



GREIZE COLLIN

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ATROFIA DE
ESTRUTURAS LÍMBICAS, DEPRESSÃO E EPILEPSIA DE
LOBO TEMPORAL MESIAL.**

CAMPINAS

2012

i



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE ATROFIA DE
ESTRUTURAS LÍMBICAS, DEPRESSÃO E EPILEPSIA DE
LOBO TEMPORAL MESIAL.

Greize Collin

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade de Campinas –
UNICAMP para obtenção do título de Mestre
em Ciências. Sob orientação do Prof. Dr.
Fernando Cendes.

Campinas, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

C691e Collin, Greize, 1983 -
Estudo da associação entre atrofia de estruturas
límbicas, depressão e epilepsia de lobo temporal mesial /
Greize Collin. -- Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Fernando Cendes.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia. 2. Ressonância magnética. 3.
Volumetria. I. Cendes, Fernando. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Study of association between atrophy of limbic structures, depression and mesial temporal lobe epilepsy.

Palavras-chave em inglês:

Epilepsy

Magnetic resonance imaging

Volumetry

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

Fernando Cendes [Orientador]

Antônio Lúcio Teixeira Junior

Marcondes Cavalcante França Junior

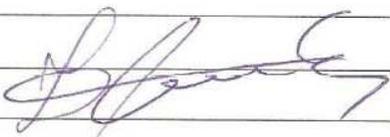
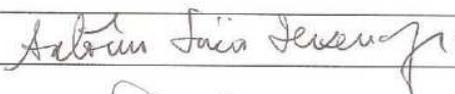
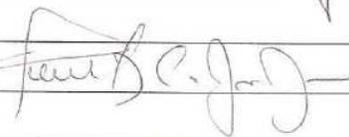
Data da defesa: 10-02-2012

Programa de Pós-Graduação: Fisiopatologia Médica

Banca examinadora de Tese de Mestrado

Greize Collin

Orientador(a): Prof. Dr. Fernando Cendes

Membros:	
Professor (a) Doutor (a) Fernando Cendes	
Professor (a) Doutor (a) Antônio Lúcio Teixeira Junior	
Professor (a) Doutor (a) Marcondes Cavalcante França Junior	

Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 10/02/2012

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho primeiramente a DEUS, que permitiu que esse sonho se realizasse e me fez prosseguir pelo caminho ao qual Ele já havia percorrido por mim.

A minha amada família, que me ajudou a superar todas as dificuldades encontradas acreditando que daria certo e por isso prosseguiram comigo em todo tempo.

Aos pacientes que mesmo em meio à tamanha dificuldade, retribuíram com sorrisos e disposição, nos fazendo acreditar que tudo isso valeria a pena.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Dr. Fernando Cendes, por me ensinar a arte de fazer pesquisa, por ter acreditado em meu trabalho e por ser o exemplo maior a ser seguido.

Agradeço as minhas mais que amigas, Damaris, Jaqueline, Keila, Elaine, Guga, Raquel e Deise que estiveram comigo em todo tempo, que me deram conselhos e suporte para prosseguir nessa jornada.

Agradeço aos meus queridos amigos de trabalho, Tátilla, Mateus, Denise, Brunno, Marina, Raquel e Daniela que compartilharam cada lágrima e cada alegria nesse longo caminho.

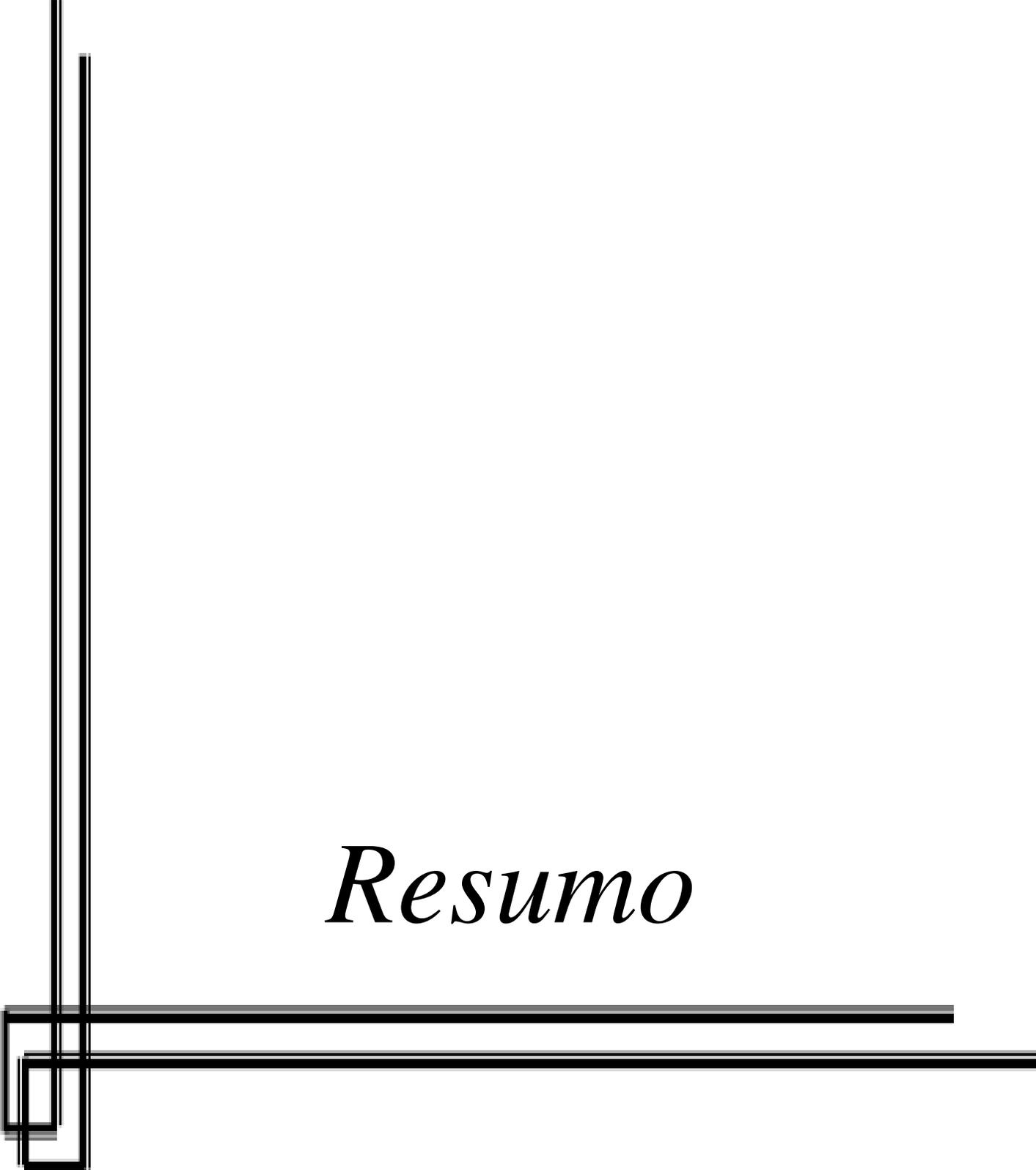
Agradeço a Dra. Ana Carolina Coan e Dra. Clarissa Lin Yasuda, que me ajudaram e ensinaram pacientemente a compreender o universo da epilepsia.

Aos funcionários do ambulatório e da ressonância magnética que deram todo o suporte para que esse trabalho acontecesse.

A CAPES e FAPESP pela concessão da bolsa de estudo, proporcionando assim a oportunidade de contribuirmos com a sociedade através do conhecimento adquirido.

“Se parássemos nas primeiras tentativas, não adquiriríamos conhecimentos de forma que a experiência não seria o sabor de cada conquista. Cada uma delas deve vir regada de lágrimas e suor, isso trará não orgulho, mas legitimidade em possuí-las”.

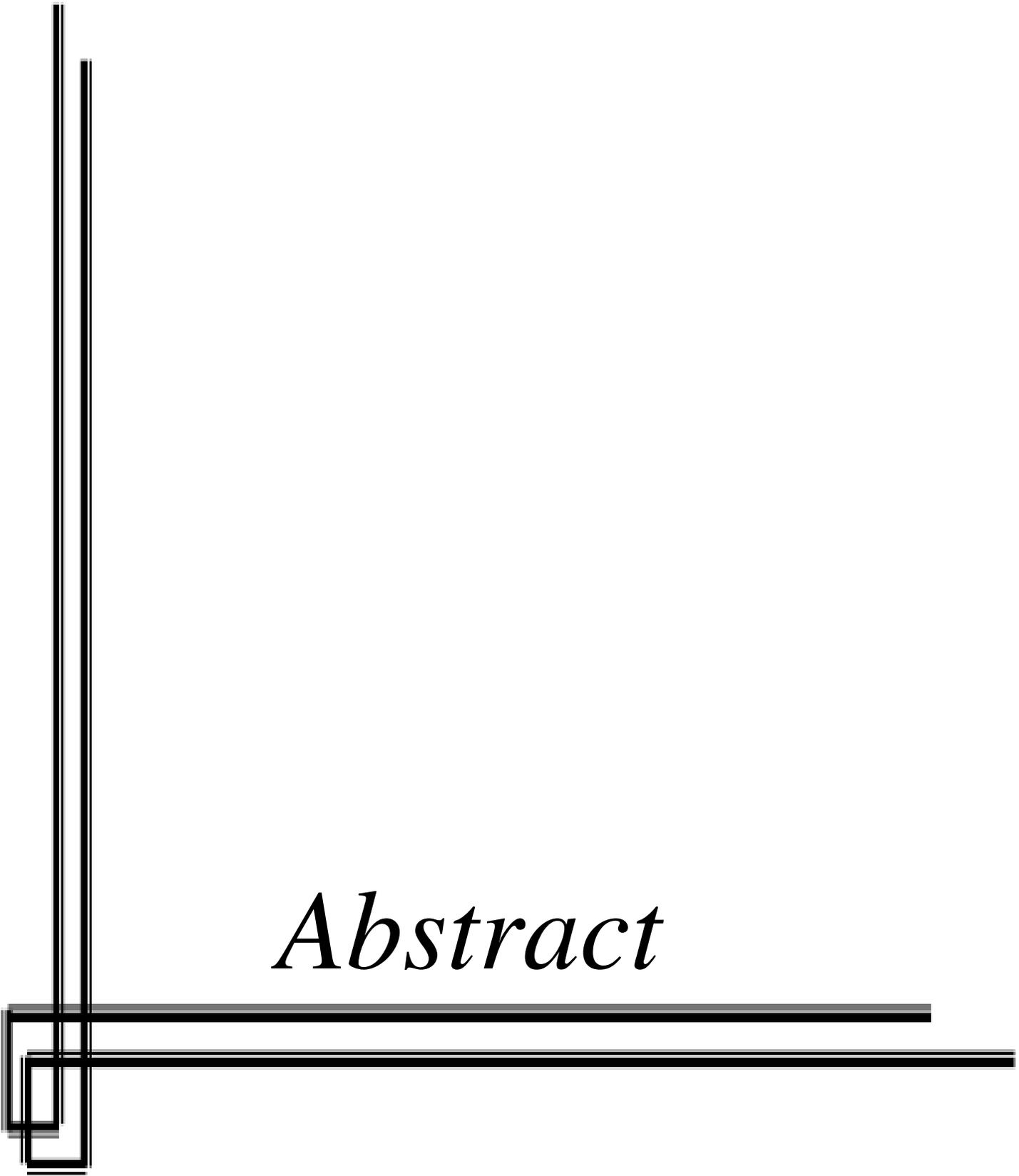
Damaris Ferreira dos Santos



Resumo

A depressão tem sido um dos transtornos mentais mais comumente relatados em associação com ELTM, com uma prevalência estimada de 20 a 55%, contra 9% na população em geral, e os aspectos que interagem na associação das epilepsias e da depressão são ainda hoje muito fragmentados, fazendo com que a fisiopatologia da depressão nas epilepsias ainda não esteja inteiramente esclarecida. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi investigar a associação das alterações volumétricas das amígdalas, hipocampos e tálamos em pacientes com ELTM e depressão, e também correlacionar os dados volumétricos obtidos com os dados clínicos de cada paciente, como frequência de crises e intensidade de sintomas depressivos mensurados através do BDI. Para isso, foram adquiridas imagens de RM em 4 grupos de 20 indivíduos cada: Grupo ED: pacientes com ELTM e depressão; Grupo E: pacientes com ELTM; Grupo D: pacientes com depressão e o Grupo C: controles saudáveis. A segmentação das Amígdalas, Hipocampos e Tálamos foram realizadas através do software *DISPLAY*, de acordo com protocolos específicos para cada estrutura. Também avaliamos o Índice de Assimetria (IA), que é a razão entre o volume do menor/maior lado apresentado por cada estrutura. O diagnóstico para o transtorno depressivo foi realizado através de avaliação neuropsicológica de acordo com os critérios do DSM-IV aplicando a SCID-I. O Inventário para Depressão de Beck (BDI) foi utilizado para mensurar a intensidade dos sintomas depressivos. Para a análise estatística, foi utilizado o programa SYSTAT 9®, com os testes de ANOVA, Teste-t de Student e correlação de Spearman. Foram incluídas neste estudo 80 mulheres com idade média \pm desvio padrão $40 \pm 9,4$ anos. Comparamos as médias dos volumes absolutos corrigidos da AD ($t=5,552$, $p=0,002$) e AE ($t=14,571$, $p<0,0001$) entre os grupos, e observamos que os grupos C e E apresentaram diferença significativa em relação à AD ($p=0,004$) e AE ($p<0,0001$). Já nos grupos D e E, houve diferença significativa apenas na AE ($p<0,0001$). Nos grupos E e ED, encontramos diferença significativa em relação a AD ($p=0,004$) e AE ($p<0,0001$). Não houve diferença significativa em relação à média dos volumes corrigidos do HD ($F=0,461$, $p=0,711$) e HE ($F=2,329$, $p=0,081$) e dos TD ($F=0,786$, $p=0,505$) e TE ($F=0,492$, $p=0,689$) entre os grupos. Em relação aos IAH ($t=9,793$, $p<0,0001$), somente os grupos C e E ($p=0,001$), C e ED ($p=0,001$), D e E ($p=0,004$) e D e ED ($p=0,003$)

revelaram assimetria significativa. Em relação ao IAT ($t=2,483$, $p=0,067$) encontramos assimetria significativa somente entre os grupos E e ED ($p=0,039$). Não houve diferença significativa referente ao IAA entre os grupos. Observamos correlação positiva entre frequência de crises e escore do BDI ($r_s=0,481$), em que a média da frequência mensal de crises foi maior para o grupo com ELTM associada à depressão ($7,45\pm 8,28$) do que para o grupo somente com ELTM ($3,05\pm 2,85$), havendo uma diferença significativa entre os grupos ($t=-2,245$, $p=0,031$). Nós concluímos que não houve relação significativa entre o grau de atrofia das estruturas límbicas e a presença de transtorno de humor em pacientes com ELTM. Entretanto, nossos resultados indicaram que a frequência de crises está relacionada à gravidade dos sintomas depressivos nos pacientes com ELTM.



Abstract

Depression has been one of the most commonly related mental disorders associated with MTLE, reaching approximately 20% to 55% of the cases, whereas its prevalence is 9% in the general population. Since the aspects that interact in the association MTLE-depression are still quite fragmented, the physiopathology of depression in MTLE is not fully understood. This study has the aim of investigating the association of volumetric differences of amygdala, hippocampus and thalamus in MTLE and depressed patients, as well as correlating these with each patient's clinical data (such as seizure frequency and intensity of depressive symptoms). Magnetic Resonance images were acquired in 4 groups of 20 patients each: group ED – patients with MTLE and depression; group E – patients with MTLE; group D – patients with depression; and group C – healthy controls. The segmentation of amygdala, hippocampus and thalamus was performed using DISPLAY software, according to protocols validated by our group. We evaluated the asymmetry index (AI), which represents the ratio between the smallest and the largest side of each structure. The diagnosis for depressive disorder was performed in accordance with DSM-IV criteria obtained through the SCID-I applied by a trained professional. To measure the intensity of depressive symptoms we used Beck Depression Inventory (BDI), and SYSTAT 9®, ANOVA, Student's t-test and Spearman correlation for statistical analysis. 80 women with mean age of 40 years (SD=9.4) were analyzed. We compared the mean absolute volumes of RA ($t=5.552$, $p=0.002$) and LA ($t=14.571$, $p<0.0001$) between groups, and observed there was a significant difference between groups C and E related to RA ($p=0.004$) and LA ($p<0.0001$). Regarding groups D and E, there was a significant difference only in AE ($p<0.0001$), and groups E and ED in AD ($p=0.004$) and AE ($p<0.0001$). There was neither significant difference between RH ($F= 0.461$, $p=0.711$) and LH ($F=2.329$, $p=0.081$) mean volumes nor RT ($F=0.786$, $p=0.505$) and LT ($F=0.492$, $p=0.689$) between groups. In relation to HAI ($t=9.793$, $p<0.0001$), only the groups C and E ($p=0.001$), C and ED ($p=0.001$), D and E ($p=0.004$) and D and ED ($p=0.003$) presented a significant asymmetry. Concerning TAI ($t=2.483$, $p=0.067$), we found significant difference only between groups E and ED ($p=0.039$) and we did not find difference of AAI between any groups. We observed a positive correlation between BDI scores and seizure frequency ($r_s=0.481$), in

which the average monthly seizure frequency was higher ($t=-2.245$, $p=0.031$) for the ED group (7.45 ± 2.85) than E group (3.05 ± 2.85). It is concluded that there was no significant relationship between the degree of atrophy of limbic structures and the presence of mood disorder in patients with MTLE. However, our results indicate that seizure frequency is related to severity of depressive symptoms in patients with MTLE.

LISTA DE ABREVIATURA

AD	Amígdala Direita
AE	Amígdala Esquerda
BDI	Inventário de Depressão de Beck
DAE	Drogas Antiepilépticas
EEG	Eletroencefalograma
ELT	Epilepsia de Lobo Temporal
ELTM	Epilepsia de Lobo Temporal Mesial
HD	Hipocampo Direito
HE	Hipocampo Esquerdo
IA	Índice de Assimetria
RM	Ressonância Magnética
SCDI	Entrevista Clínica Estrutura
TD	Tálamo Direito
TE	Tálamo Esquerdo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Telas de comando do software Display.....	55
Figura 2. Segmentação da amígdala em imagem de RM ponderada em T1, nos planos sagital, coronal e axial.....	56
Figura 3. Segmentação do hipocampo em imagem de RM ponderada em T1, nos planos sagital, coronal e axial.....	56
Figura 4. Segmentação do tálamo em imagem de RM ponderada em T1, nos planos sagital, coronal e axial.....	57
Figura 5. Posicionamento da origem da imagem na comissura anterior (MRIcro).....	58
Figura 6. Média dos volumes absolutos corrigidos da Amígdala Direita e Esquerda nos Grupos C (Grupo Controle); D (Grupo Depressão); E (Grupo Epilepsia); E+D (Grupo Epilepsia e Depressão).....	68
Figura 7. Média dos volumes absolutos corrigidos do Hipocampo Direito e Esquerdo nos Grupos C (Grupo Controle); D (Grupo Depressão); E (Grupo Epilepsia); E+D (Grupo Epilepsia e Depressão).....	68
Figura 8. Média dos volumes absolutos corrigidos do Tálamo Direito e Esquerdo nos Grupos C (Grupo Controle); D (Grupo Depressão); E (Grupo Epilepsia); E+D (Grupo Epilepsia e Depressão).....	69

Figura 9. Índice de Assimetria da Amígdala (a), Tálamo (b) e Hipocampo (c) em relação aos grupos.....	71
Figura 10. Média da Frequência Mensal de Crises entre o Grupo com Epilepsia vs. Grupo com Epilepsia associada à Depressão.....	75
Figura 11. Correlação da Frequência Mensal de Crises vs. Escore de BDI nos Pacientes com Epilepsia associada e não associada à Depressão.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variáveis Clínicas dos Grupos de Estudo.....	65
Tabela 2. Média e Desvios Padrão dos Volumes Absolutos Corrigidos das Estruturas Límbicas.....	66
Tabela 3. Análise Estatística dos Volumes Absolutos Corrigidos de cada Estrutura Límbica em relação aos Grupos.....	67
Tabela 4. Média e Desvio Padrão dos Valores Referentes aos Índices de Assimetria da Amígdala (IAA), do Tálamo (IAT) e do Hipocampo (IAH) em relação aos grupos.....	70
Tabela 5. Análise Estatística dos Índices de Assimetria da Amígdala, do Tálamo e Hipocampo em relação aos Grupos.....	70
Tabela 6. Correlação do Escore do BDI em relação ao Volume Absoluto Corrigido de cada Estrutura Límbica entre os Grupos.....	72
Tabela 7. Correlação do Escore do BDI em relação ao Menor e Maior Volume de cada Estrutura Límbica entre os Grupos.....	73
Tabela 8. Correlação do Escore do BDI em relação ao Índice de Assimetria da Amígdala, Hipocampo e Tálamo entre os Grupos.....	73
Tabela 9. Correlação da Frequência de Crises em relação ao Volume Absoluto Corrigido das Amígdalas, Hipocampos e Tálamos.....	74
Tabela 10. Correlação da Frequência de Crises em relação ao Índice de Assimetria da Amígdala, Hipocampo e Tálamo entre os Grupos.....	74

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS

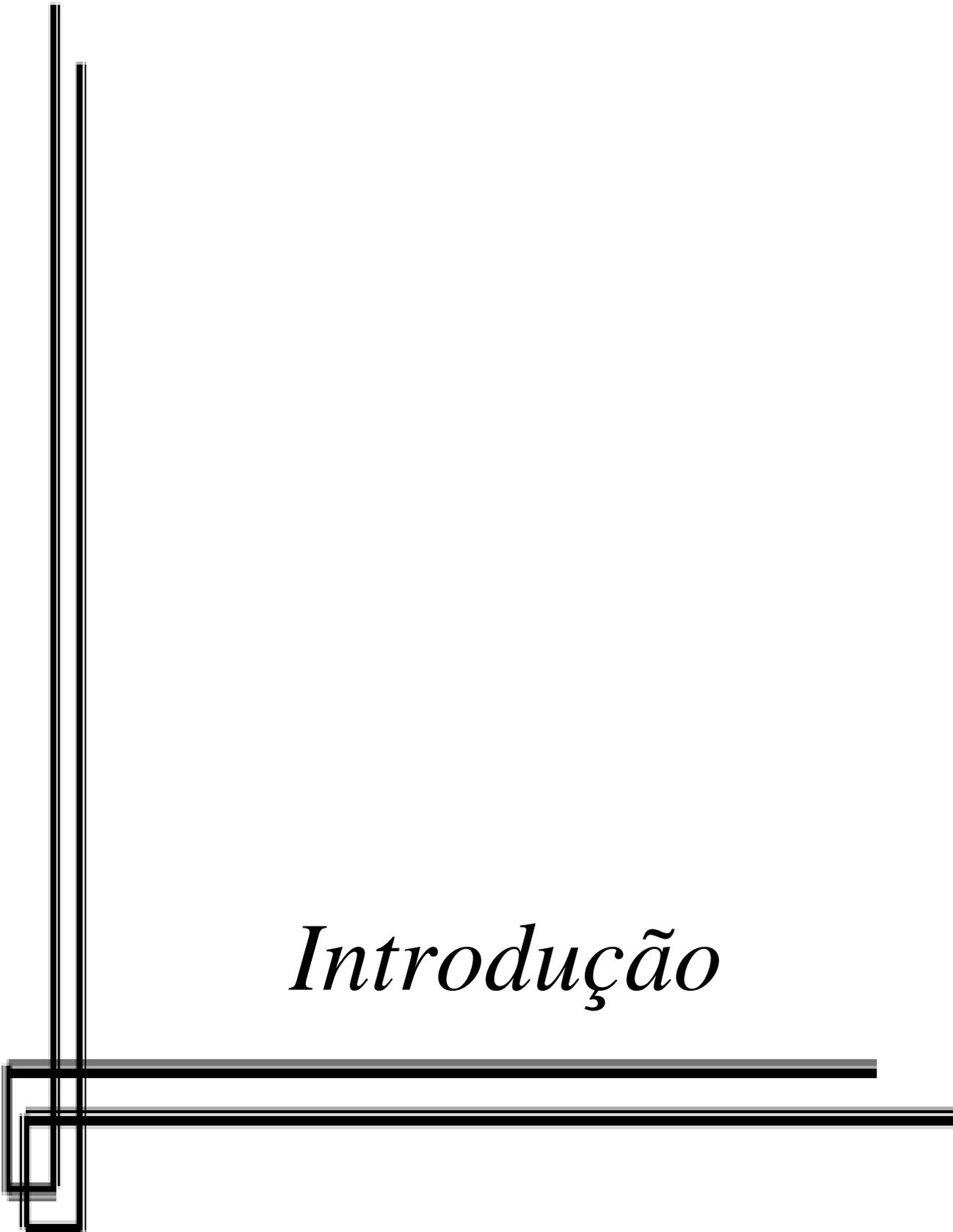
LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	29
1. Epilepsia.....	31
<i>1.1 Classificação das Epilepsias</i>	<i>32</i>
<i>1.2 Epilepsia de Lobo Temporal Mesial.....</i>	<i>33</i>
2. Comorbidade Psiquiátrica na Epilepsia - Depressão.....	35
3. Estudo Volumétrico das Estruturas Límbicas Através da RM.....	38
<i>3.1 Amígdala.....</i>	<i>39</i>
<i>3.2 Hipocampo.....</i>	<i>41</i>
<i>3.3 Tálamo.....</i>	<i>43</i>
OBJETIVOS.....	45
<i>Objetivo geral.....</i>	<i>47</i>
<i>Objetivo específico.....</i>	<i>47</i>
MATERIAL E MÉTODOS.....	49
Identificação do Grupo de Estudo.....	51
- <i>Critérios de Inclusão.....</i>	<i>51</i>
- <i>Critério de Exclusão.....</i>	<i>52</i>

Avaliação Psicológica.....	53
Instrumentos	53
- <i>Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - SCID.....</i>	<i>53</i>
- <i>Inventário para Depressão de Beck - BDI.....</i>	<i>54</i>
Análise RM.....	55
- <i>Segmentação Manual das Estruturas Límbicas.....</i>	<i>55</i>
- <i>Etapas da Segmentação.....</i>	<i>58</i>
Análise Estatística.....	60
Aspectos Éticos da Pesquisa.....	61
RESULTADOS.....	63
DISCUSSÃO.....	77
CONCLUSÃO.....	85
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
ANEXOS	111
Anexo 1. Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - SCID	
Anexo 2. Inventário de Depressão de Beck - BDI	
Anexo 3. Protocolos para Segmentação das Estruturas	
- <i>Protocol for Volumetric Segmentation of Medial Temporal Structures Using High-Resolution 3-D Magnetic Resonance Imaging.</i>	
- <i>MRI volumetry shows increased anterior thalamic volumes in patients with absence seizures.</i>	
Anexo 4. Formulário de Consentimento para Pesquisa Médica.	
APÊNDICE.....	141
Apêndice 1. Valores Absolutos Corrigidos (mm³) e Índices de Assimetria (IA) das Amígdalas, Hipocampos e Tálamos de cada indivíduo.	
Apêndice 2. Dados Clínicos dos Grupos de Estudo.	



Introdução

1. EPILEPSIA

A epilepsia é um distúrbio neurológico grave frequente em todo o mundo (EISENBERG, 2008). Por volta de 1 a 2% da população tem epilepsia (WHO, 2005), e a incidência em países desenvolvidos é de aproximadamente 24 a 53 casos novos para 100.000 pessoas/ano com uma incidência acumulada de aproximadamente 3% (ANNEGERS, 2001). Em países em desenvolvimento estudos realizados identificaram uma incidência que pode alcançar o dobro ou triplo da incidência observada nos países desenvolvidos (LAVADOS et al., 1992; RWIZA et al., 1992; BLARUCHA et al., 1988). No Brasil, estima-se que mais de três milhões de pessoas tem epilepsia constituindo um sério problema de saúde pública, acometendo indivíduos de todas as idades, raças e classes socioeconômicas (BORGES et al., 2004).

O conceito de epilepsia não é bem esclarecido e por isso devemos pensar em quatro níveis conceituais: o do sintoma, o do mecanismo, o da doença e o da tendência à recorrência de crises (PANAYIOTOPOULOS, 2010).

Por isso sua definição, primeiramente, passa pela compreensão do sintoma “*crise epiléptica*”. Essas crises são o sintoma de uma alteração súbita da eletricidade cerebral e se caracterizam por manifestações motoras, sensoriais, cognitivas e autonômicas ou por uma sequência delas (CHAVES, et al., 2008).

O segundo ponto é o do *mecanismo*. Uma crise epiléptica ocorre porque em alguma região do cérebro houve um súbito e excessivo aumento da atividade elétrica, que envolveu um grupo significativo de neurônios. Essa região pode ser bem localizada (crises parciais) ou pode ser difusa (crises generalizadas), envolvendo ambos os hemisférios cerebrais (GUERREIRO, et al., 2004).

O terceiro ponto para compreendermos a epilepsia é o da *doença cerebral* (PANAYIOTOPOULOS, 2010). Para que exista a epilepsia, deve acontecer algum tipo de injúria cerebral que leva os neurônios de uma determinada região ou de regiões difusas, a se

tornarem vulneráveis e propensos a um aumento súbito e excessivo de sua atividade elétrica, ocasionando dessa forma a crise epiléptica (GUERREIRO, et al., 2004). Esse insulto ao cérebro, que leva ao mau funcionamento elétrico dos neurônios é a causa da epilepsia (CHAVES, et al., 2008).

E finalmente, o quarto ponto para compreensão da epilepsia é a *tendência à recorrência das crises*. Em alguns contextos clínicos, as crises epilépticas são sintomas comuns de doenças neurológicas agudas (meningoencefalite, trauma cranioencefálico, doenças cérebro vasculares) ou de doenças clínicas (anóxia, estado hipoglicêmico, etc.) (SILVA et al., 2004; JÚNIOR, 2000). Portanto, esses pacientes não são considerados como portadores de epilepsia, mas sim como indivíduos que sofreram uma crise epiléptica provocada por uma alteração aguda, reversível, da atividade elétrica cortical. E essa diferenciação é fundamental para a classificação das epilepsias (PANAYIOTOPOULOS, 2010).

1.1 Classificação das Epilepsias

A classificação das epilepsias fundamenta-se em dois eixos principais: a *localização* e o *tipo de doença que causam as crises* (CHAVES, et al., 2008).

Em relação ao eixo da localização, é importante saber se a área alterada, que suscita as crises, é focal, unilateral, ou se é difusa, generalizada. Isso é determinado pelo tipo de crise e é feito com auxílio do EEG, de forma que as epilepsias classificam-se em focais (parciais) ou generalizadas (PANAYIOTOPOULOS, 2007; ENGEL, et al., 2006).

O segundo eixo para compreensão dessa classificação é o tipo da doença que causa a alteração elétrica e as crises. Nesse tópico, se torna importante o relato histórico do paciente, o exame clínico, o EEG e a análise do exame de neuroimagem, em especial a ressonância magnética (GUERREIRO, 2000).

Dentre as epilepsias parciais, a forma mais comum é a *Epilepsia de Lobo Temporal Mesial*, à qual abordaremos com mais detalhes em nosso estudo.

1.2 Epilepsia de Lobo Temporal Mesial

A *Epilepsia de Lobo Temporal (ELT)* é a forma mais prevalente de epilepsia parcial em adultos e responde por aproximadamente 70% das indicações cirúrgicas, especialmente por estar relacionada a um alto índice de refratariedade medicamentosa (WIESER et al., 2004; FOLDVARY, 2001).

A ELT geralmente se apresenta como uma síndrome clínica bem definida, com crises parciais simples, crises parciais complexas e crises secundariamente generalizadas (sendo mais comum o paciente apresentar a combinação desses três padrões), eletroencefalograma (EEG) com atividade irritativa (epileptiforme) na região temporal e, frequentemente, antecedente de convulsão febril (GUERREIRO et al., 2000), hipóxia, trauma crânio-encefálico ou infecções do SNC (GUEDES et al., 2006).

O sintoma ictal, ainda que com muitas variações, na maioria dos pacientes consiste numa aura (sensações epigástricas, *déjà vu*, *jamais vu*, fenômenos físicos e experienciais (como medo, flash backs) e alterações afetivas (ENGEL et al., 2008; FRENCH et al., 1993) seguida por olhar fixo não responsivo, automatismos oroalimentares, postura distônica da mão contralateral ao lobo temporal epileptogênico e automatismos motores estereotipados da mão ipsilateral (THADANI et al., 1995; PALMINI et al., 1992).

A ELT ainda é subdividida de acordo com a topografia da região epileptogênica como *mesial* (categorizada como epilepsia límbica e corresponde a 2/3 dos indivíduos) ou *neocortical* (correspondendo a 1/3 dos indivíduos) (PANAYIOTOPOULOS, 2002). As epilepsias límbicas são subdivididas em duas categorias: *epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) com esclerose hipocampal* e ELTM definida por outras etiologias específicas (JÚNIOR, 2003; ENGEL, 2001).

A ELTM associada à esclerose hipocampal é a forma mais comum das epilepsias parciais, sendo responsável por 65% dos casos nesse grupo (MATHERN et al., 2008; BABB, 1999). Apresenta uma significância especial não apenas por acometer um grande número de pacientes com epilepsia, mas principalmente pela sua alta refratariedade às drogas antiepilépticas (DAEs) (WIESER, 2004; WIESER et al., 2000), com um controle de crises em apenas 11% em pacientes acompanhados num centro terciário (SEMAH et al., 1998) e 42% em um centro de atendimento primário (STEPHEN et al., 2001).

Os pacientes com epilepsia, principalmente os que apresentam crises refratárias, muitas vezes enfrentam problemas sociais além dos diversos problemas de saúde relacionados à epilepsia. Muitos pacientes são vítimas de estigma e preconceito, repercutindo de forma negativa na qualidade de vida dessas pessoas (HERMANN et al., 2000; SPERLING et al., 1995). Esses indivíduos apresentam maiores taxas de transtornos psiquiátricos, alterações cognitivas e, além disso, muitas vezes precisam conviver com crises recorrentes apesar do uso correto de altas doses de drogas antiepilépticas (JOHNSON et al., 2004; DEWHURST et al., 2003; TAYLOR, 2003; HERMANN et al., 2000; TAYLOR, 2000).

Essas variáveis psicológicas existentes associadas à epilepsia representam um problema de saúde pública importante, com implicações clínicas e sociais expressivas, que precisam ser melhor compreendidas (SHAMIM et al., 2009; SOUZA et al., 2006).

2. COMORBIDADE PSIQUIÁTRICA NA EPILEPSIA - DEPRESSÃO

Apesar de prevalentes, as comorbidades psiquiátricas são subdiagnosticadas na maioria dos pacientes com epilepsia. Li e colaboradores (2007) realizaram um estudo epidemiológico no Brasil, e demonstraram que existe uma lacuna no tratamento da epilepsia, já que uma grande parte dos pacientes estava sendo tratados inadequadamente e que a maioria dos médicos não se consideravam familiarizada com o manejo da enfermidade (OLIVEIRA et al., 2009).

Estudos demonstram que a prevalência dos transtornos psiquiátricos na ELT varia entre 60-80%, sendo superior àquela encontrada na epilepsia generalizada (20-30%) (GAITATZIS et al., 2004). Dentre os transtornos psiquiátricos, os transtornos de humor são os mais comuns (OLIVEIRA et al., 2009).

A depressão tem sido um dos transtornos de humor mais comumente associada à epilepsia (JONES et al., 2005; CRAMER et al., 2005; JOHNSON et al., 2004; KANNER et al., 2004; GILLIAM et al., 2003) apresentando uma prevalência estimada de 20 a 55%, contra 9% na população em geral (BARRY et al., 2008).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a depressão seguida pela epilepsia são as duas maiores razões de procura por serviços neuropsiquiátricos (WHO, 2005).

A depressão é um transtorno de humor ou afeto, caracterizado por sentimento de tristeza profunda, associado com sintomas fisiológicos e cognitivos que trazem prejuízos à saúde ocupacional e social da pessoa (ICD-10, 1992). O Transtorno Depressivo Maior (TDM) e o Transtorno Distímico (TD) são dois dos muitos tipos de depressão existentes, e são definidos pela presença de um humor deprimido. O que diferencia um transtorno do outro é a intensidade dos sintomas apresentados (DSM IV-TR, 2000).

Enquanto o TDM é definido pela presença de pelo menos um episódio depressivo maior por um período mínimo de duas semanas, sem história prévia de episódios maníacos

e/ou hipomaníacos, o TD é caracterizado essencialmente por um humor cronicamente deprimido que ocorre na maior parte do dia, na maioria dos dias, por pelo menos 2 anos (DSM-IV, 2000). Portanto, neste estudo utilizaremos o termo *Depressão* para representar essas duas entidades.

A prevalência da depressão sofre variação de acordo com o sexo, sendo duas vezes mais comum em mulheres (NESTLER et al., 2002). Estudos baseados em amostras comunitárias relatam que mulheres têm de 10 a 25% de chance de desenvolver depressão ao longo de suas vidas e os homens 5 a 12% (KIMISKIDIS et al., 2007; ETTINGER et al., 2004). A faixa etária mais atingida, tanto em homens como em mulheres, é a adulta que vai de 25 a 44 anos e a de menor incidência é em pessoas acima de 65 anos (DSM-IV, 2000).

Segundo vários autores (SALGADO et al., 2010; TRACY et al., 2007; JONES et al., 2007; HESDORFFER et al., 2006; KANNER et al., 2004) pessoas com depressão também tem um risco maior de ter epilepsia, levantando a questão da bidirecionalidade destes dois distúrbios. No entanto, uma série de razões pode explicar esta relação bidirecional entre epilepsia e depressão, incluindo o desenvolvimento de epilepsia após tentativas de suicídio, abuso de álcool ou drogas, entre outros (MULA et al., 2009).

Esta relação bidirecional não implica causalidade, mas sugere que os mecanismos patogênicos comuns são operantes em ambas as condições, em que a presença de um distúrbio potencialmente facilita o desenvolvimento do outro (KANNER et al., 2009). Entre as variáveis potencialmente implicadas, é importante considerar (1) atividade anormal de vários neurotransmissores, particularmente a serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA e glutamato; (2) mudanças estruturais em estruturas do lobo temporal e frontal, como a amígdala, o hipocampo, e córtex entorrinal; (3) anormalidades funcionais no lobo temporal e frontal, consistindo de diminuição da 5-HT de ligação nas estruturas mesiais, núcleos da rafe, tálamo e giro do cíngulo; (4) funções anormais do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (KANNER, 2006).

Esses resultados levaram os pesquisadores sugerir que a depressão e seus sintomas não eram apenas explicados por mudanças na concentração de neurotransmissores e seus

receptores, mas também por alterações na capacidade adaptativa dos neurônios, conexões sinápticas e neurogênese (FOSSATI et al., 2004). Esses estudos histopatológicos foram reforçados pelos estudos de imagem que descreviam atrofia ou perda de função em regiões conhecidas por seu papel na regulação das emoções (CAMPBELL et al., 2004). Embora os hipocampus e amígdalas tenham recebido maior interesse, estruturas extra límbicas também estão envolvidas neste processo (LAVRETSKY et al., 2007; MUELLER, 2007 McEWAN, 2005; SHELINE, 2003).

SHELINE (2000) descreveu alterações morfológicas e volumétricas em várias estruturas neuroanatômicas que formam o braço límbico-talâmico-cortical que inclui a amígdala, hipocampo e o núcleo dorso-medial do tálamo. Segundo a autora, o acometimento destas estruturas talvez explique em parte a alta prevalência de depressão em pacientes com epilepsia de origem na porção mesial do lobo temporal e lobo frontal.

Além disso, outros estudos apontam que pacientes com depressão são portadores de polimorfismos em receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} causando, portanto, disfunções nestes. Alterações alélicas em *clock* genes são encaradas como explicação para o caráter sazonal dos sintomas depressivos. Também foram encontrados polimorfismos em receptores para glicocorticóides. Esses achados genéticos sugerem que a depressão tenha em sua composição multifatorial a contribuição do fator genético, o que resultaria em indivíduos pré-dispostos ao seu desenvolvimento ao longo da vida (SWAAB et al., 2005).

Portanto, é de fundamental importância a melhor compreensão sobre os aspectos que interagem na associação das epilepsias e da depressão que ainda hoje são muito fragmentados, fazendo com que a fisiopatologia da depressão nas epilepsias ainda não esteja inteiramente esclarecida.

3. ESTUDO VOLUMÉTRICO DAS ESTRUTURAS LÍMBICAS ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA (RM)

Com o advento da neuroimagem surgiu a oportunidade de estudar alterações fisiopatológicas *in vivo*. Os primeiros esforços se concentraram em observar os resultados adquiridos por estudos funcionais e relacioná-los com os estudos *post mortem*. A presença de correlação entre esses dois tipos de estudos levaram os pesquisadores a levantarem a hipótese de que as alterações ocorridas nos tecidos afetados pelas entidades não se limitavam apenas ao campo microscópico, mas se estendiam de tal forma a evidenciar alterações que pudessem ser detectadas macroscopicamente (DREVETS, 2000).

Os primeiros estudos com neuroimagem realizados com fins estruturais utilizavam técnicas que envolviam segmentação manual, ou seja, a delimitação da área de uma estrutura escolhida pelo pesquisador em todos os cortes adquiridos através dos exames realizados nos pacientes. Deste modo, o volume dessa estrutura pode ser obtido com elevado grau de precisão, utilizando métodos de processamento de imagem (BONILHA et al., 2004; JÚNIOR, 2003).

O uso dessa modalidade através das imagens RM representa um avanço para a melhor compreensão da ELTM, pois correlacionam variáveis psicossociais com alterações estruturais do sistema nervoso central, possibilitando o maior entendimento das relações entre essas duas patologias (KANNER, 2004).

Assim sendo, incluímos neste estudo três estruturas neuroanatômicas que comumente são afetadas na depressão e ELTM, compreendendo as amígdalas, os hipocampos e os tálamos.

3.1 Amígdala

A amígdala, ou complexo amigdalóide, recebeu o nome por sua forma, que lembra a de uma amêndoa. Constitui, juntamente com o hipocampo, um dos principais componentes telencefálicos do sistema límbico (GUERREIRO, 2000).

A amígdala é uma massa ovóide de substância cinzenta situada na porção superomedial do lobo temporal, acima da ponta do corno inferior do ventrículo lateral. Esta estrutura ocupa a parte superior do segmento anterior do úncus e a sua porção posterior está sobre a cabeça do hipocampo, sendo separada deste pelo recesso uncal do corno inferior do ventrículo lateral (WATSON, et al., 1997; WATSON, et al., 1992).

A amígdala pode ser identificada imediatamente posterior ou ao nível do quiasma óptico, sendo seu início definido arbitrariamente ao nível da interrupção da fissura lateral pela formação da haste do lobo temporal; no mesmo plano observa-se o início do sulco entorrinal na parte mesial. Posteriormente, ao nível da cisterna basal, a amígdala encontra-se acima da cabeça do hipocampo (WATSON, et al., 1997; GUERREIRO et al., 2000).

A amígdala recebe sinais neuronais de todas as partes do córtex límbico, assim como do neocórtex dos lobos temporal, parietal e occipital, mas, especialmente, das áreas de associação auditiva e visual. Devido a essas múltiplas conexões, a amígdala já foi chamada a “janela” através da qual o sistema límbico vê o lugar da pessoa no mundo. Por sua vez, a amígdala transmite sinais: de volta para essas mesmas áreas corticais, para o hipocampo, para o septo, para o tálamo e hipotálamo especialmente (GUYTON et al., 2002).

Em estudos com animais, observa-se que a atividade neuronal nesta região aumenta quando o animal se depara com estímulos carregados de emoção, e a estimulação da amígdala central resulta em respostas emocionais (como medo) na ausência de estímulos externos (ROZENTHAL et al., 2004). Na depressão, parece haver uma redução global do metabolismo cerebral anterior e um aumento do metabolismo de glicose em várias regiões límbicas, com ênfase na amígdala. A melhor evidência desta anormalidade vem de estudos

de pacientes com depressões relativamente graves e recorrentes e uma história familiar de transtorno do humor (FRODL et al., 2002; SHELINE et al., 1999).

Estudos de neuroimagem funcional revelam múltiplas anormalidades no fluxo sanguíneo cerebral regional e no metabolismo de glicose que se correlacionam de forma positiva com a severidade da depressão (BICALHO et al., 2007). Além de estar elevado nos estados deprimidos, o fluxo sanguíneo e o metabolismo na amígdala esquerda aparecem anormalmente elevados, embora em menor proporção, em pacientes assintomáticos, isto é, entre episódios depressivos e que não estejam em tratamento. Alternativamente, durante tratamentos antidepressivos e que tanto melhoram os sintomas de depressão quanto ajudam a prevenir as recaídas, o metabolismo da amígdala diminui em direção à normalidade (VISMARI, 2004).

Este hipermetabolismo amigdaliano serviria como um amplificador emocional que ajudaria a distorcer os sinais de estressores relativamente menores em pessoas vulneráveis (ROZENTHAL et al., 2004).

Há forte evidência de que a atividade da amígdala anormalmente elevada pode conferir susceptibilidade às recaídas e recorrências de episódios depressivos. Alguns estudos têm constatado que a amígdala confere significado emocional aos estímulos e organiza as manifestações comportamentais, autonômicas e neuroendócrinas da expressão emocional. Assim, uma possível explicação para o hipermetabolismo é que a atividade da amígdala estimula os neurônios que contêm o hormônio liberador de corticotropina (CRH) no núcleo paraventricular do hipotálamo para liberar CRH via projeções diretas e indiretas. Durante episódios depressivos, o metabolismo da amígdala se correlaciona positivamente com os níveis de cortisol plasmático, porque seu hipermetabolismo e a liberação de cortisol podem estar ligados na depressão (VISMARI, 2004).

3.2 Hipocampo

Macroscopicamente o hipocampo pode ser dividido em três partes: cabeça, corpo e cauda. Ele mede cerca de 4,5 cm em comprimento e tem uma forma cilíndrica com uma curvatura, côncava na parte medial, ao nível do corpo (WATSON, et al., 1997). A cabeça do hipocampo apresenta digitações que podem ser identificadas na RM. O hipocampo estende-se com sua parte principal ao longo do assoalho do corno temporal do ventrículo lateral e pode ser considerado um giro do allocórtex, dobrado para dentro e cobrindo a fissura hipocampal. Conseqüentemente, a superfície voltada para o ventrículo é a camada profunda, formada por fibras mielinizadas às quais se juntam na sua superfície como o alveus, coberto pelo epêndima. Parte do alveus pode ser vista em imagens coronais (T1) o que junto com o recesso do corno ventricular ajuda na distinção entre amígdala e cabeça do hipocampo (GUERREIRO et al., 2000).

Os hipocampos são estruturas relacionadas com a formação e a evocação de memórias, bem como com a sinalização de estímulos novos. Estão em íntima relação com a amígdala, o córtex entorrinal e a ínsula, o que explica auras descritas pela maior parte dos pacientes (CHAVES et al., 2008).

A principal lesão cerebral associada à epilepsia no adulto é a patologia hipocampal (BRUTON, 1988). A esclerose hipocampal (EH) é o principal substrato patológico da ELTM e é caracterizada pela perda neuronal e gliose no setor CA1, CA4, CA3 (em ordem decrescente de importância), com relativa preservação da integridade neuronal no setor CA2 (WIESER, 2004; BABB et al., 2001; WIESER et al., 2000; WIESER et al., 1993).

As principais anormalidades hipocampais encontradas na RM de pacientes com ELTM associada à EH são atrofia do hipocampo (em 90-95% dos casos com esclerose diagnosticada histopatologicamente), perda da arquitetura interna (em 60-95% dos casos), aumento do sinal em T2 (em 80-85% dos casos) e diminuição do sinal em T1 (em 10-95% dos casos) (WIESER, 2004; CENDES, 2000; JACKSON et al., 1993; KUZNIECKY et al., 1993).

A causa da EH ainda é desconhecida, mas existem evidências a favor de uma predisposição genética, que deve ser considerada dentro de um contexto multifatorial e não isoladamente (CENDES, 2004; WIESER, 2004). A grande incidência de história familiar entre os pacientes com ELTM associada à esclerose hipocampal, com graus variados de refratariedade às DAEs, é um dos fortes indícios para o papel da predisposição genética (WIESER, 2004; KOBAYASHI et al., 2002; CENDES et al., 1998).

A depressão tem sido diagnosticada com maior frequência em pacientes com ELTM (KANNER, 2004), onde o envolvimento de estruturas límbicas, principalmente alterações hipocampais tem sido relatadas (SHELIN et al., 1999; BELL-McGINTY et al., 2002; MACQUEEN et al., 2003). Alguns trabalhos (SHELIN et al., 1999; MACQUEEN et al., 2003) utilizando técnicas de volumetria por RM, demonstraram que os pacientes com depressão apresentavam diminuição hipocampal bilateral quando comparados aos indivíduos controles.

Evidências da relação entre a gravidade da depressão e disfunção do lobo temporal em pacientes com epilepsia foi descrito por GILLIAM e colaboradores (2000). Estes autores encontraram alterações funcionais através da espectroscopia nos lobos temporais de 33 pacientes com ELTM, e demonstraram que a gravidade dessas alterações estavam correlacionadas significativamente com o da depressão. Utilizando o Inventário para Depressão de Beck (BDI) e imagens de RM, QUISKE e colaboradores (2000) avaliaram 60 pacientes com ELT e descobriram que os pacientes com esclerose temporal mesial tiveram significativamente escores de depressão mais elevados do que outros pacientes.

Fica clara a estreita relação entre a gravidade da depressão e atrofia hipocampal em pacientes com epilepsia, demonstrando assim um papel importante desta estrutura nos processos patogênicos da depressão (KANNER, 2006).

3.3 Tálamo

“*Thalamos*” palavra de origem grega, foi denominada por Galeno (130-200 d.C) como as câmaras da base do cérebro (PEREA-BARTOLOMÉ et al., 2004).

O tálamo ocupa aproximadamente 80% da região diencefálica. Cada tálamo mede cerca de 3 cm de largura por um e meio cm de altura e é dividido por fibras mielínicas denominadas de lâminas medulares internas e externas. A lâmina medular interna, que passa ao largo da extensão rostrocaudal do mesmo, distribui-se especialmente no pólo anterior em forma de Y, dividindo desta forma o tálamo em grandes blocos anatômico-funcionais (PEREA- BARTOLOMÉ et al., 2004).

O córtex estabelece com o tálamo intensas conexões recíprocas e ambos funcionam como uma unidade funcional por meio das radiações talâmicas. O tálamo é formado de duas grandes massas ovóides, com uma extremidade anterior pontuda (o tubérculo anterior do tálamo) e uma posterior bem proeminente (pulvinar do tálamo) (SHERMAN et al., 2006).

O tálamo não é somente um relé para informação entre as aferências e o córtex, mas também está encarregado do processamento das informações e conseqüentemente, influenciando as funções corticais (DUSS, 1997; BRODAL, 1992). Além destas funções, o tálamo, junto com o tronco encefálico, também é responsável pelos mecanismos do sono e vigília (PEREA-BARTOLOMÉ et al., 2004, DUSS, 1997; BRODAL, 1992).

Nos estudos recentes em neuroimagem e epilepsias parciais, principalmente na epilepsia de lobo temporal, foram descritas alterações extrahipocampais e subcorticais como no caso do tálamo em questão (LABATE et al., 2007; BONILHA et al., 2005; BONILHA et al., 2004; KELLER et al., 2003; KELLER et al., 2002).

Como parte da rede límbica, o tálamo possuiu conexões bem desenvolvidas com as estruturas do lobo temporal (NATSUME et al., 2003). Em modelos animais de epilepsia, o tálamo demonstrou um papel importante na regulação da excitabilidade cortical e na

propagação das crises. Segundo Bertram e colaboradores (1998), na ELT o tálamo atua como um sincronizador fisiológico de crises.

Bonilha e colaboradores (2005) descreveram através das técnicas de VBM e ROI VBM em grupo de pacientes com epilepsia de lobo temporal refratária, uma redução da concentração de massa cinzenta (CMC) em regiões talâmicas mais acentuadas ipsilateralmente a atrofia hipocampal, principalmente em porções anteriores. Este estudo sugere que as conexões do grupo anterior do tálamo ao hipocampo e giro do cíngulo constituem uma importante rede neuronal para explicar o padrão lesional na ELTM.

Ao estudar um grupo de noventa e cinco pacientes com ELT benigna, Labate e colaboradores (2007), relataram redução de CMC em região talâmica. Nos estudos utilizando à espectroscopia, houve redução da relação NAA/Cr em ambos os tálamos principalmente em porções anteriores do tálamo ipsilateral ao hipocampo com a atrofia. Desta forma, os autores sugerem que as crises recorrentes originárias do hipocampo resultam também em disfunção talâmica (HETHERINGTON et al., 2007).

Blume e colaboradores (2008) em um de seus estudos destaca o acometimento bilateral talâmico que poderia contribuir com a alteração de memória em alguns pacientes com ELTM. Esses achados também foram descritos por outros pesquisadores (McDONALD et al., 2011; STEWART et al., 2009; SEIDENBERG et al., 2008).



Objetivos

OBJETIVO GERAL

O presente estudo tem como objetivo principal investigar a associação entre atrofia das estruturas límbicas e depressão em pacientes com ELTM.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar o volume das amígdalas, hipocampos e dos tálamos entre os grupos: ELTM e depressão (E+D); ELTM (E); depressão (D) e controles (C).
2. Correlacionar os dados volumétricos com os dados clínicos dos indivíduos, como frequência de crises e escore alcançado através do BDI.

Assim analisaremos a possível relação entre alterações no volume destas estruturas do sistema límbico e ocorrência de depressão.



*Materiais e
Métodos*

IDENTIFICAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO

A pesquisa foi constituída por quatro grupos de pacientes, compostos por 20 indivíduos em cada grupo, pareados por gênero e idade. Os grupos pareados dependeram da constituição do grupo inicial (epilepsia e depressão).

- 1) Grupo com epilepsia de lobo temporal mesial e depressão (Grupo E+D);
- 2) Grupo com epilepsia de lobo temporal mesial (Grupo E);
- 3) Grupo com depressão, mas sem epilepsia (Grupo D);
- 4) Grupo controle, sem nenhuma alteração (Grupo C).

As participantes selecionadas obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão, descritos abaixo:

➤ **Critérios de inclusão:**

Foram consideradas para este estudo apenas pacientes do sexo feminino, visto a dificuldade em selecionar homens com depressão e que consentissem participar da pesquisa.

Todas as pacientes do grupo E e E+D faziam acompanhamento no ambulatório de epilepsia do Hospital de Clínicas/Unicamp, diagnosticadas de acordo com os critérios da ILAE (International League Against Epilepsy, 1989) apresentando semiologia típica para ELTM, atividade epileptiforme observada através do eletroencefalograma (EEG) e imagens de RM características. As participantes do grupo E+D também apresentaram os critérios diagnósticos TDM ou Distímia.

Para a inclusão no grupo D distribuímos cartazes pela comunidade, recrutando indivíduos que apresentassem queixas subjetivas de sintomas depressivos.

E por fim, as participantes do grupo C foram selecionadas no banco de dados do Laboratório de Neuroimagem do HC/Unicamp.

➤ **Critérios de exclusão:**

Foram excluídas do estudo as participantes que, apesar de preencherem os critérios de inclusão, possuísem outras comorbidades neurológicas e/ou psiquiátricas além da depressão.

Além disso, outros critérios de exclusão considerados foram: cirurgias cerebrais prévias, tumores encefálicos e impossibilidade de realização do exame de RM devido às contraindicações como próteses e cliques metálicos e marca-passos cardíacos.

AVALIAÇÃO PSICOLÓGICA

As avaliações psicológicas foram realizadas pelo psicólogo do nosso grupo de pesquisa no período de março de 2010 a setembro de 2011 e consistiram na aplicação de instrumentos psicométricos e entrevista estruturada, que serão descritos no campo instrumentos. Essas avaliações, com duração aproximada de uma hora e meia, ocorreram em uma das salas do ambulatório de epilepsia do HC/UNICAMP, procurando-se manter as mesmas condições de ambiente para todas as participantes.

INSTRUMENTOS

➤ *Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – SCID*

Todos os sujeitos da pesquisa foram submetidos à avaliação diagnóstica através da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID I).

A *SCDI I* é uma entrevista clínica estruturada para diagnóstico de transtornos psiquiátricos do Eixo I do DSM-IV (2000), considerando possíveis transtornos mentais na história de vida do paciente (WILLIAMS et al., 1992; SPITZER et al., 1992).

O instrumento apresenta oito módulos diagnósticos (Síndromes Afetivas, Sintomas Psicóticos, Transtornos Humor, Transtornos do Uso de Substâncias Psicoativas, Transtornos de Ansiedade, Transtornos Somatoformes, Transtornos da Alimentação e Transtornos de Ajustamento). Na avaliação psicológica foram considerados todos os módulos diagnósticos da SCID-I visando excluir as participantes que apresentassem outras comorbidades, como os transtornos psicóticos. O módulo D (Anexo 1), corresponde a sessão de indicativos diagnósticos para os Transtornos de Humor que inclui entre outros o transtorno depressivo maior e o transtorno distímico.

Este instrumento foi traduzido e adaptado para o português por Del-Ben e colaboradores (2001).

➤ *Inventário de Depressão de Beck - BDI*

Este inventário (Anexo 2), usado tanto em pesquisa como em clínica é utilizado para quantificar sintomas depressivos e pode auxiliar no diagnóstico a partir de pontos de cortes específicos. De acordo com Oliveira e colaboradores (2011), o BDI foi o instrumento com maior sensibilidade e valor preditivo positivo no rastreamento da depressão.

O BDI consiste em 21 itens, com pontuação total de 0 a 63; incluindo sintomas e atitudes cuja intensidade varia de 0 a 3 (BECK et al., 1974). Os itens referem-se à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusações, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio de sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e diminuição de libido.

De acordo com GORENSTEIN & ANDRADE (1998), os pontos de corte do BDI sofrem variação para a distinção dos níveis de depressão, onde estes variam em relação à finalidade de cada estudo. Apesar de não utilizarmos essa classificação em relação aos escores do BDI, considerando que para as análises estatísticas foram utilizados os escores totais, os pontos de corte recomendados para este trabalho são: 0 a 11 como mínimo, 12 a 19 como depressão leve, 20 a 35 como depressão moderada e de 36 a 63 como depressão grave (CUNHA, 2001). Outros estudos apontam que a depressão deve ser considerada apenas nos escores acima de 20 (GORENSTEIN & ANDRADE, 1998).

Apesar do BDI ser um instrumento de autoaplicação, os itens foram lidos pelo psicólogo para as participantes visando manter os mesmos padrões de aplicação para as mesmas, considerando que em nossa amostra algumas das participantes possuíam baixo nível de escolaridade.

➤ Segmentação Manual das Estruturas Límbicas

A segmentação manual das imagens de RM foi realizada com o software interativo *DISPLAY*, desenvolvido no “Brain Imaging Center” do “Montreal Neurological Institute”, Canadá. Este programa permite a visualização simultânea das imagens de RM nos planos coronal, sagital e axial como mostra a Figura 1 (BONILHA et al., 2004).

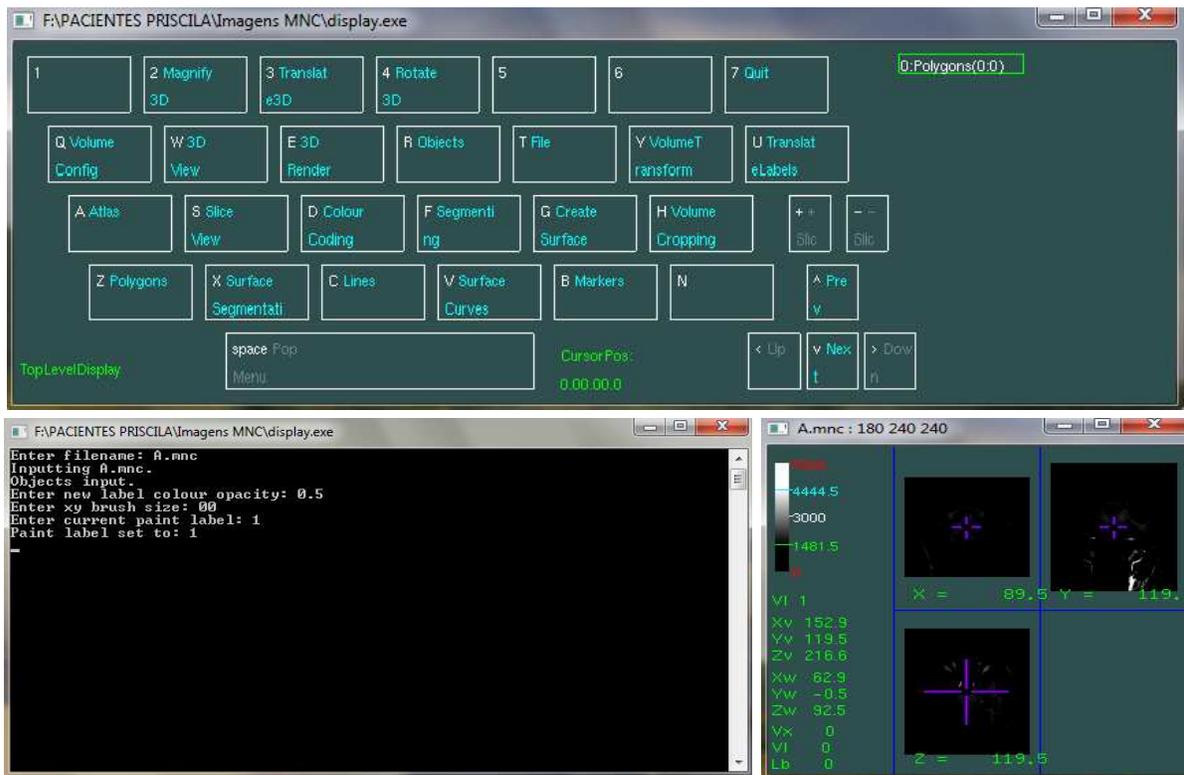


Figura 1. Telas de comando do software *DISPLAY*.

Neste programa, a delimitação dos limites anatômicos é facilitada pelo ajuste de contraste entre a substância cinzenta e a branca bem como é possível navegar por voxels isotrópicos de 1 mm em diferentes orientações com a mesma resolução. Os volumes das amígdalas, hipocampus e tálamos (Figuras 2, 3 e 4) foram realizados conforme protocolo descrito e validado pelo nosso grupo, sendo este observado no Anexo 3 (BONILHA et al 2004; BETTING et al., 2006)

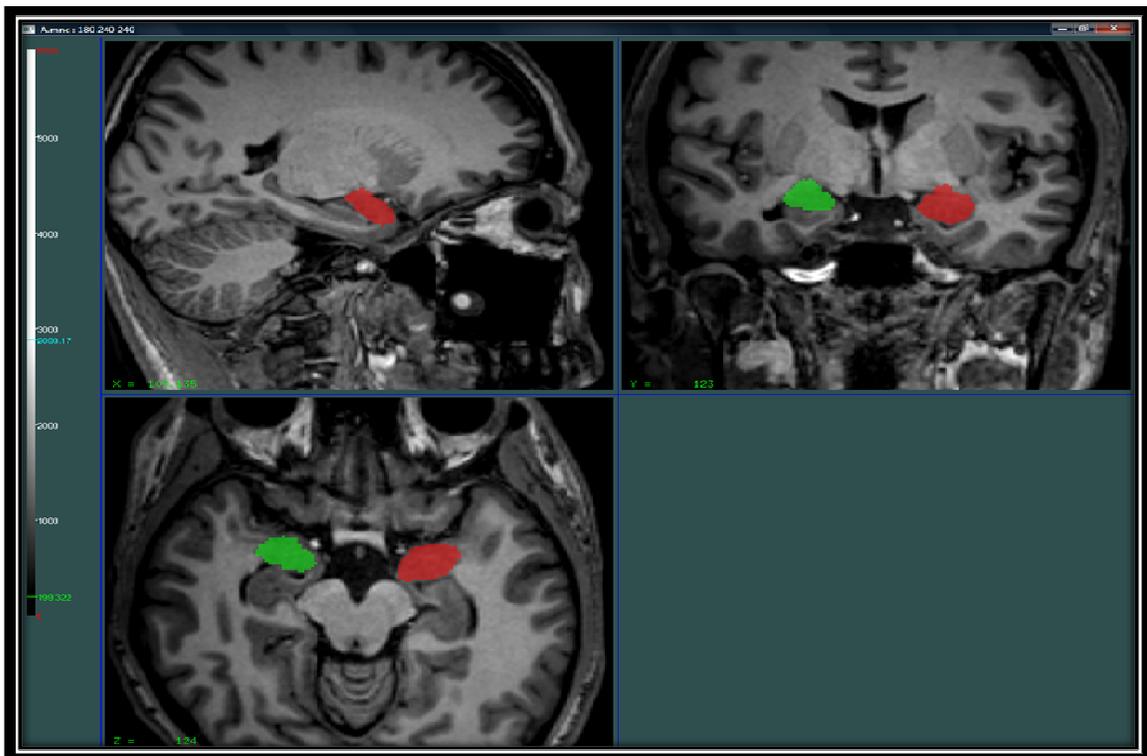


Figura 2. Segmentação da Amígdala em Imagem de RM ponderada em T1, nos Planos Sagital, Coronal e Axial.

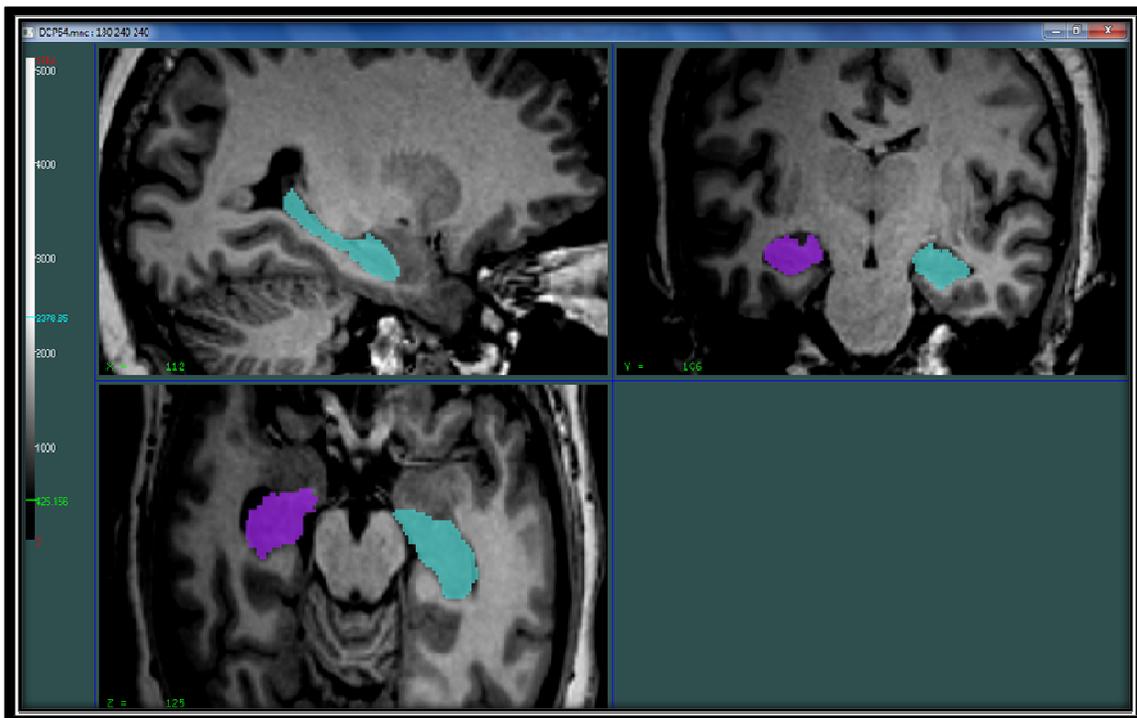


Figura 3. Segmentação do Hipocampo em Imagem de RM ponderada em T1, nos Planos Sagital, Coronal e Axial.

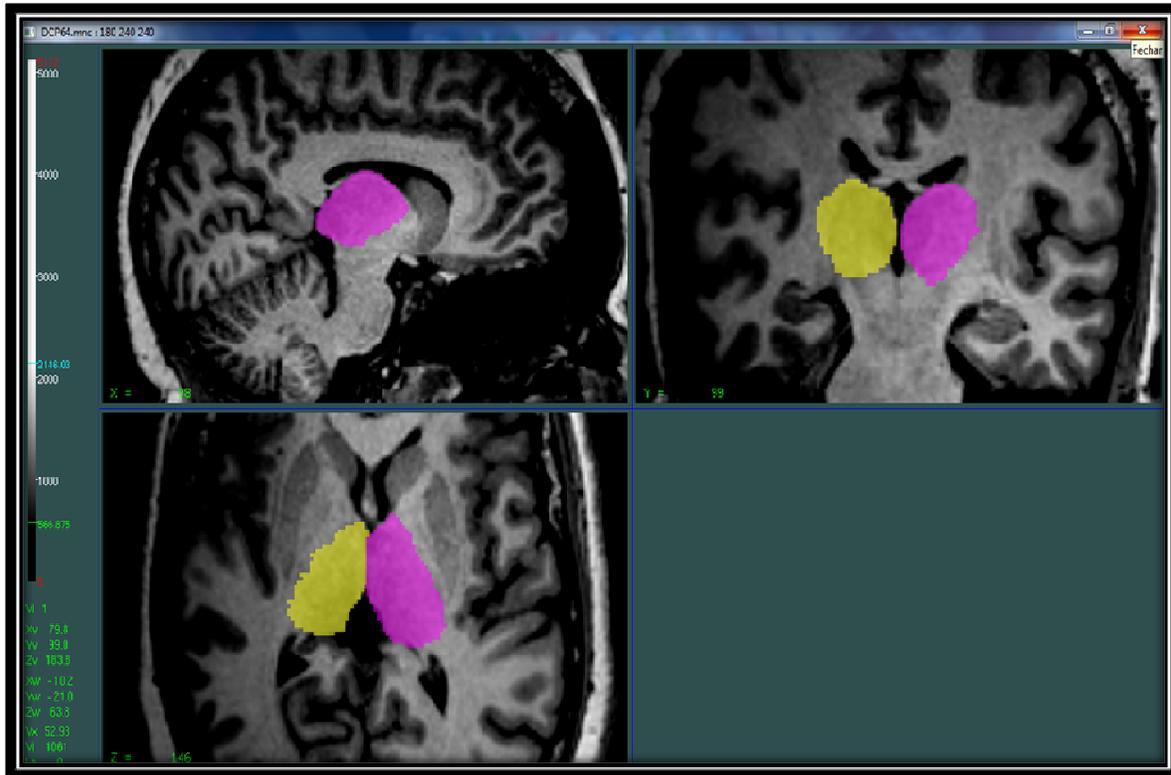


Figura 4. Segmentação do Tálamo em Imagem de RM ponderada em T1, nos Planos Sagital, Coronal e Axial.

As imagens de RM, foram obtidas em um equipamento Philips Medical Achieva de 3 Teslas nos planos coronal, sagital e axial, com uma aquisição volumétrica 3D (“gradient-echo” ponderadas em T1 com voxel isotrópico 1x1x1 mm) que permite reconstrução a posteriori das imagens em qualquer plano ou inclinação (BONILHA et al 2004; BETTING et al., 2006). O volume resultante das estruturas delineadas é calculado automaticamente pelo software.

➤ *Etapas da segmentação:*

- **Conversão de formato:** O primeiro passo foi realizar a transformação das imagens do formato DICOM para o formato MINC, pois o software *Display* só trabalha com esse formato de imagem. A conversão para o formato eletrônico “MINC”, foi realizado através do programa DICOM to MINC (script do MNI) (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/minc/minc.html>).

- **Renomeação das imagens:** Todas as imagens foram renomeadas e codificadas para ocultar o nome e o momento de sua realização. Desta forma a segmentação foi realizada totalmente às cegas, ou seja, o executor não tinha nenhum conhecimento sobre o status da imagem que estava segmentando.

- **Pré-processamento:** O pré-processamento das imagens foi realizado utilizando o software *MRICro* (Rorden, 2007). O primeiro passo foi transformar as imagens do formato DICOM (nativo do equipamento de RM) para o formato *Analyze*®, pois o SPM8 só trabalha com esse formato de imagem. Feito isso, reorientamos a imagem no plano ortogonal informando que ela foi adquirida no plano sagital no sentido esquerda-direita. Tiramos o excesso das imagens e localizamos a sua origem na Comissura Anterior para que todas as imagens possam ser normalizadas de forma igual (Figura 5).



Figura 5. Posicionamento da origem da imagem na Comissura Anterior (MRICro).

- **Normalização das imagens:** Transformações espaciais são aplicadas nas imagens a fim de aproximá-las a um cérebro padrão (*template*), que pertence a um determinado espaço estereotáxico. Este *template* é uma média de um conjunto de cérebros de indivíduos sem patologia, previamente alinhados. Para isso, são estimados parâmetros de transformações lineares (para um ajuste global: rotação, translação, *zooms* e *shears*), e não lineares (para um ajuste fino: transformada de cossenos discreta), de tal forma a minimizar uma função de custo, baseada no quadrado da diferença de intensidade dos voxels entre a imagem processada e o *template*. Uma vez encontrado os melhores parâmetros com o menor valor possível para a função de custo, estes são aplicados às imagens originais, normalizando-as para um espaço padrão. A partir de todo esse processamento, obtemos então o Volume Intracraniano Total (TIV) de cada indivíduo.

- **Normalização dos Volumes Absolutos:** Foi calculado o volume absoluto para cada estrutura, com correção pela variação do TIV. A normalização pela medida do TIV é uma das formas de comparar o valor das estruturas temporais a dados quantitativos morfométricos, para estabelecer estatisticamente um intervalo de normalidade, sendo assim expresso pela seguinte fórmula:

$$\text{TIV*} = \text{Volume Absoluto da Estrutura do Indivíduo} \times \left(\frac{\text{Média TIVs dos Controles}}{\text{TIV do Indivíduo}} \right)$$

*Volume Intracraniano Total Normalizado

Da mesma forma, foi obtido um índice de assimetria (IA) para a amígdala, hipocampo e tálamo, definido como a razão do menor pelo maior volume de cada estrutura calculado individualmente para cada paciente, como descrito abaixo:

$$\text{IA} = \frac{\text{Menor Volume}}{\text{Maior Volume}}$$

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram analisadas as características clínicas das pacientes selecionadas incluindo: idade atual, frequência mensal de crises e intensidade de sintomas depressivos através do escore do BDI.

Para testar as hipóteses já citadas, foram utilizados testes apropriados para cada tipo de variável a fim de comparar as diferenças entre os grupos. A normalidade das variáveis estudadas foi verificada através do teste de Kolmogorov-Smirnov.

A partir disto, para analisar as diferenças entre as médias das variáveis paramétricas, utilizamos o teste post-hoc de Tukey para Análise de Variância (ANOVA) e o Teste-t de Student.

As correlações dos resultados da análise quantitativa da RM, escala de depressão e frequência de crises foram analisadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman (r_s), avaliando dessa forma a influência destas variáveis sobre os dados amostrais.

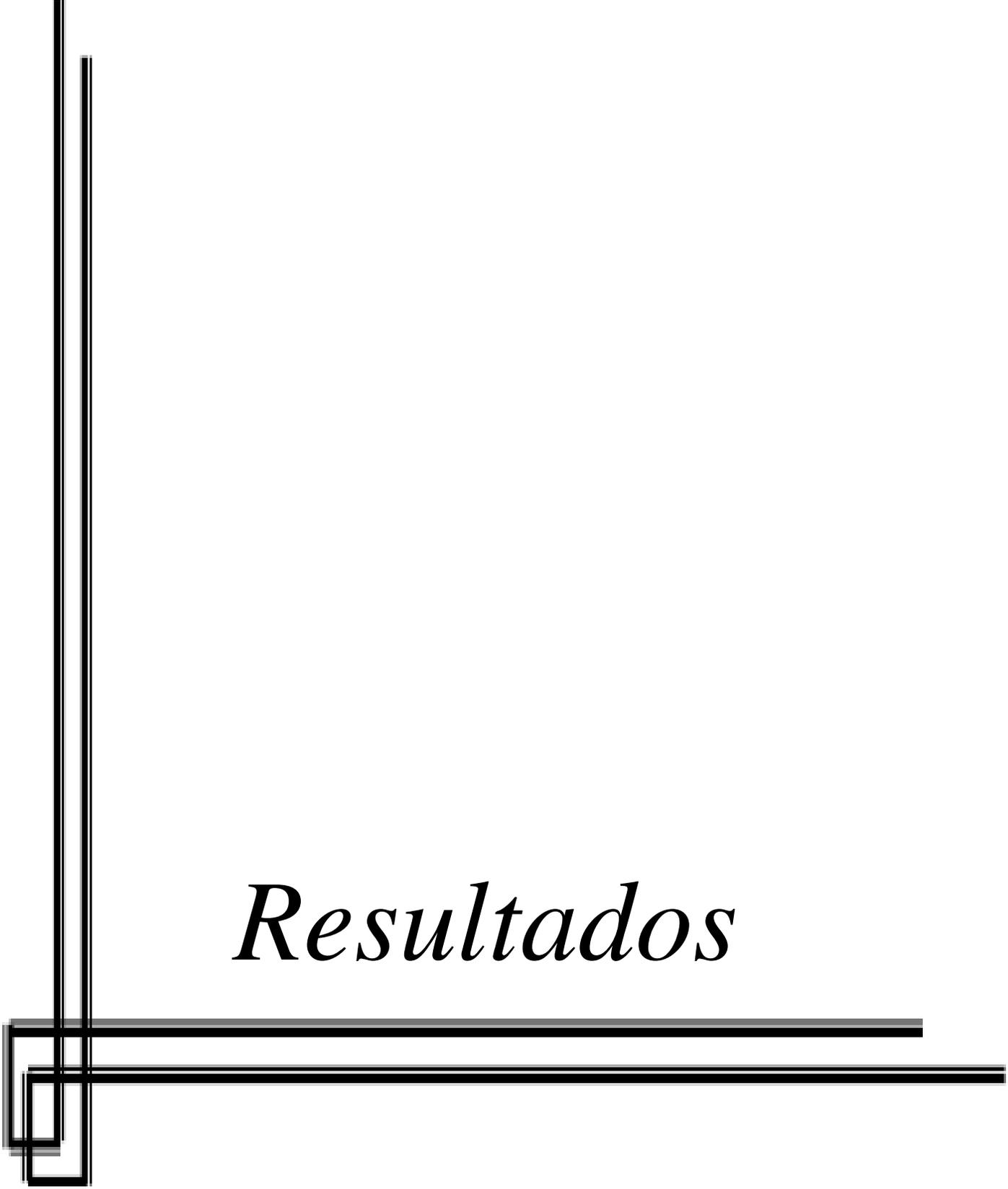
Neste estudo, um valor de p menor que $0,05$ foi adotado como nível de significância estatística para todos os testes.

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

As participantes foram instruídas sobre os procedimentos a serem realizados, e informadas de que sua participação seria voluntária. Todas elas foram informadas que poderiam desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que ocorresse constrangimento ou qualquer espécie de prejuízo em seu tratamento. Sendo assim, as participantes que concordaram em participar do estudo assinaram um formulário de consentimento específico para tal estudo (Anexo 4).

O exame de RM é seguro e não apresenta complicações ou efeitos colaterais. As únicas possíveis contra-indicações para o exame de RM são próteses metálicas, marca-passos cardíacos, cliques metálicos intracranianos (para aneurisma), devido à possibilidade de descolamento de partes ferro magnéticos em um campo magnético potente como o de um sistema de RM.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (Nº Parecer: 033/2010).



Resultados

Foram estudadas 80 participantes, sendo 60 pacientes selecionadas nos Ambulatórios de Epilepsia do HC- UNICAMP. Na Tabela 1, podemos observar maiores detalhes de cada grupo:

Tabela 1. Variáveis Clínicas dos Grupos de Estudo

Grupos	Controles	Epilepsia	Depressão	Epilepsia x Depressão
Participantes (n)	20	20	20	20
Idade (Média \ DV)	38,4(\ 10,4) anos	38,4(\ 10,1) anos	38,2(\ 10,2) anos	42,2(\ 7,7) anos
Tipo Epilepsia - <i>Benigna</i> - <i>Refratária</i>	—————	30% (6) 70% (14)	—————	20% (4) 80% (16)
Atrofia Hipocampal - <i>Direita</i> - <i>Esquerda</i> - <i>Bilateral</i> - <i>S/ Alteração</i>	—————	30% (6) 40% (8) 15% (3) 15% (3)	—————	35% (7) 55% (11) 0 10% (2)
Trat. Medicamentoso - <i>Monoterapia</i> - <i>Politerapia</i> - <i>S/ Medicação</i>	—————	40% (8) 60% (12) 0	45% (9) 30% (6) 25% (5)	35% (7) 65% (13) 0
SCID-I (Grau) - <i>Transt. Distímico</i> - <i>Depressão Maior</i>	—————	—————	15% (3) 85% (17)	40% (8) 60% (12)
BDI (Grau) - <i>Assintomático</i> - <i>Leve</i> - <i>Moderado</i> - <i>Grave</i>	100% (20) 0 0 0	100% (20) 0 0 0	15% (3) 15% (3) 30% (6) 40% (8)	5% (1) 40% (8) 30% (6) 25% (5)

- (n) corresponde ao número de pacientes.

Em nosso estudo não foi encontrada diferença significativa entre os grupos quanto à distribuição de idade quando comparados grupo total de pacientes (n=60), com idade média de $39,6 \pm 9,4$ anos com o grupo controle (n=20), com idade média de $38,4 \pm 10,4$ anos ($F=0,793$, $p=0,501$), sendo assim homogêneos entre si.

Os valores absolutos e índice de assimetria referentes aos volumes das amígdalas, hipocampos e tálamos como também a descrição clínica completa de cada paciente estão descrito no Apêndice 1 e 2 respectivamente.

ANÁLISE VOLUMÉTRICA ENTRE OS GRUPOS

Os valores médios e desvios padrão referentes à volumetria de cada estrutura analisada para os sujeitos dos 4 grupos de estudo estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Médias e Desvios Padrão dos Volumes Absolutos Corrigidos das Estruturas Límbicas.

Grupos	Amígdala		Hipocampo		Tálamo	
	Direita	Esquerda	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
C (n=20)	1705,18 (±232,61)	1767,73 (±167,82)	3425,11 (±441,69)	3440,61 (±402,35)	7319,33 (±1 150,41)	7633,65 (±1041,85)
D (n=20)	1602,50 (±192,92)	1744,89 (±179,90)	3322,30 (±471,57)	3317,43 (±339,61)	7503,28 (±858,76)	7675,14 (±895,59)
E (n=20)	1432,74 (±207,57)	1407,27 (±228,11)	3261,43 (±560,52)	3072,25 (±689,79)	7434,18 (±510,97)	7820,19 (±878,21)
E + D (n=20)	1703,94 (±320,43)	1801,78 (±269,23)	3230,48 (±739,50)	3013,61 (±804,16)	7717,00 (±723,35)	7949,39 (±755,18)
Valores de p	p=0,002	p<0,0001	p=0,711	p=0,081	p=0,505	p=0,689

- *Valores Médios (± Desvio Padrão) dos volumes corrigidos (mm³) das estruturas límbicas, compreendendo Amígdalas, Hipocampos e Tálamos direito e esquerdo nos Grupos C (Grupo Controle); D (Grupo Depressão); E (Grupo Epilepsia); E+D (Grupo Epilepsia e Depressão). Os valores de p nas comparações entre os grupos (ANOVA) são mostrados na última linha. Os valores em negrito indicam as diferenças significativas encontradas.*

A primeira análise que fizemos foi identificar como as estruturas límbicas variavam em termos de volumetria (Tabela 3) entre os grupos estudados.

Tabela 3. Análise Estatística dos Volumes Absolutos Corrigidos de cada Estrutura Límbica em relação aos Grupos.

Grupos	Amígdala		Hipocampo		Tálamo	
	Direita	Esquerda	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo
C x D	0,545	0,987	0,939	0,912	0,901	0,999
C x E	0,004	<0,0001	0,797	0,209	0,973	0,940
C x ED	1,000	0,959	0,698	0,111	0,448	0,668
D x E	0,131	<0,0001	0,986	0,559	0,994	0,974
D x ED	0,555	0,837	0,956	0,371	0,854	0,773
E x ED	0,004	<0,0001	0,998	0,989	0,714	0,951

- Os valores em negrito indicam as diferenças significativas encontradas através do teste post-hoc de Tukey (ANOVA) para uma amostra de $n=80$ observações e para um nível de significância $p=0,05$.

Quando comparamos a média dos volumes absolutos corrigidos da amígdala direita ($F=5,552$, $p=0,002$) e esquerda ($F=14,571$, $p<0,0001$) encontramos diferença significativa entre os grupos, sendo que essa diferença se deu em relação aos grupos C x E, D x E e E x ED (Tabela 3), onde as pacientes do grupo E apresentaram menor volume desta estrutura em relação aos demais grupos, como apresentado na Figura 6.

Já em relação à média dos volumes absolutos corrigidos do hipocampo direito ($F=0,461$, $p=0,711$) e esquerdo ($F=2,329$, $p=0,081$) e dos tálamos direito ($F=0,786$, $p=0,505$) e esquerdo ($F=0,492$, $p=0,689$) não encontramos diferença significativa entre os grupos, como podemos observar nas Figuras 7 e 8.

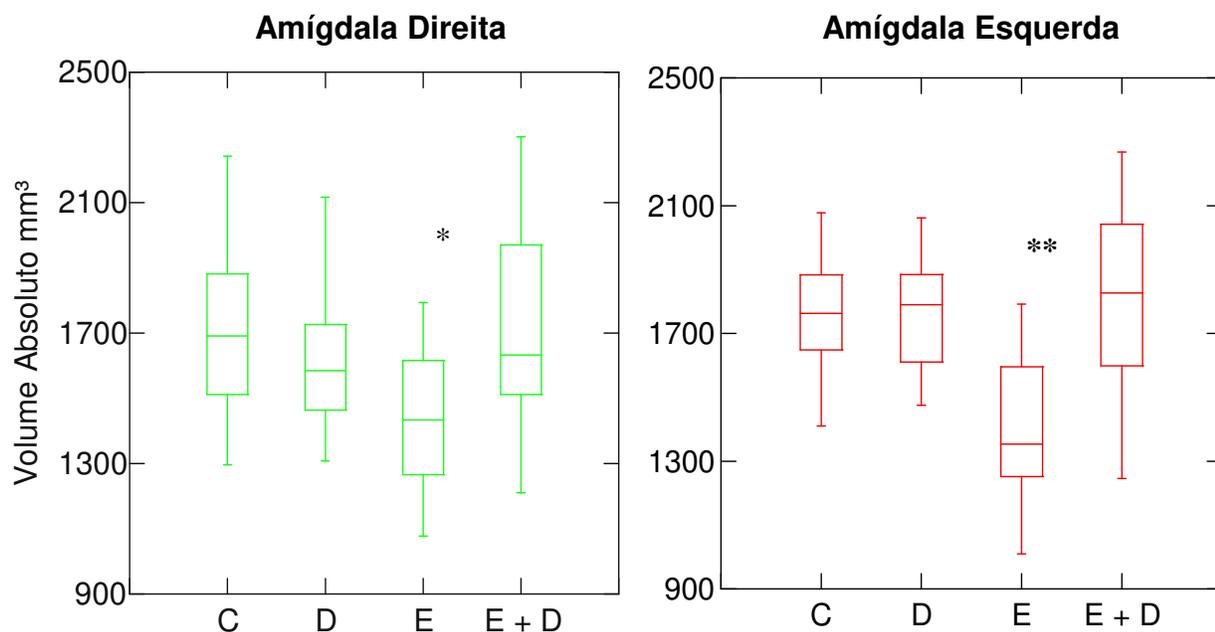


Figura 6. Média dos volumes absolutos corrigidos da Amígdala Direita e Esquerda nos Grupos C (Grupo Controle); D (Grupo Depressão); E (Grupo Epilepsia); E+D (Grupo Epilepsia e Depressão). *Indica diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$) e ** ($p<0,0001$) entre o Grupo E em relação aos demais grupos.

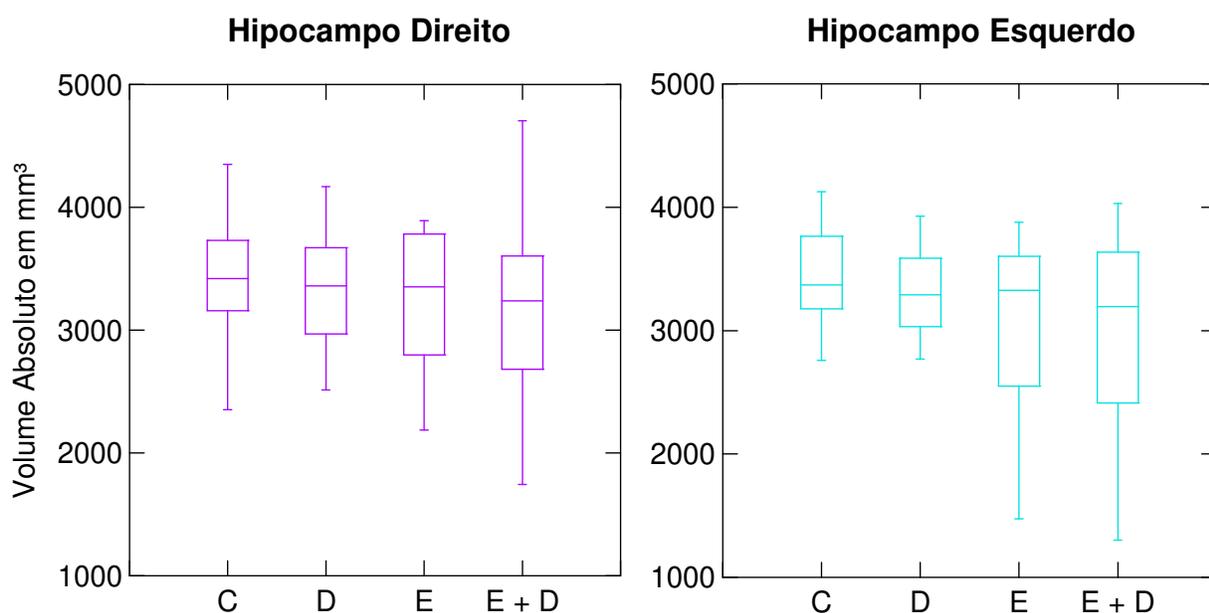


Figura 7. Média dos volumes absolutos corrigidos do Hipocampo Direito e Esquerdo nos Grupos C (Grupo Controle); D (Grupo Depressão); E (Grupo Epilepsia); E+D (Grupo Epilepsia e Depressão).

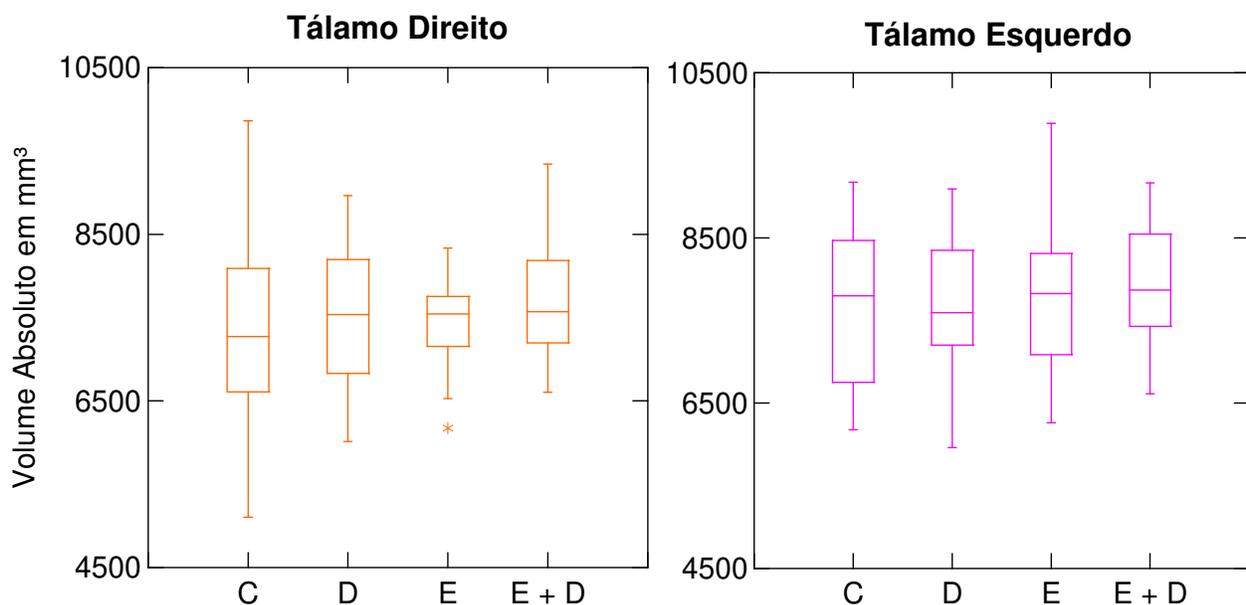


Figura 8. Média dos volumes absolutos corrigidos do Tálamo Direito e Esquerdo nos Grupos C (Grupo Controle); D (Grupo Depressão); E (Grupo Epilepsia); E+D (Grupo Epilepsia e Depressão). *Indica a presença de outliers.

Também analisamos os Índices de Assimetria (IA) de cada estrutura, onde os valores médios e desvios padrão para os sujeitos dos 4 grupos de estudo estão descritos na Tabela 4:

Tabela 4. Média e Desvios Padrão dos Valores referentes aos Índices de Assimetria da Amígdala (IAA), do Tálamo (IAT) e do Hipocampo (IAH) em relação aos Grupos.

Grupos	IAA	IAT	IAH
C (n=20)	0,93 (\pm 0,06)	0,92 (\pm 0,06)	0,94 (\pm 0,04)
D (n=20)	0,90 (\pm 0,07)	0,92 (\pm 0,04)	0,93 (\pm 0,05)
E (n=20)	0,89 (\pm 0,08)	0,90 (\pm 0,07)	0,79 (\pm 0,16)
E + D (n=20)	0,89 (\pm 0,07)	0,94 (\pm 0,05)	0,79 (\pm 0,16)
Valores de p	0,387	0,067	0,0001

- Valores Médios (\pm Desvio Padrão) dos valores referentes aos índices de assimetria das estruturas límbicas, compreendendo Amígdalas, Hipocampos e Tálamos nos 4 grupos de estudo. Os valores de p nas comparações entre os grupos (ANOVA) são mostrados na última linha. O valor em negrito indica a diferença significativa encontrada.

A análise estatística (Tabela 5) não revelou diferença significativa entre os IA das amígdalas ($F=1,024$, $p=0,387$) e dos tálamos ($F=2,483$, $p=0,067$) quando comparamos pacientes em relação aos controles. Porém, esta análise demonstrou diferença significativa em relação ao IA do tálamo em relação aos grupos E e ED, onde as pacientes do grupo E apresentaram maior assimetria desta estrutura em relação as pacientes do grupo ED.

Já em relação ao IA do hipocampo ($F=9,793$, $p<0,0001$), encontramos diferença significativa entre os grupos, onde os grupos E e ED apresentaram maior assimetria desta estrutura em relação aos outros grupos, como mostra a Figura 9.

Tabela 5. Análise Estatística dos Índices de Assimetria da Amígdala (IAA), do Tálamo (IAT) e do Hipocampo (IAH) em relação aos Grupos.

Grupos	IAA	IAT	IAH
C x D	0,661	0,998	0,969
C x E	0,690	0,490	0,001
C x ED	0,326	0,564	0,001
D x E	1,000	0,602	0,004
D x ED	0,943	0,454	0,003
E x ED	0,929	0,039	1,000

- Os valores em negrito indicam as diferenças significativas encontradas através do teste post-hoc de Tukey (ANOVA) para uma amostra de $n=80$ observações e para um nível de significância $p=0,05$.

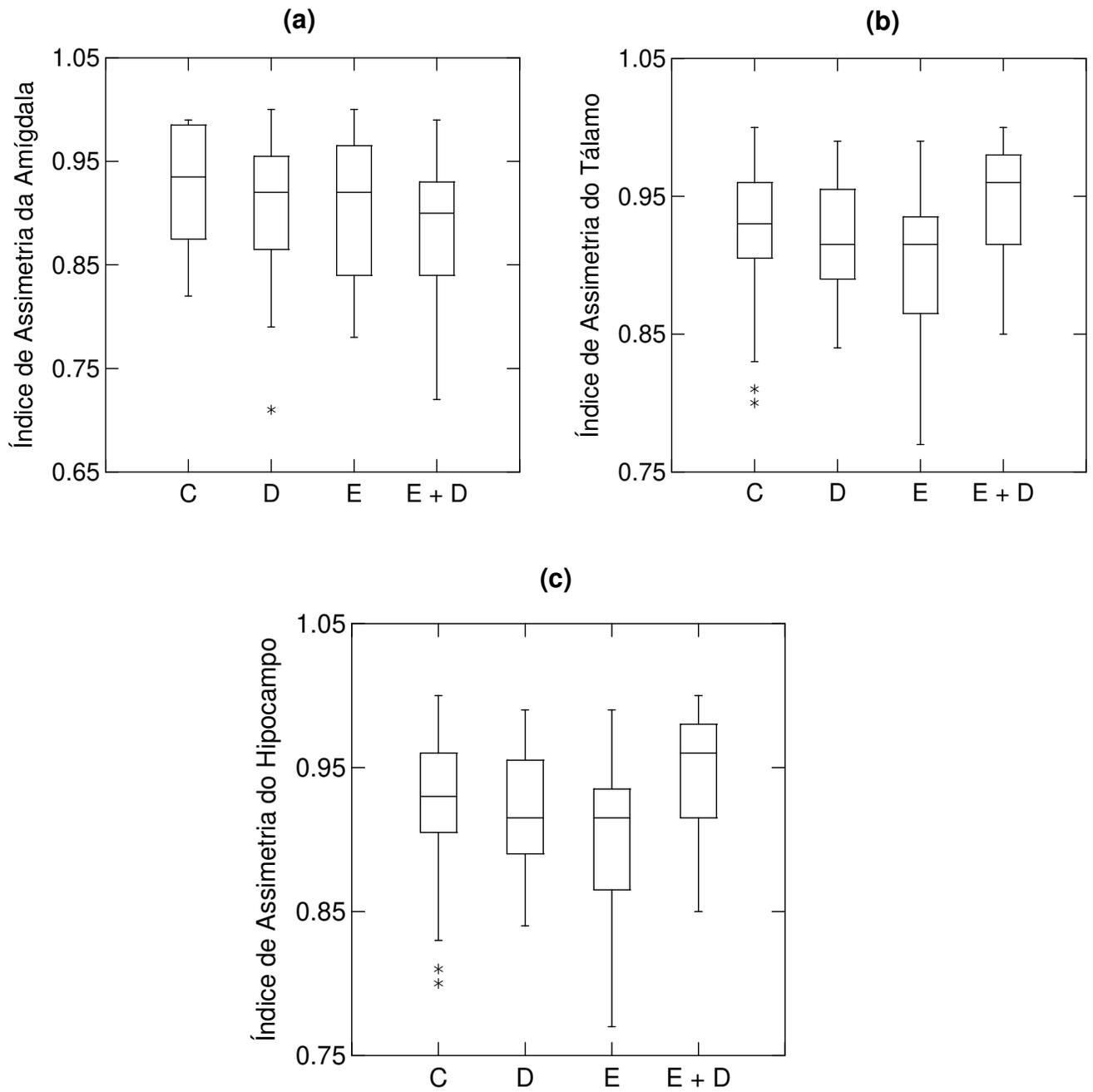


Figura 9. Índice de Assimetria da Amígdala (a), Tálamo (b) e Hipocampo (c) em relação aos grupos.

CORRELAÇÃO ENTRE ESCORE BDI vs. VOLUMETRIA.

O escore médio \pm desvio padrão dos sintomas depressivos avaliados pela escala de Beck foi de $26 \pm 10,8$ para o grupo D; $24 \pm 8,5$ para o grupo E+D; $6 \pm 3,9$ para o grupo E; e $1,6 \pm 2,4$ para o grupo C.

Investigamos os diferentes padrões de atrofia das estruturas límbicas em relação ao escore do BDI apresentado por cada grupo, e não encontramos uma correlação significativa referente ao lado direito e esquerdo (Tabela 6), ao menor e maior volume (Tabela 7) e quanto ao IA de cada estrutura (Tabela 8).

Tabela 6. Correlação do Escore do BDI em relação ao Volume Absoluto de cada Estrutura Límbica entre os Grupos.

<i>Estruturas Límbicas</i>		<i>Correlação Spearman (r_s)</i>
Amígdala	Direita	$r_s = -0,012 \quad p > 0,05$
	Esquerda	$r_s = 0,120 \quad p > 0,05$
Hipocampo	Direito	$r_s = -0,199 \quad p > 0,05$
	Esquerdo	$r_s = -0,191 \quad p > 0,05$
Tálamo	Direito	$r_s = 0,102 \quad p > 0,05$
	Esquerdo	$r_s = 0,051 \quad p > 0,05$

- Valores correspondentes à tabela de significância dos coeficientes de correlação de Spearman (r_s) $\geq 0,220$, para uma amostra de $n=80$ observações e para um nível de significância $p=0,05$.

Tabela 7. Correlação do Escore do BDI em relação ao Menor e Maior Volume de cada Estrutura Límbica entre os Grupos.

<i>Estruturas Límbicas</i>		<i>Correlação Spearman (rs)</i>
Amígdala	Menor	$r_s = 0,023 \quad p > 0,05$
	Maior	$r_s = 0,077 \quad p > 0,05$
Hipocampo	Menor	$r_s = -0,205 \quad p > 0,05$
	Maior	$r_s = -0,198 \quad p > 0,05$
Tálamo	Menor	$r_s = 0,147 \quad p > 0,05$
	Maior	$r_s = 0,051 \quad p > 0,05$

- Valores correspondentes à tabela de significância dos coeficientes de correlação de Spearman (r_s) $\geq 0,220$, para uma amostra de $n=80$ observações e para um nível de significância $p=0,05$.

Tabela 8. Correlação do Escore do BDI em relação ao Índice de Assimetria da Amígdala, Hipocampo e Tálamo entre os Grupos.

<i>Estruturas Límbicas</i>	<i>Correlação Spearman (rs)</i>
IAA	$r_s = -0,128 \quad p > 0,05$
IAH	$r_s = -0,125 \quad p > 0,05$
IAT	$r_s = 0,126 \quad p > 0,05$

- Valores correspondentes à tabela de significância dos coeficientes de correlação de Spearman (r_s) $\geq 0,220$, para uma amostra de $n=80$ observações e para um nível de significância $p=0,05$.

CORRELAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIA DE CRISES vs. VOLUMETRIA.

A investigação dos diferentes padrões de atrofia das estruturas límbicas em relação à frequência de crises apresentada pelos pacientes com epilepsia somente e associada à depressão, será exposto abaixo.

Não encontramos uma correlação significativa entre a frequência de crises e a ocorrência de alteração volumétrica relacionada ao lado direito e esquerdo das estruturas límbicas, como mostra a Tabela 9:

Tabela 9. Correlação da Frequência de Crises em relação ao Volume Absoluto das Amígdalas, Hipocampos e Tálamos.

<i>Estruturas Límbicas</i>		<i>Correlação Spearman</i>
Amígdala	Direita	$r_s = -0,054 \quad p > 0,05$
	Esquerda	$r_s = -0,045 \quad p > 0,05$
Hipocampo	Direito	$r_s = -0,136 \quad p > 0,05$
	Esquerdo	$r_s = -0,056 \quad p > 0,05$
Tálamo	Direito	$r_s = -0,201 \quad p > 0,05$
	Esquerdo	$r_s = -0,001 \quad p > 0,05$

- Valores correspondentes à tabela de significância dos coeficientes de correlação de Spearman (r_s) $\geq 0,313$, para uma amostra de $n=40$ observações e para um nível de significância $\alpha=0,05\%$.

Nós também não observamos uma correlação significativa quando comparamos a frequência de crises em relação ao índice de assimetria das estruturas límbicas, como mostra a Tabela 10:

Tabela 10. Correlação da Frequência de Crises em relação ao Índice de Assimetria da Amígdala, Hipocampo e Tálamo entre os Grupos.

<i>Estruturas Límbicas</i>	<i>Correlação Spearman (r_s)</i>
IAA	$r_s = -0,074 \quad p > 0,05$
IAH	$r_s = -0,125 \quad p > 0,05$
IAT	$r_s = 0,126 \quad p > 0,05$

- Valores correspondentes à tabela de significância dos coeficientes de correlação de Spearman (r_s) $\geq 0,313$, para uma amostra de $n=40$ observações e para um nível de significância $\alpha=0,05\%$.

CORRELAÇÃO ENTRE FREQUÊNCIA DE CRISES vs. ESCORE BDI.

A média da frequência mensal de crises foi maior para o grupo ED ($7,45 \pm 8,28$) do que para o grupo E ($3,05 \pm 2,85$), havendo assim diferença significativa entre os grupos ($t = -2,245$ $p = 0,031$), como podemos ver na Figura 10.

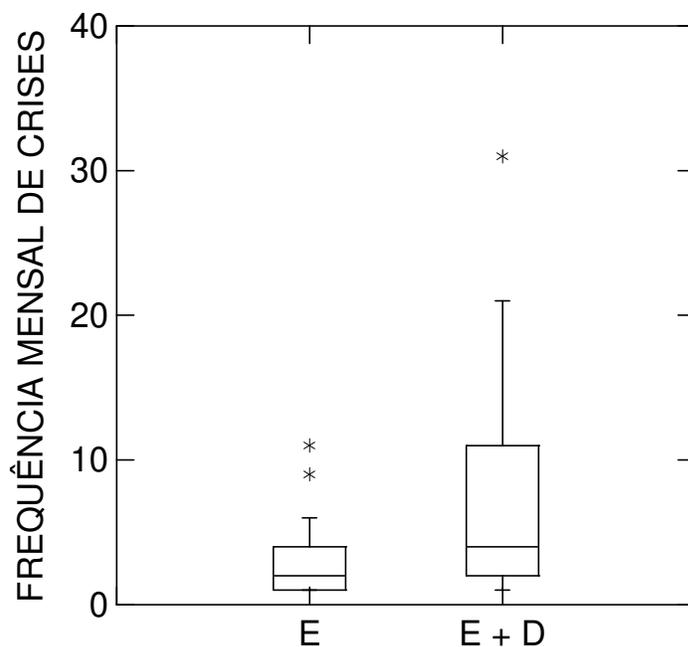


Figura 10. Média da Frequência Mensal de Crises entre o Grupo com Epilepsia vs. Grupo com Epilepsia associada à Depressão.

Quando associamos à frequência de crises com o escore do BDI, verificamos que houve uma correlação positiva de $r_s = 0,481$ $p < 0,01$ para o $n = 40$, ou seja, quanto maior a frequência de crises apresentada pelos indivíduos, maior o escore no BDI (Figura 11).

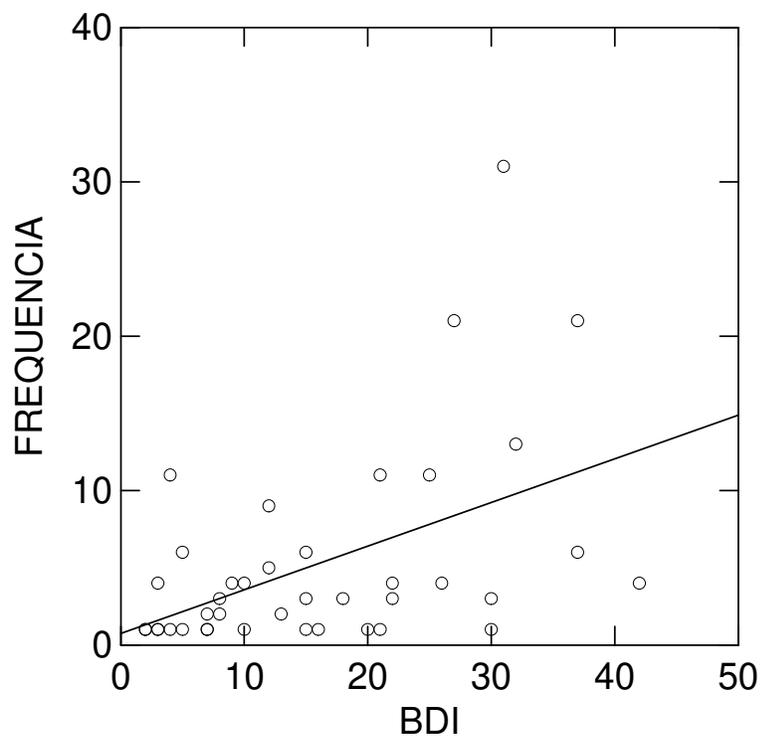


Figura 11. Correlação da Frequência Mensal de Crises vs. Escore de BDI nos Pacientes com Epilepsia associada e não associada à Depressão.



Discussão

Embora a associação entre epilepsia e transtornos psiquiátricos seja conhecida há séculos, as interações complexas das crises epiléticas, da disfunção social e dos transtornos de humor começam a ser compreendidas nos dias de hoje pelos avanços da neurociência e da neuroimagem (SALGADO et al., 2010; NESTLER et al., 2002).

Nota-se um interesse crescente pelos mecanismos anatomofuncionais que possam estar implicados nesta associação. Para tal, o uso de técnicas de neuroimagem como a morfometria, a volumetria e a espectroscopia, que possam demonstrar alterações estruturais e funcionais não visíveis nos estudos de neuroimagem convencionais, pode ser de grande valor (BERGOUIGNAN et al., 2008; WATSON et al., 1997).

Embora considerando a importância de variáveis psicossociais na manutenção da depressão, o presente estudo teve como objetivo investigar a associação das alterações volumétricas das estruturas límbicas relacionadas à presença de depressão em pacientes com ELTM.

Há muitas linhas de evidências que apoiam a ideia de que a comorbidade entre a depressão e a epilepsia é de base biológica e as vias estruturais comuns envolvem o sistema límbico (ETTINGER et al., 2010).

Em nosso estudo não houve diferença significativa referente aos volumes absolutos do hipocampo quando comparamos todos os grupos. Mas, em relação à análise do IAH, observamos que o grupo E e ED apresentaram assimetria hipocampal significativa em relação aos outros grupos. Isso indica que nas pacientes com ELTM há maior atrofia hipocampal ipsilateral ao foco epileptogênico (algumas à direita e outras à esquerda) e quando analisamos hipocampo direito e esquerdo isso pode estar confundindo hipocampos com atrofia (ipsilateral) e sem atrofia (contralateral) ocasionando a diminuição na diferença entre grupos. O índice de assimetria resolve esta questão, pois analisamos um lado (menor ou geralmente ipsilateral) versus o outro em todos os grupos. Esses achados corroboram os de Quiske e colaboradores (2000), sugerindo que lesões nas estruturas temporais mesiais podem ser um fator predisponente ou um fator que aumenta a vulnerabilidade para transtornos afetivos na ELTM, assim como Baxendale e colaboradores (2005) ao observar os volumes hipocampais de pacientes com ELTM com e sem sintomatologia depressiva, relatando atrofia hipocampal bilateral em pacientes com ELTM à direita associada à

depressão. Seidenberg e colaboradores (2005), também observaram uma perda de volume bilateral dos hipocampos e dos lobos temporais.

Muitos estudos têm abordado a prevalência de depressão em ELTM, associando a depressão com esclerose hipocampal. Enquanto alguns deles (SHELIN et al., 1999; BELL-McGINTY et al., 2002; JANSSEN et al., 2004; GILLIAM et al., 2007) têm apontado uma associação entre depressão e atrofia do hipocampo, já outros (BRIELLMANN et al., 2007; RICHARDSON et al., 2007; SWINKELS et al., 2006; TAKI et al., 2005) não conseguiram demonstrar essa associação. De acordo com alguns pesquisadores (SHELIN et al., 2003; SHELIN et al., 1999; SHAH et al., 1998) a redução do volume hipocampal tem sido a mais consistente e que permanece mesmo nos indivíduos com remissão do quadro depressivo.

Diversos estudos de neuroimagem avaliando as mudanças estruturais do hipocampo na depressão corroboram nossos achados relatando a redução de volume significativo nos pacientes em comparação com indivíduos saudáveis (VASIC et al., 2008; BALLMAIER et al., 2008; COLL et al., 2007; MALLER et al., 2007; FROLD et al., 2006; FROLD et al., 2002). De acordo com Kanner (2005, 2008) a atrofia hipocampal na depressão pode ser atribuída a dois fatores: redução dos níveis neurotróficos, como o *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) e exposição a altos níveis de glicocorticóides. O autor também relata que o risco de novas crises epilépticas é maior no grupo de pacientes com epilepsia que não recebe um tratamento específico para a depressão.

Em relação à lateralidade, estudos com PET (photon emission tomography) e SPECT (single photon emission tomography) têm demonstrado metabolismo diminuído e menor perfusão cerebral, respectivamente, no hemisfério esquerdo de pacientes com epilepsia parcial e depressão interictal (GILLIAM et al., 2007; SALZBERG et al., 2006; GILLIAM et al., 2004; VICTOROFF et al., 1994).

Em 1994, Robertson e colaboradores concluíram o primeiro estudo prospectivo para investigar sistematicamente a fenomenologia da depressão na epilepsia e encontraram correlação entre psicopatologia, DAE's e a duração da epilepsia. Já Kanner e colaboradores (2007), concluíram que a depressão está relacionada ao comprometimento psicossocial, estresse, e outros aspectos emocionais, outros estudos (BRIELLMANN et al., 2007;

RICHARDSON et al, 2007; FRODL et al., 2002; TEBARTZ et al., 2000) demonstraram que a atividade neuronal da depressão em ELTM esteja associada ao hipocampo e também a outras áreas límbicas associada à depressão, tal como a amígdala.

Em nosso estudo, as pacientes com ELTM apresentaram diminuição volumétrica significativa das amígdalas em relação aos demais grupos, já o grupo das pacientes com ELTM e depressão associada não apresentaram essa característica, sugerindo que a depressão associada ao quadro de epilepsia não é um fator agravante que está relacionado ao grau de atrofia das amígdalas nestas pacientes. O aumento do volume da amígdala tem sido relatado em pacientes com ELTM e depressão (LANGE et al., 2004; TEBARTZ et al., 1999; ALTSHULER et al., 1998), havendo em alguns estudos uma associação positiva entre a gravidade da depressão e alteração volumétrica da amígdala na ELTM. Outros autores (SHELIN et al., 1998; VAN PAESSCHEN et al., 1996) relatam redução volumétrica da amígdala nesses paciente associada à cronicidade, à gravidade e ao grande número de recorrências dos episódios depressivos sendo estes fatores também associados à atrofia bilateral do hipocampo e diminuição do núcleo da amígdala que parece ser relacionada à extensão da atrofia do hipocampo. Portanto, a relação entre volume da amígdala na depressão e ELTM ainda precisa ser melhor compreendida por meio de outros estudos.

Outro dado relevante em nosso estudo foi o fato de que os pacientes com epilepsia apresentaram maior assimetria do tálamo em relação aos pacientes com epilepsia e depressão. Os mecanismos neuropatológicos subjacentes às anormalidades volumétricas do tálamo em pacientes com ELTM não está bem esclarecida, mas nossos achados indicam que a presença deste transtorno de humor não tem relação com o grau de atrofia desta estrutura corroborando com os achados que também apontaram para atrofia talâmica em pacientes com ELTM refratária (BONILHA et al., 2005; BONILHA et al., 2004; NATSUME et al., 2003; KELLER et al., 2003; KELLER et al., 2002) e benigna (LABATE et al., 2008). Bonilha e colaboradores (2007) relatam que anormalidades no volume talâmico estão relacionadas aos efeitos neurotóxicos das crises recorrentes ou a deafferentação de neurônios do hipocampo afetado. Em estudos com espectroscopia, o tálamo apresentou uma disfunção bilateral (HETHERINGTON et al.; 2007) sendo que

poderia estar envolvido em outras alterações na ELTM como nas funções cognitivas (McDONALD et al., 2011; SEIDENBERG et al., 2008; BLUME, 2008).

Em nosso estudo não houve correlação entre escore do BDI e volumetria das estruturas límbicas, em contrapartida outros dois estudos (BRIELLMAN et al., 2007; RICHARDSON et al., 2007) descreveram correlação significativa somente em relação à amígdala, mas não em relação ao volume do hipocampo. Um terceiro estudo (QUISKE et al., 2000) demonstrou que os pacientes com esclerose temporal mesial tiveram escores de depressão mais elevados do que pacientes sem esclerose hipocampal.

Nós também não encontramos correlação entre frequência de crises e alterações volumétricas das estruturas límbicas, no entanto alguns pesquisadores relatam piora clínica e alteração volumétrica, além de alteração cognitiva ao longo do tempo em pacientes com ELTM (BLUME, 2006; CENDES, 2004) já que dados experimentais e patológicos consideram a ELTM uma doença progressiva (PITKANEN et al., 2002; MATHERN et al., 2002), pois ocorre perda neuronal ou a atrofia de substância cinzenta que não está restrita somente ao hipocampo (LIU et al., 2003). No entanto, o mecanismo dessa progressão não está totalmente elucidado, assim como de que forma a frequência de crises participa da atrofia progressiva ou contribui para o desenvolvimento da esclerose hipocampal.

Estudos prospectivos (COAN et al., 2009; KELLER et al., 2008; BONILHA et al., 2005) utilizando VBM detectaram redução no volume da substância branca e cinzenta em pacientes com ELTM em estruturas mesiais temporais e extra temporais como tálamos, cerebelo, regiões frontais e occipitais apoiado por estudos que mostram que embora a atrofia das estruturas mesiais e região frontal estejam diretamente relacionada com a sua conectividade, outras estruturas como tálamo, cíngulo e região occipital também podem ser danificadas pela propagação das crises (MULA et al., 2009; RIEDERER et al., 2008; MILLER et al., 2006).

Segundo a teoria do desamparo aprendido de Seligman (1977), a ausência de um momento em que o sujeito possa relaxar, sem a ameaça de que uma crise possa acontecer, propicia ansiedade. Segundo a mesma teoria, depressão ocorre porque a pessoa se percebe incapaz de controlar e agir sobre aquilo que a angustia. Ela se sente impotente, desamparada e depressiva. Alguns estudos realizados, usando esse princípio, confirmam tal

afirmativa, e quando a análise foi focalizada em pacientes com crises parciais, a história para depressão foi 17 vezes mais frequente que nos pacientes do grupo controle (HESDORFFER et al., 2000; HESDORFFER et al., 1998).

O processo psicológico vivenciado por uma pessoa que tem uma doença crônica se inicia a partir da percepção de controle dos sintomas da doença. O sujeito se considera doente a partir da observação de seus sintomas, que no caso da epilepsia, são as crises epiléticas (SALGADO, 2009).

A frequência de crises também tem sido apontada como um fator responsável por sintomas depressivos em pacientes com epilepsia, gerando nos indivíduos sensação de falta de confiança, pois dificilmente se sabe quando as crises acontecerão (ARAÚJO FILHO et al., 2007). Neste estudo, encontramos correlação positiva entre frequência de crises e escore do BDI em pacientes com epilepsia e depressão sugerindo que a quantidade de crises apresentada pelo indivíduo pode ser um fator importante relacionado à gravidade dos sintomas depressivos neste grupo, pois a quantidade de crises em pacientes com ED foi estatisticamente maior do que em pacientes somente com epilepsia. Um estudo recente não conseguiu demonstrar essa associação, porém o número da amostra foi muito pequeno impossibilitando uma conclusão definitiva (GONÇALVES et al., 2011).

Uma condição crônica como a epilepsia pode ter consequências significativas na vida emocional, social e profissional da pessoa. A epilepsia é uma condição em que suas consequências psicossociais são mais devastadoras do que as crises em si (KANNER et al., 2007). Quando as crises diminuem de frequência, o sujeito percebe que tem o controle da epilepsia, mesmo que o controle não seja satisfatório, a partir da perspectiva médica (SALGADO, 2009).

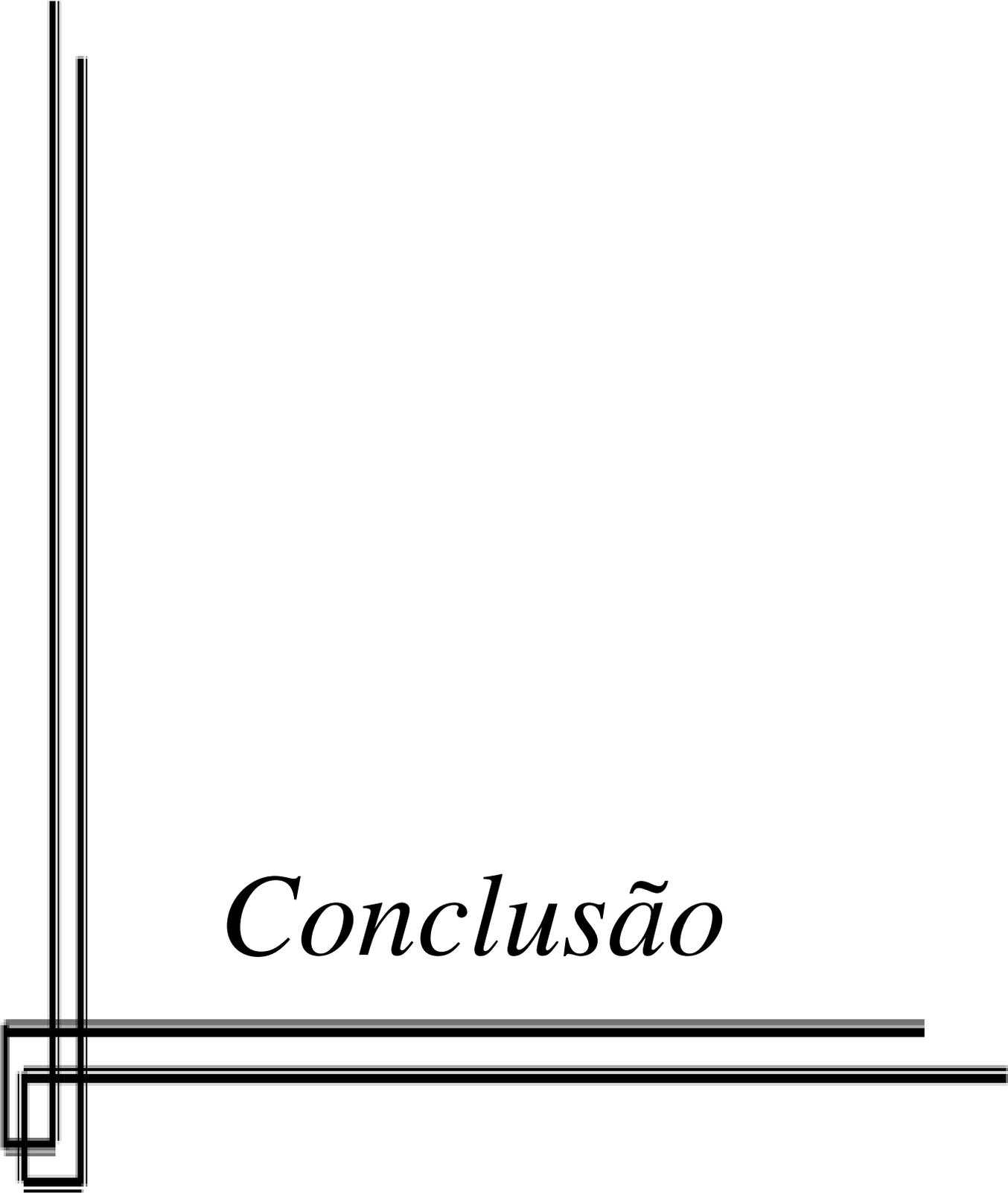
De acordo com Lee e colaboradores (2010), a prevalência da depressão permanece elevada a despeito do controle efetivo das crises epiléticas decorrente do diagnóstico e tratamento precoce da epilepsia. São observados prejuízos psicossociais que permanecem ao longo da vida mesmo nos pacientes com remissão completa das crises epiléticas determinando uma pior qualidade de vida, prejuízos acadêmicos, profissionais, conjugais e familiares em longo prazo (MULA et al., 2009; KANNER et al., 2007).

É possível que algumas controvérsias na literatura se devam a viés na seleção dos indivíduos e diferenças nas técnicas utilizadas para avaliação volumétrica. A evolução da depressão é algo que merece atenção (SOUZA et al. 2006) no que se refere a seleção de indivíduos, já que alguns estudos contemplam pacientes no início da patologia (INAGAKI et al., 2004) enquanto outros trabalharam com indivíduos em estágios diferentes. Ainda há diferenças entre os estudos em que os pacientes estavam sem tratamento medicamentoso (ROSSO et al., 2005; INAGAKI et al., 2004) e pacientes que estavam sendo medicados (FRODL et al., 2004; O'BRIEN et al., 2004; JANSSEN et al., 2004).

Além das diferenças entre os grupos amostrais, outro fator a ser considerado são as diferenças nas técnicas empregadas para a análise das imagens. Os estudos de neuroimagem envolvendo psicopatologias podem empregar a técnica de segmentação manual (ROSSO et al., 2005; INAGAKI et al., 2004; JANSSEN et al., 2004; LANGE et al., 2004; O'BRIEN et al., 2004; FRODL et al., 2004), no entanto os protocolos utilizados podem ter critérios diferentes para a segmentação variando de estudo para estudo, gerando diferenças nos resultados (ROSSO et al., 2005).

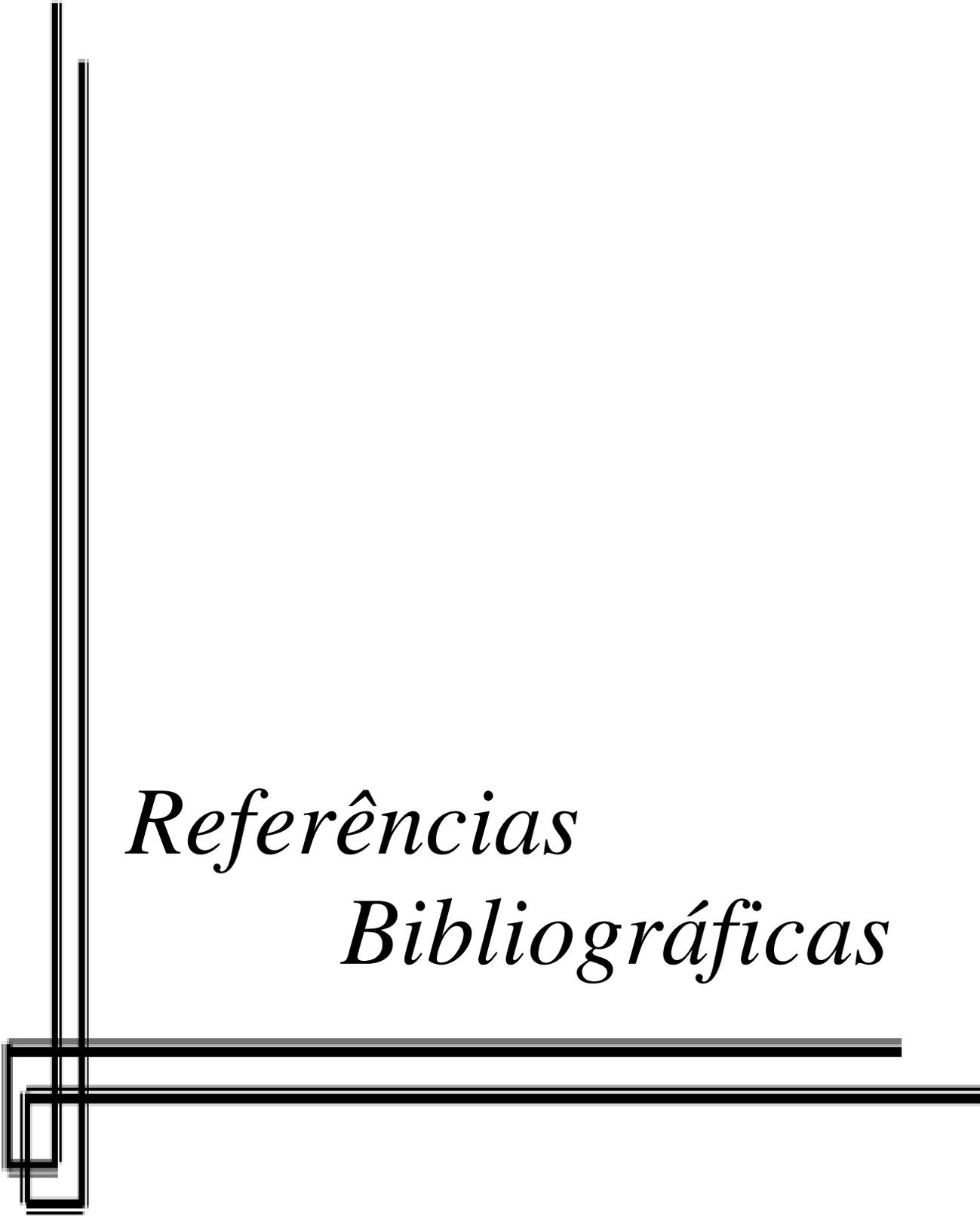
Dessa forma, as divergências encontradas na literatura e os resultados do presente estudo a respeito dos fatores determinantes de depressão na epilepsia exigem uma explicação multifatorial englobando aspectos não só biológicos como também psicossociais (McDONALD et al., 2011; KANNER et al., 2009; KANNER et al., 2007; KONDZIELLA et al., 2007).

Em estudos futuros, com o propósito de obter maior especificidade e robustez dos resultados, pretendemos incluir um número maior de indivíduos aumentando assim o poder amostral; diferenciar os grupos aqui analisados de acordo com critérios mais específicos, a fim de constatar diferenças estatisticamente significativas, bem como realizar análises volumétricas através de técnicas de segmentação automática, otimizando dessa forma todo o processo de segmentação.



Conclusão

Neste trabalho, concluímos que não houve relação significativa entre o grau de atrofia das estruturas límbicas e a presença de transtorno de humor em pacientes com ELTM, entretanto, nossos resultados indicaram que a frequência de crises está relacionada à gravidade dos sintomas depressivos nas pacientes com ELTM.



Referências
Bibliográficas

Altshuler LL, Rausch R, Delrahim S, Kay J, Crandall P. Temporal Lobe epilepsy, temporal lobectomy, and major depression. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci** 1999; 11: 436-443.

American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR. 4th ed., text revision ed. **American Psychiatric Association**, Washington DC 2000.

Annegers JF. **The Epidemiology of Epilepsy**. In: Wyllie E, ed. The treatment of epilepsy. Third ed. Philadelphia: LPPINCOTT WILLIAMS&WILKINS 2001:131-138.

Araújo Filho GM, Rosa VP, Caboclo LOSF, Sakamoto AC, Yacubian E. Prevalence of psychiatric disorders in patients with mesial temporal sclerosis. **J Epilepsy Clin Neurophysiol** 2007; 13(1):13-16.

Babb TL. Synaptic reorganizations in human and rat hippocampal epilepsy. *Adv. Neurology* 1999. 79:763-779.

Ballmaier M, Narr KL, Toga AW, Elderkin-Thompson V, Thompson Pm, Hamilton L, Haroon E, Pham D, Heinz A, Kumar A. Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression. **Am J Psychiatry** 2008; 165 (2), 229–237.

Barry JJ, Ettinger AB, Friel P. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. **Epilepsy Behav** 2008; 13(Suppl 1):S1–S29.

Baxendale SA, Thompson PJ, Duncan JS. Epilepsy and depression: the effects of comorbidity on hippocampal volume - a pilot study. **Seizure** 2005; 14:435–8.

Beck AT. Assessment of depression: the depression inventory. Psychological measurement in Psychopharmacology. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1974; 7:151-69.

Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. **J Psychiatry** 2002; 159 (8), 1424–1427.

Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, Kinkingnéhun S, Lemogne C, Bastard GL, Lepage M, Garnero L, Colliot O, Fossati P. Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? **Elsevier Neuroimage**, 2008; 45:29-37.

Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li ML, Guerreiro MM, Guerreiro CAM, Cendes F. MRI volumetry shows increased anterior thalamic volumes in patients with absence seizures. **Epilepsy & Behavior** 2006. v. 8, p. 575-580.

Bertram EH. Why does surgery fail to cure limbic epilepsy? Seizure functional anatomy may hold the answer. **Epilepsy Res** 2003; 56:93-99.

Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. **Epilepsia** 1988; 29(2):111-115.

Bicalho MAC. Estudo de polimorfismo do gene da triptofano hidroxilase 2 (TPH2) em idosos com depressão de início tardio. 98 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia Bioquímica e Molecular) – Faculdade de Ciências Biológicas, **Universidade Federal de Minas Gerais**, Belo Horizonte, 2007.

Blume WT. The progression of epilepsy. **Epilepsia** 2006; 47(suppl 1):71–78.

Blume WT. Thalamus: the inner chamber reveals its secrets. **Epilepsy Currents** 2008; 8(5): 123-4

Bonilha L, Kobayashi E, Cendes F, Min LL. Protocol for volumetric segmentation of medial temporal structures using high-resolution 3-D magnetic resonance imaging. **Human Brain Mapp** 2004; Jun;22(2):145-154.

Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Pereira F, Rio PA, Cendes F, Li LM. Voxel based morphometry reveals gray matter network atrophy in refractory medial temporal lobe epilepsy. **Arch Neurology** 2004; 61:1379– 84.

Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Cendes F, Li LM. Voxel based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. **Neuroimage** 2005; 25: 1016–21.

Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, Yacubian EM, Cordeiro JA, Tognola WA. Urban prevalence of epilepsy: populational study in Sao Jose do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr** 2004; 62(2A):199-204.

Briellmann RS, Hopwood MJ, Jackson GD. Major depression in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical and imaging correlates. **J Psychiatry** 2007; 78:1226–30.

Briellmann RS, Hopwood MJ, Jackson GD. Major depression in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical and imaging correlates. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2007; 78:1226-1230.

Brodal P. In: The Central nervous System. **Oxford University Press** 1992; p. 73-4

Brodal P. In: The Central nervous System. **Oxford University Press** 1992; p.407-10

Campbell S, Marriott M, Nahmias C, Macqueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. **American Journal Psychiatry** 2004; 161:598-607.

Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. **Neurology** 1998; 50:554-557.

Cendes F, Kobaiashi E. Epilepsia de Lobo Temporal. In: Guerreiro AM, Guerreiro MM, CENDES I.L. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial 2000; 201.

Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. **Neurology** 2004;17:161–164.

Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MA, Mallmann A. Rotinas em neurologia e neurocirurgia. In: Palmieri A, Zanonato A. Epilepsia: mecanismos e classificação clínica. Cap.19. Porto Alegre: **Artmed** 2008; 278-333.

Coan AC, Appenzeller S, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. **Neurology** 2009; Sep. 73.

Coll M, Kronenberg G, Deuschle M, Meichel K, Hagen T, Bohrer M, Heuser I. Hippocampal volume reduction and HPA-system activity in major depression. **Am J Psychiatry Res** 2007; 41 (7), 553–560.

Cramer JA, Brandenburg N, Xu X. Differentiating anxiety and depression symptoms in patients with partial epilepsy. **Epilepsy Behav.** 2005; 6:563-569.

Cunha JA. **Manual da versão em português das escalas de Beck**. Casa do Psicólogo; São Paulo, 2011.

Del-Bem CM. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV— Versão Clínica" traduzida para o português. **Rev Bras Psiquiatr** 2001; 23:12–6.

Dewhurst K, Beard AW. Sudden religious conversions in temporal lobe epilepsy. 1970. **Epilepsy Behav** 2003; 4:78-87.

Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. **Biological Psychiatry** 2000; 48: 813-829.

Drevets WC, Gadde KM, Krishnan KRR. Neuroimaging studies of mood disorders. In: Charney DS, Nestler EJ, editors. **Neurobiology of mental illness**. New York: Oxford University Press; 2002. p. 461–90.

Duss P. In **Diagnóstico topográfico em neurologia**, 4 ed. cap. 5, 1997; p. 157-195

Eisenberg L. Sociocultural perspectives. In: ENGEL JJR, PEDLEY TA. Epilepsy - A Comprehensive Textbook, Second ed. Philadelphi: **Lippincot Williams & Wilkins** 2008:41-44.

Engel JJR. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. **Epilepsia** 2001; 42:796-803.

Engel JJR, WILLIAMSON PD, WIESER HG. Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. In: ENGEL, J. JR., PEDLEY, T.A. EPILEPSY – A Comprehensive Textbok, second ed. Philadelphia: **Lippincot Williams & Wilkins** 2008:2479-2494.

Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. **Neurology** 2004; 63:1008–1014.

Ettinger AB, Copeland LA, Zeber JE, Van Cott AC, Pugh MJ. Are psychiatric disorders independent risk factors for new-onset epilepsy in older individuals? **Epilepsy Behav** 2010; 17:70–7.

Ferreira MC. Inventário de Depressão de BECK, adaptação brasileira. **Bol CEPA**, 1995; p. 25–32.

Foldvary N. Symptomatic Focal Epilepsies. In: WYLLIE E. The Treatment of Epilepsy, third ed. Philadelphia: **Lippincott Williams & Wilkins** 2001:467-474.

Fossati P, Radtchenko A, Boyer P. Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. **Eur Neuropsychopharmacol** 2004; 14(5):S503-S510.

French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. **Ann Neurol** 1993; 34(6):774-780.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Born C, Groll C, Jäger M, Leinsinger G, Bottlender R, Hahn K, Möller HJ. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. **J Psychiatry** 2002; 159 (7), 1112–1118.

Frodl T, Schaub A, Banac S, Charypar M, Jäger M, Kümmler P, Bottlender R, Zetzsche T, Born C, Leinsinger G, Reiser M, Möller HJ, Meisenzahl EM. Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. **J Psychiatry Neuroscience** 2006; 31 (5), 316–323.

Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, Hohne T, Banac S, Schorr C, Jager M, Leinsinger G, Bottlender R, Reiser M, Moller HJ. Hippocampal and amygdala changes in patients with major depressive disorder and healthy controls during a 1-year follow-up. **J Clin Psychiatry** 2004; 65, 492-499.

Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. **Acta Neurol Scand** 2004; 110(4):207-220.

Gonçalves EB, Cendes F. Depression in patients with refractory temporal lobe epilepsy. **Arq Neuropsiquiatr** 2011; 69(5):775-777.

Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiologia Médica. In: MUNDIM, F.D. Mecanismos Comportamentais e Motivacionais do Cérebro – Sistema Límbico e o Hipotálamo. 10.ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan** 2002, p.640-641.

Gilliam FG. Optimizing Health Outcomes in Active Epilepsy. **Neurology** 2002; 58(suppl 5):S9–S19.

Gilliam FG, Hecimovic H, Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. **Epilepsy Behav** 2003; 4 (Suppl 4): S26-S304.

Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? **Epilepsia** 2004; 45(s2):28–33.

Gilliam FG, Maton BM, Martin RC. Hippocampal 1H-MRSI correlates with severity of depression symptoms in temporal lobe epilepsy. **Neurology** 2007; 68:364–8.

Gorenstein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. **Rev de Psiquiatria Clínica** 1998; 25: 245-250.

Guedes FA, Alonso OYG, Leite JP. Plasticidade neuronal associada à epilepsia do lobo temporal mesial: insights a partir de estudos em humanos e em modelos animais. **Journal of Epilepsy Clinical Neurophysiology** Porto Alegre 2006 mar; v.12, n.1.

Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. Considerações gerais. In: Guerreiro CAM, Guerreiro MM, Cendes F, Lopes-Cendes I. **Epilepsia**. São Paulo: Lemos editorial 2000, p. 1-10.

Guerreiro CAM, Guerreiro MM. **Epilepsia**. São Paulo: Editora de projetos médicos 2004, 144 p.

Hermann BP, Seidenberg M, Bell B, Woodard A, Rutecki P, Sheth R. Comorbid Psychiatric Symptoms in Temporal Lobe Epilepsy: Association with Chronicity of Epilepsy and Impact on Quality of Life. **Epilepsy Behavior** 2000; 1:184-190.

Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. **Ann Neurol** 2000; 47:246–9.

Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. **Ann Neurol** 2006; 59:35–41.

Hetherington HP, Kuzniecky RI, Vives K, Devinsky O, Pacia S, Luciano D, et al. A subcortical network of dysfunction in TLE measured by magnetic resonance spectroscopy. **Neurology** 2007; 69:2256–65.

ILAE – Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsy and Epileptic Syndrome. **Epilepsia** 1989; 30:389-99.

Inagaki M, Matsuoka Y, Sugahara Y, Nakano T, Akechi T, Fujimori M, Imoto S, Murakami K, Uchitomi Y. Hippocampal volume and first major depressive episode after cancer diagnosis in breast cancer survivors. **Am.J.Psychiatry** 2004; 161:2263-2270.

Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grunewald RA, Gadian DG. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. **Neurology** 1993; 43:1793-1799.

Janssen J, Pol HEH, Lampe IK, Schnack HG, Leeuw FE, Kahn R, Heeren T. Hippocampal changes and White matter lesions in early-onset depression. **Biological Psychiatry** 2004; 56: 825-831.

Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health related quality of life in epilepsy. **Epilepsia** 2004; 45:544-550.

Jones JE, Hermann BP, Woodard JL. Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. **Epilepsia** 2005; 46:731-5.

Jones JE, Watson R, Sheth R, et al. Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. **Dev Med Child Neurol.** 2007; 49:493-497.

Júnior RF, Figueiró JAB. Depressões em Medicina Interna e em outras Condições Médicas – Depressões Secundárias. In: MARCHETTI RL, YACUBIAN EMT. **Epilepsia.** São Paulo: Atheneu 2000; 131-144.

Júnior DA. Contribuição das medidas volumétricas das estruturas temporais mesiais e neocorticais ao tratamento cirúrgia da epilepsia do lobo temporal. 105f. Dissertação (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, **Universidade de São Paulo**, Ribeirão Preto, 2003.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Princípios da Neurociência. In: Benassi SK. Crises e Epilepsia. 4.ed. Barueri: **Manole**, 2003; 910-935.

Kanner AM. Do epilepsy and psychiatric disorders share common pathogenic mechanisms? A look at depression and epilepsy. Elsevier, **Clinical Neuroscience Research** 2004; 4:31-37.

Kanner AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. **Epilepsy Curr** 2005; 5(1):21-27.

Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. **Epilepsy** 2006; 6: 141-146.

Kanner AM. Epilepsy and mood disorders. **Epilepsia**, 2007; 48(Suppl. 9): 20-22.

Kanner AM, Weisbrot D. Psychiatric assessment of the epileptic patient: a non-psychiatrist perspective. In: ETTINGER A, KANNER AM, editors. Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment. Philadelphia: **Lippincott Williams & Wilkins** 2007; 119–32.

Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. **Curr Opin Neurol** 2008; 21(2):190-194.

Kanner AM, Byrne RW, Chicharro AV, Wu J, Frey M. Is a lifetime psychiatric history predictive of a worse postsurgical seizure outcome following a temporal lobectomy? **Neurology** 2009; 72:793–799.

Keller SS, Mackay CE, Barrick TR, Wieshmann UC, Howard MA, Roberts N. Voxel based morphometric comparison of hippocampal and extrahippocampal abnormalities in patients with left and right hippocampal atrophy. **Neuroimage** 2002; 16:23-31

Keller SS, Wieshmann UC, Mackay CE, Denby CE, Webb J, Roberts N. Voxel based morphometry of grey matter abnormalities in patients with medically intractable temporal lobe epilepsy: effects of side of seizure onset and epilepsy duration. **J Neurol. Neurosurg Psychiatry** 2003; 73: 648–55.

Keller SS, Roberts N. Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. **Epilepsia** 2008; 49:741–757.

Kimiskidis VK, Triantafyllou NI, Kararizou E, Gatzonis SS, Fountoulakis KN, Siatouni A, Loucaidis P, Pseftogianni D, Vlaikidis N, Kaprinis GS. Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. **Ann Gen Psychiatry**. 2007; 306-28.

Kobayashi E, Li LM, Lopes-Cendes I, Cendes F. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. **Arch Neurol** 2002; 59:1891-1894.

Kondziella D, Alvestad S, Vaaler A, Sonnerwald U. *Which clinical and experimental data link temporal lobe epilepsy with depression?* **J Neurochem** 2007; 103:2136-52.

Kuzniecky RC, Cascino GD, Palmini A, Jack CR, Berkovic SF, Jackson GD, Mccarthy G. Structural Neuroimaging. Engel JJ.(Ed). **Raven Press**, New York 1993; pp. 197-209.

Labate A, Cerasa A, Gambardella A, Aguglia U, Quattrone A. Hippocampal and thalamic atrophy in mild temporal lobe epilepsy: a VBM study. **Neurology** 2008; 1(14):1094-1101.

Lange C, Irle E. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. **Psychol Med** 2004; 34:1059-1064.

Lavados J, Germain L, Morales A, Campero M, Lavados P. A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984-1988. **Acta Neurol Scand** 1992; 85(4):249-256.

Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, Toga A, Kumar A. Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study. **Am J Geriatr Psychiatry**. 2007; 15(5):386-94.

Lee SA, Lee SM, No YJ. Factors contributing to depression in patients with epilepsy. **Epilepsia** 2010; 51(7):1305-1308.

Li LM, Fernandes PT, Noronha AL, Marques LH, Borges MA, Cendes F, et al. Demonstration projetct on epilepsy in Brazil: situation assessment. **Arq Neuropsiquiatr** 2007; 1:5-13.

Liu RS, Lemieux L, Bell G, Hammers A, Sisodiya SM, Bartlett PA, Shorvon SD, Sander JW, Duncan JS. Progressive neocortical damage in epilepsy. **Ann Neurol** 2003; 53:312–324.

McDonald CR, Taylor J, Hamberger M, Helmstedter C, Hermann BP, Schefft B. Future directions in the neuropsychology of epilepsy. **Epilepsy & Behavior** 2011; 22:69-76.

McEwan BS. Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. **Metabolism** 2005; 54: S20-S23.

MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, MacDonaald K, Amano S, Joff RT, et al. Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. **Proc Natl Acad Sci USA** 2003; 100(3):1387–92.

Maller JJ, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Hippocampal volumetrics in depression: the importance of the posterior tail. **Hippocampus** 2007; 17 (11), 1023–1027.

Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. **Prog Brain Res** 2002; 135:237–251.

Mathern GW, Wilson CL, Beck H. Hippocampal Sclerosis. In: Engel J, Jr, Pedley TA, eds. **EPILEPSY - A Comprehensive Textbook**, Second Edition ed. Philadelphia: **Lippincott Williams & Wilkins** 2008; 121-136.

Mueller SG, Laxer KD, Cashdollar N, Buckley S, Paul C, Weiner MW. Voxel-based optimized morphometry (VBM) of gray and white matter in temporal lobe epilepsy (TLE) with and without mesial temporal sclerosis. **Epilepsia** 2006; 47(5):900-907.

Mula M, Schmitz B. Depression in epilepsy: mechanism and therapeutic approach. **Ther Adv Neurol Disord** 2009; 2(5): 337-344.

Natsume J, Bernasconi N, Andermann F, Bernasconi A. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. **Neurology** 2003; 60:1296–1300.

Nestler EJ, BARROT M, Dileone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. **Neurology** 2002; 34:13-25.

Nugent AC, Milham MP, Bain EE, Mah L, Cannon DM, Marrett S, Zarate CA, Pine DS, Price JL, Drevets WC. Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. **Neuroimage** 2006; 30:485-497.

O'Brien JT, Lloyd A, McKeith I, Gholkar A, Ferrier N. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. **Am.J.Psychiatry** 2004; 161:2081-2090.

Oliveira GNM, Filho GMA, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, Teixeira AL. Inventário de depressão de beck (BDI) e escala de avaliação de depressão de hamilton (HAM-D) em pacientes com epilepsia. **J Bras Psiquiatr** 2011; 60(2):131-134.

Oliveira GNM, Kummer A, Marchetti LR, Teixeira AL. Transtornos Neuropsiquiátricos da Epilepsia do Lobo Temporal. **Revista Brasileira de Neurologia** 2009; 45(1):15-23.

Palmini A, Gloor P. The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study. **Neurology** 1992; 42, 801-808.

Panayiotopoulos CP. Symptomatic and probably symptomatic focal epilepsies. In: Panayiotopoulos CP, ed. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment, First ed. Oxfordshire: **Bladon Medical Publishing** 2002:169-206.

Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd ed. London: **Springer-Verlag** 2007.

Panayiotopoulos CP. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. In: Epidemiology of epilepsies. Revised 2nd ed. Based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines. **Springer Science-Business Media Ltd** 2010.

Perea- Bartholomé MV, Ladera-Fernandez V. El tálamo: aspectos neurofuncionales. **Rev Neurol** 2004; 38(7):687-93

Pitkanen A, Nissinen J, Nairismagi J, Lukasiuk K, Grohn OH, Miettinen R, Kauppinen R. Progression of neuronal damage after status epilepticus and during spontaneous seizures in a rat model of temporal lobe epilepsy. **Prog Brain Res** 2002; 135:67– 83.

Quiske A, Helmstaedter C, Lux S. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. **Epilepsy Research** 2000; 39:121-125.

Richardson EJ, Griffith HR, Martin RC, Paige AL, Stewart CC, Jones J, Hermann BP, Seidenberg M. Structural and functional neuroimage correlates of depression in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Behavior** 2007; 10(2): 242-249.

Riederer F, Lanzenberger R, Kaya M, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. Network atrophy in temporal lobe epilepsy: a voxel-based morphometry study. **Neurology** 2008; 71:419–425.

Robertson MM, Channon S, Baker J. Depressive symptomatology in a general hospital sample of outpatients with temporal lobe epilepsy: a controlled study. **Epilepsia** 1994; 35(4): 771- 777.

Rorden C. **MRICro**,1.40 build 2007. <http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html>

Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, Renshaw PF, Young AD, Yurgelun-Todd DA. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. **Biol.Psychiatry** 2005; 57, 21-26.

Rozenthal M, Laks J, Engelhardt E. Aspectos neuropsicológicos da depressão. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. Rio Grande do Sul 2004; v.26, n.2.

Rowland LP. Merrit - Tratado de Neurologia. In: PEDLEY TA, BAZIL CW, MORRELL MJ. Epilepsia. 10. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2002. Capítulo 140.

Rwiza HT, Kilonzo GP, Haule J, Matuja WB, Mteza I, Mbena P. Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: a community-based study. **Epilepsia** 1992; 33(6):1051-1056.

Salgado PCB, Cendes F. The effects of epileptic seizures upon quality of life. **J Epilepsy Clin Neurophysiol** 2009; 15(3):110-113.

Salgado PCB, Yasuda CY, Cendes F. Neuroimaging changes in mesial temporal lobe epilepsy are magnified in the presence of depression. Elsevier. **Epilepsy & Behavior** 2010.

Salzberg M, Taher T, Davie M. Depression in temporal lobe epilepsy surgery patients: an FDG-PET study. **Epilepsia** 2006; 47:2125–30.

Seidenberg M, Kelly KG, Parrish J. Ipsilateral and contralateral MRI volumetric abnormalities in chronic unilateral temporal lobe epilepsy and their clinical correlates. **Epilepsia** 2005; 46(3):420–30.

Seidenberg M, Hermann B, Pulsipher D, Morton J, Parrish J, Geary E, Guidotti L. Thalamic atrophy and cognition in unilateral temporal lobe epilepsy. **J Neuropsychological** 2008; 14:384-393.

Seligman MEP. Desamparo: Sobre depressão, desenvolvimento e morte. São Paulo: **Universidade de São Paulo**, 1977.

Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? **Neurology** 1998; 51, 1256-1262.

Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, Goodwin GM. Cortical grey matter reductions associated with treatment resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. **J Psychiatry** 1998; 172:527.

Shamim S, Hasler G, Liew C, Sato S, Theodore WH. Temporal lobe epilepsy, depression, and hippocampal Volume. **Epilepsia** 2009; 50(5):1067–1071.

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. **J Neuroscience** 1999; 19(12):5034-5043.

Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. **Biology Psychiatry** 2000; 48:791-800.

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. **J Psychiatry** 2003; 160:1516-1518.

Sherman SM, Guillery RM. The “thalamus” as a part of the diencephalon:the dorsal thalamus and the ventral thalamus. In: SHERMAN SM, GUILLERY RM. Exploring the thalamus. London: **Academic Press**, 2001 p. 8-16

Sherman SM, Guillery WR. Exploring the Thalamus and Its Role in Cortical Function. The MIT, **Massachusetts Institute of Technology** 2006.

Silva AV, Cavalheiro EA. Epilepsia: uma janela para o cérebro. **Revista Interdisciplinar dos Centros e Núcleos da UNICAMP** 2004; n. 3.

Souza EAP, Salgado PCB. A psychosocial view of anxiety and depression in epilepsy. **Epilepsy Behavior** 2006; 8(1): 232:238.

Sperling MR, Saykin AJ, Roberts FD, French JA, O'connor MJ. Occupational outcome after temporal lobectomy for refractory epilepsy. **Neurology** 1995; 45:970-977.

Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Clinical criteria for psychiatric diagnosis and DSM-III. **Am J Psychiatry** 1975; 132(11):1187-92.

Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? **Epilepsia** 2001; 42(3):357-362.

Stewart CC, Griffith HR, Okonkwo OC, Martin RC, Knowlton RK, Richardson EJ, Hermann BP, Seidenberg M. Contributions of volumetrics of the hippocampus and thalamus to verbal memory in temporal lobe epilepsy patients. **Brain Cogn** 2009; 9: 65-72.

Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. **Ann Neurol** 1989; 26(3):321-330.

Swaab, D.F., Bao, A.M., Lucassen, P.J., 2005. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. **Ageing Res.Rev.** 4, 141-194.

Swinkels WA, Van EMDE, Boas W, Kuyk J, Van DR, Spin HP. Interictal depression, anxiety, personality traits, and psychological dissociation in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and extra-TLE. **Epilepsia** 2006; 47(12): 2092-2103.

Taki Y, Kinomura S, Awata S, Inoue K, Sato K, Ito H, Goto R, Uchida S, Tsuji I, Arai H, Kawashima R, Fukuda H. Male elderly sub threshold depression patients have smaller volume of medial part of prefrontal cortex and precentralgyrus compared with age-matched normal subjects: A voxel-based morphometry. **J Affective Disorders** 2005; 88: 313-320.

Taylor DC. Cerebral lesions, psychoses, and epilepsy: disease versus illness. **Adv Neurol** 2000; 84:463-477.

Taylor WD, Steffens DC, Mcquoid DR. Smaller orbital frontal cortex volumes associated with functional disability in depressed elders. **Biol Psychiatry** 2003; 53:144–9.

Tebartz VEL, Woermann FG, Lemieux L. Amygdala enlargement in dysthymia – a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biology Psychiatry* 1999; 46:1614-23.

Tebartz VEL, Woermann F, Lemieux L, Trimble MR. Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. **Neuroscience Letters** 2000; 281: 103-106.

Thadani VM, Williamson PD, Berger R, Spencer SS, Spencer DD, Novelly RA. Successful epilepsy surgery without intracranial EEG recording: criteria for patient selection. **Epilepsia** 1995; 36(1):7-15.

Tracy JJ, Lippincott C, Mahmood T, Waldron B, Kanauss K, Glosser D, Sperling MR. Are depression and cognitive performance related in temporal lobe epilepsy? **Epilepsia** 2007; 48(12):2327-2335.

Van Paesschen W, Connelly A, Johnson CL, Duncan JS. The amygdala and intractable temporal lobe epilepsy: A quantitative magnetic resonance imaging study [published erratum appears in *Neurology* 1997 Jun;48(6):1751]. **Neurology** 1996; 47:1021–1031.

Vasic N, Walter H, Höse A, Wolf RC. Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study. **J Affective Disorders** 2008; 109 (1–2), 107–116.

Victoroff JI, Benson F, Grafton ST, Engel JJR, Mazziotta JC. Depression in complex partial seizures electroencephalography and cerebral metabolic correlates. **Arch Neurol** 1994; 51:155–63.

Vismari, L. Neuroanatomia dos transtornos de humor. **Conscientiae Saúde**. São Paulo. 2004. v.3, p. 95 – 102.

Watson C, Jack CRJR, Cendes F. Volumetric Magnetic Resonance Imaging Clinical Applications and Contributions to the Understanding of Temporal Lobe Epilepsy. **Neurology** 1997; 54:1521-1531.

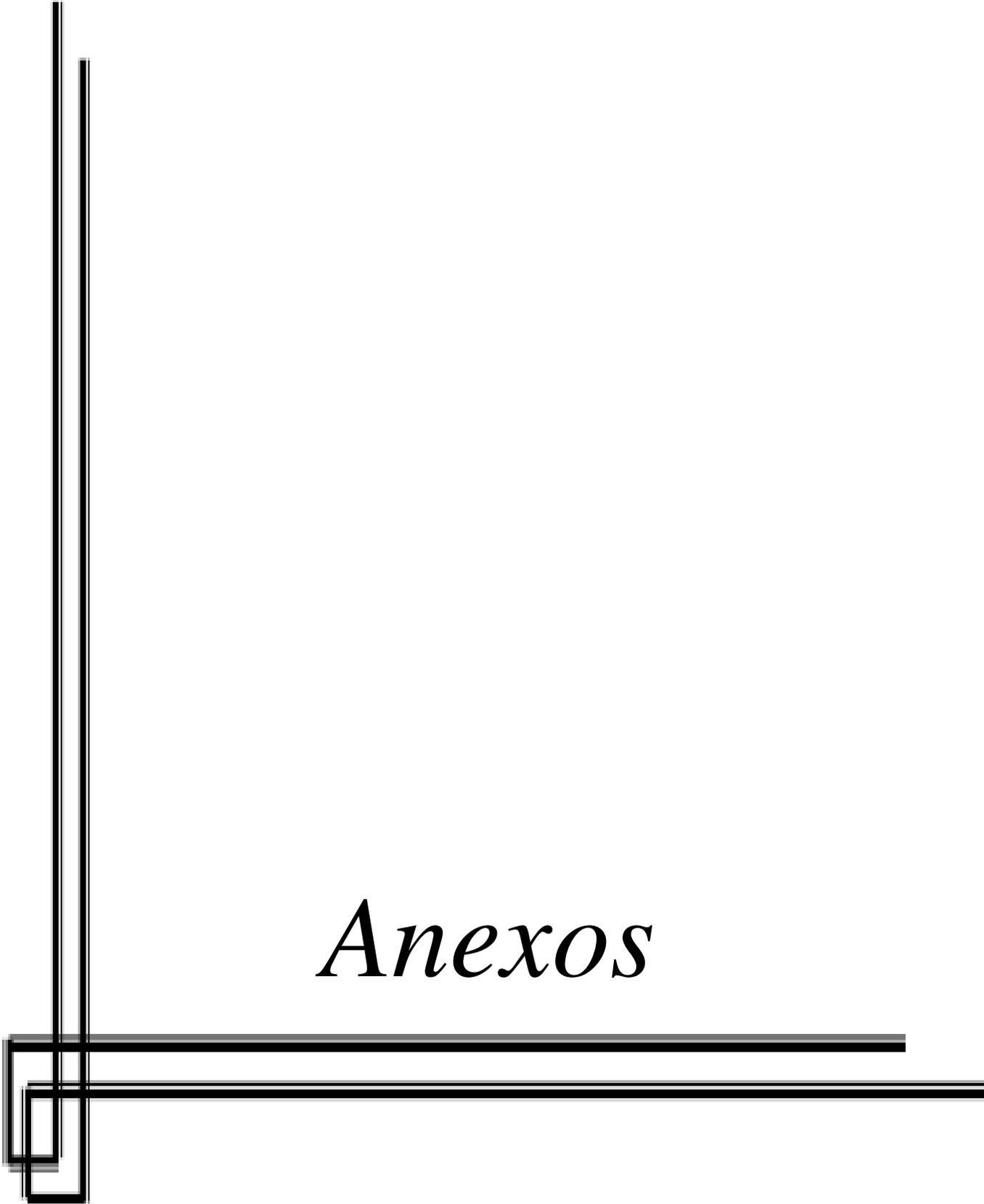
Wieser HG, Engel JJr, Williamson Pd, Babb Tl, Gloor P. Surgically Remediable Temporal Lobe Syndromes. In: Engel JJr, ed. Surgical Treatment of Epilepsies, Second ed. New York: **Raven Press** 1993:49-63.

Wieser HG, Hajek M, Gooss A, Aguzzi A. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome with hippocampal and amygdala sclerosis. Oxbury, J.M., Polkey, C.E., Duchowny, M. Intractable Focal Epilepsy, first Ed. W.B.SAUNDERS, **London** 2000; p.131-158.

Wieser HG. ILAE Commission Report: mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsia** 2004; 45:695-714.

World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision ICD-10. **World Health Organization**, Geneva 1992.

World Health Organization. Atlas: Epilepsy Care in the World. Geneva: **World Health Organization** 2005.



Anexos

ANEXO 1

ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA PARA O DSM-IV

SCID-CV

A. EPISÓDIOS DE HUMOR

TRANSTORNO DISTÍMICO

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DISTÍMICO

NOTA: Para apresentações nas quais haja uma história de múltiplos Episódios Depressivos Maiores recorrentes, o clínico pode preferir pular a avaliação de Transtorno Distímico (isto é, vá para B1, pág. 23).

A45	Nos últimos dois anos, você se sentiu incomodado por humor deprimido, a maior parte dos dias, mais dias presentes do que ausentes? (Mais que a metade do tempo?) SE SIM: Como era isso?	A. Humor deprimido na maior parte do dia, na maioria dos dias, indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros, por pelo menos 2 anos. Nota: Em crianças e adolescentes, o humor pode ser irritável, e a duração deve ser de no mínimo 1 ano.	? - +	A45
------------	--	--	-------	------------

Se A45 for codificado como "-" (isto é, sem humor depressivo crônico...), vá para B1, pág. 23 (*Sintomas Psicóticos e Associados*).

Durante estes períodos de [PALAVRAS DO PACIENTE PARA DEPRESSÃO CRÔNICA], você acha que na maior parte do tempo, você...		B. Presença, enquanto deprimido, de duas (ou mais) das seguintes características:		
A46	perde o apetite? (E quanto a comer demais?)	(1) apetite diminuído ou hiperfagia	? - +	A46
A47	...tem dificuldades em pegar no sono, ou dorme demais?	(2) insônia ou hipersonia	? - +	A47
A48	...tem pouca disposição para fazer as coisas ou se sente muito cansado?	(3) baixa energia ou fadiga	? - +	A48
A49	...se sente desapontado consigo mesmo? (Sente-se inútil ou um fracasso?)	(4) baixa auto-estima	? - +	A49
A50	...tem dificuldades em se concentrar ou em tomar decisões?	(5) dificuldade de concentração ou dificuldade em tomar decisões	? - +	A50
A51	...sente-se sem esperança?	(6) sentimentos de desesperança	? - +	A51
A52		PELO MENOS DOIS SINTOMAS "B" SÃO CODIFICADOS COMO "+"	? - +	A52

Se A52 for codificado como "-" (isto é, menos que dois sintomas são "+"), vá para B1, pág. 23 (*Sintomas Psicóticos e Associados*).

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-liminar) (+): Presente

15

- | | | | | |
|------------|--|--|-------|------------|
| A53 | Durante este período de depressão de longa duração, qual o período mais longo em que você se sentiu bem? (SEM SINTOMAS DISTÍMICOS) | C. Durante o período de 2 anos (1 ano, para crianças ou adolescentes) da perturbação, jamais a pessoa esteve sem os sintomas dos Critérios A e B por um período maior que 2 meses. | ? - + | A53 |
|------------|--|--|-------|------------|

Se A53 for codificado como "-" (isto é, mais que dois meses sem sintomas), vá para B1, pág. 23 (*Sintomas Psicóticos e Associados*).

- | | | | | |
|------------|--|---|--|------------|
| A54 | Há quanto tempo você vem se sentindo assim? (Quando isso começou?) | Idade em que se iniciou o Transtorno Distímico atual (CODIFIQUE 99 SE DESCONHECIDA) | | A54 |
|------------|--|---|--|------------|

- | | | | | |
|------------|--|--|-------|------------|
| A55 | SE NÃO SOUBER: Isto começou gradualmente ou com um período significativo de depressão? | D. Ausência de Episódio Depressivo Maior durante os primeiros 2 anos de perturbação (1 ano para crianças e adolescentes); isto é, a perturbação não é melhor explicada por um Transtorno Depressivo Maior crônico ou Transtorno Depressivo Maior, Em Remissão Parcial. | ? - + | A55 |
|------------|--|--|-------|------------|

Nota: Pode ter ocorrido um Episódio Depressivo Maior anterior, desde que tenha havido remissão completa (ausência de sinais ou sintomas significativos por 2 meses) antes do desenvolvimento do Transtorno Distímico. Além disso, após os 2 anos iniciais (1 ano para crianças e adolescentes) de Transtorno Distímico, pode haver episódios sobrepostos de Transtorno Depressivo Maior e, neste caso, ambos os diagnósticos podem ser dados quando são satisfeitos os critérios para um Episódio Depressivo Maior.

Se A55 for codificado como "-" (isto é, houve Episódio Depressivo Maior durante os 2 primeiros anos), vá para B1, pág. 23 (*Sintomas Psicóticos e Associados*).

- | | | | | |
|------------|--|--|-------|------------|
| A56 | | E. Jamais houve um Episódio Maníaco, um Episódio Misto ou um Episódio Hipomaníaco e jamais foram satisfeitos os critérios para Transtorno Ciclotímico. | ? - + | A56 |
|------------|--|--|-------|------------|

Se A56 for codificado como "-" (isto é, houve Episódios Maníaco, Misto ou Hipomaníaco passados ou preencheram-se critérios para Transtorno Ciclotímico), vá para B1, pág. 23 (*Sintomas Psicóticos e Associados*).

- | | | | | |
|------------|--|--|-------|------------|
| A57 | A CODIFICAÇÃO DESTE CRITÉRIO PODE NECESSITAR SER ADIADA. ATÉ QUE TRANSTORNOS PSICÓTICOS TENHAM SIDO EXCLUÍDOS. | F. A perturbação não ocorre exclusivamente durante o curso de um Transtorno Psicótico crônico, como Esquizofrenia ou Transtorno Delirante. | ? - + | A57 |
|------------|--|--|-------|------------|

Se A57 for codificado como "-" (isto é, ocorre durante um Transtorno Psicótico), vá para B1, pág. 23 (*Sintomas Psicóticos e Associados*).

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

16

A58	<p>Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente?</p> <p>Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio?</p> <p>SE SIM: Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando?</p> <p>Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga?</p>	<p>G. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral.</p> <p><i>Condições médicas gerais etiologicamente relacionadas com distímia incluem:</i> doença neurológica degenerativa (por ex., mal de Parkinson), doença cerebrovascular (por ex., AVC), condições metabólicas (por ex., deficiência de vitamina B₁₂), condições endócrinas (por ex., hiper- e hipotireoidismo, hiper- e hipoadrenalismo), infecções virais ou outras (por ex., hepatite, mononucleose, HIV), e certos tipos de câncer (por ex., carcinoma de pâncreas)</p> <p><i>Substâncias etiologicamente relacionadas com distímia incluem:</i> álcool, amfetaminas, cocaína, alucinógenos, inalantes, opioides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos. Medicamentos incluem anti-hipertensivos, contraceptivos orais, corticosteróides, esteróides anabólicos, agentes antineoplásicos, analgésicos, anticolinérgicos, medicações cardíacas.</p>	<p>? - +</p>	A58
<p>Se houver alguma indicação de que a distímia possa ser secundária (isto é, devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou substância), vá para pág. 18 e retorne aqui para codificar como "+" ou "-".</p>				
<p>Se A58 for codificado como "-" (isto é, devido a uma condição médica geral crônica ou uso crônico de substância), vá para B1, pág. 23 (<i>Sintomas Psicóticos e Associados</i>).</p>				
A59	<p>SE NÃO ESTIVER CLARO: Quanto [SINTOMAS EM A e B] interferem em sua vida?</p>	<p>H. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.</p>	<p>? - +</p>	A59
<p>Se A59 for codificado como "-" (isto é, clinicamente não significativo), vá para B1, pág. 23 (<i>Sintomas Psicóticos e Associados</i>).</p>				
A60	<p>CRITÉRIOS A, B, C, D, E, F, G e H SÃO CODIFICADOS COMO "+" (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO DISTÍMICO)</p>		<p>? - +</p>	A60
<p>Vá para B1, pág. 23 (<i>Sintomas Psicóticos e Associados</i>).</p>				

(?): Informação Inadequada

(-): Ausente (ou sub-liminar)

(+:) Presente

17

ANEXO 2

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK

Nome: _____ Data: __/__/____

Instruções:

Selecionar a afirmativa que melhor descreva como você se sentiu na semana que passou, incluindo o dia de hoje. Se várias afirmativas no grupo parecerem aplicar-se igualmente bem, circule cada uma delas. Certifique-se de ler todas as afirmativas de cada grupo antes de fazer sua escolha.

- 0 Não me sinto triste.
- 1 Eu me sinto triste.
- 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
- 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

- 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
- 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
- 2 Acho que não tenho mais nada por esperar.
- 3 Acho que o futuro é sem esperanças e tenho impressão que as coisas não podem melhorar.

- 0 Não me sinto um fracasso.
- 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
- 2 Quando olho para trás em minha vida, tudo o que vejo é uma porção de fracassos.
- 3 Acho que sou um fracasso completo quanto pessoa.

- 0 Tenho tanto prazer em tudo como sempre tive.
- 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
- 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
- 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

- 0 Não me sinto particularmente culpado.
- 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
- 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo .
- 3 Eu me sinto culpado o tempo todo.

- 0 Não acho que esteja sendo punido.
- 1 Acho que posso ser punido.
- 2 Creio que serei punido.

- 3 Acho que estou sendo punido.
- 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
- 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
- 2 Estou enojado de mim.
- 3 Eu me odeio.
- 0 Não acho que sou pior que os outros.
- 1 Critico-me por minhas fraquezas ou erros.
- 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
- 3 Eu me culpo por tudo de mau que acontece.
- 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
- 1 As vezes penso em me matar, mas não levo isso a diante.
- 2 Gostaria de me matar.
- 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 0 Não choro mais do que o habitual.
- 1 Choro mais agora do que costumava.
- 2 Atualmente, choro o tempo todo.
- 3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, mesmo querendo.
- 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
- 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
- 2 Atualmente, sinto-me irritado o tempo todo.
- 3 Já não me irrita mais com as coisas como antes.
- 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
- 1 Interesse-me menos do que antes pelas outras pessoas.
- 2 Perdi a maior parte de meu interesse nas outras pessoas.
- 3 Perdi todo meu interesse nas outras pessoas.
- 0 Tomo decisões tão bem quanto antes.
- 1 Adio minhas decisões mais do que antes.
- 2 Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
- 3 Não consigo mais tomar decisão alguma.
- 0 Não acho que minha aparência seja pior do que antes.
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
- 2 Acho que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
- 3 Considero-me feio.

- 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.
 - 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 - 2 Tenho que me esforçar muito para fazer qualquer coisa.
 - 3 Não consigo mais fazer nenhum trabalho.
-
- 0 Durmo tão bem quanto de costume.
 - 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
 - 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo que de costume e tenho dificuldade de voltar a dormir.
 - 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
-
- 0 Não fico mais cansado como ficava.
 - 1 Fico cansado com mais facilidade do que antes.
 - 2 Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
 - 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
-
- 0 Meu apetite continua como de costume.
 - 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.
 - 2 Meu apetite está muito pior agora.
 - 3 Não tenho mais nenhum apetite.
-
- 0 Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
 - 1 Emagreci mais de 2,5 Kg.
 - 2 Emagreci mais de 5 Kg.
 - 3 Emagreci mais de 7 Kg.
- Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim()Não()
-
- 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.
 - 1 Problemas físicos (dores de cabeça, estômago, prisão de ventre, etc...) me preocupam.
 - 2 Estou preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outras coisas.
 - 3 Estou preocupado com os meus problemas físicos e isso me impede de pensar em outras coisas.
-
- 0 Ultimamente não tenho observado mudanças em meu interesse sexual.
 - 1 Estou menos interessado em sexo do que costumava.
 - 2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
 - 3 Perdi completamente o interesse sexual.

Protocol for Volumetric Segmentation of Medial Temporal Structures Using High-Resolution 3-D Magnetic Resonance Imaging

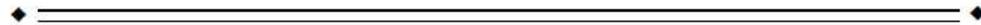
Leonardo Bonilha, Eliane Kobayashi, Fernando Cendes, and Li Min Li*

Neuroimage Laboratory, Department of Neurology, State University of Campinas, Campinas, Brazil



Abstract: Quantitative analysis of brain structures in normal subjects and in different neurological conditions can be carried out in vivo through magnetic resonance imaging (MRI) volumetric studies. The use of high-resolution MRI combined with image post-processing that allows simultaneous multiplanar view may facilitate volumetric segmentation of temporal lobe structures. We define a protocol for volumetric studies of medial temporal lobe structures using high-resolution MR images and we studied 30 healthy subjects (19 women; mean age, 33 years; age range, 21–55 years). Images underwent field non-homogeneity correction and linear stereotaxic transformation into a standard space. Structures of interest comprised temporopolar, entorhinal, perirhinal, parahippocampal cortices, hippocampus, and the amygdala. Segmentation was carried out with multiplanar assessment. There was no statistically significant left/right-sided asymmetry concerning any structure analyzed. Neither gender nor age influenced the volumes obtained. The coefficient of repeatability showed no significant difference of intra- and interobserver measurements. Imaging post-processing and simultaneous multiplanar view of high-resolution MRI facilitates volumetric assessment of the medial portion of the temporal lobe with strict adherence to anatomic landmarks. This protocol shows no significant inter- and intraobserver variations and thus is reliable for longitudinal studies. *Hum. Brain Mapp.* 22:145–154, 2004. © 2004 Wiley-Liss, Inc.

Key words: magnetic resonance image; temporal lobe; parahippocampal gyrus; volumetric analysis



INTRODUCTION

The amygdala and the hippocampus, together with surrounding cortical areas such as the entorhinal, perirhinal, parahippocampal, and temporopolar cortices, constitute the medial portion of the temporal lobe. These structures function in concert through a large and intricate number of interconnections

[Insausti et al., 1987; Watson et al., 1997] and play an important role in carrying out complex behavioral tasks including declarative and representative memory processing [Berkovic et al., 1991; Margerison and Corsellis, 1966; Squire and Zola-Morgan, 1991; Suzuki and Amaral, 1994].

The hippocampus and the amygdala constitute the core of the limbic system. Due to its extensive connections, the hippocampus is thought to be the center for memory and learning functions [Gloor, 1997; Milner, 1972, 1970; Scoville and Milner, 1957]. In primates, hippocampal cortical connections involve mainly the isocortical association cortex located in frontal, parietal, and temporal lobes. These connections are mediated in both directions by the entorhinal cortex and in the efferent portion by the subicular complex. Afferent cortical projections to the entorhinal cortex come from multimodal cortical association areas, particularly from the perirhinal and parahippocampal cortices, which are associated closely with the entorhinal cortex both functionally and anatomically [Squire and Zola-Morgan, 1991].

Contract grant sponsor: FAPESP; Contract grant number: 00/04710-2.

*Correspondence to: Li Li Min, Department of Neurology, Faculty of Medicine, UNICAMP, 13083-970, Campinas, SP, Brazil.
E-mail: limin@fcm.unicamp.br

Received for publication 1 November 2002; Accepted 17 December 2003

DOI 10.1002/hbm.20023

Lesions carried out stereotactically to amygdala, hippocampus, and to adjacent and anatomically related cortices, have demonstrated that the temporal lobe memory system is established over an intricate network connecting the hippocampus, the perirhinal, the entorhinal, and the parahippocampal cortex [Mishkin, 1978; Squire et al., 1980; Zola-Morgan and Squire, 1985]. These findings have confirmed previous clinical observations of memory impairment in those patients with lesions of the medial portion of the temporal lobe [Milner, 1972], and have refined the definition of anatomical components and connections of the primate temporal lobe [Jack, 1994; Zola-Morgan et al., 1986]. The precise function, however, of each temporal lobe structure in normal cognitive function or their relevance in pathological conditions has yet to be determined fully [Gloor, 1997].

The possibility of volumetric studies through magnetic resonance imaging (MRI) allows noninvasive studies of brain anatomy in vivo. Analysis of brain structures in normal subjects and patients with different neurological conditions therefore can shed light on the physiopathology of diseases [Jackson et al., 1990; Pruessner et al., 2000; Seidman et al., 1999; Xu et al., 2000]. For example, amygdala or hippocampal MR-based volumetric analysis has been used successfully to determine tissue damage, particularly in temporal lobe epilepsy [Cendes et al., 1993]. There are currently a limited number of protocols available for studying other temporal lobe structures such as parahippocampal gyrus [Bronen et al., 1991] or the entorhinal cortex [Bernasconi et al., 1999]. Segmentation of medial temporal structures, particularly cortical components, poses some difficulties in regard to definition of their anatomical boundaries. This issue can be overcome in part with the use of high-resolution MRI combined with image post-processing analysis that allows simultaneous multiplanar view [Pruessner et al., 2000].

We present a segmentation protocol for medial temporal cortices based on anatomic guidelines developed through histological assessment [Gloor, 1997; Insausti et al., 1998; Watson et al., 1992] and a previous high-resolution MRI protocol of amygdalae and hippocampi segmentation [Pruessner et al., 2000]. This protocol was developed for high-resolution image acquisition and segmentation software with multiplanar view.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

We studied 30 healthy subjects (19 women; mean age, 33 years; age range, 22–55 years). All were in good health and did not have any previous medical history of neurological or psychiatric disorders. This study and procedures was approved by the ethics committee of our Institution.

MRI Acquisition

We used T1-weighted images with 1-mm isotropic voxel obtained using a 3D spoiled gradient-echo acquisition with sagittal volume excitation (TR = 22 msec, TE = 9 msec,

matrix = 256 × 220, field of view [FOV] = 25 × 25 cm, 1-mm sagittal slices). All images were obtained in a 2T scanner (Elscent Prestige, Haifa, Israel).

Image Post-Processing

All scans were transferred to a O₂ workstation (Silicon Graphics, Mountain View, CA). Different algorithms from the McConnell Brain Imaging Centre (Montreal, Canada) were used to prepare raw MRI volume for quantitative and qualitative analysis. First, raw images were converted into the "minc" electronic file format (see <http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/minc/minc.html>). Second, images were automatically registered into stereotaxic space [Talairach and Tournoux, 1988] to adjust for differences in brain volume and orientation and to minimize variability in slice orientation [Collins et al., 1994; Lancaster et al., 1995; Paus et al., 1996; Penhune et al., 1996]. Third, images were corrected for field nonuniformity using the N3 software program (online at <http://www.bic.mni.mcgill.ca/software/N3/>) [Sled et al., 1998].

Volumetric Analysis

Segmentation was carried out with the interactive software package DISPLAY (developed by David McDonald) developed at the Brain Imaging Centre of the Montreal Neurological Institute. Delineating anatomical boundaries is facilitated by contrast adjustment and the possibility for navigation through isotropic voxels of 1 mm in different orientations with the same resolution. The software automatically calculates volumes of labeled structures. Despite the possibility of semiautomatic quantification of anatomical regions of interest, we decided to carry out manual delineation of each structure, to enhance the accuracy of the measurement.

The volumes were determined by two observers (L.B. and E.K.). All landmarks were based on previously published studies that addressed histological or anatomical features of the medial and anterior portion of the temporal lobe [Gloor, 1997; Insausti et al., 1998; Pruessner et al., 2000; Watson et al., 1992]. We defined a protocol that could be carried out easily with a quick reference to the axial, sagittal, and coronal planes to accurately define and insure the location of the anatomical landmarks, which otherwise would be delineated with difficulties on a single-plane based morphometric study [Gloor, 1997; Insausti et al., 1998; Pruessner et al., 2000; Watson et al., 1992].

Reliability Assessment

Intraobserver reliability was evaluated by random selection of five subjects and segmentation of all structures twice within a 30-day interval. Inter-rater reliability was assessed by comparison of volumes of all structures from five randomly chosen subjects carried out by the two observers (L.B. and E.K.) who were each blind to results obtained by the other.

The use of a correlation coefficient can be misleading by showing how measurements are correlated rather than

showing if they are similar [Bland and Altman, 1986]. If one form of measurement is the same as another form of measurement multiplied by a constant, these two forms of measurement are perfectly correlated although they are not similar. We therefore used the repeatability coefficient adopted by The British Standards Institution [Bland and Altman, 1986] calculated by the standard deviation of the differences to assess intra-rater and inter-rater reliability for these subjects. We assumed the mean difference to be zero, and calculated the coefficient by adding the square of the differences between the two different measurements. The result was the square root of sum of the squares of the differences divided by n . To conclude that there was not significant difference between the measurements, we expected that 95% of the differences were less than two standard deviations [Bland and Altman, 1986].

Statistical Analysis

Data was evaluated using SYSTAT for Windows v. 9.0 (Systat, Point Richmond, CA). We described the minimum, maximum, mean, and standard deviation for volumes of the structures analyzed. We used Student's t -test to calculate mean age difference grouped by gender. Multivariate analysis of variance (MANOVA) was used for comparison of volume results grouped by gender. To evaluate the mean side-to-side volume difference of each structure, we also applied MANOVA with two within-subject factors (side: left, right; structures: temporopolar cortex, perirhinal cortex, entorhinal cortex, parahippocampal cortex, hippocampus, and amygdala). We used linear regression for correlation between age and the volume results. The level of statistic significance was set at $P < 0.05$.

Segmentation Protocol

The coronal plane was the starting point, because most landmarks can be defined in this plane. Doubts concerning the authenticity of the structure visualized were resolved by the concomitant visualization in the two other planes. Specific structures posed remarkable difficulty for definition in the coronal plane. For these structures, visualization of sagittal and axial planes were required and used as the starting point.

In the definition of anatomical landmarks below, we have considered that the transverse gyrus of Schwalbe is defined as the gyrus lateral to the temporopolar sulcus, the lateral sulcus closure is defined by the unequivocal junction of frontal and temporal lobes, and the intralimbic gyrus is defined in the sagittal plane by the first section after the posterior end of the limbus of Giacomini. The rhinal sulcus is an anterior and discontinued branch of the collateral sulcus, present at the anterior portion of the parahippocampal gyrus. For segmentation purposes, it is not necessary to discriminate between the rhinal and collateral sulcus. Boundaries of anatomical regions of interest located in the collateral sulcus were also located in precisely the same way in the rhinal sulcus. For that reason, in the segmentation protocol we use the term collateral sulcus to refer to both the

collateral sulcus and to its anterior extension, the rhinal sulcus. The structures that were defined a priori in the sagittal plane were the collateral sulcus, the calcarine fissure, and the alveus. The definition of the sulci parts used in the protocol is displayed in Figure 1. The steps followed during the segmentation process are described below.

Temporopolar cortex

The segmentation of the temporopolar cortex follows a rostrocaudal orientation (Fig. 2A–C). In the rostral pole of the temporal lobe, the whole cortex belongs to the temporopolar cortex until the temporopolar sulcus appears defining the transverse gyrus of Schwalbe, which is lateral to the temporopolar sulcus (Fig. 2B). The lateral bank of the transverse gyrus of Schwalbe defines the superior and lateral limit of the temporopolar cortex. Whenever there were two gyri lateral to the temporopolar sulcus, the lateral bank of the most lateral sulcus was defined as the lateral border of the temporopolar cortex. The inferior limit was defined as the medial edge of the occipitotemporal sulcus (Fig. 2B) or the superior temporal sulcus, if the occipitotemporal sulcus was not present. The medial portion of the temporopolar cortex thickens in the caudal direction. A sulcus at this point is usually not seen, but the unequivocal presence of the collateral sulcus is located generally near the lateral sulcus closure. For reasons of consistency, we did not consider this frequent cortical enlargement as the rostral limit of the collateral sulcus, which was observed to appear in most cases 1–2 mm anterior to the lateral sulcus closure. The anterior limit of perirhinal cortex therefore was defined at this point, i.e., the slice 2 mm anterior to the lateral sulcus closure, and the caudal limit of the temporopolar lobe was defined at 3 mm anterior to the lateral sulcus closure.

Entorhinal cortex

The segmentation of the entorhinal cortex follows a rostrocaudal orientation (Fig. 2D–F). The superior limit of the entorhinal cortex is the semiannularis sulcus in the more rostral sections (Fig. 2E). In the caudal sections where the uncal sulcus is visible, the superior limit is defined as the most medial point of the inferior part of the uncal sulcus. The inferior limit is defined as the middle point of the medial bank of the collateral sulcus. The medial limit is the pial surface, whereas the lateral limit is the white matter of the angular bundle. The caudal limit of the entorhinal cortex is the slice 2 mm caudal to the intralimbic gyrus closure.

Perirhinal cortex

The segmentation of the perirhinal cortex follows a rostrocaudal orientation (Fig. 3A–E). The rostral limit of the perirhinal cortex is the slice 2 mm anterior to the lateral sulcus closure. In the two most rostral slices, the perirhinal cortex has the same boundaries as the temporopolar cortex, i.e., the lateral bank of the transverse gyrus of Schwalbe and the medial edge of the occipitotemporal sulcus. In the slice where the lateral sulcus closure is visible and in the slice

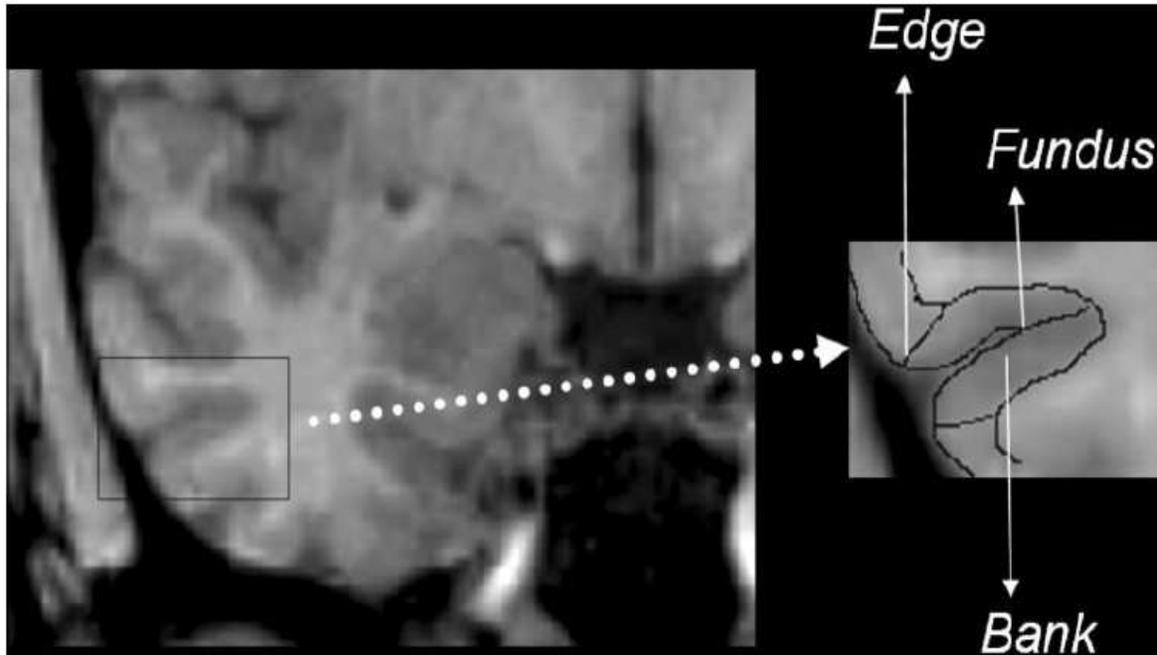


Figure 1.

The figure displays the names of the different parts of the sulci that are used in the segmentation protocol. The right box represents a magnification of the inferior temporal sulcus of the right temporal lobe, and the different parts of the sulcus are labeled. These named parts are equivalent in different sulci.

immediately caudal, the superior limit of the perirhinal cortex is the most medial point of the parahippocampal gyrus, and the inferior limit defined as the lateral edge of the collateral sulcus (Fig. 3A). We decided not to adopt the length of the collateral sulcus as an orientation for altering the perirhinal and entorhinal cortex landmarks because there is great variation in the length of the collateral sulcus in along the temporal lobe. We decided then to carry out all segmentations based on the anatomic landmarks defined for the collateral sulcus with the most frequent pattern [Insausti et al., 1998]. In the slice 2 mm caudal to the closure of lateral sulcus, the superior limit of the perirhinal cortex is a 45-degree oriented line connecting the middle point of the medial aspect of the parahippocampal gyrus, whereas the inferior limit is the lateral edge of the collateral sulcus (Fig. 3B). In the following caudal sections, the inferior limit is defined as the lateral edge of the collateral sulcus until the caudal end, whereas the superior limit is defined as the middle point of the medial bank of the collateral sulcus until the slice 2 mm caudal to intralimbic gyrus closure (Fig. 3C and Fig. 4D). In the section 3 mm and 4 mm caudal to the intralimbic gyrus closure, the superior limit is defined where the gray matter forms a continuum with the underlying angular bundle, i.e., the most medial point of the inferior part of the uncus sulcus. The closure of intralimbic gyrus is defined in the sagittal slices. The caudal limit of the perirhinal cortex is the slice 4 mm posterior to the intralimbic gyrus closure (Fig. 4D).

Parahippocampal cortex

The segmentation of the parahippocampal cortex follows a rostrocaudal orientation (Fig. 4A–C). The lateral limit of the parahippocampal cortex is the edge of the lateral bank of the collateral sulcus, and the medial limit is the most medial point of the inferior part of the uncus sulcus. In more caudal sections, where the calcarine sulcus is present, the medial limit is defined as the most superior point not involving the inferior bank of the calcarine sulcus (Fig. 4B). The calcarine sulcus along with its rostral limit is determined by sagittal sections. The caudal limit of the parahippocampal cortex is the most caudal section containing the hippocampus, i.e., the caudal limit of the hippocampus.

Hippocampus

For the head of the hippocampus, the anterior and superior-lateral borders in the rostral end of hippocampus are difficult to define (Fig. 4D–F). In this region, the gray matter of the hippocampal head merges with the gray matter of the amygdala. The uncus recess of the lateral ventricle, along with the alveus, is used for distinction between the hippocampal head and other structures. A constant reference to all planes is the best approach for delineating the margins. The hippocampal head was defined as continuing one additional row of pixels anterior to the alveus. This was best accomplished with visualization of the sagittal plane and by

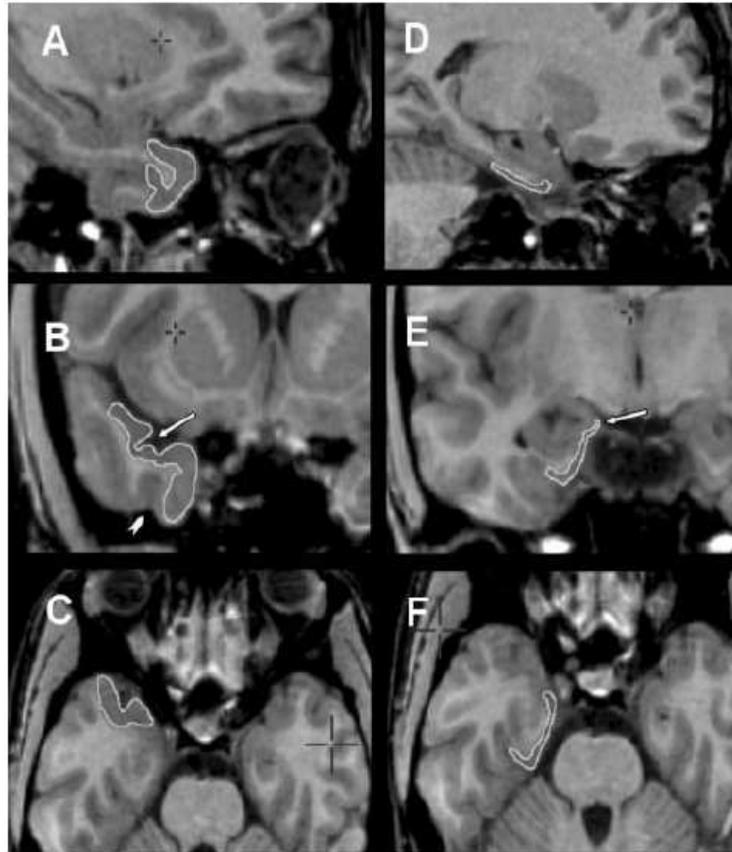


Figure 2.

Composite of MRI showing the temporopolar cortex (**A**, sagittal plane; **B**, coronal plane; **C**, axial plane) and the entorhinal cortex (**D**, sagittal plane; **E**, coronal plane; **F**, axial plane) with anatomic boundaries delineated by edge tracing (see text for description of anatomical landmarks used for segmentation). Both the entorhinal

and perirhinal cortices are constant structures, without significant changes in landmarks in the rostrocaudal axis. Arrows indicate key landmarks. **B**: Arrow indicates temporopolar sulcus and arrow-head indicates occipitotemporal sulcus. **E**: Arrow indicates the semiannularis sulcus.

definition of the posterior borders of the amygdala in the axial plane (see amygdala segmentation explained below). The inferior border of the hippocampal head was defined as the white and gray matter transition underlying the subiculum or a 45-degree oriented line extending from most inferior part of the hippocampus to the quadrigeminal cistern. A line of white matter separating the subiculum and entorhinal cortex is sometimes visible, and serves as an orienting line. The lateral end of the hippocampal head was the lateral ventricle. For the hippocampal body, the inferior and lateral margins of the hippocampal body were defined as for the hippocampal head. The superior border included the fimbria and the first row of white matter pixels immediately superior to the fimbria. For the hippocampal tail, the hippocampus starts in its caudal end as an oval mass of gray matter inferomedially to the lateral ventricle. Two rows of pixels were excluded laterally because this was considered to be part of the lateral ventricle. To prevent the Andreas-Retzius gyrus from being included in the segmentation, we

applied a line connecting the medial point of the lateral ventricle and the parahippocampal gyrus. This line served as a medial border. In addition, to prevent the inclusion of the fasciolar gyrus in the segmentation, we defined the superior margin as a horizontal line connecting the most lateral point of the quadrigeminal cistern to the lateral ventricle. The inferolateral borders of the hippocampal tail were easily defined by the transition to white matter. One row of pixels was excluded from the inferolateral border to exclude the tail of the caudate nucleus and the inferior horn of the lateral ventricle.

Amygdala

For segmentation of the amygdala (Fig. 4G–I), a constant reference of the axial, sagittal, and the coronal planes was used. The best way to define the posteroinferior limits of the amygdala was to visualize the alveus and the lateral ventricle in the axial plane with image magnification (Fig. 4I).

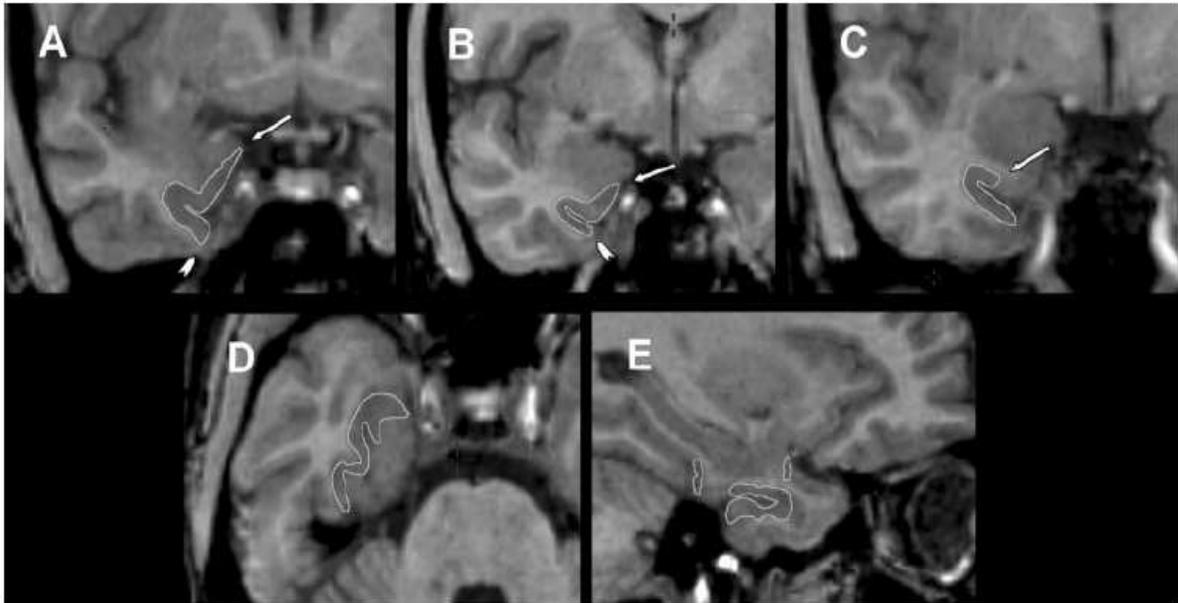


Figure 3.

Composite of MRI showing perirhinal cortex with boundaries delineated by edge tracing (**A–C**, coronal plane; **D**, axial plane; **E**, sagittal plane). The perirhinal cortex has significant changes in boundaries within rostrocaudal axis. **A–C**: Most constant aspects of the perirhinal cortex in the rostrocaudal sequence; key landmarks are labeled. **A**: Arrow indicates most medial point of para-

hippocampal gyrus and arrowhead indicates medial edge of occipitotemporal sulcus. **B**: Arrow indicates medial point of the medial aspect of parahippocampal gyrus and arrowhead indicates lateral edge of the lateral bank of collateral sulcus. **C**: Arrow indicates midpoint of the superior bank of collateral sulcus.

After definition of the posteroinferior limits, the anterior limits were defined by a semicircle drawn anteriorly with its radius defined at the middle point of the line drawn over the alveus in the posterior border. There was special care taken to avoid involving the entorhinal cortex. Finally, after definition of boundaries in the axial plane, a thorough rostrocaudal analysis was made in the coronal plane, with particular attention to the superior limit, defined as a horizontal line connecting the most lateral portion of the entorhinal sulcus to the fundus of the circular sulcus of the insulae, and the lateral limit, defined as the white-gray matter transition.

RESULTS

Maximum and minimum volume, mean values, and standard deviation for each structure analyzed are shown in Table I.

Reliability Assessment

The results of the calculations for reliability assessment are shown in Table II. There was no significant difference between the measurements carried out by one or by two raters, because all differences between measurements were less than two standard deviations of differences of the respective structure.

Effects of Gender and Age on Cortical Volumes

There was no difference on age grouped by gender ($t(28) = 0.151$, $P = 0.881$). There was no difference in the volume of structures according to gender (Table III) and we did not observe a significant correlation between the volumes of the structures and age.

Symmetry

There was no significant side-to-side difference in evaluated structures (Table III).

DISCUSSION

We developed a protocol for medial temporal structure segmentation with the use of MR images and multiplanar navigation software. The creation of this new protocol was driven by the necessity of a tool to enhance the accuracy of the volumetric assessment of medial temporal lobe structures. Because many current tools used to analyze the volumes of brain structures rely on a single plane of thick slices of MR images, assessment of the small structures of the temporal lobe can be difficult. In addition, the cortical structures of the temporal lobe have boundaries that do not always rely on surface landmarks, or if so, involve subtle sulci or gyri that are difficult to define in one single plane or in low-resolution images.

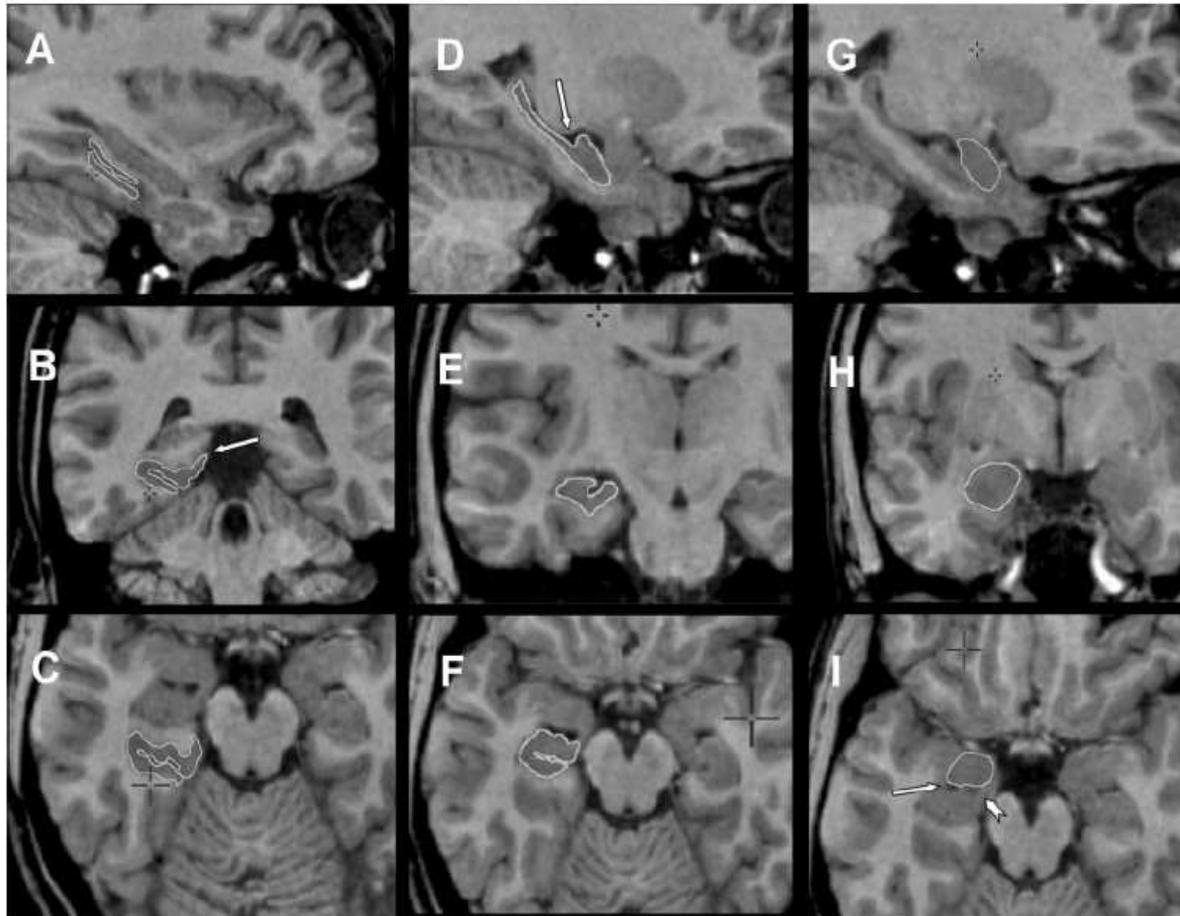


Figure 4.

Composite of MRI showing parahippocampal cortex (**A**, sagittal plane; **B**, coronal plane; **C**, axial plane), hippocampus (**D**, sagittal plane; **E**, coronal plane; **F**, axial plane) and amygdala (**G**, sagittal plane; **H**, coronal plane; **I**, axial plane). Parahippocampal cortex, hippocampus, and amygdala have constant boundaries (refer to

text for segmentation steps) and key landmarks are labeled. **B**: Arrow indicates inferior limit of the inferior bank of calcarine fissure. **D**: Arrow indicates intralimbic gyrus closure. **I**: Arrow indicates temporal horn of the lateral ventricle and the arrowhead indicates the alveus.

Some prevalent diseases such as temporal lobe epilepsy, schizophrenia, autism, and Alzheimer's disease involve the temporal lobe in its medial portion. The damage to the hippocampus or amygdala in these conditions is somewhat well established. Nevertheless, the degree of compromise of surrounding cortical structures is not well understood, and the contribution of these areas to physiopathology and symptomatology of these conditions has not yet been determined fully. Hence, the creation of a more powerful tool to assess the volume of this region may be of interest.

The definition of the anatomic landmarks was best accomplished when the structure of interest could be visualized simultaneously in several planes. The landmarks observed in different planes were used conjointly for segmentation and this provided a high level of accuracy and security for the results obtained. A disadvantage of the careful multipla-

nar analysis was the time devoted to each segmentation. It took on average 4 hr to carry out segmentation of each subject (6 structures for each temporal lobe, 12 structures in total). We believe, however, that continuous training may substantially decrease the time span of the segmentation process.

Another aspect that contributed to enhance the accuracy of image edition was the post-acquisition image processing applied to all images before visual analysis. The images underwent correction for field nonhomogeneity using the program N3, which provided a considerable improvement in the image quality. The N3 software is a nonparametric method for correction of intensity nonuniformity in MRI data and it removes image artifacts [Sled et al., 1998].

The linear stereotaxic transformation was also particularly important because it removes the influence of the whole

TABLE I. Medial temporal lobe structure volumes

Subjects	Perirhinal cortex		Temporopolar cortex		Entorhinal cortex		Parahippocampal cortex		Hippocampus		Amygdala	
	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
All subjects												
Maximum	3,063	2,860	4,032	4,078	1,660	1,897	2,586	2,273	3,949	3,999	1,946	2,175
Minimum	1,315	1,395	1,987	1,981	703	711	1,227	1,146	2,458	2,369	1,108	1,112
Mean	2,256	2,198	3,234	3,133	1,107	1,143	1,620	1,536	3,238	3,222	1,544	1,503
SD	394	438	468	590	266	310	313	303	382	345	247	263
Men												
Maximum	2,881	2,922	4,032	3,962	1,564	1,897	2,250	2,469	1,946	1,846	3,949	3,729
Minimum	2,029	1,953	2,785	2,202	858	819	1,280	1,146	1,046	1,010	2,594	2,710
Mean	2,410	2,333	3,324	3,168	1,165	1,218	1,588	1,505	1,629	1,578	3,089	3,099
SD	337	321	382	562	221	292	316	377	281	272	356	290
Women												
Maximum	3,063	2,860	3,942	4,282	1,660	1,752	2,590	2,572	1,919	2,175	3,901	3,999
Minimum	1,315	1,395	1,987	1,981	703	711	1,227	1,195	1,108	1,112	2,458	2,369
Mean	2,203	2,151	3,196	3,136	1,103	1,132	1,728	1,651	1,509	1,471	3,330	3,315
SD	412	473	513	632	292	324	410	404	225	251	377	386

Maximum and minimum volumes, mean values, and standard deviations (SD) in mm³.

brain volume over particular structures. The volumes obtained then reflected the size and magnitude of the structure compared to other cerebral regions. The use of a homogeneous group of images may minimize discrepancies between different studies and allow comparison of the effects of certain morbid conditions or normal physiologic process on brain structures, avoiding biases provoked by the corresponding total brain volume and size of particular structures.

Image correction prevented the straight comparison of volumes obtained from this protocol with volumes obtained

from previous studies, because some carried out volumetric analysis on raw images or on images submitted to different processes of normalization. In comparison to other studies, the main findings can be grouped as detailed below.

Effects of Gender and Age on Cortical Volumes

We did not observe differences in age when the sample was grouped by gender. There was no difference in volumes obtained when the sample was grouped by gender and there was no linear correlation of volumes with age. Some previ-

TABLE II. Reliability assessment values

Measurement (mm ³)	Perirhinal cortex		Entorhinal cortex		Temporopolar cortex		Parahippocampal cortex		Hippocampus		Amygdala	
	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right
First (n = 5)												
Mean	2,402	2,408	1,181	1,278	3,202	3,194	1,824	1,849	2,981	2,967	1,628	1,708
SD	219	304	163	221	157	411	374	479	289	161	200	306
Reliability assessment												
Intra-observer												
Mean	2,359	2,277	1,113	1,221	3,242	3,203	1,598	1,526	3,061	3,117	1,524	1,545
SD	143	201	159	145	210	305	793	774	279	114	195	286
SD of differences	206	211	117	151	127	205	299	230	179	125	183	269
Repeatability coeff.	412	422	234	302	254	410	598	460	358	250	366	538
Inter-observer												
Mean	2,572	2,511	1,184	1,132	3,157	2,931	1,398	1,582	3,376	3,434	1,485	1,459
SD	238	292	196	185	280	416	247	305	364	362	49	234
SD of differences	186	286	241	135	200	152	227	190	151	199	243	120
Repeatability coeff.	372	572	482	270	400	304	454	380	302	398	486	240

SD, standard deviation; coeff., coefficient.

TABLE III. Evaluation of the volumes of the structures according to gender, age, and symmetry

Structure	Statistical analysis		
	Group differences for gender (MANOVA)	Linear regression with age	Side-to-side difference (MANOVA)
Left perirhinal cortex	$\lambda(58,2) = 1.70, P = 0.21$	$r = 0.17, P = 0.44$	$\lambda(58,1) = 0.57, P = 0.45$
Right perirhinal cortex	$\lambda(58,2) = 2.40, P = 0.14$	$r = 0.06, P = 0.75$	
Left temporopolar cortex	$\lambda(58,2) = 0.70, P = 0.43$	$r = 0.11, P = 0.55$	$\lambda(58,1) = 0.29, P = 0.59$
Right temporopolar cortex	$\lambda(58,2) = 0.02, P = 0.89$	$r = 0.10, P = 0.6$	
Left entorhinal cortex	$\lambda(58,2) = 0.58, P = 0.45$	$r = 0.23, P = 0.22$	$\lambda(58,1) = 0.59, P = 0.44$
Right entorhinal cortex	$\lambda(58,2) = 0.74, P = 0.39$	$r = 0.19, P = 0.30$	
Left parahippocampal cortex	$\lambda(58,2) = 0.87, P = 0.36$	$r = 0.04, P = 0.85$	$\lambda(58,1) = 0.84, P = 0.36$
Right parahippocampal cortex	$\lambda(58,2) = 0.90, P = 0.35$	$r = 0.04, P = 0.83$	
Left amygdala	$\lambda(58,2) = 1.70, P = 0.20$	$r = 0.15, P = 0.44$	$\lambda(58,1) = 1.00, P = 0.32$
Right amygdala	$\lambda(58,2) = 1.43, P = 0.24$	$r = 0.09, P = 0.62$	
Left hippocampus	$\lambda(58,2) = 3.50, P = 0.10$	$r = 0.12, P = 0.58$	$\lambda(58,1) = 0.04, P = 0.84$
Right hippocampus	$\lambda(58,2) = 3.00, P = 0.10$	$r = 0.11, P = 0.56$	

ous studies have demonstrated decrease in temporal volumes associated with normal aging [Convit et al., 1995; Sullivan et al., 1995]. This difference can be related to methodological differences [Insausti et al., 1998] because these studies evaluated the gray matter of the temporal lobe, irrespective of the region analyzed, or a particular gyrus, including the white matter [Convit et al., 1995]. Insausti et al. [1998] observed an age-related decrease only in the temporopolar cortex. Nevertheless, according to Insausti et al. [1998] and Amaral et al. [1987], there is great interindividual variability in the pattern of sulci or gyri that are used as landmarks for the limits of the temporopolar cortex. This renders the volumetric assessment of the temporopolar cortex cumbersome and very susceptible to biological variability.

We may have not found differences on the volumes due to age or gender because of the age distribution and size of our sample or because of spatial normalization. Further studies may help to clarify this issue and determine whether there is a significant age-related decrease of temporal lobe volume in the general population.

Hemispheric Asymmetry

The volumes of the entorhinal perirhinal, temporopolar, and parahippocampal cortices, and the volumes of the hippocampi and amygdala were not affected by side. The right entorhinal cortex has been reported to be larger than the left [Insausti et al., 1998], but this has not been observed in other studies [Bernasconi et al., 1999, 2001; Juottonen et al., 1999]. Moreover, we did not find any significant asymmetry involving the amygdala or anterior temporal lobe volume (perirhinal plus temporopolar cortex). Some authors, however, have reported a larger right amygdala [Filipek et al., 1994; Watson et al., 1992], a larger left anterior temporal lobe volume [Insausti et al., 1998] or a larger right anterior temporal lobe volume [Jack et al., 1988, 1989]. To date, there is no conclusive data regarding asymmetry of temporal lobe structures in normal subjects. The inclusion of sociodemo-

graphic variables in further studies may help to clarify the degree and patterns of asymmetry that should be considered normal for certain subpopulations [Pruessner et al., 2001].

CONCLUSIONS

We have presented a tool that may be able to increase the power and reliability of volumetric studies of medial temporal lobe structures, due to the definition and confirmation of the anatomic landmarks in three different planes of MRI. High-resolution MRI in vivo studies of normal subjects and patients with different subsets of neurological diseases may help to depict the role of cortical structures in normal processes such as aging and maturation as well as in pathological conditions.

REFERENCES

- Amaral DG, Insausti R, Cowan WM (1987): The entorhinal cortex of the monkey: I. Cytoarchitectonic organization. *J Comp Neurol* 264:326–355.
- Berkovic SF, Andermann F, Olivier A, Ethier R, Melanson D, Robitaille Y, Kuzniecky R, Peters T, Feindel W (1991): Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy demonstrated by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 29:175–182.
- Bernasconi N, Bernasconi A, Andermann F, Dubeau F, Feindel W, Reutens DC (1999): Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Neurology* 52:1870–1876.
- Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Dubeau F, Richardson J, Andermann F, Arnold DL (2001): Entorhinal cortex atrophy in epilepsy patients exhibiting normal hippocampal volumes. *Neurology* 56:1335–1339.
- Bland JM, Altman DG (1986): Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1:307–310.
- Bronen RA, Cheung G, Charles JT, Kim JH, Spencer DD, Spencer SS, Sze G, McCarthy G (1991): Imaging findings in hippocampal sclerosis: correlation with pathology. *Am J Neuroradiol* 12:933–940.
- Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Watson G, Melanson D, Olivier A, Peters T, Lopes-Cendes J,

- Leroux G (1993): MRI volumetric measurements of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 43:719–725.
- Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC (1994): Automatic 3-D inter-subject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 18:192–205.
- Convit A, de Leon MJ, Hoptman MJ, Tarshish C, De Santi S, Rusinek H (1995): Age-related changes in brain: I. Magnetic resonance imaging measures of temporal lobe volumes in normal subjects. *Psychiatr Q* 66:343–355.
- Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Caviness VS Jr (1994): The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. *Cereb Cortex* 4:344–360.
- Gloor P (1997): *The temporal lobe and limbic system*. Oxford: Oxford University Press. p 325–527.
- Insausti R, Amaral DG, Cowan WM (1987): The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 264:356–395.
- Insausti R, Jouttonen K, Soininen H, Insausti AM, Partanen K, Vainio P, Laakso MP, Pitkanen A (1998): MR volumetric analysis of the human entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices. *Am J Neuroradiol* 19:659–671.
- Jack CR Jr (1994): MRI-based hippocampal volume measurements in epilepsy. *Epilepsia* 35(Suppl.):21–29.
- Jack CR Jr, Gehring DG, Sharbrough FW, Felmlee JP, Forbes G, Hench VS, Zinsmeister AR (1988): Temporal lobe volume measurement from MR images: accuracy and left-right asymmetry in normal persons. *J Comput Assist Tomogr* 12:21–29.
- Jack CR Jr, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD (1989): Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 172:549–554.
- Jackson GD, Berkovic SF, Tress BM, Kalnins RM, Fabinyi GC, Bladin PF (1990): Hippocampal sclerosis can be reliably detected by magnetic resonance imaging. *Neurology* 40:1869–1875.
- Jouttonen K, Laakso MP, Partanen K, Soininen H (1999): Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *Am J Neuroradiol* 20:139–144.
- Lancaster JL, Glass TG, Lankipalli BR, Downs H, Mayberg H, Fox PT (1995): A modality independent approach to spatial normalization of tomographic images of the human brain. *Hum Brain Mapp* 3:209–223.
- Margerison JH, Corsellis JA (1966): Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain* 89:499–530.
- Milner B (1970): Memory and medial temporal regions of the brain. In: Pribram KH, Broadbent DE, editors. *Biology and memory*. New York: Academic Press. p 29–50.
- Milner B (1972): Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 19:421–446.
- Mishkin M (1978): Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature* 273:297–298.
- Paus T, Otaky N, Caramanos Z, MacDonald D, Zijdenbos A, D'Avirro D, Gutmans D, Holmes C, Tomaiuolo F, Evans AC (1996): In vivo morphometry of the intrasulcal gray matter in the human cingulate, paracingulate, and superior-rostral sulci: hemispheric asymmetries, gender differences and probability maps. *J Comp Neurol* 376:664–673.
- Penhune VB, Zatorre RJ, MacDonald JD, Evans AC (1996): Inter-hemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans. *Cereb Cortex* 6:661–672.
- Pruessner JC, Collins DL, Pruessner M, Evans AC (2001): Age and gender predict volume decline in the anterior and posterior hippocampus in early adulthood. *J Neurosci* 21:194–200.
- Pruessner JC, Li LM, Serles W, Pruessner M, Collins DL, Kabani N, Lupien S, Evans AC (2000): Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories. *Cereb Cortex* 10:433–442.
- Scoville WB, Milner B (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:103–113.
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Kremen WS, Toomey R, Tourville J, Kennedy D, Makris N, Caviness VS, Tsuang MT (1999): Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry* 46:941–954.
- Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC (1998): A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 17:87–97.
- Squire LR, Davis HP, Spanis CW (1980): Neurobiology of amnesia. *Science* 209:836–837.
- Squire LR, Zola-Morgan S (1991): The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:1380–1386.
- Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH, Lim KO, Pfefferbaum A (1995): Age-related decline in MRI volumes of temporal lobe gray matter but not hippocampus. *Neurobiol Aging* 16:591–606.
- Suzuki WA, Amaral DG (1994): Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J Neurosci* 14:1856–1877.
- Talairach J, Tournoux P (1988): *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Stuttgart: Thieme.
- Watson C, Andermann F, Gloor P, Jones-Gotman M, Peters T, Evans A, Olivier A, Melanson D, Leroux G (1992): Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 42:1743–1750.
- Watson C, Jack CR Jr, Cendes F (1997): Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 54:1521–1531.
- Xu Y, Jack CR Jr, O'Brien PC, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, Boeve BF, Tangalos RG, Petersen RC (2000): Usefulness of MRI measures of entorhinal cortex versus hippocampus in AD. *Neurology* 54:1760–1767.
- Zola-Morgan S, Squire LR (1985): Medial temporal lesions in monkeys impair memory on a variety of tasks sensitive to human amnesia. *Behav Neurosci* 99:22–34.
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG (1986): Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 6:2950–2967.

MRI volumetry shows increased anterior thalamic volumes in patients with absence seizures

Luiz Eduardo Betting^a, Susana Barreto Mory^a, Íscia Lopes-Cendes^b, Li Min Li^a,
Marilisa M. Guerreiro^a, Carlos A.M. Guerreiro^a, Fernando Cendes^{a,*}

^a Department of Neurology, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

^b Department of Medical Genetics, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

Received 18 October 2005; revised 28 November 2005; accepted 2 February 2006

Available online 10 March 2006

Abstract

The interaction between thalamus and cortex appears to be critical to the pathophysiology of idiopathic generalized epilepsies (IGEs). The objective of this study was to investigate thalamic volumes of a group of patients with IGEs using high-resolution MRI. Thalamic segmentation was performed by the same rater, who was unaware of the diagnosis. Thalamic volumes were divided into anterior half and posterior half. One hundred forty-seven patients were scanned (71 with juvenile myoclonic epilepsy, 49 with generalized tonic-clonic seizures only, and 27 with absence epilepsy). Subgroup analyses with corrections for multiple comparisons showed that, when compared with those of controls, anterior thalamic volumes were increased in patients with absence epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy with absence seizures, but not in patients with generalized tonic-clonic seizures only and juvenile myoclonic epilepsy without absence seizures. Our results demonstrated that the anterior thalamus is structurally different in patients with IGEs and absence seizures as compared with patients with IGEs without absence seizures.

© 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Idiopathic generalized epilepsies; Magnetic resonance imaging; Volumetry; Thalamus; Absence seizures; Juvenile myoclonic epilepsy

1. Introduction

Magnetic resonance imaging (MRI) is normal in patients with idiopathic generalized epilepsies (IGEs). These age-related epilepsies have a genetic background, and no underlying neuropathological finding is expected [1]. The description of minimal cortical malformations in patients with IGEs raised the possibility of structural abnormalities as a mechanism of seizure generation [2].

According to the initial hypothesis for the pathophysiology of absence seizures and the IGEs, known as the centrencephalic hypothesis, midline subcortical structures are capable of ictal engagement of both cerebral hemispheres [3]. This hypothesis was attractive because it explained

the bisymmetrical and bisynchronous onset of the seizures revealed by the EEG findings. Since this description, the thalamus has been a key structure in studies of IGEs.

Experimental data point to involvement of the thalamo-cortical circuitry in the generation of spike and wave discharges (SWDs) in patients with IGEs [4]. Models of generalized absence seizures suggest that the thalamus is critical to the maintenance of the discharges [4,5]. Despite this, anatomical investigations in animals did not disclose any relevant structural findings [6].

MRI spectroscopy reveals a thalamic dysfunction in patients with different IGE subsyndromes including juvenile myoclonic epilepsy (JME) and in patients with generalized tonic-clonic seizures [7–9]. These findings support the presence of a thalamic functional abnormality not only in absence seizures but in all IGE subsyndromes. Previous studies were unable to find any difference in thalamic volumes between patients with IGEs and controls [9–11].

* Corresponding author. Fax: +55 19 3289 1818.
E-mail address: fcendes@unicamp.br (F. Cendes).

The real contribution of the thalamus to seizure onset and clinical variability is under investigation, and the pathophysiology of the IGEs is not completely understood. High-resolution MRI allows precise anatomical evaluation *in vivo*. The objective of this study was to examine the thalamic volumes of a large group of patients with IGE sub-syndromes using high-resolution MRI and to compare the findings with those for a healthy control group.

2. Methods

2.1. Subjects

MRI was performed in 147 consecutive patients (90 women, mean age = 32 ± 12 (+SD), range = 10–79) and 45 healthy volunteers (22 women, mean age = 32 ± 13 , range = 20–60). To investigate thalamic structure in different seizure types (generalized tonic-clonic, absence, and myoclonic), patients were divided into three sub-syndromes: 71 had JME (46 women, mean age = 32 ± 9 , range = 15–63), 49 had generalized tonic-clonic seizures only (GTCSs, 27 women, mean age = 36 ± 14 , range = 14–79), and 27 had absence epilepsy (AE, 17 women, mean age = 27 ± 12 , range = 10–62).

The classification was performed following ILAE recommendations [1]. Sub-syndromes were differentiated according to the main seizure type at the time of MRI acquisition. Seizures were classified on the basis of a detailed clinical history taken from all patients and at least one person who previously observed a typical seizure. IGE diagnosis was also based on the entire clinical context, such as the presence of appropriate drug response, seizure recurrence after antiepileptic drug (AED) withdrawal, relationship of the seizures to the sleep-wake cycle, positive family history, and triggering factors. Patients with suspected focal onset of the seizures were excluded.

2.2. Electroencephalography

All patients were submitted to at least one 20- to 30-minute interictal electroencephalographic examination with hyperventilation and intermittent photic stimulation using a 16- or 32-channel EEG recorder. Most of them had several EEG recordings (mean = 4 ± 3 , range = 1–15). We used the International 10–20 System for electrode placement. Sleep deprivation was not used.

2.3. Magnetic resonance imaging

All images were acquired in a 2.0-T scanner (Elsint Prestige). The volumetric three-dimensional T1 gradient echo sequence with 1-mm isotropic voxels was used for volumetry (flip angle = 35° , repetition time = 22 ms, echo time = 9 ms, matrix = 256×220 , field of view = 230×250 mm). The software Display (developed by the Brain Imaging Center, Montreal

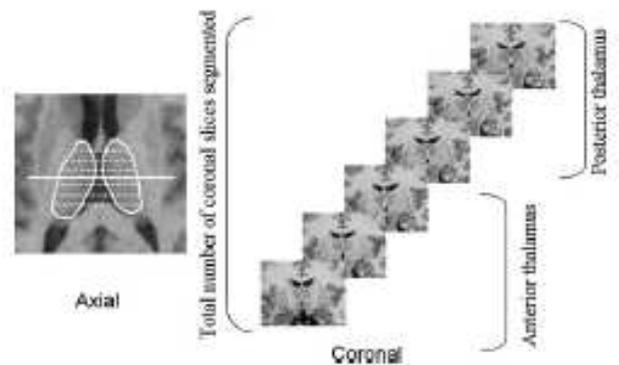


Fig. 2. Schematic example of division of the thalamus into anterior and posterior portions. According to the total number of slices segmented (six in this example), we divided the thalamus into anterior and posterior halves (three slices were included in the anterior thalamic volumes and three in the posterior thalamic volumes).

Neurological Institute, Montreal, Quebec, Canada) was used for thalamic segmentation. Images were previously processed for field nonhomogeneity correction and intensity standardization. This correction produces more consistent relative gray matter, white matter, and cerebral spinal fluid intensities [12]. Images were then submitted to linear stereotaxic transformation into a standard space [13]. This processing adjusts the images for differences in total brain volume, allowing analysis between individuals. Stereotaxic transformation also adjusts brain orientation, facilitating the identification of anatomic boundaries [14]. Anatomic landmarks for thalamic delineation were adopted according to previous publications (Fig. 1) [9,10]. All measures were performed by the same person after a training period. Volumes are expressed in cubic millimeters.

The major part of the anterior thalamus in mammals is the thalamic reticular nucleus [15]. Animal studies indicate that the anterior thalamic nuclei are involved in generalized SWDs [16,17]. To investigate volume abnormalities in this region, the thalamus was divided into anterior and posterior according to the total number of coronal slices segmented (Fig. 2).

The observer was not aware of the subject's diagnosis. The intrarater reliability in thalamic volume measurement was $1.4 \pm 5.6\%$ in the left and $1.1 \pm 6.1\%$ in the right thalamus in 34 normal controls, with measurements performed 3 months apart.

2.4. Statistical analysis

We used the average of the right and left thalamic volumes to simplify statistical analysis, as there was no side-to-side difference in patients and controls. Thalamic volumes (total, anterior, and posterior volumes) of patients and controls were compared.

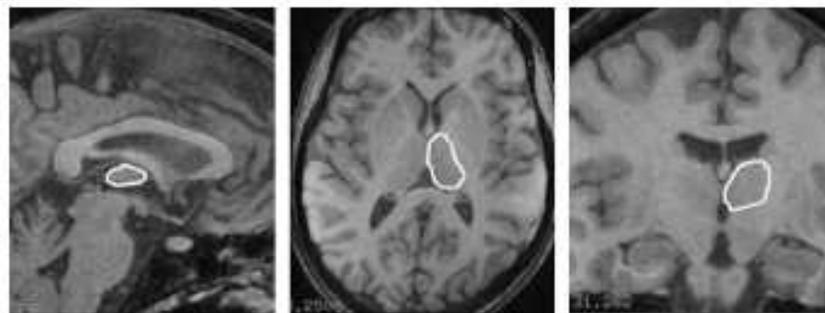


Fig. 1. Example of thalamic segmentation in sagittal, axial, and coronal T1 slices using the Display software (Montreal Neurological Institute).

Student's *t* test was used to compare the volumes of all patients with IGEs with those of the control group. Analysis of variance (ANOVA) followed by a Tukey post hoc test was used for pairwise comparison of the total, anterior, and posterior thalamic volumes between patients and controls. This procedure includes a post hoc correction for multiple comparisons. ANOVA was also used to analyze possible age differences among groups.

To investigate the relationship between age, age at seizure onset, duration of epilepsy, and thalamic volumes, we used the Pearson correlation test. Duration of epilepsy was defined as the time between the first and last seizures.

3. Results

3.1. Clinical features

Most of the patients in the JME (60%, 43/71) and AE (70%, 19/27) groups were taking valproate as the main AED. In the GTCS group, the percentage of patients taking valproate was lower than in the other groups (16%, 8/49), and the most frequently used AED was carbamazepine (41%, 20/49).

Statistical analysis showed that patients in the AE group were younger than patients in the GTCS group ($P = 0.01$). There was no statistical difference among the other groups in age at MRI evaluation ($P > 0.2$). Duration of epilepsy was 14 ± 11 years (mean \pm SD) in the JME group (range = 0–47), 16 ± 11 years in the AE group (range = 2–40), and 12 ± 11 years in the GTCS group (range = 0–44) ($P > 0.2$).

There was good seizure control in the three groups: 72% (51/71), 67% (18/27), and 88% (43/49) of the patients in the JME, AE, and GTCS groups, respectively, were seizure-free at least 2 years. It had been a mean of 4 ± 3 years (range = 0–14), 2 ± 2 years (range = 0–8), and 5 ± 3 years (range = 1–19) since the last seizure in the JME, AE, and GTCS groups, respectively.

3.2. EEG features

At the time of MRI acquisition, 96 of the 147 (65%) patients (49 with JME, 24 with AE, and 23 with GTCSs) had at least one EEG showing generalized SWDs with normal background.

3.3. Total thalamic volumes

The mean thalamic volume of the controls was 9312 ± 615 mm³, and that of the patients, 9638 ± 575 mm³. Comparison between patients and controls showed increased thalamic volume in patients with IGEs ($P = 0.001$).

When compared with controls, patients with JME (9660 ± 578 mm³) and AE (9708 ± 544 mm³) had an increased total thalamic volume ($P = 0.01$ and 0.03 , respectively). Thalamic volumes of patients with GTCSs (9569 ± 594 mm³) were not statistically different from those of controls ($P = 0.1$).

3.4. Anterior and posterior volumes

The mean anterior thalamic volume in the control group was 4314 ± 423 mm³, and the mean posterior thalamic volume was 4999 ± 426 mm³. Patients with IGEs as a single group had an increased mean anterior thalamic volume (4530 ± 365 mm³, $P = 0.001$) compared with controls. Their mean posterior thalamic volume was not different from that of controls (5114 ± 443 mm³, $P = 0.127$).

Anterior volumes were increased in the subgroups of patients with JME (4532 ± 403 mm³) and AE (4579 ± 412 mm³), but not in the GTCS group (4500 ± 270 mm³), when compared with those of controls ($P = 0.02$, 0.01 , and 0.08 , respectively). Posterior thalamic volumes of subgroups of patients were not different from those of the controls: JME 5137 ± 404 mm³, AE 5137 ± 463 mm³, and GTCS 5068 ± 490 mm³ ($P = 0.5$, 0.3 , and 0.8 , respectively).

3.5. Anterior volumes in patients with JME and absence seizures

To investigate the relationship between increased anterior thalamic volumes and absence seizures, we divided JME patients into two groups: with and without typical absence seizures. In the former, we included patients with well-described, characteristic absences reported by the patient or an observer regardless of the frequency.

Of the 71 patients with JME, 28 (40%) had typical absence seizures. In the group of patients with JME with absence seizures, there were 21 women, for whom mean age was 32 ± 8 (range = 18–48), mean age at seizure onset was 12 ± 6 (range = 2–24), and mean time since the last seizure was 3 ± 2 years (range = 0–10). In this group, 75% (21/28) were taking valproate as the main AED and 68% (19/28) were seizure-free at least 2 years. In the group of patients with JME without absences, there were 25 women, for whom mean age was 31 ± 10 (range = 15–63), mean age at seizure onset was 14 ± 7 (range = 0–43), and mean time since last seizure was 4 ± 3 years (range = 0–14). In this group, 51% (22/43) were taking valproate as the main AED and 75% (32/43) were seizure-free at least 2 years. There were no differences in these clinical data between patients with and without absences.

Compared with those of controls, anterior thalamic volumes of patients with JME and typical absences (4568 ± 389 mm³) were statistically significantly increased ($P = 0.03$). The anterior volumes of patients with JME without typical absences (4508 ± 416 mm³) were not different from those of controls ($P = 0.07$). The posterior thalamic volumes were not different from those of controls (JME with absences: 5099 ± 398 mm³, JME without absences: 5161 ± 411 mm³, $P = 0.7$ and 0.2).

Fig. 3 is a graphic representation of group comparisons of anterior and posterior thalamic volumes.

There was no relationship between age, age at seizure onset, duration of epilepsy, and thalamic volumes in the IGE groups ($P > 0.1$).

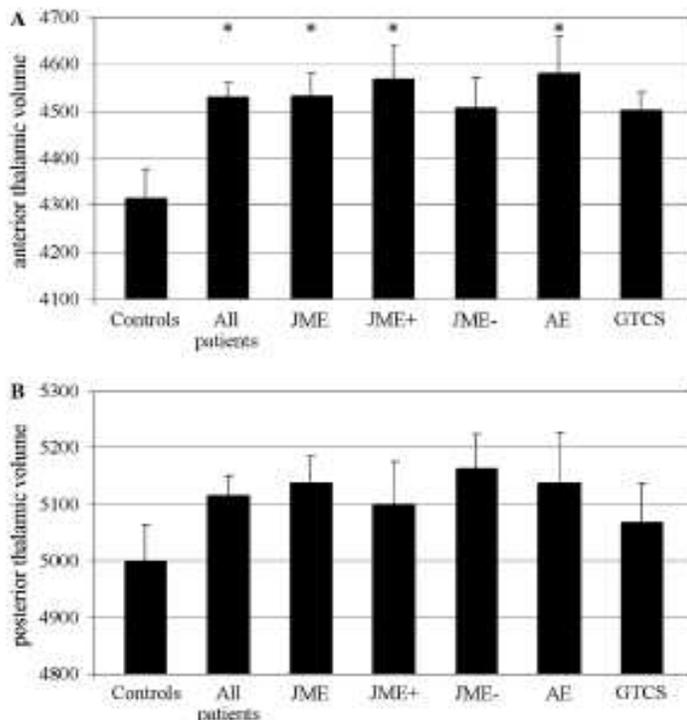


Fig. 3. Graphic representation of the anterior (A) and posterior (B) mean thalamic volumes and SE in all groups (patients and controls). * $P < 0.05$. JME, juvenile myoclonic epilepsy; AE, absence epilepsy; GTCS, generalized tonic-clonic seizures; +, positive history for absences, -, negative history for absences.

4. Discussion

This study showed, for the first time, increased thalamic volumes in a large group of patients with IGE. A previous study evaluating the thalamus in 17 patients with IGEs, not specifying the subsyndrome, failed to demonstrate differences when compared with controls [10]. In another study quantifying subcortical volumes, including the thalamus, thalamic volumes of 11 patients with IGEs (5 with JME, 2 with juvenile absence epilepsy, and 4 with GTCSs on awakening) did not differ from those of controls [11]. However, the authors identified smaller subcortical volumes in the IGE patients mainly because of bilateral putaminal reduction [11]. The divergence from these results noted in our study may be explained by three main points: (1) the small number of patients evaluated in the previous studies, (2) differences in the qualities of images and in the protocol for volumetric measurements, and (3) clinical distinction of subsyndromes. Thalamic volumes of 55 patients (28 with JME and 27 with AE) with absence seizures were evaluated in our study. There is no clear clinical description in the previous studies, but the number of patients with absences was smaller. Seeck et al. analyzed only 2 patients with juvenile absence epilepsy [11].

The thalamus is anatomically divided into anterior and posterior nuclei. This division also reflects the function of this structure. The anterior portion is related predominantly

to interconnections with all cortical areas. These communications are so extensive that the functions of these structures are not considered separately. Information provided by almost all sensory systems is conducted to the posterior portion of the thalamus. These sensory impulses are retransmitted to the cortex, also passing through the ventral thalamus [15]. Thalamic relay neurons, thalamic reticular neurons, and cortical pyramidal neurons are believed to participate in the absence seizure mechanism. Thalamic reticular neurons are responsible for the mode of thalamo-cortical activation, and this population of cells is situated mainly at the anterior portion of the thalamus [16,18]. The exact mechanisms involved in the generation of seizures are not completely defined. Our results showing increased thalamic volumes in patients with absence seizures may reflect inherited abnormalities affecting thalamic reticular neurons. These findings are in agreement with experimental models and imaging studies pointing to an anterior thalamic abnormality in patients with absence seizures. Until now, there has been only evidence of a thalamic dysfunction rather than structural abnormalities in the pathophysiology of generalized SWDs and absence seizures [6,7,9–11].

The IGE subsyndromes are clinically differentiated by the main seizure type and age at seizure onset [1]. Clinical differences between IGEs probably indicate different pathogenesis [19]. MRI spectroscopy revealed metabolic

differences between JME and GTCSs [8]. IGEs also appear to be related to cortical abnormalities [5,20,21]. The present study supports multiple mechanisms for IGE subsyndromes depending on the predominant seizure type. Increased thalamic volumes in patients with absences may reflect the predominance of thalamocortical interactions in this seizure type. Myoclonic seizures also are associated with the thalamocortical loop, but the cortex may significantly participate too [22]. In the GTCS group, the patients presented exclusively with GTCSs and there were no reports of other seizure types. The lack of thalamic abnormality in this group of patients probably reflects a different pathophysiology for GTCSs. According to experimental data, the mechanism is related mainly to the cerebral cortex and the brainstem [23].

There was no relationship between age, age at seizure onset, duration of epilepsy, and thalamic volumes. Despite this, we observed that patients with AE had higher thalamic volumes and worse seizure control. On the other hand, patients with GTCSs had thalamic volumes similar to those of normal controls and better seizure control. It is interesting that the most effective AEDs (valproate and ethosuximide) for absence seizures work by causing a voltage-dependent blockade of T-type calcium currents as one mechanism of action [18,24]. This mechanism is believed to inhibit thalamic neuronal firing. This finding raises the possibility of an association between refractory seizures in IGEs and increased thalamic volumes. These differences in seizure control and the larger proportion of generalized SWDs in the EEGs of patients with absence seizures are possibly related to the increased anterior volumes in these patients. These findings may indicate that the thalamocortical circuitry is more active in patients with absence seizures, and the increased volumes may be the expression of discrete edema or even increased blood flow on the structural MRI scans. It is important to note that, in addition to neuronal size and number, axonal and dendritic arborization also appears to contribute to the density of gray matter observed on MRI scans [25]. Therefore, increased axonal/dendritic density could be another possible explanation for the increased anterior thalamic volumes in these patients.

Thalamic volumes may be associated with the age of patients. However, this is unlikely because the registration of the images in the stereotaxic space reduces the differences and anatomical variations between the studied brains. But even if the normalized volumes were larger in patients with absence seizures simply because of age differences, then this finding once more could reflect activity in the thalamocortical circuitry. IGEs and especially typical absence syndromes such as childhood absence epilepsy are usually self limited. The increased volumes in young patients may indicate that this structure probably remains involved in the epilepsy mechanisms. The characteristics of our population, followed in a tertiary center and consisting mainly of young adults, also support this hypothesis.

The long-term use of AED therapy by our patients raises the question of whether our results can be explained by drug exposure. The thalamic abnormalities were found predominantly in the JME and AE groups. Most of these patients were taking valproate. Valproate may be associated with cerebral atrophy and cognitive decline in neuroimaging studies [26]. The clinical course may be acute or insidious, and the prevalence of asymptomatic cerebral atrophy in patients chronically using valproate is unknown [26]. Our patients did not present these clinical characteristics. Our findings do not seem to be associated with drug exposure because increased thalamic volumes are in the opposite direction of the cerebral changes expected in patients using valproate.

It remains unclear what could be the cause of the increased volumes in patients with IGEs. Our findings do not necessarily reflect structural abnormalities. They may represent, as previously mentioned, adaptive findings or even a peculiarity in the population studied. However, this anatomical difference is corroborated by functional and experimental studies [16,27,28]. Precise volumetry of the thalamus is difficult because of the limitations of MRI. We used software that allows a simultaneous view in three distinct orthogonal planes of the exam. This software optimizes the localization of the anatomic boundaries, increasing the quality and precision of the segmentation. Further investigation is needed, especially with more powerful MRI scanners and new quantitative methods, to confirm our findings.

Complete definition of the underlying subtle structural abnormalities in patients with IGEs will be very helpful for genetic evaluation, mainly in selecting more homogeneous populations for studies, and possibly for clinical management. In conclusion, our study supports the participation of the anterior portion of the thalamus in the pathophysiology of IGEs and, especially, absence seizures.

Acknowledgments

This study was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

References

- [1] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–99.
- [2] Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984;25:8–21.
- [3] Penfield W, Jasper HH. *Epilepsy and functional anatomy of the human brain*. Boston: Little, Brown; 1954.
- [4] Avoli M, Rogawski MA, Avanzini G. Generalized epileptic disorders: an update. *Epilepsia* 2001;42:445–7.
- [5] Meeren HK, Van Luijckelaar EL, Lopes da Silva FH, Coenen AM. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol* 2005;62:371–6.
- [6] Sabers A, Møller A, Scheel-Kruger J, Mouritzen DA. No loss in total neuron number in the thalamic reticular nucleus and neocortex in the

- genetic absence epilepsy rats from Strasbourg. *Epilepsy Res* 1996;26:45–8.
- [7] Mory SB, Li LM, Guerreiro CA, Cendes F. Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: a proton MRS study. *Epilepsia* 2003;44:1402–5.
- [8] Savic I, Osterman Y, Helms G. MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies. *NeuroImage* 2004;21:163–72.
- [9] Bernasconi A, Bernasconi N, Natsume J, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Magnetic resonance spectroscopy and imaging of the thalamus in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2003;126:2447–54.
- [10] Natsume J, Bernasconi N, Andermann F, Bernasconi A. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2003;60:1296–300.
- [11] Seeck M, Dreifuss D, Lantz G, et al. Subcortical nuclei volumetry in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:1642–5.
- [12] Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imag* 1998;17:87–97.
- [13] Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme Medical; 1988.
- [14] Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:192–205.
- [15] Sherman SM, Guillery RM. The “thalamus” as a part of the diencephalon: the dorsal thalamus and the ventral thalamus. In: Sherman SM, Guillery RM, editors. *Exploring the thalamus*. London: Academic Press; 2001. p. 8–16.
- [16] Slaughter SJ, Leresche N, Deniau JM, Crunelli V, Charpier S. Activity of thalamic reticular neurons during spontaneous genetically determined spike and wave discharges. *J Neurosci* 2002;22:2323–34.
- [17] Buzsáki G. The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience* 1991;41:351–64.
- [18] Chang BS, Lowenstein DH. Mechanism of disease: epilepsy. *N Engl J Med* 2003;349:1257–66.
- [19] Zifkin B, Andermann E, Andermann F. Mechanisms, genetics, and pathogenesis of juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005;18:147–53.
- [20] Woermann FG, Free SL, Koepp MF, Sisodia SM, Duncan JS. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999;122:2101–7.
- [21] Sonmez F, Atakli D, Huseyin S, Atay T, Arpacı B. Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:329–36.
- [22] Avanzini G, Binelli S, Franceschetti S, Panzica F, Pozzi A. Pathophysiology of myoclonus in Janz syndrome. In: Schmitz B, Sander T, editors. *Juvenile myoclonic epilepsy: the Janz syndrome*. Petersfield: Wrighton Biomedical; 2000. p. 57–72.
- [23] Browning RA. Anatomy of generalized convulsive seizures. In: Malafosse A, Genton P, Hirsch E, Marescaux C, Broglin D, Bernasconi R, editors. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical, experimental and genetic aspects*. London: John Libbey; 1994. p. 399–413.
- [24] Karceski S, Morrel MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav* 2005;7(Suppl. 1):1–64.
- [25] Mechelli A, Friston KJ, Frackowiak RS, Price CJ. Structural covariance in the human cortex. *J Neurosci* 2005;25:8303–10.
- [26] Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, Casalini C, Perucca E. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia* 1998;39:27–32.
- [27] Pevett MC, Duncan MC, Jones T, Fish DR, Brooks DJ. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using $H_2^{15}O$ and PET. *Neurology* 1995;45:1396–402.
- [28] Aghakhani Y, Bagshaw AP, et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004;127:1127–44.

ANEXO 4



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Neurologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, *Página 1 de 3*

Título do projeto: **A Neuroimagem nas Epilepsias**

Investigador principal: Dr. Fernando Cendes

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu _____ entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com epilepsia. O objetivo geral do estudo é o de determinar a utilidade da Imagem e Espectroscopia por Ressonância Magnética nas epilepsias. A identificação e quantificação dessas anormalidades no cérebro, pode eventualmente melhorar o diagnóstico e levar a um melhor tratamento dessa doença. As informações médicas a meu respeito que forem obtidas para esse estudo, poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores que trabalham com epilepsia. Podendo assim ser utilizadas eventualmente para outros fins de pesquisa sobre as epilepsias. O sigilo será mantido em todos os estudos colaborativos através da utilização de um número de código para a identificação dos indivíduos participantes.

A ressonância magnética é uma técnica capaz de produzir imagens de alta qualidade e resolução (nitidez) anatômica, assim como informações sobre a bioquímica dos tecidos. A ressonância magnética produz imagens em cortes que são parecidos com as imagens produzidas pela tomografia computadorizada, porém com maior resolução (nitidez) e sem a exposição aos raios X. Essas imagens também irão produzir informações bioquímicas que serão úteis para melhor definição do diagnóstico e tratamento. O objetivo principal desse estudo é determinar a importância dessas informações bioquímicas e estruturais.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e de minha família. Eu serei submetido a um exame físico neurológico para estabelecer meu estado clínico. Além disso, poderei ser submetido a um eletroencefalograma (EEG) além dos exames de ressonância magnética. Hospitalização não será necessária.

O procedimento de ressonância magnética é semelhante a uma tomografia. Eu fui informado que eu serei colocado em uma maca e serei movido lentamente para dentro do aparelho de ressonância magnética. Um alto falante dentro do campo magnético possibilita a minha constante comunicação com as pessoas responsáveis pelo exame. Durante todo o tempo o pessoal médico e paramédico pode me ver e ouvir, e eu posso ser removido(a) se for preciso; por exemplo, se durante o exame eu me sentir mal ou com claustrofobia. O procedimento pode durar entre 45 a 90 minutos. Durante a primeira parte do exame eu irei ouvir ruídos, tipo marteladas, por alguns minutos enquanto o aparelho faz as imagens do meu cérebro. O restante do exame será relativamente silencioso.

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com epilepsia, possibilitando um melhor diagnóstico e um tratamento mais adequado. Os resultados do meu exame de ressonância magnética ficarão a disposição dos médicos responsáveis pelo meu tratamento, e poderão ser úteis no futuro.



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Neurologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, *Página 2 de 3*

Título do projeto: : **A Neuroimagem nas Epilepsias**

Investigador principal: Dr. Fernando Cendes

RISCO E DESCONFORTO:

O único desconforto relacionado a este exame é o ruído intermitente durante os primeiros 15 minutos. Depois disso o ruído será muito menor. O pessoal técnico providenciará tapa-ouvidos para me deixar mais confortável.

Uma das principais vantagens da ressonância magnética e que esta não utiliza raios X ou outro tipo de radiação ionizante, ao contrário de outros tipos de exame radiológicos. As imagens são obtidas graças a um campo magnético (ímã), um transmissor e receptor de ondas de rádio e um computador que é utilizado para obter as informações bioquímicas e imagens da anatomia interna. Não existem efeitos nocivos associados com a ressonância magnética dentro das condições utilizadas atualmente.

REQUERIMENTOS

É **muito importante** informar aos médicos(as) e técnicos(as) caso eu tenha um **marca-passo cardíaco, um clipe de cirurgia para aneurisma cerebral ou qualquer outro objeto metálico em meu corpo**, que tenha sido implantado durante uma cirurgia ou alojado em meu corpo durante um acidente, pois estes podem parar de funcionar ou causar acidentes devido ao forte campo magnético que funciona como um ímã muito forte. Eu também devo remover todos os objetos metálicos que estiverem comigo (relógio, canetas, brincos, colares, anéis, etc), pois estes também podem movimentar ou aquecer dentro do campo magnético.

SIGILO:

Eu entendo que todas as informações médicas decorrentes desse projeto de pesquisa farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. **O Dr. Fernando Cendes, tel (19) 3521-9217 estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações entrar em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas-UNICAMP, tel. (19) 3521-8936.**

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP.



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Neurologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, *Página 3 de 3*

Título do projeto: : **A Neuroimagem nas Epilepsias**

Investigador principal: Dr. Fernando Cendes

Eu confirmo que o(a) Dr(a). _____
me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi esse formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

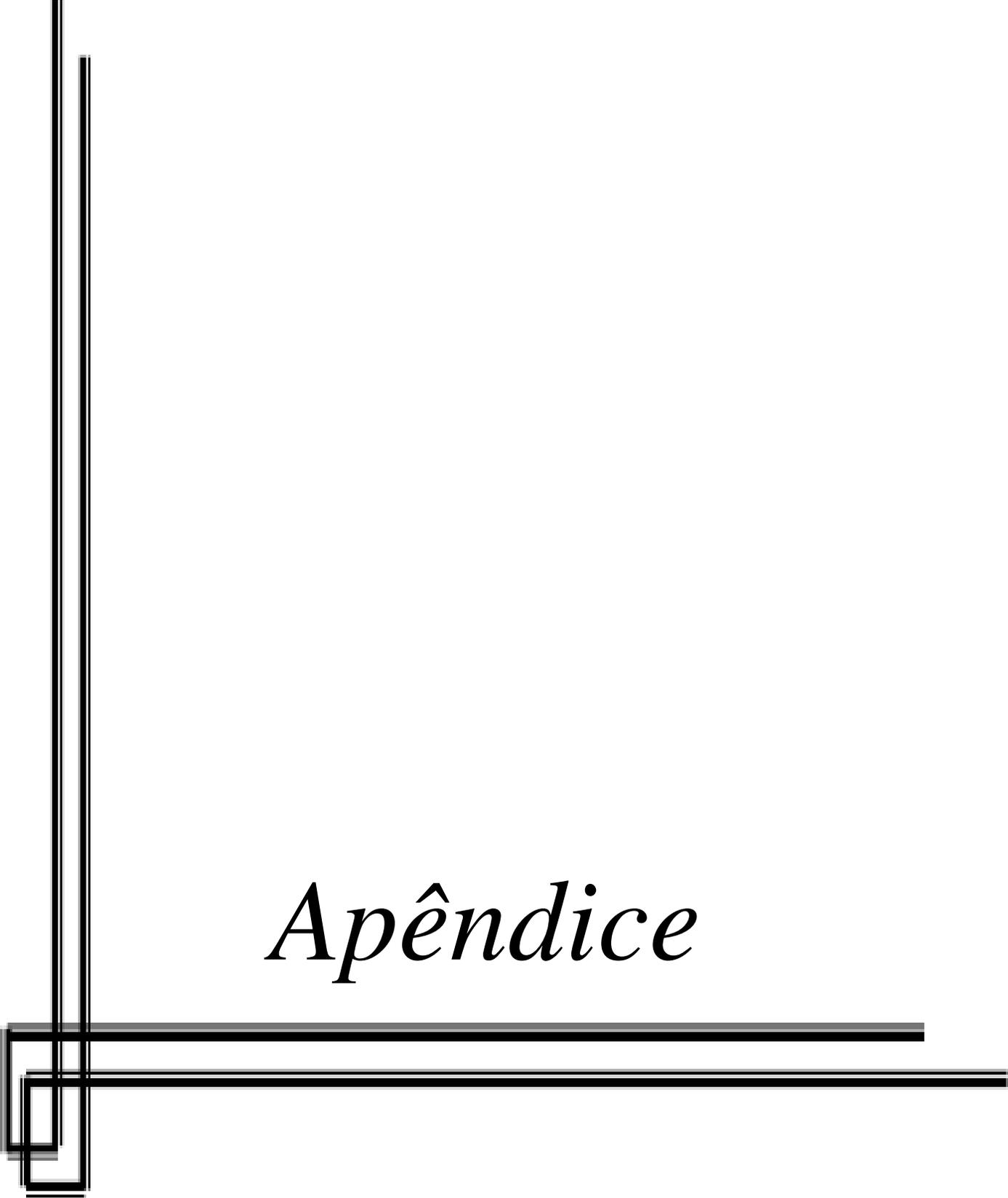
RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

data



Apêndice

Apêndice 1. Volumes Absolutos Corrigidos (mm³) e Índices de Assimetria (IA) das Amígdalas, Hipocampus e Tálamos de cada Paciente Estudado.

Participantes	AD ¹	AE ²	HD ³	HE ⁴	TD ⁵	TE ⁶	Amígdala Menor	Amígdala Maior	I.A.A	Hipocampo Menor	Hipocampo Maior	I.A.H	Tálamo Menor	Tálamo Maior	I.A.T
A	1455.22	1785.91	3006.85	3138.40	8966.47	9089.91	1455.22	1785.91	0.81	3006.85	3138.4	0.96	8966.47	9089.91	0.99
AC	1390.68	1410.37	3412.28	3502.66	9354.45	9066.29	1390.68	1410.37	0.99	3412.28	3502.66	0.97	9066.29	9354.45	0.97
ACC75	2241.87	2010.64	3831.04	3592.46	7566.44	8124.54	2010.64	2241.87	0.90	3592.46	3831.04	0.94	7566.44	8124.54	0.93
AES26	2213.11	2191.70	3521.12	2648.14	7536.63	7614.49	2191.70	2213.11	0.99	2648.14	3521.12	0.75	7536.63	7614.49	0.99
AMOD	1602.58	1631.57	2156.46	3503.57	8651.59	8578.60	1602.58	1631.57	0.98	2156.46	3503.57	0.62	8578.60	8651.59	0.99
ARSF13	1358.18	1246.00	3629.48	2132.45	6767.92	7020.80	1246.00	1358.18	0.92	2132.45	3629.48	0.59	6767.92	7020.80	0.96
B	1794.60	1799.51	3486.05	3664.83	7043.82	7392.52	1794.6	1799.51	1.00	3486.05	3664.83	0.95	7043.82	7392.52	0.95
BHB39	1647.25	1657.97	3380.28	3367.61	9865.00	9174.91	1647.25	1657.97	0.99	3367.61	3380.28	1.00	9174.91	9865.00	0.93
BNS9	1642.01	1499.50	3237.13	2855.59	8228.43	8495.97	1499.50	1642.01	0.91	2855.59	3237.13	0.88	8228.43	8495.97	0.97
C	1699.10	1940.03	3415.69	2991.16	6669.15	7333.64	1699.1	1940.03	0.88	2991.16	3415.69	0.88	6669.15	7333.64	0.91
CFC57	2021.38	2268.54	4425.96	2570.31	7238.64	8515.65	2021.38	2268.54	0.89	2570.31	4425.96	0.58	7238.64	8515.65	0.85
CLY11	1987.26	1767.02	4351.78	4126.45	7300.56	9092.05	1767.02	1987.26	0.89	4126.45	4351.78	0.95	7300.56	9092.05	0.80
CPSR54	1472.04	2061.94	3335.18	3388.41	7506.87	8531.32	1472.04	2061.94	0.71	3335.18	3388.41	0.98	7506.87	8531.32	0.88
D	1387.12	1474.64	2955.39	3316.67	7570.65	6566.18	1387.12	1474.64	0.94	2955.39	3316.67	0.89	6566.18	7570.65	0.87
DC	1676.83	1639.59	3444.82	3377.20	7090.55	6177.15	1639.59	1676.83	0.98	3377.2	3444.82	0.98	6177.15	7090.55	0.87
DCP64	1273.69	1431.50	3694.02	3831.33	7553.02	8504.96	1273.69	1431.50	0.78	3694.02	3831.33	0.96	7553.02	8504.96	0.89
DO8	1488.43	1319.72	2848.52	1473.94	6529.23	8166.71	1319.72	1488.43	0.97	1473.94	2848.52	0.52	6529.23	8166.71	0.89
E	1423.31	1797.98	2807.87	3041.50	6989.53	7171.48	1423.31	1797.98	0.79	2807.87	3041.5	0.92	6989.53	7171.48	0.97
EBA20	1579.79	1541.99	3688.82	3418.92	7764.45	7119.17	1541.99	1579.79	0.94	3418.92	3688.82	0.93	7119.17	7764.45	0.98
EC	1582.09	1599.75	3148.22	2928.81	5741.60	6937.00	1582.09	1599.75	0.99	2928.81	3148.22	0.93	5741.60	6937.00	0.83
ECBV8	1077.81	1357.74	2186.27	3769.79	7583.51	9888.29	1077.81	1357.74	0.81	2186.27	3769.79	0.58	7583.51	9888.29	0.79
ECS	1396.23	1565.89	2667.71	3297.46	8146.84	8898.34	1396.23	1565.89	0.89	2667.71	3297.46	0.81	8146.84	8898.34	0.92
EFV26	1657.00	1884.02	3602.99	3475.59	8915.31	7941.45	1657.00	1884.02	0.88	3475.59	3602.99	0.96	7941.45	8915.31	0.89
EM66	1679.24	1663.31	3385.93	3693.98	6284.10	7493.30	1663.31	1679.24	0.99	3385.93	3693.98	0.92	6284.1	7493.3	0.84
ESBPG67	1678.57	1859.88	3428.50	4080.04	7555.34	6985.67	1678.57	1859.88	0.90	3428.5	4080.04	0.84	6985.67	7555.34	0.92
F	1618.92	1503.01	2695.06	2875.04	6012.99	5964.00	1503.01	1618.92	0.93	2695.06	2875.04	0.94	5964.00	6012.99	0.99
GA38	1751.55	1651.15	3839.37	3506.99	8321.06	9094.98	1651.15	1751.55	0.94	3506.99	3839.37	0.91	8321.06	9094.98	0.91
GC11	1702.97	1854.36	3168.97	3203.76	7247.25	7957.22	1702.97	1854.36	0.92	3168.97	3203.76	0.99	7247.25	7957.22	0.91
H	1493.25	1518.01	2743.83	2768.57	7620.47	8171.52	1493.25	1518.01	0.98	2743.83	2768.57	0.99	7620.47	8171.52	0.93

Apêndice 1. Volumes Absolutos Corrigidos (mm³) e Índices de Assimetria (IA) das Amígdalas, Hipocampus e Tálamos de cada Paciente Estudado.

Participantes	AD ¹	AE ²	HD ³	HE ⁴	TD ⁵	TE ⁶	Amígdala Menor	Amígdala Maior	I.A.A	Hipocampo Menor	Hipocampo Maior	I.A.H	Tálamo Menor	Tálamo Maior	I.A.T
HC	1728.19	1635.75	3272.41	3553.35	6641.80	6934.51	1635.75	1728.19	0.95	3272.41	3553.35	0.92	6641.8	6934.51	0.96
HRT46	1333.34	1582.91	2511.57	3139.96	8223.76	8901.87	1333.34	1582.91	0.84	2511.57	3139.96	0.80	8223.76	8901.87	0.92
I	1744.48	1798.41	2981.99	2863.34	8450.77	7373.10	1744.48	1798.41	0.97	2863.34	2981.99	0.96	7373.1	8450.77	0.87
IC	1486.97	1818.83	2353.03	2759.83	8111.42	8119.98	1486.97	1818.83	0.82	2353.03	2759.83	0.85	8111.42	8119.98	1.00
ILS73	1697.18	2039.06	3347.27	3707.04	7111.76	7984.84	1697.18	2039.06	0.83	3347.27	3707.04	0.90	7111.76	7984.84	0.89
ISR47	1895.40	1942.51	3008.99	3005.98	6911.05	7643.76	1895.4	1942.51	0.98	3005.98	3008.99	1.00	6911.05	7643.76	0.90
JDM	1611.40	1741.23	3890.75	2598.46	7446.54	7569.42	1611.40	1741.23	0.96	2598.46	3890.75	0.67	7446.54	7569.42	0.93
K	1550.74	1638.29	3294.70	3587.54	7625.92	8541.67	1550.74	1638.29	0.95	3294.7	3587.54	0.92	7625.92	8541.67	0.89
LACO36	1285.19	1135.62	2470.67	3518.58	7537.57	7364.00	1135.62	1285.19	0.98	2470.67	3518.58	0.70	7364.00	7537.57	0.88
LADM16	1295.35	1160.53	3841.83	2694.25	7478.74	8207.85	1160.53	1295.35	0.99	2694.25	3841.83	0.70	7478.74	8207.85	0.90
LFM70	1543.25	1689.51	3740.00	3232.77	6597.73	6411.15	1543.25	1689.51	0.91	3232.77	3740	0.86	6411.15	6597.73	0.97
LRN37	2301.37	1926.54	2991.58	3088.32	7193.31	6611.92	1926.54	2301.37	0.84	2991.58	3088.32	0.97	6611.92	7193.31	0.92
M	1308.05	1475.07	3078.70	3022.40	6432.33	7237.43	1308.05	1475.07	0.89	3022.4	3078.7	0.98	6432.33	7237.43	0.89
MAAO	1345.26	1454.90	2531.32	1300.98	7625.59	8424.73	1345.26	1454.90	0.92	1300.98	2531.32	0.51	7625.59	8424.73	0.91
MAMS	1512.24	1826.63	3727.68	3572.57	8104.05	9046.19	1512.24	1826.63	0.83	3572.57	3727.68	0.96	8104.05	9046.19	0.90
MASP43	1872.03	1754.65	4053.35	3936.99	8201.63	8264.92	1754.65	1872.03	0.94	3936.99	4053.35	0.97	8201.63	8264.92	0.99
MCFDR74	1707.44	1933.74	4085.04	3861.66	7213.41	6611.24	1707.44	1933.74	0.88	3861.66	4085.04	0.95	6611.24	7213.41	0.92
MDL	1423.55	1679.87	3306.64	3321.96	8032.76	8307.46	1423.55	1679.87	0.85	3306.64	3321.96	1.00	8032.76	8307.46	0.85
MFRR51	1727.25	1701.82	3650.82	3373.12	7328.09	8022.86	1701.82	1727.25	0.99	3373.12	3650.82	0.92	7328.09	8022.86	0.91
MHB28	1522.05	1009.64	3807.45	3645.21	7987.25	6927.42	1009.64	1522.05	0.98	3645.21	3807.45	0.96	6927.42	7987.25	0.66
MISP58	2116.66	2022.54	3860.85	3262.09	7348.22	8169.25	2022.54	2116.66	0.96	3262.09	3860.85	0.84	7348.22	8169.25	0.90
MJS9	2006.47	2048.35	3144.64	3092.53	8358.11	8588.91	2006.47	2048.35	0.98	3092.53	3144.64	0.98	8358.11	8588.91	0.97
MLL25	1636.47	1295.42	3396.54	3411.41	7183.38	7702.85	1295.42	1636.47	0.83	3396.54	3411.41	1.00	7183.38	7702.85	0.79
MLM70	1641.41	1720.83	4186.25	3389.81	6926.33	6894.35	1641.41	1720.83	0.95	3389.81	4186.25	0.81	6894.35	6926.33	1.00
MLS23	2001.27	2077.66	3812.54	3940.49	8072.89	8673.46	2001.27	2077.66	0.96	3812.54	3940.49	0.97	8072.89	8673.46	0.93
MMSA53	1510.85	1872.11	3574.56	3479.92	7383.43	6994.46	1510.85	1872.11	0.81	3479.92	3574.56	0.97	6994.46	7383.43	0.95
MNRL	1619.57	1620.63	3759.87	3559.02	8335.90	8234.95	1619.57	1620.63	0.90	3559.02	3759.87	0.95	8234.95	8335.9	1.00
MRPB45	1786.80	1885.00	4168.86	3928.35	8175.37	7698.36	1786.8	1885.00	0.95	3928.35	4168.86	0.94	7698.36	8175.37	0.94
NMA	1624.30	1482.61	3035.03	2063.74	9343.30	9168.75	1482.61	1624.30	0.91	2063.74	3035.03	0.68	9168.75	9343.30	0.98
NSS52	1793.36	1571.26	2982.30	3879.53	7020.94	9125.89	1571.26	1793.36	0.82	2982.30	3879.53	0.77	7020.94	9125.89	0.88

Apêndice 1. Volumes Absolutos Corrigidos (mm³) e Índices de Assimetria (IA) das Amígdalas, Hipocampus e Tálamos de cada Paciente Estudado.

Participantes	AD ¹	AE ²	HD ³	HE ⁴	TD ⁵	TE ⁶	Amígdala Menor	Amígdala Maior	I.A.A	Hipocampo Menor	Hipocampo Maior	I.A.H	Tálamo Menor	Tálamo Maior	I.A.T
PSLN12	1329.24	1306.09	3267.46	3091.18	7610.42	7058.43	1306.09	1329.24	0.92	3091.18	3267.46	0.95	7058.43	7610.42	0.98
RCB63	1513.61	1793.45	3007.03	3152.24	6290.06	6570.85	1513.61	1793.45	0.84	3007.03	3152.24	0.95	6290.06	6570.85	0.96
RFC61	1258.32	1407.51	2748.40	2295.18	7124.33	6262.49	1258.32	1407.51	1.00	2295.18	2748.40	0.84	7124.33	6680.99	0.89
RFC517	2299.76	2045.05	4704.15	4023.52	6603.35	7680.31	2045.05	2299.76	0.89	4023.52	4704.15	0.86	6603.35	7680.31	0.86
RIF	1509.77	1758.52	3471.61	3274.78	8444.34	8914.79	1509.77	1758.52	0.86	3274.78	3471.61	0.94	8444.34	8914.79	0.95
RRS44	1702.85	1348.90	2640.19	3840.93	7321.74	7951.43	1348.90	1702.85	0.92	2640.19	3840.93	0.69	7321.74	7951.43	0.79
RSMC49	1662.33	1796.64	3579.22	3700.24	7202.16	7245.11	1662.33	1796.64	0.93	3579.22	3700.24	0.97	7202.16	7245.11	0.99
RZ24	1215.31	1160.25	3880.17	2502.69	6893.41	7402.96	1160.25	1215.31	0.85	2502.69	3880.17	0.64	6893.41	7402.96	0.95
SB	1933.58	2079.85	3237.48	2254.22	7998.77	7649.05	1933.58	2079.85	0.93	2254.22	3237.48	0.70	7649.05	7998.77	0.96
SCT71	1804.67	1949.47	3450.93	3107.88	5104.00	6242.00	1804.67	1949.47	0.93	3107.88	3450.93	0.90	5104.00	6274.73	0.81
SFLM56	1255.98	1265.54	3816.71	1959.06	7554.03	8543.13	1255.98	1265.54	0.90	1959.06	3816.71	0.51	7554.03	8543.13	0.99
SHO55	1470.39	1709.06	3405.34	3250.84	6263.01	6274.73	1470.39	1709.06	0.86	3250.84	3405.34	0.95	6263.01	6274.73	1.00
SNRS51	1890.18	1906.53	2967.53	3226.29	6572.82	7077.83	1890.18	1906.53	0.99	2967.53	3226.29	0.92	6572.82	7077.83	0.93
SPS	1532.94	1827.46	1743.60	1635.20	7603.33	7753.66	1532.94	1827.46	0.84	1635.20	1743.60	0.94	7603.33	7753.66	0.98
SRM48	1443.33	1761.35	3412.62	3329.23	7748.18	6565.05	1443.33	1761.35	0.92	3329.23	3412.62	0.98	6565.05	7748.18	0.82
TFD	1567.43	1840.25	2694.47	4032.00	8822.17	8140.64	1567.43	1840.25	0.85	2694.47	4032.00	0.67	8140.64	8822.17	0.92
TFTCS	1210.29	1672.19	2474.55	3924.62	7494.24	7681.08	1210.29	1672.19	0.72	2474.55	3924.62	0.63	7494.24	7681.08	0.98
VAM62	1527.93	1792.72	3450.10	3589.36	8097.64	7808.33	1527.93	1792.72	0.85	3450.10	3589.36	0.96	7808.33	8097.64	0.96
VBG7	1296.41	1506.82	3882.66	4051.43	6724.25	6418.50	1296.41	1506.82	0.86	3882.66	4051.43	0.96	6418.50	6724.25	0.95
VOA72	1136.45	1238.95	3280.10	2365.37	7804.72	8318.35	1136.45	1238.95	0.80	2365.37	3280.10	0.72	7804.72	8318.35	0.92
ZM69	1706.67	1791.77	2309.22	2939.01	6173.05	6726.80	1706.67	1791.77	0.95	2309.22	2939.01	0.79	6173.05	7182.97	0.95

¹ Amígdala Direita
² Amígdala Esquerda

³ Hipocampo Direito
⁴ Hipocampo Esquerdo

⁵ Tálamo Direito
⁶ Tálamo Esquerdo

Apêndice 2. Dados Clínicos dos Grupos de Estudo.

PARTICIPANTES	IDADE	EPILEPSIA	ATROFIA HIPOCAMPAL	FREQUÊNCIA DE CRISES ¹	SCID-I GRAU	BDI-GRAU	BDI
A	32	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Assintomático	6
AC	31	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	7
ACC75	27	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
BHB39	19	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
CLY11	34	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
D	45	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Assintomático	10
DC	46	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	3
DO8	37	Refratária	Esquerda	9	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	12
EBA20	24	Benigna	Sem alteração	1	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	3
EC	23	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
ESBPG67	54	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
GC11	26	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	3
HC	43	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	2
IC	29	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	8
ISR47	47	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	5
JDM	29	Refratária	Esquerda	4	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	3
LADM16	47	Benigna	Esquerda	1	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	3
LFM70	57	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Assintomático	11
MASP43	37	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
MDL	22	Benigna	Sem alteração	1	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	5
MFRR51	40	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
MHB28	23	Benigna	Bilateral	1	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	7
MJS9	32	Benigna	Esquerda	1	Transtorno Distímico	Assintomático	10
MLL25	37	Refratária	Esquerda	2	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	8
MLS23	39	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
NSS52	41	Refratária	Direita	2	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	7

Apêndice 2. Dados Clínicos dos Grupos de Estudo.

PARTICIPANTES	IDADE	EPILEPSIA	ATROFIA HIPOCAMPAL	FREQUÊNCIA DE CRISES ¹	SCID-I GRAU	BDI-GRAU	BDI
PSLN12	32	Benigna	Direita	1	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	2
RCB63	48	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
RFC61	49	Refratária	Bilateral	4	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	9
RIF	34	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
RRS44	38	Refratária	Direita	11	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	4
RZ24	37	Refratária	Esquerda	6	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	5
SCT71	56	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
SFLM56	42	Refratária	Esquerda	3	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	8
SHO55	50	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	5
SNRS51	40	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	7
SRM48	46	Refratária	Esquerda	1	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	2
VBG7	45	–	–	–	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	1
VOA72	57	Refratária	Esquerda	4	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	10
ZM69	52	Refratária	Bilateral	1	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	7
ECBV8	34	Refratária	Direita	1	Não apresentou transtorno aparente	Assintomático	4
LACO36	28	Refratária	Direita	5	Não apresentou transtorno aparente	Leve	12
DGP64	50	Refratária	Direita	2	Não apresentou transtorno aparente	Leve	13
AMOD	30	Refratária	Direita	11	Transtorno depressivo recorrente leve	Leve	21
CFC57	44	Refratária	Esquerda	1	Transtorno Distímico	Leve	16
EM66	54	–	–	–	Transtorno Distímico	Leve	19
MCFDR74	27	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Leve	19
MLM70	54	Benigna	Esquerda	1	Transtorno Distímico	Leve	20
MNRL	44	Benigna	Sem alteração	1	Não apresentou transtorno aparente	Leve	15
NMA	49	Refratária	Esquerda	3	Transtorno depressivo recorrente moderado	Leve	18
RFC517	49	Refratária	Esquerda	6	Transtorno Distímico	Leve	15
SB	36	Benigna	Esquerda	1	Transtorno Distímico	Leve	21
TFD	49	Refratária	Direita	3	Transtorno Distímico	Leve	15

Apêndice 2. Dados Clínicos dos Grupos de Estudo.

PARTICIPANTES	IDADE	EPILEPSIA	ATROFIA HIPOCAMPAL	FREQUÊNCIA DE CRISES ¹	SCID-I GRAU	BDI-GRAU	BDI
VAM62	48	–	–	–	Transtorno Distímico	Leve	16
RSMC49	50	Refratária	Sem alteração	3	Transtorno depressivo leve	Moderado	22
BNS9	39	Refratária	Esquerda	21	Transtorno depressivo maior recorrente severo	Moderado	27
C	34	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Moderado	28
E	23	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Moderado	31
ECS	36	Benigna	Direita	1	Transtorno depressivo recorrente moderado	Moderado	30
GA38	19	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Moderado	26
ILS73	52	Refratária	Direita	4	Transtorno depressivo maior recorrente severo	Moderado	26
LRN37	28	Refratária	Direita	3	Transtorno depressivo maior recorrente severo	Moderado	30
M	40	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Moderado	26
MAAO	51	Refratária	Direita	4	Transtorno Distímico	Moderado	22
MISP58	50	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Moderado	27
MRPB45	36	–	–	–	Transtorno Distímico	Moderado	22
TFTCS	47	Refratária	Direita	11	Transtorno depressivo maior recorrente moderado	Moderado	25
AES26	39	Refratária	Esquerda	21	Transtorno Distímico	Grave	37
ARSF13	35	Refratária	Esquerda	31	Transtorno depressivo maior recorrente severo	Grave	31
B	39	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Grave	32
CPSR54	43	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Grave	41
EFV26	27	–	–	–	Transtorno depressivo maior recorrente severo sem aspectos psicóticos	Grave	31
F	38	–	–	–	Transtorno depressivo maior recorrente severo sem aspectos psicóticos	Grave	37
H	42	–	–	–	Transtorno depressivo maior	Grave	36
HRT46	44	–	–	–	Transtorno depressivo maior recorrente severo sem aspectos psicóticos	Grave	32
I	28	–	–	–	Transtorno depressivo maior recorrente severo sem aspectos psicóticos	Grave	42
K	38	–	–	–	Transtorno depressivo maior recorrente severo sem aspectos psicóticos	Grave	42
MAMS	43	Refratária	Esquerda	11	Transtorno depressivo maior recorrente severo sem aspectos psicóticos	Grave	32
MMSA53	40	Refratária	Esquerda	6	Transtorno depressivo maior recorrente severo sem aspectos psicóticos	Grave	37
SPS	41	Refratária	Sem alteração	4	Transtorno depressivo maior recorrente severo sem aspectos psicóticos	Grave	42

¹ Quantidade mensal de crises apresentada pelo paciente.