definida que é a tradução da influência do ciclo sono-vigília na distribuição da AEI. Sobre esta tendência inscrevem-se variações periódicas que, no caso da distribuição durante o sono, são relacionadas com os ciclos Não REM-REM. A extensão para o período do dia das periodiocidades de ocorrência da AEI é também clara o que permite identificar os processos cíclicos como resultando de duas componentes periódicas interrelacionadas, uma com duração de 24 horas e outro com duração de 60-120 minutos. Este sistema de duas componentes proposto por Kellaway et al., 1980, Kellaway e Frost, 1983 apenas na base da observação de periodicidades durante uma noite parece ser também válido para o nosso estudo. Aqueles autores afirmam que a relação entre o início do sono e a fase do ritmo circadiano determina o padrão da probabilidade de aparecimento das descargas. A estabilidade do máximo de AEI em cada um dos três períodos nocturnos de observação propostos foi por nós documentada apenas para as descargas de ponta onda generalizada, que foi aliás também o fenómeno investigado por esses mesmos autores. Um sistema de dois osciladores tem, como dissemos no cap. 2 , uma grande probabilidade de existir no homem, para explicar porque existem ritmos com períodos diferentes (por exemplo um oscilador explicaria o ciclo Não REM- REM e outro a alternância vigília-sono) (Rietveld, 1985). Os ciclos de REM- Não REM sucedem-se com uma duração média de 90-100 minutos sendo frequente existirem no mesmo indivíduo e na mesma noite ciclos de sono com 60 e 120 minutos de duração (Webb, 1985b).

A interacção da epilepsia e da medicação nas características temporais do sono dos epilépticos (Roder-Wanner et al., 1985; Wauquier et al., 1985; Wolf et al., 1985) determina provávelmente que essas oscilações sejam fortemente moduladas. Porém durante a vigília e a privação do sono a variabilidade é maior já que a interacção de outras variáveis com o ciclo básico de

sono, faz-se sentir de um modo ainda mais diverso de indivíduo para indivíduo determinando uma grande dispersão dos valores das periodicidades.

Esta mesma interacção de factores explicaria, a nosso ver, as características globais da distribuição da AEI. A distribuição da AEI durante a vigília tem mais frequentemente intervalos não correlacionados (tipo Poisson) de que durante a noite. Durante os ciclos de sono a forte influência destes tende a agrupar o componente ultradiano da AEI e tende a "obrigar" esta a seguir a periodicidade destes ciclos - sincronização (cf. cap. 2, pág. 34). Durante o dia a influência dos factores externos sobre os osciladores biológicos é tão forte que provavelmente leva a mascarar a modulação ultradiana da AEI.

Poderemos também afirmar que a previsão de um acontecimento epiléptiforme, que é o motivo principal dos estudos de cronobiologia e epilepsia, é um objectivo de investigação importante do ponto de vista teórico e prático. Teóricamente porque pode levar a avançar na tentativa da definição dos mecanismos fisiopatológicos da epilepsia. Práticamente porque permite encontrar novos modos de estudo de avaliação da eficácia de medicamentos determinando até que ponto estes são responsáveis por modificação das características temporais dos acontecimentos epileptiformes. No que respeita à interpretação fisiopatológica da epilepsia os estudos experimentais conseguiram já determinar que baixando os níveis de ácido gama aminobutírico (GABA), Norepinefrina (NE) e 5-hidroxitriptamina (Serotonina, 5-HT) o limiar de susceptibilidade dos animais a crises epilépticas induzidas (por exemplo pelos estímulos sonoros ou pelo pentilenotetrazol) baixa; enquanto que o inverso, protecção contra crises, aumenta com a subida dos níveis séricos destas aminas e do GABA (Friedman e Walker, 1968; Scheving et al., 1968; Schreiber e Schlesinger, 1971,

1972). Estes últimos autores encontraram variações circadianas e ultradianas de aminas biogénicas no cérebro do rato. A concentração destas aminas, e a susceptibilidade do animal a crises, variava também com a intensidade da luz. Estes estudos permitem supor que no caso de forte influência do ciclo sono-vigília na distribuição da actividade epileptiforme, a frequência de aparecimento da AEI será provávelmente influenciada pela variação (ultra e circadiana) da concentração de componentes biogéneos (como a NE, 5-HT e GABA). O facto destas variações se estenderem para além do próprio ciclo de sono pode explicar que as variações periódicas da ocorrência da actividade epileptiforme se possam encontrar não só durante o sono mas também fora deste.

Os estudos que encetámos e os resultados que obtivémos integram-se nas propostas e modelos discutidos aquando da grande revisão de ritmos biológicos e epilepsia recentemente publicada (Martins da Silva et al., 1985). De facto, considerando um ritmo biológico como um fenómeno resultante do somatório de um componente periódico com um sinal aleatório (ruído), a evidência da ritmicidade depende da relação de amplitude dos dois componentes (Stampi, 1985). Deste modo se pode explicar a imfluência de alterações de ciclos de sono, de variações de ritmos biológicos em geral, da actividade diária e da medicação no aparecimento dos fenómenos epileptiformes. Se a relação ruído-sinal for muito forte o ritmo atenuar-se-á; pelo contrário se a relação sinal-ruído for forte a periodicidade torna-se evidente.

Neste contexto parece-nos possível concluir, como resultado das nossas investigações, que:

1 - O estudo da distribuição da actividade epileptiforme interictal pode servir de modelo para ser usado na análise da distribuição temporal das próprias crises epilépticas.

2 - A actividade epileptiforme interictal não se distribui uniformemente durante as 24 horas, e, embora essa distribuição seja estável, no índivíduo, é variável de indivíduo para indivíduo, e é fortemente influenciada pelo ciclo de vigília-sono.

3 - Não existem correlações directas entre o tipo de distribuição da actividade epileptiforme e a actividade diária habitual ou os níveis terapêuticos da medicação antiepiléptica.

4 - Existe uma tendência da distribuição da actividade epileptiforme interictal que é fortemente influenciada pelo sono e durante este pelos ciclos de sono. Existem também periodicidades na ocorrência da AEI fora dos ciclos de sono. Isto indica que estas periodicidades não dependem simplesmente dos processos cíclicos do sono.

5 - Existe uma grande variabilidade intra e interindividual da probabilidade de ocorrência da AEI em intervalos de 30 minutos o que é a duração habitual de um electroencefalograma de rotina. Isto implica que para aumentar a probabilidade de encontrarmos AEI num registo de rotina se tenha de o prolongar de modo a incluir um ciclo, isto é um período de cerca de 120 minutos. Registos de duração inferior a este valor terão probabilidades semelhantes às dos registos de rotina, isto é, de apenas em 70% dos casos, comprovados como epilépticos, darem uma resposta significativa.

RESUMO

É geralmente conhecido que a ocorrência da actividade epileptiforme interictal (AEI) é, na maior parte dos doentes epilépticos, nítidamente variável no decorrer do dia e da noite. Tem sido considerado que esta variação pode ser relacionada com os ritmos biológicos. No entanto não é ainda conhecida a forma como a distribuição temporal da AEI se relaciona com essas actividades rítmicas. Os trabalhos apresentados nesta tese foram realizados com o objectivo principal de contribuir para esclarecer esta questão. Os estudos desenvolvidos nesta tese destinam-se, portanto, a analisar os padrões de distribuição temporal da AEI e a sua interacção com ritmos biológicos. Podemos distinguir três motivos principais que justificam este estudo: 1) Definir as características estatísticas da distribuição temporal da AEI para se poder avaliar do interesse de electroencefalogramas (EEG) de longa duração no diagnóstico da epilepsia e na resposta à terapêutica; 2) Definir a estratégia a adoptar na execução de registos EEG de rotina que permitam obter o melhor rendimento deste exame em relação à caracterização da epilepsia; 3) Tentar definir se existe uma relação quantitativa entre a produção da AEI e os ritmos biológicos que possa contribuir para uma interpretação de alguns dos mecanismos fisiopatológicos da epilepsia.

No segundo capítulo da tese revemos as características fundamentais dos ritmos biológicos e alguns dos conceitos explicativos da sua génese. Existem dados neurofisiológicos que permitem identificar o núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo como uma estrutura que actua como "pacemaker" de ritmos circadianos. Porém a existência de ritmos biológicos com durações diferentes, nomeadamente ultradianas, como é o caso dos ciclos de sono, permite supor que existirá mais do que um oscilador

responsável por estas variações rítmicas. Estudos recentes permitem definir um papel de importância do núcleo dorsomedial do hipotálamo (DMH) na génese de alguns ritmos. Porém permanecem sem explicação os mecanismos básicos da geração desses ritmos.

Nas nossas investigações da distribuição temporal da AEI em relação com ritmos biológicos, usámos a seguinte metodologia: a) Inicialmente a AEI foi agrupada em intervalos de tempo de igual duração. A hipótese de distribuição uniforme da AEI foi testada usando o teste de Kolmogorov Smirnov. A correlação com os factores exógenos (actividade diária e nível sérico dos medicamentos antiepilépticos) foi estabelecida usando o teste da correlação ordenada de Spearman; b) A distribuição da AEI foi também determinada aplicando uma modificação da análise de processos pontuais, descrita por Cox e Lewis, 1966 para o estudo de séries temporais de acontecimentos.

Todas as investigações foram efectuadas em doentes não internados. Três grupos de doentes foram investigados: I) Num grupo de 17 doentes apresentando diferentes tipos de epilepsia, fizemos registos de EEG de 48 horas em situações estáveis e estudámos a distribuição da AEI durante dois períodos consecutivos de 24 horas; II) Num grupo de 5 doentes, apresentando também vários tipos de epilepsia, estudámos a influência da privação do sono na distribuição da AEI; III) Finalmente num terceiro grupo, constituído por 14 doentes com diferentes tipos de epilepsia, mas com o mesmo padrão de AEI - pontas e polipontas-onda generalizadas -estudámos a influência de um período de sono suplementar - sesta - nas características da AEI (frequência e duração). Todos os doentes foram estudados com EEG telemétrico, monitorização vídeo e farmacológica (com frequentes determinações dos níveis séricos dos medicamentos antiepilépticos).

A análise dos resultados permitu-nos formular algumas conclusões. Assim, determinámos que a distribuição da AEI é, durante as 24 horas, nítidamente influenciada pelo ciclo de sono-vigília. A análise dos dois períodos permitiu-nos constatar que essa distribuição não é influenciada pela actividade diária, e também não é influenciada pelo nível sérico dos medicamentos antiepilépticos quando dentro dos limites terapêuticos.

A ocorrência da AEI é variável não só de indivíduo para indivíduo mas também dentro do mesmo indivíduo. Nalguns casos a ocorrência da AEI é periódica durante a vigília (com período de cerca de 60 minutos) enquanto noutros os intervalos entre acontecimentos (AEI) são independentes. No sono a distribuição é mais estável, existem mais periodicidades e os períodos duram, aproximadamente, 70-90 minutos, o que, provavelmente, resulta da influência dos ciclos de sono Não REM - REM. Todavia existem variações periódicas na ocorrência da AEI que são independentes do sono e dos ciclos de sono, pois foram determinadas durante privações do sono, e que, no entanto, têm durações aproximadas das desses ciclos. A análise da distribuição da AEI durante a vigília permitiu-nos determinar que um EEG de rotina de um doente epiléptico medicado, com uma duração aproximada de 30 minutos, só em 70% dos casos revela a existência de AEI. Finalmente a introdução de um período de sono, no decorrer da tarde, não farmacológicamente induzido, com duração de cerca de uma hora, é útil para evidenciar e caracterizar a influência do sono Não-REM na AEI tipo pontas e polipontas-onda generalizadas.

Em termos gerais concluímos que a distribuição da AEI resulta da interacção entre duas componentes uma circadiana, com período de cerca de 24 horas, e outra ultradiana com período de cerca de 90 minutos. A interacção das diversas variáveis faz-se sentir de modo

diferente de indivíduo para indivíduo e, sobretudo, durante os períodos de vigília ou de privação do sono. Durante os períodos de sono a forte influência dos ciclos REM- Não REM tende, aparentemente, a sincronizar a ocorrência da AEI com a alternância desses ciclos.

Na discussão geral abordámos o problema da explicação neurobiológica das variações ultradianas da AEI, entrando em linha de conta com o facto de existirem variações ultradianas de certas aminas biogénicas (NE e 5-HT) e do GABA que poderão influir na ocorrência da AEI.

SUMMARY

It is generally accepted that the occurrence of the interictal epileptiform activity (IEA) changes during day and night. This variation should be related to biological rhythms. Nevertheless the relationship between the distribution in time of the IEA and rhythmical activities is not known yet.

The studies developed in this thesis were made to answer this question. We tried to define the type of time distribution and its interaction with biological rhythms. There are three main reasons for this study: 1) To define the statistical characteristics of the distribution in time of the IEA in order to establish the interests of long term electroencephalograms on epilepsy diagnosis and treatment; 2) To define the best strategy so that the routine EEG may be a reliable method in epilepsy; 3) The demonstration of any relationship between IEA production and biological rhythms may contribute to the understanding of the pathophysiology of epilepsy.

In the second chapter of the thesis we review current concepts on biological rhythms. There are many neurophysiological data which consider the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus (SQN) as a pacemaker of circadian rhythms. Nevertheless the characterization of rhythms with different durations, namely ultradian rhythms, may indicate that different oscillators are involved. Recent studies emphasise the role of the dorsomedial nuclei of the hypothalamus in the generation of the rhythms.

The distribution in time of the IEA was assessed in different ways: a) The IEA was grouped in similar time intervals and the distribution was determined. Random distribution was tested by means of the Kolmogorov

Smirnov Test. Correlation with external factors, daily activity and antiepileptic drug levels, was established using the Spearman Rank Correlation Coefficient test; b) Time distibution of the IEA was assessed as a point process by means of the time series analysis developed by Cox and Lewis, 1966.

The investigations were carried out in out-patients, divided into three groups: I) In 17 epileptic patients, with different types of epilepsy, a 48 hours EEG recording was performed under stable environmental conditions, and the IEA distribution was determined; II) In 5 patients the influence of sleep deprivation on IEA distribution was studied; III) In 14 patients with similar IEA pattern - spike or polyspike-and-waves - we studied the influence of spontaneous sleep nap on the frequency and duration of the IEA. All patients were monitored by means of telemetric EEG, video study of behaviour, and blood antiepileptic drug estimations.

The results provide some interesting findings. The IEA was, during 24 hours, modulated by sleep wake cycle. The analysis of each period give us the conclusion that the IEA distribution was not influenced by the blood levels of antiepileptic drugs, within therapeutic range, or the DA. There are very big individual and interindividual differences. In some patients the occurrence of the IEA was periodic while awake (60 minute duration period). In others the distribution in time of the IEA was independent. During sleep the distribution is more stable, with periodicities of about 70-90 minutes, probably sleep cycle-related. In sleep-deprived patients periodicities with similar duration were also found. During waking the distribution of the IEA is not uniform, and the probability of finding any epileptiform activity in routine EEG is 70%. Finally, the introduction of a sleep nap may induce the same type of modulation as the Non-REM sleep on the spike or polyspkike-and-wave

discharges.

We conclude that the IEA distribution was a result of the interaction of two oscillators, one with a 24 hours period, another with a 90 minute period. The interaction is different for each patient, especially during waking or during sleep deprivation periods. During sleep the strong influence of sleep cycles induces synchronization.

Finally, we discuss the possible neurobiological explanation of ultradian variation of the IEA by means of the changes of biogenic amines (NE and 5-HT) and GABA concentrations.

BIBLIOGRAFIA

Aghajanian, G.K., Bloom, F.E. and Sheard, M.H. (1969): Electron microscopy of degeneration within the serotonin pathway of the rat brain. Brain Res., 13:266-273.

Almqvist, R., Edt. (1955): The rhythm of epileptic attacks and its relationship to menstrual cycle. Tryckeriaktiebelaget Snaland, Jonkoping, Sweden.

Aschoff, J. (1965): Circadian rhythms in Man. Science, 148: 1427-1432.

Aschoff, J. (1978): Features of circadian rhythms relevant for the design of shift schedules. Ergonomics, 21(10):739-754.

Aschoff, J. (1979): Circadian rhythms: General features and endocrinological aspects. In: Endocrine Rhythms. Edt. D. Krieger. Pp. 1-61. Raven Press, New York, op. cit. in Aschoff, 1981b.

Aschoff, J., Edt. (1981a): Biological Rhythms. Vol.4. Handbook of Behavioral Neurobiology. Plenum Press, New York.

Aschoff, J. (1981b): A survey on biological rhythms. In: Biological Rhythms. Edt. J. Aschoff. Vol. 4 Handbook of Behavioral Neurology. Pp. 3-10. Plenum Press, New York.

Aschoff, J. and Wever, R. (1976): Human circadian rhythms: a multioscillator system. Federation Proceedings, 35:2326-2332.

Aschoff, J. and Wever, R. (1981): The circadian system of Man. In: Biological Rhythms. Edt. J. Aschoff. Vol. 4 Handbook of Behavioral Neurology. Pp.311-331. Plenum Press, New York.

Aserinsky, E. and Kleitman, N. (1953): Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science, 118:273-274.

Baldy-Moulinier, M., Touchon, J., Besset, A., Billiard, M., Cadillac, J., e Passouant, P. (1984): Sleep architecture and epileptic seizures. In: Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation. Edts. R. Degen and E. Niedermeyer. Pp. 109-118, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam.

Bayliss, S.G. (1979): Electroencephalography today. J Roy Soc Med, 72: 709-710.

Bergmann, L. und Wasser, S. (1979): Der einfluss der tageszeit auf das EEG anfallskranker kinder. Paediat. Grenzgeb., 17: 263-266.

Binnie, C.D. (1979): Electroencephalography today. J Roy Soc Med, 72: 388-389.

Binnie, C.D. (1983): Telemetric EEG monitoring in Epilepsy. In: Recent Advances in Epilepsy. Vol.1. Edts. T.A. Pedley and B.S. Meldrum. Pp. 155-178. Churchill Livingstone, London.

Binnie, C.D. (1985): Are biological rhythms of importance in Epilepsy? In: Biorhythms and Epilepsy. Edts. A. Martins da Silva, C.D. Binnie and H. Meinardi. Pp. 1-9. Raven Press, New York.

Binnie, C.D., Rowan, A.J., Overweg, J., Meinardi, H., Wisman, T., Kamp, A. and Lopes da Silva, F. (1981): Telemetric EEG and video monitoring in Epilepsy. Neurology (Ny), 31:298-303.

Binnie, C.D., Aarts, J.H.P., Houtkooper, M.A., Laxminarayan, R., Martins da Silva, A., Meinardi, H., Nagelkerke, N.J. and Overweg, J. (1984): Temporal characteristics of seizures and epileptiform EEG discharges. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 58:498-508.

Blum, B. and Posener, L.N. (1965): A stochastic analysis of inter ictal epileptiform activity. Confin. neurol. 26: 519-531.

Bourdillon, P.J. (1979a): Electroencephalography today. J Roy Soc Med, 72: 154-155.

Bourdillon, P.J. (1979b): Electroencephalography today. J Roy Soc Med, 72: 472.

British Medical Journal, Editorial (1975): BMJ Nº 5966, pp. 295-296.

Broughton, R. (1978): Sleep and Epilepsy. In: Epilepsy '78, Pp. 57-62. Edt. British Epilepsy Association, London.

Broughton, R.J. (1984): Epilepsy and Sleep: A synopsis and prospectus. In: Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation. Edts. R. Degen and E. Niedermeyer. Pp. 317-356. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam.

Broughton, R., Meier-Ewert, K., and Ebe, M. (1969): Evoked visual somatosensory and retinal potentials in photosensitive epilepsy. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 27: 373-386.

Broughton, R., Stampi, C., Romano, S., Cirignotta, F., Baruzzi, A., and Lugaresi, E. (1985): Do waking ultradian rhythms exist for petit mal absences? A case report. In: Biorhythms and Epilepsy. Edts. A. Martins da Silva, C.D. Binnie and H. Meinardi. Pp. 95-105. Raven Press, New York.

Bunning, E., Edt. (1973): The physiological clock. Circadian rhythms and biological chronometry. Springer-Verlag, Heidelberg & New York.

Cavalheiro, E.A., Riche, D.A. and Le Gal la Salle, G. (1982): Long term effects of intrahippocampal kainic acid injection in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 53: 581-589.

Chatrian, G.E., Bergamini, L., Dondey, M., Klass, D.W., Lennox-Buchtal, M. and Petérsen, I. (1974): A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 37: 538-548.

Clattenburg, R.E., Montemurro, D.G., and Bruni, J.E. (1975): Neurosecretory activity within suprachiasmatic neurons of the female rabitt following castration. Neuroendocrinology, 17:211-224. Op. cit. Moore, 1978.

Cox, D.R. and Lewis, P.A.W., Edts. (1966): The statistical analysis of series of events. Chapman and Hall, London.

Critchley, E.M.R. (1978): Electroencephalography today. J Roy Soc Med, 71: 473-476.

Critchley, E.M.R. (1979): Electroencephalography today. J Roy Soc Med, 72: 388.

Daly, D.D. (1973): Circadian cycles and seizures. In: Epilepsy. Its phenomena in Man. Ed. M.A. Brazier. Pp.215-233. Academic Press, New York.

Dam, M. (1980): Epilepsy and Neuron Loss in the Hippocampus. Epilepsia, 21: 617-629.

Declerck, A.C., Edt. (1983): Interaction Epilepsy, Sleep and Anti-epileptics. A clinical neurophysiological study. Swets and Zeitlinger B.V., Lisse.

Degen, R. (1980): A study of the diagnostic value of waking and sleep EEGs after sleep deprivation in epileptic patients on anticonvulsive therapy. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 49: 577-584.

Degen, R. and Niedermeyer, E., Edts. (1984): Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam.

Delange, M., Cadillac, J.C., El Kassabgui, M., Cadillac, J., and Passouant, P. (1966): L' organization du sommeil nocturne chez les épileptiques. Rev. Neurol., 115: 561-562.

Dement, W. and Kleitman, N. (1957): Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 9: 673-690.

Dostoyewsky, F. (1868): The Idiot, Translation The Folio Society, London, 1971. Tradução portuguesa de Jorge Sampaio. Editora Arcádia, 1971, Lisboa.

Dreifuss, F.E., Bancaud, J., Henriksen, O., Rubio-Donnadieu, F., Seino, M. and Penry, J.K. (1981): Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia, 22: 489-501.

Dreifuss, F., Martinez-Lage, M., Roger, J., Seino, M., Wolf, P. and Dam, M. (1985): Proposal for classification of epilesies and epileptic syndromes. Epilepsia, 26 (3):268-278.

Driver, M.V. (1979): Electroencephalography today. J. Roy Soc Med, 72: 389.

Echeverria, M.E. (1879): De l'épilepsie nocturne. Ann. Med. Psychol., 6: 177.

Féré, C., Edt. (1890): Les Epilepsies et les épileptiques. Alcan, Paris, op. cit. Janz, 1962.

Friedman, A. H. and Walker, C.A. (1968): Circadian rhythms in rat mid-brain and caudate nucleus biogenic amine levels. J. Physiol. 197:77-85.

Froscher, W. (1984): Sleep and prolonged epileptic activity. In: Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation. Ed. R. Degen and E. Niedermeyer. Pp. 191-203. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam.

Fuxe, K. (1965): Evidence for the existence of neuroamine neurons in the central nervous system. IV - Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. Acta Physiol. Scand. (Suppl. 274), 64:39-85.

Gastaut, H. and Broughton, R., Edts. (1972): Epileptic seizures: clinical and electroencephalographic features. Diagnosis and Treatment. C.C. Thomas, Springfield.

Gastaut, H., Batini, C., Fressy, J., Broughton, R., Tassinari, C. et Vittini, F. (1965): Étude electroencephalographique des phénomenes épisodiques épileptiques au cours du sommeil. In: Sommeil de nuit normal et physiologique. Ed. H. Fischgold. Pp. 239-254. Masson, Paris.

Geller, M.R., Gourdji, N., Christoff, N. and Fox, E. (1969): The effects of sleep deprivation on the EEGs of epileptic children. Dev. Med. Child Neurol., 11: 771-776.

Gibbs, E. and Gibbs, F.A. (1946): Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in Sleep. Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. 26: 366-376.

Gloor, P., Tsi, C. and Haddad, F. (1958): An assessement of the value of sleep electroencephalography for the diagnosis of temporal lobe epilepsy. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 10: 633-648.

Goddard, G.V. (1967): Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. Nature (London), 214: 1020-1021.

Goodin, D.S. and Aminoff, M.J. (1984): Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy?. Lancet, i: 837-838.

Gotman, J. (1980): Quantitative measurements of epileptic spike morphology in the human EEG. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 48:551-557.

Gotman, J., Gloor, P. and Schaul, N. (1978): Comparison of traditional reading of the EEG and automatic recognition of interictal epileptic activity. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 44:48-60.

Gotman, J. and Marciani, M.G. (1985): Electroencephalographic spiking activity, drug levels and seizure occurrence in epileptic patients. Ann. Neurol., 17: 597-603.

Gowers, W., Edt. (1901): Epilepsy and other chronic convulsive disorders. J. and A. Churchill, Ltd., London.

Grey Walter (1950): Epilepsy. In: Electroencephalography: A symposium on its various aspects. Edts. D. Hill and G. Parr. Pp. 228-272. MacDonald, London.

Griffiths, G.M. and Tyler Fox, J. (1938): Rhythm in Epilepsy. Lancet, ii: 409-416.

Guldner, F.H: (1976): Synaptology of the rat suprachiasmatic nucleus. Cell Tiss. Res. 165:509-544.

Halberg, F. (1955): Further studies on coexisting diabetes and epilepsy. In: Essays on pediatrics in honnor of Dr. Irvine Mc Quarrie. Edts. R.A. Good and E.S. Paltou. Pp. 130-135. Lancet Publications, Minneapolis.

Halberg, F. (1978): The chronobiology of convulsive disorders: with notes on drugs affecting the CNS. Totus Hommo, X(8): 20-30.

Halberg, F. and Katinas, G.S. (1973): Chronobiologic glossary. International Journal of Chronobiology, 1: 31-63.

Halberg, F., Halberg, E., Barnum, C.P., Bittner, J.J. (1959): Physiologic 24 hour periodicity in human beings and mice, the lighting regimen and daily routine. In: Photoperiodism and related phenomena in plants and animals. Edt. R.B. Withrow. Pp. 803-878. Publ. 55. Amer. Ass. Adv. Sci., Washington.

Haus, E., Halberg, F., Scheving, L.E. and Simpson, H. (1979): Chronotherapy of cancer. A critical evaluation. Int. J. Chronobiol., 6:67-107.

Hopkins, A. and Scambler, G. (1977): How doctors deal with epilepsy. Lancet, i:183-186.

Hopkins, H. (1933): The time of appearance of epileptic seizures in relation to age, duration and type of the syndrome. J. Nerv. Ment. Dis., 77:153.

Ives, J.R. and Woods, F. (1975): 4 channel 24 hour cassette recorder for long term EEG monitoring of ambulatory patients. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 39:88-92.

Ives, J.R., Thompson, C.J., and Gloor, P. (1976): Seizure monitoring: A new tool in electroencephalography. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 41:422-427.

Jackson, H. (1866): Sellected Writtings. Op. cit. Grey Walter, 1950.

Janz, D. (1962): The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. Epilepsia, 3: 69-109.

Janz, D. (1974): Epilesy and the sleeping-waking cycle. In: Handbook of Clinical Neurology, Vol. 15. Edts. O. Magnus and A.M. Lorentz de Haas. Edts. Ch. P.J. Vinken and G.W. Bruyn. Pp. 457-490. North Holland Publishing Company, Amsterdam.

Jasper, H.H. (1962): Mechanisms of epileptic automatism. Epilepsia, 3:381-390.

Johnson, E.G., Haus, E., Halberg, F. and Wadsworth, G.L. (1959): Graphic monitoring of seizure incidence changes in epileptic patients. Minn. Med., 42: 1250-1257.

Joseph, A.B. (1979): Electroencephalography today. J Roy Soc Med, 72: 788-789.

Kamp, A. and Aitink, J.W. (1983): Improved telemetric EEG monitoring in epileptic patients. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 56: 254-255.

Kamp, A., Mars, N.J.I. and Wisman, T. (1979): Long term monitoring of the electroencephalogram in epileptic patients. In: Handbook on Biotelemetry and radio-tracking. Ed. C.J. Amlaner and D.W. Mac Donald. Pp. 499-503. Pergamon Press, New York.

Kellaway, P. and Frost Jr., J.D. (1983): Biorhythmic modulation of epileptic events. In: Recent advances in epilepsy. Edts. T.A. Pedley and B.S. Meldrum. Pp. 139-154. Churchill Livingstone, New York.

Kellaway, P., Frost Jr., J.D. and Crawley, J.W. (1980): Time modulation of spike-and-wave activity in generalized epilepsy. Ann. Neurol., 8: 491-500.

Kleitman, N. (1969): Basic rest activity cycle in relation to sleep and wakefulness. In: Sleep: Physiology and Pathology. Edt. A. Kales. Lippincott, Philladelphia.

Koella, W.P. (1984): The organization and regulation of sleep. In: Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation. Edts. R. Degen and E. Niedermeyer. Pp. 1-22. Elsevier, Science Publishers BV, Amsterdam.

Koella, W.P. (1985): Organization of sleep. In: Brain mechanisms of sleep. Edts. D.J. Mc Ginty, R. Drucker-Colin, A. Morrison and P.L. Parmeggiani. Pp. 399-426. Raven Press, New York.

Krishnan, K.R.R. and Pelton, S. (1984): The interictal EEG in diagnosis of epilepsy. Lancet, ii: 518-519.

Laidlaw, J. (1956): Catamenial Epilesy. Lancet, ii: 1235-1237.

Langdon-Down, M. and Brain, W.R. (1929): Time of day in relation to convulsions in epilepsy. Lancet, i: 1029-1032.

Lavie, P., Peled, R. and Sharf, B. (1983): Ultradian Rhythms in Epilepsy. In: Sleep 1982: Physiology, Pharmacology, Sleep Factors, Memory, Sleep Deprivation. Edt. W.P. Koella. Pp. 355-358. Karger, Basel.

Lewis, P.A.W. (1966): A computer program for the statistical analysis of series of events. IBM Systems Journal, 5(4): 202-225.

Li, C.L., Jasper, H. and Henderson, J.L. (1952): The effect of arousal mechanisms on various forms of abnormality in the electroencephalogram. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 4: 513-526.

Lopes da Silva, F.H., Van Hulten, K., Lommen, J.G., Storm Van Leeuwen, Ven Veelen, C.W.M. and Vliegenthart, W. (1977): Automatic detection and localization of epileptic foci. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 43:1-13.

Lopes da Silva, F.H., Bar, P.R., Tielen, A.M. and Gispen, W.H.(1982a): Changes in membrane phosphorylation correlated with long-lasting potentiation in rat hippocampal slices. Progress in Brain Research, 56: 339-347.

Lopes da Silva, F.H., Wadman, W.J., Leung, L.S. and van Hulten, K. (1982b): Commun aspects of the development of a kindling epileptogenic focus in the prepyriform cortex of the dog and in the hippocampus of the rat: spontaneous interictal transients with changing polarities. In: Kyoto Symposia. Edts. P.A. Buser, W.A Cobb and T. Okuma. Electroenceph. clin. Neurophysiol., Suppl. 36:274-287.

Lucas, São (Tempo de Cristo): Novo Testamento, 9: 37-43.

Lugaresi, E., Tassinari, C.A., Coccagna, G. and Gambi, D. (1966): Evoluzzione nel sonno di um caso di epilepsia parziale continua de Kojewnikoff. Riv. Neurol., 36:606-615.

Macedo, E. e Martins da Silva, A. (1986): EEG em epilépticos adultos. In: Epilepsia-Neurofisiologia Iberoamericana 85. Edts. A. Martins da Silva, R. Almeida e M. Canijo. Bol. Lig. Port. Epileps. Supl. 2:67-74.

Magnussen, G. (1936): 18 cases of Epilepsy with fits in relation to sleep. Acta Psych. Scand. XI:289-321.

Majkowski, J., Bilink-Nigot, B. and Sobieszek, A. (1981): Development of EEG epileptic activity and seizures during kindling in sensoriomotor cortex in cats. Epilepsia, 22: 275-284.

Manson, G. (1974): EEG radio telemetry. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 37: 441-413.

Markowitz, M., Rotkin, L. and Rosen, J.F. (1981): Circadian rhythms of blood minerals in humans. Science, 213:672-674.

Martins da Silva, A. and Binnie, C.D. (1985) : Ultradian variation of epileptiform EEG activity. In: Biorhythms and Epilepsy. Edts. A. Martins da Silva, C.D. Binnie and H. Meinardi. Pp. 69-77. Raven Press, New York.

Martins da Silva, A., Aarts, J.H.P., Binnie, C.D., Laxminarayan, R., Lopes da Silva, F.H., Meijer, J.W.A. and Nagelkerke, N. (1984): The circadian distribution of interictal epileptiform EEG activity. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 58: 1-13.

Martins da Silva, A., Binnie, C.D. and Meinardi, H., Edts. (1985): Biorhythms and Epilepsy. Raven Press, New York.

Martins da Silva, A., Canijo, M., Cunha, I. and Lopes da Silva, F.H. (1986): Biorhythmic modulation of spike and wave discharges by sleep naps. In: Advances in Epileptology, Vol. XVII, Ed. P. Wolf, et al. Raven Press (in press).

Matsuo, T. (1983): Biochemical aspects of pathophysiology and treatment of intractable epilepsy in children. Brain Dev., 5: 100-106.

McNamara, J.O., Byrne, M.C., Dasheiff, R.M. and Fitz, J.G. (1980): The kindling model of epilepsy: A review. Progress in Neurobiology, 15: 139-159.

Meier-Ewert, K. and Broughton, R.J. (1967): Photomyoclonic response of epileptic and non-epileptic subjects during wakefulness, sleep and arousal. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 23:142-151.

Meinardi, H. , Edt. (1985): Epileptology: Military Art, Art of Healing or Science? Inaugural Address. Chair of Epileptology. Catholic University of Nijmegen, Nijmegen.

Meinardi, H., Binnie, C.D., Goedhart, D., and Meijer, J.W.A. (1983): Developments in pharmacotherapy of Epilepsy. In: Epilepsy: An update on research and therapy. Edts. G. Nistico, R. Diperri and H. Meinardi. Pp. 249-265. Alan R. Liss Inc., New York.

Menaker, M. and Binkley, S. (1981): Neural and endocrine control of circadian rhythms in the vertebrates. In: Biological Rhythms. Edt. J. Aschoff. Pp. 243-255. Plenum Press, New York.

Minors, D.S. and Waterhouse, J.M., Edts. (1981): Circadian Rhythms and the Human. Wright, PSG. Bristol.

Montplaisir, J., Laverdière, M., Walsh, J., Saint-Hilaire, J.M. and Bouvier, G. (1980): Epilepsie et Sommeil. Union Méd. Can., 109: 1004-1008.

Montplaisir, J., Laverdière, M., Saint-Hilaire, J. M., Walsh, J. and Bouvier, G. (1981): Sleep and temporal lobe epilepsy: A case study with depht electrodes. Neurology (Ny), 31: 1352-1356.

Moore, R.Y. (1969): Visual pathways controlling neuroendocrine function. In: Progress in Endocrinology. Edts. C. Gual and F.I.G. Ebling. Pp. 490-494. Excerpta Medica, Amsterdam.

Moore R.Y. (1978): Central neural control of circadian rhythms. In: Frontiers in Neuroendocrinology. Vol. 5. Edts.W.F. Ganong and L. Martini. Pp. 185-206. Raven Press, New York.

Moore, R.Y. and Lenn, N.J. (1972): A retinohypotalamic projection in the rat. J. Comp. Neurol., 146:1-14.

Moore, R.Y. and Eicheler, V.B. (1976): Central neural mechanisms in diurnal rhythm regulation and neuroendocrine responses to light. Psychoneuroendocrinology, 1:265-279.

Nagelkerke, N., Binnie, C.D. and Overweg, J. (1982): The statistical properties of the occurrence of paroxysmal spike wave discharges. Brit. J. Clin. Pract. Symp. Suppl., 18:75-76.

Nelson, W., Liang Tong, Y., Jung-Kuen, L. and Halberg, F. (1979): Methods of Cosinor-rhythmometry. Chronobiologia, 6: 305-323.

Niedermeyer, E. (1965): Sleep electroencephalograms in Petit Mal. Arch. Neurol., 12: 625-630.

Niedermeyer, E. (1982): Epileptic seizure disorders. In: Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields. Edts. E. Niedermeyer and F. Lopes da Silva. Pp. 339-428. Urban and Schwartzenberg, Baltimore - Munich.

Othmer, E., Hayden, M.P. and Segejbaum, R. (1969): Encephalic cycles during sleep and wakefulness in humans: A 24-hour pattern. Science, 164: 447-449.

Pampiglione, G. (1979): Electroencephalography today. J Roy Soc Med, 72: 389.

Passouant, P. (1976): Sleep and Epilepsy. In: Sleep 1976. Memory, Environment, Epilepsy, Sleep Staging. Edts. W.P. Koella and P. Levin. Pp. 36-79. Karger, Basel.

Passouant, P. (1984): Historical Aspects of Sleep and Epilepsy. In: Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation. Edts. R. Degen and E. Niedermeyer. Elsevier North Holland Biomedical Press BV, Amsterdam.

Passouant, P. et Cadillac, J. (1970): Décharges epiléptiques et sommeil. In: Epilepsy. Modern Problems, Pharmacopsychiatry. Vol.4. Pp. 87-104. Karger, Basel.

Passouant, P., Cadillac, J. et Latour, H. (1951): Renseignements apportés par la stimulation auditive au cours du sommeil des épileptiques. Rev. Neurol., 84: 619- 623.

Passouant, P., Cadillac, J. et Delange, M. (1965). Indications apportées par létude du sommeil de nuit sur la physiopathologie des épilepsies. Int. J. Neurol., 5: 207-216.

Patry, F.L. (1931): The relation of time of day, sleep and other factors to the incidence of epileptic seizures. Am. J. Psychiat., 87: 789-813.

Penfield, W. (1949): Epileptic manifestations of cortical and subcortical discharge. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1:3-10.

Penfield, W. and Rasmussen, T., Edts (1950): The cerebral córtex of the man. The Macmillan Co, New York.

Penfield, W. and Jasper, H., Edts (1954): Epilepsy and functional anatomy of the human brain. Little, Brown and Company, Boston.

Pratt, K.L., Mattson, R.H., Weikers, N.J. and Williams, R. (1968): EEG activation of epileptics following sleep deprivation: A prospective study of 114 cases. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 24: 11-15.

Príncipe, J.C. and Smith, J.R. (1982): Microcomputer-based system for the detection and quantification of petit mal epilepsy. Comput. Biol. Med., 12:87-95.

Rechtschaffen, A. and Kales, A., Edts (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. BIS/BRI UCLA, Los Angeles, CA.

Reinberg, A. and Halberg, F. (1971): Circadian chronopharmacology. Ann. Rev. Pharmacology, 11: 455-492.

Ribak, C.E. and Peters, A. (1975): An autoradiographic study of the projections from the lateral geniculate body of the rat. Brain Res., 92:341-368.

Rietveld, W.J. (1985): The suprachiasmatic nucleus. A pacemaker for circadian rhythmicity? In: Biorhythms and epilepsy. Edts. A. Martins da Silva, C.D. Binnie and H. Meinardi. Pp. 31-38. Raven Press, New York.

Rietveld, W.J., Kooij, M., Aardoom, O.R. and Boon, M.E. (1983): The role of the dorsomedial hypothalamic nucleus in circadian control of food intake in rats. Neuroscience Lett. Supl., 14:310.

Robb, P., Edt. (1980): Epilepsy Updated: Causes and Treatment. Yera Book Medical Publishers, Chicago.

Roder-Wanner, U-U., Wolf, P. and Danninger, T. (1985): Are sleep patterns in epileptic patients correlated with their type of epilepsy? In: Biorhythms and Epilepsy. Edts. A. Martins da Silva, C.D. Binnie and H. Meinardi. Pp. 109-119. Raven Press, New York.

Rodin, E., Daly, D.D. and Bickford, R.G. (1955): Effects of photic stimulation during sleep. A study of normal subjects and epileptic patients. Neurology, 5 (3): 149-159.

Rodin, E., Luby, E.D. and Gottlieb, J.S. (1962): The electroencephalogram during prolonged experimental sleep deprivation. Electroencep. clin. Neurophysiol., 14: 544-551.

Ross, J.J., Johnson, L.C. and Walter, R.D. (1966): Spike and wave discharges during stages of sleep. Arch Neurol, 14: 399-407.

Rowan,A.J., Veldhuisen, R.J. and Nagelkerke, N.J.D. (1982): Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in Epilepsy. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 54: 357-366.

Rusak, B. and Zucker, I. (1979): Neural regulation of circadian rhythms. Physiological Reviews, 59(3):449-526.

Sato, S., Dreifuss, F.E. and Penry, J.K. (1973): The effect of sleep on spike-wave discharges in absence seizures. Neurology (Minneap.), 23:1335-1345.

Scheving, L.E., Harrison, W.H., Gordon, P. and Pauly, J.E. (1968): Daily fluctuation (circadian and ultradian) in biogenic amines of the rat brain. Am. J. Physiol. 214:166-173.

Scheving, L.E., Mayersbach, H. von and Pauly, J.E. (1974): An overview of chronopharmacology. Journal Européen de Toxicologie, 7:203-207.

Schreiber, R.A., and Schlesinger, K. (1971): Circadian rhythms and seizure susceptibility. Relation to 5-Hydroxytryptamine and Norepinephrine in Brain. Physiol. Behav., 6:635-640.

Schreiber, R. A. and Schlesinger, K. (1972): Circadian rhythms and seizure susceptibility: Effects of manipulations of light cycles on susceptibility to audiogenic seizures and on levels of 5-Hydroxytryptamine and Norepinephrine in Brain. Physiol. Behav., 8:699-703.

Scolo-Lavizzari, G. and Hess, R. (1967): Photic stimulation during paradoxical sleep in photosensitive subjects. Neurology (Minneap.), 17: 604-608.

Scolo-Lavizzari, G. and Scolo-Lavizzari, G.R. (1974): Sleep, sleep deprivation, photosensitivity and epilepsy. Eur. Neurol., 11: 1-21.

Shouse, M.N. (1985): Biorhythms and temporal lobe seizures. Effects of amygdala kindling on sleep organization and of sleep organization on kindled seizure events. In: Biorhythms and epilepsy. Edts. A. Martins da Silva, C.D. Binnie and H. Meinardi. Pp. 155-165. Raven Press, New York.

Siegel, S., Edt. (1956): Nonparametric statistics for the behavioral sciences. I.S.E. Mc Graw Hill International Book Company, London.

Stampi, C. (1985): Some comments on chronobiological studies in Epilepsy. In: Biorhythms and Epilepsy. Edts. A. Martins da Silva, C.D. Binnie and H. Meinardi. Pp. 41-48. Raven Press, New York.

Stephenson, J.B.P. (1979): Electroencephalography today. J Roy Soc Med, 72: 709.

Sterman, M.B. and Shouse, M.N. (1980): Quantitative analysis of training, sleep EEG and clinical response: EEG operant condition in epileptics. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 49: 558-576.

Sterman, M.B. and Shouse, M.N. (1985): Sleep "centers" in the brain: the preoptic basal forebrain area revisited. In: Brain mechanisms of sleep. Edts. D. J. Mc Ginty, R. Drucker-Colin, A. Morrison and P.L. Parmeggiani. Pp. 277-299. Raven Press, New York.

Stevens, J.R., Lonsbury, B., Kodama, H. and Mills, L. (1969): Statistical characteristics of spontaneous seizure discharges recorded by radiotelemetry over 24 hour periods in man. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 27: 691.

Stevens, J.R., Kodama, H., Lonsbury, B. and Mills, L. (1971): Ultradian characteristics of spontaneous seizure discharges recorded by radiotelemetry in man. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 31: 313-325.

Stevens, J.R., Lonsbury, B.L. and Goel, S.L. (1972): Seizure occurrence and interspike interval. Arch Neurol, 26: 409-419.

Stores, G., Bankin, P. and Crawford, C. (1982): Multichannel ambulatory EEG monitoring. In: Proceedings of the XIVth Epilepsy International Congress, London.

Suburo, A.M. and Pellegrino de Iraldi, A. (1969): An ultrastructural study of the rat's suprachiasmatic nucleus. J. Anat., 105(3):439-446.

Swanson, L.W. and Cowan, W.M. (1975): The efferent connections of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus. J. Comp. Neurol., 160:1-12.

Swanson, L.W., Cowan, W.M. and Jones, E.G. (1974): An autoradiographic study of the efferent connections of the ventral lateral geniculate nucleus in the albino rat and cat. J. Comp. Neurol., 156:143-164.

Tassinari, C. A., Dravet, C. and Roger, J. (1977): Encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow wave sleep. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 43: 529-530.

Tassinari, C.A., Bureau, M., Dravet, C., Dalla Bernardina, B. and Roger, J. (1985): Epilepsy with continuous spikes and waves during slow wave sleep. In: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. Ed. J. Roger, C. Dravet, M. Bureau, F.E. Dreifuss and P. Wolf. Pp. 194-204. John Libbey Eurotext Ltd, London.

Tortella, F.C. and Long, J.B. (1985): Endogenous anticonvulsant substance in rat cerebrospinal fluid after generalized seizure. Science, 228: 1106-1108.

Veldhuizen, R., Binnie, C.D. and Beintema, D.J. (1983): The effect of sleep deprivation on the EEG in Epilepsy. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 55: 505-512.

Vertes, R.P. (1981): An analysis of ascending brain stem systems involed in hippocampal synchronization and desynchronization. J. Neurophys., 46 (5): 1140-1159.

Zimmerman, N.H. and Menaker, M. (1975): Neural connections of sparrow pineal: role in circadian control of activity. Science, 190: 477-479.

Zimmerman, N.H. and Menaker, M. (1979): The pineal gland: A pacemaker within the circadian system of the house sparrow. Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 76:999-1003.

Wada, J.A. (1980): Kindling, antiepileptic drugs, seizure susceptibility and a warning. In: Epilepsy Updated: causes and treatment. Edt. Preston Robb. Pp. 51-69. Year Book Medical Publishers, Chicago.

Wauquier, A., Clincke, G.H.C. and Declerck, A.C. (1985): Sleep alterations by seizures and anticonvulsants. In: Biorhythms and Epilepsy. Edts. A. Martins da Silva, C.D. Binnie and H. Meinardi. Pp. 123-133. Raven Press, New York.

Webb, W.B. (1982): Sleep and biological rhythms. In: Biological rhythms, sleep and performance. Edt. Wilse B. Webb. Pp. 87-110. John Wiley & Sons Ltd, New York.

Webb, W.B. (1985a): Circadian biological rhythm aspects of sleep and Epilepsy. In: Biorhythms and Epilepsy. Edts. A. Martins da Silva, C.D. Binnie and H. Meinardi. Pp. 13-24. Raven Press, New York.

Webb, W. B. (1985b): Discussion. In: Biorhythms and Epilepsy. Edts. A. Martins da Silva, C.D. Binnie and H. Meinardi. Pg. 78. Raven Press, New York.

Webb, W.B. and Dube, M.G. (1981): Temporal characteristics of sleep. In: Biological Rhythms. Edt. J. Aschoff. Pp. 499-522. Plenun Press, New York.

Wever, R. (1974): The influence of self-controlled changes in ambient temperature on autonomous circadian rhythms in man. Pflugers Archiv, 352:257-266.

Wever, R., Edt. (1979): The circadian system of Man. Springer Verlag, Berlin.

Wolf, P., Roder-Wanner, U.-U. and Brede, M. (1984): Influence of therapeutic phenobarbital and phenytoin medication on the polygraphic sleep of patients with epilepsy. Epilepsia, 25(4): 467-475.

Wolf, P., Roder-Wanner, U-U., Brede, M., Noachtar, S. and A. Sengoku (1985): Influences of antiepileptic drugs on sleep. In: Biorhythms and Epilepsy. Edts. A. Martins da Silva, C.D. Binnie and H. Meinardi. Pp. 137-148. Raven Press, New York.

APÊNDICE 1

Exemplo da análise estatística

Example of the statistical analysis

APÊNDICE 1

Como referimos em 5.2.2 mostramos neste apêndice como foi conduzida a análise estatística da série de acontecimentos ou Actividade Epileptiforme Interictal (AEI), com auxílio de um computador. Esta análise está descrita em 5.2.2 e está esquemáticamente representada na figura 5.3, na página 78 . O primeiro exemplo que apresentamos refere-se ao estudo do doente 3 do grupo I durante o período de sono, na segunda noite. Apresentamos os resultados obtidos sob a forma como foi feita a impressão pelo computador. A Tabela A.1 mostra, na coluna da esquerda a ordem dos intervalos seriados e na segunda coluna o intervalo de tempo (em segundos) entre acontecimentos sucessivos. Inicialmente o programa determina o instante de ocorrência de cada AEI, o qual é guardado na memória do computador. O intervalo entre acontecimentos é depois calculado com aproximação a centésimos de segundos. O tempo total (TUI) entre o primeiro e o último acontecimento está indicado na Tabela A.1, e é igual a 20256.8 segundos, o que representa, aproximadamente, 5h e 30m. Neste caso o tempo total é inferior ao tempo de observação que foi de 8h, durante a noite.

A partir desta série de intervalos de tempo entre acontecimentos foi calculado o tipo de distribuição da AEI. O programa executa, sequencialmente, diversos tipos de análises. Como atrás referimos (ver 5.2.2), e dependendo dos dados, os vários testes são executados ou ignorados. A primeira análise estatística efectuada tinha como objectivo testar a hipótese de existir uma variação sistemática ou tendência na série da AEI. O modo de determinar essa tendência foi já descrito em 5.2.2. O valor considerado é o de U, que é positivo ou negativo consoante a tendência, for crescente ou decrescente. O valor encontrado neste doente é de 0.434 (Tabela A.1), e

é inferior ao valor de 1.96, que corresponde a um nível de significância de 5% ($p<0.05$), pelo que, neste caso dizemos que não foi encontrada tendência de distribuição.

TABELA A.1

DATA

TOTAL POINTS : 111

1	337.60	45	146.10	89	1106.20
2	227.00	46	273.10	90	363.20
3	278.20	47	53.20	91	840.00
4	39.40	48	149.10	92	129.40
5	1.20	49	60.70	93	2.70
6	118.50	50	31.10	94	511.60
7	1.30	51	134.70	95	214.60
8	1.80	52	247.80	96	40.40
9	98.00	53	89.40	97	366.80
10	70.40	54	45.20	98	301.60
11	1570.40	55	189.60	99	777.50
12	85.20	56	17.30	100	298.90
13	242.00	57	580.00	101	87.00
14	322.70	58	344.40	102	148.00
15	2.80	59	2610.70	103	37.40
16	139.50	60	159.20	104	26.30
17	38.00	61	319.40	105	6.80
18	50.00	62	153.00	106	12.90
19	82.10	63	75.70	107	36.60
20	0.20	64	159.80	108	5.80
21	91.30	65	125.20	109	22.70
22	40.50	66	109.50	110	6.80
23	1.60	67	1.00	111	283.60
24	53.70	68	99.80		
25	3.00	69	1.80		
26	53.60	70	65.80		
27	729.30	71	52.80		
28	259.50	72	44.40		
29	411.20	73	4.80		
30	105.40	74	171.60		
31	2.50	75	201.00		
32	218.60	76	160.60		
33	114.20	77	81.40		
34	92.40	78	4.20		
35	2.60	79	46.10		
36	64.70	80	147.80		
37	26.70	81	192.70		
38	155.60	82	7.50		
39	75.20	83	327.60		
40	150.60	84	137.40		
41	22.70	85	121.80		
42	1.70	86	94.50		
43	27.70	87	36.70		
44	3.60	88	50.80		

K= 2
TUI= 20256.80
MI= 2
DELT= 0.608312E+02
SDT= 0.912468E+02
L= 55
B= 0.571199E-01

SUBROUTINE : TRENHR

TREND ANALYSIS

TESTS FOR MONOTONE TREND

S = 0.9886991E+04
NT/2 = 0.1124252E+07
NT**2/12 = 0.3795625E+10
U = -0.4349440E+00
K = 2

Em seguida o programa calcula as características do espectro do processo de contagem do número de acontecimentos. Deste modo foi determinado se a função intensidade do processo é periódica. Os valores do espectro são fornecidos sob forma de uma tabela em que estão indicados a amplitude e a frequência das várias harmónicas. Foram considerados significativos os valores superiores a 10 ($p<0.01$) ou superiores a 6 ($p<0.05$). Neste doente foram encontradas periodicidades de 112 min ($p<0.01$) e de 56 minutos ($p<0.05$). Usando parte dos valores fornecidos pelo computador construimos o gráfico representado na figura A.1. Se se efectuasse um alisamento do espectro notar-se-ia ainda mais a concentração da densidade espectral em torno do valor de 112 minutos.

A análise estatística deste doente, determinou, para a Noite II, os resultados descritos no quadro 6.16, capítulo 6.3.2., pág.103.

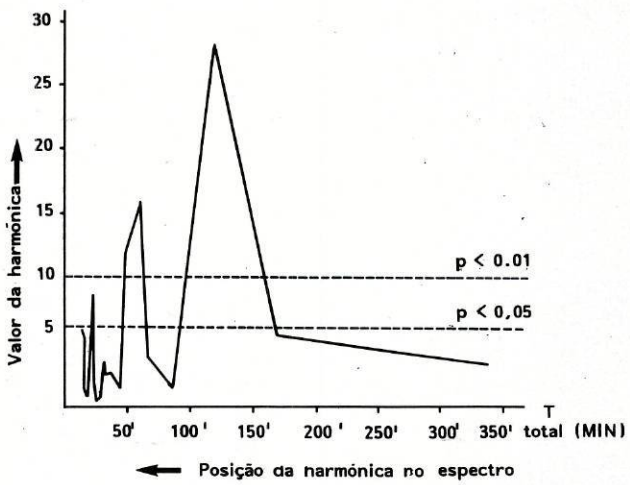


Fig. A.1 Gráfico do espectro do processo de contagem da AEI do Doente 3, durante a Noite II. A ordenada indica a amplitude correspondente aos vários componentes espectrais. A abcissa indica o tempo em minutos. As duas linhas tracejadas indicam os níveis de significância correspondentes a $p<0.01$ e $p<0.05$. A amplitude do espectro é máxima à 3ª harmónica, contada na horizontal da direita para a esquerda. Note-se que no eixo horizontal está representado o período em minutos. O tempo total que corresponde ao tempo entre o primeiro e o último acontecimento está também indicado em minutos. Nota: figura idêntica à representada na parte A da Fig. 6.5.

Não tendo sido encontrada tendência sistemática, o programa analisou se os intervalos entre acontecimentos estão correlacionados testando a hipótese do processo ser de renovação. Isso foi determinado usando testes de correlação de série, e os valores foram testados a um nível de significância de 5%. Os valores encontrados estão indicados na Tabela A.2. Neste exemplo a correlação entre os diferentes intervalos, dada na Tabela A.2 pela coluna RHO(J), é muito baixa, pelo que não é possível invalidar a hipótese do processo ser um processo de renovação. Nesta Tabela, a coluna encimada por SQRT dá-nos os valores da estatística de teste a comparar com o quantil 97.5% de uma distribuição normal (0, 1), indicando-nos se o valor RHO(J) é, ou não, significativo. Embora a correlação entre intervalos fosse baixa, neste exemplo, o espectro de contagem (e não dos intervalos) permitiu definir uma função de intensidade periódica. A existência do processo periódico levou-nos a não procurar nestes mesmos dados se o processo de renovação era do tipo Poisson.

TABELA A.2

SUBROUTINE RHOHR :

ESTIMATED SERIAL CORRELATIONS OF INTERVALS FOR LAGS J

J	RHO(J)	SQRT(N-J)*RHO(J))			
1	0.09581	1.10025	28	-0.05408	-0.40087
2	0.19724	2.15420	29	-0.03509	-0.23545
3	-0.01333	-0.04409	30	0.36429	3.36046
4	-0.07298	-0.66087	31	0.10140	0.90626
5	0.00061	0.00993	32	0.41022	3.72696
6	-0.05227	-0.44249	33	-0.04386	-0.30708
7	-0.06058	-0.52511	34	-0.04263	-0.29433
8	0.00568	0.14995	35	0.07770	0.75732
9	-0.05571	-0.47087	36	-0.04093	-0.34503
10	-0.04223	-0.33382	37	-0.02758	-0.15904
11	-0.05724	-0.40147	38	0.03746	0.39777
12	-0.12084	-1.20144	39	-0.00461	0.03804
13	-0.02781	-0.18527	40	0.14632	1.30952
14	-0.08669	-0.76430	41	0.02062	0.24856
15	-0.09247	-0.71896	42	-0.08296	-0.61360
16	0.02396	0.32215	43	-0.01847	-0.07737
17	-0.06417	-0.53496	44	-0.11532	-0.86950
18	-0.05392	-0.43231	45	-0.04311	-0.27633
19	-0.07990	-0.67921	46	0.01529	0.19656
20	-0.13279	-1.18095	47	-0.08728	-0.62554
21	-0.05808	-0.46403	48	0.42436	3.44040
22	-0.07596	-0.63082	49	-0.14742	-1.00918
23	-0.09187	-0.77654	50	-0.12032	-0.86873
24	-0.02551	-0.15319	51	-0.15406	-1.12295
25	-0.03109	-0.20494	52	-0.09760	-0.67909
26	-0.03580	-0.24624	53	-0.05603	-0.35746
27	-0.02256	-0.12345	54	-0.08063	-0.54011

No segundo exemplo ilustramos a análise estatística efectuada sobre a AEI do mesmo doente durante o período de vigília do primeiro dia. Como referimos no Quadro 6.12, capítulo 6. , página 97, neste caso a distribuição temporal da AEI é caracterizada por ausência de tendência, ausência de periodicidades e uma distribuição do tipo Poisson. Na Tabela A.3 estão indicados os valores encontrados pela análise estatística. A ausência de tendência de distribuição (U= -0.11401) e de periodicidades permitiu-nos testar a hipótese do processo pontual ser do tipo Poisson, isto é, da distribuição do tempo entre acontecimentos (AEI) ser exponencial. Como atrás dissémos os testes utilizados foram o teste de Kolmogorov Smirnov (KS), o Teste de Anderson Darling (AD) e o Coeficiente de Variação (CV). Os valores das variáveis estatísticas calculadas foram comparados com os valores limite inscritos na Tabela do Apêndice II, página 258 de Cox e Lewis, 1966. Entre parêntesis estão indicados os valores das variáveis estatísticas abaixo dos quais a hipótese do processo ter uma distribuição de Poisson não pode ser rejeitada no nível de significância $p<0.05$.

TABELA A.3

Análise estatística do intervalo entre acontecimentos
(Doente 3, Dia I, Vigília)

Tempo Total (TUI) = 38 801.2 s = 647 min

Teste de Tendência U = -0.1140106

Testes para Poisson

CV = 1.3
KS = 0.8320414 (D* = 1.224)
AD = 0.7345982 (D* = 2.492)

* Diferença máxima da função testada para o nível de significância $p<0.05$

APÊNDICE 2

Trabalhos publicados, relativos à tese.

Published papers thesis related.

Trabalho 1

Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 1984, 58 (1–13)
Elsevier Scientific Publishers Ireland, Ltd.

Clinical Section

THE CIRCADIAN DISTRIBUTION OF INTERICTAL EPILEPTIFORM EEG ACTIVITY

A. MARTINS DA SILVA **, J.H.P. AARTS *, C.D. BINNIE *, R. LAXMINARAYAN *, F.H. LOPES DA SILVA ***, J.W.A. MEIJER * and N. NAGELKERKE ****

* *Instituut voor Epilepsiebestrijding 'Meer en Bosch', Achterweg 5, 2103 SW Heemstede (The Netherlands),* ** *Servico Neurofisiologia, Hospital Santo Antonio, and Instituto Ciencias Biomedicas 'Abel Salazar', 4000 Porto (Portugal),* *** *Dierfysiologisch Instituut, Universiteit van Amsterdam, Kruislaan 320, 1098 SM Amsterdam (The Netherlands) and* **** *Laboratorium voor Medische Fysica, Universiteit van Amsterdam, Herengracht 196, 1016 BS Amsterdam (The Netherlands)*

(Accepted for publication: January 10, 1984)

'It is an old experience that some epileptics have most of the fits at certain times of the day,' wrote Magnussen in 1936. There is indeed a considerable body of evidence that the incidence of both seizures and of interictal epileptiform EEG discharges is profoundly influenced by sleep and waking (Langdon-Down and Brain 1929; Griffiths and Tyler Fox 1938; Levin 1956; Janz 1962a, b; Kajtor 1962; Passouant and Cadillac 1970; Daly 1973; Montplaisir et al. 1980, 1981) but few authors have investigated possible endogenous circadian or ultradian rhythms modulating epileptic phenomena independently of sleep, wake or the REM/non-REM cycle. Stevens et al. (1971, 1972) reported cyclic suppression of generalized spike-wave discharges at intervals of 90 min during sleep corresponding to REM periods and found some evidence that this extended into the hours of waking. Kellaway et al. (1980) confirmed the effect of the REM cycle; their patients showed few discharges during waking and these were not periodic but they nevertheless considered that the modulation pattern of discharges could be explained by the interaction of two rhythmic processes with periods of about 100 min and 24 h respectively. Their model implied that the rhythm with the period of 100 min was continuously present but manifest only round about the nocturnal acrophase of the 24 h process. Assessment of possible circadian or ultradian rhythms of epileptic phenomena is further complicated by the possible influence of other factors known to effect epileptogenesis, notably the activity in which the subject is engaged (Geier 1971) and antiepileptic drug (AED) levels.

The widespread introduction of facilities for intensive long-term monitoring of the EEG, behaviour and blood AED levels has greatly facilitated the study of circadian or ultradian patterns of incidence of seizures, and more particularly of interictal epileptiform activity (IEA). Such studies are of interest for various reasons:

(1) The demonstration of any relation between IEA and rhythmic biological processes may contribute to understanding of the pathophysiology of epilepsy.

(2) The circadian distribution and statistical properties of IEA should be taken into account in determining the sampling strategy for recording diagnostic EEGs in epilepsy.

(3) The circadian pattern, day-to-day variability and statistical properties of IEA are relevant to the use of long-term EEG recording as a means of assessing therapy. Although long-term telemetric EEG recording is now widely employed for studies of AEDs, its use appears premature given that the temporal variability of the EEG phenomena studied is not yet adequately documented (Milligan and Richens 1981; Binnie 1982; Morselli 1982).

The present study concerns the consistency of circadian distribution of IEA, and the factors which may produce or disrupt the circadian pattern of discharge occurrence.

0013-4649/84/$03.00 © 1984 Elsevier Scientific Publishers Ireland, Ltd.

Material and Methods

Long-term EEG, video and pharmacological monitoring are routinely performed as a clinical service in the Instituut voor Epilepsiebestrijding. From some 150 consecutive studies of at least 48 h duration 18 registrations from 17 patients met the following criteria: (1) interictal epileptiform activity (spikes, sharp waves, spike-wave complexes or spike-wave activity) of a type readily amenable to visual quantification, present in waking and sleep and with a mean discharge rate of at least one epileptiform event per hour; (2) medication regime constant during investigation; (3) activity and diet constant so far as possible over 2 consecutive days of monitoring; (4) no overt seizures during investigation.

In all instances there was a clinical indication for monitoring, notably focus localization or optimization of medication, and many of the original 150 investigations had been performed under non-steady-state conditions, for instance during drug withdrawal or sleep deprivation. It is largely for this reason that only 12% of all recordings met the admission criteria for the present study. The main clinical and EEG characteristics of the patients are listed in Table I.

Procedure

The methods of monitoring employed have been described elsewhere (Binnie et al. 1981). All studies were performed in a specially designed unit of living room, 2 bedrooms and toilet, providing so far as possible a normal domestic environment. Meals were taken on the unit and diet was standardized within studies. Meal-times were determined by the patient's normal domestic habits.

EEG monitoring was performed by 16-channel cable telemetry (Kamp et al. 1979) generally using the 10/20 system of electrode placement, and antero-posterior bipolar linkages. One patient, who was undergoing assessment prior to possible neurosurgical treatment had implanted electrodes in

TABLE I

Principal clinical and EEG characteristics of the patients.

Patient	Age	Sex	Seizure type	EEG discharge type
1	38	M	PCS	Focal spikes
2	34	F	PCS	Irreg.gen.spikes-sharp waves
3[a]	24	F	Absences	Reg. 3 Hz gen.spike wave
4	31	M	PCS	Irreg.gen.spikes-sharp waves
5	42	M	Gen.t.clon.	Irreg.gen.spikes-sharp waves
6	30	M	Gen.t.clon.	Irreg.gen.spikes-sharp waves
7	30	M	PCS	Irreg.gen.spikes-sharp waves
8	35	M	PSSG	Irreg. spikes-sharp waves focal and generalized
9	36	F	PSSG	Irreg. spikes-sharp waves focal and generalized
10	53	M	PCS	Reg. gen. (4–5 Hz) spike wave
11	66	M	PCS	Reg. gen. (4–5 Hz) spike wave
12	40	M	PCS	Irreg.gen.spikes-sharp waves
13	26	F	PCS + gen.t.clon.	Reg. gen. (4–5 Hz) spike wave
14	50	M	PSSG	Focal spikes
15	36	M	PCS	Irreg.gen.spikes-sharp waves
16	20	M	PCS + gen.t.clon.	Irreg.gen.spikes-sharp waves
17	20	F	PCS + gen.t.clon.	Reg. gen. (4–5 Hz) spike wave

[a] This patient underwent two studies of 48 h monitoring under different, stable conditions.

Seizure types, following the International Classification (Dreifuss et al. 1981) of the ILAE.

PCS, complex partial seizures; Gen.t.clon., generalized tonic clonic seizures; PSSG, partial seizures evolving to secondarily generalized seizures.

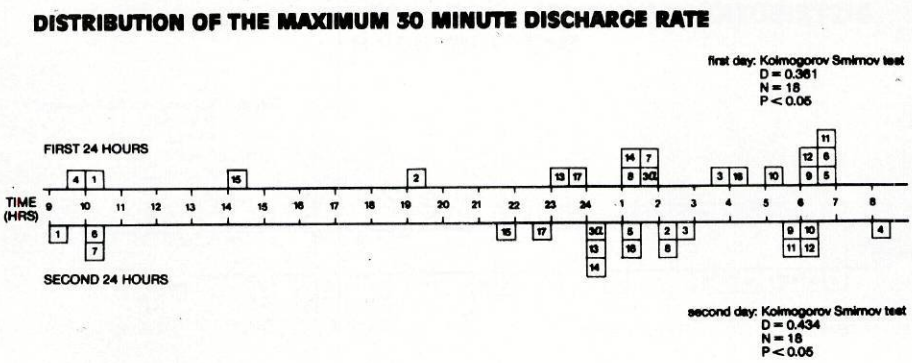


Fig. 1. Times of occurrence of maximum discharge rate.

therefore interesting to consider the variability of NED over 0.5 h epochs in the course of a waking day, particularly from this point of view. All patients were awake from 09.00 to 23.00 h on both days of the investigation and results are therefore available for 36 periods of 14 h, each thus comprising 28 epochs of 30 min.

The results are summarized in Table IV, the findings being ranked in order of the mean NED per 30 min. The minimum and maximum discharge rates differ in the least variable case in the ratio of 3 to 1 and in the most extreme instance range from 0 to 253 discharges/30 min. Measures perhaps more meaningful to the clinician concerned with the reliability of a 0.5 h EEG sample are shown in the right-hand 3 columns. The probability of recording no IEA at all within any given 30 min was in 4 instances more than 0.75 and the mean value was 0.25. As a measure of the likelihood of obtaining a reasonable estimate of the

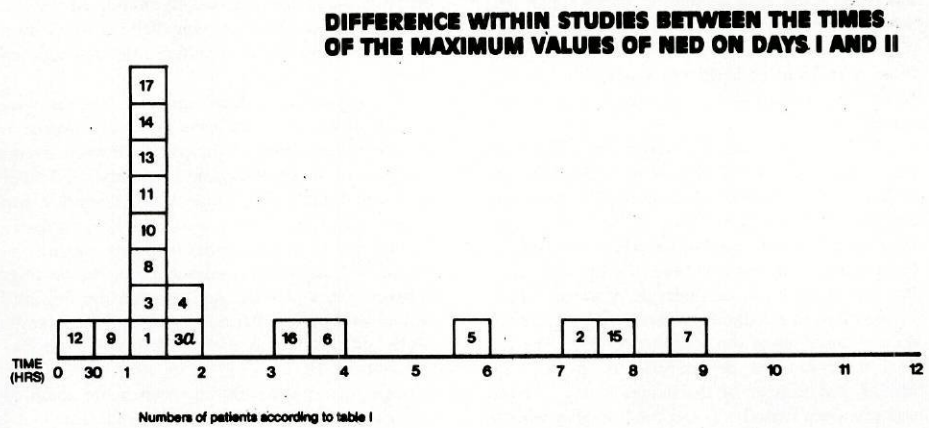


Fig. 2. Within-subjects day I–day II differences in time of maximum discharge rate.

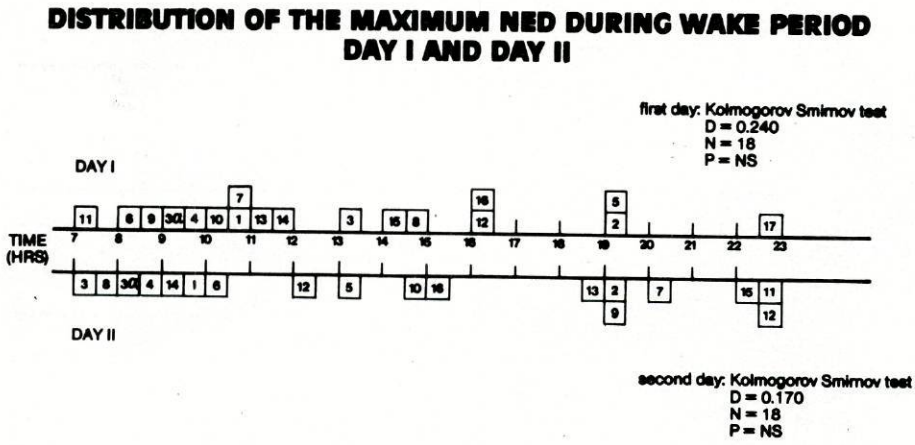


Fig. 3. Time of occurrence of maximum discharge rate during waking.

mean NED, the 2 right-hand columns indicate the probability of observing within a given 0.5 h period a NED not more than half nor less than twice the mean for the whole 14 h. In an individual patient, the probability of the NED in any 30 min EEG falling within these limits ranged from 0 to 0.96 with a mean of 0.47 and median of 0.5. Not unexpectedly the inter-epoch variability of the EEG decreased with increasing mean NED. The patients with generalized 3/sec spike-wave activity in general exhibited a lower rate of discharge than those with focal epileptiform activity and it may be for this reason that they also showed greater variability.

(3) Statistical analysis of intervals. The temporal characteristics of IEA were assessed by the procedure for time series analysis of point processes described by Cox and Lewis (1966). Wake and sleep periods were tested separately for trends, for independence of times between events and for a Poisson distribution of intervals between events. Periodicities in the data were assessed by means of spectral analyses of the counting process. The full data set could not be analysed as in some instances the number of discharges within a given wake or sleep period was too small to give reliable results (less than 12), or too great for the memory capacity of the computers available.

A trend was considered to be present if any single test attained the 5% level. The Poisson distribution was similarly rejected at the 5% level on any test. In those 5 instances where a trend was present but the Poisson distribution was not rejected, a Poisson process could be present in the broader sense of a distribution with a time varying intensity parameter, a so-called modulated Poisson process. In no instance was there a significant correlation between consecutive intervals between events.

No very clear pattern emerged. Trends were present in 14 out of 20 days and 8/16 nights. A Poisson distribution of intervals between events was present during 9 days and 5 nights; on 2 other days and 1 night an exponential distribution was found which failed other tests of a Poisson distribution, due to non-stationarity. There was no apparent within-patients consistency in the findings between day and night nor between the first and second 24 h period. Periodicity was present significantly more often in night (14/16) than in day registrations (8/20) ($\chi^2 = 5.55$; $df = 1$; $P < 0.05$). Periods greater than 100 min were more common in night (5/16) than day recordings (1/20).

(4) Relationship of temporal distribution

both hemispheres (fronto-orbital, fronto-lateral, fronto-temporal, temporo-medial, amygdala and hippocampus).

Behavioural monitoring was performed by closed circuit TV and video-tape recording from multiple remotely controlled cameras. Pharmacological monitoring was performed in all subjects by means of an intravenous catheter attached to a long plastic tube and a system of stop-cocks carried by the patient in a small case. Blood samples were withdrawn at hourly intervals for estimation of AED levels by gas-liquid chromatography. Patency of the catheter was maintained by flushing with heparin in physiological saline (10 IU/ml) after each sample. The system allowed sampling by day and night with minimal disturbance to the patient.

Analysis of results

(1) EEG analysis. All EEGs were evaluated by the same electroencephalographer. The time of occurrence of each discharge was noted, and the number of the interictal epileptiform discharges (NED) was counted per 30 min epoch. In patients with sustained spike-wave bursts the total discharge duration per 30 min was also noted. For comparison with variables measured at hourly intervals, as for instance antiepileptic drug levels, the 30 min samples preceding and following each blood sample were pooled to give 60 min epochs.

(2) Daily activity. The various physical and psychological activities of the patients were ranked on an arbitrary scale of daily activity (DA) as shown in Table II; the values were averaged for 30 min epochs, or as appropriate for 60 min epochs. The sleep stages were classified following the criteria of Rechtschaffen and Kales (1968).

TABLE II

Scale of daily activity.

Activity	Points
Psychological tests and/or emotional stress	8
Physical activity (meals, exercise, toilet)	6
Minor activities (drinks, games, phoning)	4
TV, talking, reading	3
Rest, without drowsiness	2
Drowsiness	1
Sleep	0

(3) Statistical analysis. In an attempt to separate circadian or ultradian rhythms from the effects of wake and sleep, the results have been separately analysed for complete 24 h periods, for sleep (generally the patients slept between 23.00 and 07.00 h) and for waking. Correlations between the values of any variable at corresponding times on the 2 consecutive days were tested using the Spearman rank correlation test. Rank correlations between different simultaneous variables were also tested. As it was reasonable to suppose that a lag might occur between AED levels and EEG effects these correlations were also calculated with lags of 30, 60, 90 and 120 min. The temporal characteristics of the IEA were also analysed, during waking and sleep, and for the whole 24 h period, using the statistical package for the time series analysis of point processes described by Cox and Lewis (1966) with particular reference to stationarities, possible trends and periodicities. These last results will be presented only briefly here as they form part of a more general study of the temporal characteristics of discharges and seizures to be published elsewhere (Binnie et al. in preparation).

Results

Interictal epileptiform activity

(1) Consistency between two consecutive 24 h periods. The numbers of epileptiform discharges (NED) over corresponding 30 min epochs of the 2 days showed a positive correlation significant at the 5% level in 16 of the 18 studies, and at 0.5% in 12 (Table III). The two patients with no significant correlation had different types of epilepsy and their only possible relevant common feature was a reported increased seizure liability on arousal (studies 7 and 9, see also Table VI).

If wake and sleep are considered separately the number of studies showing correlations significant at the 5% level falls to 8 out of 18 studies (2 at 10% level) for the wake period and 6 out of 18 for sleep at 5% (2 at 10%) level). Although the smaller numbers of samples account in part for these differences, it appears that modulation of NED by the sleep-wake cycle accounted largely for the significant correlations over 24 h.

TABLE III

Correlation between NED day I–day II.

Patient	Spearman's r and significance level			% difference NED [a]
	24 h	Wake	Night	
1	0.427 + + +	−0.139 NS	0.104 NS	12.3
2	0.572 + + +	0.783 + + +	0.232 NS	22.1
3	0.456 + + +	0.134 NS	0.317 NS	5.7
3a	0.586 + + +	0.556 + + +	0.125 NS	1.3
4	0.378 + + +	0.156 NS	0.280 NS	8.1
5	0.490 + + +	0.169 NS	0.543 +	22.6
6	0.308 +	0.548 + + +	0.032 NS	25
7	0.150 NS	0.458 + +	0.290 NS	28.4
8	0.249 +	0.005 NS	0.158 NS	27.7
9	0.231 NS	0.124 NS	0.124 NS	16.2
10	0.331 +	0.227 NS	0.352 ±	30.3
11	0.844 + + +	0.376 +	0.413 ±	6.3
12	0.429 + + +	0.240 NS	0.744 + + +	10
13	0.406 + + +	0.266 ±	0.654 + + +	9.4
14	0.450 + + +	0.564 + + +	NS	10.1
15	0.239 +	0.324 ±	NS	20.4
16	0.653 + + +	NS	0.782 + + +	9.9
17	0.544 + +	NS	NS	13

[a] Calculated by the formula $\frac{NED(D1-D2)}{NED(D1+D2)} \times 100\%$.

3a, same patient as 3, second 48 h registration.

+ + +, $P < 0.005$, + +, $P < 0.01$, +, $P < 0.05$, ±, $P < 0.1$.

The consistency in total production of IEA was assessed by means of the per cent difference between the 2 days:

$$\frac{NED(D1-D2)}{NED(D1+D2)} \times 100\%.$$

The mean value was 15.1% and the range 1.3–30.3% (Table III).

A third approach to the temporal distribution and consistency of the discharges is illustrated in Fig. 1, which shows the times of occurrence of the highest 30 min values of NED on each of the 2 days. The maxima occurred predominantly at night on both days: 78% of the maxima on the first day and 73% of those on the second were between 23.00 and 07.00 h. A smaller cluster of maxima occurred in mid morning during the 1.5 h between 09.30 and 11.00. The distribution over the 24 h period is non-random by the Kolmogorov-Smirnov test (day I: D = 0.361, N = 18, $P < 0.05$; day II: D = 0.434, N = 18, $P < 0.05$). The times of the minima did not significantly differ from a random distribution. The within-studies differences between the times of the maximum values of NED on days I and II are shown as a histogram in Fig. 2. The median difference was 1 h and the distribution differs significantly from that of the between-studies day I/day II differences (estimated by calculating all possible differences between day I and day II maxima; Kolmogorov-Smirnov test: D = 0.42, N = 18, $P < 0.01$).

For the wake period alone, the distribution of maxima of NED was not significantly different from a uniformly distributed random process (Kolmogorov-Smirnov test: D = 0.17, N = 18, Fig. 3). Moreover, within patients the day I/day II differences in time of occurrence of the waking maxima were also not significantly different from a uniform random distribution.

(2) Consistency within the waking day. A 'routine' waking EEG of some 30 min duration is widely assumed to be a representative sample of a patient's cerebral activity at the least on a particular day (Bergmann and Wässer 1979). It seemed

TABLE IV

Patient and day	Gen. sp/wave	Discharges/30 min				% 30 min epochs containing		
		Min	Max	Mean	Median	No disch.	< Mean/2	> Mean × 2
3a I	+	0	3	0.5	0	61	61	39
8 II	−	0	2	0.54	0	64	64	18
3a II	+	0	2	0.65	0	57	57	18
16 I	−	0	6	0.61	0	71	71	18
3 I	+	0	3	0.75	0	54	54	18
10 II	+	0	11	0.82	0	82	82	7
16 II	−	0	4	0.86	0	57	57	29
3 II	+	0	3	0.89	1	43	43	18
10 I	+	0	10	1.2	0	75	75	21
11 I	+	0	28	1.3	0	43	43	7
17 I	+	0	27	1.4	0	79	79	14
8 I	−	0	7	1.7	1	43	43	21
11 II	+	0	29	1.7	0	82	82	11
15 II	−	0	6	2.0	1.5	14	50	11
15 I	−	0	14	4.2	5	11	18	4
17 II	+	0	66	5.3	1	39	68	7
1 I	−	1	15	6.0	5	0	32	7
1 I	−	1	22	8.5	8	0	25	11
4 II	−	0	21	9.1	9	4	21	11
6 II	−	0	38	10.3	7	4	39	11
13 I	+	1	28	12.9	13.5	0	32	11
13 II	+	4	26	13.0	12	0	21	4
14 II	−	2	39	13.1	12	0	29	7
12 I	−	1	32	13.4	13	0	21	14
4 I	−	0	42	15.0	12	11	46	4
14 I	−	1	58	16.3	12	0	57	14
6 I	−	5	44	17.1	13	0	11	7
7 II	−	3	80	17.2	14	0	21	7
5 II	−	0	74	17.6	14.5	7	32	11
12 II	−	3	50	17.7	13.5	0	32	4
7 I	−	0	47	26.0	26	4	25	0
9 I	−	11	62	34.0	29.5	0	7	0
2 II	−	7	76	36.7	31	0	21	4
5 I	−	7	70	41.1	38.5	0	11	0
9 II	−	21	63	44.8	47.5	0	4	0
2 I	−	0	253	71.7	21.5	4	61	25

to habitual seizure occurrence. The habitual time of occurrence of seizures was determined by questioning patients or relatives. In 6 subjects seizures were reported to be equally frequent at all times of day or night (the 'diffuse' epilepsy of Janz 1962a). In the remainder a clear pattern was reported most typically with a predominance of seizures during sleep or on arousal (Table V). With only one exception (patient 4) the subjects with a non-random distribution of habitual seizures showed a maximum discharge rate at a time approximately corresponding to their peak seizure liability. A similar relationship has been previously reported (Autret et al. 1983). Patient 4 also conformed in general to this pattern, as he gave a history of seizures confined to the waking state and showed a decrease of discharges during sleep.

Sleep, wake and activity

The 24 h pattern of activity was of course dominated by the effects of wake and sleep and the epoch by epoch daily activity level between

TABLE V

Relation between peak occurrence of habitual seizures and of discharges over 24 h.

Patient	Maximal occurrence of seizures	Maximal frequency of IEA
1	Arousal	Arousal morning
2	BS	Evening BS
3	Diffuse	BS
3a	Diffuse	BS
4	Never during night	Decrease during night
5	ES arousal	BS–ES
6	Arousal	Arousal morning
7	ES arousal	ES arousal
8	BS	Evening BS
9	BS arousal	ES arousal
10	Diffuse	ES
11	Arousal morning	ES
12	Diffuse	BS
13	Diffuse	BS
14	Diffuse	BS–ES
15	Noon	Noon and ES
16	Night	ES
17	Night	BS–ES

BS, beginning of sleep; ES, end of sleep.

days I and II was positively and significantly correlated at the 5% level for all subjects. Despite the standardized regime in the monitoring unit, the values of DA in the hours of waking showed a significant correlation between days I and II in only 2 of the 18 subjects.

During waking, 6 subjects showed a negative correlation ($r < 0.343$, $N = 24$, $P < 0.05$) between DA and NED.

In the 9 subjects showing no correlation between NED on the first and second days during waking the possibility was considered that this might be secondary to the changing pattern of DA. However, in only 1 of these 9 subjects were the differing distributions of DA on the 2 days significantly negatively correlated with NED.

Overall mean NED increased during sleep in 14 studies, remained unchanged in 2 and decreased in 4. The global increase in sleep is significant at $P < 0.05$ by the sign test. All patients showing a change were consistent from one night to the next. Of the subjects with an overall decrease in mean NED during sleep two showed a consistent pattern of increased NED before and shortly after awakening.

Sleep staging according to the criteria of Rechtschaffen and Kales (1968) was possible in only 16 records. In the patient with depth electrodes insufficient channels were available for polygraphy or for recording from scalp leads to obtain a hypnogram. In one other the EEG was so abnormal that sleep staging was impossible. In 13 of the remaining 16 records there was a greater mean NED in non-REM sleep than in REM during night I and the opposite pattern in the remaining 3 (significant at $P < 0.05$ by the sign test). During night II, 14 out of 16 records showed a greater NED in non-REM sleep and two showed less ($P < 0.005$ by the sign test). The effects of the REM/non-REM cycle may have been reflected in the periodicities in the spectra of the inter-discharge intervals often observed during sleep. The mean difference in discharge rate between REM and non-REM sleep in these subjects was 41.3%, range 0.7–100%.

Five patients showed generalized spike-wave activity. In view of previous reports that during REM these discharges become longer although less frequent (Stevens et al. 1971; Sato et al. 1973; Principe and Smith 1982), it is of interest that only two of the present series showed this effect to any marked degree, the increases in mean discharge length being respectively 0, 7, 8, 40 and 55%. Owing to the overall reduction of discharge incidence during REM the total duration of epileptiform discharges in these patients was reduced.

The distribution of NED during the night was classifiable according to 3 of the 4 categories described by Kellaway et al. (1980) and Kellaway and Frost (1983) in subjects with generalized spike-wave activity. In view of the suggestion of those authors that this distribution reflects a basic circadian rhythm, the first and second night patterns were compared to determine whether or not these were consistent (Table VI). It can be seen that the distribution was indeed consistent in the case of generalized regular spike-wave activity, confirming the findings of Kellaway et al., but random for other types of IEA.

Consistency of AED profiles and influence on IEA

All patients underwent hourly sampling of blood AED levels, but in 6 patients the catheter failed

TABLE VI

Distribution of maximum NED during the night.

Night II	Maximum night I								
	Early			Middle of night		Late			
Early	2	8	12			6	7		
	13[a]	14	17[a]			15	18		
Middle		5		16					
Late	1	4				3[a]	3a[a]		
						9	10[a]	11[a]	

[a] Generalized regular spike wave activity.

within 48 h and these have been excluded from the analysis. Of the remaining 11 patients (12 records) 6 were studied on monotherapy: carbamazepine (CBZ) 2, valproate (VPA) 3 and phenobarbital (PHB) 1. Five patients were receiving polytherapy with various combinations of CBZ, VPA, PHB, diphenylhydantoin (DPH) or ethosuximide (ESM).

(1) Stability of AED profiles. In the 2 patients on CBZ monotherapy the day I–day II 24 h profiles were consistent ($r > 0.343$; $n = 24$; $P < 0.05$); the correlation was significant during wake in one and during sleep in both. For VPA therapy the profiles were consistent in 2 out of 3 over 24 h, 1 out of 3 for wake and night periods separately (Table VI).

The results during polytherapy were essentially similar. For CBZ there was a positive significant correlation in 4 out of 5 patients both over 24 h and during sleep in persons taking VPA and DPH as medication. This value falls to 2 out of 5 during waking. All 5 patients receiving VPA had a positive significant correlation for the entire 24 h period, 2 out of 5 during wake and 3 out of 5 during sleep. Three out of 3 patients receiving DPH had significant positive correlations for 24 h, 1 out of 3 during wake and sleep also. ESM levels between the 2 days were never significantly correlated.

When a lag of 30 or 60 min in either direction was permitted then significant positive correlations were more often obtained (Table VII).

(2) Influence of AED levels on IEA. To assess possible immediate or short term effects of serum AED concentrations of IEA, the correlations between drug levels and NED were tested both directly and with a lag of up to 2 h between blood level and NED, for 24 h waking and sleep conditions. Significant ($P < 0.05$) negative correlations were found with CBZ: of 2 patients receiving monotherapy, 1 showed significant negative correlations for the full 48 h and for the wake periods. For CBZ as part of combination therapy (5 patients) such correlations were found for the full 48 h in 2 subjects, for the waking period in 1 and

TABLE VII

Stability of AED profiles. Day I–day II correlations.

Drug	Therapy	Correlation without lag				With up to 60 min lag in either direction		
		at $P < 0.05$	24 h	Wake	Sleep	24 h	Wake	Sleep
CBZ	MONO	S	2	1	2	2	2	2
		NS	–	1	–	–	–	–
	POLY	S	4	2	4	5	4	4
		NS	1	3	1	–	1	1
VPA	MONO	S	2	1	1	3	2	1
		NS	1	2	2	–	1	2
	POLY	S	5	2	3	5	5	5
		NS	–	3	2	–	–	–
DPH	POLY	S	3	1	1	3	2	2
		NS	–	2	2	–	1	1
ESM	POLY	S	–	–	–	–	–	–
		NS	1	1	1	1	1	1

S, significant; NS, not significant.

during sleep in 2. With a lag of up to 120 min between AED level and NED there was an increase of such correlation only during the wake period (3 subjects).

For the other drugs there was a negative correlation between NED and level of DPH for only one of the periods of 24 h and night in 2 patients and no further correlations were obtained by introducing a lag. Finally there was no significant correlation between NED and levels of VPA and ESM with or without a lag.

Discussion

The results of the present study are similar to those of previous investigations (Stevens et al. 1971; Kellaway et al. 1980; Lavie et al. 1983). However, the continuation of each recording for 2 full 24 h cycles, whilst falling far short of an ideal design for chronobiological studies, does permit some assessment of the consistency of the circadian patterns and leads to a different interpretation. The relations of the sleep/wake and REM/non-REM cycles to IEA are clearly confirmed in the present study and similar to those previously reported (for instance by Autret et al. 1983). When so far as possible these effects are eliminated, for instance by analysing separately the waking and sleep EEGs, there remains little evidence of a consistent distribution either between or within patients. In the 6 studies from 5 subjects with generalized regular spike-wave activity the time of occurrence of the nocturnal maxima was consistent and followed patterns similar to those described by Kellaway et al. (1980). No such consistency was shown by other types of discharge, possibly reflecting different mechanisms of epileptogenesis. There was also a tendency in very general terms for the maximum NED to correspond to the time of the patient's habitual seizures. This correspondence was closer than the general nocturnal increase of NED in patients with seizures at night as reported by Autret et al. (1983). Apart from these effects no evidence of consistent circadian patterns emerged. Factors such as activity or antiepileptic drug levels, which may influence discharge rates, could either obscure underlying circadian rhythms or themselves impose rhythmicity. However, a correlation between activity or blood levels and the rate of discharge was rarely found. The lack of obvious effect of blood levels may of course largely reflect the dosing schedules which had been chosen to keep these, so far as possible, within the therapeutic range. It does not follow that more unstable levels would be without either EEG effect or therapeutic consequence.

For practical purposes it may be of little importance whether circadian rhythms in epilepsy are exogenous or endogenous, but it is of considerable theoretical interest. Previous authors either gloss over this issue or propose mathematical models (Kellaway et al. 1980) which imply an endogenous mechanism. The effects on IEA of spontaneous nocturnal non-REM and REM sleep, seen in the present and previous studies, are similar to those observed when sleep is induced at other times of day by means of hypnotics or after sleep deprivation. The most parsimonious hypothesis therefore is that the circadian changes in IEA are secondary to a direct action of the sleep-wake rhythm on epileptiform discharges; such an effect has been termed 'masking' (Aschoff 1978). If our conclusions differ from those of other authors (e.g. Kellaway and Frost 1983) this reflects, not any difference in the findings, but rather in the interpretation. We consider that neither these nor previous results offer any evidence of endogenous circadian rhythms affecting IEA. However, the marked periodicities seen in some subjects even in waking do indicate ultradian rhythmicity.

Evidence that the nocturnal increase and fluctuation of IEA can reflect endogenous rhythms may, nevertheless, be adduced from our previous investigations (Martins da Silva et al. 1983). During two prolonged telemetric studies of 4 and 8 days, the patients were deprived of sleep on the 4th night and the 3rd and 6th nights respectively. On all 3 nights of sleep deprivation we observed a global increase of IEA, fluctuations with a period of 80–90 min similar to those exhibited during sleep and an abrupt reduction of IEA at the habitual time of waking. This implies that the nocturnal pattern of IEA to some extent reflects endogenous ultradian and circadian rhythms probably identical with those determining the

sleep/wake and REM/non-REM cycles.

The conditions of routine EEG recording are of course considerably different from those of the present telemetric study. Nevertheless the marked variability of the EEG between epochs of a length roughly corresponding to the duration of a typical routine registration is striking. Although all patients had on average at least one discharge/h during both waking days, in some instances the probability of observing any epileptiform activity in a given 30 min period was less than 0.2. It is a widespread practice both in routine clinical management of patients with epilepsy and in the course of drug trials to obtain multiple EEG recordings, apparently in the belief that the NED observed in the course of a 30 min registration should be reduced by effective medication. In the present material the overall mean discharge rate for the two consecutive 24 h periods was reasonably consistent (mean difference 15.3%), but the variation between different 0.5 h periods of the same waking day was very great. In a majority of studies the probability of a single 30 min sample yielding a number of discharges between a half and twice the mean 0.5 h rate was 0.5 or less, and particularly low of course when the discharge rate was small. Gram et al. (1981) pointed out that, although most antiepileptic drug trials include EEG studies, in only a minority is it even considered worthwhile reporting the EEG findings and in very few instances have these apparently reflected AED actions. If a 30 min sample of epileptiform activity is as unreliable as our results suggest, it is not surprising that AEDs are usually without apparent effect on NED.

The present studies serve thus chiefly to emphasize the inconsistency of circadian distribution of interictal epileptiform EEG activity. Such inconsistency should be taken into account in relation both to the interpretation of routine EEGs and the planning of quantitative studies of epileptiform activity.

Summary

Eighteen continuous 48 h monitoring studies are reported from 17 patients with epilepsy.

The numbers of epileptiform discharges over corresponding epochs of the 2 days were significantly positively correlated in 16 studies. However, this was explicable by masking due to the sleep/wake cycle and when waking and sleep were considered separately a minority of studies showed significant correlations. The difference in total 24 h production of discharges between the 2 days ranged from 1.3 to 30.3%, mean 15.1%. The maximum discharge rate in 75% of the studies occurred during sleep; during waking the distribution of discharges was random. Even in the waking state the 0.5 h discharge rate was extremely variable and in few patients could a single 30 min epoch be regarded as a reliable sample of the mean rate over the waking day. The intervals between events showed a Poisson distribution during 9 days and 5 nights, but there was no within-patient consistency between the first and second 24 h period. The occurrence of discharges was periodic significantly more often at night than during the day, but the periodicities did not clearly correspond to the REM cycle. Discharges increased overall during sleep in 14 studies, were unchanged in 2 and decreased in 4. The time of occurrence of maximal discharge rate during sleep was consistent from night I to night II only in patients exhibiting generalized regular spike-wave activity but random in the others. A negative correlation between antiepileptic drug levels and discharge rate was rarely observed.

Résumé

Distribution circadienne de l'activité EEG épileptiforme intericta le

Dix-huit études de 48 h contiguës sont décrites chez 17 patients épileptiques.

Les nombres de décharges épileptiformes recouvrant des époques correspondantes de 2 jours furent significativement corrélées positivement pour 16 études. Cependant, ceci était explicable par un masquage dû au cycle veille/sommeil et lorsque la veille et le sommeil étaient considérés séparément une minorité d'études présentaient des corrélations significatives. La différence de pro-

duction totale de décharges en 24 h entre les 2 jours variait de 1,3 à 30,3%, avec une moyenne de 15,1%. Le taux maximale de décharges dans 75% des études apparaissait pendant le sommeil; durant la veille, la distribution des décharges se faisait au hasard. Et même, en état de veille, le taux de décharge sur une demi heure était extrêmement variable et une seule époque de 30 min, chez un peu de patients pouvait être considérée comme un échantillon fiable du taux moyen pour la veille d'une journée. Les intervalles entre les événements présentaient une distribution de Poisson pendant 9 jours et 5 nuits, mais il n'y avait pas de relations consistantes chez les patients entre la première et la seconde période de 24 h. L'apparition des décharges était périodique, significativement plus fréquente pendant la nuit que pendant le jour, mais la périodicité ne correspondait pas clairement au cycle REM. Les décharges augmentaient grandement durant le sommeil dans 14 études, restaient inchangées pour 2 et décroissaient pour 4 autres. Le délai d'apparition du taux de décharges maximale pendant le sommeil était du même ordre pour la nuit I que pour la nuit II chez des patients montrant une activité de pointe-ondes régulière généralisée, mais était au hasard pour les autres. Une corrélation négative entre les taux de drogues antiépilepsies et le taux de décharge était rarement observée.

We are indebted to Mrs. M. Van Taarling-Wassenaar for assistance in preparing the text and Mrs. J. Apeldoorn-Bastiaenen for helping with the bibliography.

This research was supported by a grant from the Commissie Landelijk Epilepsie Onderzoek (CLEO). Dr. Martins da Silva was in receipt of a travelling fellowship from the Dutch Ministry of Education and Science.

References

Aschoff, J. Features of circadian rhythms relevant for the design of shift schedules. Ergonomics, 1978, 21: 739–754.

Autret, A., Laffont, F. and Roux, S. Influence of waking and sleep stages on the inter-ictal paroxysmal activity in partial epilepsy with complex seizures. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1983, 55: 406–410.

Bergmann, L. und Wässer, S. Der Einfluss der Tageszeit auf das EEG anfallskranker Kinder. Paediat. Grenzgeb., 1979, 17: 263–266.

Binnie, C.D. The use of interictal EEG in the study of antiepileptic drugs. In: P.A. Buser, W.A. Cobb and T. Okuma (Eds.), Kyoto Symposia. Electroenceph. clin. Neurophysiol., Suppl. 36. Elsevier, Amsterdam, 1982: 504–512.

Binnie, C.D., Rowan, A.J., Overweg, J., Meinardi, H., Wisman, T., Kamp, A. and Lopes da Silva, F.H. Telemetric EEG and videomonitoring in epilepsy. Neurology (NY), 1981, 31: 298–303.

Cox, D.R. and Lewis, P.A.W. The Statistical Analysis of Series of Events. Chapman and Hall, London, 1966.

Daly, D.D. Circadian cycles and seizures. In: M.A.B. Brazier (Ed.), Epilepsy, its Phenomena in Man. Academic Press, New York, 1973: 215–233.

Dreifuss, F.E., Bancaud, J., Henriksen, O., Rubio-Donnadieu, F., Seino, M. and Penry, J.K. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia, 1981, 22: 489–501.

Geier, S. A comparative tele-EEG study of adolescent and adult epileptics. Epilepsia, 1971, 12: 215–223.

Gram, L., Bentsen, K.D., Parnas, J. and Flachs, H. Clinical trials in epilepsy: methods and results. In: M. Dam, L. Gram and J.K. Penry (Eds.), Advances in Epileptology, XIIth Epilepsy International Symposium. Raven Press, New York, 1981: 105–112.

Griffiths, G.M. and Tyler Fox, M.A. Rhythm in epilepsy. Lancet, 1939, ii: 409–416.

Janz, D. The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. Epilepsia, 1962a, 3: 69–109.

Janz, D. Epilepsy and the sleeping-waking cycle. In: O. Magnus and A.M. Lorentz de Haas (Eds.), Handbook of Clinical Neurology, Vol. 15, North-Holland Publ., Amsterdam, 1962b: 457–490.

Kajtor, F. The influence of sleep and the waking state on the epileptic activity of different cerebral structures. Epilepsia, 1962, 3: 274–280.

Kamp, A., Mars, N.J.I. and Wisman, T. Longterm monitoring of the electroencephalogram in epileptic patients. In: C.J. Armlaner, Jr. and D.W. Macdonald (Eds.), Handbook on Biotelemetry and Radiotracking. Pergamon Press, Oxford, 1979: pp. 499–503.

Kellaway, P. and Frost, J.D. Biorhythmic modulation of epileptic events. In: T.A. Pedley and B.S. Meldrum (Eds.), Recent Advances in Epilepsy. Churchill-Livingston, London, 1983: 139–154.

Kellaway, P., Frost, Jr., J.D. and Crawley, J.M. Time modulation of spike and wave activity in generalized epilepsy. Ann. Neurol., 1980, 8: 491–500.

Langdon-Down, M. and Brain, W.R. Time of day in relation to convulsions in epilepsy. Lancet, 1929, i: 1029–1032.

Lavie, P., Peled, R. and Scharf, B. Ultradian rhythms in epilepsy. In: W.P. Koella (Ed.), Sleep 1982: Physiology, Pharmacology, Sleep Factors, Memory, Sleep Deprivation. Karger, Basel, 1983: 355–358.

Levin, M. Diurnal rhythm in epilepsy. Amer. J. Psychol., 1956, 113: 243–245.

Magnussen, G. Eighteen cases of epilepsy with fits in relation to sleep. Acta psychiat. scand., 1936, 11: 229–231.

Martins da Silva, A., Aarts, J.H.P., Binnie, C.D., Laxminarayan, R. and Nagelkerke, N.J.D. Ultradian periodicity of interictal epileptiform EEG activity during sleep deprivation. Sleep Res., 1984, in press.

Milligan, N. and Richens, A. Methods of assessment of antiepileptic drugs. Brit. J. clin. Pharmacol., 1981, 11: 443–456.

Montplaisir, J., Laverdière, M., Walsh, J., Saint-Hilaire, J.M. et Bouvier, G. Epilepsie et sommeil. Un. méd. Can., 1980, 109: 1004–1009.

Montplaisir, J., Laverdière, M., Saint-Hilaire, J.M., Walsh, J. and Bouvier, G. Sleep and temporal lobe epilepsy: a case study with depth electrodes. Neurology (NY), 1981, 31: 1350–1356.

Morselli, P.L. Should EEG recording be included in clinical trials on new antiepileptic drugs? In: P.A. Buser, W.A. Cobb and T. Okuma (Eds.), Kyoto Symposia. Electroenceph. clin. Neurophysiol., Suppl. 36. Elsevier, Amsterdam, 1982: 482–486.

Passouant, P. et Cadilhac, J. Décharges épileptiques et sommeil. In: E. Niedermeyer (Ed.), Epilepsy, Modern Problems of Pharmacopsychiatry, Vol. 4. Karger, Basel, 1970: 87–104.

Principe, J.O. and Smith, J.R. Microcomputer-based system for the detection and quantification of petit-mal epilepsy. Comput. Biol. Med., 1982, 12: 87–95.

Rechtschaffen, A. and Kales, A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. BIS/BRI UCLA, Los Angeles, CA, 1968.

Sato, S., Dreifuss, F.E. and Penry, J.K. The effect of sleep on spike wave discharges in absence seizures. Neurology (Minneap.), 1973, 23: 1335–1345.

Stevens, J.R., Kodama, H., Lonsbury, B. and Mills, L. Ultradian characteristics of spontaneous seizure discharges recorded by radio telemetry in man. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1971, 31: 313–325.

Stevens, J.R., Lonsbury, B.L. and Goel, S.L. Seizure occurrence and interspike interval: telemetered electroencephalogram studies. Arch. Neurol. (Chic.), 1972, 26: 409–419.

Trabalho 2

Electroencephalography and clinical Neurophysiology, 1984, 58: 498–505
Elsevier Scientific Publishers Ireland, Ltd.

TEMPORAL CHARACTERISTICS OF SEIZURES AND EPILEPTIFORM DISCHARGES

C.D. BINNIE, J.H.P. AARTS, M.A. HOUTKOOPER, R. LAXMINARAYAN, A. MARTINS DA SILVA [1], H. MEINARDI, N. NAGELKERKE [2] and J. OVERWEG

Instituut voor Epilepsiebestrijding Meer and Bosch / De Cruquiushoeve, Achterweg 5, 2103 SW Heemstede (The Netherlands)

(Accepted for publication: July 2, 1984)

A central problem of epileptology is why a seizure occurs at a particular moment in time. Except in those comparatively rare patients with reflex epilepsy whose attacks are consistently precipitated by sensory or cognitive stimuli, seizure occurrence appears essentially random. However, a seemingly random pattern is frequently modulated by extrinsic or intrinsic factors which influence overall discharge probability. These include both periodic processes such as sleeping and waking, the REM/non-REM cycle and possibly the menstrual cycle, and aperiodic influences as aging, stress and medication.

As Stevens et al. (1971) have pointed out, the patterns of occurrence of seizures or epileptiform discharges may themselves throw some light on underlying epileptogenic mechanisms. An exponential (Poisson) distribution of intervals between events is characteristic of many stochastic processes such as radioactive decay. In the present context, the finding of a Poisson distribution of interictal intervals would argue against a relaxation process, that is a mechanism involving a progressive build-up of factors promoting epileptogenesis which are dissipated by the occurrence of a seizure. A relative excess of long intervals would suggest a negative feedback mechanism such that the occurrence of one seizure reduced the probability of another. A normal distribution about a preferred modal interval would imply random variation superimposed upon a basically periodic mechanism, such indeed as a relaxation process. Stevens and colleagues (1971, 1972) did in fact find that patients with generalized 3/sec spike-wave activity exhibited a Poisson distribution of 'seizure discharges' during the night and a more nearly normal distribution during the day. Focal discharges occurred in 2 subjects and were normally distributed, both in waking and in sleep. Further the patients with generalized spike-wave activity exhibited a cyclic suppression of the discharges with a period of about 90 min, corresponding during sleep to the REM periods but extending also into the hours of waking. Other authors have confirmed the effect of the REM cycle and have suggested that a 100 min periodicity may exist throughout the 24 h period (Kellaway et al. 1980) but so far little evidence has been produced of such periodicity in the hours of waking.

Apart from the theoretical implications of the temporal distribution of seizures or discharges their study has also some practical applications. Both for clinical and research purposes it is tacitly assumed that the incidence of epileptiform discharges in short samples of EEG is correlated with seizure liability and may be used as a measure of antiepileptic drug effects. Though repeated EEG recordings are a feature of the majority of antiepileptic drug trials, the results are reported in less than 40% (Gram et al. 1982). The antiepileptic drug trials in which discharge counts in short routine EEGs appear to have produced any meaningful results are very few indeed (Wilkus and Green 1974; Kellaway and Frost 1983).

[1] Servico Neurofisiologia (Hospital Santo Antonio), and Instituto Ciencias Biomedicas 'Abel Salazar,' 4000 Porto, Portugal.
[2] Laboratorium voor Medische Fysica, Universiteit van Amsterdam, Herengracht 196, 1016 BS Amsterdam, The Netherlands.

0013-4649/84/$03.00 © 1984 Elsevier Scientific Publishers Ireland, Ltd.

Though the assumption that discharge rate is necessarily related to seizure incidence may itself be dubious (Binnie 1982) a major methodological difficulty in such studies is the lack of information concerning the statistical properties of the temporal distribution of discharges. On a longer time scale, similar considerations apply to the recording of seizure incidence over periods of weeks or months and interpretation of apparent changes when therapy is altered.

Material and Methods

The present study draws on 3 sets of data.

(I) Counts of epileptiform discharges (spikes or spike-wave activity) in continuous 16- or 20-channel telemetric recordings of at least 48 h duration

From some 150 consecutive studies over a period of 2 years 14 consecutive records were selected on the basis of the following criteria: Interictal epileptiform activity (spikes, sharp waves, spike-wave activity) was present in waking and in sleep and of a type readily amenable to manual quantification and patients had more than 20 discharges in at least one period of sleep or waking. Medication, if any, had been constant for at least a month prior to and during the 2 consecutive days of monitoring. Activity and diet had also been standardized so far as possible during the period of monitoring. The principal clinical and EEG characteristics of the patients are listed in Table I. Further findings in these and other patients have been reported elsewhere (Martins da Silva et al. 1984) and the same system of patient numbering has been used to permit comparisons. Some patients in that study have been omitted as there were insufficient discharges in each period of sleep or wake to permit any statistical analysis. The methods of monitoring have been reported elsewhere (Binnie et al. 1981). Evaluation of the EEGs was performed visually by one observer (AMdS) who both noted the time of occurrence of all the discharges and classified the sleep stages according to the recommendations of Rechtschaffen and Kales (1968).

TABLE I

Principal clinical and EEG characteristics of the patients undergoing 48 h EEG monitoring.

Patient [a]	Age (years)	Sex	Seizure type [b]	EEG discharge type
1	38	M	PCS	Focal spikes
3	24	F	Absences	Reg. 3 Hz gen. spike wave
4	31	M	PCS	Irreg. gen. spikes-sharp waves
5	42	M	Gen. t. clon.	Irreg. gen. spikes-sharp waves
6	30	M	Gen. t. clon.	Irreg. gen. spikes-sharp waves
7	30	M	PCS	Irreg. gen. spikes-sharp waves
8	35	M	PSSG	Irreg. spikes-sharp waves focal and generalized
9	36	F	PSSG	Irreg. spike-sharp waves focal and generalized
10	53	M	PCS	Reg. gen. (4–5 Hz) spike wave
11	66	M	PCS	Reg. gen. (4–5 Hz) spike wave
13	26	F	PCS + gen. t. clon.	Reg. gen. (4–5 Hz) spike wave
14	50	M	PSSG	Focal spikes
15	36	M	PCS	Irreg. gen. spikes-sharp waves
16	20	M	PCS + gen. t. clon.	Irreg. gen. spikes-sharp waves
17	20	F	PCS + gen. t. clon.	Reg. gen. (4–5 Hz) spike wave

[a] Numbering as in Martins da Silva et al. (1984).

[b] Seizure types following the International Classification of the ILAE. PCS: complex partial seizures; gen. t. clon.: generalized tonic clonic seizures; PSSG: partial seizures evolving to secondarily generalized seizures.

(IIa) Seizure records during a 9 month placebo-controlled double-blind cross-over trial of flunarizine as add-on treatment in therapy-resistant outpatients with epilepsy

The trial which is reported elsewhere (Overweg et al. 1984) comprised 3 periods of 12 weeks: a pretrial phase for familiarization with seizure documentation and habituation to participation in a trial, phase I of 12 weeks during which the patient was randomly allocated to placebo or flunarizine 10 mg daily and phase II of 12 weeks during which flunarizine and placebo were interchanged. The principal clinical characteristics of the patients are listed in Table II: it will be noted that they were mostly suffering from secondary generalized or partial epilepsy but exhibited little other physical or mental handicap.

(IIb) Seizure calenders of mentally subnormal patients with therapy-resistant secondary generalized epilepsy

These patients were residents of long-stay wards in a specialized epilepsy centre where the staff were experienced in documenting seizures according to a standard protocol. The clinical characteristics of these patients are summarized in Table III.

TABLE II

Principal characteristics of patients in flunarizine trial (group IIa).

Patients	30
Sex m/f	18/14
Age mean (years)	32
range (years)	15–56
Epilepsy type	**Patients**
Partial	24
Secondary generalized	6
Neurological deficit	6 (minimal)
Mental subnormality	0
Seizure type	
Tonic clonic	10
Partial complex	29
Partial elementary	1
Atonic	2
Myoclonus	1
Number of current seizure types	
One	21
Two	9

TABLE III

Principal characteristics of long-stay patients (group IIb).

Patients	10
Sex m/f	8/2
Age mean (years)	32
range (years)	20–45
Epilepsy type	**Patients**
Secondary generalized	10
Mental subnormality	10
Seizure type	
Tonic clonio	8
Partial complex	7
Partial elementary	1
Atonic	4
Myoclonus	1
Number of current seizure types	
One	3
Two	4
Three	2
Four	1

Statistical methods

In order to explore what kind of (random) mechanism or process could have generated the data, the statistical procedures of Cox and Lewis (1966) were used. The first question that was 'asked' of the data is whether it could be regarded as a realization of a stationary process, that is whether its statistical properties did not vary with time. For this purpose both a test for trend, i.e., a systematic increase or decrease of the intensity with time, and a test for homogeneity of variance were available. The latter test is sensitive to rather general departures from stationarity. For this purpose intervals were grouped together on varying levels of aggregation and the distributions of intervals compared between the groups. Once it had been established that no gross departures from stationarity occurred it was determined whether successive intervals were independent, that is whether the process was a so-called renewal process. This was done by examining the serial correlation coefficients of intervals of various lags (i.e., the number of intervening intervals). An important type of renewal process is the so-called

Poisson process, that is a renewal process with exponentially distributed intervals. This kind of process is very simple because it is 'memoryless,' i.e., the probability of an event is not influenced by the times of occurrence of any past event.

Several tests for the Poisson distribution were employed. First the coefficient of variation (CV) was determined; for a Poisson process this equals one. For distributions about a preferred mode this is less than one and for distributions with some very long intervals the CV exceeds one. The CV is also useful for situations where an overall non-stationarity has been detected but the process may be Poisson locally, a so-called modulated Poisson process. For such cases the invervals were grouped and the average of the within group coefficients of variation computed.

Further several tests were used which were based on the property that the events of a Poisson process are randomly distributed uniformly over the observation time. Departures from such distributions were tested by means of a Kolmogorov-Smirnov test, Durbin's modified k-s test and the Cramer-von Mises test. To test for a Poisson process against renewal processes with a gamma type interval distribution, a test proposed by Moran was employed.

Results

The findings in the 3 study groups I, IIa and IIb, are summarized in Tables IV, V and VI.

Group I

There were sufficient discharges to permit an analysis of 23 days and 18 nights. Interictal epileptiform discharges (group I) showed trends in 17 out of 23 study days and in 10 out of 18 nights. There is little consistency: 5 patients, for instance, showed a trend on both waking days, 6 did so on one day but not the other; 4 patients showed a consistent nocturnal trend but 2 exhibited a trend on one night only. The intervals between events

TABLE IV

Analysis of intervals between events.

Patient	Day 1			Day 2			Night 1			Night 2		
	T	P	Period (min)	T	P	Period (min)	T	P	Period (min)	T	P	Period (min)
1	----------						+	– –	123	+	– –	104
3	–	+	–	+	+	–	–	–	128	–	–	62
4	–	– –	70	+	+	30	+	– –	25	+	– –	23
			16			55						107
5	+	– –	–	+	– –	100	+	– –	–	+	– –	120
						47						60
						24						
6	+	+	39	+	– –	–	+	– –	76	–	+	–
7	+	–	–	----------			----------					
8	+	–	–	–	+	–	–	+	41	–	+	176
10	+	– –	44	–	– –	– –	+	– –	142	+	– –	13
									71			
11	----------						–	e	8.8	+	–	98
13	+	+	208	+	– –	9	----------					
14	+	e	15	+	e	–	----------					
15	+	– –	36	–	+	–	–	+	–	----------		
			76									
16	–	+	–	+	+	–	----------			–	– –	83
17	+	– –	–	+	– –	–	----------					

T = trend: –, absent; +, present $P < 0.05$. P = Poisson: +, not rejected; –, rejected at $P < 0.05$ level; – –, rejected at $P < 0.01$; e, rejected but exponential distribution.

TABLE V

Group IIa.

Patient	Age (years)	Sex	Total seizures	Seizure type(s)	Drug effect	Trend	Poisson	Period(s) (days)	Critical test
1	42	M		TC PC	–				
2	40	F	22	PC	– –	–	+	–	
3	56	F	36	PC	.	–	–	–	HD
4	33	M	140	TC PC	–	–	–	–	DM
5	23	M	37	TC PC	– –	–	–	–	HVD
6	25	F	86	PC	.	–	+	–	
7	35	M	25	PC	.	–	–	23	VD
8	21	M	15	PC	– –	–	+	19	
9	24	M	27	PC	.	–	–	–	HVD
10	43	M	47	TC	.	–	–	–	HVD
11	19	M	25	PC	.	–	+	–	
12	35	M	47	PC	.	–	–	–	HVWK
13	34	F	68	PC		+	–	2	HVD
14	31	M	51	PC	+	–	+	–	
15	20	M	40	TC PC	–	+	+	–	H
16	33	F	90	PC	.	–	+	5	
17	25	F	34	PC		–	+	–	
18	22	F	34	TC	– –	–	–	–	HV
19	37	F	26	PC	+	–	+	43	
20	23	F	23	PC	.	+	–	–	VDWMK
21	15	F	172	PC	.	+	–	–	VDWMK
22	35	F	89	TC PC	.	+	e	–	DU
23	53	M	45	PC	.	–	e	8, 16	–DWK
24	52	M	87	PC	– –	–	+	55	
25	34	M	110	PC	.	–	–	–	VDWM
26	19	M	50	PC	.	–	+	–	
27	31	F	115	PC	–	–	–	–	VD
28	43	M	44	PC	– –	–	+	22, 17	
29	34	M	19	PC	– –	–	+	20, 13	
30	27	M	16	PC	. .	–	–	–	HV

Key: Critical test establishing trend or leading to rejection of Poisson distribution. H, homogeneity of variance; V, coefficient of variation; D, Durbin's modified Kolmogorov-Smirnov test; W, Cramer vs. Mises test; M, Moran's test; K, Kolmogorov-Smirnov test. Drug effect: lower seizure frequency on verum with respect to placebo: –, 25% reduction; – –, 50% reduction; ., less than 25% difference; higher seizure frequency on verum: +, 25%.

exhibited a true Poisson distribution during 9 days and 4 nights; again there is little consistency between two 24 h periods. On two other days and one night a modulated Poisson distribution occurred. The periods associated with significant peaks in the spectrum of the counting process are also shown in Table IV. Periodicity was detected more often at night (15 out of 18 studies) than by day (9 out 23). The periods of significant periodic processes did not, however, generally correspond to the values of 90–100 min suggested by other authors and thought to correspond to the REM cycle. In waking only 1 significant periodicity in the range 80–120 min was observed and only 5 fell within this range at night.

Group II

A trend was observed in only 5 of the 30 patients completing the flunarizine trial, but this was not apparently related to drug effects as assessed by the percentage difference in seizure frequency between placebo and verum. A Poisson distribution of interseizure intervals was found in half of the studies (modulated in two instances),

TABLE VI

Group IIb.

Patient	Age (years)	Sex	Total seizure (days)	Seizure type	Trend	Poisson	Period (days)	Critical test
1	43	M	50/132	PC TC	–	+	–	
2	20	M	60/151	PE PC TC AT	–	+	–	
3	40	M	65/210	PC AT	–	+	–	
4	45	M	55/99	TC	–	–	–	HVD
5	28	F	82/1048	PC	–	+	–	
6	35	M	40/121	TC AT My	+	e	–	DW
7	36	M	78/726	TC PC	+	–	–	VD
8	22	M	74/749	TC	+	–	–	V
9	29	M	43/250	TC PC AT	–	+	–	
10	24	F	81/711	TC PC	+	–	–	V

Periodicities were present in 9 instances with periods ranging from 2 to 55 days with a preferred value round about 20 days. There was no association of periodicity with female sex nor did any subject show evidence of a monthly or weekly cycle.

The findings in the institutionalized mentally subnormal patients (group IIb) differ from those in IIa in only one important respect, namely an absence of periodicity.

Discussion

The occurrence of epileptiform activity in the EEG is influenced by a multitude of internal and external circumstances, some probably periodic, others transient; circumstances which are more often than not difficult to trace. Only differences in epileptic activity between day and night are well established. Although other periodicities common to all humans as the REM/non-REM cycle or ultradian periodicities may also have an impact on the occurrence of epileptiform activity, these were not demonstrable in our study, because they are only of minor importance relative to the 'noise' in which they are swamped. There was indeed a greater incidence of demonstrable periodicities at night than in the day but these did not appear to correspond to the REM/non-REM cycle; the greater number of epileptic events in sleep would in any case increase the chance of periodicities attaining statistical significance.

A 7 day periodicity related to the different activities on week days and at the weekend, or a periodicity of about 28 days in women could readily be explained, but neither was found. Although periodicities occurred in the spectra of both the epileptiform activity data (group I) and the seizure data (group II), these are difficult to interpret since they appeared in spectra which also in other respects were clearly not white, thus strengthening rather than weakening the overall impression of non-stationarity. Such non-stationarity probably reflects the susceptibility of epileptogenesis to the internal and external 'milieu' of the patient. In this respect it is worth noting that the patients with the greatest brain damage (group IIb) showed the greatest stability of seizure occurrence, which may be explained by a greater autonomy of the epileptogenic mechanism in those patients.

The only consistent feature common to all studies was the lack of any correlation between both successive inter-discharge or inter-seizure intervals. In addition, more often than not, the intervals were approximately exponentially distributed, contradicting the idea of a build-up of factors promoting epileptogenesis followed by relaxation after the occurrence of a discharge or a seizure. An alternative model based on random noise superimposed on a rhythmic pacemaker should give rise to marked periodicities. These did indeed occur in

some circumstances notably in the nocturnal EEG discharge studies of group I. However, periodicity was detectable in a minority of group I subjects by day. In less than a third of the seizure calendars from the drug trial (group IIa) and in none of the seizure records from group IIb. The differences in this respect between groups IIa and IIb could not be explained by any difference in total numbers of epileptic events. Of the possible mechanisms considered in the introduction, none seems consistently to explain the present findings. The stochastic processes underlying the timing of epileptic events appear themselves to be non-stationary and extremely variable. Biological rhythms other than the sleep-wake cycle are not in evidence in this material.

Summary

The time relations of epileptic events have been studied in 3 sets of data: (I) counts of individual epileptiform discharges in twelve 48 h EEG recordings, (IIa) seizure calendars of 30 therapy-resistant outpatients participating in a drug trial, (IIb) seizure calendars of 10 mentally subnormal epileptic patients resident in a long-stay unit.

The EEG data I were characterized most often by a Poisson distribution of intervals between discharges and the occurrence of marked periodicities, particularly at night. The periods of rhythmic nocturnal events ranged from 13 to 142 min and did not appear to correspond to the REM/non-REM cycle. In the seizure data IIa and b a Poisson distribution of intervals between events was found in half the patients. Periodicities occurred only in group IIa and did not correspond to weekly or monthly cycles. A stochastic process is considered to be the model which best fits these data.

Résumé

Caractéristiques temporelles des crises et des décharges épileptiformes

On a étudié les relations chronologiques des événements épileptiques sur 3 groupes de données: (I) comptage des décharges épileptiformes individuelles sur 12 EEG de 48 h, (IIa) calendrier des crises de 30 patients résistant à la thérapeutique, au cours d'un essai de médicament, (IIb) calendrier des crises de 10 patients épileptiques subnormaux sur le plan mental, résidant dans une unité de long séjour.

Pour I, les données EEG furent le plus souvent caractérisées par une distribution de Poisson des intervalles entre les décharges et par l'apparition de nettes périodicités, en particulier la nuit. Les périodes des événements rythmiques nocturnes se situaient entre 13 et 142 min et ne semblaient pas correspondre au cycle REM/non REM. Pour les données sur les crises IIa et b, on a trouvé une distribution de Poisson des intervalles séparant les événements chez la moitié des patients. Des périodicités apparaissaient seulement dans le groupe IIa et ne correspondaient pas à des cycles quotidiens ni mensuels. C'est un processus stochastique qui est considéré comme le meilleur modèle pour rendre compte de ces données.

This work was supported by grants from the Commissie Landelijk Epilepsie Onderzoek (CLEO) and from Janssen Pharmaceuticals, Beerse, Belgium. Dr. Martins da Silva was in receipt of a travelling fellowship from the Dutch Ministry of Education and Science.

We are endebted to Mrs. M. van Taarling-Wassenaar for her assistance in preparing the text.

References

Binnie, C.D. The use of the interictal EEG in the study of antiepileptic drugs. In: P.A. Buser, W.A. Cobb and T. Okuma (Eds.), Kyoto Symposia. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1982, Suppl. 36: 504–512.

Binnie, C.D., Rowan, A.J., Overweg, J., Meinardi, H., Wisman, T., Kamp, A. and Lopes da Silva, F.H. Telemetric EEG and video monitoring in epilepsy. Neurology (NY), 1981, 31: 298–303.

Cox, D.R. and Lewis, P.A.W. The Statistical Analysis of Series of Events. Chapman and Hall, London, 1966.

Gram, L., Drachmann Bentsen, K., Parnas, J. and Flachs, H. Controlled trials in epilepsy: a review. Epilepsia, 1982, 23: 491–519.

Kellaway, P. and Frost, J.D. Biorhythmic modulation of epileptic events. In: T.A. Pedley and B.S. Meldrum (Eds.), Recent Advances in Epilepsy. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983: 139–154.

Kellaway, P., Frost, Jr., J.D. and Crawley, J.M. Time modula-

tion of spike and wave activity in epileptic patients. Ann. Neurol., 1980, 8: 491–500.

Martins-da Silva, A., Aarts, J.H.P., Binnie, C.D., Laxminarayan, R., Lopes da Silva, F.H., Meijer, J.W.A. and Nagelkerke, N. The circadian distribution of interictal epileptiform EEG activity. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1984, 58: 1–13.

Overweg, J., Binnie, C.D., Meijer, J.W.A., Meinardi, H., Nuijten, S.T.M., Schmaltz, S. and Wauquier, A. Double blind placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. Epilepsia, 1984, 25: 217–222.

Rechtschaffen, A. and Kales, A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. BIS/BRI, UCLA, Los Angeles, CA, 1968.

Stevens, J.R., Kodama, H., Lonsbury, B. and Mills, L. Ultradian characteristics of spontaneous seizure discharges recorded by radio telemetry in man. Electroenceph. clin. Neurophysiol., 1971, 31: 313–325.

Stevens, J.R., Lonsbury, B.L. and Goel, S.L. Seizure occurrence and interspike interval: telemetered electroencephalogram studies. Arch. Neurol. (Chic.), 1972, 26: 409–419.

Wilkus, R.J. and Green, J.R. Electroencephalographic investigations during evaluation of the antiepileptic agent sulthiame. Epilepsia, 1974, 15: 13–25.

Trabalho 3

Biorhythms and Epilepsy, edited by A. Martins da Silva et al. Raven Press, New York © 1985.

Ultradian Variation of Epileptiform EEG Activity

A. Martins da Silva and *C. D. Binnie

*Serviço de Neurofisiologia, Hospital de Santo Antonio, and Instituto Ciencias Biomedicas "Abel Salazar," 4000 Porto, Portugal; *Instituut voor Epilepsiebestrijding Meer en Bosch, Heemstede, The Netherlands*

Since the first report by Echevarria in 1879 (7), concerning the distribution, sometimes rhythmic, of epileptic attacks, different authors have investigated this subject. One of the most extensive reviews was published by Daly in 1973 (5). In spite of different classifications, morning type, evening type, diffuse, awakening, sleeping and catamenial, it is not clear that a circadian, infradian or ultradian pattern emerges for epilepsy.

Only by using techniques for investigation of biorhythms is it possible to determine the validity of these concepts. This methodology was introduced by Halberg in the 50´s and the 60´s (8, 9) in the form of cosinor and chronogram techniques for the analysis of biorhythms. More recently, advances in the analysis of point processes for the description of epileptic events, as spectral analysis of intervals, has enlarged the scope and the quantification of such investigation.

The study of the distribution of the paroxysmal activity in the EEG is one of the best ways to analyse rhythmicity in epilepsy. The introduction of techniques of long term EEG monitoring permitting records during several days was used by some authors, namely Stevens et al. (16, 17) and Kellaway (10, 11) for the study of the temporal characteristics of the discharges. Nevertheless we have recently emphasized

the inconsistency of findings concerning the distribution of interictal epileptiform EEG activity (IEA) during 48 h studies (14). However, our own findings in another series of patients lead to the conclusion that there is an ultradian periodicity of IEA during sleep deprivation (13).

Two questions arise from these inconsistent findings: Are epileptic events determined by endogenous biological rhythms? What are the appropriate methods to investigate these?

Trying to address these questions, we explored the possibility of quantifying the variability of IEA in patients during two 24 h cycles, by means of EEG recording in normal "domestic" conditions.

Subsequently, we recorded from patients during a period of sleep deprivation. With such methods we have tried to quantify and assess the distribution of IEA and the possible ultradian fluctuations, namely during wake and in sleep deprivation.

TABLE 1.
CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS

AGE (range)	20 - 60 years	
SEX (M/F)	9/6	
SEIZURE TYPE (*)	CPS	8 patients
	GTC	1 patient
	PSSG	2 patients
	CPS + GTC	3 patients
	ABSENCES	1 patient

IEA DISCHARGE TYPE (focal or generalized): sharp waves, spikes, spike-wave complexes, polyspike-wave.

(*) Seizure Types following the International Classification of the ILAE (6):
CPS - Complex Partial Seizures
GTC - Generalized Tonic Clonic Seizures
PSSG - Partial Seizures Evolving to Secondarily Generalized Seizures.

MATERIAL

Fifteen patients with ages ranging between 20 and 60 years and different types of seizures: absences, partial complex seizures, generalized tonic clonic, partial seizures evolving to secondarily generalized, isolated or in combination and classified according to the proposals of the ILAE (6) were studied in two

different groups (Table 1), by means of long term EEG monitoring techniques previously described (2).

All but one were recorded by means of a cable telemetry system, in a specially designed monitoring unit with living room and toilet. The remaining patient was monitored by means of a portable 8 channel analog tape EEG record (Medilog 8000) on an observation ward. The behavioural monitoring was performed by means of closed circuit TV. In Group I twelve patients were studied under conditions related to their normal domestic habits, during two continuous and consecutive 24 h periods which included wake (09.00 to 23.00 h) and sleep (23.00 to 07.00 h) phases. In Group II 5 patients were studied (two of them common to group I) during a sleep deprivation night preceded by at least one full 24 h registration with a night's sleep included. The patients on sleep deprivation engaged in the same activity as during the waking day: they read, watched TV, played games or cards, during the night. For all studies with or without sleep deprivation there was a clinical indication, either focus localization for possible neurosurgical treatment or seizure classification. All patients were under stable conditions of therapy, and the blood level of antiepileptic drugs, hourly estimated by gas chromatography techniques, was always within the therapeutic range.

METHODS OF ANALYSIS

The counting of the IEA in each EEG record was performed by the same electroencephalographer. The numbers of discharges and their times of occurrence were noted and analysed in two ways: simple counting of the number of discharges plotted in 30 min histograms giving the distribution as chronograms, and through statistical analysis of the distribution of intervals between events. For this last method each event was considered a point processes and the distribution in time was analyzed by a computer package based on the monograph of Cox and Lewis (4) for the time series analysis of events. By this method the IEA recognized was tested for trends, for independence of times between events and for Poisson distribution of the intervals between events. Any periodicities in the data were assessed by means of the spectral analysis package and by means of the chronogram analysis.

Daily activity was noted by 30 min epochs in a 9 point scale varying from sleep to stress/anxiety.

RESULTS

The results of the first group are shown in Table 2.

TABLE 2.
RESULTS (Group I)
(Periodicities in min)

		WAKE		SLEEP	
		DAY 1	DAY 2	NIGHT 1	NIGHT 2
Patient	1	-	-	123	104
	2	-	-	128	62
	3	16-70	30-55	25	23-107
	4	39	-	76	-
	5	-	-	41	176
	6	44	-	71-142	13
	7	-	-	9	98
	8	208	9	-	-
	9	15	-	-	-
	10	36-76	-	-	-
	11	-	-	-	83
	12	180	-	-	-

Periodicities in the occurrence of IEA were found during 24 h periods, and for wake and sleep. Periodicities were more frequent during the night (15/24) than during wake (9/24) (Chi-square=3.89, $p < 0.05$, df=1). In general the duration of the periodicities fell outside the limits of 90-120 min typical of the REM/NREM cycle. In spite of a standardized regime in the monitoring unit the daily activity in the awake hours compared at 30 min intervals on the two days was significantly and strongly correlated in only 2 out of 12 patients, by means of the Spearman Rank Correlation Coefficient, at 5% level. One of the reasons for the inconsistency of the EEG results between the two days is possibly this lack of correlation of the daily activity. For night periods there is evidence for consistency within patients with respect to the presence of periodicities but not with respect to their values. In general the whole distribution was strongly influenced by sleep-wake cycles and in 9 out of the 12 patients studied the maximum number of discharges occurred during the night. The discharges followed a trend distribution during wake in 7 out of the 12 patients (consistent for 5 out of the patients during the two days), and in 4 out of 12 during the night. In 5 out of 12 patients the discharges followed a Poisson distribution during wake and in 2 of them during the night. In 3 of these

patients a locally modulated Poisson distribution for the IEA was also present.

In the second group (II) 5 patients were investigated during sleep deprivation. Patient one (Fig. 1) was studied during four consecutive days.

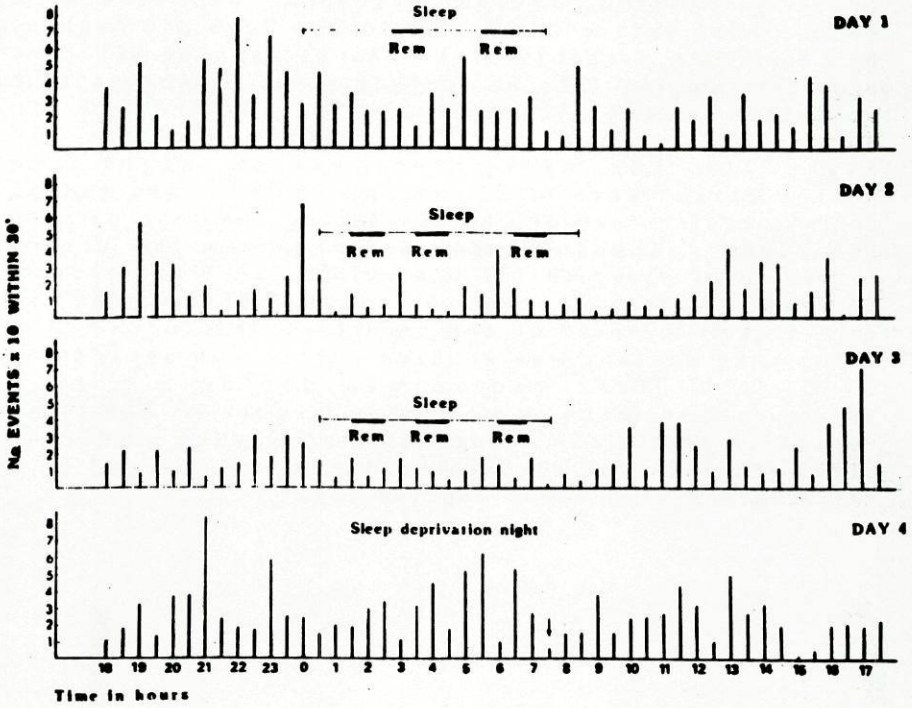


FIG. 1. Patient 1 from second group (sleep deprivation studies) studied during 4 consecutive 24 h periods. during the last day (4), the patient was sleep deprived. The habitual time of awakening (7.30 hrs) is indicated by the arrow. For explanation see text.

The waxing and waning of the epileptiform discharges was periodic during the day and during the night was sleep cycle related, with a period of about 90 min. On the sleep deprivation night (bottom of the figure) fluctuations with the same duration were also evident. At the habitual time of waking there was a decrease of the IEA discharges. The second patient of this group (Patient eleven from the Group I) was studied during seven consecutive days and nights. As was previously shown this patient exhibited periodicities during the night with 80 min duration, related to sleep-cycles. The patient underwent sleep deprivation during nights

three and six. In these nights there were periodicities of IEA with periods of about 50-83 min. In this patient too the profile of IEA showed a decrease on awakening that was also present at the same time after sleep deprivation.

The third patient from this group was patient six from the previous investigation. He was studied a second time during three continuous days and nights, by means of a portable eight channel analog EEG tape recorder. During this second registration the patient exhibited periodicities of 20, 33, 107 and 130 min during wake and of 13, 71 and 142 min during the night. On the sleep deprivation night the periodicities were of 32, 60 and 100 min. The global profile of increase of the IEA during the last part of the night was maintained. Nevertheless the strong influence of sleep on IEA was evident in this patient. On the sleep deprivation night there was an substantial decrease of the amount of IEA.

The next patient was studied during two periods of 24 h, the first record was during a normal registration with a sleeping night of 8 h. The variation of the IEA occurring during wake or during sleep (Fig. 2) was also found during the second 24 h registration with sleep deprivation.

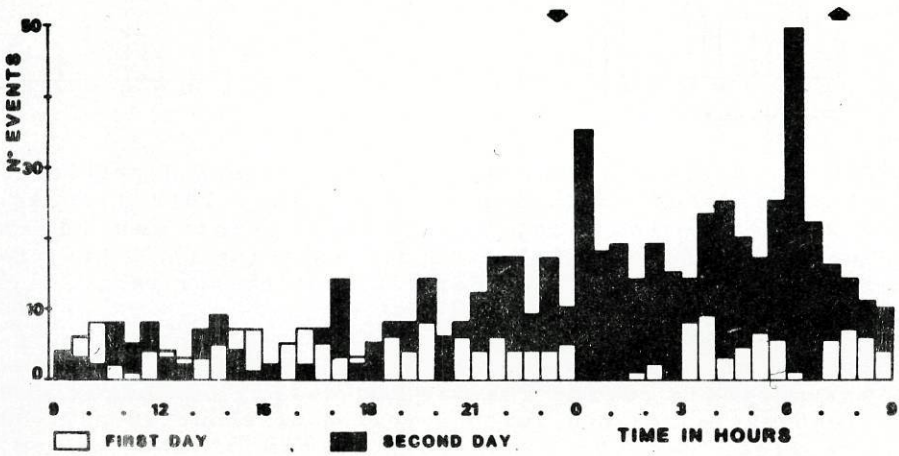


FIG. 2. Patient 4 from group 2 (sleep deprivation studies). During the night of the second day the patient remains awake. There is a considerable increase in amount of IEA with fluctuation in occurrence despite wakefulness. The arrows indicate habitual times of retiring and waking.

In this patient, as in patient one of this group, there was a global increase of IEA during the full day in which the patient was recorded in sleep deprivation.

The IEA increased during the night of sleep deprivation and fell at the habitual time of wakening. However this pattern was scarcely discernible in the night when the patient was allowed to sleep and in this instance it can hardly be claimed that the profile of IEA during deprivation represented a persistence of an endogenous circadian rhythm.

The last patient was studied during a period of 24 h including a night sleep registration, followed by a sleep deprivation night. The changes in the discharges in this patient are less marked than the displacement of the acrophase of the discharges. This patient had the peak of discharges in the first part of the night. On the sleep deprivation night there was an altered pattern which could represent a delay of 8 h of such a peak, but equally could simply reflect progressive increase in IEA with an increasing period of sleeplessness.

COMMENTS

The results of this study of 15 epileptic patients have features in common with those of Stevens et al. (16, 17), Kellaway et al. (10, 11), Lavie et al. (12) and our own previous findings. Nevertheless the present study addresses some different aspects: the consistency of findings between consecutive 24 h periods, periodicities in waking and in sleep, and the effects of a constant regime (15) achieved by sleep deprivation. The circadian profiles of IEA are strongly influenced by the effects of sleep and to lesser extent of the REM/NREM cycle. When these effects are discarded, there remains little evidence of any consistency between the two study days. During the night consistency is higher for both distribution and periodicities. The differences between the wake and night studies are confirmed by the better correlation found during the two nights than the two wake days distribution periodicities (Chi-Square=4.42, $p < 0.05$, $df = 1$). A possible explanation for this difference would be external influences on the IEA because of the disturbance by social factors of the distribution of the human rhythms as is noted by Aschoff (1). For the wake period, this lack of correlation is also partly explained by a smaller incidence of discharges which increases the difficulties in finding periodicities. The increase of periodicities and of stability of the IEA in the sleep

deprivation group could be explained either by the increase of the IEA, or by the higher stability of the social environment during the night. The periodicities during sleep night recordings are probably related with the structure of the sleep cycles in spite of their different duration. This may be due to the influence of the antiepileptic drugs on the sleep itself or may arise because the epileptic patients have a different sleep structure (related to their own disease).

However, we previously advanced the hypothesis (3) that the presence or absence of demonstrable periodicities depends on a balance between external and internal influences on the occurrence of IEA.

In conclusion we find that:

- periodicities of IEA exist in diurnal waking and can persist during the night in spite of sleep deprivation.
- periodicities in most patients are longer or shorter than the night sleep periods of 90-120 min.

Finally, these results need to be confirmed by larger series of preferably longer studies under different conditions and if possible with facilities for temporal isolation.

The practical difficulties of applying the techniques of chronobiological research to epileptic patients are considerable and their solution is a problem to be discussed throughout this meeting.

ACKNOWLEDGEMENT

We thank Mrs. Luisa Jacques for her technical assistance in typing and editing this paper.

REFERENCES

1. Aschoff, J., (1978): Ergonomics, 21:739-754
2. Binnie, C.D., Rowan, A.J., Overweg, J., Meinardi, H., Wisman, T., Kamp, A. and Lopes da Silva, F.H. (1981): Neurology (Minneap.), 31:298-303.
3. Binnie, C.D., Aarts, J.H.P., Houtkooper, M.A., Laxminarayan, R., Martins da Silva, A., Meinardi, H., Nagelkerke, N. and Overweg, J. (1984): Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 58:498-505.
4. Cox, D.R. and Lewis, P.A.W. (1966): The Statistical Analysis of Series of Events. Chapman and Hall, London.
5. Daly, D. (1973): In: Epilepsy, its Phenomena in Man, edited by M.A.B. Brazier, pp. 215-233.

Academic Press, New York
6. Dreifuss, F.E., Bancaud, J., Henriksen, O., Rubio-Donnadieu, F., Seino, M. and Penry, J.K. (1981): Epilepsia, 22:489-501.
7. Echeverria, M.E. (1879): Ann.Med.Psychol., 6:177.
8. Halberg, F. (1953): Lancet, 73:20-32.
9. Halberg, F. (1963): Proc.Roy.Soc.Med., 56:253-257.
10. Kellaway, P., Frost Jr., J.D. and Crawley, J.M. (1980): Ann. Neurol., 8:491-500.
11. Kellaway, P., Frost, J.D. (1983): In: Recent Advances in Epilepsy, edited by T.A. Pedley and B.S. Meldrum, pp. 139-154. Churchill-Livingstone, London.
12. Lavie, P., Peled, R. and Scharf, B. (1983): In: Sleep 1982: Physiology, Pharmacology, Sleep Factors, Memory, Sleep Deprivation, edited by Koella, W.P., pp:355-358. Karger, Basel.
13. Martins da Silva, A., Aarts, J.H.P., Binnie, C.D., Laxminarayan, R. and Nagelkerke, N.J.D. (1983): Sleep Res., 12:332.
14. Martins da Silva, A., Aarts, J.H.P., Binnie, C.D., Laxminarayan, R., Lopes da Silva, F.H., Meijer, J.W.A. and Nagelkerke, N.J.D. (1984): Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 58:1-13.
15. Minors, D.S. and Waterhouse, J.M. (1981): Circadian Rhythms and the Human, Wright PSG, Bristol.
16. Stevens, J.R., Kodama, H., Lonsbury, B. and Mills, L. (1971): Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 31:313-325.
17. Stevens, J.R., Lonsbury, B.L. and Goel, S.L. (1972): Arch. Neurol. (Chic), 26:409-419.

DISCUSSION OF DR. MARTINS DA SILVA' S PAPER

Meinardi: Did you test whether the patients have also periodicities of their seizures?

Martins da Silva: In fact, I did not do it in this study. In another study (6) we used the same techniques to show periodicities of attacks, on a time scale of days or weeks, but we do not have ictal and interictal data on the same subjects.

Halberg: Did you examine for common frequencies? The essence of the problem is, as I see it, what are your duration requirements? Because ultradian rhythms are very wobbly.

Martins da Silva: Concerning frequencies, we tested for common frequencies. As you know, the statistical package described by

Cox and Lewis for time series analysis of events includes precise methods for checking periodicities. We used spectral analysis of different harmonics and the peaks are found with a simultaneous significance level below 5%. If I may comment, I think that one of the most disturbing findings in our results is the duration of the periodicities, often outside the expected range of 90 to 120 min. What comments on these values do the sleep researchers have?

Webb: I do not want to disillusion anybody but the so-called 90 to 100 min REM cycle is something of a myth. The fact of the matter is that the standard deviation around the 90 min or 100 min is approximatively 20 min. So, this is an average point with a range of more than 60 min. There is a band around it from interval to interval. Within the same subject, the standard deviation is almost 15 min. So, let us not start presuming a mythical clock-like system that is going off in an absolutely synchronized time. I admit that these very short ranges you have in your periodicities are not typical, but to find that much of a range between REM cycles within a single night, to me, it is not all surprising. It is likely to be 60 min or 120 min, within the same person, at any point. So, do not blame us, the sleep researchers, if it does not come out precisely for you; because it is not that precise, and I think, we have to recognize that.

Binnie: What are the implications of finding a trend? Does this mean one should not be trying to use concepts of frequency or period to describe the data at all? Have the mathematicians any comments on how we should describe rhythmic processes which are systematically varying in period, as for instance in sinus arrhythmia?

Smith: As an engineer my comment is that you cannot say anything about the periodicities of relatively short epochs of data. There is a rule of thumb in signal processing: you need about 10 cycles before you can actually measure the frequency, even if it has very little variability. Dr. Webb pointed out that every cycle is also variable. It is a virtually impossible problem to describe the periodicities without a very large number of nights and then it is not obvious that it will be continuous from one night to the next, but certainly you will need 20 or 30 days.

Binnie: If we look at the distribution of the discharges in the night on a chronogram and see four or five roughly equally spaced bursts, can the mathematicians offer any greater insight than what we can achieve visually?

Smith: No, I certainly agree with Dr. Webb about the REM cycle by itself, they have never been able to pin it down and you are talking about a more difficult problem. When you say "roughly"

that is a good engineering term. No, I do not think mathematics can provide good methods for analyzing this type of data.

Kitney: There is no response to that. I agree. I think that the kind of fluctuations I was describing yesterday are essentially a sort of very stable oscillations, that tend to vary somewhat in frequency and amplitude and hence, in my point of view, spectral estimation techniques work in that sort of situation. You have got an entirely different situation which I think it is much more difficult to deal with, and I think we should be extremely careful about employing spectral estimation techniques in this area. When you get bursts of activity, which are essentially not random, but they do not occur regularly in time. So, we have to be very careful about the variability you have shown.

Martins da Silva: I would stress that in spite of an attempt to get a standardized regime, the daily activity, scored every 30 min on a ten point scale, was not correlated between the two days of recording, when we used a half hour point correlation. In my view, this is quite important for the inconsistency of the correlations of the paroxysmal activity between the two days.

Webb: Frankly, I think that you are overconcerned about the standard regime, or conditions for patients with epilepsy. But if the system is so labile that it changes when the person is talking, drinking, playing games, etc., etc., it is a very unusual biological system. One thing that we have learned about sleep is that it is relatively stable as a system, and we do not worry if our patient or subject surrounds that system with talking, reading, playing, etc. The sleep system is an encapsulated system like digestion. I would like to believe epilepsy to be a more stable system, otherwise we need to measure how stable it is.

Binnie: I think that you will be disappointed with the system, because interictal phenomena are exquisitely sensitive for the psychological activities in which the subject is engaged.

Trabalho 4

Advances in Epileptology, Vol. 16, edited by P. Wolf, M. Dam, D. Janz, F. E. Dreifuss. Raven Press, New York © 1987.

BIORHYTHMIC MODULATION OF SPIKE AND WAVE PAROXYSMS BY SLEEP NAPS

Martins da Silva, A.[1,2], Canijo, M.[1], Cunha, I.[1], and Lopes da Silva, F. H.[3]

[1]Serviço de Neurofisiologia, Hospital de Santo António, 4000 Porto, [2]Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, 4000 Porto (Portugal) and [3] Institute of Animal Physiology, University of Amsterdam, Amsterdam (The Netherlands).

INTRODUCTION

Daytime sleep nap recordings have been used as a current technique in epilepsy research. Most of them include Sleep I (SI) and Sleep II (SII) stages, eventually Slow Wave Sleep (SWS). REM Sleep during naps is infrequent. The main indication of the naps is to help the identification and characterization of possible seizures and/or EEG discharges (1). The influence of sleep upon epileptiform EEG discharges, namely upon spike and wave bursts (SWs) was identified by several authors, namely by Sato et al. (6). Since the 70's the temporal characteristics were also studied: Stevens et al. (7) define fluctuations of discharges and recently, Kellaway et al. (3) propose a model of time modulation. Our own findings (4) confirm the stability of time occurence of the maximum number of SWs during sleep. The purpose of the investigation now being considered is to define the influence

of spontaneous sleep naps on the characteristics of SWs: number, duration and distribution in time.

MATERIAL AND METHODS OF ANALYSIS

Fourteen epileptic patients with different types of epilepsy and frequent spike or polyspike and wave bursts (SSW) were monitored durind a daytime registration of about 6 hrs, by means of a traditional hard system or by a 5 meter cable telemetry provided with a mini head box with a matching impedance system. The behaviour of the patients was observed using video TV. Medication was stable and blood sampling of antiepileptic drugs, at least estimated each two hours, was within therapeutical range. Patients were free to read, talk, eat or drink, play games or cards at the monitoring unit. They were asked to sleep a nap beginning half-hour after lunch. The characteristics of the patients are summarized in TABLE I.

TABLE I - Characteristics of the patients
(According to ILAE Classification, 1981)

AGE (Range): 6-32 years	SEX (M/F): 8/6
Seizure Type*	Number of Patients
Absences	4
CPS+GTC	2
AA	2
MYOCL+GTC	2
CPS+GTC+MYOCL	1
CPS	1
AA+ATONIC+CPS+GTC	2

CPS = Complex Partial Seizures; AA = Atypical Absence;
GTC = Gen. Tonic Clonic

For the purpose of analysis, each record was divided into three periods: Period W_1-wake period before nap, Period W_2-wake period after sleep nap, Period N_3-sleep nap period. The characteristics of each SWs were determined: number of discharges, duration, time of occurence and interval between events for W_1+W_2+N, W_1+W_2, W_1, W_2 and N, respectively. Durind period N, sleep staging was scored by the method of Rechtschaffen and Kales (5). In five patients, in whch the number of SSW per period was higher than 20, it was studied their distribution in time by means of a statistical package described by Cox and Lewis for the time series analysis of events (2). This analysis includes tests for trend distribution, periodicities (calculated by means of spectral analysis of intervals between SSW) and Poisson distribution. Particular emphasis was given on the comparison of W_1 and W_2 results.

RESULTS

Analysis of the Global Period

The total recording time was about 6 hrs ($\bar{x}$=356.8 min; SD=22.4). In 12 out of 14 patients an increase in the rate of occurrence of the SSW was present during the nap. On the group of 6 patients with higher absolute number of SSW during waking, 4 have a type of epilepsy with myoclonic attacks occurring mostly during the morning. The distribution of SSW rate and duration were clearly assymetric; therefore the values of the mean ($\bar{x}$) and median are given here for comparison and statisti-

cal analysis were carried out using non-parametric tests.

Comparison between wake and sleep periods

In spike of the fact that wake recordings had larger duration ($\bar{x}$=287 min; SD=25.5), than nap recordings ($\bar{x}$=70 min; SD=19), in 7 out of 14 patients the total number of SSW was larger during sleep. The results cocerning the analysis during those periods are shown in TABLE II.

Sleep Nap Analysis

During the nap period 14 patients were recorded in Stage I Sleep (SI), 13 in Stage II (SII) and 7 in Slow Wave Sleep (SIII/IV). No REM period was recorded. SSW rates were larger in SII than in the two other periods, whereas no significant differences in duration were found (See also TABLE II for comparisons).

Analysis of Wake Periods

The mean number of SSW/min was significantly larger in W_2 than W_1. The duration did not differ significantly. A comparison between the number of SSW/min in W_1 and N (14 patients) showed a positive trend, significant by the Wilcoxon Matched Test at $p < 0.01$. A negative trend was present in all patients between N and W_2, significant by the same test at $p < 0.001$ (these comparisons are not shown in TABLE II).

TABLE II

PERIOD (N=14 pat)	MEAN RECORDING TIME (min)	RATE OF SSW (N/min)				DURATION OF SSW (sec)			
		Mean	Median	Range	Test	Mean	Median	Range	Test
W1	219.	0.2	0.04	0-0.97		7.8[a]	3.4[a]	0.5-26.6[a]	
					>*				>NS
W2	67.	0.2	0.13	0.04-0.57		5.9	3.3	0.6-31.7	
SI	35.5	0.3	0.2	0.-0.9		5.2[b]	1.5[b]	0.5-22.8[b]	
					>**				>NS
SII (n=13)	29.9	1.0	0.8	0.1-3.4		3.7	2.7	0.5-15.7	
					>**				>NS
SIII/IV (n=7)	14.3	0.2	0.12	0.-0.5		3.6[c]	2.3[c]	1.-17.[c]	
TOTALS									
W	287.	0.2	0.1	0.-0.97		7.4	3.4	0.5-31.7	
					>**				>**
S	70.	0.6	0.7	0.-3.4		4.1	2.9	0.5-22.8	

a) - N = 12 (2 patients had no SSW)

b) - N = 13 (1 patient had no SSW)

c) - N = 6 (1 patient had no SSW)

* $p < 0.05$ Sign Test

** $p < 0.05$ Wilcoxon Test

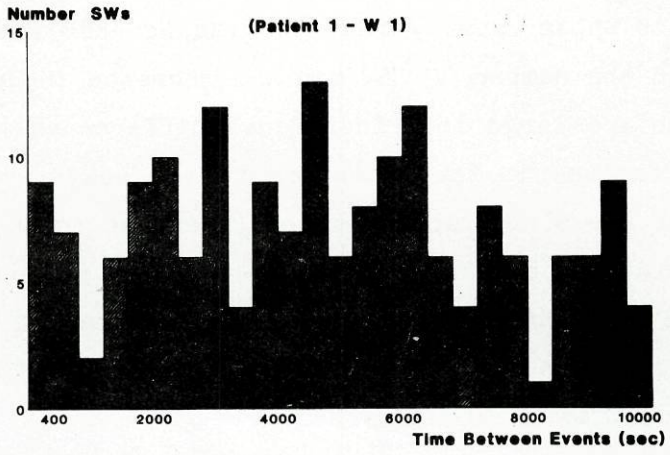


Figure. Periodogram of the number of SWS/interval of time. Patient I. Period W1.

Time Distribution of Spike and Wave Paroxysms

In 5 patients it was possible to analyse the occurrence of periodicities, because they presented more than 20 SSW per period, using the methods introduced by Cox and Lewis. Only in W_1 clear results were obtained. The spectrum of counts showed significant periodicities in 3 out of 5 patients during W_1, with values of 24 (shown in Figure), 34, 80; 120 min. In two others the intervals between SSW were distributed according to a Poisson Process.

CONCLUSIONS

In epileptic patients a sleep nap may introduce significant changes in the characteristics of the spike and wave paroxysms. During the sleep nap these characteristics are similar to those usually found during Non-REM Sleep (increase in the number of SSW/min and decrease in duration) but there are large interindividual differences. An interesting feature is the extension to the waking post nap period of the sleep nap influence (increase in the number of SSW/min when compared with pre-nap wake period). Thus a record of short duration, during a nap period, may be useful to put in evidence the influence of Non-REM Sleep in spike and wave paroxysms.

REFERENCES

1. Broughton, R. (1984). In:Epilepsy, Sleep and Sleep Deprivation, edited by R. Degen and E. Niedermeyer, pp. 317-356. Elsevier Science Publishers, Amsterdam.

2. Cox, D.R. and Lewis, P.WA., Editors (1966): The Statistical Analysis of Series of Events. Chappman and Hall, London.

3. Kellaway, P., Frost, Jr., J.D. and Crawley, J.M. (1980): Ann. Neurol., 8:491-500.

4. Martins da Silva, A., Aarts, J.H.P., Binnie, C.D., Laxminarayan, R., Lopes da Silva, F.H., Meijer, J. W.A., and Nagelkerke, N. (1984): Electroenceph.clin. Neurophysiol., 58:1-13.

5. Rechtschaffen, A. and Kales, A., Editors (1968). A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. BIS/BRI UCLA, Los Angeles, CA.

6. Sato, S., Dreifuss, F.E. and Kiffin Penry, J. (1973). Neurology (Minneap), 23:1335-1345.

7. Stevens, J.R., Kodama, H., Lonsbury, B. and Mills, L. (1971). Electroenceph. clin. Neurophysiol., 31:313-325.

sericon.icbas.86

ERRATA

Pág.	linha	está	deve estar
25	6	(38%), ou ao fim do dia	ou ao fim do dia (38%),
25	7	antes do adormecer (10%)	e ao acordar (10%)
29	14	descragas	descargas
49	27	têm cerca	os neurónios têm cerca
49	28	e contém	e os NSQ contêm
70	12	determinar-mos	determinármos
72	15	$(\Delta \ )_t$.	$(\Delta t)^n$.
72	18	N	N_t
77	15	são definidos	é definida
81	16	pag.89 o Quadro 6.7	pg.86 o quadro 6.4
98	23	ordenadas	abcissas
104	7	comparar-mos	comparármos
106	15	T3,T4 e T5	T3 e T4
113	7	Trabalho 5(T5)	Trabalho 4 (T4)
129	17	epiléptiforme	epileptiforme