



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

LARA CRISTINA ANTUNES DOS SANTOS

**ANÁLISE QUANTITATIVA DA HIPSARRITMIA EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Associado Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

**Botucatu
2025**

LARA CRISTINA ANTUNES DOS SANTOS

ANÁLISE QUANTITATIVA DA HIPSARRITMIA EM
PACIENTES COM SÍNDROME DE WEST

**Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Campus de Botucatu, para obtenção do
título de Doutora em Fisiopatologia em
Clínica Médica.**

Orientador: Prof. Associado Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

Botucatu
2025

S237a

Santos, Lara Cristina Antunes dos

Análise quantitativa da hipsarritmia em pacientes com Síndrome de West / Lara Cristina Antunes dos Santos. -- Botucatu, 2025

55 p. : tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu

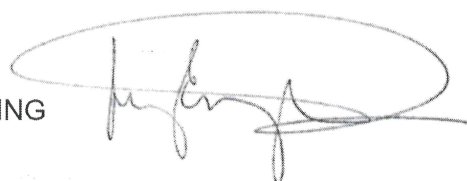
Orientador: Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting

1. Epilepsia. 2. Síndrome de West. 3. Eletroencefalograma. 4.
Encefalopatias. 5. Espasmos infantis. I. Título.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE LARA CRISTINA ANTUNES DOS SANTOS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 03 dias do mês de janeiro do ano de 2025, às 14h30min, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de LARA CRISTINA ANTUNES DOS SANTOS, intitulada **Análise quantitativa da Hipsarritmia em pacientes com Síndrome de West**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Neurociências e Saúde Mental / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. ELAINE KEIKO FUJISAO (Participação Virtual) do(a) Clínica Dra Elaine Keiko Fujisao, Profa. Dra. NIURA APARECIDA DE MOURA RIBEIRO PADULA (Participação Virtual) do(a) Botucatu - SP, Prof. Dr. JAIME OLBRICH NETO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Pediatria / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. RODRIGO BAZAN (Participação Virtual) do(a) Depto. de Neurociências e Saúde Mental / FM/Botucatu - Unesp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: aprovada _____. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING



Documento assinado digitalmente
gov.br LUIZ EDUARDO GOMES GARCIA BETTING
Data: 19/01/2025 13:07:04-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Às crianças com epilepsia e suas famílias.

Agradeço a Deus, por me amparar em todos os momentos, e aos meus pais, Antonio Carlos e Maria F. de C. Antunes dos Santos, e meus irmãos, Carla e André Antunes dos Santos, por serem instrumentos Dele nesse amparo incondicional.

Aos meus filhos, Felipe e Isabela Lapena Barreto, pela compreensão, paciência e apoio.

Aos meus amigos e colegas de trabalho, pela colaboração em todos os sentidos.

Ao meu orientador, Prof. Associado Luiz Eduardo Gomes Garcia Betting, por ter me guiado através desse complexo e maravilhoso caminho.

CONTEÚDO

RESUMO.....	6
ABSTRACT	7
Lista de Abreviaturas.....	8
Lista de Figuras.....	9
Lista de Tabelas	10
1 – INTRODUÇÃO	11
Síndrome de West	11
Epidemiologia	12
Quadro clínico e investigação.....	12
Etiologia.....	13
Tratamento	15
Eletroencefalograma.....	15
Fisiopatologia.....	18
Estudos quantitativos.....	19
2 – JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	20
3 – MÉTODOS	22
Sujeitos.....	22
Eletroencefalograma.....	22
Análise de coerência	23
Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência (DICS)	23
Neuroimagem	24
Análise estatística.....	25
4 – RESULTADOS	26
Dados clínicos	26
Análise de coerência	28
Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência (DICS)	34
Análise da neuroimagem / tomografia computadorizada.....	37
Análise quantitativa da neuroimagem e correlação com os mapas DICS	41
5- DISCUSSÃO	43
6- CONCLUSÕES	47
7- REFERÊNCIAS.....	48

RESUMO

A hipsarritmia pode ser visualizada no eletroencefalograma de crianças com encefalopatias epiléticas e é constituída de atividade de base desorganizada com predomínio de atividade epileptiforme do tipo onda aguda-onda lenta, onda lenta, ponta-onda e poliponta onda, de altíssimo potencial e aspecto anárquico. Ocorre mais frequentemente na síndrome de West e faz parte do contexto dessa síndrome, uma encefalopatia epilética cujo diagnóstico está baseado na tríade: crises epiléticas do tipo espasmos epiléticos/infantis, atraso, parada ou involução do desenvolvimento neuropsicomotor e hipsarritmia ao eletroencefalograma. Apesar do padrão bem estabelecido, seu reconhecimento pode ser difícil. Em adição, a fisiopatologia completa, incluindo as estruturas cerebrais envolvidas na patogênese deste padrão permanecem em investigação. Os objetivos desse estudo foram: analisar quantitativamente a hipsarritmia dos traçados dos eletroencefalogramas de crianças com Síndrome de West utilizando a técnica de coerência; localizar as descargas usando Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência (DICS); correlacionar os dados encontrados com os achados de neuroimagem. Foram incluídos 21 pacientes com hipsarritmia. As análises mostraram redução acentuada da conectividade cerebral demonstrada pela análise de coerência na frequência de 12Hz. A origem das descargas observadas na hipsarritmia é heterogênea com predomínio nas regiões temporal e frontal. A análise entre a avaliação localizatória da coerência e o volume de substância cinzenta mostrou áreas de correlação positiva localizadas nas regiões temporais, frontais, no cíngulo posterior e cerebelo.

Palavras-chave: epilepsia, síndrome de West, eletroencefalograma, encefalopatias, espasmos infantis

ABSTRACT

Hypsarrhythmia is visualized in electroencephalograms of children with epileptic encephalopathies. It is characterized by disorganized background with predominant epileptiform discharges such as spike-slow wave, slow waves, spike-wave and polyspike-wave, with extremely high potential and anarchic aspect. It occurs more frequently in West syndrome and is part of its diagnostic context. West syndrome is an epileptic encephalopathy, and the diagnosis is based in the triad of epileptic spasms, stop, delay or regression of the development and electroencephalographic pattern with hypsarrhythmia. Despite the well established pattern sometimes it is not easily recognized. Furthermore, complete physiopathology including brain structures involved in the pathogenesis of this electroencephalographical pattern remains under investigation. The objectives of this study were: to quantitatively analyze hypsarrhythmia in EEG tracings of children with West Syndrome using the coherence technique; to locate the discharges using Dynamic Imaging of Coherence Sources (DICS); to correlate the data obtained with neuroimaging findings. 21 patients with hypsarrhythmia were included. The analysis showed a marked reduction in brain connectivity demonstrated by coherence analysis at a frequency of 12Hz. The source of the discharges observed in hypsarrhythmia was heterogeneous with a predominance in the temporal and frontal regions. The analysis between the localization assessment of coherence and the volume of gray matter showed areas of positive correlation located in the temporal, frontal, posterior cingulate and cerebellum regions.

Keywords: epilepsy, West syndrome, electroencephalogram, encephalopathy, infantile spasms

Lista de Abreviaturas

BASED – Burden of AmplitudeS and Epileptiform Discharges

DICS – Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência

EEG – Eletroencefalograma

EI – Espasmos Infantis

Hz - Hertz

ILAE – Liga Internacional Contra Epilepsia

MNI – Montreal Neurological Institute

ms – milissegundos

RPDC - Coerência Parcial Direcionada Renormalizada

SEEI - Síndrome dos Espasmos Epilépticos Infantis

TC – Tomografia computadorizada

Lista de Figuras

Figura 1: Exemplo de traçado com hipsarritmia (paciente 6).	18
Figura 2: Análise individual de coerência entre os eletrodos obtida do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West na frequência de 4Hz..	29
Figura 3: Análise individual de coerência entre os eletrodos obtida do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West na frequência de 8Hz..	30
Figura 4: Análise individual de coerência entre os eletrodos obtida do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West na frequência de 12Hz..	31
Figura 5: Análise promediada de coerência entre os eletrodos obtida do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West e 10 controle nas frequências de 4Hz, 8Hz e 12Hz..	32
Figura 6: Análise estatística das matrizes de coerência entre os eletrodos obtidas do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West comparados com um grupo de 10 controles nas frequências de 4Hz, 8Hz e 12Hz.....	33
Figura 7: Localização das descargas observadas em 21 pacientes com síndrome de West utilizando a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS).	35
Figura 8: Exames de tomografia computadorizada de 16 pacientes com hipsarritmia	39
Figura 9: Correlação entre mapas de substância cinzenta obtidos a partir da tomografia computadorizada de 16 pacientes com hipsarritmia e a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS) realizada no EEG.....	42

Lista de Tabelas

Tabela 1: Principais etiologias dos espasmos epilépticos.	14
Tabela 2: Escala Burden of AmplitudeS and Epileptiform Discharges.....	17
Tabela 3: Dados clínicos e eletroencefalográficos de 21 pacientes com síndrome de West.	27
Tabela 4: Localização (valor máximo) das descargas observadas em 21 pacientes com síndrome de West utilizando a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS).....	34
Tabela 5: Correlação entre mapas de substância cinzenta obtidos a partir da tomografia computadorizada de 16 pacientes com hipsarritmia e a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS) realizada no EEG.....	41

1 – INTRODUÇÃO

Síndrome de West

A Síndrome de West consiste em uma encefalopatia epiléptica que compreende a tríade: espasmos infantis, parada ou regressão do desenvolvimento e hipsarritmia ao eletroencefalograma. Apresenta importância relacionada à evolução com prejuízo cognitivo e pelo maior risco de comorbidades como o autismo (Matos et al, 2024). A Síndrome dos Espasmos Epilépticos Infantis (SEEI) engloba crianças com síndrome de West e aquelas que apresentam espasmos infantis sem que preencham todos os critérios para síndrome de West (Zuberi et al, 2022).

Os espasmos epilépticos representam a manifestação clínica mais comumente encontrada na Síndrome de West. Primeiramente descrita em 1841 por William James West, um médico britânico que observou essas crises em seu filho, a síndrome e suas características ainda são extensivamente estudadas até o momento, 183 anos depois (West, 1841).

A hipsarritmia, principal alteração encontrada nos eletroencefalogramas de crianças com espasmos epilépticos, foi descrita em 1954, por Gibbs et al (Wilmshurst et al., 2017). Em 1971, Friedman e Pampiglione concluíram que o padrão de hipsarritmia no eletroencefalograma (EEG) de uma criança consiste em um sinal de implicações prognósticas de danos neurológicos graves.

Diversos autores mostraram que a confiabilidade do reconhecimento visual da hipsarritmia pode ser falha entre diferentes profissionais e até entre momentos diferentes dos mesmos profissionais (Hussain et al., 2015), o que motivou estudos de medidas quantitativas (Smith et al., 2018) e o desenvolvimento de uma escala de graduação a ser aplicada nos EEGs de crianças com espasmos infantis e encefalopatias epilépticas (Mytinger, 2021). Descrita como uma atividade lenta de muito alta voltagem sobreposta por atividades epileptiformes de aspecto caótico, a hipsarritmia pode ter aspecto fragmentado durante o sono e ainda pode ocorrer com predomínio de componente lento, rápido ou ser assimétrica (Lauzán et al., 2015), dificultando seu diagnóstico.

Epidemiologia

A síndrome de West é classificada como encefalopatia epiléptica por causar danos cerebrais que levam ao declínio cognitivo. Sua incidência encontra-se na faixa de 2 a 3,5 /10 mil nascidos vivos, com início entre três e sete meses de idade e entre 3 e 12 meses de idade para a SEEI. Apesar da etiologia muito diversificada, exibe relação com lesões estruturais cerebrais predominantes, evidenciando a importância da realização da neuroimagem (Mata et al., 2015; Zuberi et al. 2022). Aproximadamente 64% dos pacientes apresentam crises refratárias e 88% atraso no desenvolvimento (Sillanpää et al., 2006; Mohamed et al., 2011; Gaily et al., 2016).

Quadro clínico e investigação

Em crianças, os espasmos epilépticos podem ser denominados espasmos infantis (EI) e são caracterizados por crise tônica em flexão ou extensão de pescoço, tronco e membros, com predomínio em membros superiores, muitas vezes com duração menor do que um segundo. Além dos tipos “em flexão” e “extensão”, os espasmos infantis podem ser classificados como mistos, quando há flexão de tronco e membros superiores e extensão dos membros inferiores (Kellaway, 1979).

O cuidador pode relatar que a criança “assusta sem motivo” e é predominante que várias crises ocorram em sequência, no início ou fim do sono. O intervalo entre as crises pode durar segundos e a criança pode gritar e/ou chorar nesse período. Os espasmos epilépticos são as crises predominantes associadas à hirsutia, mas não são as únicas crises que podem ocorrer em sua presença. Parada do comportamento, quedas da cabeça e desvios oculares também podem ocorrer e não é raro uma criança com a síndrome apresentar vários tipos de crises durante sua evolução (Lee et al., 2015).

A partir dos espasmos infantis é iniciada a investigação e tratamento dessa entidade considerada emergência em neurologia infantil, tanto por se tratar de crises epilépticas quanto porque a instituição do tratamento precoce com controle das crises e a melhora do padrão eletroencefalográfico está relacionada a um

melhor prognóstico, com desempenho cognitivo mais próximo ou até dentro do esperado para a idade (Wilmshurst et al., 2015).

Na presença de crises com essa semiologia, descritas na anamnese neuropediátrica detalhada, somada à avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor, ocorre a suspeita da síndrome de West e, então, o eletroencefalograma e neuroimagem são solicitados. Na maioria das vezes, os cuidadores, já na primeira consulta, referem que alguma função do desenvolvimento neuropsicomotor que havia sido adquirida na fase esperada foi perdida. Mediante a presença de hipsarritmia ao EEG, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e crises do tipo espasmos epiléticos, o diagnóstico da síndrome de West pode ser feito. Durante a evolução do quadro frente ao tratamento, tanto o padrão eletroencefalográfico quanto as crises podem sofrer modificações (Mata et al., 2015).

Etiologia

De etiologia heterogênea, a síndrome de West foi anteriormente classificada como criptogênica - ou sintomática, quando a classificação criptogênica se referia às causas provavelmente sintomáticas (Lee, Yeon et al., 2015). Um ou mais fatores etiológicos podem ser identificados na maioria dos casos de Espasmos Infantís (60-70%). O seguimento com neuroimagem e tomografia por emissão de pósitrons (PET) pode aumentar a proporção de causa conhecida até 90%. Um estudo com 251 crianças identificou a causa em 161 pacientes, sendo estrutural-adquirida a mais comum (22%), seguida pela genética (14%), estrutural-congênita (11%), genética-estrutural (10%), metabólica (5%) e infecciosa (2%). A avaliação clínica e ressonância magnética providenciam o diagnóstico em 55% das crianças. Esses resultados enfatizam a importância da avaliação clínica e da ressonância nos casos de diagnósticos novos de EI, seguidas de testagem genética e metabólica se não forem identificadas etiologias óbvias (Wirrell, 2015).

Com o avanço da biologia molecular em estudos genéticos, principalmente o sequenciamento do exoma, muitos autores descreveram mutações genéticas relacionadas às encefalopatias epiléticas, incluindo a síndrome de West (Krenn et al., 2019. Bozarth et al., 2018, Farnaes et al., 2017), sendo que mais de 500 genes foram associados às bases genéticas das epilepsias da infância (Bodian et al., 2018), além de deficiências enzimáticas (Nakayama et al., 2017. Stowe et

al.,2017). As descobertas recentes na área da genética têm proporcionado importantes mudanças no diagnóstico, abordagem e tratamento das epilepsias (Scheffer, 2020).

Essa importante epilepsia e suas crises peculiares também podem ser encontradas em diversas patologias e síndromes genéticas, como, por exemplo, a síndrome de Down (Beatty et al., 2017) e esclerose tuberosa. Em adição, várias comorbidades foram reportadas em muitos estudos, como a redução transitória da variabilidade da frequência cardíaca que pode ocorrer durante a hipsarritmia, indicando modulação insuficiente do sistema nervoso autônomo (Moller et al., 2015).

A tabela 1 resume as principais causas dos espasmos epilépticos (Panayiotopoulos, 2005).

Tabela 1: Principais etiologias dos espasmos epilépticos.

Pré-natal	Doenças neurocutâneas • Esclerose tuberosa • Doença de Sturge-Weber • Incontinência pigmentar (síndrome de Bloch-Sulzberger) • Neurofibromatose Anormalidades cromossômicas • Síndrome de Down • Síndrome de Miller-Dieker (deleção cromossômica 17p13) Malformações do desenvolvimento cerebral • Síndrome de Aicardi • Agíria (lisencefalia), paquigiria, polimicrogria, esquizencefalia, heterotopia laminar e outras displasias corticais difusas Encefalopatias hipóxico-isquêmicas Infecções congênitas Trauma
Perinatal	Encefalopatias hipóxico-isquêmicas Infecções congênitas Trauma Hemorragia intracraniana
Pós-natal	Metabólico • Dependência de piridoxina • Hiperglicemia não cetótica • Fenilcetonúria • Doença da urina do xarope de bordo • Encefalopatia mitocondrial Infecção Trauma Doenças Degenerativas Medicamentos (teofilina e agentes antialérgicos de antagonistas H1 da histamina, como cetotifeno)

Tratamento

O tratamento inicial é realizado com corticoide e medicações antiepiléticas. Não raramente, a ausência de resposta às medicações requer a implantação da dieta cetogênica ou programação de cirurgia para epilepsia, quando há conclusão de que a encefalopatia epilética é refratária. Porém, tais abordagens não estão disponíveis na maioria dos serviços que tratam essas crianças (Otsuki et al., 2015). Em 2023, especialistas brasileiros publicaram um consenso sobre o tratamento dos Espasmos Infantis, indicando a prednisolona oral e a vigabatrina - sendo essa última a primeira escolha se a causa for esclerose tuberosa - como os mais usados, eficientes e acessíveis, além de enfatizar o uso de protocolos padronizados para o aumento das chances de alcançar a cessação completa em um tempo menor e diminuir a recaída (Sampaio et al, 2023).

Aproximadamente 40–45% das crianças não responderão a uma terapia padrão inicial (Mohamed et al., 2011; Knupp et al., 2016). Das que respondem inicialmente, 20–33% terão recaída (Yamada et al., 2014; Knupp et al., 2016). Até o momento, não há métodos para prever de forma robusta a resposta sustentada ou recaída a longo prazo (Romero Milà et al., 2022).

O reconhecimento precoce, tanto do padrão eletroencefalográfico de hipsarritmia quanto da resposta ao tratamento permite a mais adequada e rápida condução de cada caso, o que é fundamental para minimizar o prejuízo no desenvolvimento neuropsicomotor e cognitivo que a síndrome pode causar.

Eletroencefalograma

A hipsarritmia é a atividade interictal de base observada no EEG de pacientes com síndrome de West. Este achado pode estar presente em até dois terços dos casos. O traçado é caracterizado por uma mistura caótica de ondas lentas e agudas de muito elevada amplitude, arrítmicas e assíncronas. Pontas multifocais e polipontas também podem ocorrer (Panayiotopoulos, 2005). A atividade epileptiforme pode ser variável tanto em localização quanto em duração. Eventualmente, a descarga ocorre de forma generalizada, mas nunca aparece um padrão rítmico repetitivo ou organizado. Esta anormalidade é quase contínua durante a vigília. Durante o sono há fragmentação da atividade hipsarrítmica e aumento da atividade epileptiforme, que podem ocorrer de forma mais sincronizada

(Dulac, 2005). O eletrodecremento (redução de amplitude do traçado) pode corresponder à atividade ictal (Pavone et al., 2020).

A hipsarritmia pode ser quantitativamente distinguida dentre os padrões eletroencefalográficos. Seu padrão foi associado à atividade lenta de alta amplitude (150-160 μ V) com predomínio em regiões frontais e centrais, média a alta amplitude nas faixas delta e alfa e baixa frequência da borda espectral, que consiste na frequência abaixo da qual residem 95% da amplitude (Smith et al, 2018).

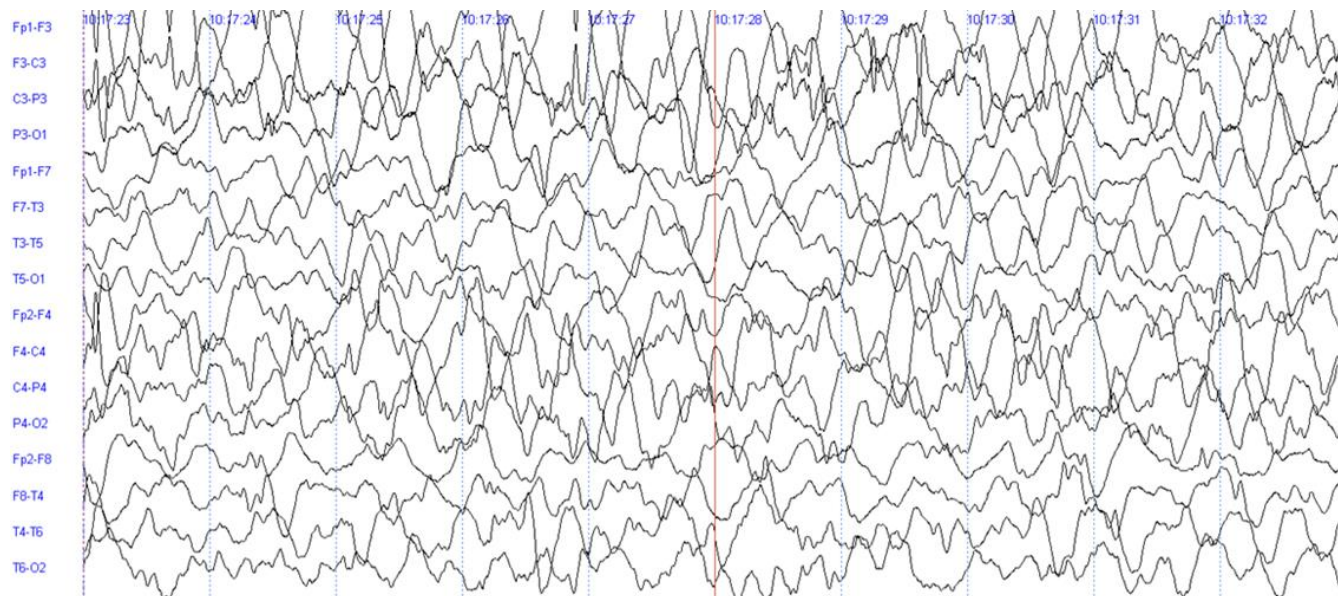
Além do padrão clássico de hipsarritmia, outros padrões podem ser observados. Estas variantes do traçado podem ser chamadas hipsarritmia atípica ou modificada. As principais variantes descritas são relacionadas à presença de assimetrias, descargas focais e padrão surto-supressão com descargas semi-periódicas (Pavone et al., 2020). A figura 1 mostra um exemplo de hipsarritmia clássica.

A escala Burden of AmplitudeS and Epileptiform Discharges (BASED), publicada inicialmente em 2015 (Mytinger et al., 2015) e revisada em 2021 (Mytinger et al., 2021), é uma escala de classificação de EEG interictal que pode ser utilizada em crianças com espasmos infantis. O objetivo dessa metodologia é elevar a baixa concordância entre examinadores para o diagnóstico de hipsarritmia e encefalopatias epiléticas (Hussain et al., 2015). Neste estudo, 6 especialistas avaliaram 22 traçados de pacientes com espasmos infantis. Os autores observaram elevada concordância para análise do estudo normal ou anormal ($k=0,89$) porém baixa concordância com relação ao diagnóstico de hipsarritmia ($k=0,40$). A escala BASED é centrada na avaliação da amplitude da onda de fundo e da carga geral de descargas epileptiformes (espículas). Características importantes da pontuação incluem espículas multifocais agrupados, atenuação paroxística da voltagem e percentual de compartimento de 1 segundo contendo pelo menos uma espícula durante 5 minutos de traçado obtido durante sono. A pontuação é atribuída de 0 (normal) a 5 (mais epileptiforme), sendo que a pontuação de 3 a 5 deve ser aplicada ao período de sono mais epilético de 5 minutos. Caso nenhuma pontuação seja alcançada, a pontuação de 0 a 2 deve ser aplicada ao restante do estudo. As pontuações 4 e 5 são as mais sugestivas de encefalopatias epiléticas. (Mytinger et al., 2021).

Tabela 2: Escala Burden of AmplitudeS and Epileptiform Discharges (BASED) - Mytinger et al., 2021.

Pontuação BASED	Descrição
0	Normal
1	Qualquer anormalidade não epileptiforme
2	Espículas com < 3 focos E nenhum canal com amplitude anormal (elevada)
3	Espículas com ≥ 3 focos ocorrendo em $< 50\%$ de compartimentos de um segundo E nenhum canal com amplitude anormal (elevada); OU espículas com < 3 focos mas ≥ 1 canal com amplitude anormal (elevada)
4 Provável encefalopatia epiléptica	Espículas com ≥ 3 focos ocorrendo em $< 50\%$ de compartimentos de um segundo E ≥ 1 canal com amplitude anormal (elevada); OU não preenche critérios para 5 mas inclui espículas multifocais agrupadas ou redução paroxística de voltagem
5 Compatível com encefalopatia epiléptica	Espículas com ≥ 3 focos presentes em $\geq 50\%$ de compartimentos de um segundo

Figura 1: Exemplo de traçado com hipsarritmia (paciente 6). Os parâmetros de análise são: filtro de alta frequência 35Hz, filtro de baixa frequência 0,5Hz, velocidade do papel 24mm/segundo, sensibilidade 7mV/mm, filtro 60Hz ligado e montagem longitudinal bipolar



Fisiopatologia

O mecanismo relacionado às descargas epileptiformes e ao padrão de hipsarritmia permanece em investigação. De acordo com um modelo de espasmos infantis, alterações em áreas monoaminérgicas ou colinérgicas na região da formação reticular pontina envolvida no controle do ciclo do sono poderiam ser o principal problema (Hrachovy & Frost, 1989). Este modelo sugere que as crises ocorreriam em decorrência de uma interferência fásica das vias descendentes do tronco cerebral que controlam a atividade reflexa espinhal. Por outro lado, a atividade nas vias ascendentes dessas mesmas áreas do tronco cerebral que se projetam amplamente para o córtex cerebral poderia produzir as características observadas no EEG e as demais alterações, incluindo o prejuízo da função cognitiva (Hrachovy & Frost, 2003).

Com base em observações clínicas, existe um consenso de que os espasmos provavelmente resultam de interações anormais entre as redes neurais corticais e do tronco cerebral (Chugani et al., 1992; Dulac et al., 2002; Lado & Moshé, 2002). A contribuição cortical é baseada na resposta de algumas crianças em que a doença é controlada com o tratamento cirúrgico de malformações ou

lesões corticais, enquanto a função alterada do tronco cerebral é sugerida pela ocorrência de padrões de sono anormais e pela ocorrência comum de espasmos durante as transições sono-vigília (Hrachovy et al., 1981).

Estudos quantitativos

Não há um biomarcador diagnóstico preciso associado à hipsarritmia e aos espasmos infantis. O prognóstico também é de difícil realização em decorrência da variabilidade etiológica e de resposta ao tratamento. Duas formas principais de análise podem ser realizadas, sendo que a análise mais comum é a análise visual realizada de forma convencional por um neurofisiologista. A outra forma de análise é a análise quantitativa. O EEG quantitativo é uma ferramenta promissora que vem sendo investigada com estas finalidades, principalmente por conta de sua característica ímpar durante essa condição e da facilidade em ser obtido. Nesta modalidade, técnicas computacionais aplicadas por meio de algoritmos potencializam a capacidade de detecção de anormalidades usualmente não observadas na análise convencional. Entre as técnicas mais utilizadas estão: análise de potência, simetria e conectividade funcional (Romero Milà et al., 2022).

A amplitude é a análise da voltagem presente em um sinal de EEG que pode ser quantificada em diferentes faixas de frequência ao longo de todo o exame. Por outro lado, a potência espectral é a magnitude do EEG em diferentes frequências que pode ser obtida após a decomposição do traçado. Durante os períodos interictais, as crianças com espasmos infantis apresentaram amplitude de EEG significativamente maior e maior potência espectral em todas as bandas de frequência padrão em comparação com controles saudáveis (Burroughs et al., 2014; Smith et al., 2018; Smith et al., 2021).

Entropia é uma medida da previsibilidade dos dados de EEG, com níveis mais altos de complexidade associados à maior entropia. Estudos utilizando essa forma de análise em pacientes com espasmos infantis demonstraram menor complexidade e, portanto, menor entropia nos exames de pacientes com SW em comparação com controles (Chu et al., 2020; Smith et al., 2021).

A conectividade funcional é uma forma de análise que avalia relações estatísticas entre os sinais de EEG registrados em dois ou mais locais espaciais,

com o objetivo de estimar uma rede de conectividade funcional subjacente (Bastos & Schoffelen, 2016). Existem várias técnicas que realizam esta forma de análise, como a correlação cruzada. Com o uso da correlação cruzada, vários estudos demonstraram que pacientes com espasmos infantis apresentaram aumento da conectividade funcional em relação aos controles (Shrey et al., 2018; Stacey et al., 2019; Smith et al., 2021). A coerência é uma análise frequência - específica semelhante à correlação cruzada. Durante o sono, crianças com espasmos infantis e hipsarritmia exibiram maior coerência do que os controles nas bandas de frequência delta, teta, alfa e beta, particularmente para conexões de longa distância (Burroughs et al., 2014). Conexões de curto alcance no lobo frontal foram mais fracas do que os controles nas bandas de frequência teta e beta (Burroughs et al., 2014). Em outro estudo, que utilizou a localização das descargas, em todas as crianças investigadas, o lobo occipital foi responsável pela maior potência na faixa delta. Além disso, uma sub-análise realizada através de outra forma de coerência sugeriu que o tronco cerebral estava conduzindo a atividade no putâmen e no córtex cerebral (Japaridze et al., 2013)

Finalmente, um estudo que utilizou a combinação entre o EEG e a ressonância magnética funcional demonstrou, em 8 pacientes, que existe ativação de redes neurais variadas durante as descargas (Siniatchkin et al., 2007). A estabilidade e intensidade de conexão estimadas por meio do EEG entre essas redes mudou de acordo com o tratamento e pode, futuramente, ser um biomarcador de resposta ao mesmo (Shrey et al., 2018). Deste modo, mais estudos são necessários para compreender os mecanismos e impactos da hipsarritmia em pacientes com síndrome de West.

2 – JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

O presente estudo se justifica pela importância da Síndrome de West, uma das encefalopatias epiléticas que ocorrem na infância e que apresenta impacto considerável para os pacientes, familiares e serviços de saúde. Medidas quantitativas podem providenciar uma base objetiva para a identificação e quantificação da hipsarritmia.

Um melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos pode contribuir para diagnóstico precoce e monitorização evolutiva dos diversos tipos de hipsarritmia no eletroencefalograma.

O objetivo geral deste estudo foi investigar a fisiopatologia da síndrome de West e da hipsarritmia por meio do EEG e da neuroimagem.

Os objetivos específicos foram:

- 2.1- Analisar quantitativamente a hipsarritmia dos traçados dos eletroencefalogramas de crianças com Síndrome de West utilizando a técnica de coerência;
- 2.2- Localizar as descargas utilizando Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência (DICS).
- 2.3- Correlacionar os dados encontrados com os achados de neuroimagem.

3 – MÉTODOS

O presente projeto foi submetido ao comitê de ética em pesquisa local. Foram recrutados de forma retrospectiva e consecutiva os pacientes atendidos pelo Serviço de Neuropediatria da Faculdade de Medicina campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP nos últimos cinco anos. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi solicitado aos pacientes que ainda estivessem em atendimento pelos examinadores.

Os critérios de inclusão foram: a) Pacientes com história clínica, exame neurológico compatíveis com síndrome de West e com exames de EEG adequados e acessíveis.

Os critérios de exclusão foram: a) Desejo de sair do estudo; b) Indivíduos que durante a investigação apresentaram diagnóstico de outros tipos de epilepsia ou crises não epiléticas.

Sujeitos

Foram selecionadas crianças com diagnóstico de síndrome de West. O diagnóstico foi realizado de acordo com as recomendações da Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE), incluindo: espasmos epiléticos, hipsarritmia no EEG, idade de início entre 1 e 24 meses e estabilização ou atraso no desenvolvimento após início dos espasmos (ILAE, 2024). Todos os pacientes passaram por avaliação padronizada no Serviço de Neurologia Pediátrica. Os dados clínicos demográficos foram colhidos por meio do prontuário, obtidos de entrevista direta com familiares. Foram levantados os dados: idade, sexo, controle das crises, tipos de crises, medicações em uso e detalhes sobre o exame neurológico e o diagnóstico etiológico.

Eletroencefalograma

Foi utilizado aparelho digital da marca Neurovirtual de 26 canais. O EEG interictal foi registrado por 20 minutos com montagem internacional 10-20, durante vigília e sono, sem o uso de medicações sedativas adicionais. A leitura do exame foi refeita por dois pesquisadores. Os padrões observados de hipsarritmia foram classificados de acordo com a literatura em: 1- clássico; 2- com sincronia inter-

hemisférica aumentada; 3- assimétrica, com um foco consistente; 4- com períodos de atenuação de voltagem e; 5- com predomínio de ondas lentas de alta voltagem (Hrachovy et al., 1984). A escala BASED também foi aplicada para todos os sujeitos incluídos.

A análise quantitativa do EEG foi realizada por meio do programa Brainstorm (Tadel et al., 2011). Foram analisados 19 eletrodos (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 e O2). Os exames foram inicialmente convertidos para o formato European Data Format (EDF) e importados no programa. Em seguida, as descargas de interesse foram manualmente selecionadas. A marcação foi realizada pelos investigadores principais e a atividade predominante foi marcada em seu local de maior amplitude negativa. Cada descarga foi salva em um trecho de 1 segundo centrado no ponto de seleção. Finalmente, as descargas foram promediadas de forma aritmética e o traçado filtrado nas frequências de 1 a 40 Hz. A partir deste processamento, dois tipos de análise foram realizados: análise de coerência e a localização das descargas por meio do algoritmo de Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência (DICS- Dynamic Imaging of Coherent Sources).

Análise de coerência

A análise de coerência é uma métrica de valor complexo que mede a relação linear de dois sinais no domínio da frequência. No EEG, essa atividade pode ser calculada entre os eletrodos e indica a conectividade entre as regiões cerebrais. Para esta análise o trecho de -500 a 500 milissegundos (ms) foi utilizado. As frequências de interesse foram na faixa delta (4 Hz), alfa (8 Hz) e beta (>12 Hz).

Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência (DICS)

Esta técnica permite o estudo de fontes corticais de ativação oscilatória no domínio da frequência (Gross et al., 2001). É uma forma de resolver o chamado problema inverso e localizar espacialmente a origem da atividade elétrica, auxiliando na compreensão das redes neurais envolvidas. Este método de análise de fonte é capaz de detectar regiões cerebrais coerentes entre si e um sinal ou região de referência (Gross et al., 2001). O método DICS representa um algoritmo de solução

inversa no domínio da frequência para descrever as redes neuronais subjacentes à hirsarritmia (Japaridze, 2012).

No presente estudo, a análise foi realizada no período de 0 a 500 ms e atividade de base considerada de -500 a -3.3 ms. A frequência de origem foi de 4 Hz com aumentos gradativos até 40 Hz. Esta frequência é utilizada para busca da origem da atividade e coerência. O enfoque maior foi realizado na faixa de 4 Hz por ser a faixa de maior interesse observada na atividade de base da hirsarritmia.

O resultado desta análise permite a identificação da área anatômica de maior atividade elétrica por meio do atlas do Montreal Neurological Institute (MNI). Após localização, as imagens da análise DICS foram exportadas para análise estatística.

Neuroimagem

Para análise de imagem foram utilizados os exames de Tomografia Computadorizada (TC) de alta resolução realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Para esta análise, foram incluídos apenas os pacientes com imagens volumétricas. As imagens utilizadas foram obtidas em um aparelho Toshiba Aquilion com voxels de no máximo 0,46 x 0,46 x 1,25 milímetros (mm) de dimensão. As imagens de TC foram registradas no espaço padrão utilizando a ferramenta Clinical Toolbox (Rorden et al., 2012). Em seguida, as substâncias branca e cinzenta foram segmentadas com a abordagem conhecida como segmentação unificada utilizando o algoritmo DARTEL e o programa SPM12 (Ashburner, 2007).

As imagens estruturais resultantes foram novamente registradas no espaço padrão do “Montreal Neurological Institute - International Consortium for Brain Mapping (IBCM)”, utilizando template específico para a idade criado a partir do processamento inicial (Collins et al., 1995). Os mapas estruturais de substância cinzenta com voxels isotrópicos de 1mm foram salvos e posteriormente utilizados para correlação com os resultados da análise DICS.

Análise estatística

Os dados demográficos e as características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem foram demonstrados por meio da estatística descritiva. Para comparação com os controles foram utilizados o teste exato de Fisher e o teste U de Mann-Whitney.

Os resultados da análise de coerência foram promediados para todos os pacientes nas três frequências propostas para facilitar a visualização. Utilizando um teste de permutação com 1000 randomizações as matrizes de correlação dos pacientes foram comparadas com um grupo controle de 10 pacientes sem hipsarritmia. Para gerar as matrizes de coerência dos controles foram selecionados grafoelementos fisiológicos do sono.

Para correlação entre os métodos, os mapas de localização da hipsarritmia de cada indivíduo, obtidos por meio da técnica DICS, foram realinhados com os mapas estruturais (individual) utilizando o programa SPM12. Em seguida, após a suavização com filtro de 8 mm, análise de correlação foi feita por meio do modelo linear generalizado comparando voxel a voxel os mapas estruturais (obtidos da neuroimagem) e os mapas de localização da hipsarritmia. O nível de significância selecionado foi $p < 0,05$ com correção para a descoberta de falsos positivos em grupos. Para esta última etapa também foi utilizado o programa SPM12.

4 – RESULTADOS

Dados clínicos

No período, 46 crianças apresentaram SEEI e 42 crianças acompanhadas apresentaram hipsarritmia com diagnóstico de síndrome de West no serviço. Dessas, foram identificadas 21 crianças com EEG no serviço, por conta de ter ocorrido a perda de arquivo de dois aparelhos de EEG infantil cujos backups não estavam sendo feitos. Portanto, 21 crianças tiveram seus exames e dados de prontuários analisados, sendo 7 meninas, com média de idade de $1,9 \pm 2,1$ anos (0,5 – 9); média $\pm$ desvio padrão (mínimo – máximo). O padrão qualitativo observado no EEG foi de hipsarritmia clássica em 10 pacientes, 3 pacientes apresentaram episódios de supressão de voltagem, 4 pacientes apresentaram predomínio de ondas lentas e, em 4, foi verificada a presença de atividade lateralizada. O escore BASED médio obtido foi de 4 ± 1 (2 – 5), apontando provável ou comprovada encefalopatia epiléptica.

Clinicamente, todos os 21 pacientes apresentaram, inicialmente, espasmos epilépticos e diagnóstico de síndrome de West. A evolução da semiologia das crises foi variada com perfil único para cada paciente. Com o tratamento instituído, 5 pacientes apresentaram controle das crises e 12 permaneceram com crises refratárias. Sobre a evolução, 4 pacientes evoluíram para óbito (não relacionados diretamente à síndrome de West), 1 perdeu o seguimento e os demais permanecem em tratamento até o momento. A tabela 3 resume os achados demográficos acima descritos.

Tabela 3: Dados clínicos e eletroencefalográficos de 21 pacientes com síndrome de West. A idade está descrita em anos.

Paciente	Idade	Sexo	EEG	BASED	Medicações	Etiologia	Tipos de crises	Desfecho
1	0,5	H	Clássico	5	VPA + FNB + VIG + LEV + CBD	Encefalopatia Hipóxico-isquêmica	Espasmos epilépticos	Epilepsia refratária
2	2	M	Clássico	5	VPA + VIG + CLB + LEV	Genética	Espasmos epilépticos, tônico-clônicas e atônicas atuais	Epilepsia controlada
3	1	M	Lento	3	VPA + VIG	Desconhecida	Espasmos epilépticos	Epilepsia refratária
4	3	H	Lento	3	VIG + VPA + LEV	Genética	Espasmos epilépticos, crises tônicas e mioclônicas	Epilepsia refratária
5	5	M	Lateralizado	5	VPA + FNB	Hidrocefalia multisseptada derivad	Espasmos epilépticos, tônicas bilaterais	Epilepsia controlada
6	1	H	Clássico	4	LEV + VIG + CBD	Genética	Espasmos epilépticos, atônicas	Óbito
7	2	H	Lento	5	LEV + CLB + FNB + NZP + VIG + VPA	Encefalopatia hipóxico-isquêmica	Espasmos epilépticos, clônicas bilaterais	Óbito
8	0,7	H	Lateralizado	5	VIG + corticoide	Encefalopatia hipóxico isquêmica	Espasmos epilépticos	Epilepsia controlada
9	0,9	H	Lateralizado	3	VIG + LTG + TPM + NZP + VGB + CBD	Encefalopatia Hipóxico-isquêmica	Espasmos epilépticos	Epilepsia refratária
10	1	H	Clássico	4	LEV + PHT + VIG + TPM	Síndrome de Down	Espasmos epilépticos, focais, tônicas bilaterais	Óbito
11	0,5	H	Clássico	4	LEV + VIG	Genética	Espasmos epilépticos, focais	Epilepsia controlada
12	9	H	Supressão	5	TPM + VIG + LTG + CLN + LCM + RFN	Genética	Espasmos epilépticos, tônicas focais e bilaterais, tônico-cl	Epilepsia refratária
13	1	M	Clássico	5	VIG + LEV + VPA + CLB	Encefalopatia hipóxico isquêmica	Espasmos epilépticos, mioclônicas	Epilepsia refratária
14	0,5	H	Lateralizado	3	VPA + VIG + LEV	Encefalopatia Hipóxico-isquêmica	Espasmos epilépticos	Epilepsia refratária
15	1	M	Clássico	5	SEM	Síndrome de Down	Espasmos epilépticos	Epilepsia refratária
16	0,6	H	Supressão	3	VIG + FNB	Sífilis congênita	Espasmos epilépticos	Epilepsia refratária
17	5	H	Clássico	5	TPM + VIG + LEV	Genética	Espasmos epilépticos, focais	Epilepsia controlada
18	3	M	Clássico	5	VPA + FNB + CLN	Genética	Espasmos epilépticos	Epilepsia refratária
19	0,7	H	Supressão	2	VIG + CLB	Encefalopatia Hipóxico-isquêmica	Espasmos epilépticos, tônicas, tônico-clônicas generalizad	Epilepsia refratária
20	2	M	Clássico	3	VIG + VPA	Genética	Espasmos epilépticos, tônicas unilaterais com generalizaçã	Óbito
21	1	H	Lento	4	SEM	Encefalopatia Hipóxico-isquêmica	Espasmos epilépticos	Epilepsia refratária

Legenda: VPA: valproato de sódio; VIG: vigabatrina; CLB: clobazam; LEV: levetiracetam; FNB: fenobarbital; CBD: canabidiol; NZP: nitrazepam; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; CLN: clonazepam; LCM: lacosamida; RFN: rufinamida.

Análise de coerência

Para análise de coerência e do foco da hipsarritmia foram estudadas de 14 a 285 descargas por paciente (69 ± 66). Os resultados da análise de coerência de cada indivíduo estão demonstrados nas figuras 2 (4Hz), 3 (8Hz) e 4 (12Hz). A figura 5 mostra a média dos indivíduos obtida a partir das matrizes de frequência individuais.

A comparação com o grupo controle mostrou aumento na conectividade cerebral dos pacientes com hipsarritmia nas frequências de 4 e 8Hz e, principalmente, redução na conectividade cerebral na frequência de 12Hz (figura 6). O grupo controle (n=10) foi composto por 10 meninas e apresentou média de idade de $1,2 \pm 0,7$ anos (0,7 – 1). A análise estatística dos dados demográficos não mostrou diferenças entre o sexo ($p = 0.4$) e a idade (0.8). Os controles apresentaram em média 14 ± 12 (5 – 47) descargas analisadas.

Figura 3: Análise individual de coerência entre os eletrodos obtida do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West na frequência de 8Hz. As linhas coloridas representam a intensidade de coerência entre dois eletrodos de pelos menos 20%, conforme observado na escala de cores ao lado (amarelo representa maior coerência ou valor = 1 e o roxo menor coerência ou valor = 0).

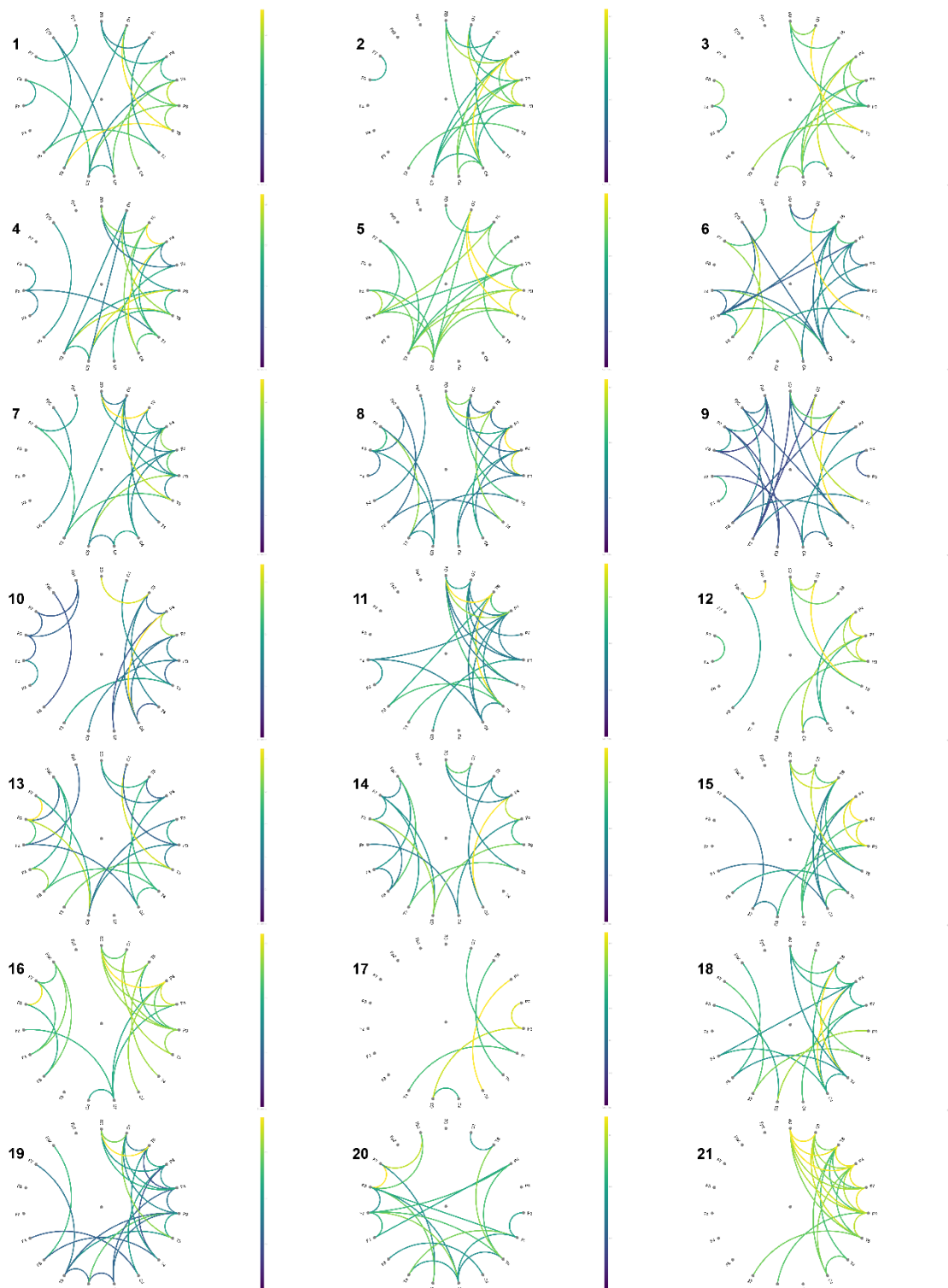


Figura 4: Análise individual de coerência entre os eletrodos obtida do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West na frequência de 12Hz. As linhas coloridas representam a intensidade de coerência entre dois eletrodos de pelos menos 20%, conforme observado na escala de cores ao lado (amarelo representa maior coerência ou valor = 1 e o roxo menor coerência ou valor = 0).

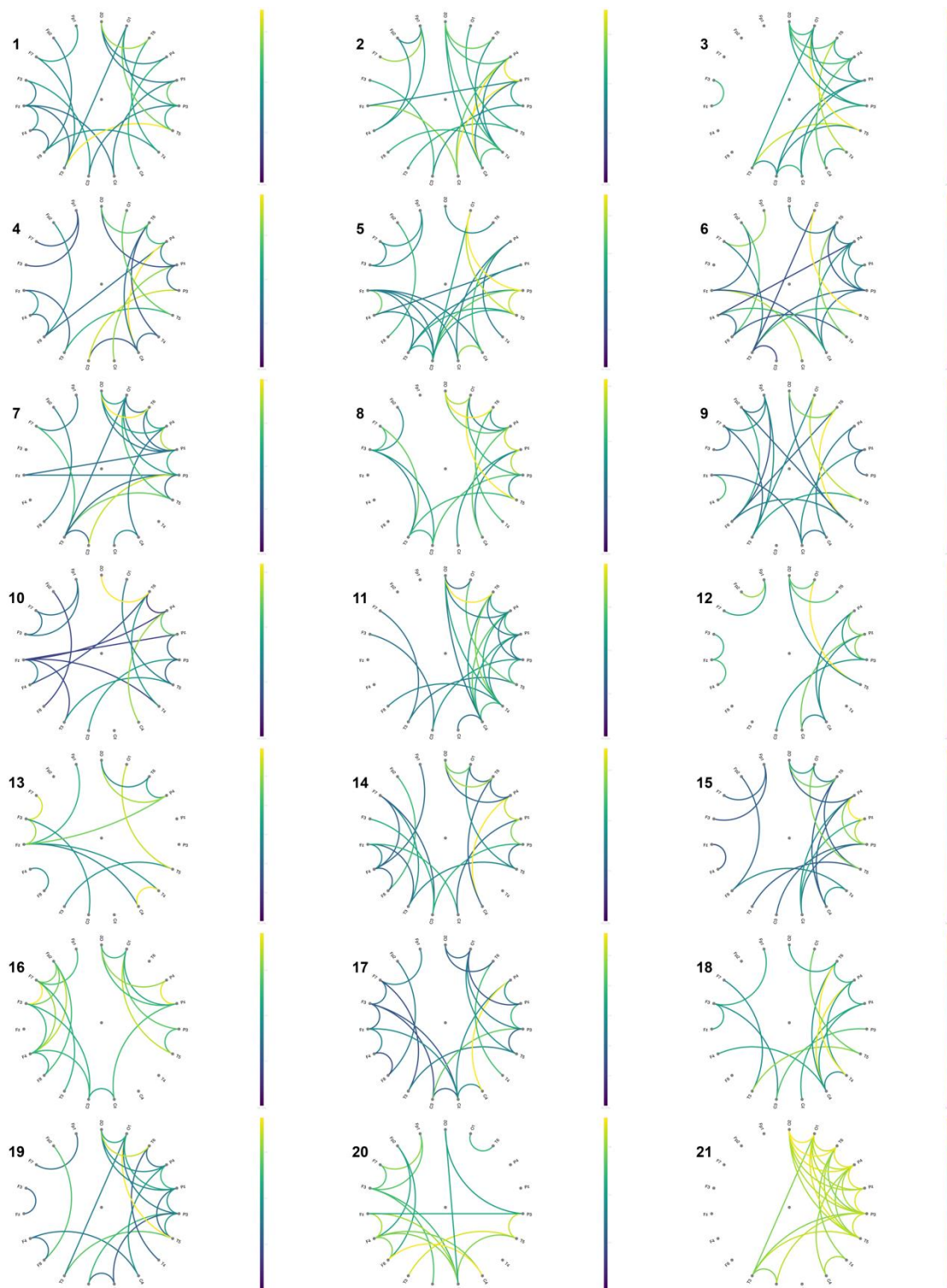


Figura 5: Análise promediada de coerência entre os eletrodos obtida do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West e 10 controle nas frequências de 4Hz, 8Hz e 12Hz. As linhas coloridas representam a intensidade de coerência entre dois eletrodos de pelos menos 20%, conforme observado na escala de cores ao lado (amarelo representa maior coerência ou valor = 1 e o roxo menor coerência ou valor = 0).

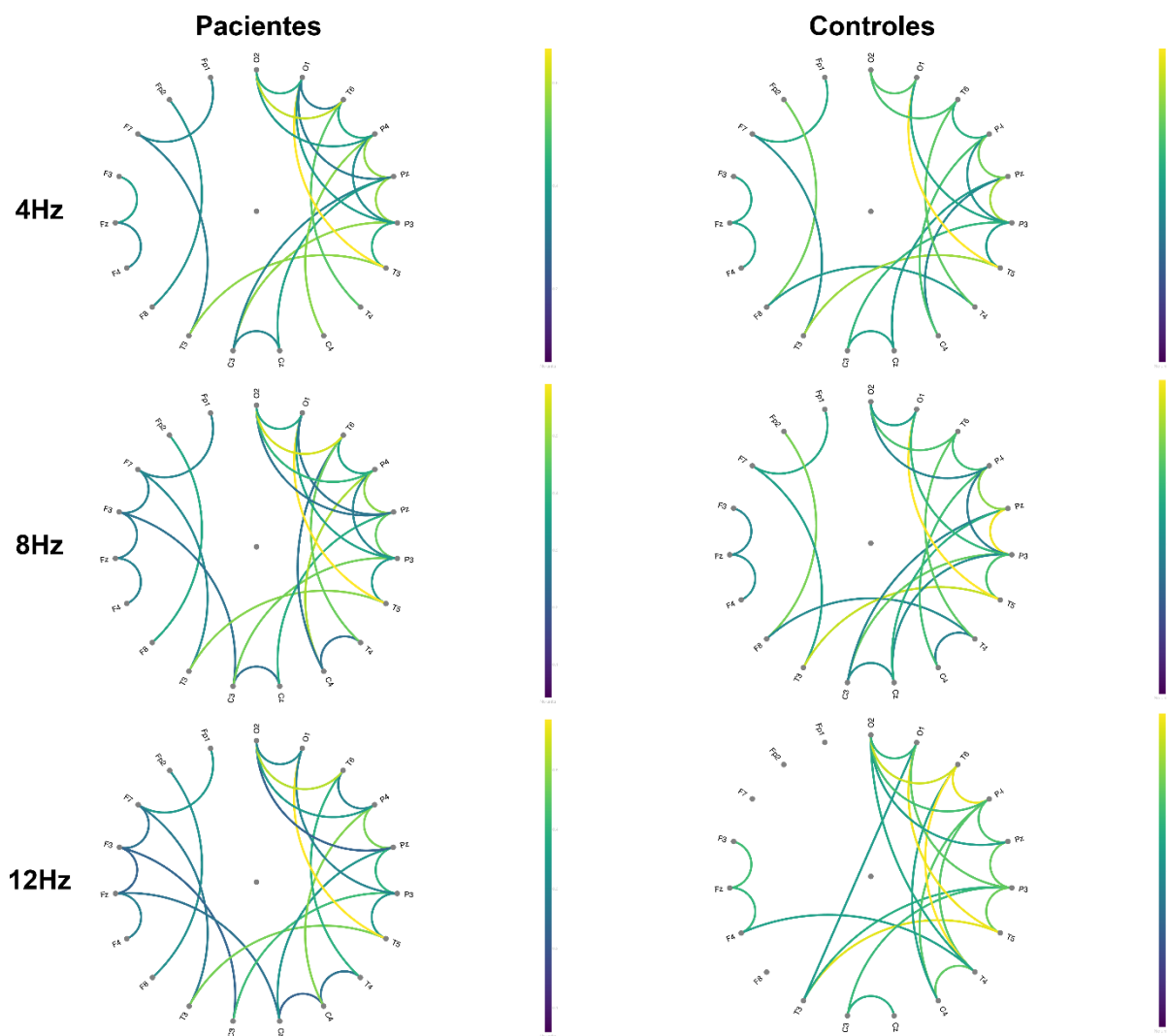


Figura 6: Análise estatística das matrizes de coerência entre os eletrodos obtidas do EEG de 21 indivíduos com síndrome de West comparados com um grupo de 10 controles nas frequências de 4Hz, 8Hz e 12Hz. Neste caso, as cores representam a significância estatística conforme observado na escala de cores ao lado. Os extremos amarelo (maior coerência nos pacientes em relação aos controles) e roxo (menor coerência nos pacientes em relação aos controles) indicam as maiores significâncias ou aproximadamente 3 desvios padrões acima e abaixo respectivamente. Na coluna da direita, a matriz de coerência também está demonstrada. A escala de cores representa o valor estatístico T.

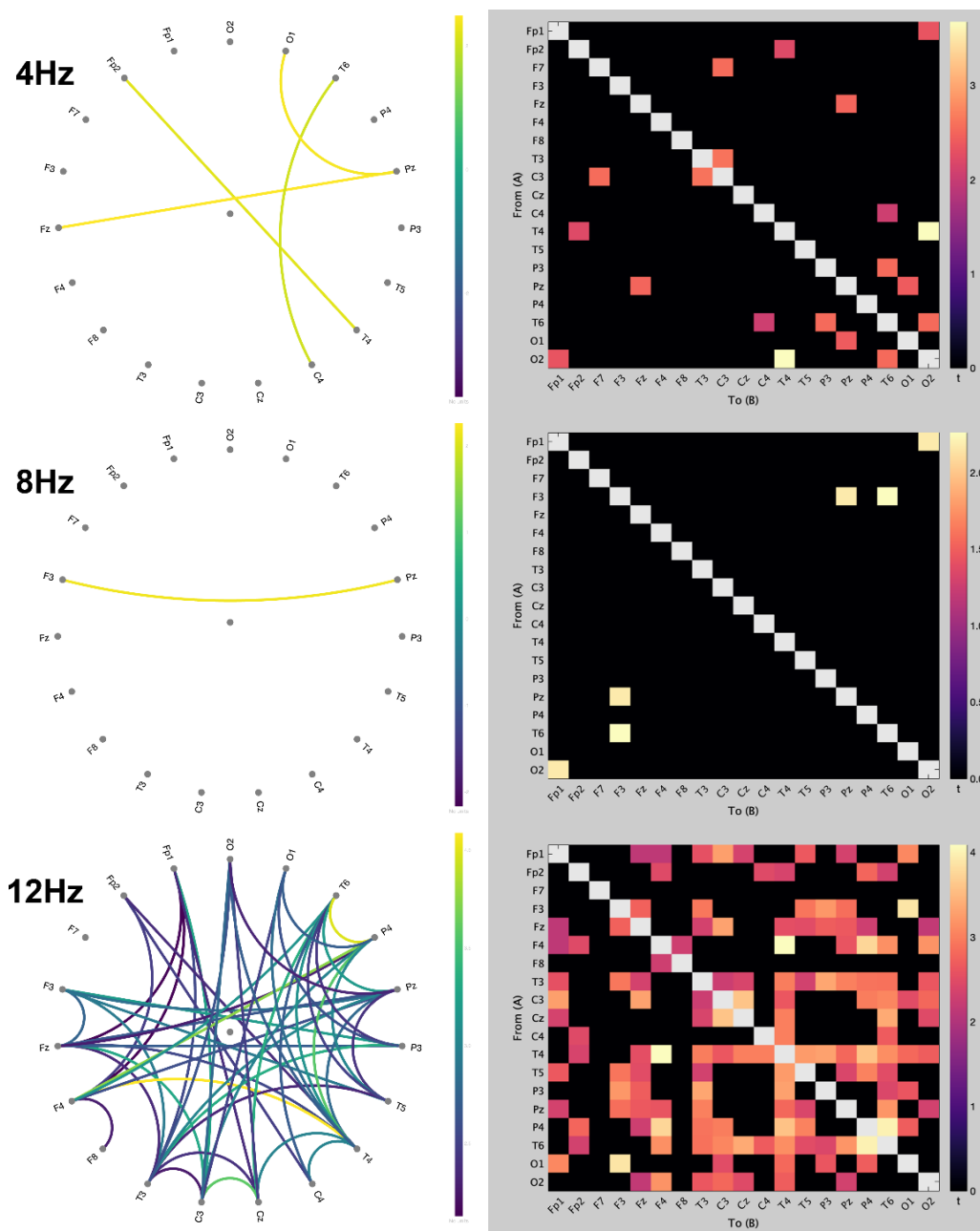


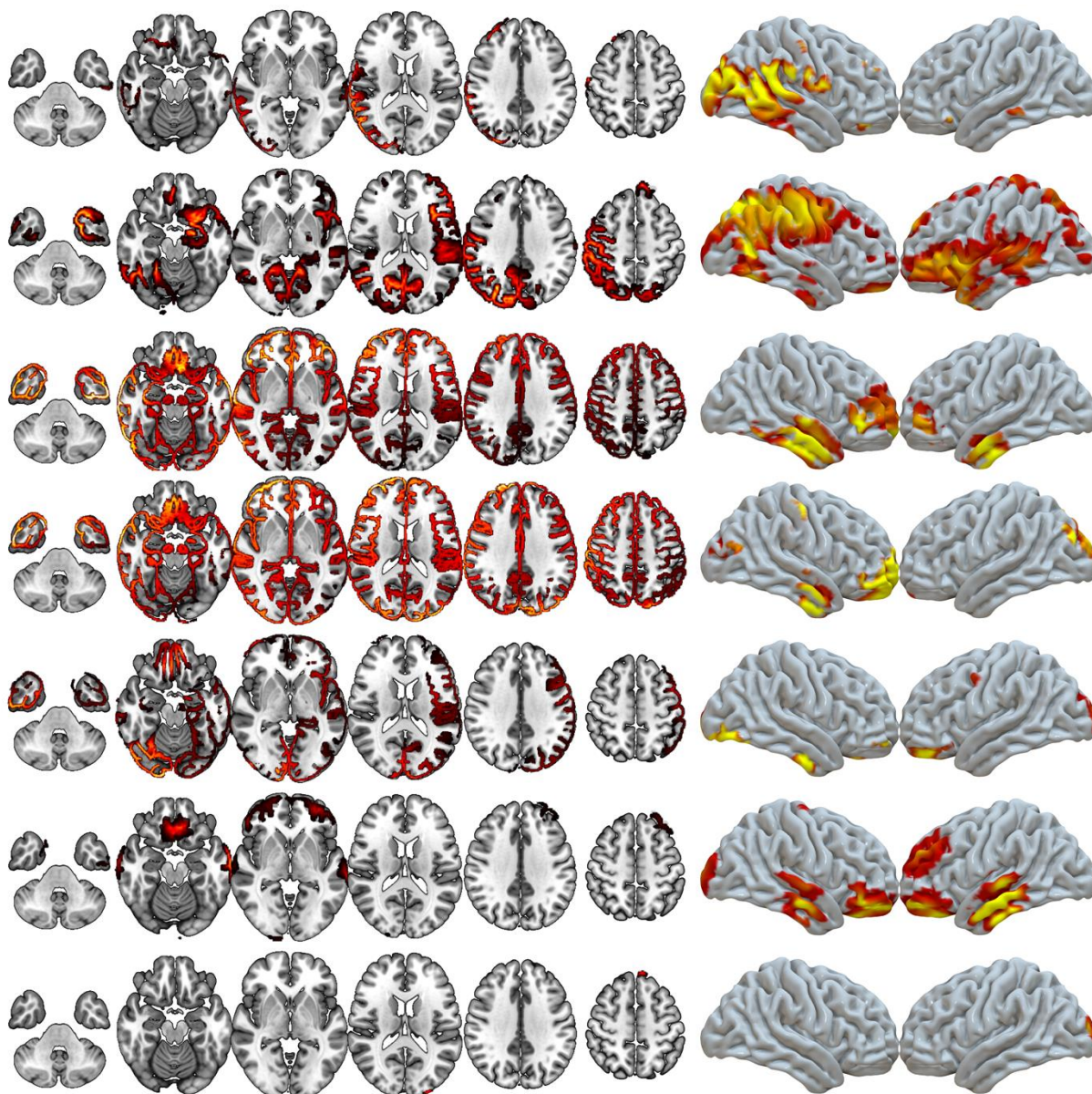
Imagem Dinâmica dos Focos de Coerência (DICS)

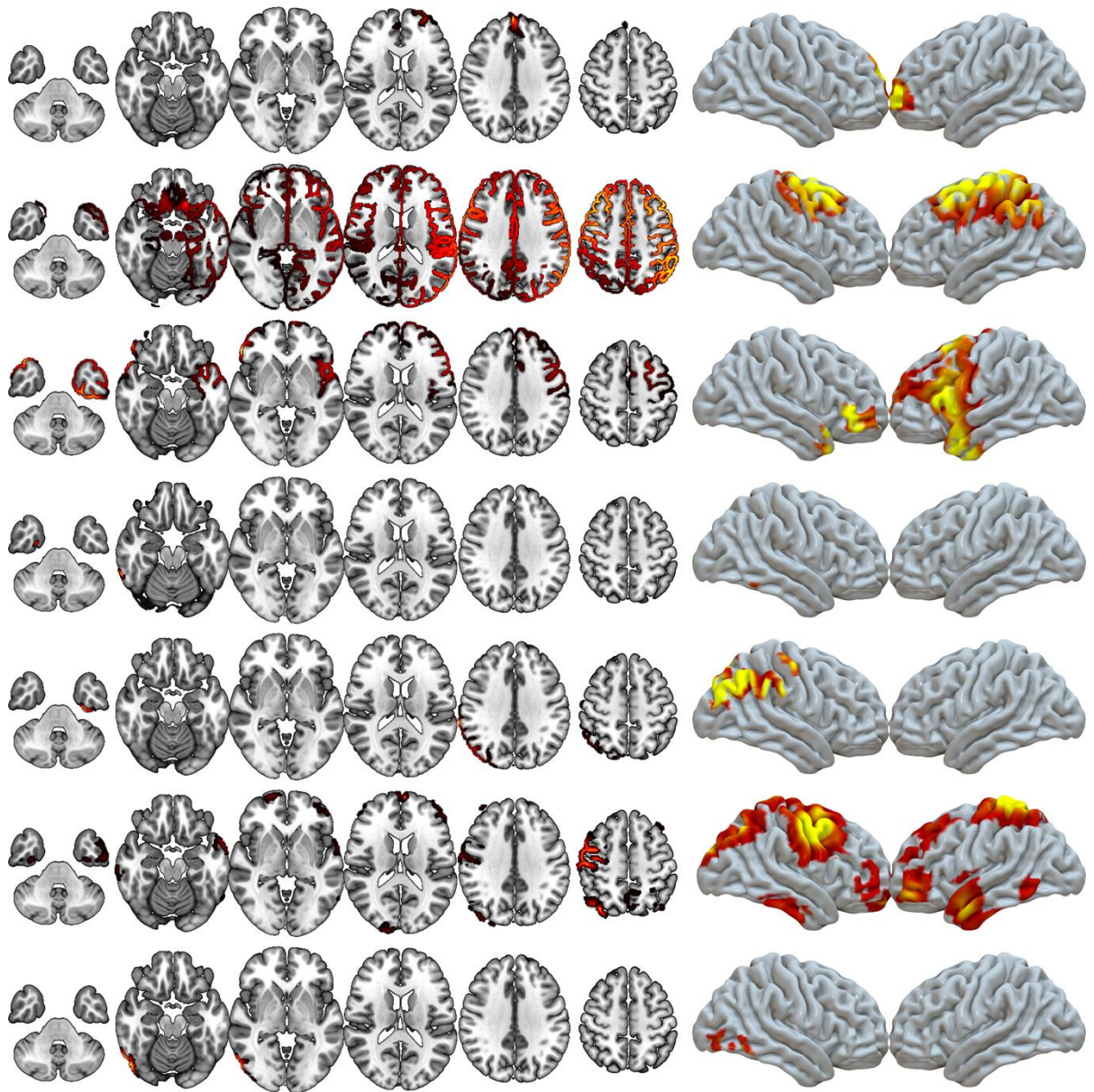
A localização da hipsarritmia mostrou que o lobo mais frequentemente comprometido foi o temporal (8/21), seguido por frontal (7), occipital (3) e parietal (3). A localização das descargas é demonstrada na tabela 4 e na figura 7.

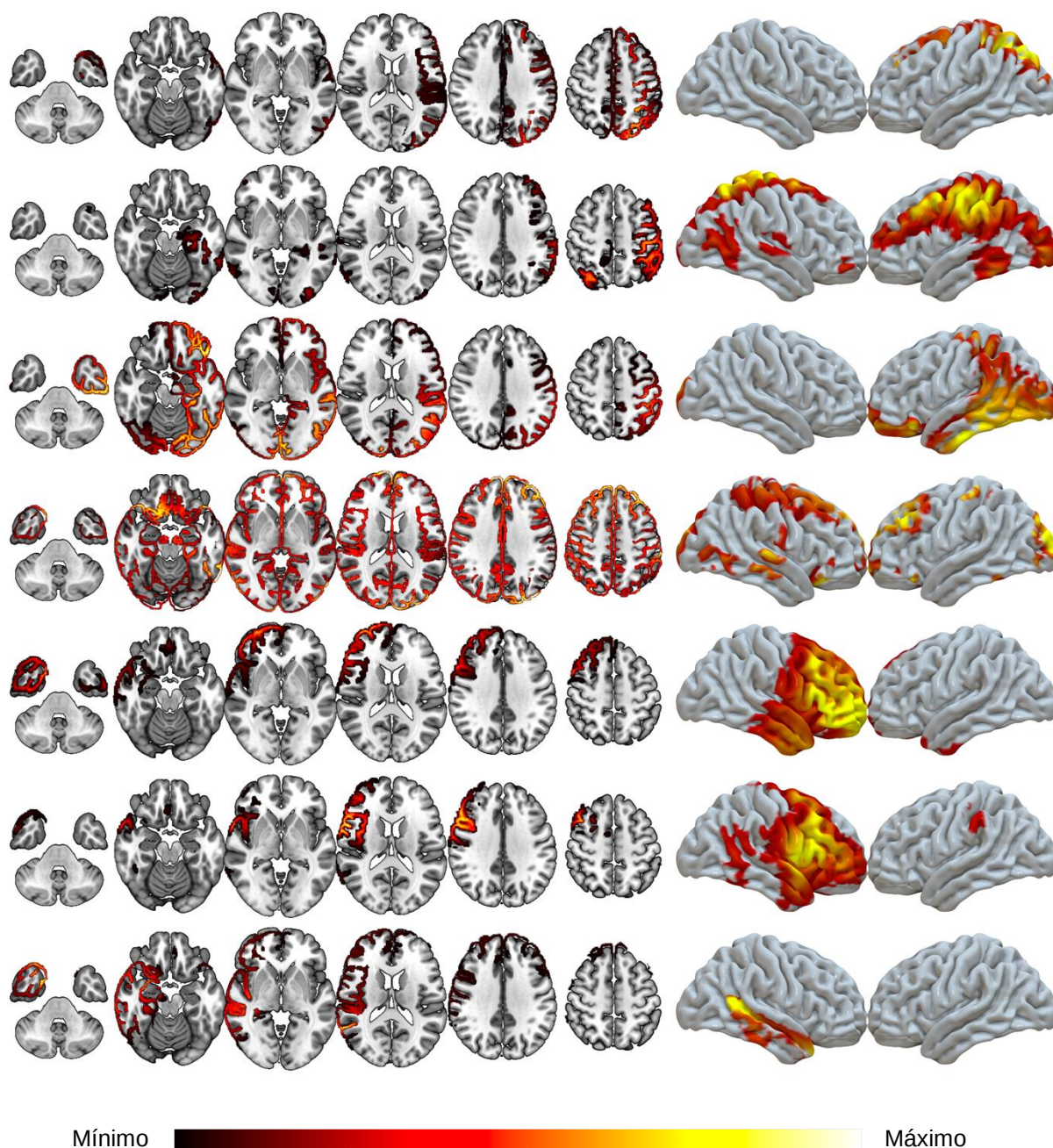
Tabela 4: Localização (valor máximo) das descargas observadas em 21 pacientes com síndrome de West utilizando a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS). As coordenadas correspondem ao espaço Montreal Neurological Institute (MNI) nos planos axial (x) coronal (y) e sagital (z) em mm.

Paciente	Descargas	DICS	Coordenadas
1	69	temporal inferior	-49, -42, -29
2	16	fusiforme	29, -45, -11
3	30	temporal inferior	-62, -22, -32
4	38	temporal inferior	54, -2, -38
5	25	occipital lateral	15, -101, -5
6	41	occipital lateral	-26, -94, 17
7	40	temporal inferior	-58, -18, -36
8	67	frontal superior	2, 62, 17
9	62	giro frontal medial	-37, 19, 56
10	101	frontal inferior	55, 34, -2
11	285	temporal inferior	62, -51, -18
12	14	parietal superior	17, -74, 60
13	24	parietal superior	36, -62, 56
14	70	giro occipital inferior	44, -86, -1
15	88	parietal superior	-31, -55, 49
16	177	orbitofrontal lateral	-12, 20, -26
17	28	frontal superior	24, -5, 74
18	168	giro temporal inferior	-56, -57, -23
19	40	frontal médio rostral	54, 21, 34
20	53	precentral	61, 11, 14
21	23	giro parahipocampal	20, -5, -39

Figura 7: Localização das descargas observadas em 21 pacientes com síndrome de West utilizando a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS). Cada linha corresponde à análise de um paciente. Os resultados estão sobrepostos em um modelo de ressonância magnética na sequência axial com cortes da porção inferior (mais à esquerda, na figura) para superior (mais à direita). As duas últimas colunas correspondem à sobreposição dos resultados em um modelo tridimensional do cérebro com vista lateral direita (penúltima coluna) e esquerda (última coluna). Os resultados da análise correspondem às áreas coloridas codificadas conforme a escala de cor abaixo da figura.





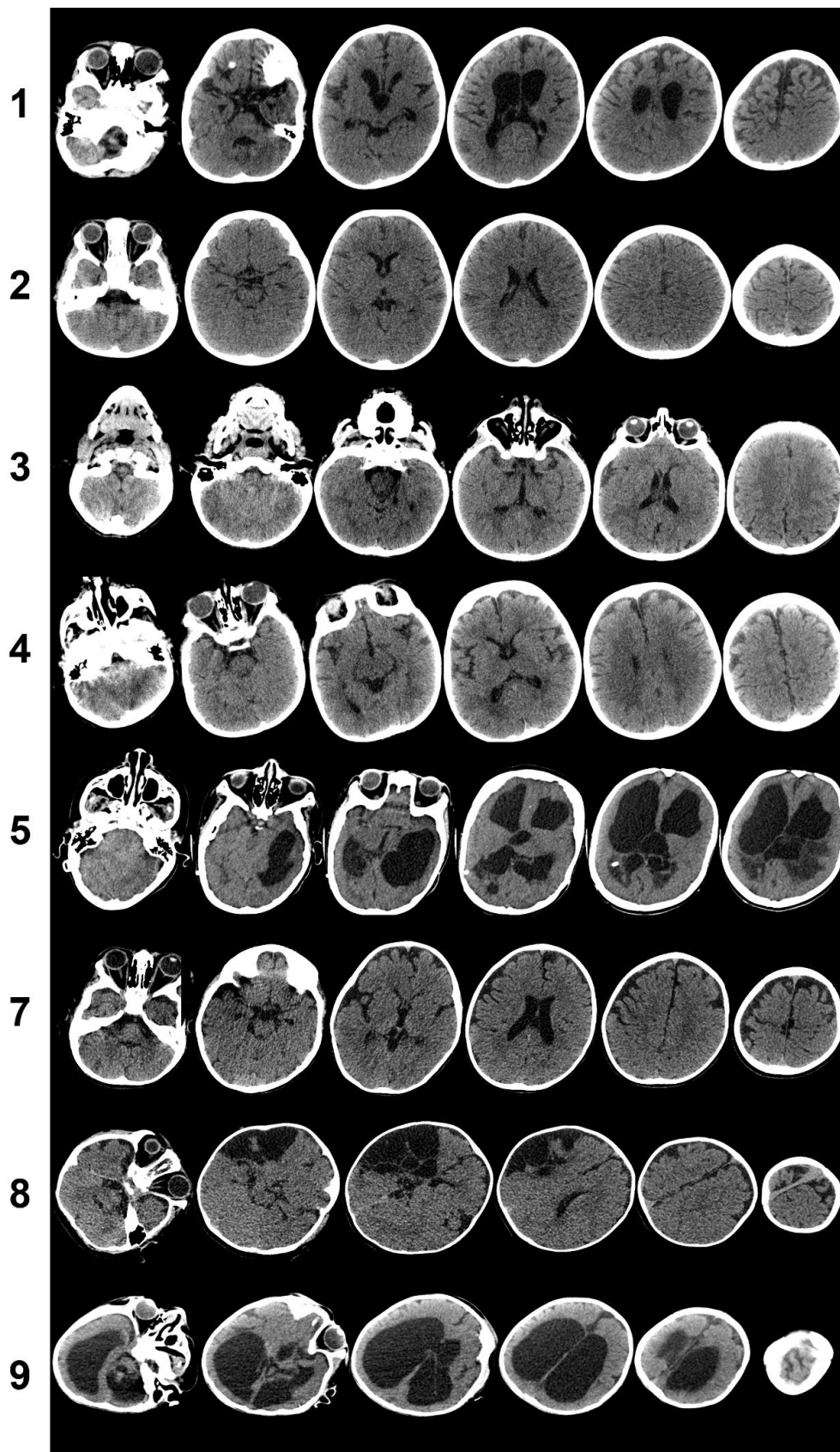


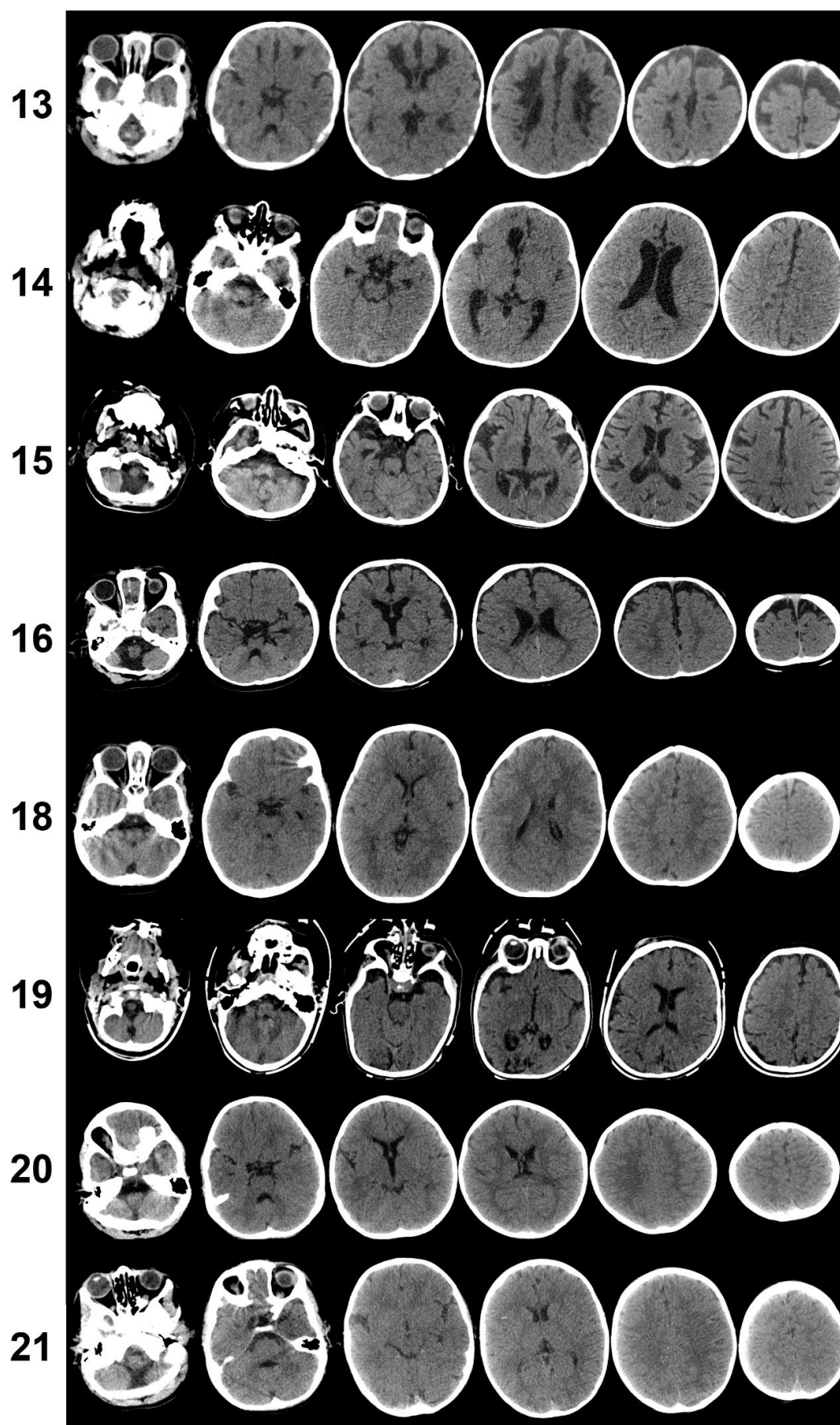
Análise da neuroimagem / tomografia computadorizada

Nesta análise foram incluídos 16 pacientes. Cinco pacientes não apresentavam exames disponíveis para análise e foram excluídos (pacientes número 6, 10, 11, 12 e 17). Este subgrupo foi composto por 7 meninas e apresentou média de idade de $1,5 \pm 1,2$ anos (0,5 – 5). O escore BASED apresentou média de 4 ± 1 (2 – 5).

Os resultados dos exames de tomografia estão demonstrados na figura 8. Os principais achados foram atrofia de predomínio na porção anterior do cérebro (pacientes 1, 4, 7 e 16), hidrocefalia (pacientes 5 e 9), área de gliose em território vascular da artéria cerebral média (paciente 8), atrofia de predomínio na porção anterior do cérebro, alteração do padrão giral e agenesia do corpo caloso (paciente 13), proeminência dos ventrículos (paciente 14), atrofia difusa (paciente 15 e 19) os pacientes 2, 3, 18, 20 e 21 apresentaram resultados dentro dos limites da normalidade.

Figura 8: Exames de tomografia computadorizada de 16 pacientes com hipsarritmia. Os resultados estão apresentados na orientação axial com cortes da porção inferior (mais à esquerda, na figura) para superior (mais à direita). Cada linha corresponde ao exame de um paciente com seu número de inclusão apresentado a frente.





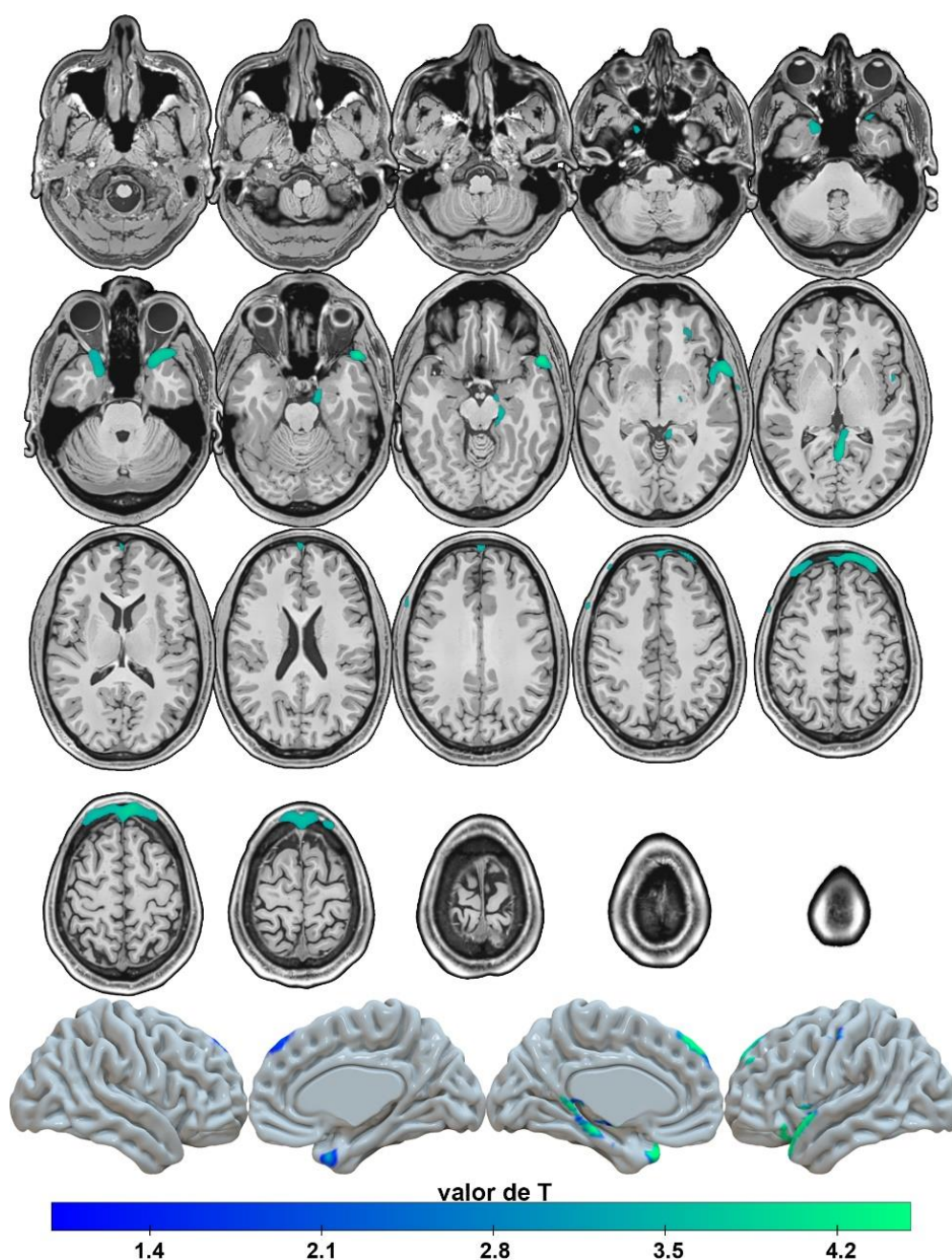
Análise quantitativa da neuroimagem e correlação com os mapas DICS

Foram observados 4 agrupamentos principais de correlação positiva entre os mapas de substância cinzenta obtidos a partir da tomografia e a análise DICS do EEG. O volume total de 23418mm³ e os grupos foram centrados no polo temporal, giro frontal superior e cerebelo / cíngulo posterior. A tabela 5 e a figura 9 mostram estes resultados com maiores detalhes.

Tabela 5: Correlação entre mapas de substância cinzenta obtidos a partir da tomografia computadorizada de 16 pacientes com hipsarritmia e a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS) realizada no EEG. O volume está apresentando em mm³; as coordenadas correspondem ao espaço Montreal Neurological Institute (MNI) nos planos axial (x) coronal (y) e sagital (z) em mm.

Grupo	Valor de p	Valor T	Volume	Coordenadas	Estrutura
1	< 0,001	4,33	5852	-51, 22, -16	Polo temporal
2	< 0,001	3,95	12759	-6, 53, 49	Giro frontal superior
3	0,003	3,9	2944	-2, -53, 3	Cerebelo, cíngulo posterior
4	0,35	3,82	1863	21, 12, -33	Polo temporal

Figura 9: Correlação entre mapas de substância cinzenta obtidos a partir da tomografia computadorizada de 16 pacientes com hipsarritmia e a técnica de imagem dinâmica dos focos de coerência (DICS) realizada no EEG. Os resultados estão sobrepostos em um modelo de ressonância magnética na sequência axial com cortes da porção inferior (canto superior esquerdo, na figura) para superior (canto inferior direito). A última linha corresponde à sobreposição dos resultados em um modelo tridimensional do cérebro com vista lateral direita (primeira coluna), medial direita, lateral esquerda e medial esquerda (última coluna). Os resultados da análise correspondem às áreas coloridas codificadas conforme a escala de cor abaixo da figura e indicam áreas significativas de correlação positiva entre os métodos



5- DISCUSSÃO

Foram observados três aspectos principais neste estudo. Primeiramente, pacientes com síndrome de West apresentaram alteração da conectividade cerebral demonstrada pela análise de coerência. Os pacientes apresentaram aumento na coerência nas frequências de 4 e 8Hz e redução na frequência de 12Hz. O outro achado desta investigação é um padrão heterogêneo da origem das descargas relacionadas à hipsarritmia com alterações observadas principalmente nas regiões frontal e temporal. Finalmente, a análise de imagem mostrou correlação entre o volume de substância cinzenta a o resultado das imagens DICS nestas mesmas regiões.

O cérebro infantil sofre importantes mudanças estruturais e fisiológicas no primeiro ano após o nascimento. O rápido aumento no volume cerebral coincide com a expansão da sinaptogênese, migração interneural, maturação e integração de redes neurais (Huttenlocher & Dabholkar, 1997; Kim & Paredes 2021). Durante este período, as conexões tálamo-corticais também são estabelecidas por meio de intrincada sequência que desempenha um papel crítico no desenvolvimento de redes corticais sensoriais (Antón-Bolaños et al., 2018). O EEG pode fornecer medidas não invasivas de oscilações cerebrais que são diretamente derivadas de mudanças transitórias que ocorrem de redes inibitórias em desenvolvimento e da maturação dos circuitos tálamo-corticais (Antón-Bolaños et al., 2018; Wilkinson et al., 2024).

Um estudo longitudinal utilizando EEG quantitativo em 592 crianças acompanhadas dos 2 aos 44 meses mostrou presença e depois ausência de um pico alfa de 9-10 Hz entre 2-6 meses, alterações não lineares na atividade faixa beta (20-30 Hz) entre 4-18 meses e surgimento de um pico beta de frequências mais baixa (12-20 Hz) em alguns bebês após seis meses de idade (Wilkinson et al., 2024). Esse último pode também refletir a maturação do circuito tálamo cortical. Classicamente, essa maturação observada nos dois primeiros anos de vida é caracterizada por uma mudança na frequência de um pico teta de 5 Hz aos 5 meses para um pico alfa de 8 Hz aos 2 anos, coincidindo com aumentos na potência alfa durante este período (Tröndle et al., 2022; Wilkinson et al., 2024).

Em contraste com as medidas de amplitude, a coerência é uma medida de sincronização entre dois sinais baseada principalmente na consistência de fase.

Dois sinais podem ter fases diferentes, mas a alta coerência ocorre quando essa diferença de fase tende a permanecer constante (Srinivasan et al., 2007). Em um estudo realizado com 32 recém-nascidos pré-termos, os autores demonstraram que a conectividade inter-hemisférica se desenvolveu de forma análoga à maturação eletrocortical: as atividades de baixa frequência (teta e delta) diminuem ao passo que as de elevada frequência aumentam com a idade gestacional e a maturação pós-natal. Em adição, a magnitude de coerência em baixa frequência observada entre as áreas cerebrais foi de 0,3 a 0,4 (Meijer et al., 2014).

No presente estudo foram observadas áreas de aumento de coerência em pacientes com síndrome de West nas frequências de 4 e 8Hz, o que pode indicar o processo de hiperexcitabilidade relacionado às crises. Por outro lado, na frequência de 12Hz, a coerência foi marcadamente reduzida durante a hipsarritmia, sugerindo um atraso na maturação cerebral. Estes achados estão de acordo com um estudo com 12 pacientes com espasmos infantis e 16 controles em que os autores observaram aumento da coerência de longa distância e redução na coerência de curta distância com o lobo frontal (Burroughs et al., 2014).

A análise da origem das descargas observadas na hipsarritmia demonstrou grande heterogeneidade. O predomínio ocorreu nas regiões temporal e frontal, mas diversas áreas foram afetadas. Esse achado pode ser reflexo das variadas etiologias desta síndrome. Além disso, essa observação pode indicar a alteração cerebral difusa considerada crítica para o mecanismo da doença (Gross et al., 2001). A interação do tronco cerebral não pode ser avaliada pelo EEG, mas a alteração cerebral com diversos focos apoia esta teoria.

Em 2012, pesquisadores utilizaram o método DICS associado a um método de Coerência Parcial Direcionada Renormalizada (RPDC) como medida da direção do fluxo de informações entre os sinais de origem com o objetivo de investigar a interação dentro da rede detectada. Ambos DICS e RPDC foram realizados com a atividade delta do EEG (1-4hz) em 8 pacientes com síndrome de West e em 8 pacientes com epilepsias focais (controle) e os resultados foram comparados aos de estudo prévio com EEG e neuroressonância funcional realizado com a mesma coorte de pacientes. A atividade delta da hipsarritmia esteve associada a fontes coerentes no córtex occipital (foco principal), assim como no córtex parietal, putamen, núcleo caudado e tronco cerebral, conforme revelado pelo

DICS. Na Síndrome de West, o RPDC mostrou direção mais forte e significativa do fluxo ascendente de informações do tronco cerebral em direção ao putamen e córtex cerebral, sugerindo que o tronco cerebral pode ter um papel chave na patogênese da síndrome de West, com a hirsarritmia resultante de atalhos ascendentes do tronco cerebral que se projetam amplamente aos gânglios basais e córtex cerebral (Japaridze, 2013). Esses resultados são compatíveis com os do estudo presente pela heterogeneidade da origem das descargas na hirsarritmia.

A investigação por neuroimagem de pacientes com espasmos infantis é de grande importância para identificação etiológica (Aydinli et al., 1998). Em uma investigação com 143 pacientes com síndrome de West, os autores observaram que 24 pacientes apresentaram exames normais e os achados mais frequentes foram atrofia cerebral, aumento ventricular e encefalomalácia (Aydinli et al., 1998). Os achados observados no presente estudo foram semelhantes aos descritos na literatura. Exames normais foram observados em 31% (5/16), atrofia em 38% (6/16), aumento ventricular em 19% (3/16), malformação em 6% (1/16) e encefalomalácia 6% (1/16).

A correlação entre a avaliação localizatória da coerência e o volume de substância cinzenta mostrou alterações localizadas nas regiões temporais, frontais, no cíngulo posterior e cerebelo. A correlação observada foi positiva indicando que estas variáveis oscilam na mesma direção. Essa observação pode indicar as áreas em que o volume preservado ocasiona maior conectividade e sincronia entre as áreas. Essa hipótese é apoiada pela análise isolada da coerência que demonstrou maior coerência para frequências baixas associadas às regiões anteriores.

Esse estudo apresenta limitações. O número de pacientes é pequeno. Outro ponto importante é que o EEG utilizado foi o de rotina, o que apresenta limitações: a localização da atividade neurofisiológica não é precisa em decorrência da baixa resolução espacial deste método. O volume condutor pode aumentar a coerência em todas as frequências para eletrodos com menos de 10 cm de distância (Srinivasan et al., 2008). Entretanto, o presente estudo reflete a prática clínica e futuramente o mapeamento destes circuitos anormais pode ser um biomarcador para os espasmos infantis, auxiliando em diagnósticos e terapias mais precisas.

A síndrome de West não é uma doença única. As crises epiléticas e, principalmente, os espasmos, constituem a principal característica desta síndrome.

Entretanto, conforme observado, a etiologia variada, a semiologia diferente das crises e a alteração de conectividade heterogênea apoiam que cada paciente apresenta uma doença única. Dessa forma, a investigação e o tratamento devem ser realizados de forma individualizada. Estudos mais aprofundados permanecem necessários para um melhor conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos dos diversos tipos de hipsarritmia no eletroencefalograma de crianças com síndrome de West.

6- CONCLUSÕES

Crianças com síndrome de West apresentaram redução acentuada da conectividade cerebral demonstrada pela análise de coerência na frequência de 12Hz e aumento nas frequências de 4 e 8Hz.

A origem das descargas observadas na hipsarritmia é heterogênea, com predomínio nas regiões temporal e frontal.

A análise entre a avaliação localizatória da coerência e o volume de substância cinzenta mostrou áreas de correlação positiva localizadas nas regiões temporais, frontais, no cíngulo posterior e cerebelo.

7- REFERÊNCIAS

ASHBURNER, J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage*, v. 38, p. 95-113, 2007.

ANTÓN-BOLAÑOS, N.; ESPINOSA, A.; LÓPEZ-BENDITO, G. Developmental interactions between thalamus and cortex: a true love reciprocal story. *Curr Opin Neurobiol.* 2018 Oct; 52:33-41, 2018. doi: 10.1016/j.conb.2018.04.018. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29704748; PMCID: PMC611016.

AYDINLI, N.; CALIŞKAN, M.; OZMEN, M.; TONGUÇ, E. Neuroradiologic aspects of West syndrome. *Pediatr Neurol.*, v. 19, n. 3, p. 211-216, 1998. doi: 10.1016/s0887-8994(98)00058-7. PMID: 9806139.

BASTOS, A. M.; SCHOFFELEN, J. M. A tutorial review of functional connectivity analysis methods and their interpretational pitfalls. *Front Sys Neurosci.*, v. 9, p. 1-23, 2016. doi: 10.3389/fnsys.2015.00175

BEATTY, C. W.; WREDEA, J. E.; BLUME, H. K. Diagnosis, treatment, and outcomes of infantile spasms in the Trisomy 21 population. 1059-1311. *British Epilepsy Association*. Published by Elsevier Ltd., 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.12.016>

BODIAN, D. L.; SCHREIBER, J. M.; VILBOUX, T.; KHROMYKH, A.; HAUSER, N. S. Mutation in an alternative transcript of CDKL5 in a boy with early-onset seizures. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, 2018. doi: 10.1101/mcs.a002360

BOZARTH, X.; FOSS, K.; MEFFORD, H. C. A de novo in-frame deletion of CASK gene causes early onset infantile spasms and supratentorial cerebral malformation in a female patient. *Wiley American Journal of Medical Genetics*, v. 176A, p. 2425-2429, 2018. DOI: 10.1002/ajmg.a.40429

BURROUGHS, S. A.; MORSE, R. P.; MOTT, S. H.; HOLMES, G. L. Brain connectivity in West syndrome. *Seizure*, v. 23, p. 576-579, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.03.016>

CHU, Y. J.; CHANG, C. F.; WENG, W. C.; FAN, P. C.; SHIEH, J. S.; LEE, W. T. Electroencephalography complexity in infantile spasms and its association with treatment response. *Clin Neurophysiol.*, v. 132, p. 480-486, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.12.006>

CHUGANI, H. T.; SHEWMON, D. A.; SANKAR, R.; CHEN, B. C.; PHELPS, M. E. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol.*, v. 31, n. 2, p. 212-219, 1992. doi: 10.1002/ana.410310212. PMID: 1575460.

COLLINS, D. L.; HOLMES, C. J.; PETERS, T. M.; EVANS, A. C. Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation. *Hum Brain Mapp.*, v. 3, p. 190-208, 1995.

DULAC, O.; SOUFFLET, C.; CHIRON, C.; KAMINSKA, A. What is West syndrome? *Int Rev Neurobiol.*, v. 49, p. 1-22, 2002. doi: 10.1016/s0074-7742(02)49003-4. PMID: 12040888.

DULAC, O.; TUXHORN, I. Infantile spasms and West syndrome In: ROGER, J.; DRAVET, C. H.; DREYFUSS, F. E.; PERRET, A.; WOLF, P. (ed.) *Epileptic*

syndromes in infancy, childhood and adolescence. 4th ed. France: John Libbey Eurotex Ltd., 2005.

FARNAES, L.; NAHAS, S. A.; CHOWDHURY, S.; NELSON, J.; BATALOV, S.; DIMMOCK, D. M.; KINGSMORE, S. F.; and on behalf of the Rady Children's Institute of Genomic Medicine (RCIGM) Investigators. Rapid whole-genome sequencing identifies a novel GABRA1 variant associated with West syndrome. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, v. 3, a001776, 2017. doi: 10.1101/mcs.a001776

FRIEDMAN, E.; PAMPIGLIONE, G. Prognostic implications of electroencephalographic findings of hypsarrhythmia in first year of life. *Br Med J.*, v. 4, n. 5783, p. 323-325, 1971. MEDLINE | ID: mdl-4330909

GAILY, E.; LOMMI, M.; LAPATTO, R.; LEHESJOKI, A. E. Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: a retrospective population-based study. *Epilepsia*, v. 57, p. 1594-1601, 2016. doi: 10.1111/epi.13514

GROSS, J.; KUJALA, J.; HAMALAINEN, M.; TIMMERMANN, L.; SCHNITZLER, A.; SALMELIN, R. Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, v. 98, n. 2, p. 694-699, 2001.

HRACHOVY, R. A.; FROST, J. D. Jr.; KELLAWAY, P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology*, v. 31, n. 6, p. 688-693, 1981. doi: 10.1212/wnl.31.6.688. PMID: 6264348.

HRACHOVY, R. A.; FROST, J. D. Jr.; KELLAWAY, P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia*, v. 25, n. 3, p. 317-325, 1984. doi: 10.1111/j.1528-1157.1984.tb04195.x. PMID: 6539199.

HRACHOVY, R. A.; FROST, J. D. Jr. Infantile spasms. *Pediatr Clin North Am.*, v. 36, n. 2, p. 311-329, 1989. doi: 10.1016/s0031-3955(16)36651-2. PMID: 2538796.

HRACHOVY, R. A.; FROST, J. D. Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol.*, v. 20, n. 6, p. 408-425, 2003. doi: 10.1097/00004691-200311000-00004. PMID: 14734931.

HUTTENLOCHER, P. R.; DABHOLKAR, A. S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.*, v. 387, p. 167-178, 1997.

HUSSAIN, S. A.; KWONG, G.; MILLICHAP, J. J.; MYTINGER, J. R.; RYAN, N.; MATSUMOTO, J. H.; WU, J. Y.; LERNER, J. T.; SANKAR, R. Hypsarrhythmia assessment exhibits poor interrater reliability: a threat to clinical trial validity. *Epilepsia*, v. 56, n. 1, p. 77, 2015. Epub 2014 Nov 10.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE). Terminology and concepts for a description of the epileptic seizures. *Epilepsia*, v. 23, p. 51-54, 1982.

JACOBS, K. L.; BAKKER, M.; CAMERON, F. N.; TAYLOR, K.; HASKINS, H. D.; DUNN, S. O. Hypsarrhythmia as a predictive marker for infantile spasms: a case study. *Dev Med Child Neurol*, v. 55, n. 4, p. 314-318, 2013. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04360.x

KIM, H. Y.; KIM, W. H.; KIM, D. S.; HWANG, H.; KIM, K. M. Clinical significance of hypsarrhythmia. *J Epilepsy*, v. 10, n. 2, p. 109-115, 1997.

JAPARIDZE, N., MUTHURAMAN, M., MOELLER, F., BOOR, R., ANWAR, A.R., DEUSCHL, G., STEPHANI, U., RAETHJEN, J., SINIATCHKIN, M. Neuronal Networks in West Syndrome as Revealed by Source Analysis and Renormalized Partial Directed Coherence. *Brain Topogr.* 26:157–170, 2012. DOI 10.1007/s10548-012-0245-y. Springer Science+Business Media.

KELLAWAY P., HRACHOVY R.A., FROST J.D. JR., ZION T. Precise characterization and quantification of infantile spasms. *Ann Neurol*; 6(3):214, 1979.

KIM JY, PAREDES MF. Implications of Extended Inhibitory Neuron Development. *Int J Mol Sci.* 2021 May 12;22(10):5113, 2021. doi: 10.3390/ijms22105113. PMID: 34066025; PMCID: PMC8150951.

KNUPP KG, CORYELL J, NICKELS KC, RYAN N, LEISTER E, LODDENKEMPER T, ET AL. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol.* 79:475–84, 2016. doi: 10.1002/ana.24594

KRENN, M., KNAUS, A., WESTPHAL, D.S., WORTMANN, S.B., POLSTER, T., WOERMANN, F.G., KARENFORT, M., ERTAN MAYATEPEK, E., THOMAS MEITINGER, T., WAGNER, M., DISTELMAIER, F. BIALLELIC MUTATIONS IN PIGP CAUSE DEVELOPMENTAL AND EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 6(5): 968–973, 2019. doi: 10.1002/acn3.768

LADO FA, MOSHÉ SL. Role of subcortical structures in the pathogenesis of infantile spasms: what are possible subcortical mediators? *Int Rev Neurobiol.* 2002;49:115-40, 2002. doi: 10.1016/s0074-7742(02)49010-1. PMID: 12040889.

LAUZÁN, D.R.P.; ALONSO, A.J.P.; STEWART, J.M.S.; El electroencefalograma en el síndrome de West y otras entidades clínicas relacionadas. *Revista Cubana de Pediatría.* 87(3):362-370, 2015.

LEE, Y.J., BERG, A.T., NORDLI JR., D.R. Clinical spectrum of epileptic spasms in children. *Brain & Development,* (37), p. 37-48, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2014.02.009>

LEE, Y.-J., YEONC, G.M., KIMD, Y.M., NAM, S.O. Relationship between initial electroencephalographic characteristics and seizure outcomes in children with non-lesional West syndrome. *Epilepsy Research,* 110, 49-54. 2015.

MATA, N.S., LIBERALESSO, P.B.N., MARQUES, J.M., ZEIGELBOIM, B.S., GARZON, E. West syndrome: etiology and evolution of the inter-ictal EEG pattern in a cohort of 24 patients. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology.* JECN, 21(1):15-18, 2015.

MATOS, M.B.; LIBERALESSO, P.B.N.; BARA, T.S.; GOMES, P.C.M.A.; ZEIGELBOIM, B.S.; MARQUES, J.M.; CORDEIRO, M.L. Risk of autism spectrum disorder in children with infantile epileptic spasms syndrome: a retrospective study in a single center in Brazil. *J Pediatr (Rio J);* 100(5): 552-556, 2024. MEDLINE | ID: mdl-38823785 <https://doi.org/10.1016/j.jped.2024.04.006>

MEIJER E.J., HERMANS K.H., ZWANENBURG A., JENNEKENS W., NIEMARKT H.J., CLUITMANS P.J., VAN PUL C., WIJN P.F., ANDRIESSEN P. Functional connectivity in preterm infants derived from EEG coherence analysis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014 Nov;18(6):780-9, 2014. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.08.003. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25205233.

MOHAMED BP, SCOTT RC, DESAI N, GUTTA P, PATIL S. Seizure outcome in infantile spasms - A retrospective study. *Epilepsia*. 52:746–52, 2011. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02963.x

MØLLER, M.M., HØGENHAVEN, H., ULDALL, P., BALLEGAARD, M. Heart rate variability in infants with West syndrome. 1059-1311/ British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. *Seizure* (27) p. 10-15. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.003>

MYTINGER JR, HUSSAIN SA, ISLAM MP, MILLICHAP JJ, PATEL AD, RYAN NR, ET AL. Improving the inter-rater agreement of hypsarrhythmia using a simplified EEG grading scale for children with infantile spasms. *Epilepsy Res.*; 116:93–8, 2015. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.07.008

MYTINGER J.R., VIDAURRE J., MOORE-CLINGENPEEL M., STANEK J.R., ALBERT D.V.F. A reliable interictal EEG grading scale for children with infantile spasms - The 2021 BASED score. *Epilepsy Res.* 2021;173:106631. Epub, 2021.

NAKAYAMA, T., WU, J., GALVIN-PARTON, P., WEISS, J., ANDRIOLA, M.R., HILL, R.S., VAUGHAN, D.J., EL-QUESSNY, M., BARRY, B.J., PARTLOW, J.N., BARKOVICH, A.J., LING, J., MOCHIDA, G.H. Deficient activity of alanyl-tRNA synthetase underlies an autosomal recessive syndrome of progressive microcephaly, hypomyelination, and epileptic encephalopathy. *Human Mutation*, Wiley Periodicals Inc; 38:1348–1354, 2017.

Otsuki, T., Kim, H-D., Luan, G., Inoue, Y., Baba, H., Oguni, H., Hong, S-C., Kameyama, S., Kobayashi, K., Hirose, S., Yamamoto, H., Hamano, S-i., Sugai, K., FACE Study Group. Surgical versus medical treatment for children with epileptic encephalopathy in infancy and early childhood: Results of an international multicenter cohort study in Far-East Asia (the FACE study). *Brain and Development*, 38:449-460, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.11.004>

PANAYIOTOPOULOS, C.P. Epileptic Encephalopathies in Infancy and Early Childhood in Which the Epileptiform Abnormalities May Contribute to Progressive Dysfunction. In: Panayiotopoulos, C.P. (ed.) *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*, 2005/09/08 ed. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing.

PAVONE, P., POLIZZI, A., MARINO, S.D., CORSELLO, G., FALSAPERLA, R., MARINO, S., RUGGIERI, M. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci* 41(12):3547-3562, 2020. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5.

ROMERO MILÀ, B., REMAKANTHAKURUP SINDHU, K., MYTINGER, J.R., SHREY, D.W., LOPOUR, B.A. EEG biomarkers for the diagnosis and treatment of infantile spasms. *Front Neurol*. 13:960454, 2022. doi: 10.3389/fneur.2022.960454.

RORDEN, C., BONILHA, L., FRIDRIKSSON, J., BENDER, B., KARNATH, H.O. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. *Neuroimage*. 61(4):957-65, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.020.

SAMPAIO, L.P.B., HENRIQUES-SOUZA, A.M.M., SILVEIRA, M.R.M., SEGUTI, L., SANTOS, M.L.S.F., MONTENEGRO, M.A., ANTONIUK, S., MANREZA, M.L.G. Brazilian experts' consensus on the treatment of infantile epileptic spasm syndrome in infants. *Arq Neuropsiquiatr*. 81(9):844-856, 2023. MEDLINE ID: mdl-37793406.

SCHEFFER, I.E. How gene discovery has transformed management of people with Epilepsy. *European Paediatric Neurology Society*. Published by Elsevier Ltd. 1090-3798, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2020.01.010>

SHREY, D.W., KIM MCMANUS, O., RAJARAMAN, R., OMBAO, H., HUSSAIN, S.A., LOPOUR, B.A. Strength and stability of EEG functional connectivity predict treatment response in infants with epileptic spasms. *Clin Neurophysiol*. 129(10):2137-2148, 2018.

SMITH, R.J., SHREY, D.W., HUSSAIN, S.A., LOPOUR, B.A. Quantitative Characteristics of Hypsarrhythmia in Infantile Spasms. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*. 538–541, 2018. doi: 10.1109/EMBC.2018.8512348.

SMITH, R.J., HU, D.K., SHREY, D.W., RAJARAMAN, R., HUSSAIN, S.A., LOPOUR, B.A. Computational characteristics of interictal EEG as objective markers of epileptic spasms. *Epilepsy Res*. 176:106704, 2021. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106704.

SILLANPÄÄ, M., SCHMIDT, D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: Prospective, long-term population-based study. *Brain*. 129:617–624, 2006. doi: 10.1093/brain/awh726.

SINIATCHKIN, M., VAN BAALEN, A., JACOBS, J., ET AL. Different neuronal networks are associated with spikes and slow activity in hypsarrhythmia. *Epilepsia*. 48(12):2312-2321, 2007.

STACEY, W., KRAMER, M., GUNNARSDOTTIR, K., GONZALEZ-MARTINEZ, J., ZAGHLOUL, K., INATI, S., ET AL. Emerging roles of network analysis for epilepsy. *Epilepsy Res*. 159:106255, 2019. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2019.106255.

STOWE, R.C., SUN, Q., ELSEA, S.H., SCAGLIA, F. LIPT1 deficiency presenting as early infantile epileptic encephalopathy, Leigh disease, and secondary pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Am J Med Genet*. 176A:1184–1189, 2018. doi: 10.1002/ajmg.a.38654.

SRINIVASAN, R., WINTER, W.R., DING, J., NUNEZ, P.L. EEG and MEG coherence: measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *J Neurosci Methods*. 166(1):41-52, 2007.

TADEL, F., BAILLET, S., MOSHER, J.C., PANTAZIS, D., LEAHY, R.M. Brainstorm: A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, vol. 2011, Article ID 879716, 13 pages, 2011. doi:10.1155/2011/879716.

TRÖNDLE, M., POPOV, T., DZIEMIAN, S., LANGER, N. Decomposing the role of alpha oscillations during brain maturation. *Elife*. 11:e77571, 2022. <https://doi.org/10.7554/eLife.77571>.

WEST, W.J. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet*, 35:724–725, 1841.

WILMSHURST, J.M., GAILLARD, W.D., VINAYAN, K.P., TSUCHIDA, T.N., PLOUIN, P., VAN BOGAERT, P., CARRIZOSA, J., ELIA, M., CRAIU, D., JOVIC, N.J., NORDLI, D., HIRTZ, D., WONG, V., GLAUSER, T., MIZRAHI, E.M., CROSS, J.H. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task

Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*, 56(8):1185–1197, 2015. doi: 10.1111/epi.13057.

WILKINSON, C.L., YANKOWITZ, L.D., CHAO, J.Y., GUTIÉRREZ, R., RHOADES, J.L., SHINNAR, S., PURDON, P.L., NELSON, C.A. Developmental trajectories of EEG aperiodic and periodic components in children 2-44 months of age. *Nat Commun*. 15(1):5788, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50204-4>.

WILMSHURST, J.M., IBEKWEA, R.C., O'CALLAGHAN, F.J.K. Epileptic spasms — 175 years on: Trying to teach an old dog new tricks. *Seizure*, 44:81-86, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.021>.

WIRRELL, E.C., SHELLHAAS, R.A., JOSHI, C., KEATOR, C., KUMAR, S., MITCHELL, W.G., Pediatric Epilepsy Research Consortium. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? Results from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia*. 56(4):617, 2015.

YAMADA, K., TORIBE, Y., KIMIZU, T., KIMURA, S., IKEDA, T., MOGAMI, Y., ET AL. Predictive value of EEG findings at control of epileptic spasms for seizure relapse in patients with West syndrome. *Seizure*. 23:703–707, 2014. doi: 10.1016/j.seizure.2014.05.010.

ZUBERI, S.M., WIRRELL, E., YOZAWITZ, E., WILMSHURST, J.M., SPECCHIO, N., RINEY, K., PRESSLER, R., AUVIN, S., SAMIA, P., HIRSCH, E., GALICCHIO, S., TRIKI, C., SNEAD, O.C., WIEBE, S., CROSS, J.H., TINUPER, P., SCHEFFER, I.E., PERUCCA, E., MOSHÉ, S.L., NABBOUT, R. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 63(6):1349, 2022. <https://doi.org/10.1111/epi.17239>.