

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SERGIO EIJI ONO

AVALIAÇÃO MULTIPARAMÉTRICA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E
CORRELAÇÃO COM TESTES NEUROPSICOLÓGICOS EM PACIENTES COM
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

CURITIBA

2021



SERGIO EIJI ONO

AVALIAÇÃO MULTIPARAMÉTRICA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E
CORRELAÇÃO COM TESTES NEUROPSICOLÓGICOS EM PACIENTES COM
EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Medicina Interna e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Soares
Silvado

Coorientador: Prof. Dr. Arnolfo de Carvalho Neto

Colaboradora: Dra. Maria Joana Mader-Joaquim

CURITIBA

2021

O58 Ono, Sergio Eiji
Avaliação multiparamétrica por ressonância magnética e correlação com testes neuropsicológicos em pacientes com epilepsia do lobo temporal [recurso eletrônico] / Sergio Eiji Ono.
– Curitiba, 2021.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.
Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Soares Silvado
Coorientador: Prof. Dr. Arnolfo de Carvalho Neto

1. Epilepsia do lobo temporal. 2. Testes neuropsicológicos.
3. Hipocampo – diagnóstico por imagem. 4. Volumetria.
I. Silvado, Carlos Eduardo Soares. II. Carvalho Neto, Arnolfo de.
III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WL 385



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **SERGIO EIJI ONO** intitulada: " **AValiação MULTIPARAMÉTRICA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CORRELAÇÃO COM TESTES NEUROPSICOLÓGICOS EM PACIENTES COM EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL.**", sob orientação do Prof. Dr. CARLOS EDUARDO SOARES SILVADO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Outubro de 2021.

Assinatura Eletrônica
27/10/2021 15:19:18.0
CARLOS EDUARDO SOARES SILVADO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
27/10/2021 15:14:43.0
DANTE LUIZ ESCUISSATO
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
28/10/2021 13:41:44.0
LÉCIO FIGUEIRA PINTO
Avaliador Externo (FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO)

Assinatura Eletrônica
27/10/2021 16:26:30.0
RAFFAEL MASSUDA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
27/10/2021 12:46:00.0
BRUNNO MACHADO DE CAMPOS
Avaliador Externo (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS -UNICAMP)

Dedico esta tese à minha esposa Maria Cecília, aos meus filhos Lucas e Marina e a meus pais.

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Aos pacientes e voluntários que contribuíram para este trabalho.

Ao orientador, Professor Dr. Carlos Eduardo Soares Silvado, pela orientação, paciência e palavras de apoio, sempre disponível em ajudar nos problemas na pós-graduação.

Ao coorientador, Professor Dr. Arnolfo de Carvalho Neto, por compartilhar suas experiências e indicar o estudo da neuroimagem avançada.

À Dra. Maria Joana Mader-Joaquim, pela valiosa ajuda na compilação dos dados dos testes neuropsicológicos.

Aos Drs. Gustavo Rengel dos Santos e Luciano de Paola.

Aos funcionários da Clínica DAPI – Diagnóstico Avançado Por Imagem, prestativos incondicionalmente, executando um serviço de excelência. Faço um especial agradecimento ao supervisor João Dias e aos funcionários que fizeram o atendimento no Canal Médico da clínica e no equipamento de ressonância magnética de 3 teslas.

Aos demais envolvidos, médicos, psicólogos, técnicos, funcionários e alunos de medicina e de outras especialidades, que atenderam os pacientes no serviço de epilepsia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da UFPR e das disciplinas transversais da Pró-reitora de Pesquisa e Pós-graduação da UFPR.

Tempos e duração – ¹ Há um momento para tudo e um tempo para todo propósito debaixo do céu.

² Tempo de nascer,
e tempo de morrer;
tempo de plantar,
e tempo de arrancar a planta.

³ Tempo de matar,
e tempo de curar;
tempo de destruir.
e tempo de construir.

⁴ Tempo de chorar,
e tempo de rir;
tempo de gemer,
e tempo de bailar.

⁵ Tempo de atirar pedras,
e tempo de recolher pedras;
tempo de abraçar,
e tempo de se separar.

⁶ Tempo de buscar,
e tempo de perder;
tempo de guardar,
e tempo de jogar fora.

⁷ Tempo de rasgar,
e tempo de costurar;
tempo de calar,
e tempo de falar.

⁸ Tempo de amar,
e tempo de odiar;
tempo de guerra,
e tempo de paz.

ECLESIASTES 3, 1-8

RESUMO

Objetivo: Determinar se medidas de volume hipocampal total ou de seus segmentos internos (*subfields*), obtidos de processamentos de exames de ressonância magnética, tem associação com testes neuropsicológicos de memória episódica, verbal e não verbal, analisando pacientes com epilepsia do lobo temporal com atrofia hipocampal unilateral. Os testes neuropsicológicos podem inferir a lateralização da área epileptogênica, associando a memória verbal a estruturas mesiais do lobo temporal esquerdo e a memória visual ou não verbal com o lado direito. A hipótese testada é que existe correlação entre as volumetrias hipocampal total e de seus segmentos internos e o desempenho em testes neuropsicológicos.

Método: Os pacientes selecionados apresentavam síndrome de epilepsia do lobo temporal mesial refratária ao tratamento medicamentoso, com atrofia hipocampal unilateral com zona de início ictal homolateral definida na videoeletroencefalografia. Foram adquiridas imagens de ressonância magnética em aparelho de alto campo de 3 teslas utilizando protocolo de alta resolução e processadas com o software FreeSurfer. A memória verbal foi avaliada usando o Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey e os testes de memória visual empregaram o Teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth. Na primeira fase do estudo foram analisados volumes hipocampais totais de 35 pacientes (15 com atrofia hipocampal esquerda), extraídos com a versão 6.0 do software, e foram considerados os resultados das evocações tardias dos testes neuropsicológicos. Na segunda fase do estudo foram analisados os volumes dos segmentos internos (*subfields*) *Cornu Ammonis* (CA)1, CA2/3 e CA4 de uma amostra ampliada com 62 pacientes (29 com atrofia hipocampal esquerda), extraídos com a versão 7.1 do software, e foram analisadas as memórias de curto prazo e as evocações imediata e tardia. Na análise estatística foram considerados os índices de assimetria entre os volumes direito e esquerdo, tanto na análise de volume total do hipocampo quanto na análise de volumes dos segmentos internos. Foram estudadas as relações entre estes índices de assimetria do hipocampo (primeira fase do estudo) e dos segmentos internos (segunda fase) e o desempenho nos testes de memória.

Resultados: Primeira fase (volumetria hipocampal total): foram observados déficits na memória verbal e visual em pacientes com redução de volume tanto no hipocampo esquerdo quanto no direito. Os pacientes com redução do volume do hipocampo esquerdo apresentaram desempenho inferior nos testes de memória verbal em comparação com aqueles com atrofia do hipocampo direito ($t = -3,813$, $p < 0,001$). Em relação aos déficits de memória visual não foi observado diferença estatisticamente significativa ($t = 0,074$, $p = 0,942$). A correlação entre o Índice de assimetria dos hipocampus e os escores Z das evocações tardias verbais e visuais foi significativo apenas para o escore Z visual na epilepsia do lobo temporal no lado direito ($R = -0,45$, $p = 0,048$). Segunda fase (volumetria dos segmentos internos do hipocampo): em relação aos segmentos internos, observou-se moderada correlação do segmento CA2/3 com o desempenho na memória visual tanto para a atrofia hipocampal direita quanto esquerda, sem distinção entre evocação imediata ou tardia. Observou-se moderada correlação do segmento CA4 com a memória visual em pacientes com atrofia hipocampal direita. Não foram observadas associações com o segmento CA1.

Conclusões: Apesar dos pacientes com atrofia hipocampal esquerda apresentarem resultados inferiores nos testes de memória verbal comparado a pacientes com atrofia hipocampal direita, não há correlação entre a perda volumétrica e o desempenho nestes testes. Por outro lado, apesar de não haver diferença estatística significativa

nos testes de memória visual entre pacientes com atrofia hipocampal direita e esquerda, alguns volumes hipocampais apresentam correlação nos testes de memória visual, mais evidente na atrofia hipocampal direita. Os resultados mostram que podem ser observadas correlações entre medidas volumétricas e testes neuropsicológicos. As limitações observadas no estudo devem ser consideradas com cautela, recomendando-se estudos adicionais com aprimoramentos nos protocolos de imagem e correlações histopatológicas para a validação em uso clínico.

Palavras-chave: Epilepsia do lobo temporal. Testes neuropsicológicos. Segmentação por imagem. Volumetria hipocampal. Segmentação hipocampal.

ABSTRACT

Objective: To determine whether measurements of total hippocampal volume or its internal segments (subfields), obtained from the processing of MRI scans, are associated with neuropsychological tests of episodic, verbal, and non-verbal memory, analyzing patients with temporal lobe epilepsy with unilateral hippocampal atrophy. Neuropsychological tests can infer the lateralization of the epileptogenic area, associating verbal memory with mesial structures of the left temporal lobe and visual or non-verbal memory with the right side. The hypothesis tested is a correlation between total hippocampal volumetry and its internal segments and performance in neuropsychological tests. **Method:** The selected patients had mesial temporal lobe epilepsy syndrome refractory to drug treatment, with unilateral hippocampal atrophy and homolateral ictal onset zone defined on video electroencephalography. Magnetic resonance images were acquired in a 3-tesla high-field scanner using a high-resolution protocol and processed with FreeSurfer software. Verbal memory was assessed using the Rey Auditory-Verbal Learning Test, and the visual memory tests employed the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. In the first phase of the study, total hippocampal volumes of 35 patients (15 with left hippocampal atrophy) were analyzed, extracted with software version 6.0, and the results of late recall of neuropsychological tests were considered. In the second phase of the study, the volumes of the internal segments (subfields) *Cornu Ammonis* (CA)1, CA2/3, and CA4 of a sample of 62 patients (29 with left hippocampal atrophy), extracted with the software version 7.1, were correlated to short-term memory and immediate and late recalls. The statistical analysis considered the asymmetry indices between the right and left volumes, both in the analysis of the total volume of the hippocampus and in the analysis of the volumes of the internal segments. The relationships between the asymmetry indices of the total volume of the hippocampus (first phase of the study) and internal segments (second phase) and performance in memory tests were studied. **Results:** First phase (total hippocampal volumetry): deficits in verbal and visual memory were observed in patients with volume reduction in both the left and right hippocampi. Patients with reduced left hippocampal volume performed poorly on verbal memory tests compared with those with right hippocampal atrophy ($t = -3.813$, $p < 0.001$). Regarding visual memory deficits, no statistically significant difference was observed ($t = 0.074$, $p = 0.942$). The correlation between the Hippocampal Asymmetry Index and the Z-scores of late verbal and visual recalls was significant only for the visual Z-score in right-sided temporal lobe epilepsy ($R = -0.45$, $p = 0.048$). Second phase (volumetry of the internal segments of the hippocampus): considering the inner segments, there was a moderate correlation of the CA2/3 segment with performance in visual memory for both right and left hippocampal atrophy, with no distinction between immediate and late recall. A moderate correlation of the CA4 segment with visual memory was observed in patients with right hippocampal atrophy. No associations with the CA1 segment were observed. **Conclusions:** Although patients with left hippocampal atrophy had worse results in verbal memory tests compared to patients with right hippocampal atrophy, there is no correlation between volume loss and performance in these tests. On the other hand, although there is no statistically significant difference in the visual memory tests between patients with right and left hippocampal atrophy, some hippocampal volumes show a correlation with visual memory tests, more evident in the right hippocampal atrophy. The results show that correlations between volumetric measurements and neuropsychological tests can be observed. The limitations observed in the study

should be considered with caution, recommending additional studies with improvements in imaging protocols and histopathological correlations for validation in clinical use.

Keywords: Temporal lobe epilepsy. Neuropsychological testing. MRI segmentation. Hippocampal volumetry. Hippocampal subfields.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – DETALHE ANATÔMICO E HISTOLÓGICO DO HIPOCAMPO.....	28
FIGURA 2 – CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA ESCLEROSE HIPOCAMPAL.....	30
FIGURA 3 – ILUSTRAÇÃO DA SEGMENTAÇÃO DO FREESURFER.....	34
FIGURA 4 – COMPARAÇÃO DA SEGMENTAÇÃO DOS HIPOCAMPOS NAS VERSÕES 5.3 E 6.0 DO FREESURFER.....	36
FIGURA 5 – SEGMENTAÇÃO DO HIPOCAMPO NA VERSÃO FREESURFER 6.0	37
FIGURA 6 – CORRELAÇÃO ENTRE HISTOLOGIA E SEGMENTAÇÃO.....	38
FIGURA 7 – EXEMPLO DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DE REDUÇÃO VOLUMÉTRICA HIPOCAMPAL.....	40
FIGURA 8 – DIAGRAMA ILUSTRATIVO DO TESTE RAVLT.....	43
FIGURA 9 – FIGURA COMPLEXA DE REY.....	44
FIGURA 10 – INSPEÇÃO VISUAL PARA CONTROLE DE QUALIDADE NO FREESURFER.....	48
FIGURA 11 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO DOS SUBVOLUMES HIPOCAMPAIS	49
FIGURA 12 – DIAGRAMAS DE DISPERSÃO PARA CONTROLE DE QUALIDADE DOS SUBVOLUMES HIPOCAMPAIS DOS CONTROLES E DOS PACIENTES.....	49
FIGURA 13 – SUBVOLUMES HIPOCAMPAIS UTILIZADOS NA ANÁLISE.....	50
FIGURA 14 – BUSCA DO ARTIGO 1 NA PLATAFORMA PUBMED.....	54
FIGURA 15 – INFORMAÇÕES DA REVISTA EPILEPSY & BEHAVIOR.....	55
FIGURA 16 – INFORMAÇÕES DA REVISTA EPILEPSY & BEHAVIOR NA PLATAFORMA SUCUPIRA.....	56
FIGURA 17 – ARTIGO 1 PUBLICADO – CAPA DA REVISTA.....	57
FIGURA 18 – ARTIGO 1 PUBLICADO – PRIMEIRA PÁGINA.....	58
FIGURA 19 – BUSCA DO ARTIGO 2 NA PLATAFORMA PUBMED.....	72
FIGURA 20 – INFORMAÇÕES DA REVISTA EPILEPSY RESEARCH.....	73
FIGURA 21 – INFORMAÇÕES DA REVISTA EPILEPSY RESEARCH NA PLATAFORMA SUCUPIRA.....	74
FIGURA 22 – ARTIGO 2 PUBLICADO – PRIMEIRA PÁGINA.....	75

FIGURA 23 – ACORDO DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO NA REVISTA EPILEPSY RESEARCH	76
FIGURA 24 – PÁGINA 1 DO PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP EM 22/10/2018	85
FIGURA 25 – PÁGINA 2 DO PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP EM 22/10/2018	86
FIGURA 26 – PÁGINA 3 DO PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP EM 22/10/2018	87
FIGURA 27 – REGRAS DA EDITORA ELSEVIER PARA A DIVULGAÇÃO DOS ARTIGOS	92

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – TABELA DE CORES PADRÕES USADOS NA SEGMENTAÇÃO NO FREESURFER VERSÃO 6.0	37
TABELA 2 – DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES	41
TABELA 3 – VOLUMES HIPOCAMPAIS CORRIGIDOS DOS CONTROLES.....	47
TABELA 4 – COMPARAÇÃO DOS TESTES DE MEMÓRIA VERBAL E VISUAL ENTRE ATROFIAS HIPOCAMPAIS À ESQUERDA E À DIREITA	77
TABELA 5 – RESULTADOS CONSOLIDADOS DAS ASSOCIAÇÕES ENTRE VOLUMES E TESTES NEUROPSICOLÓGICOS	78

LISTA DE EQUAÇÕES

EQUAÇÃO 1 – FÓRMULA PARA O CÁLCULO DO ÍNDICE DE ASSIMETRIA.....	22
EQUAÇÃO 2 – FÓRMULA PARA O CÁLCULO DO VOLUME HIPOCAMPAL CORRIGIDO	46

LISTA DE SIGLAS

CA	- Corno de Ammon (<i>Cornu Ammonis</i>)
CentOS	- <i>Community Enterprise Operating System</i>
DAPI	- (Clínica) Diagnóstico Avançado Por Imagem
DICOM	- <i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DTI	- Imagem por tensor de difusão (<i>Diffusion Tensor Imaging</i>)
EH	- Esclerose hipocampal
ELT	- Epilepsia do lobo temporal
ELTM	- Epilepsia do lobo temporal mesial
FCM-UNICAMP	- Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas
FLAIR	- <i>Fluid attenuation inversion recovery</i>
FoV	- <i>Field of View</i>
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
ILAE	- Liga Internacional Contra a Epilepsia (<i>International League Against Epilepsy</i>)
LEAT	- Epilepsia de longo prazo associada a tumores (<i>Long-term epilepsy-associated tumors</i>)
MP-RAGE	- <i>Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo</i>
NIfTI	- <i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
RAVLT	- Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (<i>Rey Auditory-Verbal Learning Test</i>)
RGB	- Sistema de cores RGB (<i>Red Green Blue</i>)
RM	- Ressonância magnética
ROCFT	- Teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (<i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test</i>)
TE	- <i>Echo Time</i>
TI	- <i>Inversion Time</i>
TR	- <i>Repetition Time</i>
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VBM	- Morfometria baseada em voxels (<i>Voxel Based Morphometry</i>)
VEEG	- Videoeletroencefalografia

LISTA DE SÍMBOLOS

- T - tesla
- Σ - Somatório de números

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	JUSTIFICATIVA.....	21
1.2	OBJETIVO.....	21
1.3	METODOLOGIA.....	21
1.4	RECURSOS	22
1.5	REGISTRO NA PLATAFORMA BRASIL	22
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	23
2.1	A EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL.....	23
2.2	MEMÓRIA	26
2.3	O HIPOCAMPO.....	26
2.4	CLASSIFICAÇÃO DA ESCLEROSE HIPOCAMPAL NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL.....	29
2.5	CORRELAÇÃO ENTRE HISTOPATOLOGIA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	31
2.6	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA QUANTITATIVA – VOLUMETRIA	31
2.7	FREESURFER	31
2.8	SEGMENTAÇÃO <i>IN VIVO</i> DO HIPOCAMPO ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	35
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	39
3.1	PACIENTES	39
3.1.1	Critérios de inclusão	39
3.1.2	Critérios de exclusão	39
3.1.3	Dados clínicos dos pacientes	41
3.2	TESTES NEUROPSICOLÓGICOS	42
3.2.1	Teste de memória verbal	42
3.2.2	Teste de memória visual.....	43
3.3	VOLUNTÁRIOS CONTROLES.....	44
3.4	PROTOCOLO DE IMAGEM	44
3.5	PROCESSAMENTO DAS IMAGENS	45
3.6	AJUSTES DOS VOLUMES DOS HIPOCAMPOS MEDIDOS NA RM	45
3.7	CONTROLE DE QUALIDADE DO PROCESSAMENTO NO FREESURFER	47

3.8	SUBSEGMENTOS HIPOCAMPAIS UTILIZADOS NA ANÁLISE	49
3.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
4	APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	52
4.1	ARTIGO 1 PUBLICADO NA EPILEPSY & BEHAVIOR: MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY: REVISITING THE RELATION OF HIPPOCAMPAL VOLUMETRY WITH MEMORY DEFICITS (ONO ET AL., 2019)	53
4.1.1	Manuscrito publicado.....	59
4.2	ARTIGO 2 PUBLICADO NA EPILEPSY RESEARCH: RELATIONSHIP BETWEEN HIPPOCAMPAL SUBFIELDS AND VERBAL AND VISUAL MEMORY FUNCTION IN MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY PATIENTS (ONO ET AL., 2021).....	71
4.3	RESULTADOS CONSOLIDADOS DAS ANÁLISES.....	77
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	79
	REFERÊNCIAS.....	80
	ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP EM 22/10/2018...85	
	ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....88	
	ANEXO 3 – DIREITOS DE ACESSO DA EDITORA ELSEVIER	92

1 INTRODUÇÃO

Estudos de neuroimagem tem auxiliado no entendimento das redes relacionadas à linguagem, sendo que a ressonância magnética (RM) funcional tem a maior contribuição, revelando a complexidade da organização e reorganização destas redes em pacientes com epilepsia. Estudos de morfometria e de imagem por tensor de difusão (DTI) tem mostrado correlações estruturais e microestruturais. Apesar da ampla disponibilidade das técnicas avançadas em neuroimagem, não está estabelecido o valor do uso de DTI, RM funcional e RM volumétrica para auxiliar no prognóstico dos resultados pós-operatórios no tratamento da epilepsia do lobo temporal (ELT) (BALTER et al., 2019), sendo então necessários estudos adicionais, que podem corroborar estudos anteriores, refinar achados ou explicar resultados conflitantes.

A hipótese de memória material-específica, proposta há mais de 50 anos, baseado em déficits de memória observados no pós-operatório, implica que o aprendizado de materiais verbais é mais dependente das estruturas mesiais temporais do lado esquerdo, enquanto a capacidade de aprendizado de materiais visuais depende mais do lado direito. Porém, apenas uma pequena proporção dos estudos tem apresentado forte concordância com o modelo de lateralização de déficits de memória material-específico, especialmente em relação à lateralização para o hemisfério direito, havendo várias razões para a inconsistência dos resultados, destacando-se a heterogeneidade dos substratos patológicos, a diversidade das características clínicas dos pacientes, os tipos de testes neuropsicológicos aplicados e a forma como foram aplicados, muitas vezes não validados para as populações do estudo (JEYARAJ et al., 2013).

O presente estudo considera a síndrome de ELT com diagnóstico por imagem de atrofia hipocampal, considerando-se que é a forma mais comum de epilepsia de difícil controle do adulto e que apresenta um substrato para a análise comparativa com outros estudos, a esclerose hipocampal (EH). O objetivo é correlacionar parâmetros de imagem do exame de RM com dados de testes neuropsicológicos de memória verbal e visual, ressaltando-se a adaptação e validação destes testes para a população alvo do atendimento no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). O trabalho objetiva auxiliar o entendimento dos mecanismos relacionados aos déficits de memória observados nestes pacientes.

1.1 JUSTIFICATIVA

Na ELT a disfunção da memória é a principal queixa cognitiva (BELL et al., 2011), com perda progressiva nos casos refratários a tratamento medicamentoso, sendo estes pacientes potenciais candidatos à cirurgia.

A associação entre memória episódica e o hipocampo está bem estabelecida (ZAMMIT et al., 2017), justificando a escolha como a principal estrutura do presente estudo.

O constructo de material-especificidade relacionando memória verbal e não verbal com os hipocampos esquerdo e direito está estabelecido na literatura (MILNER, 1970; SALING, 2009).

Os progressos e refinamentos nas aquisições de imagens de RM do encéfalo e nos processamentos das imagens permitem quantificações volumétricas totais e de subsegmentos hipocampais (*subfields*), sendo de interesse determinar se há relação entre estes volumes e a memória (ONO et al., 2019, 2021).

1.2 OBJETIVO

Determinar relações entre testes neuropsicológicos de memória verbal e não verbal e volumes totais e segmentares dos hipocampos de pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) com atrofia hipocampal unilateral.

1.3 METODOLOGIA

Os pacientes com síndrome de ELTM tiveram avaliação clínica com confirmação da área de início ictal por videoeletroencefalografia (VEEG).

Para a avaliação das memórias verbal e não verbal foram utilizados o Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) e o Teste da Figura Complexa de Rey-Osterrieth (ROCFT).

Os exames de imagem foram realizados em equipamento de RM de 3 teslas (T) com protocolo específico para processamento posterior de volumetrias. Os voluntários controles fizeram exames de imagem no mesmo aparelho seguindo o mesmo protocolo de aquisição.

As volumetrias hipocampais totais foram obtidas com o software FreeSurfer na versão 6 (ano 2017). As volumetrias segmentares dos hipocampos foram obtidas com a versão 7 (ano 2020). As análises consideraram os índices de assimetrias entre os volumes direitos e esquerdos (EQUAÇÃO 1).

EQUAÇÃO 1 – FÓRMULA PARA O CÁLCULO DO ÍNDICE DE ASSIMETRIA

$$IA = (Volume\ esquerdo - Volume\ direito) / (Volume\ esquerdo + Volume\ direito)$$

onde:

IA = índice de assimetria

Atrofias no lado esquerdo: IA negativos

Atrofias no lado direito: IA positivos

Os testes estatísticos avaliaram a correlação entre os índices de assimetrias e as performances nos testes de memória.

1.4 RECURSOS

Os dados clínicos dos pacientes foram fornecidos pelo serviço de epilepsia do HC-UFPR.

Os exames de RM foram realizados sem ônus através de acordo com o Departamento de Imagem da Liga das Senhoras Católicas de Curitiba, CNPJ 76.689.835/006-96, na unidade Mercês da Clínica DAPI – Diagnóstico Avançado Por Imagem, em aparelho de RM de 3T.

1.5 REGISTRO NA PLATAFORMA BRASIL

O estudo foi registrado na Plataforma Brasil, identificado com o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 05201412.4.0000.0096, sendo o último parecer substanciado do CEP datado de 22/10/2018 (ANEXO 1).

2 REVISÃO DE LITERATURA

A epilepsia é uma doença crônica do sistema nervoso central que afeta indivíduos de todas as idades e tem distribuição mundial. Apesar de diminuição do impacto da doença ao longo dos anos entre 1990 e 2016, a epilepsia ainda é uma importante causa de mortalidade e de incapacidade residual. No estudo de Beghi et al. (2019) foram estimados cerca de 45,9 milhões de indivíduos com epilepsia ativa de natureza idiopática ou secundária no mundo em 2016, um número próximo ao apresentado pela Organização Mundial da Saúde (dados de junho de 2019), que estima em cerca de 50 milhões de pessoas e considera uma das doenças neurológicas mais comuns. Segundo a classificação da *International League Against Epilepsy* (ILAE) de 1985 os dados de epilepsia idiopática para o Brasil no período 1990-2016 mostram uma queda no número de mortes (taxa ajustadas para idade) de cerca de 9,3% (contagem de 2.495 casos em 2016) e queda na prevalência (ajustada para idade) em cerca de 5,2% (contagem de 825.349 casos em 2016). Apesar de existirem vários mecanismos que causam a epilepsia, o fator causal exato é desconhecido em um percentual considerável de casos, em torno de 50%. O tratamento adequado com medicações de primeira linha consegue controlar em até cerca de 70% dos casos (BEGHI et al., 2019).

2.1 A EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL MESIAL

A epilepsia não é uma doença como entidade única, mas uma variedade de distúrbios refletindo disfunções cerebrais subjacentes que podem resultar de várias causas diferentes. Em 2014 foi estabelecido uma definição clínica operacional de epilepsia, caracterizada por uma das seguintes condições: (1) Pelo menos duas crises não provocadas ocorrendo em um intervalo superior a 24 horas; (2) Uma crise não provocada e chance de uma nova crise estimada em pelo menos 60%; (3) Diagnóstico de uma síndrome epiléptica (FISHER et al., 2014). A crise epiléptica é uma ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido a uma atividade neuronal síncrona ou excessiva no cérebro. As manifestações clínicas têm uma ampla possibilidade de manifestações, dependem da localização da origem no cérebro, padrão de propagação, maturidade do cérebro, medicações e uma variedade de outros fatores. Podem afetar funções sensitivas, motoras e autonômicas, consciência, estado

emocional, memória, cognição ou comportamento (FISHER et al., 2005). É uma das doenças neurológicas crônicas mais comuns e aproximadamente um terço dos pacientes terão crises epiléticas refratárias a medicações antiepiléticas, definindo-se epilepsia fármaco resistente como a falha no uso adequado de 2 regimes tolerados, escolhidos de forma apropriada e usados corretamente, sendo então a cirurgia um tratamento efetivo (JONES; CASCINO, 2016) para muitos casos.

A ELT sintomática ou secundária, que resulta de um substrato patológico cerebral específico, representa a forma mais comum de epilepsia focal no adulto (BELL et al., 2011) e a EH é a alteração estrutural mais comum, representando cerca de 70% dos casos de pacientes com ELT (BEHESHTI et al., 2018a; BALTER et al., 2019), sendo o substrato para a ELTM. A ELT é uma causa frequente de epilepsia refratária a tratamento com drogas antiepiléticas (BALTER et al., 2019). Virtualmente qualquer lesão epileptogênica pode levar à ELT e a semiologia ictal depende do local do início e do padrão de propagação. Deve-se ressaltar que lesões nas estruturas do lobo temporal mesial, incluindo o hipocampo, produzem crises epiléticas indistinguíveis das epilepsias do lobo temporal mesial devido à EH (ENGEL, 1996).

As crises epiléticas observadas na epilepsia do lobo temporal podem ser focais simples, sem perda da consciência, ou complexa, com perda da consciência. Os subtipos de epilepsia temporal podem ser lateral ou mesial. A apresentação clínica da esclerose hipocampal é de crises com características temporais mesiais. O hipocampo está relacionado à memória e o lado afetado está relacionado ao tipo de déficit, sendo a memória verbal no lado dominante e a memória visual no lado não dominante. Algumas outras características podem ser observadas, como por exemplo crises de natureza autonômica com mal-estar epigástrico ascendente ou desconforto abdominal; cognitiva, com fenômenos como *deja vu* ou *jamaís vu*; alterações emocionais como medo; alucinações gustatórias ou olfatórias; e automatismos do membro superior. A evolução de uma crise focal para uma crise tônico-clônica bilateral é menos comum na epilepsia temporal mesial comparado à epilepsia temporal lateral.

Em termos de incapacidades resultantes da doença crônica, as queixas cognitivas mais comuns estão relacionadas à memória e à linguagem. No tocante à linguagem, as incapacidades estão relacionadas à nomeação visual e auditória, fluência e ocasionalmente, compreensão.

A ELTM acompanhada de EH é o tipo de epilepsia mais frequentemente operada, sendo importante identificar variáveis clínicas para prever o resultado pós-

operatório, porém observando-se que os preditores de curto e longo prazo podem ser diferentes. De qualquer modo, para o resultado de longo prazo, a duração da epilepsia parece ser o preditor mais importante, sugerindo-se que a cirurgia deveria ser realizada o mais cedo possível (JANSZKY et al., 2005). Indicadores frequentemente relatados como relacionados a ótimos resultados são sinais de EH unilateral na RM diagnóstica e descargas epileptiformes interictais unilaterais. Outros preditores, relacionados a bons resultados, são idade mais jovem na cirurgia, duração mais curta da epilepsia, história de convulsões febris, frequência das descargas epileptiformes e ausência de convulsões generalizadas (BONILHA; KELLER, 2015).

No início as cirurgias para o tratamento da ELT, realizadas por Penfield e Jasper em Montreal e por Gibbs em Chicago evitavam o complexo hipocampal, em parte devido a experimentos animais de Klüver e Bucy, que demonstravam alterações comportamentais, conhecidas como Síndrome de Klüver e Bucy, na ressecção dos lobos temporais bilateralmente. Porém, quando ficou aparente que as estruturas mesiais dos lobos temporais estavam envolvidas na rede responsável pelas crises epiléticas Penfield e Baldwin passaram a recomendar a ressecção da porção mais profunda, inferior e mesial do lobo temporal, o que se tornou uma abordagem aceitável no começo da década de 1950 (BELL et al., 2011; BAUMAN; DEVINSKY; LIU, 2019). O papel essencial do hipocampo e áreas corticais vizinhas para a memória revelou-se com os resultados catastróficos nos pacientes submetidos a ressecções do lobo temporal mesial no final da década de 1950. O caso H.M., referente ao paciente Henry Gustav Molaison (1926-2008), com epilepsia refratária a medicamentos e submetido a ressecção bilateral dos lobos temporais mediais pelo neurocirurgião Dr. W. B. Scoville em 1953 ficou emblemático, revolucionando o entendimento da memória humana. O paciente H.M. apresentava bom discernimento sobre o seu problema de memória, assemelhando-se a certos casos de amnésia pós-encefalítica, diferentemente dos déficits de percepção e conceitualização observados na doença de Korsakoff (MILNER, 1968). Após a sua morte em 2008 e com exames *post mortem*, revelou-se que as lesões não eram puramente no hipocampo, mas incluíam várias estruturas adjacentes. A autópsia confirmou que na verdade havia preservação de quantidade significativa de tecido hipocampal nas suas porções posteriores e havia ressecção da maior parte do córtex entorrinal, que tem como função receber diversas conexões, enviando fibras ao giro denteado que então liga-se ao hipocampo. O córtex

entorrinal é tratado como uma porta de entrada para o hipocampo e lesão nesta estrutura resulta em déficits de memória.

2.2 MEMÓRIA

Os tipos de memória podem ser divididos em memória não declarativa ou de procedimento e a memória declarativa. Na memória não declarativa os conhecimentos são implícitos e estão relacionados à aprendizagem de habilidades e armazenamento de procedimentos, como por exemplo dirigir, andar de bicicleta e executar tarefas rotineiras. A memória declarativa é a responsável pelo armazenamento e evocação de forma consciente, os conhecimentos são explícitos e podem ser descritos, sendo dividida em semântica e episódica. A memória semântica é responsável pelo conhecimento factual adquirido ao longo do tempo, por exemplo, no aprendizado de uma língua, no conhecimento de pessoas, de lugares famosos e de eventos históricos. A memória episódica é a memória autobiográfica, de eventos pessoais, permitindo relatar recordações em um contexto de tempo e espaço (BAUMAN; DEVINSKY; LIU, 2019).

Podemos citar exemplos de eventos históricos para entender as diferenças entre as memórias semântica e episódica. Evocar os conhecimentos históricos do dia 11 de setembro de 2001 e do acidente fatal do piloto Ayrton Senna em 1994 referem-se à memória semântica. Como foram fatos marcantes para muitas pessoas que vivenciaram estes momentos históricos, muitos se lembram da ocasião e mesmo do local em que vivenciaram estes acontecimentos nos noticiários da época, e isso está relacionado à memória episódica.

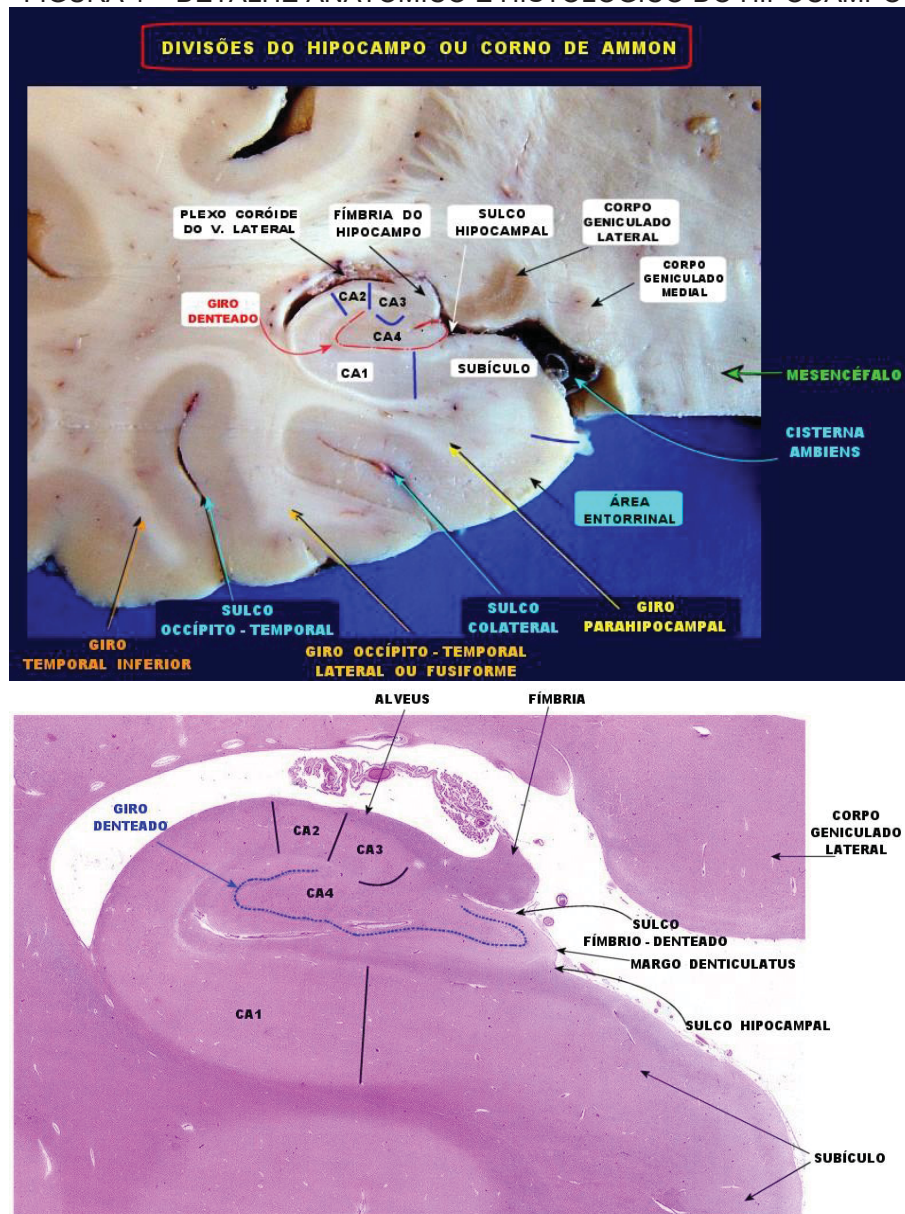
A formação hipocampal é a região do cérebro que tem um papel crítico na memória declarativa episódica, apresentando mudanças estruturais com a idade (envelhecimento) e decorrentes de doenças como a epilepsia e a doença de Alzheimer. Na ELT o comprometimento da memória episódica é um déficit cognitivo característico (BELL et al., 2011).

2.3 O HIPOCAMPO

O hipocampo localiza-se no lobo temporal mesial, formado por camadas de neurônios do giro denteado e do hipocampo próprio (*Cornu Ammonis*, CA). O córtex

do hipocampo próprio é chamado de allocórtex, formado por 3 camadas: (1) *Stratum oriens*; (2) *Stratum pyramidale* e (3) *Stratum moleculare*. A camada piramidal é a que contém os principais elementos celulares, as células piramidais. O esquema mais amplamente utilizado para subdividir os setores do hipocampo foi proposto pelo neurocientista espanhol Rafael Lorente de Nó, dividindo-o em setores numerados como CA1 a CA4. O setor CA1 é o mais extenso e espesso, iniciando-se inferiormente na transição com o subículo. O setor CA2 encontra-se medialmente ao setor CA1, caracterizado por um agrupamento mais compacto dos neurônios piramidais. O setor CA3 é o mais medial e formam uma curvatura inferior fazendo transição com o setor CA4, delimitado pelo giro denteado. O giro denteado caracteriza-se pela perda da arquitetura observada nos outros setores. O giro denteado tem um formato de “C”, com 3 camadas: (1) a camada granulosa, que é a camada central e mais proeminente; (2) a camada externa, inferior, que é a camada molecular e (3) a camada polimórfica, com axônios altamente ramificados que se mesclam com o setor CA4 (MALMGREN; THOM, 2012) (FIGURA 1).

FIGURA 1 – DETALHE ANATÔMICO E HISTOLÓGICO DO HIPOCAMPO



FONTE: extraído da página <http://anatpat.unicamp.br/bineuhipcamponlhe.html> em 25 de fevereiro de 2020.

Cortes histológicos e HE pelo técnico Aparecido Paulo de Moraes. LFB-Nissl pelo técnico Sérgio Roberto Cardoso (in memoriam). Preparações imunohistoquímicas realizadas no Laboratório de Pesquisa pelas técnicas Ana Claudia Sparapani Piazza, Luzia Aparecida Magalhães Ribeiro Reis e Arethusa de Souza. Departamento de Anatomia Patológica da FCM-UNICAMP.

LEGENDA: CA1 a CA4: setores do Corno de Ammon.

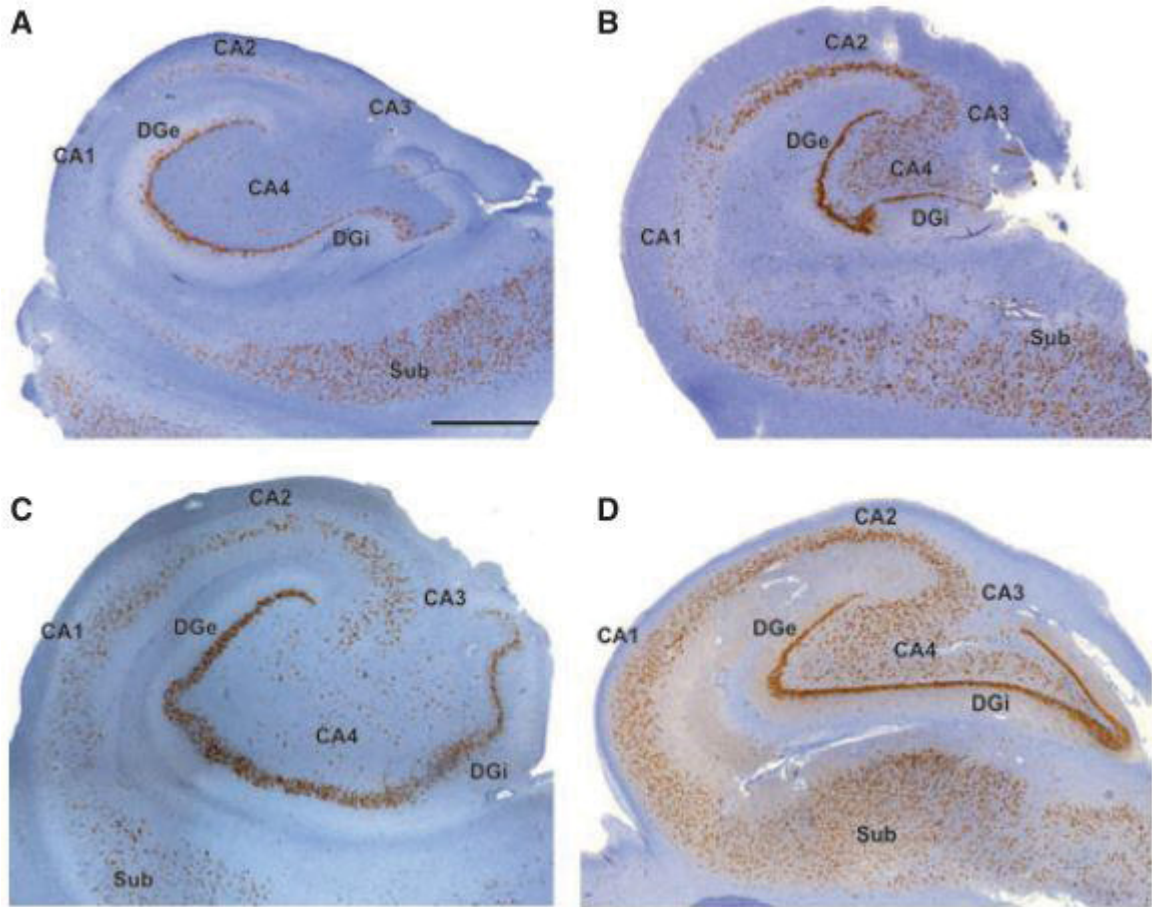
2.4 CLASSIFICAÇÃO DA ESCLEROSE HIPOCAMPAL NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

A EH é a anormalidade histopatológica mais comum identificada em pacientes com epilepsia refratária a tratamento medicamentoso (BLÜMCKE, 2009). Um estudo publicado em 2012 avaliando 5.392 espécimes de tecido cerebral coletados no Banco Europeu de Epilepsia (*European Epilepsy Brain Bank*) mostrou 33,7% de casos nesta categoria, seguido por epilepsia de longo prazo associada a tumores (*long-term epilepsy-associated tumors* - LEAT) com 25,1% e malformações do desenvolvimento cortical com 15,5% dos casos (BLÜMCKE; SPREAFICO, 2012).

Em relação à terminologia, outros termos usados para a EH são a esclerose do Corno de Ammon, que se refere a perda neuronal em CA1 a CA4 e não inclui o giro denteado, e o termo esclerose mesial temporal, que implica esclerose mais extensa nos tecidos extra-hipocampais, como a amígdala hipocampal e o giro parahipocampal (THOM, 2014).

A característica histopatológica da EH é a perda segmentar de neurônios piramidais, que pode afetar qualquer setor do Corno de Ammon (CA1 a CA4), podendo ser identificada no exame histopatológico visual de espécimes ressecados em bloco. A classificação do consenso internacional da comissão da ILAE é um sistema baseado em padrões destas perdas celulares, classificando em tipos de 1 a 3 (BLÜMCKE et al., 2013) e o caso de gliose reativa sem perda neuronal classificado como sem EH (apenas gliose) (FIGURA 2). O padrão considerado típico é o tipo 1 e os padrões atípicos desta classificação são os tipos 2 e 3. Os padrões atípicos têm sido associados a piores resultados pós-cirúrgicos.

FIGURA 2 – CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DA ESCLEROSE HIPOCAMPAL



FONTE: Figura 3 de Blümcke et al. (2013).

LEGENDAS: Subtipos histológicos da esclerose hipocampal em pacientes com epilepsia do lobo temporal. (A) Tipo 1 com perda de neurônios piramidais predominando nos setores CA1 e CA4. (B) Tipo 2 – perda neuronal predominando no setor CA1. (C) Tipo 3 – perda neuronal predominando no setor CA4. (D) Sem esclerose hipocampal, apenas gliose (BLÜMCKE et al., 2013).

Esclerose hipocampal ILAE tipo 1: É o tipo mais comum de EH, representando 60 a 80% dos casos, sendo os setores CA1 e CA4 os mais afetados. Os pacientes apresentam os melhores resultados, com 60 a 80% livres de crises epilépticas 1 a 2 anos após a cirurgia.

Esclerose hipocampal ILAE tipo 2: Este tipo histopatológico caracteriza-se pela perda neuronal e gliose predominando no setor CA1, afetando perto de 80% dos neurônios piramidais. É um padrão incomum, atípico, visto em aproximadamente 5 a 10% dos casos cirúrgicos de ELT.

Esclerose hipocampal ILAE tipo 3: Mostra perda celular predominando no setor CA4 (aproximadamente 50% de perda celular) e no giro denteado (aproximadamente 35% de perda celular). Também é uma variante rara de EH, observada em aproximadamente 4 a 7,4% dos casos cirúrgicos.

Sem esclerose hipocampal, apenas gliose: Aproximadamente 20% dos casos de ELT apresentam gliose reativa sem perda celular neuronal.

2.5 CORRELAÇÃO ENTRE HISTOPATOLOGIA E RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Na avaliação visual da RM os sinais clássicos de EH são a redução volumétrica (atrofia) e aumento de sinal na ponderação T2, não sendo possível a clara diferenciação histopatológica com a resolução disponível em protocolos clínicos atuais, tipicamente de aproximadamente 1mm^3 na ponderação T1. A volumetria tem se mostrado mais sensível na detecção de pequenas reduções volumétricas comparado à inspeção visual, e o grau de atrofia tem sido correlacionado com a severidade de perda neuronal nas divisões (*subfields*) dos hipocampus. Espera-se que os avanços nas técnicas e protocolos de aquisição permitam um refinamento e melhor correlação histopatológica.

2.6 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA QUANTITATIVA – VOLUMETRIA

A acurácia na detecção de atrofia hipocampal pode ser maior por métodos quantitativos comparativamente à análise visual (88% versus 76%) (FARID et al., 2012), melhorando a detecção e lateralização desta alteração na prática clínica, sendo que a redução da volumetria hipocampal é um forte marcador para a presença e severidade de atrofia hipocampal. Para classificar as atrofias hipocampus o índice de assimetria de volumes é considerado um método com boa acurácia para identificar a lateralização de atrofias (GRANADOS SÁNCHEZ; OREJUELA ZAPATA, 2018).

2.7 FREESURFER

FreeSurfer é um software amplamente utilizado na área de segmentação de estruturas encefálicas, com mais de 50.000 licenças distribuídas a usuários e pesquisadores e mais de 30.000 publicações (dados de 2021 no site do FreeSurfer).

De forma geral o processamento é dividido em duas partes, uma parte referente a dados da superfície cortical, utilizando técnicas de processamento baseado nas superfícies pial e da interface entre o córtex e a substância branca, resultando como medida principal a espessura cortical. A outra parte refere-se a

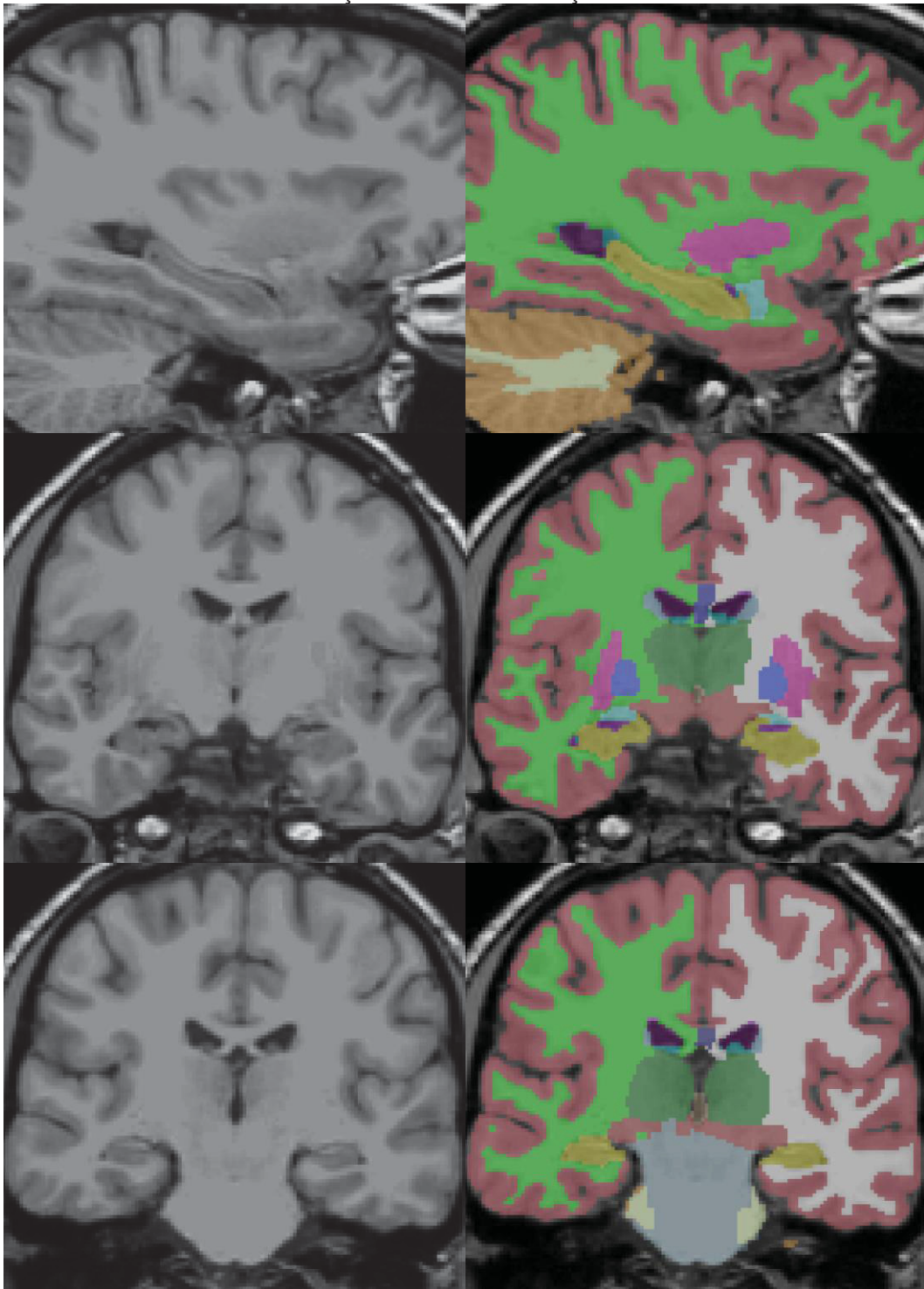
volumes subcorticais, utilizando técnica VBM (*Voxel Based Morphometry* ou morfometria baseada em voxels).

Os detalhes técnicos dos processamentos estão descritos em publicações prévias (DALE; SERENO, 1993; DALE; FISCHL; SERENO, 1999; FISCHL et al., 1999, 2002, 2004a, 2004b; FISCHL; DALE, 2000; FISCHL; LIU; DALE, 2001; SÉGONNE et al., 2004; HAN et al., 2006; JOVICICH et al., 2006; REUTER; ROSAS; FISCHL, 2010; REUTER et al., 2012). De forma resumida, o processamento é feito com uma aquisição de RM volumétrica (3D) ponderada em T1, removendo tecidos que não são de interesse (ou seja, removendo por exemplo calota craniana, couro cabeludo, estruturas da face e pescoço, isolando-se apenas o encéfalo) (SÉGONNE et al., 2004), ajuste do volume T1 para coordenadas no espaço de coordenadas Talairach (*Talairach transformation*), segmentação volumétrica da substância branca subcortical e de estruturas de substância cinzenta profunda (inclui também hipocampus, amígdalas hipocampais, núcleos caudados, putamen, ventrículos, etc) (FISCHL et al., 2002, 2004a), normalização da intensidade de sinal (SLED; ZIJDENBOS; EVANS, 1998), “tecelagem” (*tesseletion*) da superfície (interface) substância branca – substância cinzenta com correções na superfície (*automated topology correction*) (FISCHL; LIU; DALE, 2001; SEGONNE; PACHECO; FISCHL, 2007), e deformação na superfície seguindo gradientes de intensidade para otimizar o posicionamento dos limites entre substância branca e cinzenta e substância cinzenta e líquido cefalorraquidiano (DALE; SERENO, 1993; DALE; FISCHL; SERENO, 1999; FISCHL; DALE, 2000). Na sequência procedimentos de deformação (*deformable procedures*) são realizados, incluindo “insuflação” (*inflation*) da superfície (DALE; FISCHL; SERENO, 1999), registro para um atlas esférico, que é baseado em padrões da cortical para coincidir com a geometria cortical entre os indivíduos (FISCHL et al., 1999), divisão (*parcellation*) da córtex cerebral em unidades em relação ao sulcos e giros (FISCHL et al., 2004b; DESIKAN et al., 2006), e criação de uma variedade de dados baseados em superfícies incluindo mapas de curvatura e profundidade de sulcos. Este método produz representações da espessura cortical, calculada como a distância mais próxima entre a interface córtex – substância branca e a interface córtex – líquido cefalorraquidiano em cada vértice da superfície “tecelada” (FISCHL; DALE, 2000). Procedimentos de mensuração da espessura cortical tem sido validadas comparativamente a análises histológicas (ROSAS et al., 2002) e a mensurações manuais (KUPERBERG et al., 2003; SALAT et al., 2004). Os procedimentos de

morfometria do FreeSurfer tem mostrado boa confiabilidade em aparelhos de diversos fabricantes e em diferentes intensidade de campos magnéticos (HAN et al., 2006; REUTER et al., 2012). A FIGURA 3 ilustra cortes mostrando a segmentação de córtex, substância branca e estruturas subcorticais.

O processamento básico usa o script “recon-all”, obtendo-se os volumes subcorticais (arquivo “aseg”) e os dados de superfície cortical (arquivos “aparc”). A segmentação do hipocampo (*hippocampal subfields*) é obtida adicionando-se o parâmetro “-hippocampal-subfields-T1” ao comando “recon-all”. A segmentação do hipocampo pode ser melhorada adicionando-se cortes de alta resolução na ponderação T2 (processamento multiespectral baseado em T1 e T2).

FIGURA 3 – ILUSTRAÇÃO DA SEGMENTAÇÃO DO FREESURFER



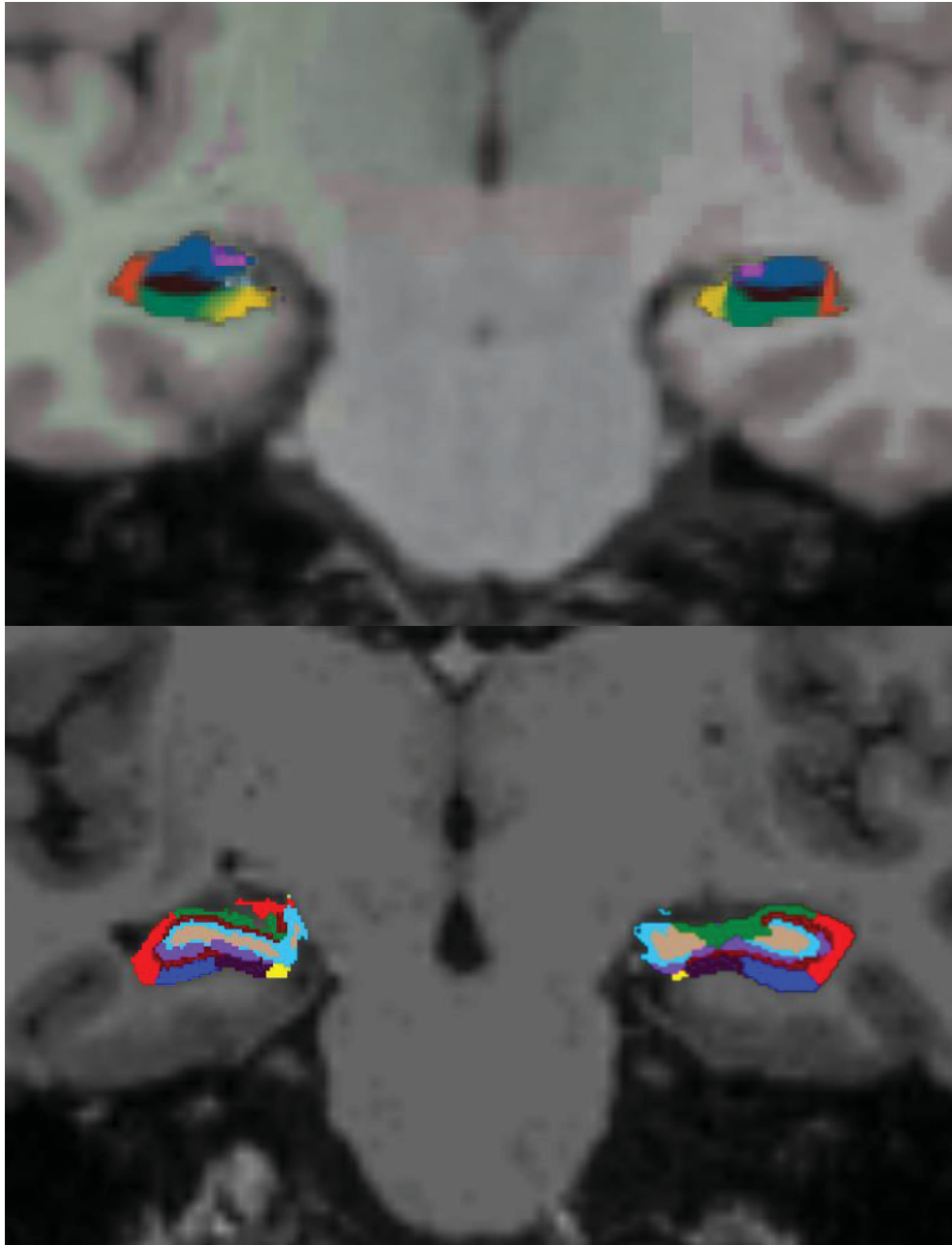
FONTE: Exame processado pelo autor (2021).

NOTA: Imagens de amostras de cortes sagital (figura superior) e coronais (figuras inferiores) dos volumes T1 e do processamento de segmentação do córtex, da substância branca e de estruturas subcorticais obtidas com o software FreeSurfer.

2.8 SEGMENTAÇÃO *IN VIVO* DO HIPOCAMPO ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os limites de resolução dos exames de RM convencionais levam a um modelo de análise do hipocampo como uma estrutura homogênea e única. A possibilidade de analisar os seus segmentos internos pode trazer informações adicionais, uma vez que estudos em animais tem mostrado que cada região tem um papel diferente na memória e aprendizado. Para esta segmentação interna através de análises automatizadas são necessários atlas computacionais construídos em resoluções maiores do que os comumente usados em protocolos de imagem utilizados atualmente, que é tipicamente de aproximadamente 1 mm³ de resolução. Iglesias et al. (2015) implementaram na versão 6.0 do FreeSurfer um algoritmo de segmentação combinando dados *ex vivo* da formação hipocampal a partir de amostras de 15 autópsias com imagens adquiridas com 0,13 mm de resolução isotrópica e dados *in vivo* de estruturas adjacentes (amígdala e córtex) adquiridos com resolução de 1 mm³. Ressalta-se que a segmentação do hipocampo já tinha sido implementada na versão anterior (5.3) do FreeSurfer, sendo que a diferença é que na versão anterior os dados do hipocampo eram baseados em imagens de RM *in vivo* com uma resolução menor, de 0,38 x 0,38 x 0,80 mm. Com a maior resolução obtida de amostras *ex vivo* conseguiu-se aumentar o número de estruturas segmentadas (15 contra 5). A FIGURA 4 mostra em corte coronal a diferença de detalhamento entre as segmentações baseadas em informações *a priori* de dados *in vivo* com menor resolução (FreeSurfer versão 5.3) e dados *ex vivo* com maior resolução (FreeSurfer versão 6.0). As principais características exploradas na construção da segmentação são as camadas que separam o hipocampo próprio do giro denteado, com destaque para a camada molecular (FIGURA 5), e a espessura da camada piramidal, que vai reduzindo gradativamente do subículo até o setor CA3. A descrição do algoritmo, baseado em inferência bayesiana, está detalhada no artigo de Iglesias et al. (IGLESIAS et al., 2015). Para a identificação das estruturas internas segmentadas dos hipocampos existe uma padronização de cores conforme apresentado na TABELA 1.

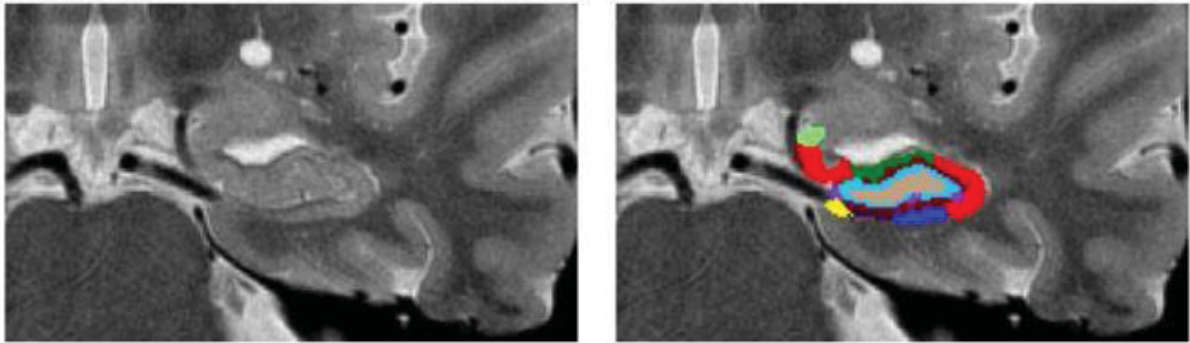
FIGURA 4 – COMPARAÇÃO DA SEGMENTAÇÃO DOS HIPOCAMPOS NAS VERSÕES 5.3 E 6.0 DO FREESURFER



FONTE: Imagens processados pelo autor (2021).

NOTA: Imagens em corte coronal de amostras de processamentos comparando a segmentação nas versões 5.3 (figura superior) e 6.0 (figura inferior), demonstrando o refinamento da técnica de segmentação com maior detalhamento das estruturas internas dos hipocampos na versão mais recente do software FreeSurfer. A figura superior corresponde a processamento feito na amostra "bert" fornecido junto com o software FreeSurfer. A figura inferior corresponde a paciente feminino, 52 anos, com atrofia hipocampal no lado direito.

FIGURA 5 – SEGMENTAÇÃO DO HIPOCAMPO NA VERSÃO FREESURFER 6.0



FONTE: Figura 22 de (IGLESIAS et al., 2015).

NOTA: Na construção do atlas do hipocampo segmentado explora-se a localização da camada molecular, que separa o hipocampo próprio do giro denteado. No corte coronal ponderado em T2 esta camada corresponde a um sinal hipointenso. As estruturas internas segmentadas do hipocampo são coloridas conforme a TABELA 1

TABELA 1 – TABELA DE CORES PADRÕES USADOS NA SEGMENTAÇÃO NO FREESURFER VERSÃO 6.0

Tabela de cores para os hipocampos no sistema RGB:	Red	Green	Blue
Cauda do hipocampo (<i>HP_tail</i>): azul lavanda (<i>Lavender Blue</i>)	170	170	255
Subículo (<i>subiculum</i>): azul	0	0	255
CA1: vermelho	255	0	0
fissura hipocampal (<i>hippocampal_fissure</i>): Indigo Elétrico (<i>Electric Indigo</i>)	128	32	255
Pré-subículo (<i>presubiculum</i>): tintura de Tyrian, corante roxo real (<i>Tyrian Purple</i>)	64	0	64
Parasubículo (<i>parasubiculum</i>): amarelo	255	255	0
Camada molecular (<i>molecular_layer_HP</i>): marrom	128	0	0
Camada de células granulares do giro denteado (GC-DG): céu azul profundo (<i>Deep Sky Blue</i>)	32	200	255
CA2/3: verde	0	128	0
CA4: Pó de rodeio (<i>Rodeo Dust</i>) ou marrom claro	196	160	128
Fimbria: lilás	204	153	204
Área de transição amígdala-hipocampo (HATA – <i>hippocampus-amygdala transition area</i>): menta verde (<i>Mint Green</i>)	128	255	128

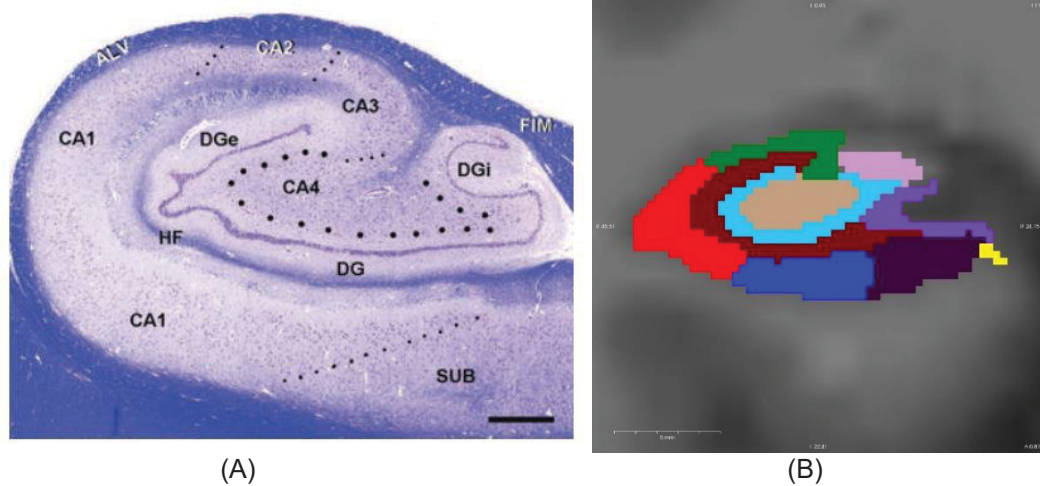
FONTE: O autor (2021).

NOTA: Tabela das cores utilizadas para identificar as estruturas internas segmentadas do hipocampo (*hippocampal subfields*).

A segmentação obtida na versão 6.0 (FIGURA 5), baseada em dados *ex vivo*, mostra valores próximos dos setores CA1 a CA4 em comparação com estudos histológicos de referência. CA1 apresenta volume discretamente menor e CA2/3 e CA4 apresentam volumes discretamente maiores. Porém para o giro denteado o valor medido é superestimado. Destaca-se que houve melhora na acurácia da segmentação na mudança para o atlas baseado em dados *ex vivo* (versão 6.0)

comparado a atlas baseado em dados *in vivo* (versão 5.3). A FIGURA 6 ilustra uma correlação entre histologia e a segmentação interna do hipocampo.

FIGURA 6 – CORRELAÇÃO ENTRE HISTOLOGIA E SEGMENTAÇÃO



FONTES: (A): Figura 1 de Blümcke et al. (2013). (B): Imagem processada pelo autor (2021).

LEGENDA: (A) SUB: subículo; CA1 a CA4: setores do Corno de Ammon; DG: giro denteado; FIM: fimbria; ALV: alveus.

NOTA: (B) Processamento da amostra "bert" do pacote de software FreeSurfer. Subículo = azul; CA1 = vermelho; CA2/3 = verde; CA4 = marrom claro; Camada de células granulares do giro denteado = ciano; Camada molecular = marrom; Fimbria = violeta.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 PACIENTES

Entre maio de 2013 e novembro de 2019 foram realizados 394 exames de 293 pacientes provenientes do ambulatório de epilepsia do HC-UFPR. O termo de consentimento livre e esclarecido (versão atualizada de 13/03/2018 no ANEXO 2) foi aplicado aos participantes.

Os critérios de inclusão e exclusão utilizados são similares aos empregados em estudos de ELT com atrofia hipocampal, por exemplo, no estudo de Jeyaraj et al. (2013) (JEYARAJ et al., 2013).

3.1.1 Critérios de inclusão

1. Pacientes com síndrome clínica de ELT e com diagnóstico por imagem compatível com atrofia hipocampal e/ou sinais de EH unilateral concordante com o lado afetado na VEEG.
2. Paciente que tenham exames de RM realizados entre 18 e 65 anos de idade.

3.1.2 Critérios de exclusão

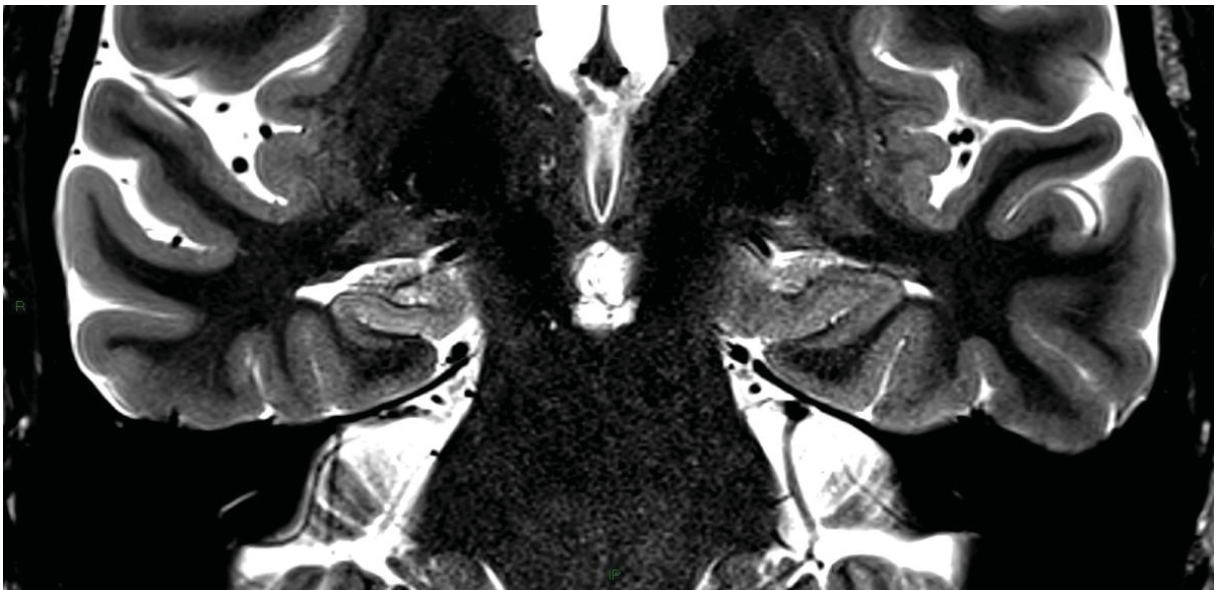
1. Pacientes com exames de RM que apresentaram artefatos de movimento e/ou artefatos de suscetibilidade magnética que prejudicaram os processamentos das imagens.
2. Pacientes com exames de imagem apresentando alterações de aspecto sequelar, alterações cirúrgicas, lesões expansivas, alterações difusas no parênquima encefálico, atrofias (Koedam e atrofia global graus 2 e 3)(KOEDAM et al., 2011) ou microangiopatia moderada ou severa (classificação Fazekas 2 ou 3)(FAZEKAS et al., 1987).
3. Pacientes que apresentem deficiência intelectual na avaliação neuropsicológica.
4. Pacientes com atrofia hipocampal bilateral (não detectados na interpretação visual).

O diagnóstico por imagem de EH está bem estabelecido e baseia-se em três aspectos (JONES; CASCINO, 2016; BEHESHTI et al., 2018b):

1. Redução volumétrica do hipocampo (FIGURA 7);
2. Aumento de sinal observado em sequências ponderadas em T2 e FLAIR.
3. Morfologia alterada, caracterizada por perda da arquitetura interna.

Nos casos de alterações limítrofes na interpretação radiológica o diagnóstico por imagem foi estabelecido por consenso de dois neurorradiologistas (Drs. Sergio Ono e Gustavo Rengel).

FIGURA 7 – EXEMPLO DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM DE REDUÇÃO VOLUMÉTRICA HIPOCAMPAL



FONTE: O autor (2021).

NOTA: Corte coronal na ponderação T2 mostrando redução volumétrica do hipocampo direito, com diagnóstico por imagem presumido de esclerose hipocampal, cuja valorização depende de correlação clínica e eletroencefalográfica.

3.1.3 Dados clínicos dos pacientes

A primeira fase do estudo analisou volumes hipocámpais totais de 35 pacientes (exames de imagem até agosto de 2018). A segunda fase do estudo analisou subvolumes (*subfields*) hipocámpais de 62 pacientes (exames de imagem até outubro de 2019).

No estudo da primeira foram avaliados 15 pacientes com atrofia hipocámpal esquerda (6 pacientes masculinos) e 20 pacientes com atrofia hipocámpal direita (7 pacientes masculinos). A idade média do grupo estudado era de 39,7 anos, a média de anos de estudos era 9 anos, e a mediana de idade de início da epilepsia era de 7 anos, com duração média de 29,1 anos.

Os dados dos 62 pacientes da segunda fase do estudo estão apresentados na TABELA 2. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao percentual de pacientes do sexo feminino, número de destros, ou idade de início da epilepsia ou da idade na avaliação por exame de imagem.

TABELA 2 – DADOS CLÍNICOS DOS PACIENTES

N = 62	Atrofia hipocámpal direita	Atrofia hipocámpal esquerda	
Lado da atrofia hipocámpal	33 (53,2%)	29 (46,8%)	
Sexo feminino	23 (69,7%)	21 (72,4%)	χ^2 $p = 0,81$
Destros	31 (93,9%)	26 (89,7%)	χ^2 $p = 0,54$
Início da epilepsia (média em anos)	11,0	10,8	Teste t $p = 0,94$
Idade ao exame (média em anos)	42,6	41,0	Teste t $p = 0,56$

FONTE: O autor (2021).

3.2 TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

A avaliação neuropsicológica é parte dos protocolos cirúrgicos para a cirurgia do tratamento da epilepsia, incluindo rotineiramente testes de memória verbal e visual, sendo que os déficits de memória são mais bem identificados por testes neuropsicológicos (ENGEL, 1996). A formação hipocampal esquerda é reconhecida como dominante para a memória verbal e o direito para a memória não verbal (visual) em pacientes destros (JACK et al., 1989; BARNETT; AUDRAIN; MCANDREWS, 2017). Os déficits de memória materiais específicos parecem ser mais facilmente observados na relação entre ELT esquerdo e a memória verbal, sendo descritos de longa data (MILNER, 1968). Já uma correspondência entre déficit de memória não verbal e ELT direito é menos robusta. De qualquer modo, o modelo de memória material específico tem sido usado amplamente por vários pesquisadores (BELL et al., 2011).

3.2.1 Teste de memória verbal

Para a avaliação da memória verbal foram utilizados os resultados do teste RAVLT, sensível ao déficit de memória verbal (COTTA et al., 2012) e amplamente utilizado para a avaliação da memória episódica (DE PAULA et al., 2012). Trata-se de um instrumento neuropsicológico para estimar a memória episódica declarativa, com escores para avaliar a memória de curto prazo (resultado A1), aprendizagem (soma dos resultados de A1 a A5), evocação imediata após uma interferência (resultado A6) e evocação tardia (resultado A7 e seu Z-score).

O teste consiste em uma lista (lista A) composta de quinze substantivos, que é lida em voz alta, sendo solicitado a evocação espontânea a cada leitura da lista. São realizadas sequencialmente cinco tentativas (A1 a A5). A tentativa A1 corresponde à memória de curto prazo e as tentativas de A1 a A5 correspondem à aprendizagem. Em seguida é lida uma segunda lista (lista B), chamada de interferência, também com quinze substantivos, e solicitado a evocação espontânea (B1). Na sequência solicita-se que o sujeito testado evoque as palavras da lista A (tentativa A6), considerado a evocação imediata. Faz-se então um intervalo de vinte minutos com atividades que não exijam raciocínio verbal e solicita-se a evocação das palavras da lista A (tentativa

A7), correspondendo à evocação tardia (COTTA et al., 2012). O diagrama na FIGURA 8 ilustra a sequência do teste.

FIGURA 8 – DIAGRAMA ILUSTRATIVO DO TESTE RAVLT

A1 curto prazo	A2	A3	A4	A5	B1 Interferência	A6 Evocação imediate	Intervalo	A7 Evocação tardia
$\Sigma (A1:A5) = \text{APRENDIZADO}$								

FONTE: O autor (2021).

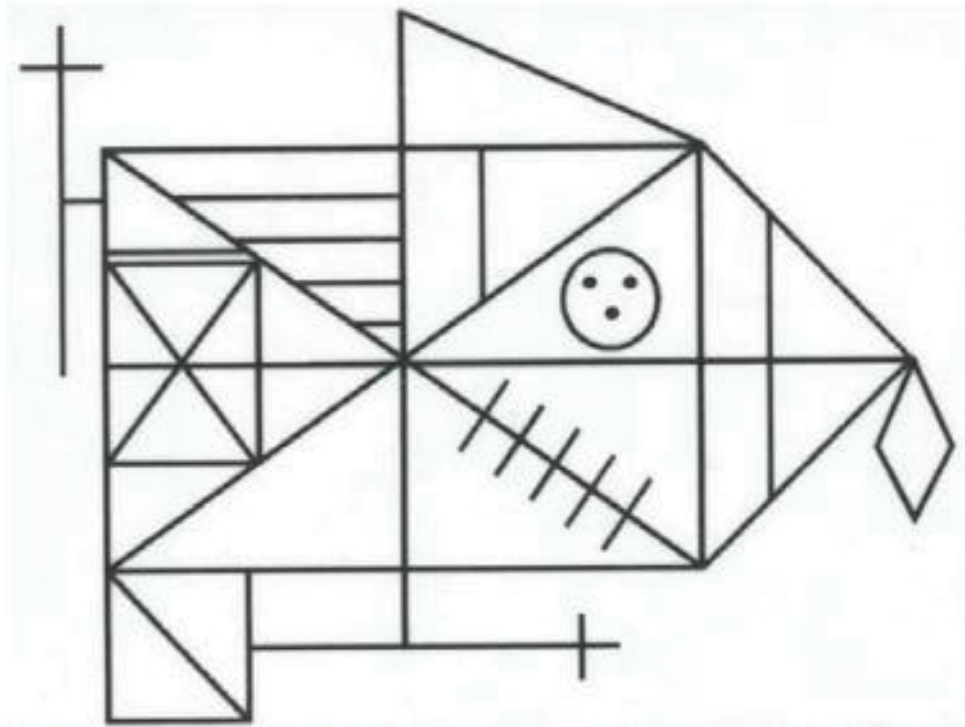
LEGENDA: A1 a A7: evocações da lista A de substantivos. B1: evocação da lista B de substantivos usada para a interferência.

3.2.2 Teste de memória visual

Foram utilizados os resultados de memória imediata e tardia do ROCFT. Trata-se de um dos testes neuropsicológicos mais utilizados e referendados em vários campos das Neurociências (JAMUS; MÄDER, 2005), permitindo avaliar as habilidades de organização visuo-espacial, planejamento e desenvolvimento de estratégias, bem como memória, frequentemente utilizada como método de avaliação de memória visual. A análise quantitativa da Figura Complexa de Rey não é suficiente para diferenciar entre pacientes com epilepsias de lobo temporal esquerdo e direito. Entretanto, a análise qualitativa frequentemente sugere a lateralidade da lesão, segundo estudos de Loring et al. (ZALONIS et al., 2017).

Este teste foi desenvolvido por Rey em 1941 e padronizado por Osterrieth em 1944. Consiste em uma figura geométrica complexa composta por um retângulo grande, bissetores horizontais e verticais, duas diagonais e detalhes geométricos adicionais interna e externamente ao retângulo grande (FIGURA 9). O sujeito examinado é solicitado a copiar a figura e depois é solicitado a reproduzi-la de memória, avaliando-se a evocação imediata. A avaliação da evocação tardia pode ser feita solicitando-se que o sujeito reproduza a figura novamente após um intervalo de 30 minutos.

FIGURA 9 – FIGURA COMPLEXA DE REY



FONTE: Figura 1 de Jamus;Mäder (2005).

3.3 VOLUNTÁRIOS CONTROLES

O grupo de controles foi formado por 59 voluntários sem comorbidades e sem alterações nos exames de imagem, sendo 32 femininos entre 19,3 e 62,5 anos (média de $39,9 \pm 14,7$ anos) e 27 masculinos entre 20,7 e 57,9 anos (média de $36,9 \pm 10,7$ anos). As aquisições foram realizadas no mesmo aparelho e com os mesmos parâmetros dos exames dos pacientes. Este grupo de controles teve o objetivo de servir como referência para a classificação das atrofia hipocampais.

3.4 PROTOCOLO DE IMAGEM

Os exames com protocolo dedicado para volumetria foram coletados em aparelho de RM de 3T (Siemens MAGNETOM Skyra) usando bobina com 16 canais na Clínica DAPI – Diagnóstico Avançado Por Imagem (Liga das Senhoras Católicas de Curitiba) e armazenados no formato DICOM.

O protocolo de aquisição da volumetria (*morphometry protocol*) é uma sequência 3D MP-RAGE (*Three Dimensional Magnetization Prepared Rapid*

Acquisition GRE) com parâmetros recomendados para processamento no FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), otimizados para obter melhor contraste entre a substância branca e a cinzenta. O volume do *voxel* é de 1mm^3 ($1\times 1\times 1\text{mm}$), FoV de 256 mm (matriz de 256×256) com 176 cortes sagitais, usando TR de 2.530 ms, TI de 1.100ms, TE de 3,36ms (recomendado 3,31 ms), *Pixel Bandwidth* de 200 Hz/px (recomendado 195 Hz/px) e Flip Angle de 7° com duração da aquisição de 6 minutos e 3 segundos.

3.5 PROCESSAMENTO DAS IMAGENS

Os processamentos das imagens foram realizados em estação de trabalho com o sistema operacional CentOS (<https://www.centos.org/>), a distribuição do Linux recomendada para o FreeSurfer. Os arquivos originais dos exames foram armazenados em formato DICOM e para a sua manipulação nos processamentos foram convertidos para o formato NIfTI usando o software MRICron dcm2nii (<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html>).

A volumetria hipocampal total foi processada no FreeSurfer na versão estável v6.0.0 de 23/01/2017 – *Laboratory for Computational Neuroimaging at the Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging*, Charlestown, MA, EUA, com o comando padrão “recon-all”. Para a volumetria dos segmentos internos foi utilizada a funcionalidade presente na versão 7.1.0 de 11/05/2020 (parâmetro “-hippocampal-subfields-T1”).

3.6 AJUSTES DOS VOLUMES DOS HIPOCAMPOS MEDIDOS NA RM

Já foi relatado que em até um terço dos pacientes com EH pode ser observado lesão hipocampal bilateral. Nestas situações, se a perda de volume é equivalente bilateralmente, nenhuma diferença significativa pode ser observada e uma razão dos volumes dos hipocampos (direito e esquerdo) pode parecer normal. Outra situação é que pode haver perda volumétrica bilateral de forma assimétrica, e neste caso a razão dos volumes pode indicar dano unilateral, não detectando a lesão bilateral (FREE et al., 1995).

Recomenda-se a correção para os volumes intracranianos uma vez que os volumes dos hipocampos variam com o tamanho do cérebro. O ajuste das medidas

de volumes cerebrais pode ser feita pela razão entre o volume medido e o volume craniano total (FARID et al., 2012), mas uma correção mais elaborada faz a normalização usando cálculos com resíduos (JACK et al., 1989; WINSTON et al., 2013; VOEVODSKAYA, 2014; BEHESHTI et al., 2018b) corrigindo o volume observado por uma quantia proporcional à diferença entre um volume de referência observado, por exemplo, o volume intracraniano, e a média do respectivo volume de referência do grupo estudado. Free et al. (1995) calcularam coeficientes de correlação (Pearson) entre o hipocampo esquerdo e seis estruturas e observou que o volume cerebral é a medida que tinha a maior correlação ($r = 0,70$) e a que resultou na maior redução consistente da variância, sendo então a medida de referência escolhida para aquele estudo (FREE et al., 1995). No presente estudo o ajuste foi corrigido pelo volume intracraniano. O valor ajustado do hipocampo, usando como referência o volume intracraniano total, é expresso matematicamente na EQUAÇÃO 2:

EQUAÇÃO 2 – FÓRMULA PARA O CÁLCULO DO VOLUME HIPOCAMPAL CORRIGIDO

$$VHC_i = VHO_i - \text{Grad} \times (VIC_i - VICM)$$

onde:

VHC_i é o volume corrigido do hipocampo do indivíduo,

VHO_i é o volume observado do hipocampo do indivíduo,

Grad é o gradiente da linha de regressão entre os volumes dos hipocampos e os volumes intracranianos totais no grupo de referência (controles),

VIC_i é o volume intracraniano total do indivíduo e

VICM é o valor médio do VIC do grupo de referência (controles).

O processo de correção usando covariância é dependente da força da relação linear entre a medida de referência e o volume do hipocampo. Aumentando o número de controles pode melhorar este processo de correção. Diferenças entre grupos controles masculinos e femininos sugerem que estes processos de correção deveriam ser aplicados distintamente entre os dois sexos (FREE et al., 1995). A média dos volumes hipocampais corrigidos do grupo de referência (controles) está apresentada na TABELA 3 e mostra diferenças de mais de 10% entre os volumes feminino e

masculino, para os hipocampus direito e esquerdo, corroborando a recomendação desta correção considerando-se o sexo.

TABELA 3 – VOLUMES HIPOCAMPAIS CORRIGIDOS DOS CONTROLES

Volumes em mm ³	Esquerdo		Direito	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Feminino	3871	297	4036	322
Masculino	4351	414	4579	438

FONTE: O autor (2021).

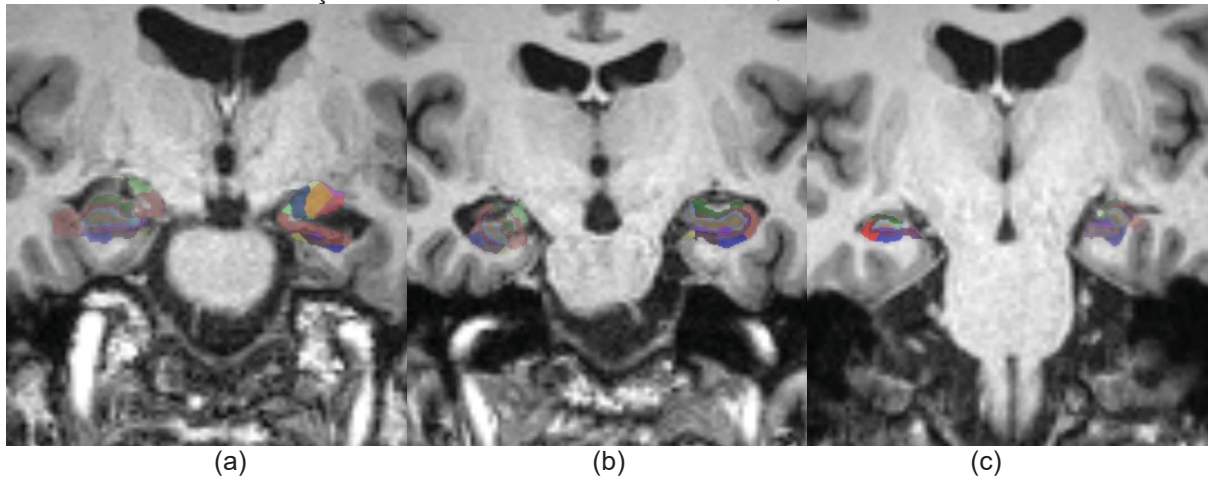
Considerando as correções dos volumes foram excluídos (critério de exclusão 4) pacientes com redução volumétrica maior do que 2 desvios padrões da média.

3.7 CONTROLE DE QUALIDADE DO PROCESSAMENTO NO FREESURFER

Para a volumetria hipocampal total a inspeção visual não mostrou erros grosseiros de delimitação. Foram observados alguns pequenos erros de delimitação, de forma aleatória. Não foram feitas correções para evitar vieses ou por excesso ou por pouca correção ao longo de um processo de edições manuais, considerando-se que os pequenos erros seriam diluídos na amostra.

Para o caso de volumetria dos subvolumes hipocampais foi seguido a proposta de controle de qualidade desenvolvida para o consórcio ENIGMA (*Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta Analysis*) (SÄMANN et al., 2020). Diferentemente da segmentação total, na segmentação dos subvolumes foram excluídos 3 pacientes que apresentaram segmentações atípicas observadas na inspeção visual (FIGURA 10).

FIGURA 10 – INSPEÇÃO VISUAL PARA CONTROLE DE QUALIDADE NO FREESURFER

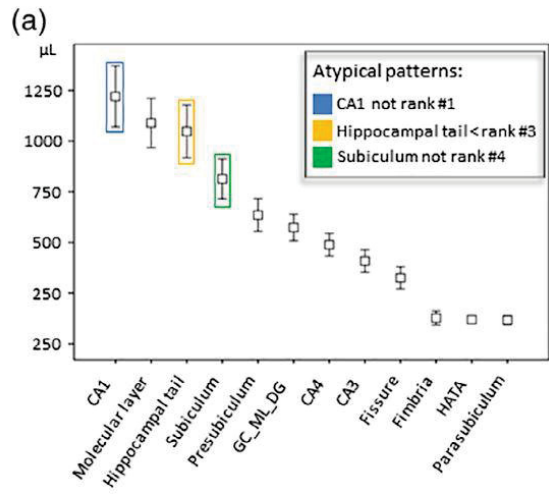


FONTE: Imagens processadas pelo autor (2021).

LEGENDA: Pacientes excluídos do estudo. A opacidade da segmentação foi reduzida para permitir a avaliação com a sobreposição ao hipocampo. (a) EMT esquerda com erro de segmentação no hipocampo direito. (b) EMT direita com erro de segmentação no hipocampo direito. (c) EMT direita com erro de segmentação no hipocampo esquerdo.

Seguindo as recomendações de controle de qualidade, foram plotados diagramas de dispersão (*boxplots*) conforme proposto por Sämann et al. (2020). A FIGURA 11 ilustra o exemplo para uma amostra de 614 indivíduos da base de dados do Instituto Max Planck de Psiquiatria, onde as três regras de ordenação são observadas: (1) CA1 deve ser o maior volume; (2) A cauda hipocampal não pode ser inferior ao terceiro lugar dos volumes; e (3) o subículo deve ser o quarto lugar na ordem de volumes. A FIGURA 12 mostra os diagramas de dispersão para os grupos controle e de pacientes com EMT esquerda e direita, onde a regra de ordenação dos subvolumes para o controle de qualidade foi respeitado.

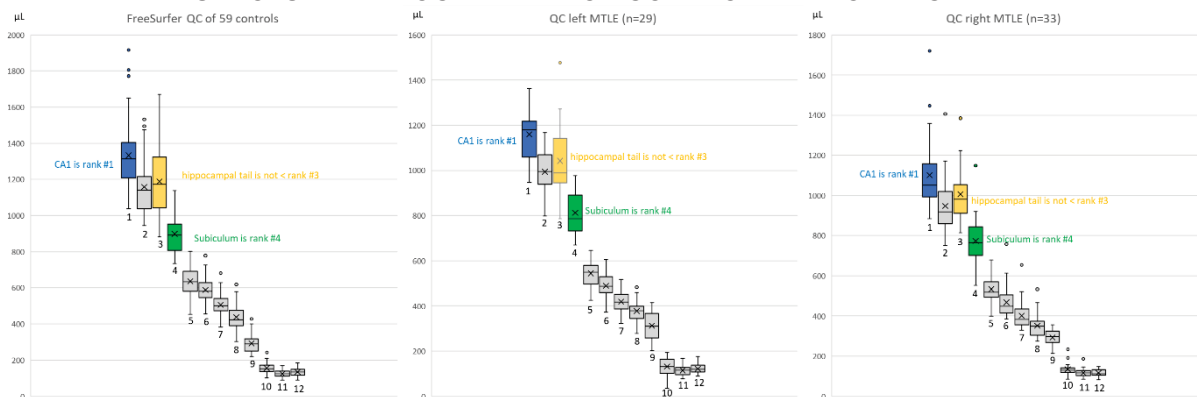
FIGURA 11 – DIAGRAMA DE DISPERSÃO DOS SUBVOLUMES HIPOCAMPAIS



FONTE: Figura 2(a) de (SÄMANN et al., 2020).

LEGENDA: Ordem típica dos subvolumes hipocâmpais de uma amostra do Instituto Max Planck de Psiquiatria (SÄMANN et al., 2020).

FIGURA 12 – DIAGRAMAS DE DISPERSÃO PARA CONTROLE DE QUALIDADE DOS SUBVOLUMES HIPOCAMPAIS DOS CONTROLES E DOS PACIENTES



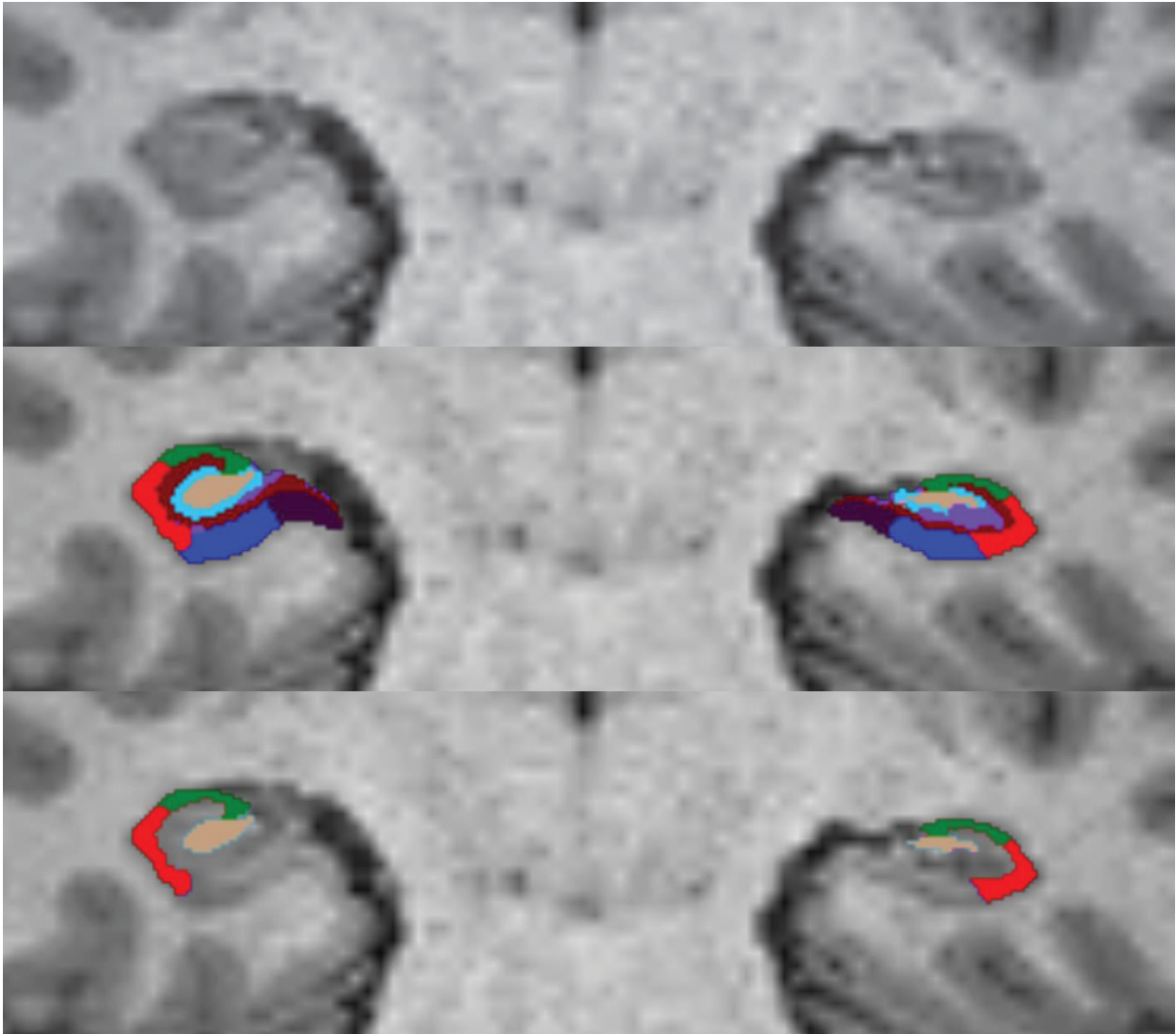
FONTE: O autor (2021).

Diagramas de dispersão dos subvolumes hipocâmpais nos grupos controle e EMT direita e esquerda. LEGENDA: 1 – CA1, 2 – Camada molecular, 3 – Cauda hipocâmpal, 4 – Subículo, 5 – Presubículo, 6 – Camada de células granulares do giro denteado (GC-ML-DG), 7 – CA4, 8 – CA3, 9 – Fissura hipocâmpal, 10 – Fimbria, 11 – Área de transição amígdala-hipocampo (HATA), 12 – Parasubículo. Nota: os volumes são a soma dos hipocâmpos direito e esquerdo.

3.8 SUBSEGMENTOS HIPOCAMPAIS UTILIZADOS NA ANÁLISE

A escolha dos subvolumes CA1, CA2/3 e CA4 tomou como base a classificação de padrões semiquantitativos de perda neuronal da ILAE, que considera estes setores do hipocampo (BLÜMCKE et al., 2013). A FIGURA 13 mostra os subvolumes utilizados no estudo.

FIGURA 13 – SUBVOLUMES HIPOCAMPAIS UTILIZADOS NA ANÁLISE



FONTE: Imagens processadas pelo autor (2021).

NOTA: Imagens ilustrativas de uma paciente de 55 anos de idade com atrofia hipocampal esquerda e epilepsia com duração de 40 anos. A figura superior é a imagem ponderada em T1. A figura do meio mostra os subvolumes obtidos do processamento com o FreeSurfer, sendo que as cores utilizadas seguem a TABELA 1. A figura inferior mostra os subvolumes utilizados na análise, CA1 (vermelho), CA2/3 (verde) e CA4 (marrom claro).

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi utilizado o software de código aberto R. Para testar a normalidade das amostras foi usado o teste Shapiro-Wilk. Para analisar as variâncias foi usado o teste de Levene. Para comparações foram utilizados o teste paramétrico *t*-student e o teste não-paramétrico U de Mann-Whitney. O nível de significância estatística considerado foi $p < 0,05$. Para análises de correlações utilizou-se o teste de correlação de Pearson (*r*).

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados obtidos e as discussões estão apresentados nos artigos publicados nas revistas *Epilepsy and Behavior* (ONO, Sergio Eiji et al. Mesial temporal lobe epilepsy: revisiting the relation of hippocampal volumetry with memory deficits. *Epilepsy & Behavior*, v. 100, p. 106516, 2019.) e *Epilepsy Research* (ONO, Sergio Eiji et al. Relationship between hippocampal subfields and Verbal and Visual memory function in Mesial Temporal Lobe Epilepsy patients. *Epilepsy Research*, p. 106700, 2021.).

O artigo da *Epilepsy and Behavior* está anexado a seguir.

O artigo da *Epilepsy Research* não pode ser anexado na data de depósito da tese por motivo de período de embargo acordado com a Editora Elsevier.

4.1 ARTIGO 1 PUBLICADO NA EPILEPSY & BEHAVIOR: MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY: REVISITING THE RELATION OF HIPPOCAMPAL VOLUMETRY WITH MEMORY DEFICITS (ONO ET AL., 2019)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106516> (FIGURA 14).

ISSN 1525-5050 (FIGURA 15).

2020 Impact Factor: 2,937. Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2021). (FIGURA 15).

Plataforma Sucupira – Qualis Periódicos; Quadriênio 2013-2016; MEDICINA I: B1 (FIGURA 16).

Nova classificação Qualis: estrato A3.

Histórico do artigo:

Recebido pela revista 02/07/2019.

Revisado 12/08/2019.

Aceito 23/08/2019.

Disponível online 28/09/2019.

Período de embargo de 12 meses para depósito em repositório institucional vencido em 27/09/2020 (vide regra no ANEXO 3).

FIGURA 14 – BUSCA DO ARTIGO 1 NA PLATAFORMA PUBMED

PubMed.gov [Search](#)
[Advanced](#) [User Guide](#)

Search results [Save](#) [Email](#) [Send to](#) [Display options](#)

► [Epilepsy Behav.](#) 2019 Nov;100(Pt A):106516. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.106516. Epub 2019 Sep 28.

Mesial temporal lobe epilepsy: Revisiting the relation of hippocampal volumetry with memory deficits

Sergio Eiji Ono ¹, Arnolfo de Carvalho Neto ², Maria Joana Mäder Joaquim ³, Gustavo Rengel Dos Santos ⁴, Luciano de Paola ³, Carlos Eduardo Soares Silvado ³

Affiliations [+ expand](#)
 PMID: 31574430 DOI: [10.1016/j.yebeh.2019.106516](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106516)

Abstract

Objective: Neuropsychological tests can infer the lateralization of the epileptogenic focus, associating verbal memory to mesial structures in the left temporal lobe and visual or nonverbal memory to the right side. High-field magnetic resonance imaging (MRI) with high-resolution protocols allows acquisitions suitable for advanced postprocessing with precise volumetry of brain structures, and functional MRI demonstrates evidence that epilepsy should be seen as a network pathology, involving several structures in the brain. Since the literature showing associations between the volumetry of brain structures in left and right mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) and verbal and visual memory performance on neuropsychological tests is conflicting, we revisited these relationships, considering the hippocampal volumetry of patients with unilateral MTLE.

Methods: Automatized hippocampal volumes were obtained using FreeSurfer software from MRI exams of 35 patients with unilateral MTLE and hippocampal atrophy and homolateral ictal onset zone defined by video electroencephalography concordant to the side of hippocampal volume reduction (15 on the left side). Verbal memory was assessed using the Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT), and visual memory tests employed the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT). The statistical analysis explored relationships between hippocampal volumetry, lateralization, and performance on memory tests.

Results: In general, we observed deficits in both verbal and visual memory for patients with left and right hippocampal volume reduction. Patients with left hippocampal volume reduction had poorer performance on verbal memory tests compared with those with right hippocampal atrophy ($t = -3.813$, $p < 0.001$). Visual memory deficits were seen on both left and right MTLE without a statistically significant difference ($t = 0.074$, $p = 0.942$). The correlation between the Hippocampal Asymmetry Index (HAI) and visual and verbal Z-scores was significant only for visual Z-score in right MTLE ($R = -0.45$, $p = 0.048$).

Conclusions: Verbal memory deficit seems to be more consistent in patients with left hippocampal volume reduction. Although it had only a moderate correlation to HAI, visual memory deficit is suggested as a poorer indicator for right MTLE. Considering that verbal and visual memory deficits are seen on both right and left MTLE, MTLE should not be regarded as a unilateral, focal, or local insult but as a multifactorial and network pathology, possibly involving several brain structures.

Keywords: Epilepsy; FreeSurfer; Hippocampus; Memory; Neuropsychological; Volumetry.

Copyright © 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

FULL TEXT LINKS


ACTIONS
[Cite](#)
[Favorites](#)

SHARE


PAGE NAVIGATION
[Title & authors](#)
[Abstract](#)
[Similar articles](#)
[Cited by](#)
[MeSH terms](#)
[Related information](#)
[LinkOut - more resources](#)

FONTE: Captura de tela em 20/06/2021.

FIGURA 15 – INFORMAÇÕES DA REVISTA EPILEPSY & BEHAVIOR

Home > Journals > Epilepsy & Behavior

ELSEVIER About Elsevier Products & Solutions Services Shop & Discover

Epilepsy & Behavior
This is a Transformative Journal.

Publishing options: **OA** Open Access **S** Subscription

[Guide for authors](#) [Track your paper](#) [Order journal](#)

ISSN: 1525-5050

Submit your paper

The Impact Factor of this journal is 2.937, ranking it 26 out of 53 in Behavioral Sciences

With this journal indexed in 5 international databases, your published article can be read and cited by researchers worldwide

[View articles](#)

Editor-in-Chief > Editorial board

Steven Schachter, MD

Epilepsy & Behavior is the fastest-growing international journal uniquely devoted to the rapid dissemination of the most current information available on the behavioral aspects of seizures and epilepsy.

[Read full aims & scope](#)

CiteScore 4.2

Impact Factor 2.937

Top Readership US GB CN

Time to First Decision 3.9 weeks

FONTE: Captura de tela em 31/10/2021.

FIGURA 16 – INFORMAÇÕES DA REVISTA EPILEPSY & BEHAVIOR NA PLATAFORMA SUCUPIRA

The screenshot displays the Sucupira platform interface. At the top left is the Sucupira logo. To the right, there is a language selector (Brazilian and US flags) and a blue button labeled 'ACESSO RESTRITO'. Below the header, a breadcrumb trail reads 'INÍCIO >> Qualis >> Qualis Periódicos'. The main content area is titled 'Qualis Periódicos' and contains a search form with the following fields:

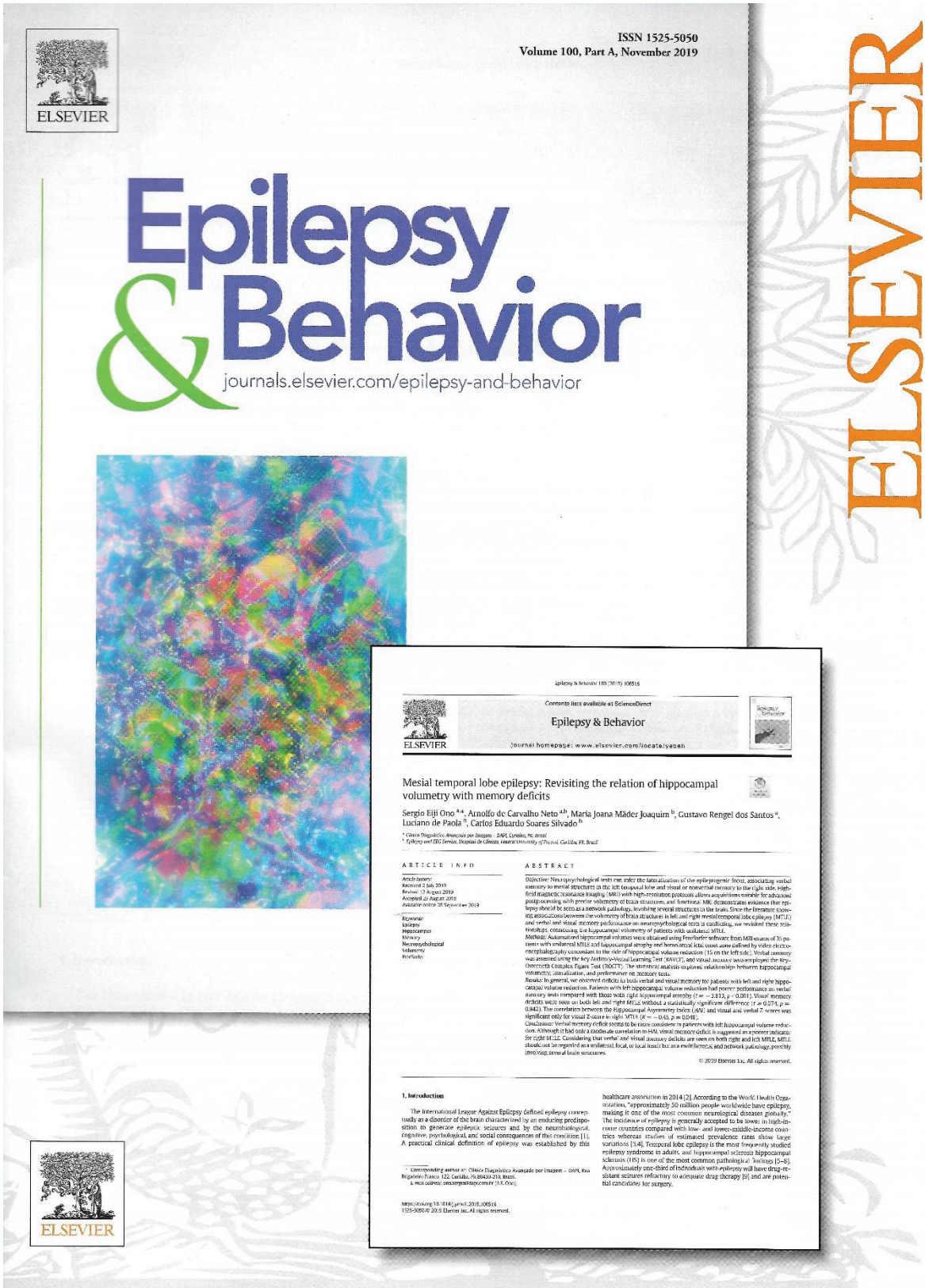
- * Evento de Classificação:** A dropdown menu with the selected option 'CLASSIFICAÇÕES DE PERIÓDICOS QUADRIÊNIO 2013-2016'.
- Área de Avaliação:** A dropdown menu with 'MEDICINA I' selected and a plus sign to its right.
- ISSN:** A text input field with '1525-5050' entered and a checkmark to its left.
- Título:** A text input field with a checkmark to its left.
- Classificação:** A dropdown menu with '-- SELECIONE --' selected and a checkmark to its left.

At the bottom of the form are two buttons: 'Consultar' and 'Cancelar'. Below the form is a table titled 'Periódicos' with the following data:

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
1525-5050	EPILEPSY & BEHAVIOR (PRINT)	MEDICINA I	B1

FONTE: Captura de tela em 20/06/2021.

FIGURA 17 – ARTIGO 1 PUBLICADO – CAPA DA REVISTA



FONTE: Digitalizado pelo autor (2021).

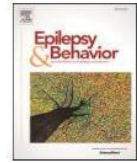
FIGURA 18 – ARTIGO 1 PUBLICADO – PRIMEIRA PÁGINA

Epilepsy & Behavior 100 (2019) 106516



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh

Mesial temporal lobe epilepsy: Revisiting the relation of hippocampal volumetry with memory deficits

Sergio Eiji Ono ^{a,*}, Arnolfo de Carvalho Neto ^{a,b}, Maria Joana Mäder Joaquim ^b, Gustavo Rengel dos Santos ^a, Luciano de Paola ^b, Carlos Eduardo Soares Silvado ^b

^a Clínica Diagnóstico Avançado por Imagem – DAPI, Curitiba, PR, Brazil

^b Epilepsy and EEG Service, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, PR, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 July 2019
Revised 12 August 2019
Accepted 23 August 2019
Available online xxxx

Keywords:

Epilepsy
Hippocampus
Memory
Neuropsychological
Volumetry
FreeSurfer

ABSTRACT

Objective: Neuropsychological tests can infer the lateralization of the epileptogenic focus, associating verbal memory to mesial structures in the left temporal lobe and visual or nonverbal memory to the right side. High-field magnetic resonance imaging (MRI) with high-resolution protocols allows acquisitions suitable for advanced postprocessing with precise volumetry of brain structures, and functional MRI demonstrates evidence that epilepsy should be seen as a network pathology, involving several structures in the brain. Since the literature showing associations between the volumetry of brain structures in left and right mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) and verbal and visual memory performance on neuropsychological tests is conflicting, we revisited these relationships, considering the hippocampal volumetry of patients with unilateral MTLE.

Methods: Automatized hippocampal volumes were obtained using FreeSurfer software from MRI exams of 35 patients with unilateral MTLE and hippocampal atrophy and homolateral ictal onset zone defined by video electroencephalography concordant to the side of hippocampal volume reduction (15 on the left side). Verbal memory was assessed using the Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT), and visual memory tests employed the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF). The statistical analysis explored relationships between hippocampal volumetry, lateralization, and performance on memory tests.

Results: In general, we observed deficits in both verbal and visual memory for patients with left and right hippocampal volume reduction. Patients with left hippocampal volume reduction had poorer performance on verbal memory tests compared with those with right hippocampal atrophy ($t = -3.813, p < 0.001$). Visual memory deficits were seen on both left and right MTLE without a statistically significant difference ($t = 0.074, p = 0.942$). The correlation between the Hippocampal Asymmetry Index (HAI) and visual and verbal Z-scores was significant only for visual Z-score in right MTLE ($R = -0.45, p = 0.048$).

Conclusions: Verbal memory deficit seems to be more consistent in patients with left hippocampal volume reduction. Although it had only a moderate correlation to HAI, visual memory deficit is suggested as a poorer indicator for right MTLE. Considering that verbal and visual memory deficits are seen on both right and left MTLE, MTLE should not be regarded as a unilateral, focal, or local insult but as a multifactorial and network pathology, possibly involving several brain structures.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The International League Against Epilepsy defined epilepsy conceptually as a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures and by the neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences of this condition [1]. A practical clinical definition of epilepsy was established by this

healthcare association in 2014 [2]. According to the World Health Organization, “approximately 50 million people worldwide have epilepsy, making it one of the most common neurological diseases globally.” The incidence of epilepsy is generally accepted to be lower in high-income countries compared with low- and lower-middle-income countries whereas studies of estimated prevalence rates show large variations [3,4]. Temporal lobe epilepsy is the most frequently studied epilepsy syndrome in adults, and hippocampal sclerosis hippocampal sclerosis (HS) is one of the most common pathological findings [5–8]. Approximately one-third of individuals with epilepsy will have drug-resistant seizures refractory to adequate drug therapy [9] and are potential candidates for surgery.

* Corresponding author at: Clínica Diagnóstico Avançado por Imagem – DAPI, Rua Brigadeiro Franco, 122, Curitiba, PR 80430-210, Brazil.
E-mail address: ono.sergio@dapi.com.br (S.E. Ono).

4.1.1 Manuscrito publicado

Mesial temporal lobe epilepsy: Revisiting the relation of hippocampal volumetry with memory deficits

Sergio Eiji Ono^{a,*}
 Arnolfo de Carvalho Neto^{a,b}
 Maria Joana Mäder Joaquim^b
 Gustavo Rengel dos Santos^a
 Luciano de Paola^b
 Carlos Eduardo Soares Silvado^b

^a Clínica Diagnóstico Avançado por Imagem – DAPI. Curitiba/PR, Brazil.

^b Epilepsy and EEG Service, Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba/PR, Brazil.

* Corresponding author at: Clínica Diagnóstico Avançado por Imagem – DAPI, Rua BrigadeiroFranco,122, Curitiba, PR 80430-210, Brazil. E-mail address: ono.sergio@dapi.com.br (S.E. Ono).

Abstract:

Objective: Neuropsychological tests can infer the lateralization of the epileptogenic focus, associating verbal memory to mesial structures in the left temporal lobe and visual or nonverbal memory to the right side. High-field magnetic resonance imaging (MRI) with high-resolution protocols allows acquisitions suitable for advanced postprocessing with precise volumetry of brain structures, and functional MRI demonstrates evidence that epilepsy should be seen as a network pathology, involving several structures in the brain. Since the literature showing associations between the volumetry of brain structures in left and right mesial temporal lobe epilepsy and verbal and visual memory performance on neuropsychological tests is conflicting, we revisited these relationships, considering the hippocampal volumetry of patients with unilateral mesial temporal lobe epilepsy (MTLE).

Methods: Automatized hippocampal volumes were obtained using FreeSurfer software from MRI exams of 35 patients with unilateral MTLE and hippocampal atrophy and homolateral ictal onset zone defined by video electroencephalography concordant to the side of hippocampal volume reduction (15 on the left side). Verbal memory was assessed using the Rey Auditory-Verbal Learning Test, and visual memory tests employed the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. The statistical analysis explored relationships between hippocampal volumetry, lateralization, and performance on memory tests.

Results: In general, we observed deficits in both verbal and visual memory for patients with left and right hippocampal volume reduction. Patients with left hippocampal volume reduction had poorer performance on verbal memory tests compared with those with right hippocampal atrophy ($t = -3.813$, $p < 0.001$). Visual memory deficits were seen on both left and right MTLE without a statistically significant difference ($t = 0.074$, $p = 0.942$). The correlation between the Hippocampal Asymmetry Index (HAI) and visual and verbal Z-scores was significant only for visual Z-score in right MTLE ($R = -0.45$, $p = 0.048$).

Conclusions: Verbal memory deficit seems to be more consistent in patients with left hippocampal volume reduction. Although it had only a moderate correlation to HAI, visual memory deficit is suggested as a poorer indicator for right MTLE. Considering that verbal and visual memory deficits are seen on both right and left MTLE, mesial temporal lobe epilepsy should not be regarded as a unilateral, focal, or local insult but as a multifactorial and network pathology, possibly involving several brain structures.

Keywords:

Epilepsy

Hippocampus

Memory

Neuropsychological

Volumetry

FreeSurfer

1. Introduction

The International League Against Epilepsy defined epilepsy conceptually as a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures and by the neurobiological, cognitive, psychological, and social consequences of this condition [1]. A practical clinical definition of epilepsy was established by this health care association in 2014 [2]. According to the World Health Organization, “approximately 50 million people worldwide have epilepsy, making it one of the most common neurological diseases globally.” The incidence of epilepsy is generally accepted to be lower in high-income countries compared with low- and lower-middle-income countries, whereas studies of estimated prevalence rates show large variations [3,4]. Temporal lobe epilepsy is the most frequently studied epilepsy syndrome in adults, and hippocampal sclerosis is one of the most common pathological findings [5–8]. Approximately one-third of individuals with epilepsy will have drug-resistant seizures refractory to adequate drug therapy [9] and are potential candidates for surgery.

Among the presurgical evaluation of epilepsy patients, magnetic resonance imaging (MRI) [9] and neuropsychological assessments [10] have an important role in surgical planning. However, contributions of quantitative MRI data derived from postprocessing techniques for the detection of hippocampal pathology are not clear [11], giving rise to a wide range of research [11–15]. Several studies have investigated the relationship between brain morphometry and epilepsy [8,16–19], especially regarding surgical outcome, but the literature comparing hippocampal volumetry and verbal and visual memory is conflicting, maybe because of the different methodologies used to measure hippocampal volumetry and test memory.

Kilpatrick et al. [20] assessed 25 patients (17 left mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal atrophy) using the Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) and Rey Osterreith Complex Figure Test to test verbal and nonverbal memory, reporting a moderate to strong association between the degree of left hippocampal atrophy and severity of verbal memory deficits and no association between right hippocampal atrophy and tests of nonverbal memory. Baxendale et al. [21] studied 67 patients with MRI evidence of hippocampal sclerosis and reported that the right hippocampal volume was correlated with the delayed recall of a complex figure, but none of the verbal memory test scores were significantly correlated with hippocampal volumes. Sawrie et al. [22] evaluated the verbal memory of 22 patients (16 left MTLE determined

by video electroencephalography and clinical features) using the Wechsler Memory Scale (WMS) and did not find a statistically significant correlation between verbal memory and either left or right hippocampal volumes. Orozco-Giménez et al. [23] evaluated 36 patients (19 left MTLE) using an equivalent version of the California Verbal Learning Test and the Rey complex figure test, indicating that structural damage in the right hippocampus implies worse performance in visual memory, but did not find a correlation between left hippocampus integrity and verbal memory. Alessio et al. [24] studied 39 MTLE patients and found a positive correlation between the degree of left hippocampal atrophy and the degree of verbal memory deficit but no association between right hippocampal atrophy and visual memory deficit.

Considering the inconsistent results presented previously, we revisited this issue, analyzing MTLE patients with hippocampal atrophy. We used an automated technique (FreeSurfer) to determine hippocampal volumes, used an asymmetry index to identify and lateralize hippocampal atrophy, paired the RAVLT and the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT) to assess memory performance, and explored relationships between hippocampal volumetry and the memory tests, discussing and comparing our results with the previous studies in the light of current volumetry protocols.

2. Material and methods

2.1 Subjects

We analyzed 35 patients with unilateral hippocampal atrophy evaluated during presurgical planning between September 2013 and August 2018, 15 left MTLE (6 males) and 20 right MTLE (7 males), with homolateral ictal onset zone defined by video electroencephalography concordant to the side of hippocampal volume reduction, without any other pathology evident in the MRI reading. Age at MRI examination ranged from 18 to 63 years (mean age, 39.7 years), and the mean education level was 9 years (range, 3-20 years). The median age of onset of seizures was 7 years, and the mean duration of epilepsy was 29.1 years. Morphometric hippocampal references were extracted from a set of 59 healthy controls recruited at the imaging site and the university campus. This study is registered in the Brazilian platform (Plataforma Brasil) for researches involving human subjects, and the Ethics Committee of the Universidade Federal do Paraná approved the study. All subjects agreed with the informed consent.

2.2 Neuropsychological Evaluation

Patients were evaluated for verbal and visual memory, ranging from 1 week to 15 months before the MRI scan (median, 42 days). We used the RAVLT and the ROCFT, deriving Z-scores compared with healthy controls.

2.3 Acquisition protocol and MRI interpretation

All MRI scans of patients and controls were acquired on a 3T MRI scanner (Siemens MAGNETOM Skyra) using a 16-channel head coil. The morphometry protocol consisted of a three-dimensional (3D) magnetization prepared rapid acquisition GRE sequence using recommended parameters optimized for FreeSurfer postprocessing, acquired in the sagittal plane (176 slices, field of view 256 mm, slice

thickness 1 mm, voxel volume 1 mm³, echo time 3.36 ms, repetition time 2530 ms, inversion time 1100 ms, pixel bandwidth 200 Hz/px, flip angle 7°). Additional sequences consisted of coronal T2-weighted fast spin echo perpendicular to the hippocampi, 3D T2 fluid-attenuated inversion recovery, susceptibility weighted imaging, and diffusion tensor imaging. Two neuroradiologists (SEO and GRS) read the scans, and unilateral alterations in one of the hippocampus and affected side were established by consensus, considering visual and qualitative parameters: hippocampus height, morphology, and altered signal.

2.4 MRI volumetry

The T1-weighted MRI scans were processed using the FreeSurfer software package (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), stable version 6.0 (January 2017), documented in detail in several articles [21–33]. We ran the recon-all script, a fully automated pipeline, and extracted hippocampal volumes. During the visual inspection of the segmentation, some minor errors were observed in the hippocampal volumes and were not considered for editing as bias due to over- or under-correction along the process could occur. We used a database of 59 healthy controls (19 to 62 years of age, mean of 38 years, 32 female) to obtain hippocampal reference volumes. The analysis considered the Hippocampal Asymmetry Index (HAI), highly accurate in the diagnosis of unilateral MTLE [12], defined as the ratio between the difference of volumes of the left (HVL) and right (HVR) hippocampus and the sum of both volumes ($HAI = [HVL - HVR] / [HVR + HVL]$).

Hippocampal volumes were normalized using the covariance method, described by Jack et al. [38], and we considered the cranial volume in the correction [39].

2.5 Statistical analysis

Data analysis was carried out using R software [40], version 3.5.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (URL <http://www.R-project.org/>) and packages pROC [41], car [42] e ggpubr [43]. We used the Shapiro-Wilk test to test the normalities of the samples, the Levene test to analyze variances, and the Student t test as a parametric statistic. We considered a significance level of $p < 0.05$.

3. Results

The HAI was accurate and classified the side of the hippocampal atrophies correctly, and the area under the receiver-operating characteristic curve (AUC ROC) provided an AUC of 99.0% (Figure 1). In our sample, a cutoff value for HAI of 0.064, equivalent to a unilateral volume loss of 12%, provided a sensitivity of 94% and specificity of 95%.

Table 1 summarizes demographic data, clinical features, results of neuropsychological verbal and visual memory tests, MRI reading (laterality), and postprocessed results. Statistical tests showed that the right and left MTLE did not differ in terms of sex ($\chi^2 = 0.092$, $p = 0.762$), absolute value of HAI ($t = 1.148$, $p = 0.259$), age ($t = 0.110$, $p = 0.913$), age of onset ($t = -0.443$, $p = 0.660$), disease duration ($t = 0.465$, $p = 0.645$), and education ($t = -0.123$, $p = 0.903$).

Considering that lower (positive or negative) values of HAI may indicate near-normal bilateral volumes or bilateral atrophy, we analyzed the hippocampal volumes

considering the standard deviations, with a threshold of < -1.65 standard deviations to consider a significant volume reduction, as adopted by Pardoe et al. [44]. We did not detect bilateral atrophies in our set of patients.

We found a moderate correlation between disease duration and the absolute value of HAI ($R = 0.460$, $p = 0.005$).

We used the Bonferroni method to correct for multiple comparisons in the post hoc analysis, and considered a significance level of corrected $p < 0.025$. Verbal memory Z-scores for left and right hippocampal sclerosis are statistically significant ($t = -3.813$, $p < 0.001$), but visual memory Z-scores did not show a statistically significant difference ($t = 0.074$, $p = 0.942$) (Figure 2).

When analyzing the relation between HAI and verbal and visual Z-scores, we found a moderate correlation only for visual Z-score for the right MTLE ($R = -0.45$, $p = 0.048$).

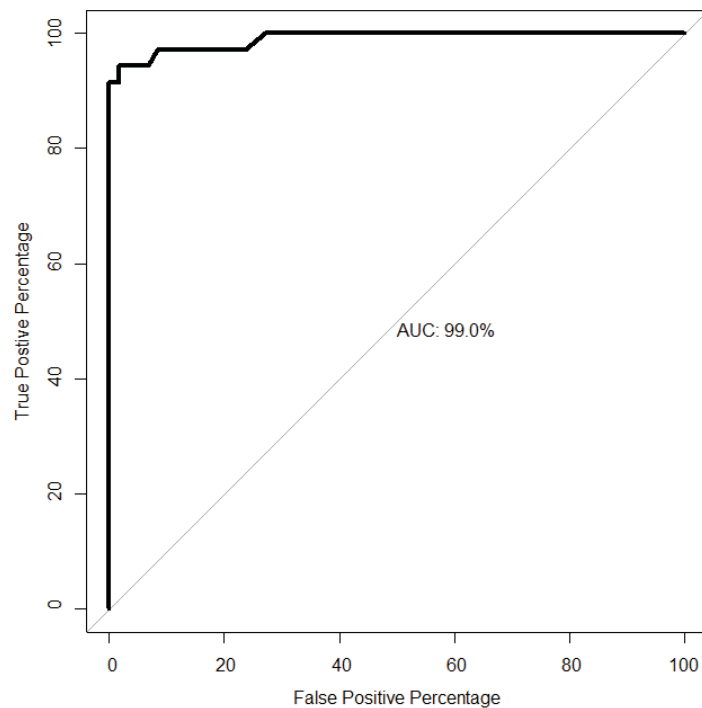


Figure 1. Plot of the AUC-ROC curve of the HAI classification of left and right hippocampal atrophy.

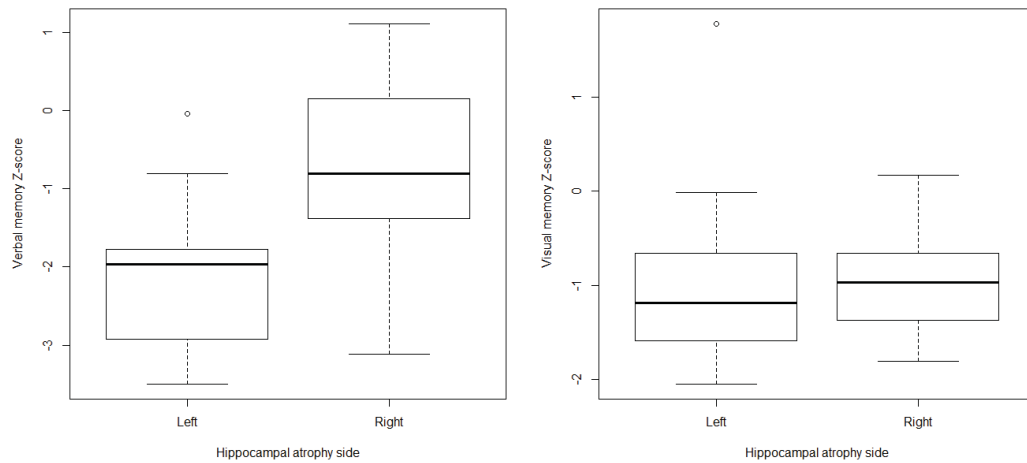


Figure 2. Boxplots of verbal ($t = -3.813$, $p < 0.001$) and visual ($t = 0.074$, $p = 0.942$) memory Z-scores.

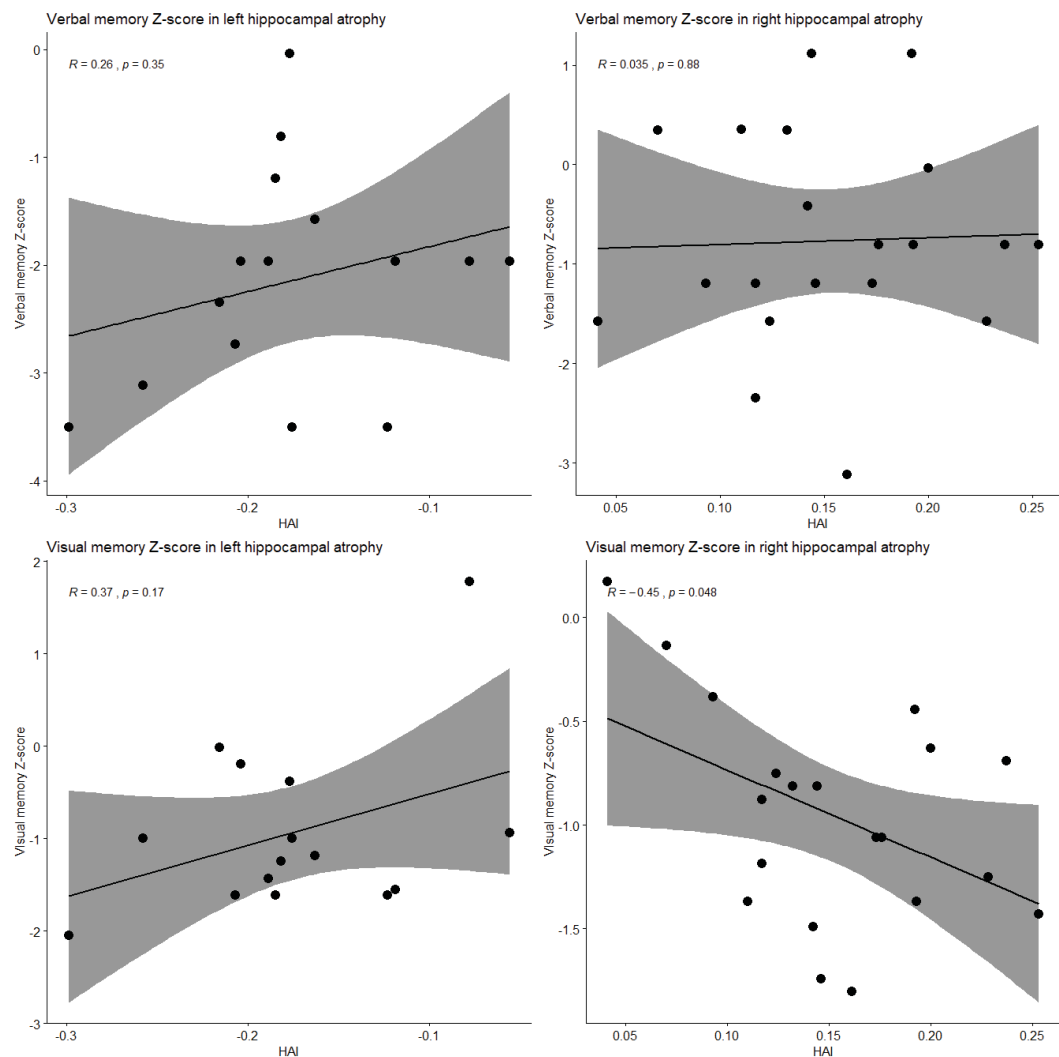


Figure 3. Correlation plots of verbal (top) and visual (bottom) memory Z-scores for left (left) and right (right) hippocampal atrophy according to HAI. Only visual memory Z-score in the right hippocampal atrophy showed significant ($p = 0.048$) moderate ($R = -0.45$) correlation.

Table 1

Demographic, clinical, neuropsychological, and the side of hippocampal volume reduction on MRI reading and ictal onset zone.

Laterality on MRI reading and VEEG	Gender	Age (years)	Age at onset (years)	Disease duration (years)	Education (years)	Left hippocampal volume in SD	Right hippocampal volume in SD	HAI	RAVLT Z-score	ROCFT Z-score	
Left	Female	26.7	6.0	20.7	10	-2.78	-0.24	-0.185	-1.19	-1.62	
		29.7	16.0	13.7	11	-3.17	0.00	-0.216	-2.35	-0.01	
		38.9	7.0	31.9	10	-2.74	-0.27	-0.163	-1.58	-1.19	
		41.3	0.8	40.5	5	-3.54	-0.80	-0.189	-1.96	-1.43	
		41.9	25.0	16.9	8	-2.32	-0.66	-0.119	-1.96	-1.56	
		42.6	8.0	34.6	11	-1.72	0.10	-0.123	-3.50	-1.62	
		53.0	9.0	44.0	5	-2.57	0.59	-0.207	-2.73	-1.62	
	53.6	8.0	45.6	8	-2.76	1.68	-0.258	-3.12	-1.00		
	63.1	13.0	50.1	4	-3.21	-0.49	-0.176	-3.50	-1.00		
	26.2	1.2	25.0	12	-1.51	-0.41	-0.078	-1.96	1.78		
	31.8	0.9	30.9	11	-3.12	-0.02	-0.182	-0.81	-1.25		
	33.0	27.0	6.0	11	-0.99	-0.30	-0.056	-1.96	-0.94		
	34.1	0.3	33.8	11	-4.49	0.39	-0.299	-3.50	-2.05		
	37.4	7.0	30.4	11	-2.33	0.79	-0.177	-0.04	-0.38		
	45.8	18.0	27.8	6	-1.89	1.97	-0.204	-1.96	-0.20		
	Right	Female	24.7	3.0	21.7	7	-0.69	-3.63	0.176	-0.81	-1.06
			28.3	0.8	27.6	3	0.09	-2.60	0.146	-1.19	-1.74
33.7			1.4	32.3	11	0.30	-3.22	0.193	-0.81	-1.37	
34.5			30.0	4.5	16	-0.62	-1.74	0.041	-1.58	0.17	
40.7			29.0	11.7	11	0.08	-2.31	0.117	-2.35	-0.88	
41.6			17.0	24.6	3	0.24	-2.47	0.161	-3.12	-1.80	
45.4			3.0	42.4	4	-1.37	-3.24	0.110	0.35	-1.37	
45.9			7.0	38.9	7	0.04	-3.44	0.228	-1.58	-1.25	
46.5			14.0	32.5	8	0.57	-2.00	0.132	0.35	-0.81	
47.1			34.0	13.1	15	-0.31	-1.91	0.070	0.35	-0.14	
48.2		20.0	28.2	11	0.17	-3.32	0.200	-0.04	-0.63		
48.9		28.0	20.9	3	-1.34	-3.94	0.192	1.12	-0.44		
49.7		12.0	37.7	11	0.40	-2.09	0.142	-0.42	-1.49		
17.8		4.0	13.8	11	1.81	-1.82	0.144	1.12	-0.81		
27.2		4.0	23.2	11	3.43	-0.13	0.117	-1.19	-1.19		
33.7		4.0	29.7	11	-0.47	-3.99	0.173	-1.19	-1.06		
38.5		3.0	35.5	5	0.32	-3.93	0.253	-0.81	-1.43		
41.9	1.5	40.4	4	1.94	-3.24	0.237	-0.81	-0.69			
46.7	6.0	40.7	10	-1.21	-3.06	0.093	-1.19	-0.38			
50.5	5.0	45.5	20	0.17	-2.46	0.124	-1.58	-0.75			

MRI, magnetic resonance imaging; VEEG, video electroencephalography; HAI, hippocampal asymmetry index; SD, standard deviation; RAVLT, Rey Auditory-Verbal Learning Test; ROCFT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test.

4. Discussion

Qualitative MRI readings may not detect minor volume differences in hippocampal volumes, and quantitative volumetry could help in these cases. The accuracy in the determination of hippocampal volumes by experts can be superior to automated methods [44], but in the era of robots, automation, and artificial intelligence, much of our work relies on robust automated algorithms. In our database of healthy controls, the hippocampal volumes (right = 4179 mm³, left = 3999 mm³) are similar to values obtained in a previous study using a similar methodology, with mean values of right hippocampi of 4280 mm³ and left hippocampi of 4210 mm³ [11], suggesting reproducibility of the automated segmentation. Considering that small differences between right and left hippocampal volumes are observed in healthy controls [39], this could pose a certain degree of difficulty in the detection of minor volume reductions. However, in our study, based on automated segmentation (FreeSurfer), all hippocampal volume reduction sides were correctly classified with HAI, and the ROC curve showed a good performance for classification, indicating the reliability and the usefulness of these tools.

Considering the effects of the disease on hippocampal volume reduction, we observed a moderate ($R = 0.460$) correlation between disease duration and HAI. We believe that individual differences in response and adherence to treatment, among other causes, could interfere in this association and explain the moderate correlation.

Neuropsychological data have been shown to correlate with focal areas of brain dysfunction in patients with epilepsy [10,45], and mesial temporal lobe epilepsy provides one of the better prototypes for the study of hippocampal pathology and memory function [22,23]. However, current literature reveals that connectivity plays an important role in brain functioning, reinforcing that cerebral functioning does not rely on single structures but on a complex interconnected network. This recent consensus that epilepsy is a network disease [46] may help explain some of the contradictory results observed when studying apparent focal lesions.

The choice of a memory task may influence the identification of a memory deficit [21]. The ideal memory battery test is one that maximizes the lateralization, using tasks highly verbal or highly nonverbal [10]. We paired the RAVLT and the ROCFT because we consider that the drawing task of the ROCFT minimizes the use of verbal elements compared with the WMS visual test, in other words, minimizes that the patient encodes a figure to remember in a verbal manner. In our study, we identified a greater dependency of left hippocampal integrity on the verbal memory test, and we found a moderate correlation between right hippocampal volume and visual memory test performance.

Some inconsistency is seen in previous results comparing hippocampal volumetric data and visual and verbal memory tests. Our results related to verbal memory are concordant with what was observed in the papers of Kilpatrick et al. [20] and Alessio et al. [24], which used RAVLT and WMS-R tests respectively (i.e., an association between verbal memory deficits and left hippocampal atrophy). Regarding nonverbal memory performance, our results are in line with the findings of Baxendale et al. [45] and Orozco-Giménez et al. [23], which used the Rey Figure test and found an association between visual memory tests and right hippocampal volumes. We believe that the choice of the battery of memory tests may play a role in the outcomes. We observed that the methodologies to determine hippocampal volumes varied along the years, with operator-dependent issues in the first studies, and also that there is a variation in the battery of memory tests applied. We agree with Orozco-Giménez et al. [23] that these factors may influence the outcomes of the studies. Another possible explanation to the discrepancies is that a considerable proportion of patients with temporal lobe epilepsy have atypical memory profiles and atypical neuropsychological examinations [47].

Hippocampal volumetry has been recognized as a reliable surrogate marker of hippocampal sclerosis [48,49] and the correlation between MRI and histopathology should improve with higher resolution and dedicated protocols, and post-processing advances, like improved segmentation of hippocampal subfields. Correlation and histopathology differentiation between gliosis only and hippocampal sclerosis on MRI have also been studied [50]. We determined MTLE on clinical grounds, and the only alteration on MRI was hippocampal atrophy. We do not have histopathological confirmation for possible hippocampal sclerosis or gliosis only in this set of patients, but as they are submitted to surgery, data will become available to study the relationships between volumetry, neuropsychological tests, histopathology, and outcomes.

One important limitation of our study is the small sample size, which may have an impact on the statistical analysis. However, we opted to study a homogeneous group of patients with MTLE and hippocampal atrophy, mitigating different effects if we had included other pathologies found in mesial temporal lobe epilepsy. Another potential limitation is that we did not edit minor corrections on the automated segmentation of the hippocampus, intending to reduce eventual operator-dependent

bias, with excessive or insufficient corrections, thus relying on the robust algorithm of the FreeSurfer software. Another factor to consider is the intrinsic limitation of the memory battery tests, in the sense that the ideal situation of tasks purely verbal or purely nonverbal is difficult to achieve, besides the fact that other cognitive functions can interfere in the neuropsychological assessment [10].

5. Conclusions

Our results suggest that tests of verbal memory are statistically significantly worse for the left MTLE-HS, and visual memory performance has a moderate correlation with HAI in the right MTLE-HS. These observations lead us to believe that unilateral MTLE has an asymmetric impact on these material-specific tests, which is probably explained by alterations in the architecture of the connections involving these structures. Several factors may influence the conflicting results seen in the literature, and we list three to consider: the methodology employed to obtain the volumes, the battery tests chosen, and the fact that a large proportion of MTLE patients have atypical neuropsychological profiles.

Funding

This study did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declaration of competing interest

None.

References

- [1] Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–2.
- [2] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–82.
- [3] Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity-The worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:958–62.
- [4] Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:357–75.
- [5] Balter S, Lin G, Leyden KM, Paul BM, McDonald CR. Neuroimaging correlates of language network impairment and reorganization in temporal lobe epilepsy. *Brain Lang* 2016.
- [6] Blümcke I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009;15:34–9.
- [7] Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014;40:520–43.

- [8] Beheshti I, Sone D, Farokhian F, Maikusa N, Matsuda H. Gray Matter and White Matter Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy Patients with and without Hippocampal Sclerosis. *Front Neurol* 2018;9:107.
- [9] Jones AL, Cascino GD. Evidence on Use of Neuroimaging for Surgical Treatment of Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review. *JAMA Neurol* 2016;73:464–70.
- [10] Jones-Gotman M, Smith M Lou, Risse GL, Westerveld M, Swanson SJ, Giovagnoli AR, et al. The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;18:3–12.
- [11] Coan AC, Kubota B, Bergo FPG, Campos BM, Cendes F. 3T MRI quantification of hippocampal volume and signal in mesial temporal lobe epilepsy improves detection of hippocampal sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:77–83.
- [12] Granados Sánchez AM, Orejuela Zapata JF. Diagnosis of mesial temporal sclerosis: sensitivity, specificity and predictive values of the quantitative analysis of magnetic resonance imaging. *Neuroradiol J* 2018;31:50–9.
- [13] Winston GP, Cardoso MJ, Williams EJ, Burdett JL, Bartlett PA, Espak M, et al. Automated hippocampal segmentation in patients with epilepsy: Available free online. *Epilepsia* 2013;54:2166–73.
- [14] Winston GP, Vos SB, Burdett JL, Cardoso MJ, Ourselin S, Duncan JS. Automated T2 relaxometry of the hippocampus for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:1645–52.
- [15] Sidhu MK, Duncan JS, Sander JW. Neuroimaging in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2018;31:371–8.
- [16] Gaça LB, Garcia MTFC, Sandim GB, Assumption Leme IB, Noffs MHS, Carrete H, et al. Morphometric MRI features and surgical outcome in patients with epilepsy related to hippocampal sclerosis and low intellectual quotient. *Epilepsy Behav* 2018;82:144–9.
- [17] Garcia MTFC, Gaça LB, Sandim GB, Assunção Leme IB, Carrete H, Centeno RS, et al. Morphometric MRI features are associated with surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2017;132:78–83.
- [18] Nakayama Y, Masuda H, Shirozu H, Ito Y, Higashijima T, Kitaura H, et al. Features of amygdala in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: An MRI volumetric and histopathological study. *Epilepsy Res* 2017;135:50–5.
- [19] Bonilha L, Keller SS. Quantitative MRI in refractory temporal lobe epilepsy: relationship with surgical outcomes. *Quant Imaging Med Surg* 2015;5:204–24.
- [20] Kilpatrick C, Murrie V, Cook M, Andrewes D, Desmond P, Hopper J. Degree of left hippocampal atrophy correlates with severity of neuropsychological deficits. *Seizure* 1997;6:213–8.
- [21] Baxendale SA, Paesschen W, Thompson PJ, Connelly A, Duncan JS, Harkness WF, et al. The Relationship Between Quantitative MRI and Neuropsychological Functioning in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:158–66.
- [22] Sawrie SM, Martin RC, Knowlton R, Faught E, Gilliam F, Kuzniecky R. Relationships Among Hippocampal Volumetry, Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, and Verbal Memory in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 2002;42:1403–7.
- [23] Orozco-Giménez C, Pastor-Pons E, Meersmans Sánchez-Jofré M, Verdejo A, Pérez-García M. [Relationship between memory tests and volumetry and relaxometry of the hippocampus]. *Rev Neurol* 2005;40:129–34.

- [24] Alessio A, Bonilha L, Rorden C, Kobayashi E, Min LL, Damasceno BP, et al. Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:593–600.
- [25] Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical Surface-Based Analysis. *Neuroimage* 1999;9:179–94.
- [26] Dale AM, Sereno MI. Improved Localization of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *J Cogn Neurosci* 1993;5:162–76.
- [27] Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage* 2004;22:1060–75.
- [28] Reuter M, Rosas HD, Fischl B. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage* 2010;53:1181–96.
- [29] Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 2012;61:1402–18.
- [30] Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:11050–5.
- [31] Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging* 2001;20:70–80.
- [32] Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341–55.
- [33] Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJW, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 2004;23:S69–84.
- [34] Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 2004;14:11–22.
- [35] Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp* 1999;8:272–84.
- [36] Han X, Jovicich J, Salat D, van der Kouwe A, Quinn B, Czanner S, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage* 2006;32:180–94.
- [37] Jovicich J, Czanner S, Greve D, Haley E, van der Kouwe A, Gollub R, et al. Reliability in multi-site structural MRI studies: Effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *Neuroimage* 2006;30:436–43.
- [38] Jack CR, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 1989;172:549–54.
- [39] Free SL, Bergin PS, Fish DR, Cook MJ, Shorvon SD, Stevens JM. Methods for normalization of hippocampal volumes measured with MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:637–43.
- [40] R Core Team (R Foundation for Statistical Computing). *R: A Language and Environment for Statistical Computing* 2019.
- [41] Robin X, Turck N, Hainard A, Tiberti N, Lisacek F, Sanchez J-C, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics* 2011;12:77.

- [42] Weisberg JF and S. An {R} Companion to Applied Regression. Thousand Oaks {CA}: 2011.
- [43] Kassambara A. ggpubr: “ggplot2” Based Publication Ready Plots. 2018.
- [44] Pardoe HR, Pell GS, Abbott DF, Jackson GD. Hippocampal volume assessment in temporal lobe epilepsy: How good is automated segmentation? *Epilepsia* 2009;50:2586–92.
- [45] Baxendale SA. The hippocampus: functional and structural correlations. *Seizure* 1995;4:105–17.
- [46] Park KM, Kim TH, Mun CW, Shin KJ, Ha SY, Park J, et al. Reduction of ipsilateral thalamic volume in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *J Clin Neurosci* 2018;55:76–81.
- [47] Gargaro AC, Sakamoto AC, Bianchin MM, Geraldi C de VL, Scorsi-Rosset S, Coimbra ER, et al. Atypical neuropsychological profiles and cognitive outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;27:461–9.
- [48] Bernasconi A. Magnetic resonance imaging in intractable epilepsy: focus on structural image analysis. *Adv Neurol* 2006;97:273–8.
- [49] Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54:1315–29.
- [50] Hattingen E, Enkirch SJ, Jurcoane A, Kruse M, Delev D, Grote A, et al. Hippocampal “gliosis only” on MR imaging represents a distinct entity in epilepsy patients. *Neuroradiology* 2018;60:161–8.

4.2 ARTIGO 2 PUBLICADO NA EPILEPSY RESEARCH: RELATIONSHIP BETWEEN HIPPOCAMPAL SUBFIELDS AND VERBAL AND VISUAL MEMORY FUNCTION IN MESIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY PATIENTS (ONO ET AL., 2021)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106700> (FIGURA 19).

ISSN: 0920-1211 (FIGURA 20).

2020 Impact Factor: 3,045. Journal Citation Reports (Clarivate Analytics, 2021) (FIGURA 20).

Plataforma Sucupira – Qualis Periódicos; Quadriênio 2013-2016; MEDICINA I: B1 (FIGURA 21).

Nova classificação Qualis: estrato A3.

Histórico do artigo:

Recebido pela revista 16/01/2021.

Revisado 13/06/2021.

Aceito 17/06/2021.

Versão final disponível online 25/06/2021.

Período de embargo de 12 meses para depósito em repositório institucional até 24/06/2022 (vide e regra no ANEXO 3).

FIGURA 19 – BUSCA DO ARTIGO 2 NA PLATAFORMA PUBMED

PubMed.gov [Search](#)
[Advanced](#) [User Guide](#)

Search results [Save](#) [Email](#) [Send to](#) [Display options](#)

[Epilepsy Res. 2021 Jun 24;175:106700. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106700. Online ahead of print.](#)

Relationship between hippocampal subfields and Verbal and Visual memory function in Mesial Temporal Lobe Epilepsy patients

Sergio Eiji Ono ¹, Maria Joana Mader-Joaquim ², Arnolfo de Carvalho Neto ³, Luciano de Paola ², Gustavo Rengel Dos Santos ³, Carlos Eduardo Soares Silvado ²

Affiliations [+ expand](#)
 PMID: 34175793 DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106700

Abstract

Objective: High-resolution protocols used in magnetic resonance imaging (MRI) currently enable the detailed analysis of the hippocampus along with its subfield segmentation. The relationship between episodic memory and the hippocampus is well established, and there is growing evidence that some specific memory processing steps are associated with individual hippocampal segments, but there are inconsistencies in the literature. We focused our analysis on hippocampal subfield volumetry and neuropsychological visual and verbal memory tests in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) presenting with unilateral hippocampal atrophy.

Methods: The study involved a cohort of 62 patients with unilateral TLE, including unilateral hippocampal atrophy (29 on the left side) based on MRI and unequivocal ipsilateral ictal onsets based on surface video electroencephalography recordings. The hippocampal subfield volumes were evaluated using FreeSurfer version 7.1. We used the Rey-Auditory Verbal Learning Test to evaluate short-term (A1), learning (Σ A1-A5), immediate (A6), and delayed (A7) recall of episodic verbal memory. We used the Rey-Osterrieth Complex Figure Test to evaluate the immediate and delayed recall of visual memory. We analyzed the correlations between the asymmetry index scores for the hippocampal subfield volumes of the cornu ammonis (CA)1, CA2/3, and CA4 and memory test performance.

Results: Moderate associations were established between the CA2/3 asymmetry index scores and visual memory in TLE (both right and left hippocampal atrophy), as well as visual memory and CA4 in the right atrophy cases. The CA1 asymmetry index scores did not correlate with any of the memory test results. We did not find any significant correlation between verbal memory tests and specific hippocampal subfields.

Conclusions: The use of high-resolution MRI protocols and *in vivo* automated segmentation processing revealed moderate associations between hippocampal subfields and memory parameters. Further investigations are needed to establish the utility of these results for clinical decisions.

Keywords: Hippocampal subfields; Hippocampal volumetry; MRI segmentation; Neuropsychological testing; Temporal lobe epilepsy.

Copyright © 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

ACTIONS
[Cite](#)
[Favorites](#)

SHARE
[Twitter](#) [Facebook](#) [LinkedIn](#)

PAGE NAVIGATION
[Title & authors](#)
[Abstract](#)

FONTE: Captura de tela em 20/06/2021.

FIGURA 20 – INFORMAÇÕES DA REVISTA EPILEPSY RESEARCH

ELSEVIER About Elsevier Products & Solutions Services Shop & Discover

Home > Journals > Epilepsy Research

Epilepsy Research

Publishing options: **OA** Open Access **S** Subscription

Guide for authors Track your paper Order journal

ISSN: 0920-1211

Editor-in-Chief > Editorial board

Professor D.M. Treiman

Epilepsy Research provides for publication of high quality articles in both basic and clinical **epilepsy** research, with a special emphasis on translational research that ultimately relates to epilepsy as a human condition. The journal is intended to provide a forum for reporting the best and most rigorous epilepsy research from all

[Read full aims & scope](#)

Submit your paper

- The Impact Factor of this journal is 3.045, ranking it 113 out of 208 in *Clinical Neurology*
- With this journal indexed in 10 international databases, your published article can be read and cited by researchers worldwide

[View articles](#)

CiteScore 4.4

Impact Factor 3.045

Top Readership US CN GB

Review Time 8.3 weeks

FONTE: Captura de tela em 31/10/2021.

FIGURA 21 – INFORMAÇÕES DA REVISTA EPILEPSY RESEARCH NA PLATAFORMA SUCUPIRA

The screenshot shows the Sucupira platform interface. At the top, there is a logo for 'PLATAFORMA Sucupira' and a button labeled 'ACESSO RESTRITO'. Below the logo, the navigation path is 'INÍCIO >> Qualis >> Qualis Periódicos'. The main content area is titled 'Qualis Periódicos' and contains several search filters:

- * Evento de Classificação:** A dropdown menu showing 'CLASSIFICAÇÕES DE PERIÓDICOS QUADRIÊNIO 2013-2016'.
- Área de Avaliação:** A dropdown menu with 'MEDICINA I' selected and a plus sign to the right.
- ISSN:** A dropdown menu with '0920-1211' selected.
- Título:** An empty text input field.
- Classificação:** A dropdown menu with '-- SELECIONE --' selected.

At the bottom of the filter section, there are two buttons: 'Consultar' and 'Cancelar'. Below the filters is a table titled 'Periódicos' with the following data:

ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
0920-1211	EPILEPSY RESEARCH	MEDICINA I	B1

FONTE: Captura de tela em 20/06/2021.

FIGURA 22 – ARTIGO 2 PUBLICADO – PRIMEIRA PÁGINA

Epilepsy Research 175 (2021) 106700



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/epilepsyres

Relationship between hippocampal subfields and Verbal and Visual memory function in Mesial Temporal Lobe Epilepsy patients

Sergio Eiji Ono^{a,*}, Maria Joana Mader-Joaquim^b, Arnolfo de Carvalho Neto^a,
Luciano de Paula^b, Gustavo Rengel dos Santos^a, Carlos Eduardo Soares Silvado^b

^a Clínica DAPI – Diagnóstico Avançado Por Imagem, Curitiba, PR, Brazil

^b Epilepsy and EEG Service, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Temporal lobe epilepsy
Neuropsychological testing
MRI segmentation
Hippocampal volumetry
Hippocampal subfields

ABSTRACT

Objective: High-resolution protocols used in magnetic resonance imaging (MRI) currently enable the detailed analysis of the hippocampus along with its subfield segmentation. The relationship between episodic memory and the hippocampus is well established, and there is growing evidence that some specific memory processing steps are associated with individual hippocampal segments, but there are inconsistencies in the literature. We focused our analysis on hippocampal subfield volumetry and neuropsychological visual and verbal memory tests in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) presenting with unilateral hippocampal atrophy.

Methods: The study involved a cohort of 62 patients with unilateral TLE, including unilateral hippocampal atrophy (29 on the left side) based on MRI and unequivocal ipsilateral ictal onsets based on surface video electroencephalography recordings. The hippocampal subfield volumes were evaluated using FreeSurfer version 7.1. We used the Rey-Auditory Verbal Learning Test to evaluate short-term (A1), learning (Σ A1-A5), immediate (A6), and delayed (A7) recall of episodic verbal memory. We used the Rey-Osterrieth Complex Figure Test to evaluate the immediate and delayed recall of visual memory. We analyzed the correlations between the asymmetry index scores for the hippocampal subfield volumes of the *cornu ammonis* (CA)1, CA2/3, and CA4 and memory test performance.

Results: Moderate associations were established between the CA2/3 asymmetry index scores and visual memory in TLE (both right and left hippocampal atrophy), as well as visual memory and CA4 in the right atrophy cases. The CA1 asymmetry index scores did not correlate with any of the memory test results. We did not find any significant correlation between verbal memory tests and specific hippocampal subfields.

Conclusions: The use of high-resolution MRI protocols and *in vivo* automated segmentation processing revealed moderate associations between hippocampal subfields and memory parameters. Further investigations are needed to establish the utility of these results for clinical decisions.

1. Introduction

Temporal lobe epilepsy (TLE) is likely to be the most frequently studied form of epilepsy in adults (Saito et al., 2016), and hippocampal sclerosis (HS) is the most commonly reported pathological finding (Urban et al., 2015; Blumstein, 2016; de Lencastre et al., 2017; Zhou, 2018). Approximately one-third of epilepsy patients will present with clinically refractory epilepsy, and several will be treatable by adequately planned epilepsy surgery following noninvasive or invasive diagnostic protocols (Cendes, 2000; Jones and Lawson, 2003; Moshé et al., 2007).

The main characteristic of HS is segmental neuronal cell loss in the

sectors of Ammon's horn associated with astrogliosis. The International League Against Epilepsy (ILAE) proposed a classification based on semiquantitative patterns of hippocampal cell loss of the *cornu ammonis* subfields, recognizing three types of hippocampal sclerosis and a subtype with no HS. The most common type of HS is ILAE type 1, which accounts for 60–80 % of cases; it is characterized by neuronal cell loss and gliosis mainly in the CA4 and CA1 regions, with variable injury to the CA2 and CA3 regions. This pattern is more often associated with satisfactory postsurgical outcomes. Some reports on HS ILAE type 2 (CA1 mainly sclerosis), which accounts for 5–10 % of all TLE cases in surgical series, and type 3 (CA4 mainly sclerosis, corresponding to

* Corresponding author at: Clínica DAPI – Diagnóstico Avançado Por Imagem, Rua Brigadeiro Franco, 122, Curitiba, PR, 80430-210, Brazil.
E-mail address: ono.sergio@dapi.com.br (S.E. Ono).

<https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2021.106700>

Received 16 January 2021; Received in revised form 13 June 2021; Accepted 17 June 2021

Available online 24 June 2021

0920-1211/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

FONTE: Captura de tela (2021).

FIGURA 23 – ACORDO DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO NA REVISTA EPILEPSY RESEARCH

Relationship between hippocampal subfields and Verbal and Visual memory function in Mesial Temporal Lobe Epilepsy patients

Review Order

Publishing Option Subscription

Publishing Agreement

- I am one author signing on behalf of all co-authors of the manuscript

I may post the accepted manuscript in my institutional repository and make this public after an embargo period. To ensure the sustainability of peer-reviewed research in journal publications, I may not share the final article publicly, for example on ResearchGate or Academia.edu.

Further details on [Elsevier Sharing Policy here](#).

Based on information provided the embargo period/end date is 12 months.

21 June 2021

FONTE: Captura de tela em 21/06/2021.

LEGENDA: O artigo 2 foi publicado na revista Epilepsy Research com a opção “Subscription”. Portanto, na data de depósito desta tese, por meio do contrato de Direitos de Acesso com a editora Elsevier, o artigo está em período de embargo (12 meses) para depósito em repositório institucional.

LEGEND: Article 2 was published in the journal Epilepsy Research with the option “Subscription.” Therefore, on the date of deposit of this thesis, by the Access Rights agreement with the publisher Elsevier, the article is under an embargo period (12 months) for deposit in an institutional repository.

Considerando que o artigo não pode ser apresentado devido ao período de embargo acordado com a editora, os resultados são apresentados de forma resumida no item seguinte, de forma consolidada junto com os resultados do artigo 1.

4.3 RESULTADOS CONSOLIDADOS DAS ANÁLISES

A TABELA 4 mostra os resultados da comparação com teste paramétrico *t*-student para testes de memória verbal e visual comparando os grupos de pacientes com atrofia hipocampais à esquerda e à direita, observando-se que há diferença estatisticamente significativa no desempenho nos testes de memória verbal, com pacientes com atrofia hipocampal esquerda apresentando piores resultados. Nos testes de memória visual não há diferença significativa de desempenho.

TABELA 4 – COMPARAÇÃO DOS TESTES DE MEMÓRIA VERBAL E VISUAL ENTRE ATROFIAS HIPOCAMPAIS À ESQUERDA E À DIREITA

	<i>t</i> -student	
MEMÓRIA VERBAL	-3,813	$p < 0,001$
MEMÓRIA VISUAL	0,074	$p = 0,942$

FONTE: O autor (2021).

A TABELA 5 mostra os resultados consolidados das análises das relações entre os volumes totais e de segmentos internos e os testes neuropsicológicos. Foram observadas correlações entre volumes hipocampais e testes de memória visual, sugerindo maior dependência do hipocampo para a execução destes testes, mais evidente na atrofia hipocampal direita.

Observa-se que apesar dos pacientes com atrofia hipocampal esquerda apresentarem resultados mais inferiores nos testes de memória verbal comparado a pacientes com atrofia hipocampal direita, não há correlação entre a perda volumétrica e o desempenho nestes testes. Por outro lado, apesar de não haver diferença estatística significativa nos testes de memória visual entre pacientes com atrofia hipocampal direita e esquerda, os volumes hipocampais apresentam alguma correlação.

TABELA 5 – RESULTADOS CONSOLIDADOS DAS ASSOCIAÇÕES ENTRE VOLUMES E TESTES NEUROPSICOLÓGICOS

		EMT esquerda		EMT direita	
		Verbal	Visual	Verbal	Visual
Volume hipocampal total		0,26 <i>p</i> = 0,35	0,37 <i>p</i> = 0,17	0,035 <i>p</i> = 0,88	- 0,45 <i>p</i> = 0,048
CA2/3	evocação imediata	-	0,41 <i>p</i> = 0,027	-	- 0,45 <i>p</i> = 0,0082
	evocação tardia	-	0,43 <i>p</i> = 0,019	-	- 0,41 <i>p</i> = 0,018
CA4	evocação imediata	-	-	-	- 0,44 <i>p</i> = 0,011
	evocação tardia	-	-	-	- 0,42 <i>p</i> = 0,015
CA1		-	-	-	-

FONTE: O autor (2021).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Na discussão dos resultados, destaca-se a proposta alternativa ao constructo de material-especificidade da memória, proposto por Saling (2009) (SALING, 2009). Trata-se de uma visão alternativa em que as funções de memórias verbal e não verbal não são independentes e não estão completamente lateralizadas. Anteriormente Kennepohl et al.(2007) (KENNEPOHL et al., 2007) também sugeriram algum grau de assimetria funcional no lobo temporal mesial que é independente do tipo de material, sugerindo interações dinâmicas entre os lados direito e esquerdo. As observações destes autores ajudam de certa forma a explicar parcialmente a inconsistência nos resultados de diversos estudos, incluindo o presente trabalho.

Também é importante ressaltar o descompasso entre os protocolos clínicos típicos de aquisição de imagem e o potencial de processamentos mais refinados usando recursos que dependem de aquisições com resoluções maiores. Neste caso recomenda-se que os protocolos de imagem sejam revistos periodicamente, sem prejudicar a uniformidade dos dados coletados. Possivelmente pode ser necessário manter protocolos antigos de aquisição por questão de compatibilidade e homogeneidade dos dados coletados e adicionar as novas sequências ou sequências com alteração de hardware, por exemplo, bobinas com maior número de canais.

O presente estudo combina informações clínicas, neuropsicológicas e de imagem, recomendando-se para trabalhos futuros a análise com dados adicionais da correlação histopatológica. Considerando-se a complexidade da rede envolvida no processo da memória, sugere-se também a análise de outros dados morfométricos, tanto de volumetrias de outras estruturas encefálicas (de superfície cortical ou de outras estruturas subcorticais) como de estudos de tratos da substância branca, utilizando dados de DTI.

REFERÊNCIAS

- BALTER, S. et al. Neuroimaging correlates of language network impairment and reorganization in temporal lobe epilepsy. **Brain and language**, v. 193, p. 31–44, jul. 2019.
- BARNETT, A.; AUDRAIN, S.; MCANDREWS, M. P. Applications of Resting-State Functional MR Imaging to Epilepsy. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 27, n. 4, p. 697–708, nov. 2017.
- BAUMAN, K.; DEVINSKY, O.; LIU, A. A. Temporal lobe surgery and memory: Lessons, risks, and opportunities. **Epilepsy & Behavior**, v. 101, p. 106596, dez. 2019.
- BEGHI, E. et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet Neurology**, v. 18, n. 4, p. 357–375, abr. 2019.
- BEHESHTI, I. et al. Gray Matter and White Matter Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy Patients with and without Hippocampal Sclerosis. **Frontiers in Neurology**, v. 9, n. MAR, 13 mar. 2018a.
- BEHESHTI, I. et al. Gray Matter and White Matter Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy Patients with and without Hippocampal Sclerosis. **Frontiers in neurology**, v. 9, n. MAR, p. 107, 13 mar. 2018b.
- BELL, B. et al. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. **Nature reviews. Neurology**, v. 7, n. 3, p. 154–64, mar. 2011.
- BLÜMCKE, I. Neuropathology of focal epilepsies: a critical review. **Epilepsy & behavior : E&B**, v. 15, n. 1, p. 34–9, maio 2009.
- BLÜMCKE, I. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. **Epilepsia**, v. 54, n. 7, p. 1315–29, jul. 2013.
- BLÜMCKE, I.; SPREAFICO, R. Cause matters: A neuropathological challenge to human epilepsies. **Brain Pathology**, v. 22, n. 3, p. 347–349, 2012.
- BONILHA, L.; KELLER, S. S. Quantitative MRI in refractory temporal lobe epilepsy: relationship with surgical outcomes. **Quantitative imaging in medicine and surgery**, v. 5, n. 2, p. 204–24, 2015.
- COTTA, M. F. et al. O Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) no diagnóstico diferencial do envelhecimento cognitivo normal e patológico. **Contextos Clínicos**, v. 5, n. 1, p. 10–25, 18 jun. 2012.
- DALE, A. M.; FISCHL, B.; SERENO, M. I. Cortical Surface-Based Analysis. **NeuroImage**, v. 9, n. 2, p. 179–194, fev. 1999.

DALE, A. M.; SERENO, M. I. Improved Localization of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. **Journal of cognitive neuroscience**, v. 5, n. 2, p. 162–76, abr. 1993.

DE PAULA, J. J. et al. Fidedignidade e validade de construto do teste de aprendizagem auditivo-verbal de rey em idosos Brasileiros. **Revista de Psiquiatria Clinica**, v. 39, n. 1, p. 19–23, 2012.

DESIKAN, R. S. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **NeuroImage**, v. 31, n. 3, p. 968–980, 2006.

ENGEL, J. Introduction to temporal lobe epilepsy. **Epilepsy Research**, v. 26, n. 1, p. 141–150, 1996.

FARID, N. et al. Temporal lobe epilepsy: quantitative MR volumetry in detection of hippocampal atrophy. **Radiology**, v. 264, n. 2, p. 542–50, ago. 2012.

FAZEKAS, F. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. **AJR. American journal of roentgenology**, v. 149, n. 2, p. 351–6, ago. 1987.

FISCHL, B. et al. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. **Human brain mapping**, v. 8, n. 4, p. 272–84, 1999.

FISCHL, B. et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. **Neuron**, v. 33, n. 3, p. 341–55, 31 jan. 2002.

FISCHL, B. et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. **NeuroImage**, v. 23, n. SUPPL. 1, p. S69–S84, jan. 2004a.

FISCHL, B. et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. **Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)**, v. 14, n. 1, p. 11–22, jan. 2004b.

FISCHL, B.; DALE, A. M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 20, p. 11050–11055, 26 set. 2000.

FISCHL, B.; LIU, A.; DALE, A. M. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. **IEEE transactions on medical imaging**, v. 20, n. 1, p. 70–80, jan. 2001.

FISHER, R. S. et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, v. 46, n. 4, p. 470–2, abr. 2005.

FISHER, R. S. et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, abr. 2014.

FREE, S. L. et al. Methods for normalization of hippocampal volumes measured with

MR. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 16, n. 4, p. 637–43, abr. 1995.

GRANADOS SÁNCHEZ, A. M.; OREJUELA ZAPATA, J. F. Diagnosis of mesial temporal sclerosis: sensitivity, specificity and predictive values of the quantitative analysis of magnetic resonance imaging. **The Neuroradiology Journal**, v. 31, n. 1, p. 50–59, 13 fev. 2018.

HAN, X. et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. **NeuroImage**, v. 32, n. 1, p. 180–194, ago. 2006.

IGLESIAS, J. E. et al. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. **NeuroImage**, v. 115, p. 117–37, 15 jul. 2015.

JACK, C. R. et al. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. **Radiology**, v. 172, n. 2, p. 549–554, ago. 1989.

JAMUS, D. R.; MÄDER, M. J. A Figura Complexa de Rey e seu papel na avaliação neuropsicológica. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 11, n. 4, p. 193–198, 2005.

JANSZKY, J. et al. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Predictors for long-term surgical outcome. **Brain**, v. 128, n. 2, p. 395–404, 2005.

JEYARAJ, M. K. et al. A critical evaluation of the lateralizing significance of material-specific memory deficits in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. **Epilepsy and Behavior**, v. 28, n. 3, p. 460–466, 2013.

JONES, A. L.; CASCINO, G. D. Evidence on Use of Neuroimaging for Surgical Treatment of Temporal Lobe Epilepsy: A Systematic Review. **JAMA neurology**, v. 73, n. 4, p. 464–70, 1 abr. 2016.

JOVICICH, J. et al. Reliability in multi-site structural MRI studies: Effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. **NeuroImage**, v. 30, n. 2, p. 436–443, abr. 2006.

KENNEPOHL, S. et al. Memory and the medial temporal lobe: hemispheric specialization reconsidered. **NeuroImage**, v. 36, n. 3, p. 969–78, 1 jul. 2007.

KOEDAM, E. L. G. E. et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. **European radiology**, v. 21, n. 12, p. 2618–25, dez. 2011.

KUPERBERG, G. R. et al. Regionally Localized Thinning of the Cerebral Cortex in Schizophrenia. **Archives of General Psychiatry**, v. 60, n. 9, p. 878, 1 set. 2003.

MALMGREN, K.; THOM, M. Hippocampal sclerosis-Origins and imaging. **Epilepsia**, v. 53, n. SUPPL. 4, p. 19–33, 2012.

MILNER, B. Preface: Material-specific and generalized memory loss. **Neuropsychologia**, v. 6, n. 3, p. 175–179, 1968.

MILNER, B. Memory and the medial temporal regions of the brain. In: PRIBRAM, K.; BROADBENT, D. (Ed.). **Biology of Memory**. New York: Academic Press, 1970. p. 29–50.

ONO, S. E. et al. Mesial temporal lobe epilepsy: Revisiting the relation of hippocampal volumetry with memory deficits. **Epilepsy and Behavior**, v. 100, p. 106516, 2019.

ONO, S. E. et al. Relationship between hippocampal subfields and Verbal and Visual memory function in Mesial Temporal Lobe Epilepsy patients. **Epilepsy Research**, v. 175, n. January, p. 106700, 2021.

REUTER, M. et al. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. **NeuroImage**, v. 61, n. 4, p. 1402–18, 16 jul. 2012.

REUTER, M.; ROSAS, H. D.; FISCHL, B. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. **NeuroImage**, v. 53, n. 4, p. 1181–96, dez. 2010.

ROSAS, H. D. et al. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. **Neurology**, v. 58, n. 5, p. 695–701, 12 mar. 2002.

SALAT, D. H. et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. **Cerebral Cortex**, v. 14, n. 7, p. 721–730, 2004.

SALING, M. M. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. **Brain : a journal of neurology**, v. 132, n. Pt 3, p. 570–82, 21 mar. 2009.

SÄMANN, P. G. et al. FreeSurfer-based segmentation of hippocampal subfields: A review of methods and applications, with a novel quality control procedure for ENIGMA studies and other collaborative efforts. **Human Brain Mapping**, n. August 2020, p. hbm.25326, 27 dez. 2020.

SÉGONNE, F. et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. **NeuroImage**, v. 22, n. 3, p. 1060–1075, jul. 2004.

SEGONNE, F.; PACHECO, J.; FISCHL, B. Geometrically Accurate Topology-Correction of Cortical Surfaces Using Nonseparating Loops. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 26, n. 4, p. 518–529, abr. 2007.

SLED, J. G.; ZIJDENBOS, A. P.; EVANS, A. C. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 17, n. 1, p. 87–97, 1998.

THOM, M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 40, n. 5, p. 520–43, ago. 2014.

VOEVODSKAYA, O. The effects of intracranial volume adjustment approaches on

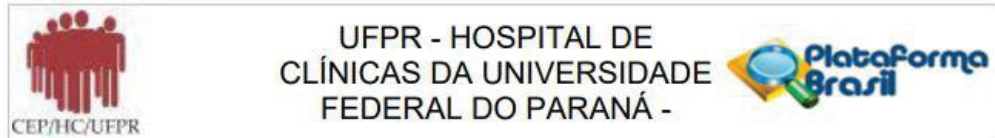
multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 6, n. OCT, p. 1–14, 2014.

WINSTON, G. P. et al. Automated hippocampal segmentation in patients with epilepsy: Available free online. **Epilepsia**, v. 54, n. 12, p. 2166–2173, dez. 2013.

ZAMMIT, A. R. et al. Roles of hippocampal subfields in verbal and visual episodic memory. **Behavioural Brain Research**, v. 317, p. 157–162, 2017.

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP EM 22/10/2018

FIGURA 24 – PÁGINA 1 DO PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP EM 22/10/2018



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: RESSONÂNCIA MAGNÉTICA AVANÇADA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE

Pesquisador: Arnolfo de Carvalho Neto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 05201412.4.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: LIGA DAS SENHORAS CATOLICAS DE CURITIBA
Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.974.673

Apresentação do Projeto:

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA AVANÇADA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme emenda a análise será orientada para pacientes com epilepsia de difícil controle com esclerose mesial temporal em relação à pacientes com epilepsia de difícil controle e estudo convencional de ressonância magnética com resultado normal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O objetivo implica apenas no foco da análise e não comprometido os critérios de riscos e benefícios já descritos no projeto original previamente aprovados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Em virtude do atraso no cronograma inicial, este foi modificado bem como o TCLE foi adaptado conforme alinhamento do foco de análise da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

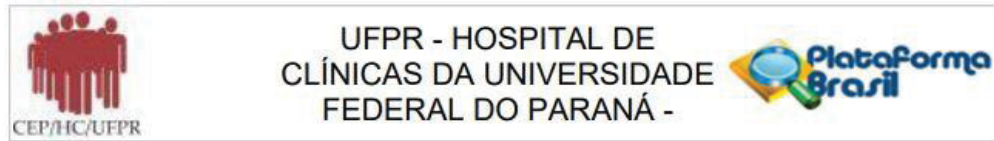
TCLE encaminhado nesta emenda também dentro dos padrões de normas do CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise da emenda atendendo os padrões de pesquisa clínica e alinhamentos seguindo as normas éticas.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

FIGURA 25 – PÁGINA 2 DO PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP EM 22/10/2018



Continuação do Parecer: 2.974.673

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional N° 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação da Emenda.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivados.

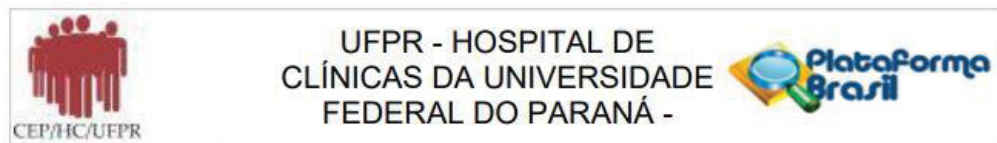
É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_272734 E2.pdf	14/04/2018 12:05:26		Aceito
Outros	Emenda_carta.pdf	14/04/2018 12:04:20	Gustavo Rengel dos Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2018.docx	12/03/2018 22:44:42	Gustavo Rengel dos Santos	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE modificado epilepsia.pdf	03/07/2013 18:18:49		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto para o CEP modificado.docx	03/07/2013 18:18:07		Aceito
Outros	Atualizações.pdf	03/07/2013 18:03:39		Aceito
Outros	Ficha clínica do paciente.pdf	17/07/2012 14:46:03		Aceito
Outros	documentos.epilepsia.2.pdf	17/07/2012 14:44:58		Aceito
Outros	documentos.epilepsia.pdf	17/07/2012 14:43:49		Aceito
Brochura Pesquisa	Projeto para o CEP.pdf	17/07/2012		Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

FIGURA 26 – PÁGINA 3 DO PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP EM 22/10/2018



Continuação do Parecer: 2.974.673

Brochura Pesquisa	Projeto para o CEP .pdf	14:42:47		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - epilepsia.pdf	17/07/2012 14:42:25		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto - epilepsia.pdf	17/07/2012 14:41:28		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 22 de Outubro de 2018

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: RESSONÂNCIA MAGNÉTICA AVANÇADA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE.

Nós, Arnolfo de Carvalho Neto, Gustavo Rengel dos Santos, Carlos Eduardo Soares Silvado, Luciano de Paola, Sergio Eiji Ono, Debora Brighente Bertholdo, Daniel Dias da Silva Cavalheiro, Maria Joana Mader Joaquim e Dante Luiz Escuissato, pesquisadores da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o (a) Senhor(a), paciente do serviço de Epilepsia do HC-UFPR, a participar de um estudo intitulado RESSONÂNCIA MAGNÉTICA AVANÇADA EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE DIFÍCIL CONTROLE. O objetivo deste estudo é avaliar as lesões no cérebro de pacientes com epilepsia de difícil controle, apresentando ou não com esclerose mesial temporal (uma "cicatriz" que pode provocar convulsão), utilizando novas técnicas de ressonância magnética, para avaliar que outras alterações podem aparecer junto e que não são evidentes nos exames de rotina. Todos os exames de imagem serão realizados na Clínica

DAPI - Diagnóstico Avançado Por Imagem.

Caso (o Senhor, a Senhora) participe da pesquisa, após assinar estes documentos de consentimento livre e esclarecido, será necessário comparecer na Clínica de Imagem DAPI – Diagnóstico Avançado Por Imagem, que fica na Rua Brigadeiro Franco, nº122, no bairro das Mercês (Telefone: 32503000), no dia que agendarmos para o Sr(a). fazer o exame, conforme a sua disponibilidade. O exame será de graça, sem custo algum, e deve durar em torno de 60 minutos.

Também avaliaremos informações clínicas sobre o seu acompanhamento no hospital em prontuários e resultados dos exames que você fizer no Serviço de Epilepsia.

É possível que o (a) Senhor (a) experimente algum desconforto, principalmente relacionado à sensação de falta de espaço (claustrofobia) no aparelho, mas pode interromper o estudo no momento em que preferir e haverá uma equipe médica à disposição.

Alguns riscos podem relacionados ao estudo podem ser:

Desconforto na realização dos exames de Ressonância.

Quebra de confidencialidade, embora todos os cuidados serão utilizados para evitar exposição de qualquer informação clínica.

Os benefícios esperados com essa pesquisa são: ampliar o conhecimento das alterações possíveis no cérebro em situações de epilepsia de difícil controle, embora nem sempre (o Senhor, a Senhora) seja diretamente beneficiado(a) por sua participação neste estudo.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal _____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE _____

Os pesquisadores responsáveis por este estudo, poderão ser localizados para esclarecer eventuais dúvidas que (o Senhor, a Senhora) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo a por e-mail, telefone em horário comercial (g[redacted]s@[redacted].com.br, ou no contato da clínica DAPI - 41 32503000). Em situações de emergência ou urgência, relacionadas à pesquisa, os mesmos poderão ser contatados pelo telefone (Gustavo Rengel dos Santos - 41 9[redacted]7).

Se (o Senhor, a Senhora) tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, poderá contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041 das 08:00 horas as 14:00 horas de segunda a sexta-feira. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

A sua participação neste estudo é voluntária e se (o Senhor, a Senhora) não quiser mais fazer parte da pesquisa, poderá desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O seu

atendimento e tratamento no HC está garantido e não será interrompido o (o Senhor, a Senhora) desista de participar.

As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas (médicos radiologistas da clínica DAPI; médicos e profissionais do Serviço de Epilepsia do HC-UFPR. No entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, será feito sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e seja mantida a confidencialidade.

As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e (o Senhor, a Senhora) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Rubricas:

Participante da Pesquisa e /ou responsável legal_____

Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE_____

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim nem para meu tratamento ou atendimento ordinários que eu possa receber de forma rotineira na Instituição. Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa e fui informado que serei atendido sem custos para mim se eu apresentar algum problema diretamente relacionado ao desenvolvimento da pesquisa.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Nome completo, legível do Participante e/ou Responsável Legal

Assinatura do Participante e/ou Responsável Legal

Nome completo do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou seu representante legal para a participação neste estudo.

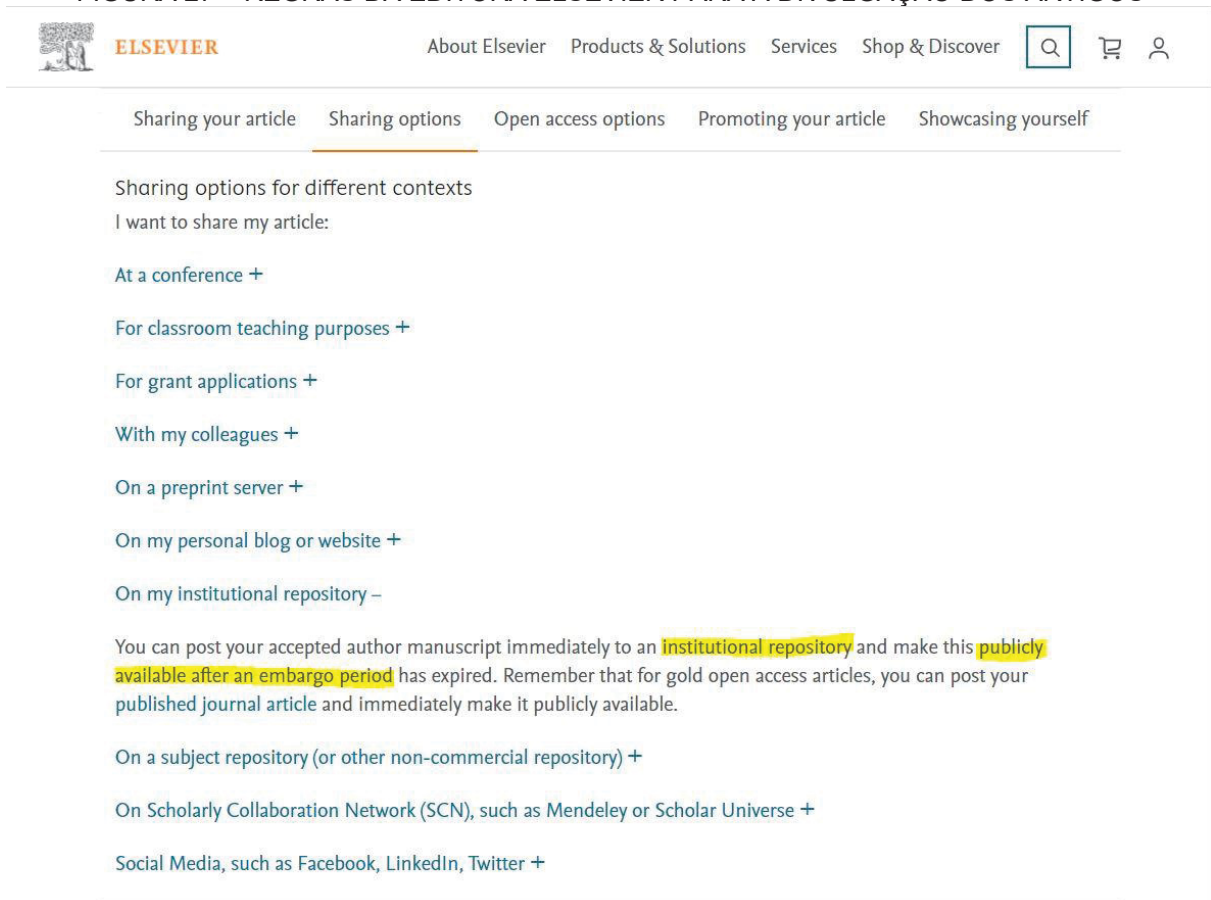
Nome completo do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Assinatura do Pesquisador e/ou quem aplicou o TCLE

Curitiba, __/__/____

ANEXO 3 – DIREITOS DE ACESSO DA EDITORA ELSEVIER

FIGURA 27 – REGRAS DA EDITORA ELSEVIER PARA A DIVULGAÇÃO DOS ARTIGOS



The screenshot shows the Elsevier website interface. At the top left is the Elsevier logo. To its right are navigation links: "About Elsevier", "Products & Solutions", "Services", and "Shop & Discover". Further right are icons for search, a shopping cart, and a user profile. Below the navigation bar is a horizontal menu with five items: "Sharing your article", "Sharing options" (which is underlined), "Open access options", "Promoting your article", and "Showcasing yourself".

Under the "Sharing options" menu item, the text reads: "Sharing options for different contexts" and "I want to share my article:". Below this is a list of sharing options, each with a plus sign (+) or minus sign (-) to its right:

- At a conference +
- For classroom teaching purposes +
- For grant applications +
- With my colleagues +
- On a preprint server +
- On my personal blog or website +
- On my institutional repository -

Below the list, there is a paragraph of text: "You can post your accepted author manuscript immediately to an institutional repository and make this publicly available after an embargo period has expired. Remember that for gold open access articles, you can post your published journal article and immediately make it publicly available." The words "institutional repository" and "publicly available" are highlighted in yellow in the original image.

Below the paragraph, there are three more sharing options, each with a plus sign (+) to its right:

- On a subject repository (or other non-commercial repository) +
- On Scholarly Collaboration Network (SCN), such as Mendeley or Scholar Universe +
- Social Media, such as Facebook, LinkedIn, Twitter +

FONTE: Captura de tela em junho de 2021.