

Geradores do P50: Estudo com Pacientes Epilépticos, Submetidos à Amígdala-hipocampectomia

Jefferson Becker*, Irenio Gomes*, Hélio Fernandes da Silva Filho*, Alice Schuch*,
Fernanda Lia de Paula Ramos****, Eduardo S. Ghisolfi****, João Arthur C. Ehlers*,
Daniel Bocchese Nora*, Diogo R. Lara**.*****, Jaderson Costa da Costa*.*****

Serviço de Neurologia, Hospital São Lucas – PUCRS

RESUMO

Objetivos: Estudar o envolvimento do hipocampo na gênese do potencial evocado P50 e da supressão do mesmo em pacientes com epilepsia submetidos a tratamento cirúrgico. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal com grupo controle de comparação. Excluíram-se indivíduos com outra patologia neurológica ou psiquiátrica, hipoacusia auditiva, história familiar de transtornos psicóticos, uso de antipsicóticos atípicos ou de drogas ilícitas no último mês. Os indivíduos foram separados em dois grupos: grupo 1 (n = 34) – amígdala-hipocampectomia; grupo 2 (n = 40) – controles. Foi realizado, em todos os participantes, o potencial evocado auditivo de média latência P50. Consideraram-se variáveis de comparação: as amplitudes individuais dos potenciais evocados pelo primeiro (S1) e segundo (S2) estímulos e o parâmetro de supressão do P50 (razão S2/S1). Para comparar as médias entre os grupos, foi utilizado o teste t de Student e, para comparação da frequência de supressão, foi utilizado o teste do qui-quadrado. **Resultados:** A média da razão S2/S1 foi de $0,74 \pm 0,44$ no grupo 1 e de $0,42 \pm 0,24$ no grupo 2 ($p < 0,001$). A comparação das amplitudes médias das ondas entre os grupos mostrou uma diferença apenas na amplitude de S2, menor no grupo 2 ($p < 0,001$). **Conclusões:** Nessa pesquisa, observou-se que provavelmente o hipocampo não seja o gerador das ondas P50 nos potenciais auditivos, embora possivelmente esteja envolvido na sua supressão.

Unitermos: potencial evocado auditivo P50, geradores, epilepsia, hipocampo, amígdala-hipocampectomia.

ABSTRACT

P50 generators: study with epileptic patients submitted on the amigdala-hippocampectomy

Objectives: To study the involvement of the hippocampus in the P50 evoked potential generation and of its suppression in epileptic patients with left or right unilateral hippocampal excision. **Methods:** A transverse study with control group for comparison was done. Exclusion criteria were another neurological or psychiatric disease, deafness, family history of psychosis, use of any atypical antipsychotic medication or use of drugs of abuse in the last month. The population was divided in two groups: group 1 (n = 34) – hippocampal excision; group 2 (n = 40) – normal controls. All participants were submitted to P50 recordings. Critical variables for the analysis included conditioning (S1) and test (S2) P50 amplitude and S2/S1 ratio. T-test was used to compare the mean values between the groups and chi-square test was done to compare S2/S1 suppression frequency. **Results:** The mean S2/S1 ratio was 0.74 ± 0.44 in the group 1 and 0.42 ± 0.24 in the group 2 ($p < 0.001$). After comparing amplitude mean values, it has been found that S2 amplitude was significantly smaller in the control group ($p < 0.001$). **Conclusions:** This study suggests that the hippocampus is not the generator of the waves in the P50 mid-latency auditory evoked potentials. This structure, however, is most likely involved in the generation of the suppression of the S2 testing wave in the double click paradigm.

Key words: P50 auditory evoked potential, generators, epilepsy, hippocampus, amigdala-hippocampectomy.

* Serviço de Neurologia, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

** Serviço de Psiquiatria, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

*** Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

**** Departamento de Bioquímica, Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Received June 17, 2005; accepted July 29, 2005.

INTRODUÇÃO

As síndromes epilépticas mais comuns nos adultos são as que acometem o lobo temporal^(1,2), sendo que as crises advindas de estruturas temporais mesiais límbicas são responsáveis por 60 a 75% dos casos de epilepsia parcial⁽²⁾. Nos casos em que a epilepsia é refratária ao tratamento clínico, há indicação cirúrgica, cujo método mais freqüentemente utilizado é a amígdala-hipocampectomia (AH). Essas técnicas ressecam apenas a amígdala, o *uncus*, o hipocampo e a porção anterior do giro parahipocampal, poupando o neocórtex temporal^(3,4). Além disso, a amígdala, o hipocampo e o giro para-hipocampal podem ser removidos de formas independentes em maior ou menor extensão, dependendo das características clínicas, eletrofisiológicas e de imagem de cada caso^(3,4).

O potencial evocado P50 é uma onda positiva, pré-atencional, que aparece, usualmente, 30 a 100 ms após a apresentação de estímulos auditivos⁽⁵⁻¹⁶⁾. No paradigma de cliques pareados, dois estímulos são apresentados com um curto intervalo de tempo entre eles. A resposta à primeira informação (condicionante) ativa mecanismos cerebrais que diminuem a resposta à segunda (teste). O mecanismo mais comumente relacionado a essa supressão do potencial é representado por um circuito neuronal inibitório. A teoria do “filtro ativo” sugere que o primeiro estímulo (S1) desencadearia um mecanismo inibitório específico para diminuir a resposta a uma segunda informação idêntica (S2). Uma vez que S2 não acrescenta nenhum dado novo, o cérebro interpreta que o mesmo deve ser inibido, a fim de não acarretar uma sobrecarga nos centros corticais superiores. Essa teoria requer ainda a presença de um circuito inibitório adicional capaz de bloquear esse mecanismo, permitindo que os neurônios envolvidos respondam a comandos idênticos posteriores ou a estímulos diferentes^(7,8,12,14).

Vários estudos têm tentado definir as origens neuroanatômicas do paradigma do P50 auditivo e, embora os achados sejam facilmente replicados, o mecanismo neural subjacente ao mesmo não foi ainda completamente entendido^(10,17). A interpretação dos diferentes componentes desse potencial seria muito melhor efetuada, caso fossem definidas a(s) estrutura(s) geradoras do mesmo⁽¹⁸⁾. O hipocampo^(5-8,10,13,19) tem sido apontado como uma das principais estruturas envolvidas na geração desse potencial, embora alguns estudos sugiram que as ondas observadas advêm de mais de uma fonte, simultaneamente, como o córtex auditivo primário e estruturas encefálicas centrais^(6,14,20,21) ou de ambos os lobos temporais⁽²²⁾.

O presente trabalho objetiva estudar o envolvimento do hipocampo na gênese da supressão do potencial evocado P50 em pacientes com epilepsia submetidos a tratamento cirúrgico.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal em 34 pacientes com história de epilepsia temporal submetidos à amígdala-hipocampectomia à direita ou à esquerda (grupo 1), provenientes do Programa de Cirurgia da Epilepsia do Hospital São Lucas da PUCRS, sendo utilizado um grupo controle para comparação (grupo 2), composto por 40 indivíduos sem doença neuropsiquiátrica. Todos os pacientes faziam uso de esquema terapêutico estável há, pelo menos, dois meses, e foram submetidos a cirurgia da epilepsia há, no mínimo, três meses, de acordo com a técnica cirúrgica de Niemeyer. Os voluntários saudáveis eram oriundos da comunidade. Esses grupos foram balanceados quanto ao sexo e a faixa etária em relação aos dos pacientes com epilepsia.

Os pacientes com epilepsia e os controles sem patologia foram considerados inelegíveis para o estudo, se apresentassem patologia psiquiátrica identificada através de um questionário padronizado (M.I.N.I.) para descartar a presença de transtornos mentais do eixo I; tivessem feito uso de drogas ilícitas no último mês; apresentassem outra patologia neurológica, hipoacusia auditiva ou história familiar de transtornos psicóticos.

O paciente ou o familiar responsável assinou um Termo de Consentimento Informado previamente a realização do exame. O mesmo consentimento foi assinado pelos voluntários normais. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital São Lucas da PUCRS.

Os exames foram realizados segundo o protocolo descrito por Ghisolfi et al.⁽¹⁰⁾ e analisados, de forma independente e sem a identificação dos pacientes ou dos controles, por um neurofisiologista. A supressão do P50 foi determinada pela razão da amplitude da onda gerada após o segundo estímulo em relação à amplitude da onda gerada no primeiro estímulo (S2/S1). Quando a razão S2/S1 foi superior a 2,00, esse foi o valor arbitrariamente considerado, a fim de não distorcer a média de algum grupo, conforme sugerido por Nagamoto et al.⁽¹⁴⁾.

Para comparar médias entre os grupos foi utilizado o teste t de Student e para comparação da freqüência de supressão foi utilizado o qui-quadrado. O nível de significância adotado foi de 95% ($p < 0,05$). Foi utilizado para a análise o software SPSS 10.0 para Windows.

RESULTADOS

Foram estudados 34 indivíduos com história de epilepsia e 40 voluntários sem patologias neuropsiquiátricas. No grupo 1 (amígdala-hipocampectomia), a idade variou de 22 a 55 anos, com média de $37,9 \pm 8,4$; no grupo 2 (controles), variou de 21 a 64 anos com média de $31,1 \pm 9,9$. Observou-se uma pequena diferença na mé-

dia de idade entre os grupos, sendo maior nos pacientes com epilepsia temporal ($p = 0,003$). Dos 34 pacientes do grupo de indivíduos com epilepsia, 15 (44,1%) eram mulheres e 19 (55,9%) eram homens. Os voluntários normais eram compostos por 15 indivíduos do sexo feminino (37,5%) e 25 do masculino (62,5%). A comparação desses grupos mostrou não haver diferenças entre o gênero dos pacientes ($p = 0,563$).

A comparação das amplitudes médias das ondas condicionante e teste entre os grupos mostrou uma diferença apenas na amplitude de S2, com significância $< 0,001$. A média da razão S2/S1 dos pacientes com história de epilepsia temporal foi de $0,74 \pm 0,44$, variando de 0,16 a 2,00. Destes 34 pacientes, apenas em 12 (35,3%) foi encontrada uma supressão maior que 50% e, em 8 (23,5%) desses, o valor foi maior que 60%. A média da razão S2/S1 dos voluntários saudáveis foi de $0,42 \pm 0,24$, variando entre 0,02 e 0,99, e desses 30 (75,0%) tiveram uma supressão maior que 50% e 22 (55,0%) maior que 60%. A frequência de supressão superior a 50% foi estatisticamente diferente entre os grupos ($p < 0,001$), assim como a de supressão maior que 60% ($p = 0,006$). A comparação dos valores da razão S2/S1 do P50 entre os grupos, evidenciou que os mesmos são diferentes ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

Um aspecto fundamental, na interpretação dos potenciais evocados, é a determinação dos seus geradores. Nesse ponto, acreditamos que o paradigma do P50 apresenta geradores tanto para as ondas como para a supressão do potencial que, não necessariamente, são os mesmos.

Liegeois-Chauvel et al.⁽²³⁾, ao estudarem potenciais auditivos de médias latências com eletrodos intracerebrais em córtex auditivo de humanos, concluíram que o gerador da onda que aparece 50 ms após os estímulos situa-se na porção lateral do giro de Heschl. Tal achado foi, posteriormente, corroborado por outros autores, embora também tenha sido sugerido um possível envolvimento do aspecto lateral do giro supratemporal^(6,13,21). Woods et al.⁽²⁴⁾, por outro lado, sugeriram que anormalidades nos potenciais auditivos de médias e de longas latências não necessariamente reflitam danos no córtex auditivo primário *per se*, mas podem decorrer igualmente do envolvimento de áreas adjacentes. Além disso, os autores propuseram que lesões subcorticais ou corticais extensas o suficiente para interromper as projeções para os núcleos do tálamo acarretariam alterações nesses PE. Stevens et al.⁽²⁵⁾, por sua vez, sugeriram que lesões do segmento CA3 do hipocampo deveriam alterar as ondas do P50. Em nosso trabalho, observamos que as ondas do P50 foram geradas mesmo quando o hipocampo foi ressecado cirurgicamente. Desse modo, cremos que o hipocampo não esteja en-

volvido na gênese da onda em si e que a mesma, por sua latência, seja, na verdade, gerada em múltiplas estruturas extra-hipocampais, como os córtices associativos temporoparietais e pré-frontais e, possivelmente, em estruturas subcorticais.

Estudos em pacientes com outras patologias, tais como doença de Machado Joseph (DMJ)⁽²⁶⁾, enxaqueca no período interictal⁽²⁷⁾, dano cerebral traumático⁽¹¹⁾ e doença de Huntington (DH)⁽²⁸⁾ também encontraram um déficit de supressão do P50. Tais achados sugerem que o mecanismo causador da alteração do filtro sensitivo seja um processo complexo e com múltiplas fases, secundário a ação em áreas encefálicas distintas e em diferentes estágios, não sendo determinado, portanto, por uma única estrutura. Tal hipótese vai ao encontro da proposta por Boutros⁽⁸⁾.

Por fim, é importante salientar que o intervalo interestímulo (IIE) influencia sobremaneira a capacidade de filtragem observada no paradigma do P50. Arnfred et al.⁽¹⁵⁾, ao estudarem o paradigma do P50 por intermédio de PE auditivos de média latência e somato-sensitivos, relataram que o filtro foi mais pronunciado, quando o IIE utilizado foi de 500 ms em comparação a 750 e 1000 ms. Grunwald et al.⁽²⁹⁾ verificaram que a ação do hipocampo na supressão do P50 ocorre em latências de, aproximadamente, 250 ms. Estudos com PE de longa latência, como a *mismatch negativity* e o P300, sugerem que o hipocampo participe da geração desses potenciais. Tais ondas podem aparecer de 250 a 600 ms após uma estimulação auditiva específica apropriada^(29,30). Em nosso estudo, a ressecção do hipocampo direito ou esquerdo acarretou um déficit de supressão no P50, confirmando que essa estrutura está realmente envolvida no filtro sensitivo humano. Observamos ainda que a disfunção em pelo menos um dos hipocampos, assim como de estruturas extra-hipocampais, acarretou uma desinibição da onda teste S2. Acreditamos; portanto, que a ação do hipocampo no paradigma do P50 ocorra apenas em uma fase mais tardia, agindo unicamente na filtragem sensitiva propriamente dita, ou seja, apenas na inibição ao segundo estímulo. Outro dado de nossa pesquisa que corrobora tal afirmação é o fato de que a ressecção hipocampal não aboliu a resposta condicionante S1, como seria esperado se esta estrutura estivesse realmente envolvida na geração de tal potencial. Além disso, cremos que a alteração de outras regiões encefálicas também seja capaz de gerar, direta ou indiretamente, um déficit de supressão do P50.

Em resumo, os dados do presente trabalho sugerem que o hipocampo não é o gerador das ondas P50 nos potenciais auditivos de média latência. Tal estrutura; contudo, muito provavelmente, esteja envolvida na gênese da supressão da onda teste S2 do paradigma do clique pareado. O gerador da supressão do P50 parece ser um

circuito complexo e com múltiplas fases, secundário à ação em áreas encefálicas distintas e em estágios diferentes, não sendo determinado por uma única estrutura.

REFERÊNCIAS

- Zimmerman RS, Sirven JI. An overview of surgery for chronic seizures. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(1):109-17.
- Pirker S, Schwarzer C, Czech T, Baumgartner C, Pockberger H, Maier H, et al. Increased expression of GABA_A receptor β -subunits in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62(8):820-34.
- Paglioli Neto E, Cendes F. Tratamento cirúrgico. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I, editores. *Epilepsia*. 3rd ed. São Paulo: Lemos Editorial; 2000. p. 379-93.
- Palmini A, da Costa JC, Paglioli Neto E, Paglioli E, Portuquez MW. Tratamento cirúrgico da epilepsia do lobo temporal: conceitos, estratégias e resultados. In: da Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, editores. *Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos*. 1st ed. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 1113-39.
- Arciniegas DB, Topkoff JL, Rojas DC, Sheeder J, Teale P, Young DA, et al. Reduced hippocampal volume in association with p50 nonsuppression following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13(2):213-21.
- Freedman R, Adler LE, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Miller C, Kisley M, et al. Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and normal subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(12):1114-21.
- Hetrick WP, Sandman CA, Bunney WE Jr, Jin Y, Potkin SG, White MH. Gender differences in gating of the auditory evoked potential in normal subjects. *Biol Psychiatry* 1996; 39(1):51-8.
- Boutros NN, Belger A. Midlatency evoked potentials attenuation and augmentation reflect different aspects of sensory gating. *Biol Psychiatry* 1999; 45(7):917-22.
- Ninomiya H, Chen CH, Onitsuka T, Ichimiya A. Negative correlation of P50 peak latencies and reaction times in a simple reaction task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 100(1):74-7.
- Ghisolfi ES, Prokopiuk AS, Becker J, Ehlers JA, Belmonte-de-Abreu P, Souza DO et al. The adenosine antagonist theophylline impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(4):629-37.
- Arciniegas D, Olincy A, Topkoff J, McRae K, Cawthra E, Filley CM, et al. Impaired auditory gating and P50 nonsuppression following traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12(1):77-85.
- de Bruin NM, Ellenbroek BA, van Schaijk WJ, Cools AR, Coenen AM, van Luijckelaar EL. Sensory gating of auditory evoked potentials in rats: effects of repetitive stimulation and the interstimulus interval. *Biol Psychol* 2001; 55(3):195-213.
- Cullum CM, Harris JG, Waldo MC, Smernoff E, Madison A, Nagamoto HT, et al. Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 1993; 10(2):131-41.
- Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, Griffith J, Freedman R. Gating of auditory response in schizophrenics and normal controls. Effects of recording site and stimulation interval on the P50 wave. *Schizophr Res* 1991; 4(1):31-40.
- Arnfred SM, Eder DN, Hemmingsen RP, Glenthoj BY, Chen AC. Gating of the vertex somatosensory and auditory evoked potential P50 and the correlation to skin conductance orienting response in healthy men. *Psychiatry Res* 2001; 101(3):221-35.
- Muller MM, Keil A, Kissler J, Gruber T. Suppression of the auditory middle-latency response and evoked gamma-band response in a paired-click paradigm. *Exp Brain Res* 2001 Feb; 136(4):474-9.
- Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN, Edgar JC, Huang M, Weisend MP, et al. Lateralization of auditory sensory gating and neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(9):1595-605.
- Edgar JC, Huang MX, Weisend MP, Sherwood A, Miller GA, Adler LE, et al. Interpreting abnormality: an EEG and MEG study of P50 and the auditory paired-stimulus paradigm. *Biol Psychol* 2003; 65(1):1-20.
- Clementz BA, Geyer MA, Braff DL. Multiple site evaluation of P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects. *Schizophr Res* 1998; 30(1):71-80.
- Onitsuka T, Ninomiya H, Sato E, Yamamoto T, Tashiro N. The effect of interstimulus intervals and between-block rests on the auditory evoked potential and magnetic field: is the auditory P50 in humans an overlapping potential? *Clin Neurophysiol* 2000; 111(2):237-45.
- Ninomiya H, Onitsuka T, Chen CH, Kinukawa N. Possible overlapping potentials of the auditory P50 in humans: factor analysis of middle latency auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 104(1):23-30.
- Reite M, Teale P, Zimmerman J, Davis K, Whalen J. Source location of a 50 ms latency auditory evoked field component. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 70(6):490-8.
- Liegeois-Chauvel C, Musolino A, Badier JM, Marquis P, Chauvel P. Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 92(3):204-14.
- Woods DL, Clayworth CC, Knight RT, Simpson GV, Naeser MA. Generators of middle- and long-latency auditory evoked potentials: implications from studies of patients with bitemporal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 68(2):132-48.
- Stevens KE, Nagamoto H, Johnson RG, Adams CE, Rose GM. Kainic acid lesions in adult rats as a model of schizophrenia: changes in auditory information processing. *Neuroscience* 1998; 82(3):701-8.
- Ghisolfi ES, Maegawa GH, Becker J, Zanardo AP, Strimtzter Jr IM, Prokopiuk AS, et al. Impaired P50 sensory gating in Machado-Joseph disease. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(10):2231-5.
- Ambrosini A, De Pasqua V, Áfra J, Sandor PS, Schoenen J. Reduced gating of middle-latency auditory evoked potentials (P50) in migraine patients: another indication of abnormal sensory processing? *Neuroscience Lett* 2001; 306(1-2):132-4.
- Uc EY, Skinner RD, Rodnitzky RL, Garcia-Rill E. The midlatency auditory evoked potential P50 is abnormal in Huntington's disease. *J Neurol Sci* 2003; 212(1-2):1-5.
- Grunwald T, Boutros NN, Pezer N, von Oertzen J, Fernández G, Schaller C, et al. Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol Psychiatry* 2003; 53(6):511-9.
- Chiappa KH. *Evoked potential in clinical medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.

Endereço para correspondência:

Jefferson Becker
Rua General Caldwell, 661/307
CEP 90130-051, Porto Alegre, RS, Brasil
E-mail: jeffersonbecker@hotmail.com