

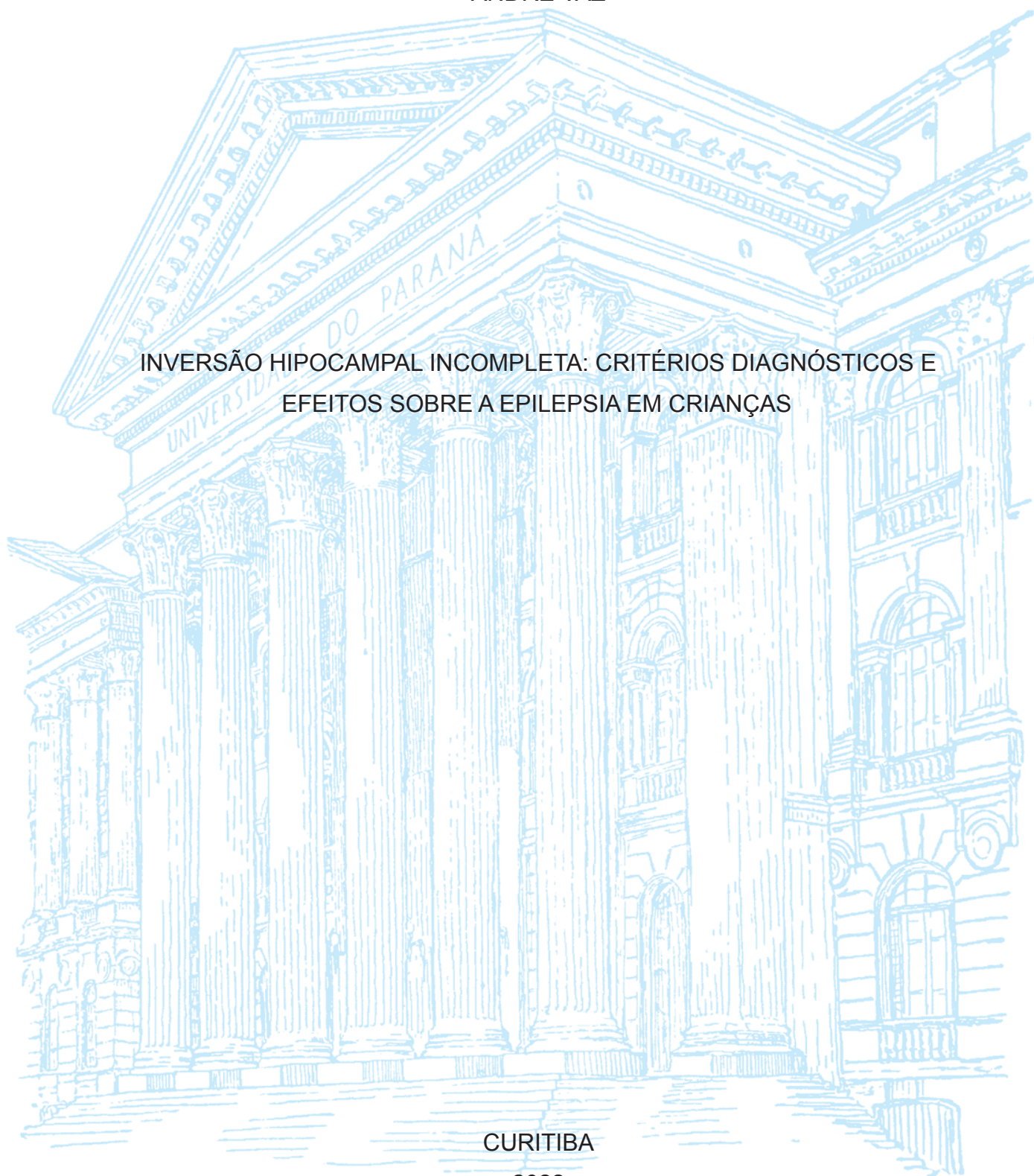
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANDRÉ VAZ

INVERSÃO HIPOCAMPAL INCOMPLETA: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E
EFEITOS SOBRE A EPILEPSIA EM CRIANÇAS

CURITIBA

2022



ANDRÉ VAZ

INVERSÃO HIPOCAMPAL INCOMPLETA: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E
EFEITOS SOBRE A EPILEPSIA EM CRIANÇAS

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Corrêa de Almeida
Teixeira

CURITIBA

2022

V393 Vaz, André

Inversão hipocampal incompleta: critérios diagnósticos e efeitos sobre a epilepsia em crianças [recurso eletrônico] / André Vaz. – Curitiba, 2022.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira

1. Hipocampo. 2. Giro para-hipocampal. 3. Convulsões.
4. Epilepsia – Crianças. I. Teixeira, Bernardo Corrêa de Almeida.
II. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: WL 385

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE MESTRE EM MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

No dia seis de outubro de dois mil e vinte e dois às 09:00 horas, na sala <https://bit.ly/3BzISdy>, MICROSOFT TEAMS, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação do mestrando **ANDRÉ VAZ**, intitulada: "**INVERSÃO HIPOCAMPAL INCOMPLETA: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E EFEITOS SOBRE A EPILEPSIA EM CRIANÇAS.**", sob orientação do Prof. Dr. BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), DANTE LUIZ ESCUISSATO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ANA CHRYSTINA DE SOUZA CRIPPA (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

Curitiba, 06 de Outubro de 2022.

Assinatura Eletrônica

06/10/2022 11:00:24.0

BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

06/10/2022 10:36:53.0

DANTE LUIZ ESCUISSATO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

06/10/2022 10:40:07.0

ANA CHRYSTINA DE SOUZA CRIPPA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

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 Dissertação de Mestrado de **ANDRÉ VAZ** intitulada: "**INVERSÃO HIPOCAMPAL INCOMPLETA: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E EFEITOS SOBRE A EPILEPSIA EM CRIANÇAS.**", sob orientação do Prof. Dr. BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA, 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 mestre 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, 06 de Outubro de 2022.

Assinatura Eletrônica

06/10/2022 11:00:24.0

BERNARDO CORRÊA DE ALMEIDA TEIXEIRA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

06/10/2022 10:36:53.0

DANTE LUIZ ESCUISSATO

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

06/10/2022 10:40:07.0

ANA CHRYSTINA DE SOUZA CRIPPA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

RESUMO

Os objetivos deste trabalho foram elaborar um escore de Ressonância Magnética (RM) para diagnosticar Inversão Hipocampal Incompleta (IHI) em crianças (Fase 1) e avaliar a relação de IHI com (A) epilepsia, (B) localização das crises epiléticas e (C) resposta terapêutica em uma amostra pediátrica (Fase 2). Na Fase 1, hipocampos incompletamente invertidos foram pareados com hipocampos completamente invertidos. Múltiplos parâmetros hipocampais e extra-hipocampais qualitativos e quantitativos foram avaliados em imagens ponderadas em T1 (T1W) no plano coronal oblíquo do hipocampo e ponderadas em T2 (T2W) no plano coronal. Análise multivariada foi realizada para elaborar os escores utilizados para definir IHI. Na Fase 2, pacientes com epilepsia foram pareados com controles e os escores T1W e T2W foram aplicados. Análise multivariada foi realizada para avaliar a relação de IHI com epilepsia, localização das crises epiléticas e resposta terapêutica. A razão dos diâmetros hipocampais e o ângulo para-hipocampal em T1W no plano coronal oblíquo do hipocampo e razão dos diâmetros hipocampais e a profundidade do sulco colateral em T2W predisseram IHI na Fase 1. Escores simples e práticos foram desenvolvidos e podem ser encontrados no site: <https://ihiscore.netlify.app/>. A área sob a curva característica de operação dos escores T1W e T2W foram, respectivamente, 0,965 e 0,983. Na Fase 2, IHI predisse independentemente epilepsia (Odds Ratio [OR] = 3,144, Intervalo de Confiança [IC] 95% = 1,981-4,991, $p < 0,001$), epilepsia do lobo temporal (OR = 4,237, CI 95% = 1,586-11,318, $p = 0,004$) e epilepsia farmacorressistente (OR = 7,000, IC 95% = 2,800-17,500, $p < 0,001$). A associação entre IHI e epilepsia do lobo temporal (e a ausência de associação com epilepsia extra-temporal) favorece a possibilidade de uma relação entre IHI e a fisiopatologia das crises epiléticas. Além disso, IHI é um potencial marcador prognóstico para resposta terapêutica na epilepsia.

Palavras-chave: hipocampo; giro para-hipocampal; convulsões; epilepsia; criança.

ABSTRACT

The objectives of this study were elaborate a simple Magnetic Resonance Imaging (MRI)-based score to define Incomplete Hippocampal Inversion (IHI) in children (Phase 1), and evaluate the relation of IHI with (A) epilepsy, (B) seizure localization and (C) therapeutic response in a paediatric population (Phase 2). In Phase 1, incompletely inverted hippocampi were matched to completely inverted hippocampi. Multiple qualitative and quantitative hippocampal and extra-hippocampal features were evaluated in coronal-oblique T1-weighted (T1W) and coronal T2-weighted (T2W) images. Multivariate analysis was performed to elaborate the MRI-based score to define IHI. In Phase 2, epilepsy patients were matched to controls, and the T1W and T2W scores were applied. Multivariate analysis was performed to assess the relation of IHI and epilepsy, seizure localization and therapeutic response. The hippocampal diameter ratio and parahippocampal angle in the coronal-oblique T1-weighted images, and the hippocampal diameter ratio and collateral sulcus depth in the coronal T2-weighted images predicted IHI in Phase 1. Simple and practical imaging-based scores were developed and are available on the website: <https://ihiscore.netlify.app/>. The area under the receiver operating characteristic curve of the T1W and T2W scores were, respectively, 0.965 and 0.983. In Phase 2, IHI independently predicted epilepsy (Odds Ratio [OR] = 3.144, 95% Confidence Interval [CI] = 1.981-4.991, $p < 0.001$), temporal lobe epilepsy (OR = 4.237, 95% CI = 1.586-11.318, $p = 0.004$), and drug resistant epilepsy (OR = 7.000, 95% CI = 2.800-17.500, $p < 0.001$). The association between IHI and temporal lobe epilepsy (and the lack of association with extra-temporal epilepsy) favours the possibility of a relation between IHI and the pathophysiology of seizures in epileptic patients. Furthermore, IHI is a potential prognostic marker for therapeutic response in epilepsy.

Keywords: hippocampus; parahippocampal gyrus; seizures; epilepsy; children.

LISTA DE VÍDEOS

VÍDEO 1 – EMBRIOLOGIA DO HIPOCAMPO.....	21
---	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - TÉCNICA DE AQUISIÇÃO.....	32
--------------------------------------	----

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESCORE DE INVERSÃO HIPOCAMPAL.....	28
FIGURA 2 - PLANOS DE AQUISIÇÃO	33
FIGURA 3 - CASO ILUSTRATIVO.....	44
FIGURA 4 - APLICAÇÃO DOS ESCORES EM UM NEONATO	49

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Análise descritiva e univariada das variáveis na sequência ponderada em T1, no plano coronal do hipocampo (n = 148).....	39
TABELA 2 – Análise descritiva e univariada das variáveis na sequência ponderada em T2, no plano coronal (n = 148).....	40
TABELA 3 – Análise de colinearidade e multivariada das variáveis na sequência ponderada em T1, no plano coronal do hipocampo (n = 148).....	41
TABELA 4 – Análise de colinearidade e multivariada das variáveis na sequência ponderada em T2, no plano coronal (n = 148).....	42
TABELA 5 – Dados clínico-demográficos (n = 400).....	45
TABELA 6 – Análise univariada da relação entre IHI e epilepsia (n = 400).....	46
TABELA 7 – Análise multivariada da relação entre IHI e epilepsia (n = 400).....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

AUC	- Área sob a curva ROC
CA	- Corno de Amon
DP	- Desvio Padrão
HIS	- Sistema de Informações Hospitalares
HPP	- Hospital Pequeno Príncipe
ICC	- Coeficiente de Correlação Intraclasse
IIQ	- Intervalo Interquartil
IHI	- Inversão Hipocampal Incompleta
JCR	- Journal Citation Reports
OTL	- Occipitotemporal Lateral
PACS	- Sistema de Arquivamento e Comunicação de Imagens
RIS	- Sistema de Informação de Radiologia
RM	- Ressonância Magnética
ROC	- Característica de Operação do Receptor
T1W	- Ponderada em T1
T2W	- Ponderada em T2

LISTA DE SÍMBOLOS

® - Marca registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	JUSTIFICATIVA.....	17
1.2	OBJETIVOS.....	18
1.2.1	Objetivo geral.....	18
1.2.2	Objetivos específicos.....	18
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1	ANATOMIA DA REGIÃO MESIAL DO LOBO TEMPORAL.....	19
2.2	EMBRIOLOGIA DO HIPOCAMPO.....	20
2.3	ETIOLOGIA DA INVERSÃO HIPOCAMPAL.....	21
2.4	INVERSÃO HIPOCAMPAL E EPILEPSIA.....	21
2.5	FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO ASSISTIDO POR COMPUTADOR.....	25
2.6	INVERSÃO HIPOCAMPAL INCOMPLETA E CONVULSÕES FEBRIS...26	
2.7	INVERSÃO HIPOCAMPAL INCOMPLETA ASSINTOMÁTICA.....26	
2.8	IMPACTO NEUROPSICOLÓGICO DA INVERSÃO HIPOCAMPAL.....27	
2.9	SUMÁRIO DOS ACHADOS DA INVERSÃO HIPOCAMPAL INCOMPLETA.....	29
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	30
3.1	PRIMEIRA FASE.....	30
3.1.1	Cálculo de tamanho amostral.....	30
3.1.2	Seleção e pareamento.....	30
3.1.3	Variáveis.....	31
3.1.4	Teste de hipóteses e análise de colinearidade.....	34
3.1.5	Elaboração do escore.....	35
3.1.6	Análise de acurácia e seleção do valor de corte dos escores.....	35
3.1.7	Análise de confiabilidade.....	35
3.2	SEGUNDA FASE.....	35

3.2.1	Cálculo de tamanho amostral.....	35
3.2.2	Seleção e pareamento.....	36
3.2.3	Variáveis.....	36
3.2.4	Teste de hipóteses.....	37
4	RESULTADOS.....	38
4.1	PRIMEIRA FASE.....	38
4.1.1	Seleção e pareamento.....	38
4.1.2	Teste de hipóteses e análise de colinearidade.....	38
4.1.3	Desenvolvimento dos escores.....	43
4.1.4	Avaliação de acurácia e seleção do valor de referência.....	43
4.1.5	Avaliação de confiabilidade.....	43
4.2	SEGUNDA FASE.....	44
4.2.1	Seleção e pareamento.....	44
4.2.2	Teste de hipóteses.....	45
5	DISCUSSÃO.....	47
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	52
	REFERÊNCIAS.....	53
	APÊNDICE 1 – DEMONSTRAÇÃO DA MEDIDA DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES.....	58
	ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA DO HPP.....	80
	ANEXO 2 – ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO <i>SEIZURE</i>.....	87

1 INTRODUÇÃO

O hipocampo consiste em uma estrutura na região mesial do lobo temporal composta por elementos de substância branca e cinzenta (BAKER, 1992; KIER, 1997; TEN DONKELAAR, 2018). Durante o desenvolvimento embrionário e fetal, o processo denominado de inversão hipocampal que ocorre entre a 9ª e a 12ª semana de gestação é responsável pelo formato da formação hipocampal no plano coronal em “rocambolé” ou “Corno de Amon” (CA) - a crista de uma deidade egípcia (O'RAHILLY, 2006). Como resultado da inversão hipocampal, o hipocampo apresenta uma morfologia tipicamente oval, com orientação horizontal do maior eixo no plano coronal de secções anatômicas ou de neuroimagem (NAIDICH, 1987; KIER, 1997; O'RAHILLY, 2006).

Em 1992 Baker e Barkovich (BAKER, 1992) descreveram uma morfologia anormal do hipocampo em Ressonância Magnética (RM) de pacientes com disgenesia do corpo caloso, lisencefalia e holoprosencefalia. Os autores identificaram uma morfologia oval, porém com orientação vertical do maior eixo no plano coronal. O mecanismo fisiopatológico sugerido para a anomalia foi uma interrupção do processo de inversão hipocampal. Nos anos subsequentes, esta condição passou a ser conhecida como “inversão hipocampal incompleta”, “má-rotação hipocampal” e “dobramento incompleto do hipocampo”. Advoga-se que o termo mais apropriado seja inversão hipocampal incompleta (IHI), pois se acredita que haja algum insulto que interrompa a rotação do hipocampo durante o desenvolvimento embrionário, ao invés de uma rotação anômala (LEHÉRICY, 1995; BAULAC, 1998; BARSÍ, 2000; GAMSS, 2009; RAININKO, 2010; CHAN, 2015).

A associação entre anormalidades do lobo temporal (e.g. esclerose hipocampal) e epilepsia já está bem estabelecida na literatura (BARSÍ, 2000; HENRY, 2011). No entanto, a associação entre IHI e epilepsia ainda é controversa (LEHÉRICY, 1995; BARSÍ, 2000; BAJIC, 2008; GAMSS, 2009; CHAN, 2015; MUTTI, 2020). Há três principais opiniões concorrentes referentes à relação entre epilepsia e IHI: trata-se de (1º) uma variação anatômica sem significado patológico (BAJIC, 2008, 2009; TSAI, 2016), (2º) uma alteração patológica que reduz o limiar convulsivo ou é por si só epileptogênica (LEHÉRICY, 1995; GAMSS, 2009; MATSUFUJI, 2012) e (3º) um marcador macroscópico de anomalias epileptogênicas citoarquiteturais microscópicas do desenvolvimento cerebral em outra topografia (BARSÍ, 2000;

BAJIC, 2008, 2009; VOETS, 2011). Provavelmente o principal motivo das divergências seja a dificuldade diagnóstica, pois não há consenso entre os critérios e não há validação de tais critérios com um método “padrão-ouro” (TSAI, 2016; MUTTI, 2020). Considerando a falta de critérios diagnósticos bem estabelecidos e a incerteza da relação entre IHI e epilepsia, este trabalho terá como objetivos: (A) elaborar um escore para ser utilizado como critério diagnóstico e (B) analisar a relação entre IHI e epilepsia em uma população pediátrica.

1.1 JUSTIFICATIVA

Com o advento da ressonância magnética (RM), o estudo da anatomia do lobo temporal, a busca por focos epileptogênicos e a avaliação da contribuição de distúrbios do desenvolvimento hipocampal na epilepsia tem progredido (BRONEN, 1991; BAKER, 1992; KIER, 1997). No entanto, ainda se encontram resultados conflitantes e muitas controvérsias na literatura relacionadas à IHI, principalmente devido à falta de consenso para os critérios diagnósticos e ausência de validação de tais critérios com um método padrão-ouro (TSAI, 2016; MUTTI, 2020). A falta de critérios diagnósticos consistentes também determina uma discrepância sobre os achados de imagem hipocampais e extra-hipocampais associados a esta anomalia (TSAI, 2016).

Até o momento, nenhum trabalho realizou uma análise extensiva de todos os achados hipocampais e extra-hipocampais associados à IHI. Portanto, uma avaliação dos achados com intuito de descrever critérios diagnósticos mais consistentes irá preencher uma lacuna da literatura. O Escore de Inversão Hipocampal de Cury et al. (2015) foi desenvolvido a partir dos achados de imagem publicados mais representativos, sem uma análise de associação para cada componente do escore. Portanto, uma análise estatística robusta contribuirá para o desenvolvimento de um escore mais fidedigno.

Apesar da maior prevalência de epilepsia em crianças em relação a adultos (BEGHI, 2019), grande parte dos trabalhos relacionados à IHI foram compostos por uma amostra de maioria ou exclusivamente adulta (LEHÉRICY, 1995; BARSÌ, 2000; BERNASCONI, 2005; BAJIC, 2008, 2009; GAMSS, 2009; KIM, 2012; TSAI, 2016). Portanto, uma avaliação da inversão hipocampal em uma grande amostra de

população exclusivamente pediátrica poderá revelar novas informações sobre a relação entre IHI e epilepsia.

1.2 OBJETIVOS

Desenvolver um escore diagnóstico para IHI e avaliar sua relação com epilepsia em crianças.

Pesquisar a relação entre IHI com diferentes localizações das crises epiléticas (epilepsia do lobo temporal, epilepsia extra-temporal, epilepsia generalizada e epilepsia indeterminada).

Pesquisar a relação entre IHI com resposta terapêutica (epilepsia farmacossensível ou farmacorresistente).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANATOMIA DA REGIÃO MESIAL DO LOBO TEMPORAL

A face lateral do lobo temporal é formada pelos giros temporais superior, médio e inferior (KIM, 2012; TEN DONKELAAR, 2018). A confluência anterior destes giros resulta no polo temporal (KIM, 2012; TEN DONKELAAR, 2018). A face inferior do lobo temporal é composta por, de lateral para medial: giro temporal inferior, sulco occipito-temporal lateral, giro occipito-temporal lateral (ou fusiforme), sulco colateral (ou occipito-temporal medial), giro para-hipocampal, subículo, *cornu ammonis* (CA), giro denteado e sulco hipocampal (BAKER, 1992; KIER, 1997; KIM, 2012; TEN DONKELAAR, 2018). O sulco colateral continua-se anteriormente como o sulco rinal, o qual separa o polo temporal do uncus, uma protuberância medial do giro para-hipocampal (KIM, 2012; TEN DONKELAAR, 2018).

No adulto, a formação hipocampal é composta por elementos de substância cinzenta (o hipocampo propriamente dito ou CA, giro denteado e subículo) e branca (lâmina superficial medular, *alveus*, fímbria e fórnice) (BAKER, 1992; KIER, 1997; TEN DONKELAAR, 2018). Entre o subículo e o hipocampo propriamente dito há uma fina camada de substância branca denominada de lâmina superficial medular e, entre o hipocampo e o epêndima do corno temporal há outra fina camada de substância branca denominada de *alveus* lateralmente e fímbria medialmente (BAKER, 1992; DESTRIEUX, 2013; DEKEYZER, 2017).

O hipocampo propriamente dito (ou CA) é dividido em cabeça (anteriormente), corpo e cauda (posteriormente) (BAKER, 1992; DESTRIEUX, 2013). Na cabeça, o CA assume um aspecto ondulado, com formação de digitações (HENRY, 2011; DESTRIEUX, 2013). No corpo, o CA é subdividido em 4 regiões conforme a arquitetura celular e denominadas de setores de Sommer CA1 (lateral ao subículo), CA2, CA3 e CA4 (no limite com o giro denteado) (KIER, 1997; DESTRIEUX, 2013; DEKEYZER, 2017; TEN DONKELAAR, 2018).

Posteriormente ao esplênio do corpo caloso, o giro para-hipocampal direciona-se para medial e superior, continuando-se anteriormente como o giro do cíngulo (KIM, 2012; TEN DONKELAAR, 2018). A partir do joelho do corpo caloso, o giro do cíngulo direciona-se inferiormente, onde, junto com o córtex frontal medial, compõem a área subcalosal (SPASOJEVIĆ, 2011; KIM, 2012). O sulco hipocampal

acompanha o trajeto do giro para-hipocampal e, a partir do esplênio do corpo caloso, passa a se denominar de sulco calosal (KIM, 2012; TEN DONKELAAR, 2018).

Ao nível do esplênio do corpo caloso, a extensão posterior do *alveus* e da fímbria formam o fórnice (DEKEYZER, 2017). O fórnice dirige-se anteriormente e, ao nível da comissura anterior, a metade anterior de suas fibras estende-se a região subcalosal e a metade posterior forma os corpos mamilares (KIM, 2012).

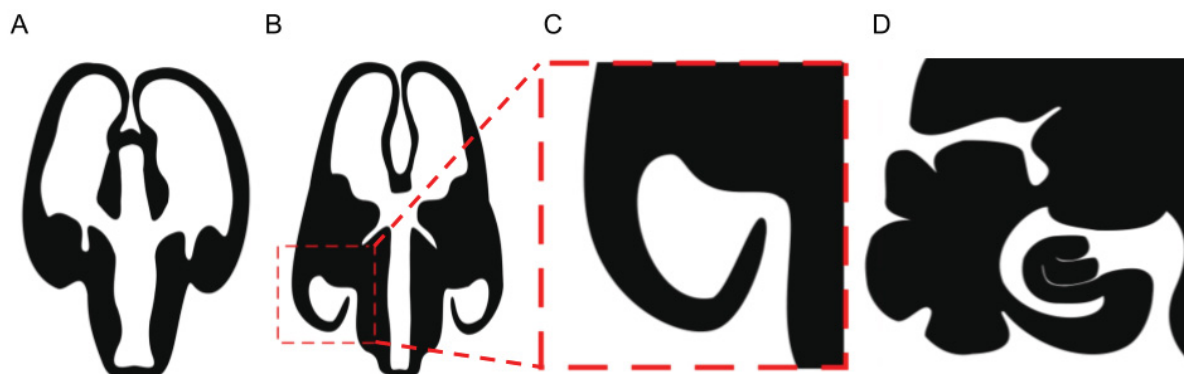
A extensão posterior do giro denteado forma a *fasciola cinerea*, a qual reduz progressivamente até desaparecer (BAKER, 1992; DESTRIEUX, 2013). A extensão posterior do hipocampo propriamente dito (especialmente CA3) forma um pequeno giro oblíquo denominado fasciolar (DESTRIEUX, 2013; TEN DONKELAAR, 2018). O giro fasciolar envolve superficialmente o esplênio do corpo caloso e passa a denominar-se de giro subsplênial e, na sequência, *indusium griseum* (KIM, 2012; DESTRIEUX, 2013).

2.2 EMBRIOLOGIA DO HIPOCAMPO

O desenvolvimento do hipocampo inicia entre 7 a 8 semanas de idade gestacional, quando a parede inferior da vesícula telencefálica denominada de allocórtex evagina-se inferomedial e internamente para formar os lobos temporais (BAKER, 1992; KIER, 1997). Entre 9 e 10 semanas, o crescimento acentuado da parede dorsolateral da vesícula telencefálica denominada de neocórtex em relação ao allocórtex determina uma inversão (ou “infolding”) progressiva da formação hipocampal (BAKER, 1992; KIER, 1997; BERNASCONI, 2005). Com a inversão hipocampal, forma-se um sulco denominado de hipocampal entre o hipocampo propriamente dito e o giro denteado (BAJIC, 2008). Entre 23 e 26 semanas de gestação, o sulco colateral surge e, com 30 semanas de gestação, o sulco hipocampal desaparece (BAJIC, 2008) (visão global do processo no VÍDEO 1).

Acreditava-se que a inversão terminava e o hipocampo atingia a posição do adulto com 21 semanas de gestação; entretanto, têm surgido evidências que sugerem uma progressão da rotação após 21 semanas e no período pós-natal (OKADA, 2003; RIGHINI, 2006).

VÍDEO 1 - EMBRIOLOGIA DO HIPOCAMPO



FONTE: O autor (2020).

NOTA: Para acessar o vídeo na íntegra acesse o link: <https://youtu.be/8SdFhYjTRFg>

2.3 ETIOLOGIA DA INVERSÃO HIPOCAMPAL

A etiologia da IHI ainda não está totalmente compreendida. A correlação com outras malformações cerebrais sugere uma etiologia genética (LEACH, 2016). Os poucos autores que estudaram a genética dos pacientes com hipocampos mal-rodados notaram uma possível relação com haploinsuficiência de um ou mais genes da 22q11.2 e com os genes KCTD1 e AQP4 da 18q11.2 (ANDRADE, 2013; CURY, 2020).

O principal hipocampo acometido pela inversão incompleta é o esquerdo também por motivos não totalmente esclarecidos. Acredita-se que o hipocampo direito desenvolva-se antes e de forma mais rápida, fazendo com que um insulto que interrompa a inversão hipocampal tenha uma maior chance de afetar o lado esquerdo (LEACH, 2016; BAJIC, 2018).

2.4 INVERSÃO HIPOCAMPAL E EPILEPSIA

Bronen et al. (1991) estudaram a anatomia hipocampal por RM em 29 adultos assintomáticos (idade média de 29 anos) e foi observado que o corpo do hipocampo normalmente apresentava uma morfologia oval com orientação horizontal no plano coronal ao nível do núcleo rubro. No ano seguinte, Baker e Barkovich (1992) foram os primeiros autores a descrever desordens de desenvolvimento do hipocampo em crianças e adultos (indivíduos com idade entre 5 meses e 52 anos). Em um grupo de pacientes com malformações cerebrais

(agenesia do corpo caloso, lisencefalia e holoprosencefalia), os autores detectaram 13 pacientes com hipocampo verticalizado nas imagens coronais ao corno temporal e sugeriram que se tratava de uma inversão incompleta do desenvolvimento hipocampal (BAKER, 1992). Seus resultados foram corroborados por Sato et al. (2001) ao também descrever casos de IHI em crianças e adultos com disgenesia do corpo caloso, holoprosencefalia, distrofia muscular de Fukuyama, polimicrogiria, heterotopia de substância cinzenta, esclerose tuberosa e esquizencefalia (indivíduos com idade entre 1 mês e 50 anos).

Três anos depois da descrição de Baker e Barkovich (1992) das desordens de desenvolvimento hipocampais, Lehericy et al. (1995) pesquisaram malformações em um grupo de crianças e adultos (idade média de 15 anos) com epilepsia do lobo temporal e identificaram 3 pacientes com uma anomalia da morfologia hipocampal que, pelas imagens fornecidas, sugere inversão incompleta do desenvolvimento hipocampal. Os autores descreveram espessamento do subículo com protrusão da substância branca subjacente no primeiro paciente, formação hipocampal globosa no segundo e formato hipocampal arredondado e verticalizado no terceiro paciente (LEHÉRICY, 1995). Os autores postularam que estes achados pudessem estar relacionados a uma interrupção precoce na migração neuronal do hipocampo e giro denteado e foram os primeiros a sugerir uma relação entre desordens de desenvolvimento do hipocampo e epilepsia (LEHÉRICY, 1995).

Baulac et al. (1998) relataram 19 pacientes com epilepsia e alterações hipocampais do desenvolvimento (idade média de 14 anos), dos quais 1 caso estava associado a desordem difusa da migração neuronal, 5 casos apresentavam heterotopias de substância cinzenta no lobo temporal e 13 casos eram isolados. Dos 13 pacientes com alteração hipocampal do desenvolvimento isolada, 11 pacientes apresentavam atividade epileptiforme temporal ipsi ou bilateralmente, 1 paciente apresentava atividade epileptiforme temporal contralateral e 1 paciente apresentava atividade epileptiforme frontal. Os autores concluíram que as alterações hipocampais do desenvolvimento isoladas deveriam ser consideradas como potencialmente epileptogênicas antes de rotular estes pacientes com epilepsia criptogênica (BAULAC, 1998).

Alguns anos depois, Barsi et al. (2000) avaliaram um grupo de 527 pacientes com suspeita de epilepsia e idade média de 22 anos. Trinta e dois pacientes apresentaram IHI, dos quais 94% tinham atividade epileptiforme interictal no

eletroencefalograma, no entanto, apenas 40% apresentavam atividade ipsilateral a alteração hipocampal, 20% eram contralateral e 40% eram indeterminados. Estes autores descreveram melhor os achados das imagens de RM da alteração hipocampal em relação aos seus antecessores e estabeleceram os seguintes critérios: medialização do eixo perpendicular ao subículo, aparência arredondada do hipocampo no seu plano transversal, borramento da sua estrutura interna, aumento do ângulo do sulco colateral, inferiorização e redução das dimensões do fórnice e aumento das dimensões do corno temporal ipsilaterais. Semelhante aos pesquisadores anteriores, os autores sugeriram uma etiologia relacionada ao desenvolvimento e a denominaram de má-rotação hipocampal, entretanto, diferente dos autores anteriores (BAULAC, 1998), concluíram que tal anomalia não deveria ser a causa da epilepsia devido a incompatibilidade entre o achado e os eletroencefalogramas (BARSÍ, 2000).

Bernasconi et al. (2005) analisaram qualitativa e quantitativamente a morfologia de estruturas temporais mesiais em indivíduos normais, pacientes com malformações corticais do desenvolvimento (displasia cortical focal, heterotopia e polimicrogiria) e casos de epilepsia do lobo temporal com idade média de 31 anos. Os critérios qualitativos avaliados foram o posicionamento e o formato das formações hipocampais, posicionamento da fímbria, tamanho e orientação do sulco colateral e espessura do subículo; os critérios quantitativos avaliados foram volume (por volumetria manual), posicionamento (pela relação entre a distância da linha média ao hipocampo e a distância da linha média ao córtex temporal na mesma altura) e orientação vertical hipocampal (pelo ângulo entre as porções descendente e ascendente do giro para-hipocampal). Os autores observaram uma maior prevalência das alterações qualitativas em pacientes com malformações corticais do desenvolvimento e epilepsia do lobo temporal, porém não detectaram relação entre os critérios quantitativos e os grupos estudados, nem caracterizaram associação entre a presença de alterações qualitativas da morfologia hipocampal e o foco epileptogênico em eletroencefalogramas. Eles concluíram que, apesar da maior prevalência de IHI em pacientes com epilepsia, a relação entre elas ainda não está bem estabelecida (BERNASCONI, 2005).

O primeiro trabalho caso-controle com um maior número de indivíduos foi realizado pelo grupo de Bajic et al. (2008). Os pesquisadores incluíram 201 pacientes com epilepsia (idade média de 26 anos) e 150 controles. Foi observada

uma frequência significativamente maior (p -valor = 0,017) de IHI nos pacientes com epilepsia (principalmente rolândica, com p -valor = 0,04) em relação aos controles. Apesar da maior frequência de IHI em pacientes com epilepsia, os autores concluem que tal anomalia não deveria ser epileptogênica devido a ausência de relação significativa entre sua presença e epilepsia do lobo temporal, no entanto, os pesquisadores sugeriram que a IHI poderia ser um sinal de distúrbio do desenvolvimento cerebral (BAJIC, 2008, 2009).

Três anos mais tarde, Matsufuji et al (2012) também realizou um estudo caso-controle com indivíduos com e sem epilepsia (mediana da idade de 11 anos), porém com uma amostra muito menor em relação ao estudo de Bajic et al. (2008). Matsufuji et al (2012) incluíram 10 pacientes no grupo controle e 15 pacientes com epilepsia, dos quais foram subdivididos de acordo com os achados de imagem em: (a) atrofia e alteração de sinal do hipocampo (4 pacientes), (b) atrofia ou alteração de sinal do hipocampo (4 pacientes) e (c) ausência de atrofia ou alteração de sinal do hipocampo (7 pacientes, dos quais 5 apresentaram sinais suspeitos para IHI). O primeiro grupo apresentou forte associação com *status epilepticus* na infância; o segundo, associação com epilepsia do lobo temporal e, o terceiro, epilepsia rolândica. Com base nisso, os autores concluíram que a IHI pode determinar um papel significativo na etiologia de epilepsia (MATSUFUJI, 2012).

Outro estudo caso-controle realizado por Tsai et al. (2016) incluiu uma amostra adulta (idade média de 38 anos) e apresentou resultados semelhantes aos de Bajic et al. (2008). Tendo em vista uma prevalência semelhante de IHI em pacientes com e sem epilepsia do lobo temporal e uma baixa concordância entre o lado mal-rodado e a origem da convulsão, os autores concluíram que a inversão hipocampal não tem relação com epilepsia e que a IHI consiste em um achado incidental não patológico ou uma variação anatômica. Um conceito introduzido por estes autores foi a do sulco occipito-temporal dominante: foi observado que alguns indivíduos com hipocampos mal-rodados não apresentavam um sulco colateral aprofundado ou verticalizado, porém o sulco occipito-temporal lateral aprofundado ou verticalizado. Por esse motivo, eles agruparam estes sulcos com o termo “sulco occipito-temporal dominante” e o associaram a IHI (TSAI, 2016).

O único estudo envolvendo pacientes operados por epilepsia foi conduzido por Leach et al. (2016). Foram incluídas 48 crianças com epilepsia intratável e 48 controles. Apenas 3 pacientes com epilepsia e nenhum controle apresentavam

má-rotação hipocampal nos exames de imagem. Quatro hipocampos ressecados apresentavam má-rotação hipocampal, dois com esclerose hipocampal associada e os outros 2 apresentavam neurônios dismórficos nas regiões CA3 e CA4, compatíveis com displasia cortical tipo IIa. Segundo os autores, este achado poderia sugerir que hipocampos mal-rodados tenham de fato alterações patológicas. Idealmente a avaliação histopatológica de hipocampos mal-rodados em indivíduos sem epilepsia seria necessária para confirmar esta hipótese (LEACH, 2016).

Há evidências neuropatológicas moleculares crescentes da participação de dispersão anormal de células granulares, células remanescentes de Cajal-Retzius fetais, mudanças na citoarquitetura do CA1 e do giro dentado, aumento do agrupamento neuronal de substância branca e fibras corticais mielinizadas anormais na redução do limiar convulsivo de pacientes com esclerose hipocampal (VOETS, 2011). Estes achados histopatológicos não são caracterizáveis em exames de imagem, no entanto, acredita-se que a IHI possa ser um marcador macroscópico que sugira a presença destas anomalias microscópicas do desenvolvimento (VOETS, 2011).

2.5 FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO ASSISTIDO POR COMPUTADOR

Com o aprimoramento da resolução espacial das técnicas de imagem e da capacidade de processamento computacional, novos métodos de análise quantitativa surgiram para auxiliar na detecção de discretas alterações patológicas (MAKROPOULOS, 2018). Dentre estes métodos, a volumetria e morfometria automatizadas foram desenvolvidas para substituir as técnicas manuais ou visuais, tendo em vista o aumento da demanda destas análises, a susceptibilidade a viés do observador e a maior exigência de tempo dos métodos tradicionais (KIM, 2012; MAKROPOULOS, 2018).

As técnicas automatizadas fundamentam-se em algoritmos de segmentação e marcação automáticas, as quais avaliam imagens pré-processadas (extração do encéfalo do crânio e redução de ruído, efeitos de volume parcial e inomogeneidades de intensidade) e geram máscaras para substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano (KIM, 2012; MAKROPOULOS, 2018). Em seguida, as máscaras geradas são comparadas a atlas ou analisadas com algoritmos de

“machine-learning” e redes neurais para obter os resultados (KIM, 2012; MAKROPOULOS, 2018).

A aplicação de técnicas de volumetria e morfometria em pacientes com epilepsia e IHI pode demonstrar áreas de aumento da complexidade dos giros temporolímbicos, temporopolares, insulares e fronto-oculares (VOETS, 2011) A aplicação destas análises é promissora para detectar possíveis discretas anomalias do desenvolvimento; entretanto, deve ser levado em consideração que má-rotação hipocampal reduz a acurácia destes métodos (KIM, 2012).

2.6 INVERSÃO HIPOCAMPAL INCOMPLETA E CONVULSÕES FEBRIS

A análise de Shinnar et al. (2012) e Chan et al. (2015) da coorte Consequences of Prolonged Febrile Seizures in Childhood (FEBSTAT) sugeriu uma relação entre IHI e *status epilepticus* febril. Chan et al. (2015) concluíram que IHI consiste em um achado patológico; no entanto, Shinnar et al. (2012) foram mais reservados em sua conclusão: eles postularam que a IHI ocorra em cérebros com uma maior predisposição a convulsões, favorecendo o desenvolvimento de *status epilepticus* febril. Entretanto, a esclerose temporal mesial pode estar atuando como um fator de confusão nestes pacientes, principalmente devido a caracterização de menores volumes nos hipocampos mal-rodados (p-valor = 0,004) (CHAN, 2015).

2.7 INVERSÃO HIPOCAMPAL INCOMPLETA ASSINTOMÁTICA

Bajic et al. (2008) foram um dos primeiros autores a pesquisar IHI em um grande grupo de pacientes sem convulsões (idade média de 29 anos). A caracterização de IHI em uma parcela significativa de pacientes sem convulsões (19%) os fez concluir que tal achado não é raro e que, por si só, provavelmente não é patológico. De forma semelhante, Gamss et al. (2009) também pesquisaram a prevalência de má-rotação hipocampal em 497 pacientes sem convulsões. Porém, a ausência de casos de má-rotação hipocampal na sua amostra os fez concluir que tal achado, quando presente, provavelmente é patológica e epileptogênica (GAMSS, 2009). Um achado secundário deste trabalho foi a alta prevalência de inferiorização do fórnice nestes pacientes, levando os autores a concluírem que tal achado

consiste em uma variação da normalidade e não necessariamente relacionado a má-rotação hipocampal (GAMSS, 2009).

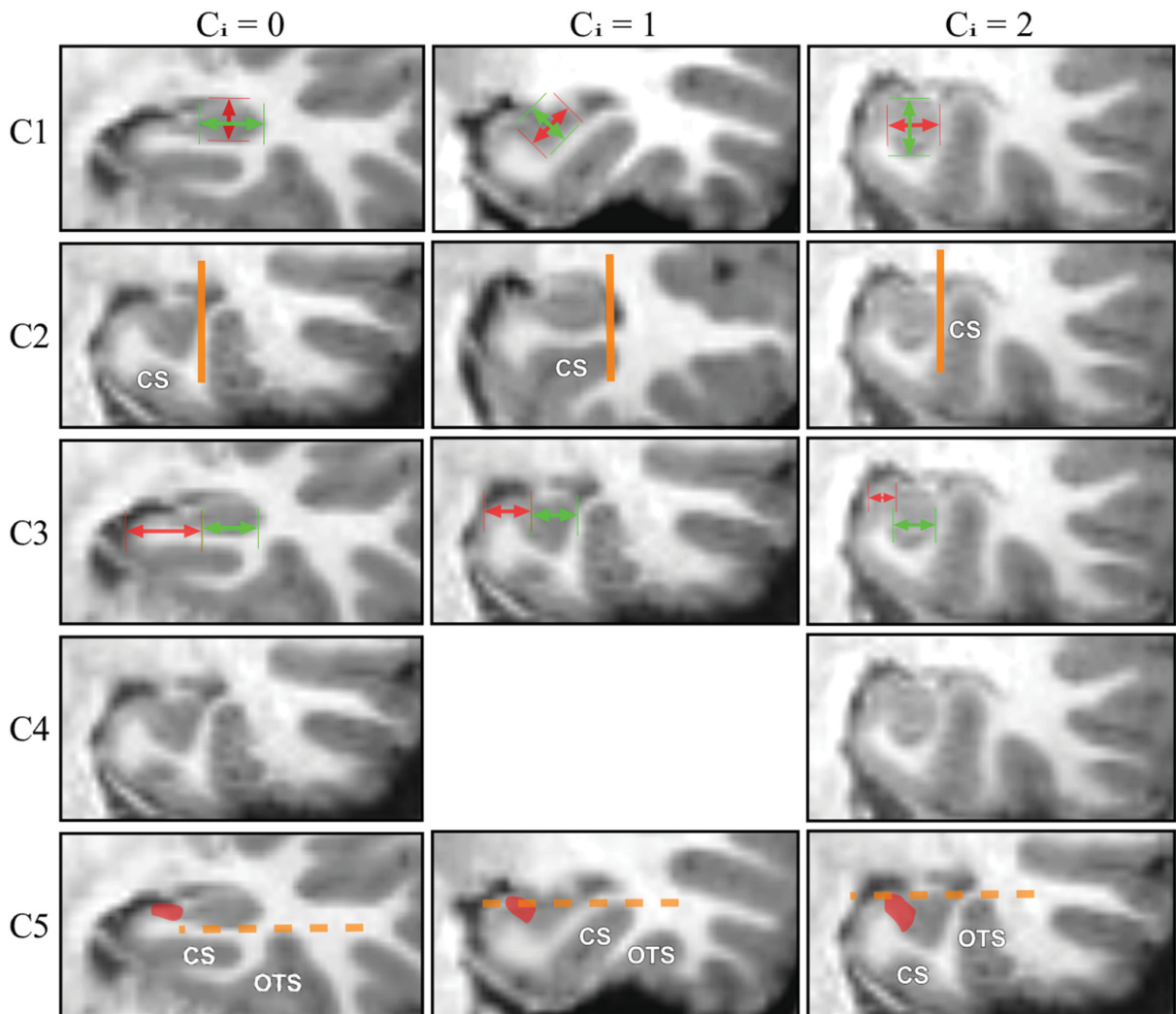
Cury et al. (2015) avaliaram a prevalência de IHI em uma grande população de indivíduos sem epilepsia (idade média de 14 anos). Os autores desenvolveram um Escore de Inversão Hipocampal (FIGURA 1) com base nos principais achados de imagem relatados por Baulac et al. (1998) e Bernasconi et al. (2005). Este escore avalia o formato do corpo do hipocampo, a posição da extremidade do sulco colateral, a medialização do hipocampo, o formato do subículo e a profundidade do sulco occipito-temporal dominante e varia de 0 a 10, sendo normal de 0 a 3 e sugestivo de IHI quando maior ou igual a 4. Eles avaliaram 2008 pacientes sem epilepsia e notaram que 17% dos hipocampos esquerdos e 6% dos direitos eram mal-rodados (CURY, 2015).

Ferramentas de diagnóstico assistido por computador também aplicados por Cury et al. (2015) demonstraram algumas discretas diferenças morfométricas nos hemisférios ipsilaterais à IHI: maior abertura e superfície do sulco calcarino; maior abertura e profundidade do sulco colateral; menor profundidade, comprimento e superfície do sulco calosal; maior profundidade do sulco lingual; maior abertura do sulco occipito-temporal lateral; menor espessura da substância cinzenta do sulco central (p -valores $< 0,01$).

2.8 IMPACTO NEUROPSICOLÓGICO DA INVERSÃO HIPOCAMPAL

Stiers et al. (2010) comparou a função neuropsicológica em 3 grupos de crianças com epilepsia: (1) sem má rotação hipocampal (ou outras alterações na RM do encéfalo), (2) com IHI (sem outras alterações na RM do encéfalo) e (3) com esclerose hipocampal. Não foi observado déficit de memória nos pacientes com rotação hipocampal incompleta, porém foi detectada uma diferença da função executiva nestes pacientes em comparação com o controle e com o grupo de pacientes com esclerose hipocampal, sugerindo uma disfunção pré-frontal complexa. Outros estudos neuropsiquiátricos em indivíduos sem epilepsia devem ser realizados para confirmar estes achados.

FIGURA 1 - ESCORE DE INVERSÃO HIPOCAMPAL



(C1) Formato do corpo do hipocampo: oval horizontal (0 pontos), arredondado (1 ponto) e oval vertical (2 pontos).

(C2) Extremidade do sulco colateral: medial ao limite lateral do hipocampo (0), ao nível do limite lateral do hipocampo (1) ou lateral ao limite lateral do hipocampo (2).

(C3) Medialização do hipocampo: largura do hipocampo inferior a distância entre o hipocampo e a margem medial do giro para-hipocampal (0), largura igual (1) e superior a essa distância (2).

(C4) Formato do subículo: normal (0) ou abaulado (2).

(C5) Profundidade do sulco occipito-temporal dominante: inferior à margem inferior do hipocampo (0), ao nível (1) ou superior a essa margem (2).

FONTE: CURY et al. (2015).

2.9 SUMÁRIO DOS ACHADOS DA INVERSÃO HIPOCAMPAL INCOMPLETA

Em resumo, a maioria dos trabalhos relacionados à inversão hipocampal contempla uma população majoritariamente adulta e a relação entre IHI e epilepsia ainda não está resolvida (BRONEN, 1991; LEHÉRICY, 1995; BARSÍ, 2000; GAMSS, 2009). As principais opiniões concorrentes relacionadas a IHI são: trata-se de (1º) uma variação anatômica sem significado patológico (BAJIC, 2008, 2009; TSAI, 2016), (2º) uma alteração patológica que reduz o limiar convulsivo ou é por si só epileptogênica (LEHÉRICY, 1995; GAMSS, 2009; MATSUFUJI, 2012) e (3º) um marcador macroscópico de anomalias epileptogênicas citoarquiteturais microscópicas do desenvolvimento cerebral em outra topografia (BARSÍ, 2000; BAJIC, 2008, 2009; VOETS, 2011).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo caso-controle entre agosto de 2020 e agosto de 2021 no Hospital Pequeno Príncipe (HPP) após aprovação do comitê de ética da referida instituição, sob o número do Certificado de Apresentação de Apreciação Ética: 45563720.0.0000.0097 (Apêndice 1 contém o parecer consubstanciado do comitê com aprovação do projeto). Termo de consentimento foi dispensado pelo comitê devido à natureza retrospectiva do trabalho.

O estudo foi dividido em 2 fases: na primeira, crianças com e sem hipocampos incompletamente invertidos foram avaliados para elaborar o escore diagnóstico e, na segunda, crianças com e sem epilepsia foram avaliados para analisar a relação entre IHI e epilepsia.

3.1 PRIMEIRA FASE

3.1.1 Cálculo de tamanho amostral

O tamanho mínimo da amostra para o desenvolvimento dos escores aceito foi 49 indivíduos em cada grupo, estimado com uma sensibilidade e especificidade predita dos escores em 90%, prevalência de 18% da IHI na população geral (valor derivado da prevalência de IHI no grupo controle do estudo de BAJIC et al. (2009) - este artigo foi escolhido como referência, pois contém o maior tamanho amostral na literatura contendo tanto pacientes com, quanto sem epilepsia), precisão de 0,2 (diferença máxima entre a acurácia estimada e o valor real), nível de significância (α) de 5% e poder ($1-\beta$) de 80% (BUDERER, 1996).

3.1.2 Seleção e pareamento

Através do Sistema de Informação de Radiologia (RIS) do HPP, todos os laudos de RM do encéfalo realizados entre agosto de 2018 e agosto de 2020 foram consecutivamente rastreados para os termos: “hipocampal” (OU “hipocampo”) E “má rotação” (OU “inversão” OU “incompleta”). Indivíduos com idade superior a 18 anos, patologia hipocampal subjacente (e.g. esclerose temporal mesial), ausência de aquisições volumétricas e estudos repetidos foram excluídos.

O grupo controle foi selecionado a partir de pacientes sem epilepsia e com hipocampo normal na RM.

Pacientes com idade superior a 18 anos, patologia hipocampal subjacente (e.g. esclerose temporal mesial), ausência de aquisições volumétricas ou estudos repetidos foram excluídos.

Todos os casos elegíveis foram reavaliados por dois neurorradiologistas (cada um com mais de 10 anos de experiência), cegos para o diagnóstico clínico. Casos com opiniões discrepantes foram excluídos.

Os casos foram pareados aos controles por sexo e idade cronológica, devido ao dobramento hipocampal pós-natal progressivo (OKADA, 2003; RIGHINI, 2006). Cada hipocampo do grupo de casos foi comparado ao hipocampo correspondente do grupo controle, devido às diferenças da velocidade de dobramento hipocampal entre os lados direito e esquerdo (BAJIC 2012; MUTTI 2020).

3.1.3 Variáveis

A variável dependente foi o estado de inversão hipocampal (i.e. inversão hipocampal completa ou IHI). De forma geral, o padrão ouro para o diagnóstico de malformações congênitas é a patologia. Entretanto, esta modalidade diagnóstica possui algumas limitações para a avaliação da IHI. Como a IHI por si só não é uma indicação de cirurgia, pacientes com epilepsia que são submetidos a lobectomia anteromedial temporal apresentam uma patologia subjacente (e.g. esclerose temporal mesial) que, associado à susceptibilidade do hipocampo a artefatos de coleta, manuseio e preparação, comprometem a caracterização do estado de inversão hipocampal (FIX, 2000; MCINNES, 2005; BLÜMCKE, 2013).

A limitação da patologia, aliada à falta de critérios diagnósticos por imagem bem estabelecidos na literatura e a ausência de consenso sobre os achados de RM que definem IHI dificultam o estabelecimento de um método padrão ouro para o diagnóstico. Para contornar esta situação, o estudo abordou este problema de maneira semelhante a Tsai et al. (2016): a variável dependente foi definida pelo diagnóstico por RM mediante a concordância de 2 neurorradiologistas, sem uma ênfase em um achado específico previamente descrito.

As variáveis independentes foram avaliados por um fellow (R5) de radiologia pediátrica nas sequências ponderadas em T1 (T1W - no plano coronal oblíquo, perpendicular ao maior eixo do corpo do hipocampo) e em T2 (T2W - no plano coronal, paralelo à linha de Talairach) ao nível da metade anterior do corpo do hipocampo (a Figura 2 demonstra os planos de aquisição e o Quadro 1 contém os detalhes técnicos das sequências).

QUADRO 1 - TÉCNICA DE AQUISIÇÃO

Sequência de pulso	Sequência ponderada em T1 3D BRAVO no plano coronal oblíquo	Sequência ponderada em T2 no plano coronal
Força do campo	1.5 T	1.5 T
Espessura do corte	1.2 mm	6.0 mm
Gap	0 mm	0.6 mm
Tempo de repetição	7.2 msec	4000-7000 msec
Tempo de eco	2.6 msec	120 msec
<i>Flip angle</i>	15°	-
Número de excitações	1	2

FONTE: O Autor (2021).

Os seguintes parâmetros foram avaliados (a representação gráfica de cada variável encontra-se no APÊNDICE 1):

- Avaliação qualitativa:

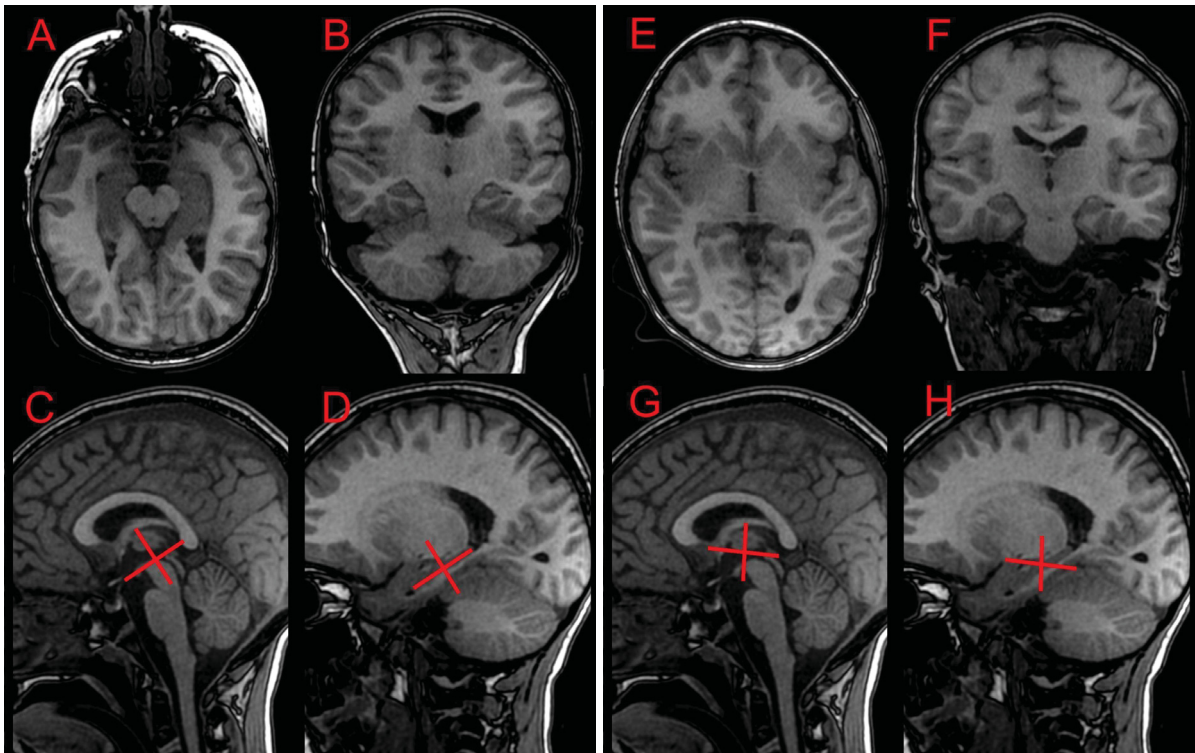
a) Morfologia hipocampal: aspecto do corpo do hipocampo no plano coronal (FIGURA A1) (BAKER, 1992).

b) Posição hipocampal: localização do corpo do hipocampo no plano coronal referente a linha mediana e o hipocampo contralateral (FIGURA A2) (BAULAC, 1998).

c) Orientação do sulco colateral: orientação do sulco entre o quarto e quinto giro temporal (CURY, 2015; TEN DONKELAAR, 2018) ao nível do corpo hipocampal (FIGURA A3) (BARSÍ, 2000).

d) Orientação do sulco occipitotemporal lateral: orientação do sulco entre o terceiro e quarto giro temporal (CURY, 2015; TEN DONKELAAR, 2018) ao nível do corpo hipocampal (FIGURA A4) (TSAI, 2016).

FIGURA 2 - PLANOS DE AQUISIÇÃO



Imagens na sequência ponderada em T1 demonstrando os planos hipocampais (hipocampal axial oblíquo [A], hipocampal coronal oblíquo [B], sagital na linha média [C] e parassagital ao nível do corpo do hipocampo [D]) e os planos convencionais (axial [E], coronal [F], sagital na linha média [G] e parassagital ao nível do corpo do hipocampo [H]). A linha vermelha demonstra o planejamento dos cortes em C, D, G e H.

FONTE: O Autor (2021).

e) Profundidade do sulco colateral: maior profundidade do sulco colateral ao nível do corpo hipocampal (FIGURA A5) (BAJIC, 2009).

f) Profundidade do sulco occipitotemporal lateral: maior profundidade do sulco occipitotemporal lateral ao nível do corpo hipocampal (FIGURA A6) (TSAI, 2016).

g) Corno temporal: dimensões do corno temporal ao nível do corpo hipocampal (FIGURA A7) (BARSÍ, 2000).

h) Fissura coroideia: dimensões da fissura coroideia ao nível do corpo hipocampal (FIGURA A8) (BAJIC, 2012).

i) Subículo: contorno do subículo ao nível do corpo hipocampal (FIGURA A9) (BERNASCONI, 2005).

j) Fórnice: posição do corpo do fórnice ao nível da maior assimetria (FIGURA A10) (BARSÍ, 2000).

- Avaliação quantitativa:

a) Razão dos diâmetros hipocampais: razão dos dímeros ortogonais do corpo do hipocampo (FIGURA A11) (TSAI, 2016).

b) Razão da distância medial: razão da distância à linha média do hipocampo e a distância à linha média do neocórtex (FIGURA A12) (BERNASCONI, 2005).

c) Ângulo do sulco colateral: ângulo da porção mais vertical do sulco colateral em relação ao plano vertical ao nível do corpo do hipocampo (FIGURA A13) (BARSÌ, 2000).

d) Ângulo do sulco occipitotemporal lateral: definido como o ângulo da porção mais vertical do sulco occipitotemporal lateral em relação à linha média ao nível do corpo do hipocampo (FIGURA A14) (TSAI, 2016).

e) Razão da altura do sulco colateral: razão entre a altura do sulco colateral e a altura do corpo do hipocampo (FIGURA A15) (TSAI, 2016).

f) Razão da altura do sulco occipitotemporal lateral: razão da altura do sulco occipitotemporal lateral e a altura do corpo do hipocampo (FIGURA A16) (TSAI, 2016).

g) Razão modificada da altura do sulco colateral: razão da altura do sulco colateral pela largura do corpo do hipocampo (FIGURA A17).

h) Razão modificada da altura do sulco occipitotemporal lateral: razão da altura do sulco occipitotemporal lateral pela largura do corpo do hipocampo (FIGURA A18) (TSAI, 2016).

i) Ângulo para-hipocampal: ângulo entre as porções descendente e ascendente da substância branca do giro para-hipocampal ao nível do corpo do hipocampo (FIGURA A19) (BERNASCONI, 2005).

j) Ângulo de dobramento hipocampal: ângulo entre a linha mediana e um plano composto pelo subículo e a porção superior do hipocampo ao nível do corpo hipocampal (FIGURA A20) (OKADA, 2003).

k) Ângulo do eixo do corpo do hipocampo: ângulo do maior eixo do hipocampo ao nível do corpo hipocampal (FIGURA A21).

Alguns autores utilizam o conceito de “IHI incompleta” para denotar uma IHI “parcial”, i.e. alguma alteração morfológica hipocampal, sem preencher todos os critérios para IHI (BERNASCONI, 2005; BAJIC, 2008; LEACH, 2016; TSAI, 2016; BEKER ACAY, 2017; MUTTI, 2021). No entanto, como esse conceito é ainda mais obscuro na literatura, não será utilizado neste trabalho.

3.1.4 Teste de hipóteses e análise de colinearidade

Os dados coletados foram armazenados em uma planilha do Microsoft® Excel® e a análise foi realizada com o auxílio do programa computacional SPSS®, versão 26.0 (IBM, New York, NY).

O modelo estatístico escolhido para realizar a avaliação uni e multivariada foi a regressão condicional, por ser a mais adequada para dados pareados em estudos caso-controle (CONNOLLY, 1988; GLYNN, 1994; GLYNN, 2012).

Algumas variáveis transmitiam informações redundantes (e.g. morfologia no plano coronal [horizontal, redondo ou vertical] e razão do diâmetro hipocampal [altura dividida pela largura]). Para evitar a influência dos dados redundantes, as variáveis independentes foram triadas para detectar multicolinearidade, a qual foi definida como Fator de Inflação de Variâncias (VIF) superior a 3 e coeficiente de Pearson superior a 0,7. Entre preditores multicolineares, a variável com o maior escore Z foi selecionada para a avaliação multivariada. Além disso, a estratégia de seleção automatizada escolhida foi *stepwise forward selection* para evitar *overfitting*.

3.1.5 Elaboração do escore

Um escore diagnóstico foi desenvolvido para cada sequência (i.e. T1W e T2W). Os coeficientes β dos preditores significativos foram utilizados para atribuir peso a cada critério.

3.1.6 Análise de acurácia e seleção do valor de corte dos escores

A acurácia dos escores T1W e T2W foi avaliada por meio de estatística-C e classificadas conforme a Área sob a Curva Característica de Operação (AUC) em falha (AUC = 0.5-0.6), pobre (AUC = 0.6-0.7), pequena (AUC = 0.7-0.8), moderada (AUC = 0.8-0.9) and excelente (AUC = 0.9-1) (ZALETEL-KRAGELJ, 2010). O cálculo dos valores de corte para os escores por meio do índice de Youden (YOU DEN, 1950).

3.1.7 Análise de confiabilidade

A confiabilidade interobservador foi avaliada pelos testes de Kappa-Fleiss (κ) para dados categóricos (estado final de rotação hipocampal definido pela concordância dos escores) e coeficiente de correlação intraclassas (ICC) para variáveis numéricas (resultados dos escores T1W e T2W).

Dez indivíduos de cada grupo foram randomicamente selecionados e foram avaliados pelo pesquisador principal e por dois neurorradiologistas. A concordância foi classificada em pobre ($\kappa < 0,20$), discreta ($\kappa = 0,21-0,40$), moderada ($\kappa = 0,41-0,6$), substancial ($\kappa = 0,61-0,8$) e quase perfeita ($\kappa > 0,80$) (LANDIS, 1977); ou pobre (ICC $< 0,5$), moderada (ICC = $0,5-0,75$), boa (ICC = $0,75-0,9$) e excelente (ICC $> 0,90$) (KOO, 1016).

3.2 SEGUNDA FASE

3.2.1 Cálculo de tamanho amostral

O tamanho mínimo da amostra para avaliar a relação entre IHI e epilepsia foi 198 em cada grupo, estimado pela proporção de IHI no grupo de casos de 30%, proporção de IHI no grupo controle de 18% (proporções derivadas da prevalência de IHI nos grupos de epilepsia e controle, respectivamente, do estudo de BAJIC et al. (2009)), nível de significância (α) de 5% e poder ($1-\beta$) de 80% (LEMESHOW, 1990).

3.2.2 Seleção e pareamento

Pacientes com epilepsia, eletroencefalograma (EEG) e RM do encéfalo realizados entre agosto de 2018 e agosto de 2020 foram incluídos. Controles sem epilepsia foram randomicamente selecionados entre pacientes eletivos submetidos a RM do encéfalo. Indivíduos com idade superior a 18 anos ou contendo alguma anormalidade hipocampal que impedisse a aplicação dos escores foram excluídos.

Cada caso foi pareado a um controle por sexo e idade devido às razões previamente mencionadas. Tal como na primeira fase, os hipocampos analisados no par foram no mesmo lado.

3.2.3 Variáveis

As variáveis dependentes foram epilepsia (i.e. presença ou ausência), localização das convulsões (i.e. focal temporal, focal extra-temporal, generalizada ou de origem indeterminada) e resposta terapêutica (i.e. farmacossensível ou farmacorresistente), definidas conforme as orientações da *International League Against Epilepsy*.

Epilepsia foi definida como uma desordem neurológica caracterizada por (1) história de pelo menos uma crise epiléptica, (2) alta probabilidade de futuras crises epiléticas, (3) repercussões neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (FISHER, 2005). A localização das crises epiléticas foram definidas por inspeção visual do EEG (atividade ictal e interictal foi utilizada para definir a zona irritativa), corroborada pela semiologia da crise. Epilepsia farmacorresistente foi definida pela incapacidade de alcançar um estado livre de crises apesar do uso de duas drogas anti-epilépticas apropriadas (em monoterapia ou combinação) (KWAN, 2010).

As variáveis independentes foram anormalidades estruturais capazes de potencialmente explicar as crises (e.g. tumor, malformação do desenvolvimento cortical, etc.) e estado de inversão hipocampal (definida a partir dos escores T1W e T2W). O resultado de cada escore é “inversão hipocampal incompleta” ou “hipocampo completamente invertido”. Entretanto, para garantir especificidade ao método, o estado final de rotação hipocampal foi definido como: hipocampo incompletamente invertido na concordância dos escores T1W e T2W (i.e. ambos escores resultarem em “inversão hipocampal incompleta”) e inversão hipocampal completa nas demais combinações.

3.2.4 Teste de hipóteses

O modelo estatístico escolhido para realizar a avaliação uni e multivariada foi a regressão condicional, pelos mesmos motivos previamente relatados.

4 RESULTADOS

4.1 PRIMEIRA FASE

4.1.1 Seleção e pareamento

A estratégia de busca resultou em 190 indivíduos, dos quais 138 foram excluídos por idade superior a 18 anos, patologia hipocampal subjacente, ausência de aquisições volumétricas ou estudos repetidos. Portanto 52 indivíduos compuseram o grupo de casos e outros 52 pacientes pareados por sexo e idade foram selecionados para compor o grupo controle. Em cada grupo havia 27 meninos (52%) e idade média de 91 meses (desvio padrão de 60 meses). No grupo de casos, 25 apresentavam o hipocampo esquerdo, 3 apresentavam o direito e 23 apresentavam ambos os hipocampos incompletamente invertidos. Ao total, 148 hipocampos foram avaliados (74 no grupo de casos e 74 no grupo controle).

4.1.2 Teste de hipóteses e análise de colinearidade

A maioria das variáveis previamente descritas predisseram IHI na análise univariada, exceto a orientação e o ângulo do sulco occipitotemporal lateral, fórnice e subículo (Tabelas 1 e 2). Devido à multicolinearidade e a um escore Z inferior, as variáveis morfologia hipocampal (em T1W e T2W), profundidade do sulco colateral (em T1W), razão da altura do sulco colateral (em T2W), e razão modificada da altura do sulco occipitotemporal lateral (em T2W) não foram inseridas na análise multivariável (Tabelas 3 e 4).

Na análise multivariável, a razão dos diâmetros hipocampais e o ângulo para-hipocampal, bem como a razão dos diâmetros hipocampais e a profundidade do sulco colateral predisseram IHI em T1W e T2W, respectivamente (Tabela 3 e 4).

TABELA 1 – Análise descritiva e univariada das variáveis na sequência ponderada em T1, no plano coronal do hipocampo (n = 148)

Critério	Análise descritiva ^a		Análise univariada	
	IHI (n = 74)	Controle (n = 74)	p	Z
Posição			0,001 ^b	10,426
	Lateral	49 (66%)	68 (92%)	
	Medial	25 (34%)	6 (8%)	
Morfologia hipocampal				
	Horizontal	0	74 (100%)	< 0,001 ^b
	Redondo	9 (12%)	0	0,126
	Vertical	65 (88%)	0	< 0,001 ^b
Razão do diâmetro hipocampal		1,5 (0,3)	0,6 (0,3)	< 0,001 ^b
Razão da distância medial		2,9 (0,4)	2,7 (0,3)	0,001 ^b
Ângulo de dobramento		56° (12°)	72° (9°)	< 0,001
Ângulo do eixo hipocampal		19° (10°)	41° (65°)	0,007 ^b
Orientação do sulco colateral			0,002 ^b	9,600
	Horizontal	31 (42%)	68 (92%)	
	Vertical	43 (58%)	6 (8%)	
Orientação do LOTS			0,594	0,284
	Horizontal	9 (12%)	7 (10%)	
	Vertical	65 (88%)	67 (90%)	
Profundidade do sulco colateral			< 0,001 ^b	19,661
	Profundo	20 (27%)	67 (90%)	
	Raso	54 (73%)	7 (10%)	
Profundidade do LOTS			0,001 ^b	11,392
	Profundo	44 (59%)	66 (89%)	
	Raso	30 (41%)	8 (11%)	
Corno temporal			< 0,001 ^b	13,086
	Normal	33 (45%)	71 (96%)	
	Alargado	41 (55%)	3 (4%)	
Fissura coroídea			0,002 ^b	9,340
	Normal	35 (47%)	71 (96%)	
	Alargada	39 (53%)	3 (4%)	
Subículo			0,010 ^b	6,626
	Liso	60 (81%)	72 (97%)	
	Lobulado	14 (19%)	2 (3%)	
Fórnice			0,091	2,853
	Normal	44 (59%)	54 (73%)	
	Baixo	30 (41%)	20 (27%)	
Razão da altura do sulco colateral		0,3 (0,4)	-0,4 (0,3)	< 0,001 ^b
Razão da altura do LOTS		-0,1 (0,4)	-0,7 (0,6)	< 0,001 ^b
Razão modificada da altura do sulco colateral		0,5 (0,6)	-0,2 (0,2)	< 0,001 ^b
Razão modificada da altura do LOTS		-0,1 (0,6)	-0,4 (0,4)	0,001 ^b
Ângulo do sulco colateral		32° (18°)	62° (19°)	< 0,001 ^b
Ângulo do LOTS		7° (24°)	8° (23°)	0,791
Ângulo para-hipocampal		98° (25°)	148° (23°)	< 0,001 ^b

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA:

^a Variáveis categóricas apresentadas como frequência (porcentagem) e variáveis numéricas apresentadas como média (desvio padrão)^b Preditores significativos (p < 0,05)

TABELA 2 – Análise descritiva e univariada das variáveis na sequência ponderada em T2, no plano coronal (n = 148)

Critério	Análise descritiva ^a		Análise univariada		
	IHI (n = 74)	Controle (n = 74)	p	Z	
Posição	Lateral	44 (60%)	67 (90%)	< 0,001 ^b	12,703
	Medial	30 (40%)	7 (10%)		
Morfologia hipocampal	Horizontal	1 (1%)	74 (100%)	< 0,001 ^b	18,940
	Redondo	10 (14%)	0	0,107	2,595
	Vertical	63 (85%)	0	< 0,001 ^b	16,345
Razão do diâmetro hipocampal		1,4 (0,3)		< 0,001 ^b	19,727
Razão da distância medial		3,0 (0,4)	0,6 (0,3)	< 0,001 ^b	14,702
Ângulo de dobramento		54° (12°)	2,7 (0,3)	0,002	10,014
Ângulo do eixo hipocampal		12° (9°)	65° (24°)	< 0,001 ^b	15,522
Orientação do sulco colateral	Horizontal	11 (15%)	58 (78%)	< 0,001 ^b	14,680
	Vertical	63 (85%)	16 (22%)		
Orientação do LOTS	Horizontal	3 (4%)	7 (10%)	0,220	1,508
	Vertical	71 (96%)	67 (90%)		
Profundidade do sulco colateral	Profundo	16 (22%)	65 (88%)	< 0,001 ^b	20,186
	Raso	58 (78%)	9 (12%)		
Profundidade do LOTS	Profundo	54 (73%)	65 (88%)	0,040	4,212
	Raso	20 (27%)	9 (12%)		
Corno temporal	Normal	26 (35%)	68 (92%)	< 0,001 ^b	20,626
	Alargado	48 (65%)	6 (8%)		
Fissura coroídea	Normal	34 (46%)	70 (95%)	0,002	9,340
	Alargada	40 (54%)	5 (5%)		
Subículo	Liso	67 (90%)	74 (100%)	0,178	1,816
	Lobulado	7 (10%)	0		
Fórnice	Normal	49 (66%)	58 (78%)	0,090	2,883
	Baixo	25 (34%)	16 (22%)		
Razão da altura do sulco colateral		0,3 (0,4)	-0,4 (0,4)	< 0,001 ^b	17,591
Razão da altura do LOTS		-0,1 (0,4)	-0,5 (0,6)	< 0,001 ^b	16,816
Razão modificada da altura do sulco colateral		0,5 (0,6)	-0,2 (0,2)	0,484	20,116
Razão modificada da altura do LOTS		-0,1 (0,6)	0,3 (0,4)	0,003	8,858
Ângulo do sulco colateral		25° (17°)	55° (24°)	< 0,001 ^b	19,197
Ângulo do LOTS		11° (18°)	9° (23°)	0,484	0,489
Ângulo para-hipocampal		89° (20°)	141 (21°)	< 0,001 ^b	15,964

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA:

^a Variáveis categóricas apresentadas como frequência (porcentagem) e variáveis numéricas apresentadas como média (desvio padrão)

^b Preditores significativos (p < 0,05)

TABELA 3 – Análise de colinearidade e multivariada das variáveis na sequência ponderada em T1, no plano coronal do hipocampo (n = 148)

Critério	Colinearidade		Análise multivariada	
	VIF ^a	p	B	
Posição	1,308	0,646	-	
Morfologia hipocampal	5,352 ^{c,d}	-	-	
Razão do diâmetro hipocampal	4,683 ^c	0,011 ^b	2,825	
Razão da distância medial	1,694	0,773	-	
Ângulo de dobramento	2,098	0,096	-	
Ângulo do eixo hipocampal	1,185	0,665	-	
Orientação do sulco colateral	2,425	0,729	-	
Profundidade do sulco colateral	3,358 ^{e,f}	-	-	
Profundidade do LOTS	1,811	0,703	-	
Corno temporal	2,244	0,329	-	
Fissura coroidea	2,375	0,728	-	
Subículo	1,181	0,938	-	
Razão da altura do sulco colateral	10,870 ^e	-	-	
Razão da altura do LOTS	6,163 ^g	0,796	-	
Razão modificada da altura do sulco colateral	9,112 ^f	0,519	-	
Razão modificada da altura do LOTS	6,698 ^g	-	-	
Ângulo do sulco colateral	2,772	0,643	-	
Ângulo para-hipocampal	3,178 ^d	0,038 ^b	-0,065	

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA:

^a Fator de Inflação das Variâncias

^b Preditores significativos (p < 0,05)

^c Correlação de Pearson entre Morfologia Hipocampal e Razão do diâmetro hipocampal = 0,824

^d Correlação de Pearson entre Morfologia Hipocampal e Ângulo para-hipocampal = 0,725

^e Correlação de Pearson entre Profundidade do sulco colateral e Razão da altura do sulco colateral = 0,803

^f Correlação de Pearson entre Profundidade do sulco colateral e Razão modificada do sulco colateral = 0,781

^g Correlação de Pearson entre Razão da altura do LOTS e Razão modificada da altura do LOTS = 0,841

TABELA 4 – Análise de colinearidade e multivariada das variáveis na sequência ponderada em T2, no plano coronal (n = 148)

Critério	Colinearidade		Análise multivariada	
	VIF ^a	p	B	
Posição	1,453	0,913	-	
			Lateral	
			Medial	
Morfologia hipocampal	6,699 ^{c,d}	-	-	
			Horizontal	
			Redondo	
			Vertical	
Razão do diâmetro hipocampal	4,628 ^c	0,008 ^b	5,251	
Razão da distância medial	1,565	0,798	-	
Ângulo de dobramento	1,443	0,055	-	
Ângulo do eixo hipocampal	1,352	0,081	-	
Orientação do sulco colateral	3,101 ^e	0,312	-	
			Horizontal	
			Vertical	
Profundidade do sulco colateral	3,308 ^{f,g}	0,036 ^b	4,759	
			Profundo	
			Raso	
Profundidade do LOTS	1,560	0,842	-	
			Profundo	
			Raso	
Corno temporal	2,304	0,277	-	
			Normal	
			Alargado	
Fissura coroídea	2,009	0,344	-	
			Normal	
			Alargada	
Razão da altura do sulco colateral	11,719 ^{f,h}	-	-	
Razão da altura do LOTS	6,642 ⁱ	0,100	-	
Razão modificada da altura do sulco colateral	11,484 ^{g,h}	-	-	
Razão modificada da altura do LOTS	7,449 ⁱ	-	-	
Ângulo do sulco colateral	2,792 ^e	0,041	-	
Ângulo para-hipocampal	3,371 ^d	0,275	-	

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA:

^a Fator de Inflação das Variâncias

^b Preditores significativos (p < 0,05)

^c Correlação de Pearson entre Morfologia hipocampal e Razão do diâmetro hipocampal = 0,838

^d Correlação de Pearson entre Morfologia hipocampal e Ângulo para-hipocampal = 0,768

^e Correlação de Pearson entre Orientação do sulco colateral e Ângulo do sulco colateral = 0,707

^f Correlação de Pearson entre Profundidade do sulco colateral e Razão da altura do sulco colateral = 0,775

^g Correlação de Pearson entre Profundidade do sulco colateral e Razão modificada do sulco colateral = 0,752

^h Correlação de Pearson entre Razão da altura do sulco colateral e Razão modificada da altura do sulco colateral = 0,934

ⁱ Correlação de Pearson entre Razão da altura do LOTS e Razão modificada da altura do LOTS = 0,871

4.1.3 Desenvolvimento dos escores

Com base nos coeficientes β , os seguintes critérios diagnósticos foram desenvolvidos:

$$\text{Escore T1W} = \text{ângulo para-hipocampal} - 30 * \text{razão dos diâmetros hipocampais}$$

$$\text{Escore T2W} = \text{razão dos diâmetros hipocampais} * \text{profundidade do sulco colateral}$$

onde o *ângulo para-hipocampal* corresponde ao ângulo entre as porções descendente e ascendente do giro para-hipocampal (Figura A19), a *razão dos diâmetros hipocampais* corresponde a altura dividida pela largura do corpo do hipocampo (Figura A11) e a *profundidade do sulco colateral* é codificada como “1” se raso e “2” se profundo (Figura A5). Para facilitar a aplicação clínica, os escores encontram-se automatizados no site: <https://ihiscore.netlify.app/>.

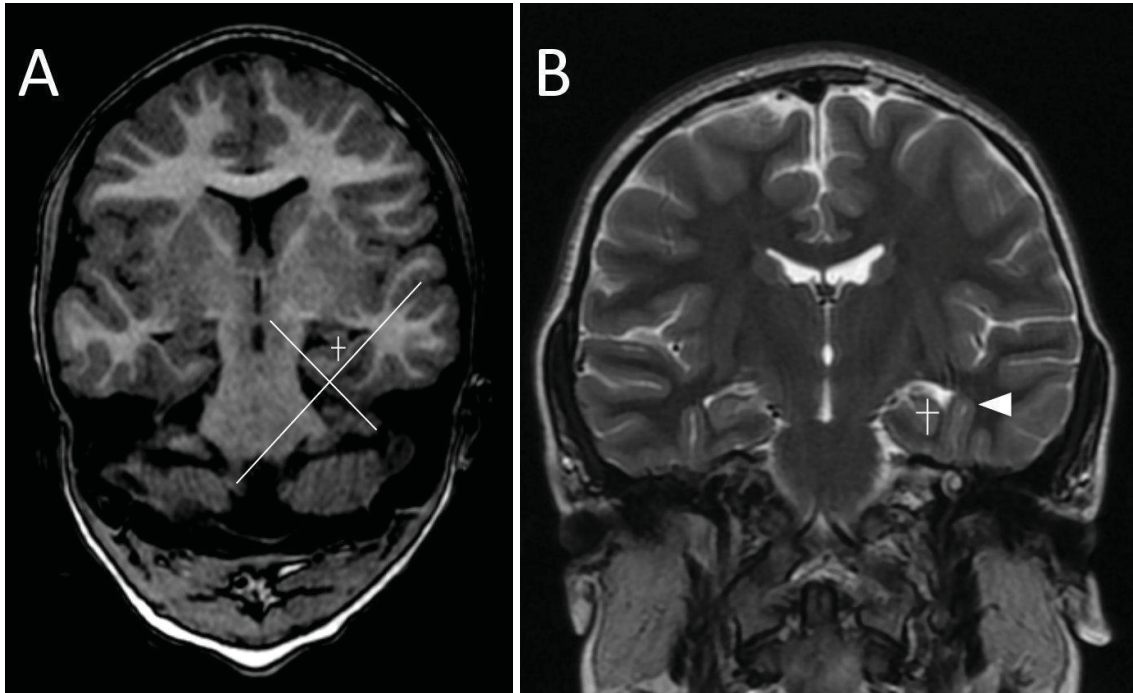
4.1.4 Avaliação de acurácia e seleção do valor de referência

A AUC para os escores T1W e T2W foi, respectivamente, 0,965 (IC95% = 0,936-0,993, $p < 0,001$) e 0,983 (IC95% = 0,968-0,998, $p < 0,001$). Os valores de corte calculados para definir IHI são ≤ 102 (sensibilidade de 95%, especificidade de 91% e acurácia de 93%) para o escore T1W e $\geq 1,2$ (sensibilidade de 95%, especificidade de 91% e acurácia de 93%) para o escore T2W. A Figura 3 contém um caso ilustrativo.

4.1.5 Avaliação de confiabilidade

A confiabilidade interobservador para os escores T1W e T2W foi excelente (ICC para escore T1 = 0,936, IC95% = 0,866-0,973, $p < 0,001$; e para escore T2 = 0,935, IC95% = 0,858-0,973, $p < 0,001$) e para o estado de inversão hipocampal foi quase perfeita (Kappa-Fleiss = 1,0, IC 95% = 0,747-1,253, $p < 0,001$).

FIGURA 3 - CASO ILUSTRATIVO



Aplicação dos escores T1W (A) e T2W (B) em um caso de inversão hipocampal incompleta. Na sequência T1W no plano coronal oblíquo do hipocampo, a altura do corpo hipocampal foi 9 mm, a largura foi 4 mm e o ângulo parahipocampal foi 88° , resultando em um escore T1W de $88 - 30 * (9/4) = 20,5$ (o valor de referência para IHI é ≤ 102). Na sequência T2W no plano coronal, o corpo hipocampal foi 10 mm, largura foi 4 mm e o sulco colateral era profundo, resultando em um escore T2W de $(10/4) * 2 = 5$ (o valor de referência para IHI é $\geq 1,2$).

FONTE: O Autor (2021).

4.2 SEGUNDA FASE

4.2.1 Seleção e pareamento

Duzentos e dezoito (218) indivíduos eram potencialmente elegíveis, porém 18 foram excluídos. Portanto, 200 pacientes com epilepsia foram incluídos, dos quais 111 (56%) preencheram os critérios de IHI (14 à direita, 45 à esquerda e 52 bilateralmente). Outros 200 pacientes foram selecionados randomicamente para compor o grupo controle. Ao total, 400 pacientes foram avaliados na segunda fase (dados clínico-demográficos sumarizados na Tabela 5).

TABELA 5 – Dados clínico-demográficos (n = 400)

Variáveis	Controle (n = 200)	Epilepsia (n = 200)		
		Total	Inversão hipocampal completa (n = 89)	IHI (n = 111)
Idade (anos)	6 (5)	6 (5)	8 (5)	5 (4)
Sexo				
Masculino	111 (55%)	111 (55%)	58 (65%)	52 (47%)
Feminino	89 (45%)	89 (45%)	31 (35%)	59 (53%)
Anormalidade estrutural	71 (36%)	93 (47%)	33 (37%)	59 (53%)
Localização das crises	-			
Temporal		63 (32%)	29 (33%)	34 (31%)
Extra-temporal		44 (22%)	18 (20%)	26 (23%)
Generalizada		59 (30%)	22 (25%)	36 (33%)
Indeterminada		34 (17%)	20 (22%)	14 (13%)
Duração da epilepsia (anos)	-	6 (4)	6 (4)	5 (4)
Resposta terapêutica	-			
Farmacossensível		109 (59%)	56 (63%)	53 (48%)
Farmacorresistente		91 (41%)	33 (37%)	58 (52%)

FONTE: O autor (2021).

4.2.2 Teste de hipóteses

Na análise univariada (Tabela 6), IHI predisse epilepsia ($p < 0,001$), epilepsia do lobo temporal ($p = 0,001$), epilepsia generalizada ($p = 0,002$) e epilepsia farmacorresistente ($p < 0,001$). Entretanto, na avaliação multivariada (Tabela 7) IHI predisse apenas epilepsia ($p < 0,001$), epilepsia do lobo temporal ($p = 0,004$) e epilepsia farmacorresistente ($p < 0,001$).

TABELA 6 – Análise univariada da relação entre IHI e epilepsia (n = 400)

Variável dependente	Variável independente	p	OR	IC95%
Epilepsia	IHI	< 0,001*	3,292	2,085-5,198
	Alterações estruturais	0,028*	1,579	1,052-2,371
Epilepsia do lobo temporal	IHI	0,001*	5,000	1,914-13,061
	Alterações estruturais	0,012*	2,667	1,240-5,737
Epilepsia extra-temporal	IHI	0,056	2,250	0,978-5,175
	Alterações estruturais	0,117	2,167	0,824-5,700
Epilepsia generalizada	IHI	0,002*	3,714	1,612-8,557
	Alterações estruturais	0,240	1,500	0,763-2,950
Epilepsia indeterminada	IHI	0,121	2,500	0,784-7,971
	Alterações estruturais	0,054	0,222	0,048-1,028
Epilepsia farmacorresistente	IHI	< 0,001*	7,000	2,976-16,466
	Alterações estruturais	0,025*	2,071	1,095-3,920

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA:

* Preditores significativos ($p < 0,05$)

TABELA 7 – Análise multivariada da relação entre IHI e epilepsia (n = 400)

Variável dependente	Variável independente	p	OR	IC95%
Epilepsia	IHI	< 0,001*	3,144	1,981-4,991
	Alterações estruturais	0,227	1,313	0,844-2,041
Epilepsia do lobo temporal	IHI	0,004*	4,237	1,586-11,318
	Alterações estruturais	0,096	2,027	0,883-4,657
Epilepsia farmacorresistente	IHI	< 0,001*	7,000	2,800-17,500
	Alterações estruturais	1,000	1,000	0,455-2,200

FONTE: O autor (2021).

LEGENDA:

* Preditores significativos ($p < 0,05$)

5 DISCUSSÃO

A marcada heterogeneidade dos estudos relacionados a IHI deriva da ausência de critérios diagnósticos bem estabelecidos (MUTTI, 2021). A discrepância de alguns achados de IHI e a falta de métodos de avaliação simples e reprodutíveis impede a avaliação sistemática da inversão hipocampal na prática clínica. Neste contexto, o presente estudo caracterizou os principais marcadores para IHI: o ângulo para-hipocampal em imagens T1W no plano coronal-oblíquo, profundidade do sulco colateral em imagens T2W no plano coronal e a razão do diâmetro em ambas sequências. A partir destes resultados, foi possível desenvolver critérios diagnósticos simples, facilmente calculados pelo link: <https://ihiscore.netlify.app/>.

O principal componente para o diagnóstico de IHI descrito na literatura é a orientação vertical do corpo do hipocampo no plano coronal (BAKER, 1992). Apesar deste achado estar presente na maioria dos estudos, os demais critérios empregados são extremamente variáveis na literatura, impedindo uma comparação confiável entre artigos (MUTTI, 2021).

Os elementos mais controversos na descrição de IHI são: borramento da arquitetura hipocampal interna, assimetria do fórnice e a definição do “sulco verticalizado profundo”. A descrição original de Baker e Barkovich (BAKER, 1992) não mencionou borramento da arquitetura hipocampal interna, assimetria do fórnice, nem anormalidade nos sulcos occipitotemporais medial (i.e. colateral) ou lateral. O conceito de borramento hipocampal interno foi introduzido por Barsi et al. (BARSI, 2000), entretanto, em 2011, um estudo (HENRY, 2011) com RM de 7T concluiu que era possível caracterizar claramente a estrutura interna de pacientes com IHI. A partir de então, poucos autores aplicaram este critério (MATSUFUJI, 2012; SHINNAR, 2012; CHAN, 2015; LEACH 2016), enquanto outros o rejeitaram (TSAI, 2016; MUTTI, 2021). Outro critério proposto por Barsi et al. (BARSI, 2000) e aceito por alguns autores (STIERS, 2010; MATSUFUJI, 2012; SHINNAR, 2012; CHAN, 2015) foi a assimetria do fórnice, no entanto, outros autores (GAMSS, 2009; LEACH, 2016) relataram uma alta prevalência deste achado na vigência de hipocampos completamente invertidos. Por fim, o aumento da profundidade e verticalização do sulco colateral foi incorporado aos critérios diagnósticos de IHI respectivamente por Baulac et al. (BAULAC, 1988) e BARSÍ et al. (BARSI, 2000). Este critério foi refinado por Tsai et al. (TSAI, 2016), ao notarem um aumento da profundidade e

verticalização do sulco colateral ou do sulco occipitotemporal lateral em indivíduos com IHI. Estes autores sugeriram incorporar o sulco OTL aos critérios diagnósticos de IHI e propuseram o termo: “sulco occipitotemporal dominante” para descrever o sulco mais profundo e vertical entre os sulcos colateral e OTL. Nossos resultados, entretanto, rejeitaram associação entre IHI e assimetria do fórnice e orientação ou profundidade do sulco OTL.

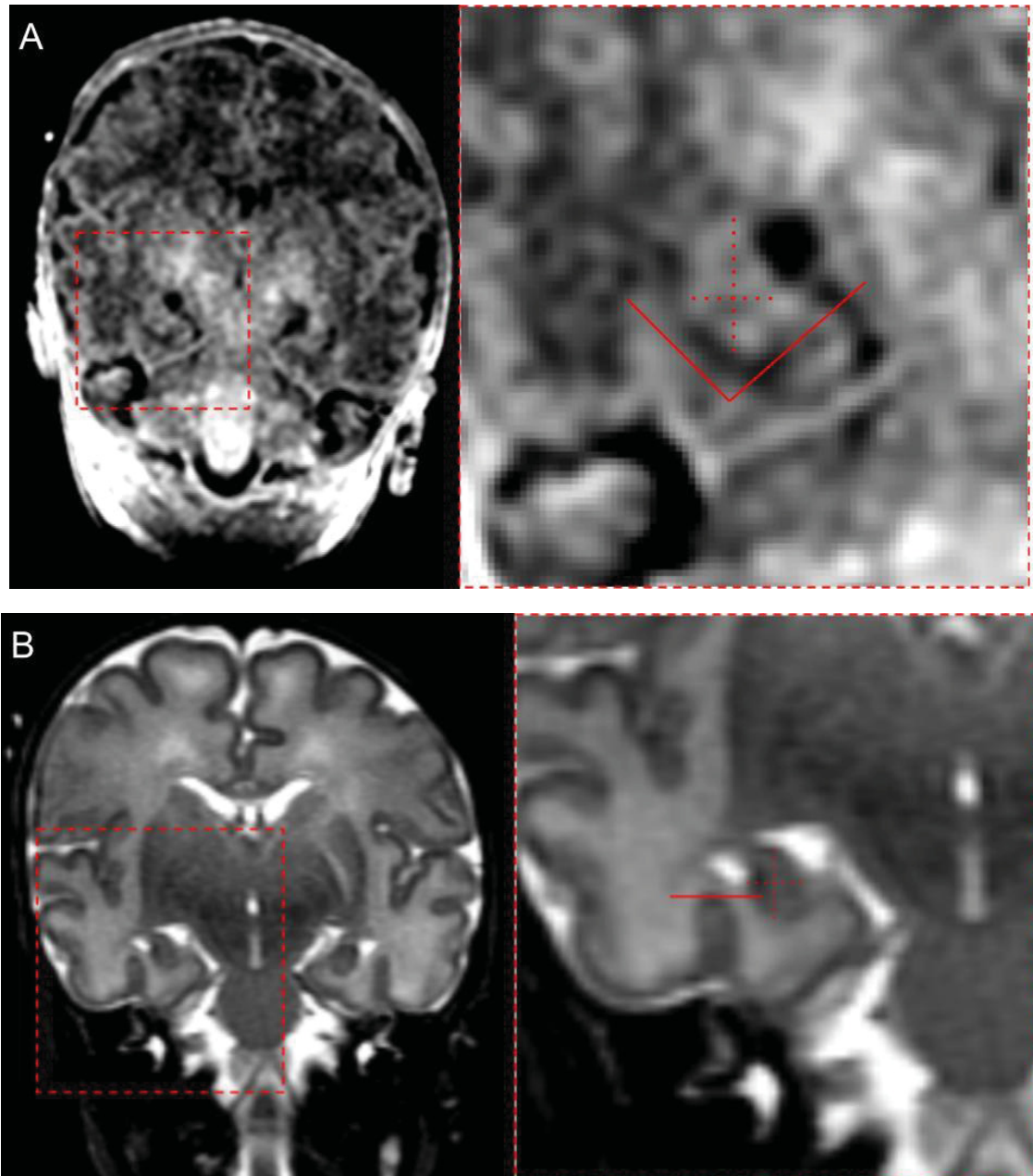
Mielinização progressiva do hipocampo é uma dificuldade potencial para a avaliação sistemática do hipocampo na infância. Análise imuno-histoquímica provenientes de autópsia de crianças com morte não relacionadas a causas genéticas ou neurológicas demonstrou a evolução da mielinização pós-natal do hipocampo (ÁBRAHÁM, 2010): neonatos termos apresentaram fibras mielinizadas na fímbria e alveolus; com 2 semanas de vida, a mielinização alcançou o CA; com 5 meses, alcançou o giro denteado e, a partir de 6 meses há um aumento da densidade das fibras mielinizadas até a fase adulta. Apesar da mielinização progressiva interferir na intensidade do sinal do tecido hipocampal, a avaliação estrutural ainda é possível; portanto, os escores T1W e T2W para IHI podem ser aplicados em hipocampos não completamente mielinizados (Figura 4).

A etiologia da IHI não é completamente compreendida. A principal hipótese fisiopatológica desta entidade é um comprometimento da neurogênese e migração do hipocampo propriamente dito e giro denteado (BARSÍ, 2000; CURT, 2015). Alguns autores postulam que a IHI seja um marcador de comprometimento generalizado do desenvolvimento encefálico, por ser o hipocampo a primeira área cortical a se diferenciar e pela alta prevalência de malformações corticais associadas a IHI (BARSÍ, 2000; BAJIC, 2008; VOETS, 2011). Apesar destas inferências, a predição de epilepsia, epilepsia do lobo temporal e epilepsia farmacorresistente neste estudo suporta a hipótese de que a IHI influencie diretamente na etiologia das convulsões.

Na segunda fase deste estudo, foi encontrada uma maior prevalência de IHI em pacientes epiléticos (56% vs. 6-43%) e controles (28% vs. 5-24%) em comparação com a literatura (BARSÍ, 2000; BAJIC, 2008; BAJIC, 2009; TSAI, 2016; BERNASCONI, 2005; CURY, 2015). Há relatos de inversão hipocampal progressiva pós-natal na infância e até mesmo após a primeira década de vida (OKADA, 2003). Portanto, a inversão hipocampal pós-natal, somada às diferenças dos critérios

diagnósticos e a diferente população (i.e. crianças neste estudo e adultos na maioria da literatura) podem explicar a discrepância encontrada das prevalências de IHI.

FIGURA 4 - APLICAÇÃO DOS ESCORES EM UM NEONATO



Aplicação dos escores T1W (A) e T2W (B) em um um neonato com inversão hipocampal incompleta. Na sequência T1W no plano coronal oblíquo do hipocampo, a altura do corpo hipocampal foi 7 mm, a largura foi 4 mm e o ângulo parahipocampal foi 102°, resultando em um escore T1W = 50 (o valor de referência para IHI é ≤ 102). Na sequência T2W no plano coronal, a altura do corpo hipocampal foi 6 mm, largura foi 4 mm e o sulco colateral era profundo, resultando em um escore T2W = 3 (o valor de referência para IHI é $\geq 1,2$).

FONTE: O Autor (2022).

A associação entre anormalidades hipocampais isoladas e epilepsia foi inicialmente sugerida por Baulac et al. (1998). Autores subsequentes caracterizaram IHI em pacientes com epilepsia, porém não lhe atribuíram significado clínico, principalmente devido à falta de correlação entre os achados hipocampais e o EEG (BARSI, 2000; BAJIC, 2008; BAJIC, 2009; VOETS, 2011). Somente a partir de 2009 que maior importância foi atribuída a IHI (MATSUFUJI, 2012; CHAN, 2015; GAMSS, 2009; LEACH, 2016). Outrossim, uma meta-análise recente com 1329 pacientes demonstrou resultados mistos: ausência de associação entre IHI e epilepsia (OR = 1,119 e IC 95% = 0,484-2,588), entretanto, na análise de subgrupos, foi encontrada uma associação entre “IHI incompleta” e epilepsia (OR = 2,943 e IC 95% = 1,301-6,658). Os autores concluíram que achados hipocampais dismórficos podem estar relacionados à etiologia da epilepsia (MUTTI, 2021). No entanto, a interpretação da meta-análise exige cautela, pois uma quantidade significativa de heterogeneidade foi observada entre os estudos incluídos, presumivelmente pela inconsistência entre os critérios diagnósticos aplicados.

Neste estudo, a associação entre IHI e epilepsia do lobo temporal (e a falta de associação com epilepsia extra-temporal) favorece a possibilidade de alguma relação entre IHI e a fisiopatologia das convulsões em pacientes epiléticos, como proposto inicialmente por Gamss et al. (2009). Entretanto, este estudo caso-controle não fornece subsídio suficiente para considerar IHI como a única causa de epilepsia. Novos estudos prospectivos com critérios diagnósticos bem estabelecidos devem ser realizados para confirmar esta hipótese.

Além da epilepsia, IHI foi associada a outros desfechos clínicos, como disfunção pré-frontal complexa, alucinações visuais, convulsões febris, morte súbita inexplicada na infância e morte súbita inexplicada em epilepsia (KINNEY, 2009; STIERS, 2010; CHAN, 2015; HEFTI, 2016 A, HEFTI, 2016 B; BEKER ACAY, 2017; CACHIA, 2020). No entanto, este foi o primeiro estudo a investigar a relação entre resposta terapêutica e o status de inversão hipocampal. Em nossa amostra, IHI em pacientes com epilepsia previu independentemente epilepsia farmacorresistente. Este achado corrobora a hipótese do efeito da IHI sobre a etiologia das convulsões. Além disso, esta informação pode ser particularmente útil à equipe assistente na estimativa do prognóstico e na escolha da abordagem terapêutica de pacientes epiléticos. Outros estudos devem ser realizados comparando IHI a estes desfechos

e a comparação entre tais estudos será mais cada vez mais confiável à medida que se avança na padronização dos critérios diagnósticos para IHI.

Este estudo apresenta alguns pontos fortes e limitações. O desenho deste estudo é único, por incluir uma amostra exclusivamente pediátrica com tamanho amostral adequado e aplicação de modelo estatístico multivariado, associado a análise da localização das convulsões e da resposta terapêutica. Além disso, foi possível desenvolver um critério diagnóstico para IHI mais simples e facilmente aplicado na prática clínica. Todavia, a principal limitação do trabalho foi seu desenho caso-controle. Uma coorte poderia avaliar (A) a variação das alterações hipocâmpais e extra-hipocâmpais com o crescimento da criança, (B) incidência da epilepsia em indivíduos previamente assintomáticos com IHI, (C) prognóstico de pacientes submetidos a cirurgia com IHI e (D) incidência de morte súbita inexplicável em crianças com epilepsia e IHI. Outrossim, a avaliação visual do EEG é subjetiva e o uso de outras técnicas para localização de epilepsia poderiam ser mais confiáveis. Finalmente, seria ideal avaliar o hipocampo em aparelhos de RM de maior campo, com maior resolução e menor espessura de corte, bem como realizar segmentação hipocâmpal e análise volumétrica.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os principais achados de inversão hipocampal incompleta encontrados foram o aumento da relação entre a altura e a largura do corpo do hipocampo, redução do ângulo da substância branca do giro para-hipocampal e a presença do sulco colateral profundo. Os achados da avaliação multivariada permitiram a elaboração de escores diagnósticos acurados e confiáveis para detectar inversão hipocampal incompleta. A partir dos escores desenvolvidos, observou-se uma relação entre inversão hipocampal incompleta e epilepsia, principalmente do lobo temporal e farmacorresistente.

REFERÊNCIAS

- ÁBRAHÁM, H. et al. Myelination in the human hippocampal formation from midgestation to adulthood. **Int J Dev Neurosci.**, v. 28, n. 5, 401-410, 2010.
- ANDRADE, D. M. et al. Hippocampal malrotation is associated with chromosome 22q11. 2 microdeletion. **Canadian journal of neurological sciences**, v. 40, n. 5, p. 652-656, 2013.
- BAJIC, D. et al. Incomplete inversion of the hippocampus—a common developmental anomaly. **European radiology**, v. 18, n. 1, p. 138-142, 2008.
- BAJIC, D. et al. Incomplete hippocampal inversion—is there a relation to epilepsy?. **European radiology**, v. 19, n. 10, p. 2544-2550, 2009.
- BAJIC, D. et al. Asymmetric development of the hippocampal region is common: a fetal MR imaging study. **American journal of neuroradiology**, v. 33, n. 3, p. 513-518, 2012.
- BAKER, L. L.; BARKOVICH, A. J. The large temporal horn: MR analysis in developmental brain anomalies versus hydrocephalus. **American journal of neuroradiology**, v. 13, n. 1, p. 115-122, 1992.
- BARSI, P. et al. Hippocampal malrotation with normal corpus callosum: a new entity?. **Neuroradiology**, v. 42, n. 5, p. 339-345, 2000.
- BAULAC, M. et al. Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: magnetic resonance imaging and clinical aspects. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 44, n. 2, p. 223-233, 1998.
- 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, 2019.
- BEKER-ACAY M. et al. Evaluation of hippocampal infolding angle and incomplete hippocampal inversion in pediatric patients with epilepsy and febrile seizures. **Diagnostic and Interventional Radiology**, v. 23, n. 4, p.326, 2017.
- BERNASCONI, N. et al. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. **Brain**, v. 128, n. 10, p. 2442-2452, 2005.
- 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. 1315-1329, 2013.
- BRONEN, R. A.; CHEUNG, G. MRI of the normal hippocampus. **Magnetic resonance imaging**, v. 9, n. 4, p. 497-500, 1991.

- BUDERER, N. M. F. Statistical Methodology: I. Incorporating the Prevalence of Disease into the Sample Size Calculation for Sensitivity and Specificity. **Acad Emerg Med.**, v. 3, n. 9, p. 895-900, 1996.
- CACHIA, A. et al. Deviations in early hippocampus development contribute to visual hallucinations in schizophrenia. **Transl Psychiatry**. v. 10, n. 1, p. 102, 2020.
- CHAN, S. et al. Hippocampal malrotation is associated with prolonged febrile seizures: results of the FEBSTAT study. **American Journal of Roentgenology**, v. 205, n. 5, p. 1068-1074, 2015.
- CONNOLLY, M. A. et al. Conditional logistic regression models for correlated binary data. **Biometrika**, v. 75, n. 3, p. 501-506, 1988.
- CURY, C. et al. Incomplete hippocampal inversion: a comprehensive MRI study of over 2000 subjects. **Frontiers in neuroanatomy**, v. 9, p. 160, 2015.
- CURY, C. et al. Genome wide association study of incomplete hippocampal inversion in adolescents. **PloS one**, v. 15, n. 1, p. e0227355, 2020.
- DEKEYZER, S. et al. “Unforgettable”—a pictorial essay on anatomy and pathology of the hippocampus. **Insights into imaging**, v. 8, n. 2, p. 199-212, 2017.
- DESTRIEUX, C.; BOURRY, D.; VELUT, S. Surgical anatomy of the hippocampus. **Neurochirurgie**, v. 59, n. 4-5, p. 149-158, 2013.
- 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. 470-472, 2005.
- FISHER, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017.
- FIX, A. S.; GARMAN, R. H. Practical aspects of neuropathology: a technical guide for working with the nervous system. **Toxicologic pathology**, v. 28, n. 1, p. 122-131, 2000.
- GAMSS, R. P. et al. Prevalence of hippocampal malrotation in a population without seizures. **American Journal of Neuroradiology**, v. 30, n. 8, p. 1571-1573, 2009.
- GLYNN, R. J. et al. Comparison of alternative regression models for paired binary data. **Stat Med.**, v. 13, n. 10, p. 1023-1036, 1994.
- GLYNN, R. J. et al. Regression Methods when the Eye is the Unit of Analysis. **Ophthalmic Epidemiol.**, v. 19, n. 3, p. 159-165, 2012.
- HAIR, J. F. et al. **Multivariate data analysis**. 8. ed. Andover: Cengage, 2019.

HEFTI, M. M. et al. Hippocampal malformation associated with sudden death in early childhood: a neuropathologic study. **Forensic Sci Med Pathol.**, v. 12, n. 1, p. 14-25, 2016.

HEFTI, M. M. et al. Sudden unexpected death in early childhood: general observations in a series of 151 cases. **Forensic Sci Med Pathol.** v. 12, n. 1, p.4-13, 2016.

HENRY, T. R. et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: findings at 7 T. **Radiology**, v. 261, n. 1, p. 199-209, 2011.

HOAGLIN, D. C.; IGLEWICZ, B. Fine-tuning some resistant rules for outlier labeling. **Journal of the American Statistical Association**, v. 82, n. 400, p. 1147-1149, 1987.

KWAN, P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 51, p. 1069–1077, 2010.

KIER, E. L. et al. Embryology of the human fetal hippocampus: MR imaging, anatomy, and histology. **American journal of neuroradiology**, v. 18, n. 3, p. 525-532, 1997.

KIM, H. et al. Automatic hippocampal segmentation in temporal lobe epilepsy: impact of developmental abnormalities. **Neuroimage**, v. 59, n. 4, p. 3178-3186, 2012.

KINNEY, H. C et al. Sudden Death, Febrile Seizures, and Hippocampal and Temporal Lobe Maldevelopment in Toddlers: A New Entity. **Pediatr Dev Pathol.**, v. 12, n. 6, p. 455-463, 2009.

KOO, T. K.; LI, M. Y. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. **Journal of chiropractic medicine**, v. 15, n. 2, p. 155-163, 2016.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159-174, 1977.

LEACH, J. L. et al. Mesial temporal lobe morphology in intractable pediatric epilepsy: so-called hippocampal malrotation, associated findings, and relevance to presurgical assessment. **Journal of Neurosurgery: Pediatrics**, v. 17, n. 6, p. 683-693, 2016.

LEHÉRICY, S. et al. Developmental abnormalities of the medial temporal lobe in patients with temporal lobe epilepsy. **American Journal of Neuroradiology**, v. 16, n. 4, p. 617-626, 1995.

LEMESHOW, S. et al. **Adequacy of Sample Size in Health Studies**. John Wiley & Sons, 1990.

MAKROPOULOS, A.; COUNSELL, S. J.; RUECKERT, D. A review on automatic fetal and neonatal brain MRI segmentation. **NeuroImage**, v. 170, p. 231-248, 2018.

MATSUFUJI, M. et al. Magnetic resonance imaging volumetry and clinical analysis of epilepsy patients with unilateral hippocampal abnormality. **Pediatrics International**, v. 54, n. 1, p. 19-26, 2012.

MUTTI, Carlotta et al. Incomplete hippocampal inversion and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Epilepsia**, v. 62, n. 2, p. 383-396, 2021.

MCINNES, E. Artefacts in histopathology. **Comparative Clinical Pathology**, v. 13, n. 3, p. 100-108, 2005.

NAIDICH, T. P. et al. Hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: anatomic-MR correlation. Part I. Surface features and coronal sections. **Radiology**, v. 162, n. 3, p. 747-754, 1987.

O'RAHILLY, R. R.; MÜLLER, F. **The embryonic human brain: an atlas of developmental stages**. 3. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2006.

OKADA, Y. et al. Evaluation of hippocampal infolding using magnetic resonance imaging. **Neuroreport**, v. 14, n. 10, p. 1405-1409, 2003.

RAININKO, R.; BAJIC, D. "Hippocampal malrotation": no real malrotation and not rare. **American Journal of Neuroradiology**, v. 31, n. 4, p. E39-E39, 2010.

RIGHINI, A. et al. Hippocampal infolding angle changes during brain development assessed by prenatal MR imaging. **American journal of neuroradiology**, v. 27, n. 10, p. 2093-2097, 2006.

SATO, N. et al. MR evaluation of the hippocampus in patients with congenital malformations of the brain. **American journal of neuroradiology**, v. 22, n. 2, p. 389-393, 2001.

SCHEFFER, I. E. et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512-521, 2017.

SHINNAR, S. et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: the FEBSTAT study. **Neurology**, v. 79, n. 9, p. 871-877, 2012.

SPASOJEVIĆ, G. D. et al. Morphological variability of the subcallosal area of man. **Surgical and radiologic anatomy**, v. 33, n. 4, p. 313-318, 2011.

STIERS, P. et al. Hippocampal malrotation in pediatric patients with epilepsy associated with complex prefrontal dysfunction. **Epilepsia**, v. 51, n. 4, p. 546-555, 2010.

TEN DONKELAAR, H. J.; TZOURIO-MAZOYER, N.; MAI, J. K. Toward a common terminology for the gyri and sulci of the human cerebral cortex. **Frontiers in neuroanatomy**, v. 12, p. 93, 2018.

TSAI, M. et al. Hippocampal malrotation is an anatomic variant and has no clinical significance in MRI-negative temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 57, n. 10, p. 1719-1728, 2016.

VOETS, N. L. et al. Increased temporo limbic cortical folding complexity in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 76, n. 2, p. 138-144, 2011.

YEGHIAZARYAN, N. S. et al. Temporal lobe epilepsy and hippocampal malrotation: Is there a causal association? **Epilepsy & Behavior**, v. 18, n. 4, p. 502-504, 2010.

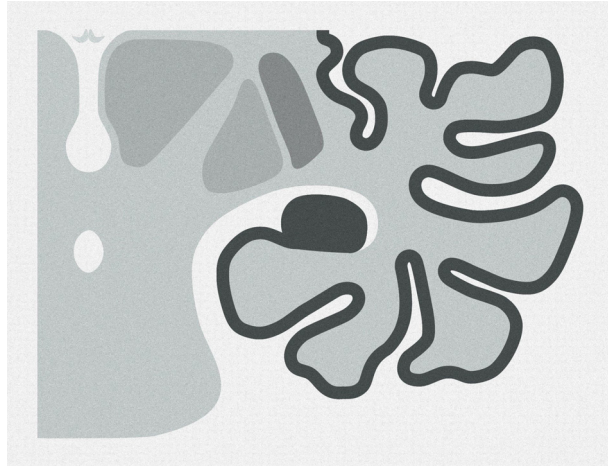
YOU DEN, W. J. Index for rating diagnostic tests. **Cancer**, v. 3, n. 1, p. 32-35, 1950.

ZALETEL-KRAGELJ, L. et al. **Methods and Tools in Public Health: A Handbook for Teachers, Researchers and Health Professionals**. 1. ed. Lange, 2010.

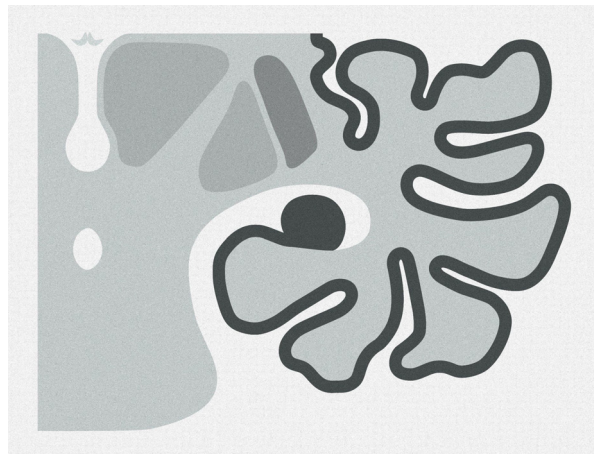
**APÊNDICE 1 – DEMONSTRAÇÃO DA MEDIDA DAS VARIÁVEIS
INDEPENDENTES**

FIGURA A1 - ASPECTO GERAL DO CORPO HIPOCAMPAL

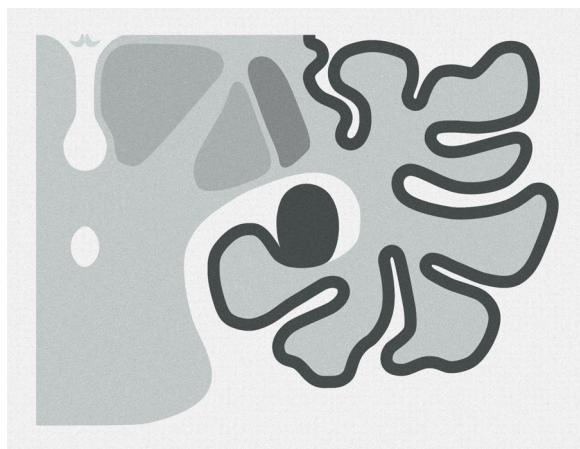
A



B



C

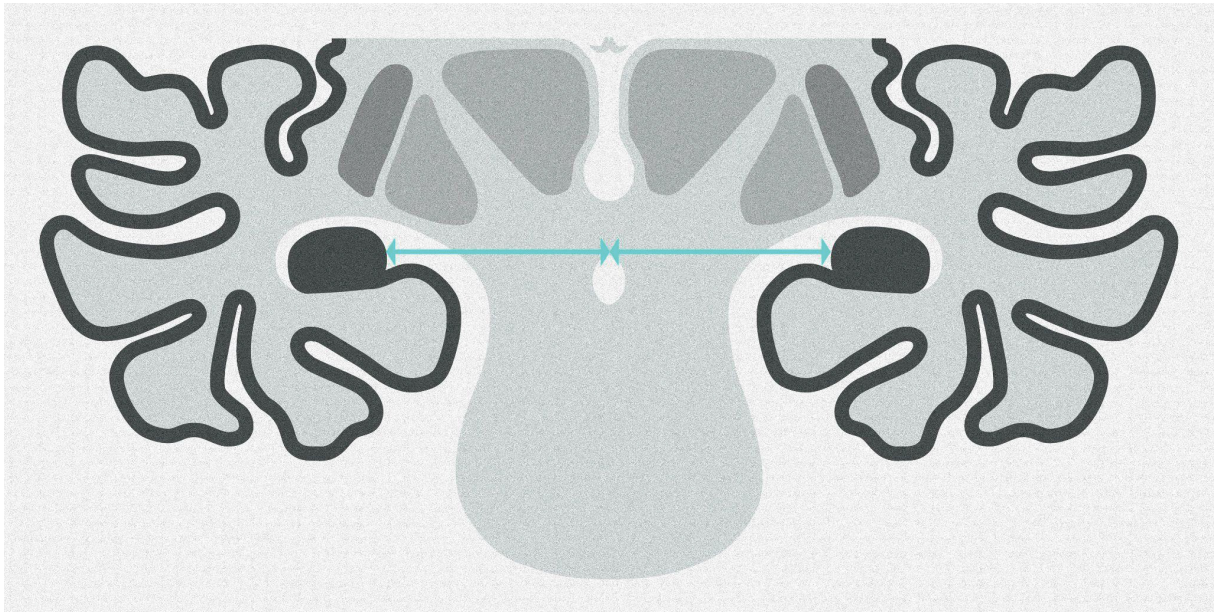


Corpo do hipocampo com formato oval horizontalizado (A), arredondado (B) ou oval verticalizado (C).

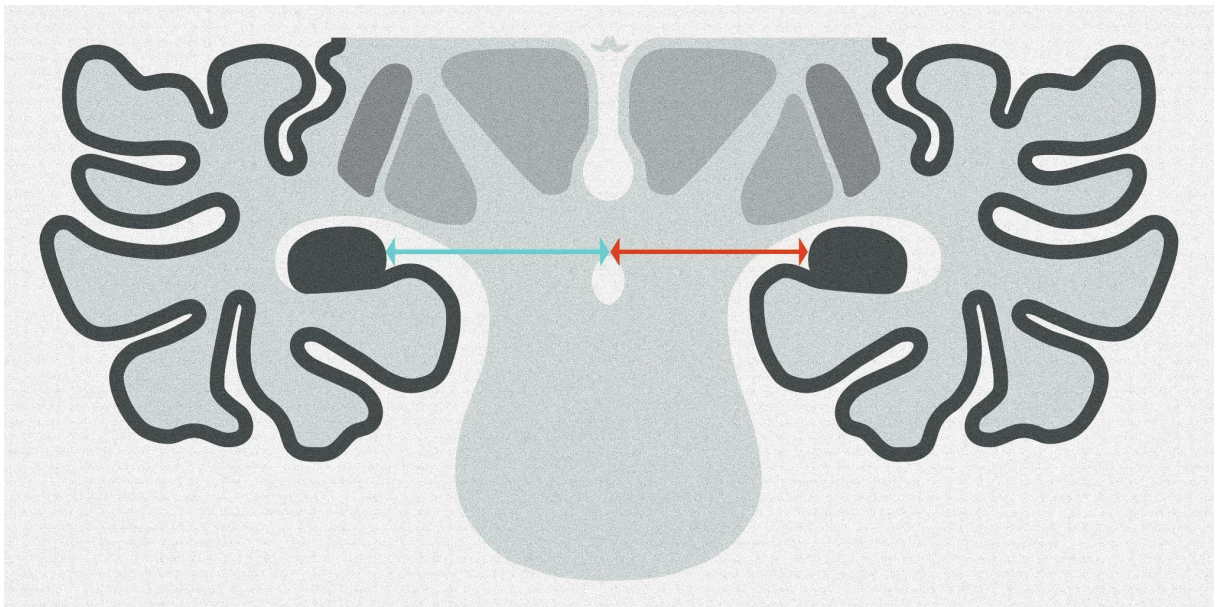
FONTE: BAKER et al. (1992) Modificado pelo autor (2020).

FIGURAA2 - POSIÇÃO DO CORPO HIPOCAMPAL

A



B

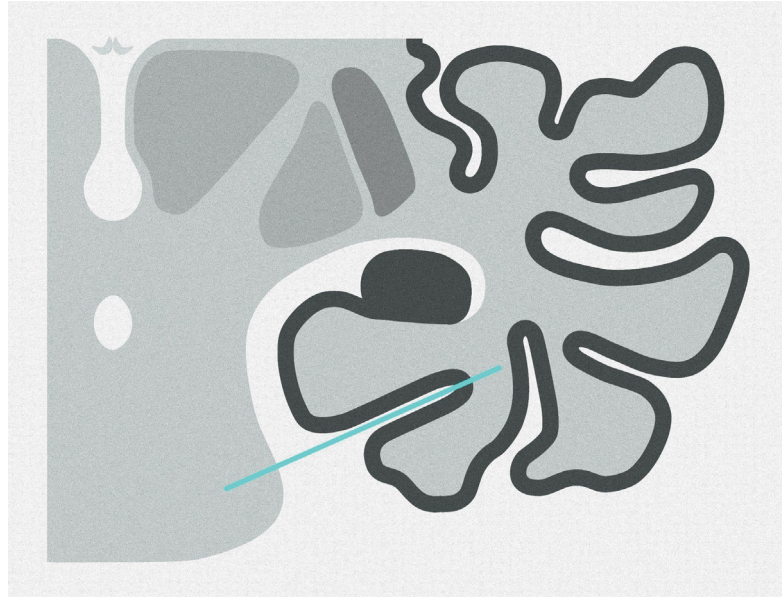


Posição do corpo do hipocampo semelhante ao contralateral (A) ou medializado ao contralateral (B).

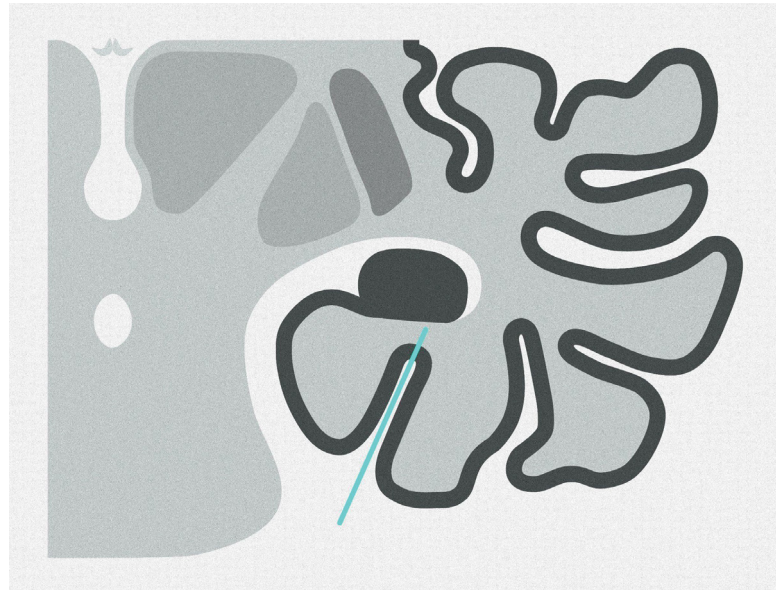
FONTE: BAULAC et al. (1998) Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A3 - MAIOR INCLINAÇÃO DO SULCO COLATERAL AO NÍVEL DO CORPO HIPOCAMPAL

A



B

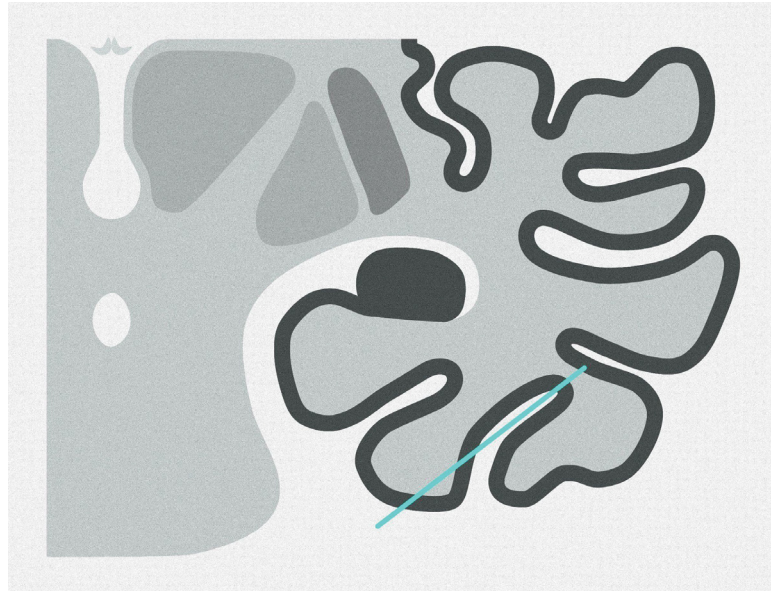


Sulco colateral horizontalizado (A) ou verticalizado (B).

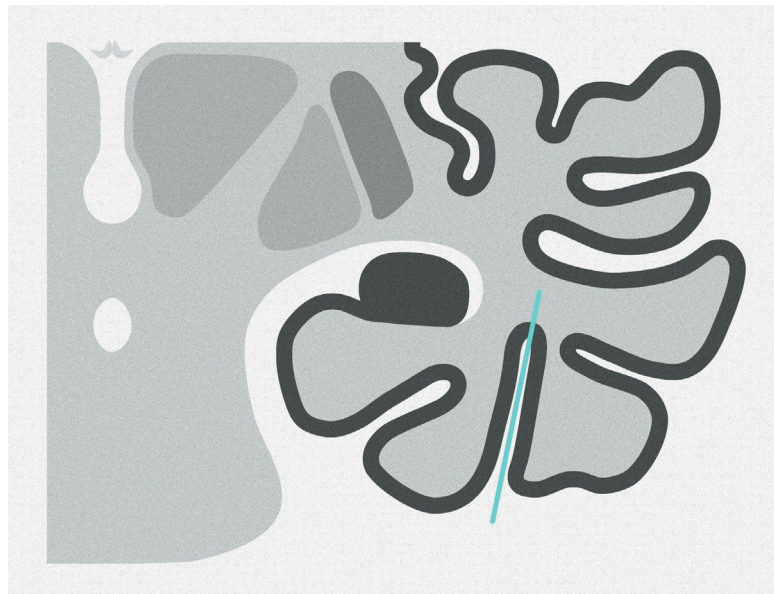
FONTE: BARSÍ et al. (2000) Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A4 - MAIOR INCLINAÇÃO DO SULCO OCCIPITO-TEMPORAL LATERAL AO NÍVEL DO CORPO HIPOCAMPAL

A



B

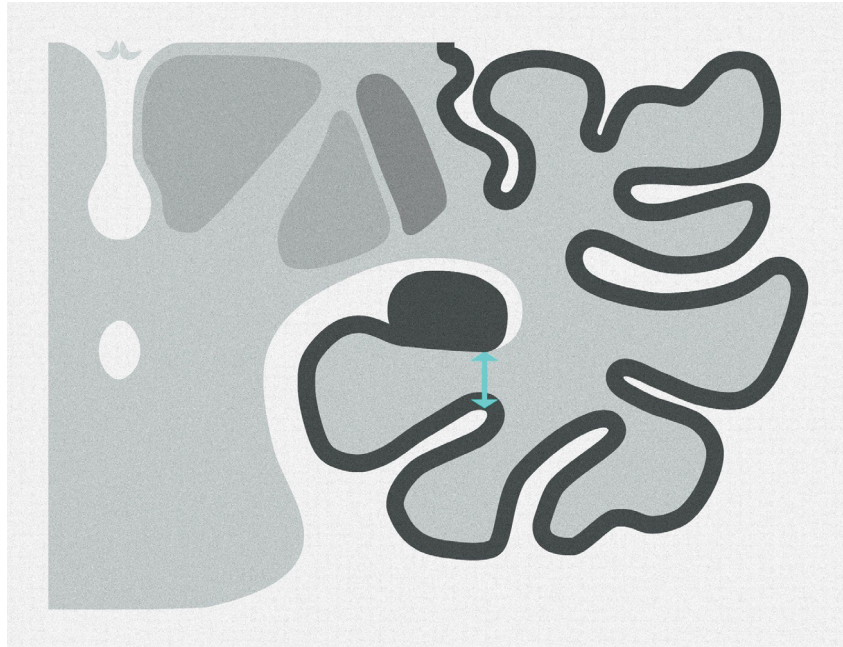


Sulco occipito-temporal lateral horizontalizado (A) ou verticalizado (B).

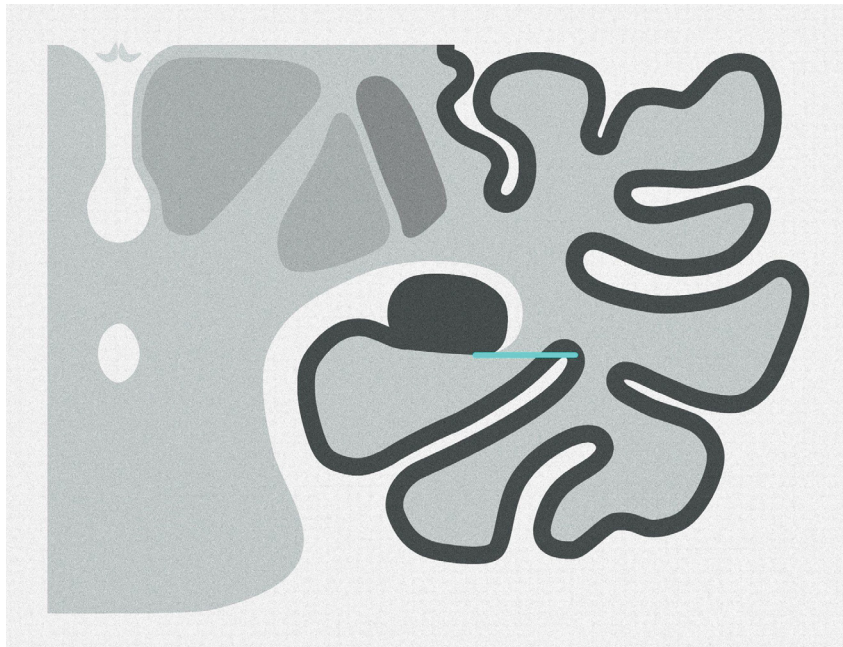
FONTE: TSAI et al. (2016) Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A5 - MAIOR PROFUNDIDADE DO SULCO COLATERAL AO NÍVEL DO CORPO HIPOCAMPAL

A



B

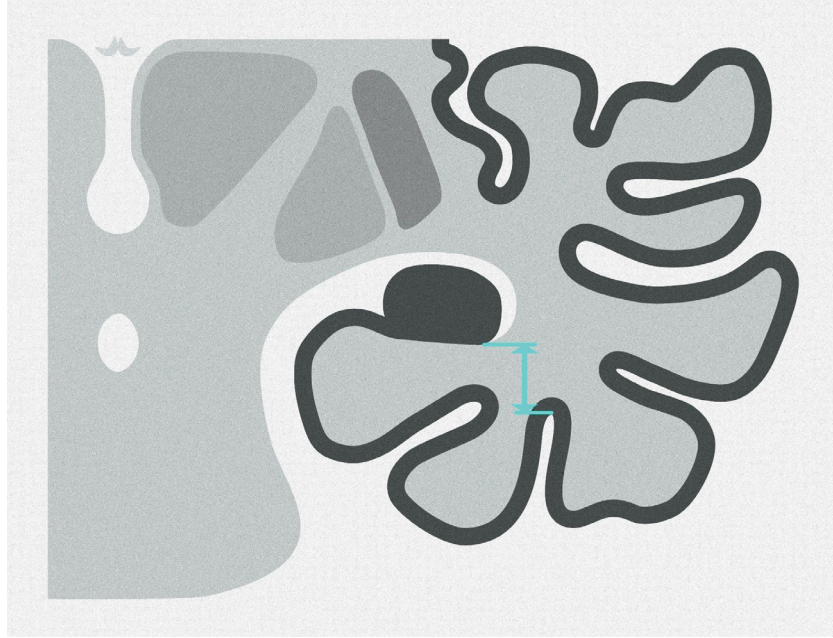


Fundo do sulco colateral inferior ao nível do corpo do hipocampo (A) ou lateral ao nível do corpo do hipocampo (B).

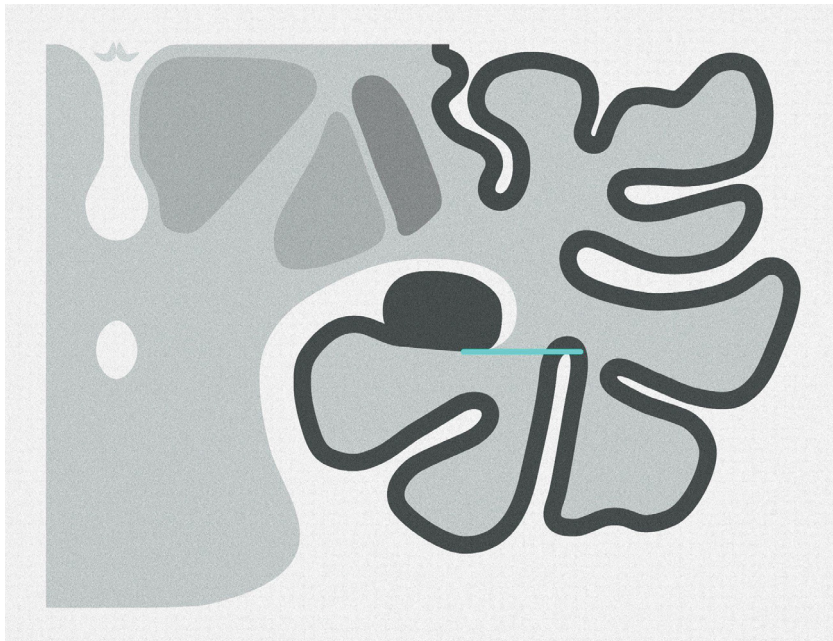
FONTE: BAJIC et al. (2009) Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A6 - MAIOR PROFUNDIDADE DO SULCO OCCIPITO-TEMPORAL LATERAL AO NÍVEL DO CORPO HIPOCAMPAL

A



B

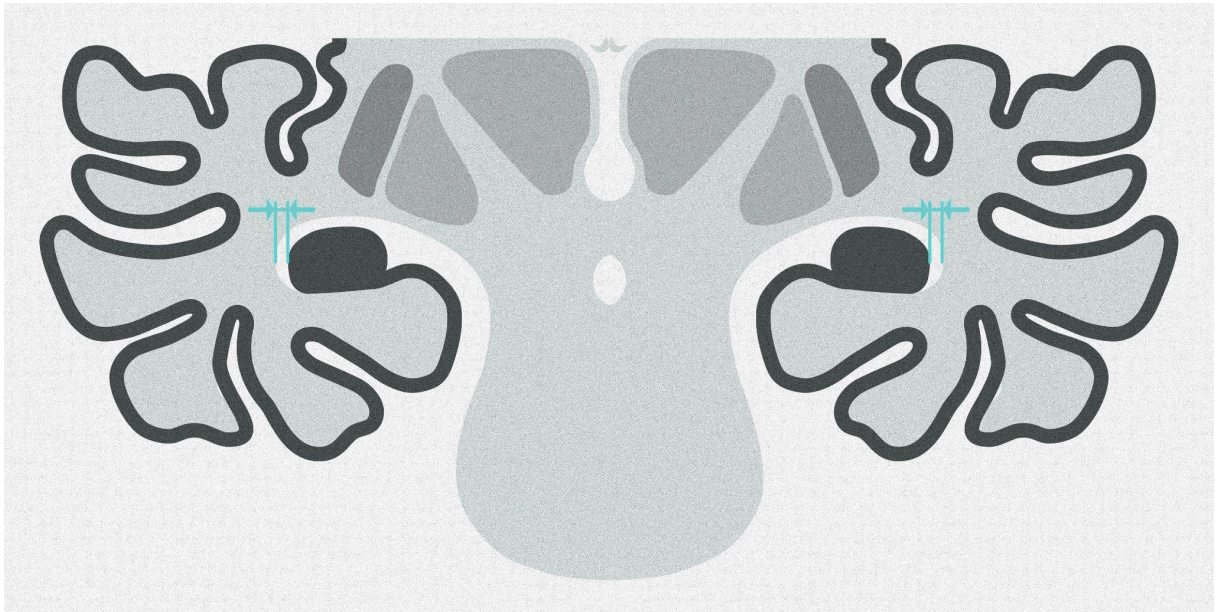


Fundo do sulco occipito-temporal lateral inferior ao nível do corpo do hipocampo (A) ou lateral ao nível do corpo do hipocampo (B).

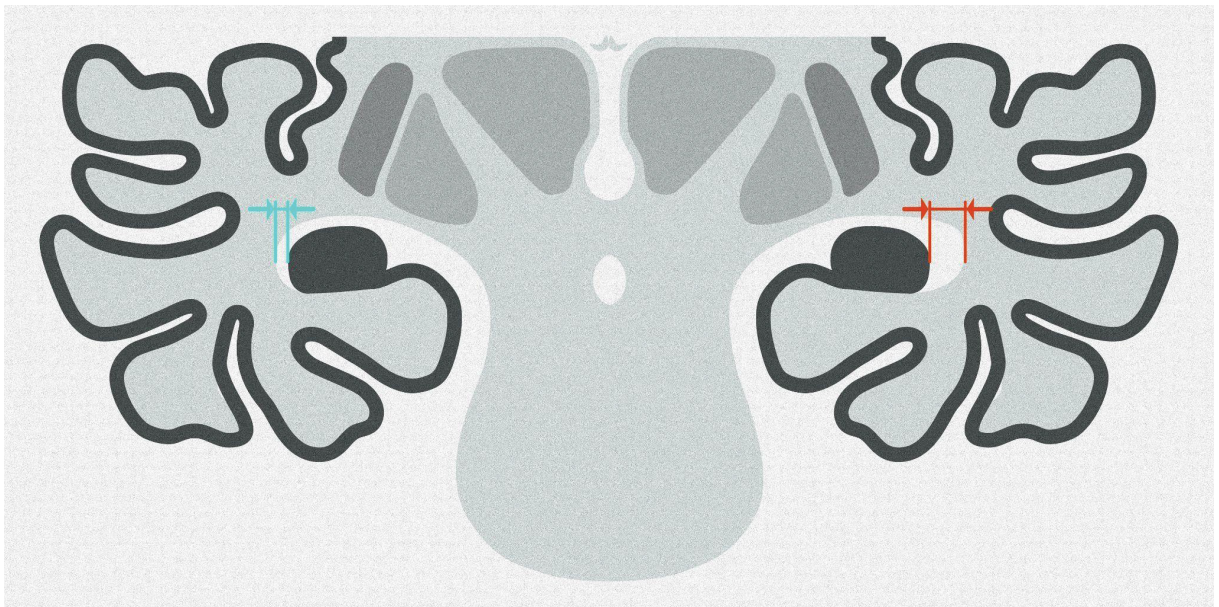
FONTE: TSAI et al. (2016) Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A7 - CORNO TEMPORAL AO NÍVEL DO CORPO HIPOCAMPAL

A



B

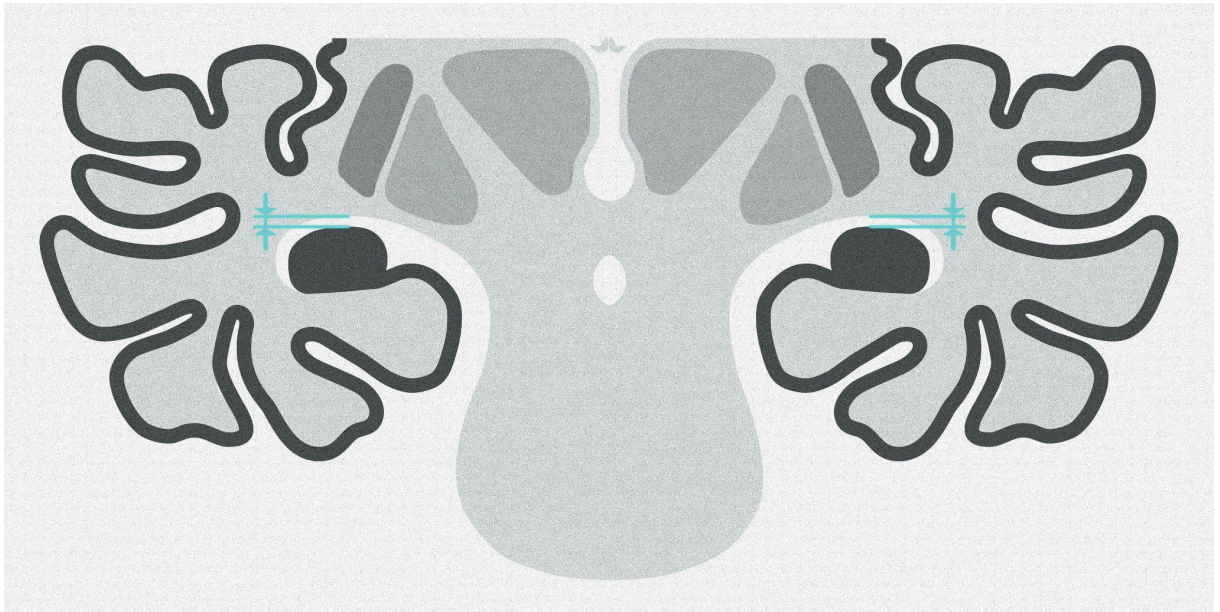


Corno temporal normal (A) ou alargado (B).

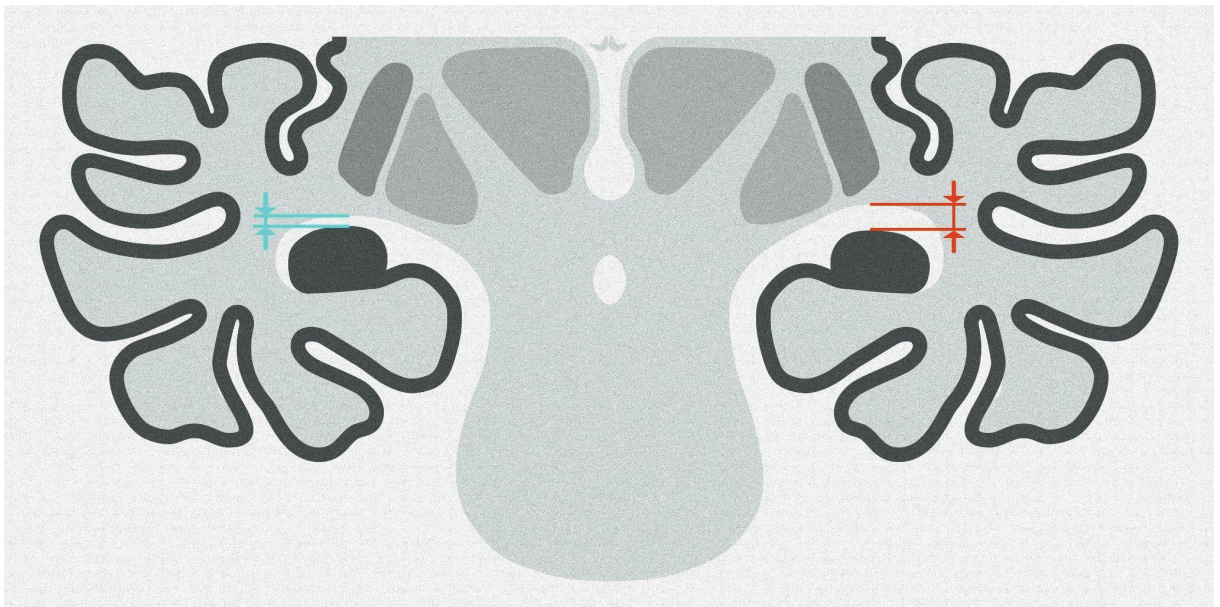
FONTE: BARSÍ et al. (2000) Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A8 - FISSURA COROIDEA AO NÍVEL DO CORPO HIPOCAMPAL

A



B

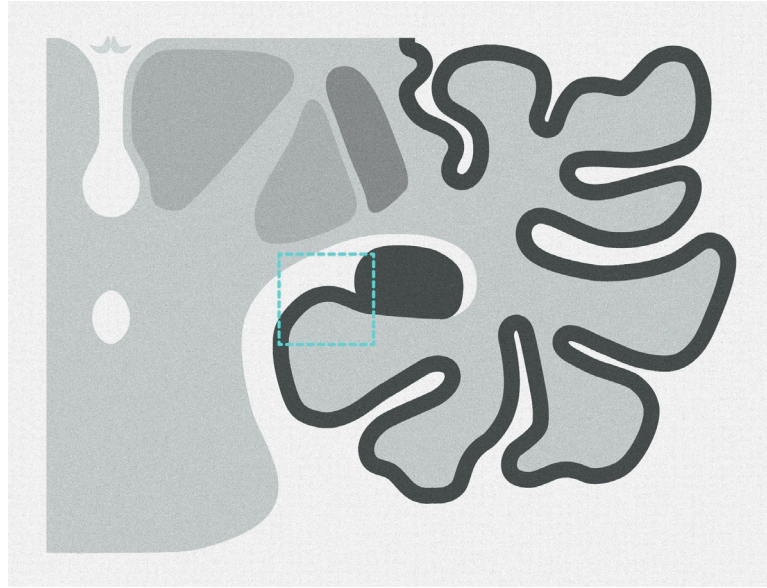


Fissura coroideia normal (A) ou alargada (B).

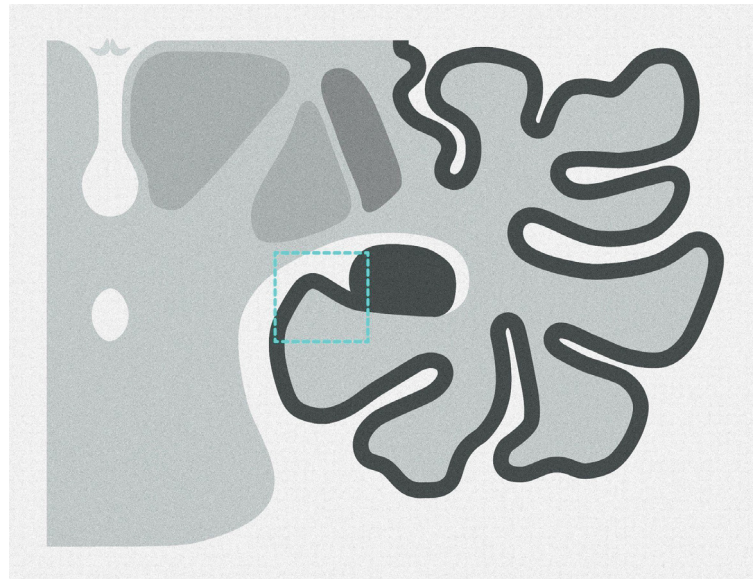
FONTE: BAJIC et al. (2012) Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A9 - SUBÍCULO AO NÍVEL DO CORPO DO HIPOCAMPO

A



B

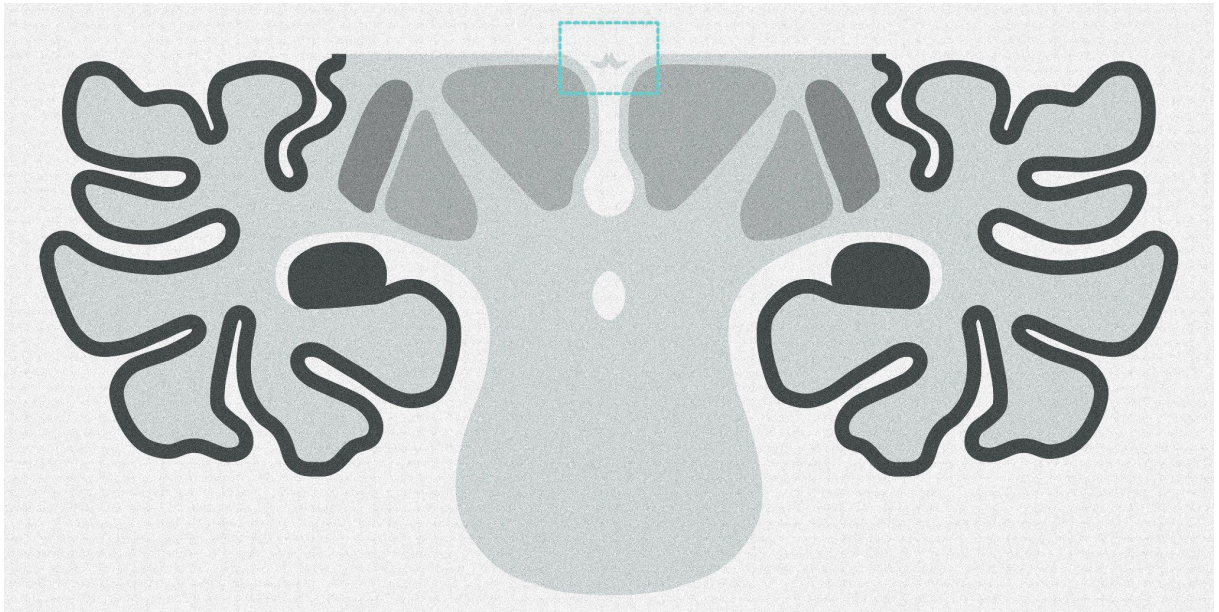


Subículo normal (A) ou abaulado (B).

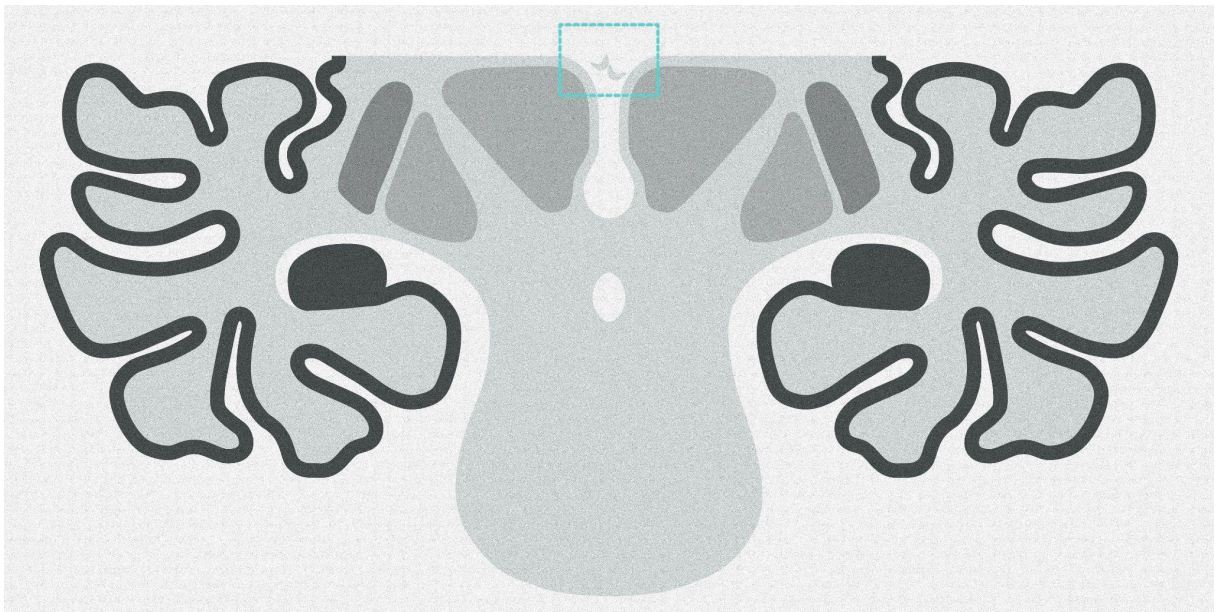
FONTE: BERNASCONI et al. (2005) Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A10 - POSIÇÃO DO CORPO DO FÓRNICE AO NÍVEL DA MAIOR ASSIMETRIA

A



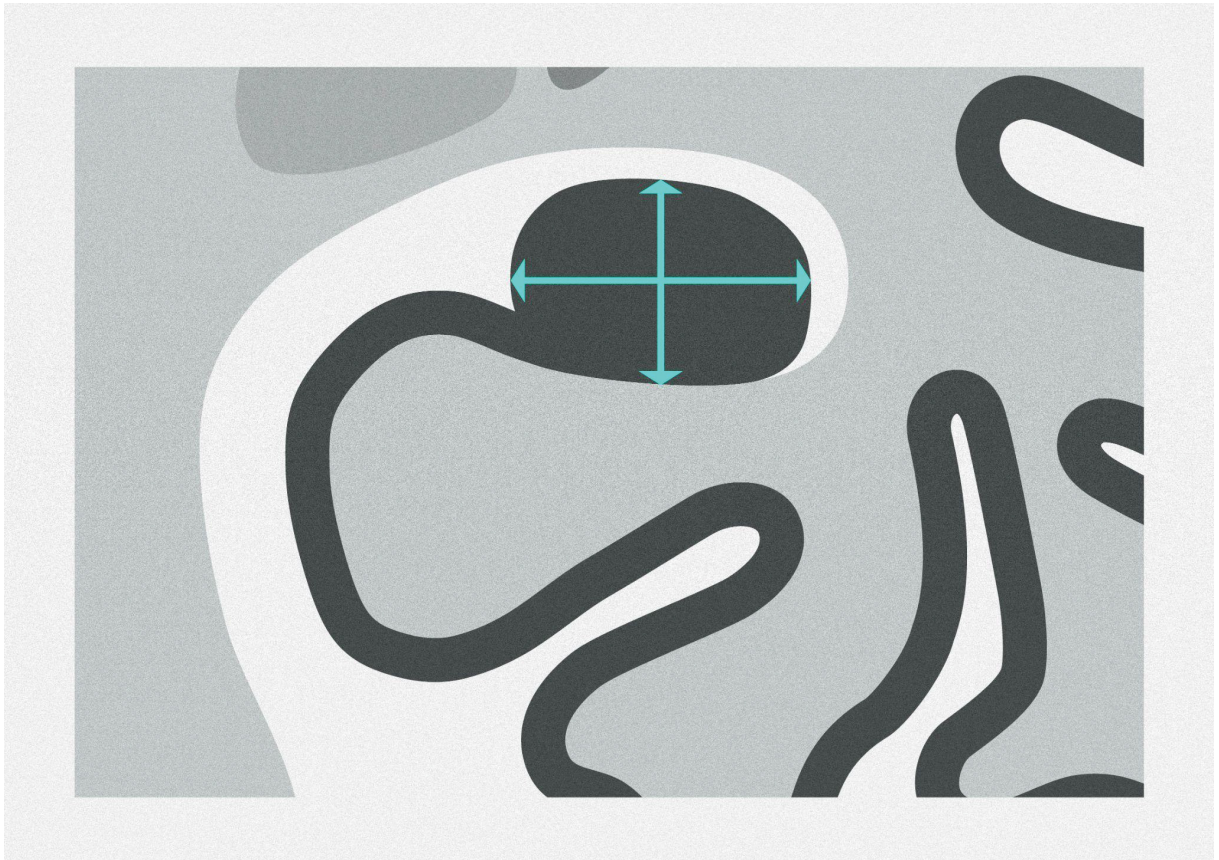
B



Fórnice em posição normal (A) ou inferiorizado (B).

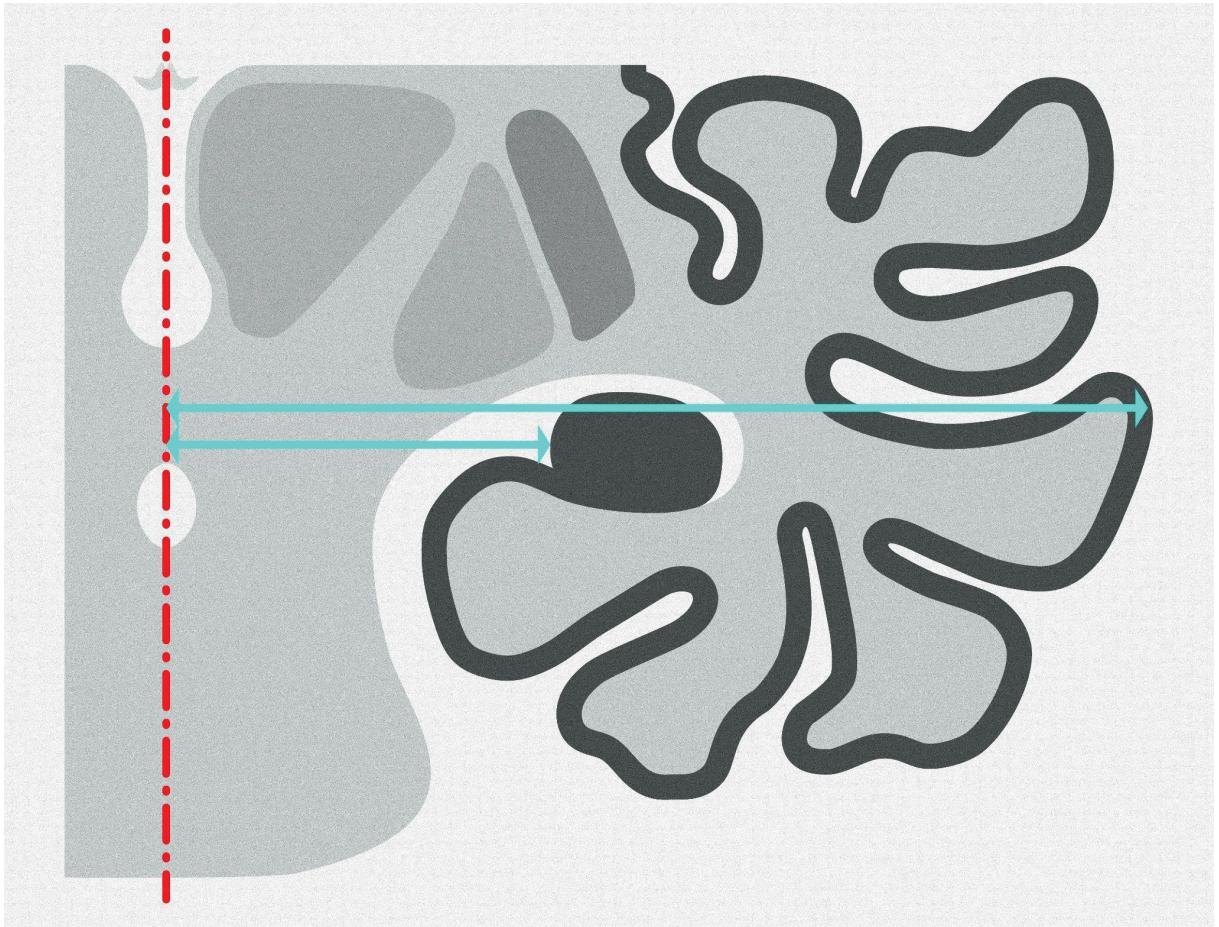
FONTE: BARSÍ et al. (2000) Modificado pelo autor (2020).

FIGURAA11 - RAZÃO DOS DIÂMETROS DO CORPO DO HIPOCAMPO



Altura dividida pela largura do hipocampo.
FONTE: TSAI et al. (2016) Modificado pelo autor (2020).

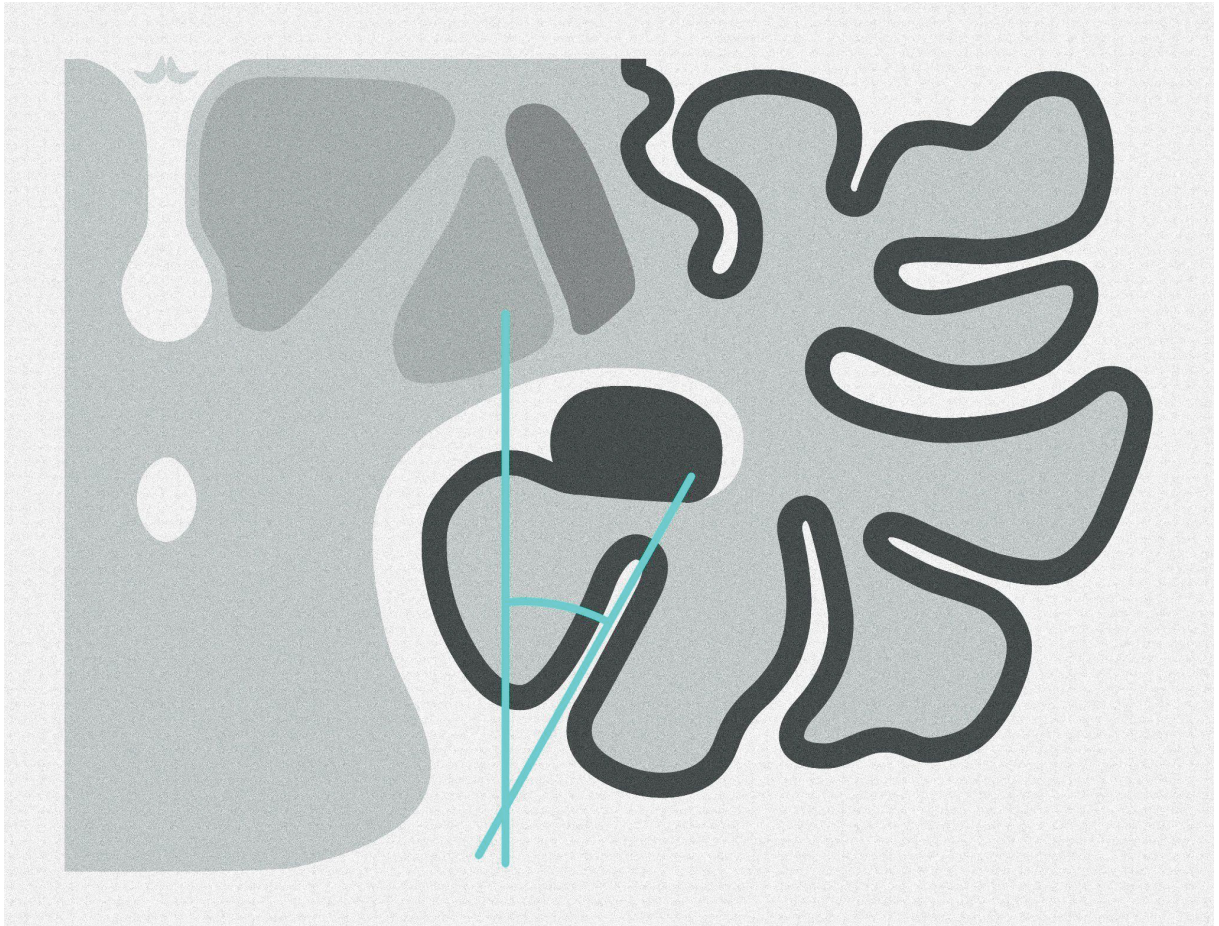
FIGURA A12 - RAZÃO DA DISTÂNCIA MEDIAL DO CORPO DO HIPOCAMPO



Distância entre a linha média e o neocórtex temporal dividida pela distância entre a linha média e o hipocampo na mesma altura.

FONTE: BERNASCONI et al. (2005). Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A13 - ÂNGULO DA PORÇÃO MAIS VERTICAL DO SULCO COLATERAL EM RELAÇÃO AO PLANO VERTICAL



FONTE: BARSI et al. (2000). Modificado pelo autor (2020).

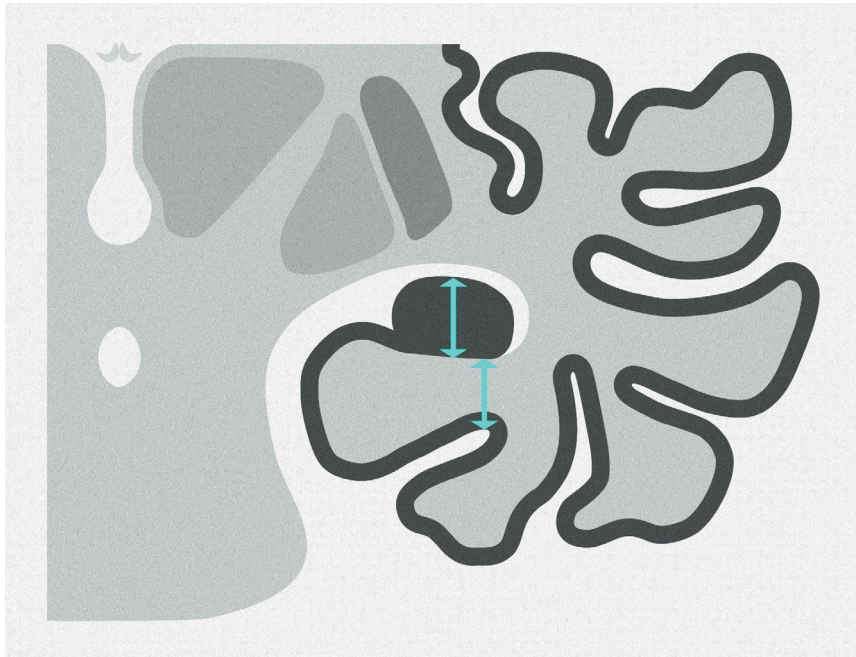
FIGURA A14 - ÂNGULO DA PORÇÃO MAIS VERTICAL DO SULCO OCCIPITO-TEMPORAL LATERAL EM RELAÇÃO AO PLANO VERTICAL



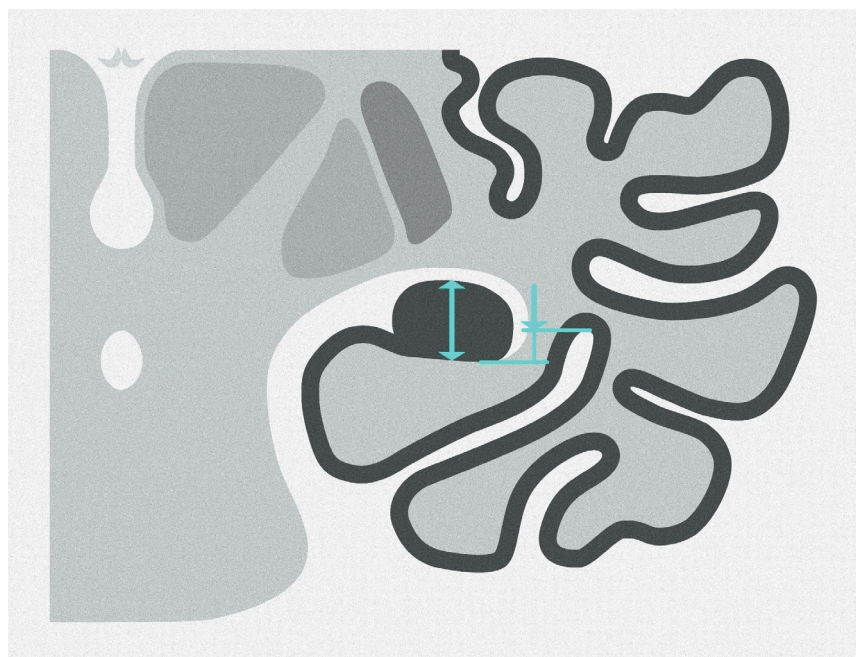
FONTE: TSAI et al. (2016). Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A15 - RAZÃO DA ALTURA DO SULCO COLATERAL PELA ALTURA DO HIPOCAMPO

A



B

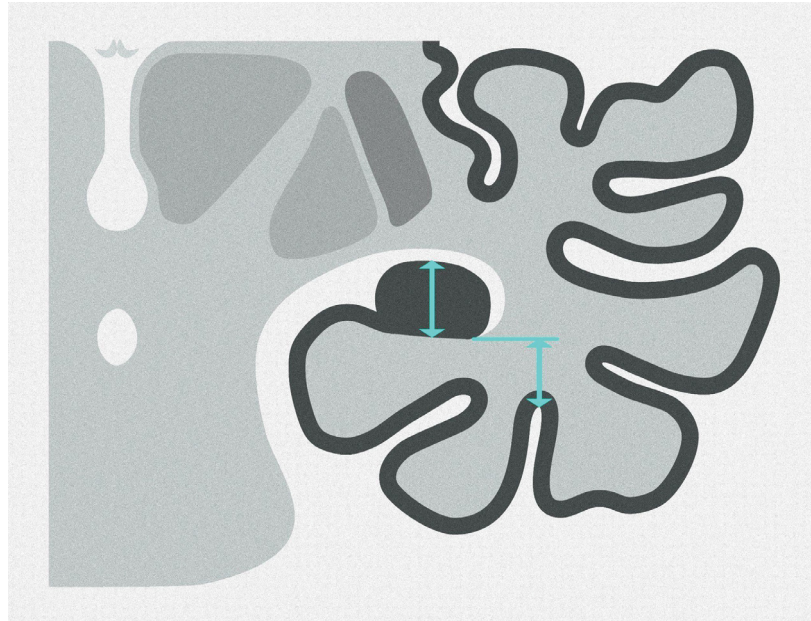


Distância entre a margem inferior do hipocampo e a extremidade do sulco colateral dividida pela altura do corpo do hipocampo. Quando a extremidade do sulco for inferior a margem inferior do hipocampo (A), a distância será negativa. Quando a margem e a extremidade estiverem ao mesmo nível, a distância será zero e quando a extremidade do sulco estiver superior a margem inferior do hipocampo (B), a distância será positiva.

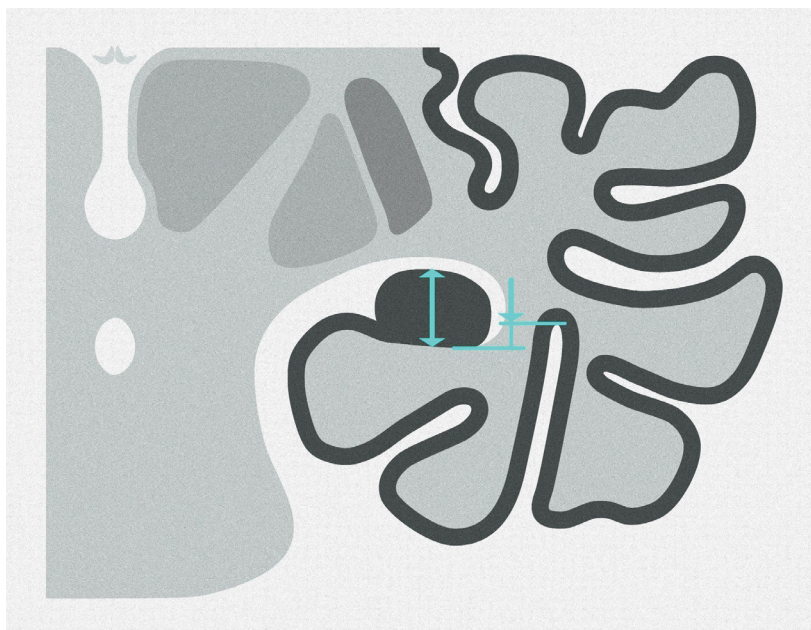
FONTE: TSAI et al. (2016). Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A16 - RAZÃO DA ALTURA DO SULCO OCCIPITO-TEMPORAL LATERAL PELA ALTURA DO HIPOCAMPO:

A



B

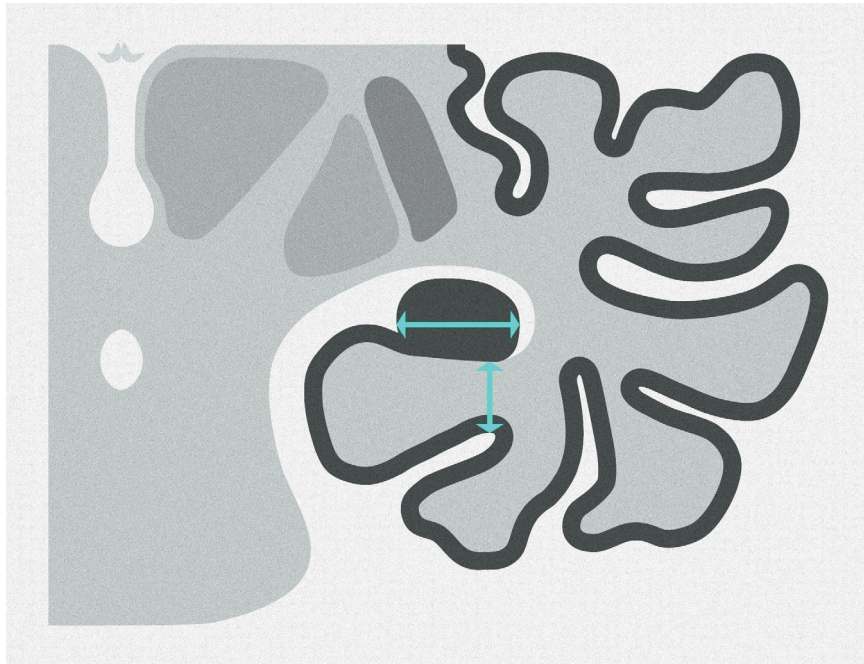


Distância entre a margem inferior do hipocampo e a extremidade do sulco occipito-temporal lateral dividida pela altura do corpo do hipocampo. Quando a extremidade do sulco for inferior a margem inferior do hipocampo (A), a distância será negativa. Quando a margem e a extremidade estiverem ao mesmo nível, a distância será zero e quando a extremidade do sulco estiver superior a margem inferior do hipocampo (B), a distância será positiva.

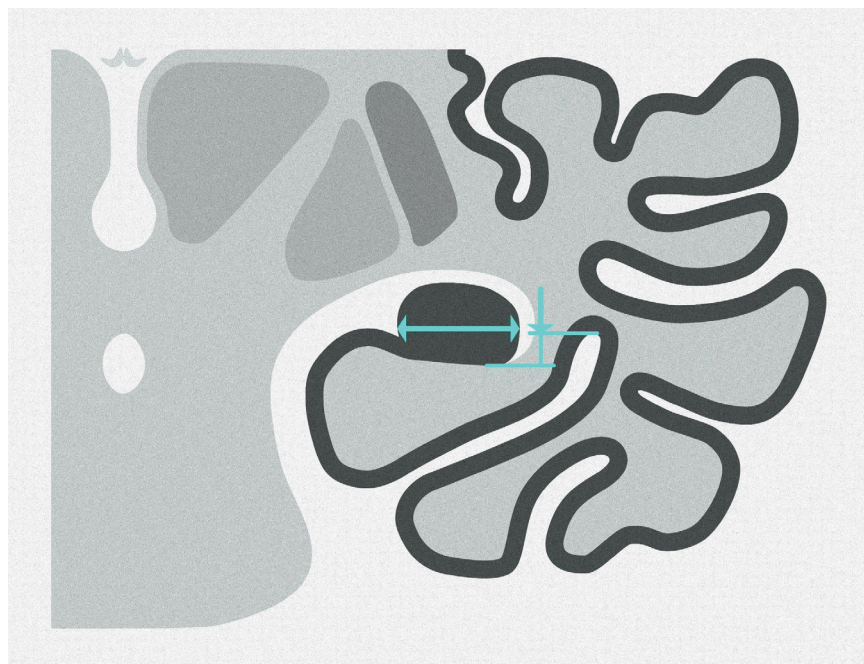
FONTE: TSAI et al. (2016). Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A17 - RAZÃO DA ALTURA DO SULCO COLATERAL PELA LARGURA DO HIPOCAMPO

A



B

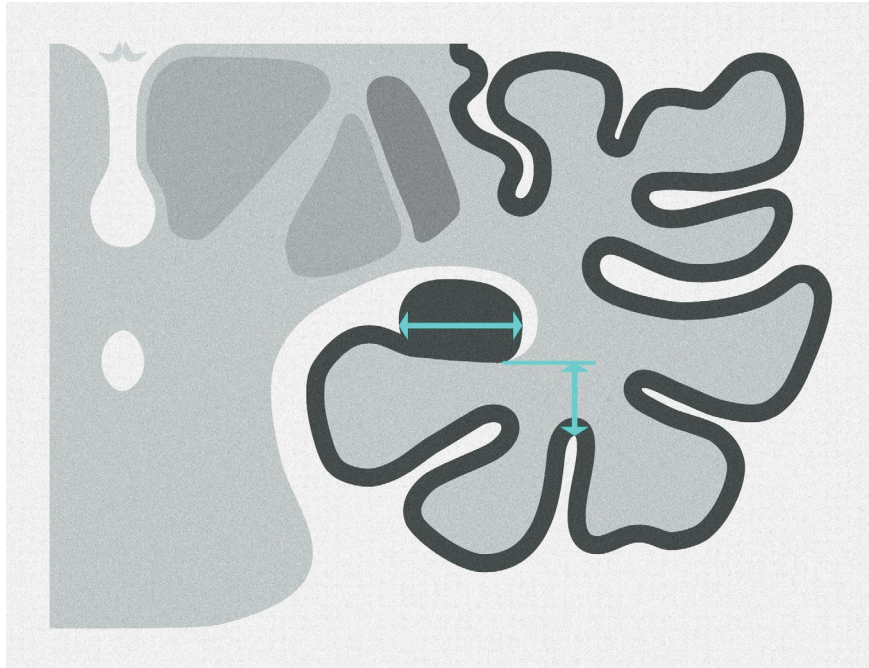


Distância entre a margem inferior do hipocampo e a extremidade do sulco colateral dividida pela largura do corpo do hipocampo. Quando a extremidade do sulco for inferior a margem inferior do hipocampo (A), a distância será negativa. Quando a margem e a extremidade estiverem ao mesmo nível, a distância será zero e quando a extremidade do sulco estiver superior a margem inferior do hipocampo (B), a distância será positiva.

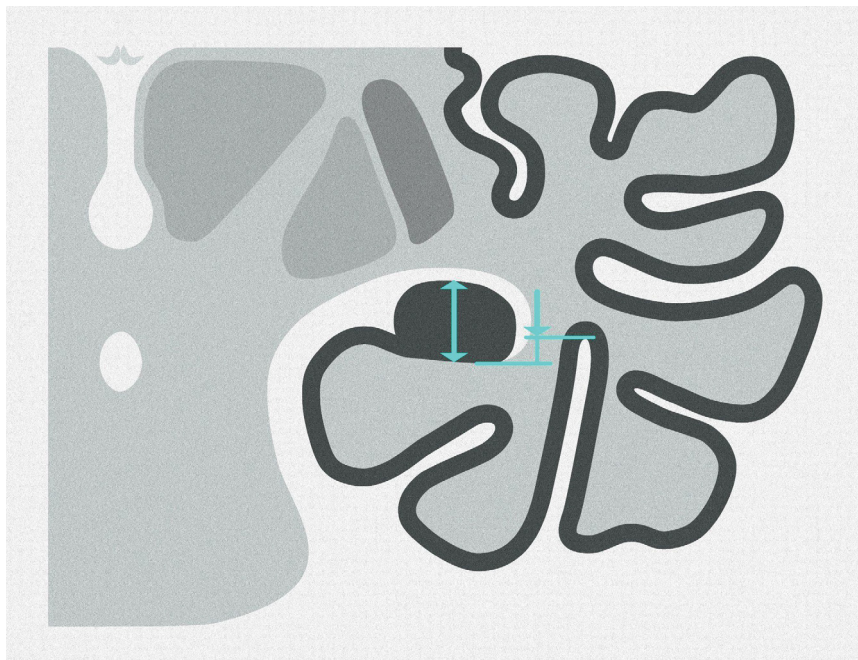
FONTE: O autor (2020).

FIGURA A18 - RAZÃO DA ALTURA DO SULCO OCCIPITO-TEMPORAL LATERAL PELA LARGURA DO HIPOCAMPO

A



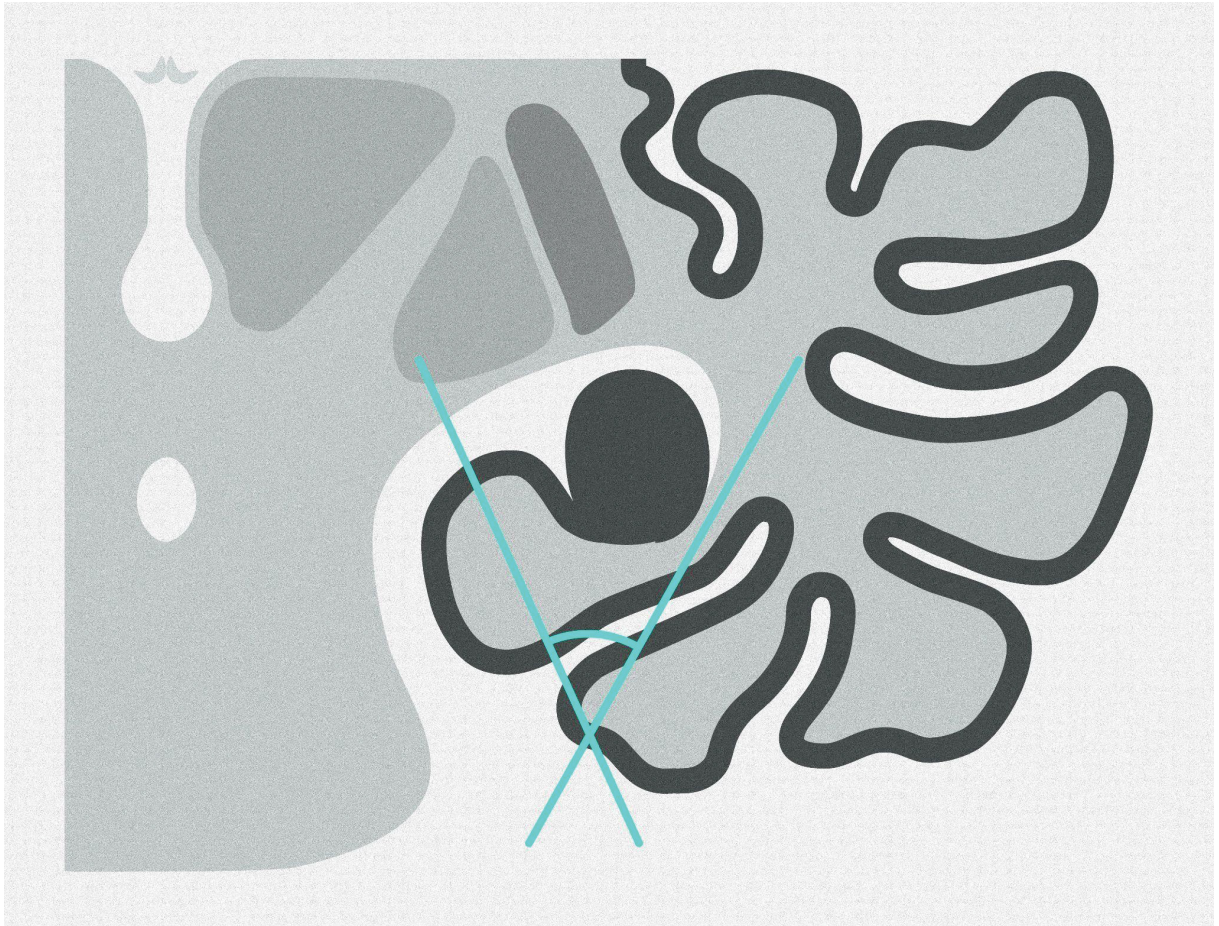
B



Distância entre a margem inferior do hipocampo e a extremidade do sulco occipito-temporal lateral dividida pela largura do corpo do hipocampo. Quando a extremidade do sulco for inferior a margem inferior do hipocampo (A), a distância será negativa. Quando a margem e a extremidade estiverem ao mesmo nível, a distância será zero e quando a extremidade do sulco estiver superior a margem inferior do hipocampo (B), a distância será positiva.

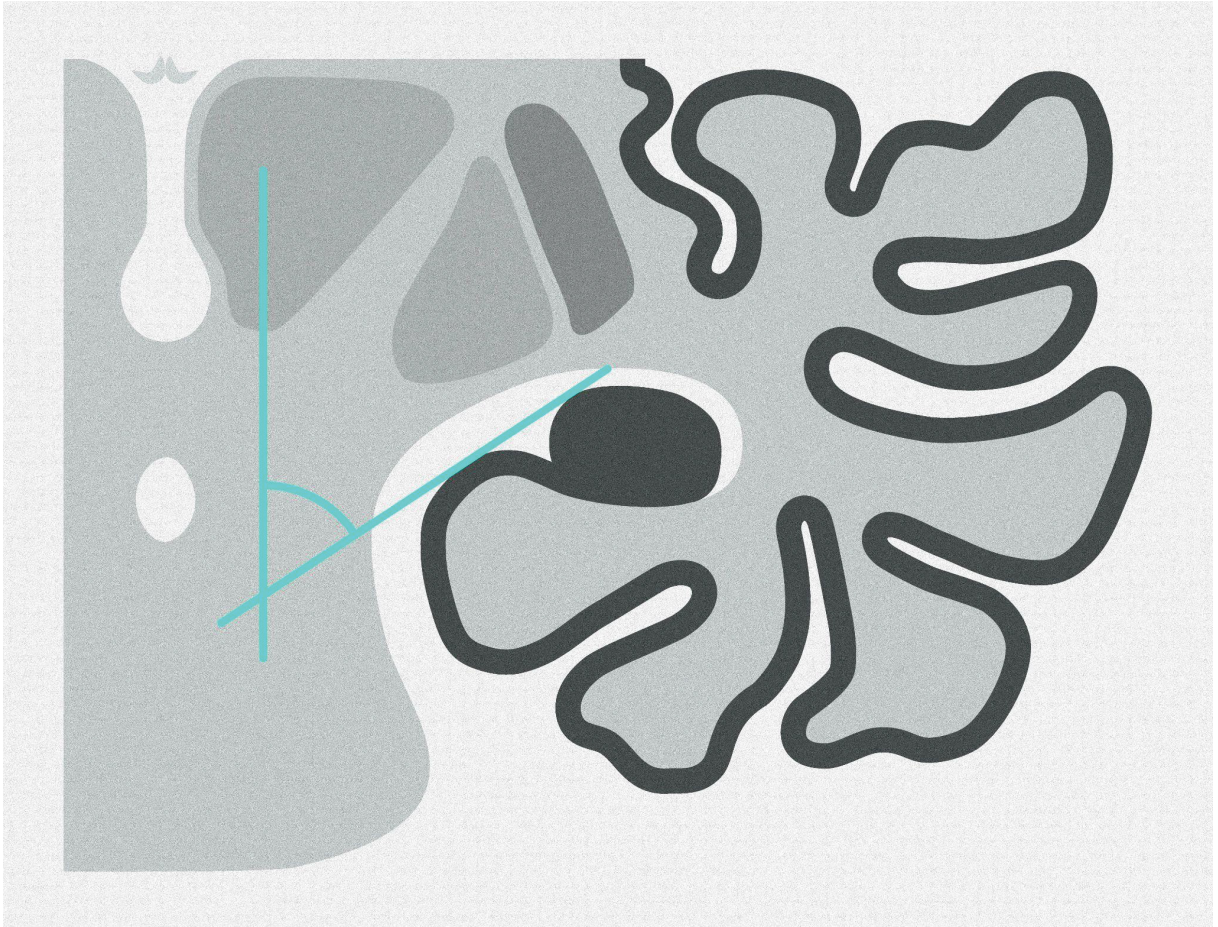
FONTE: O autor (2020).

FIGURA A19 - ÂNGULO PARA-HIPOCAMPAL NO PLANO CORONAL AO NÍVEL DO CORPO DO HIPOCAMPO



Ângulo entre as porções descendente e ascendente da substância branca do giro para-hipocampal.
FONTE: BERNASCONI et al. (2005) Modificado pelo autor (2020).

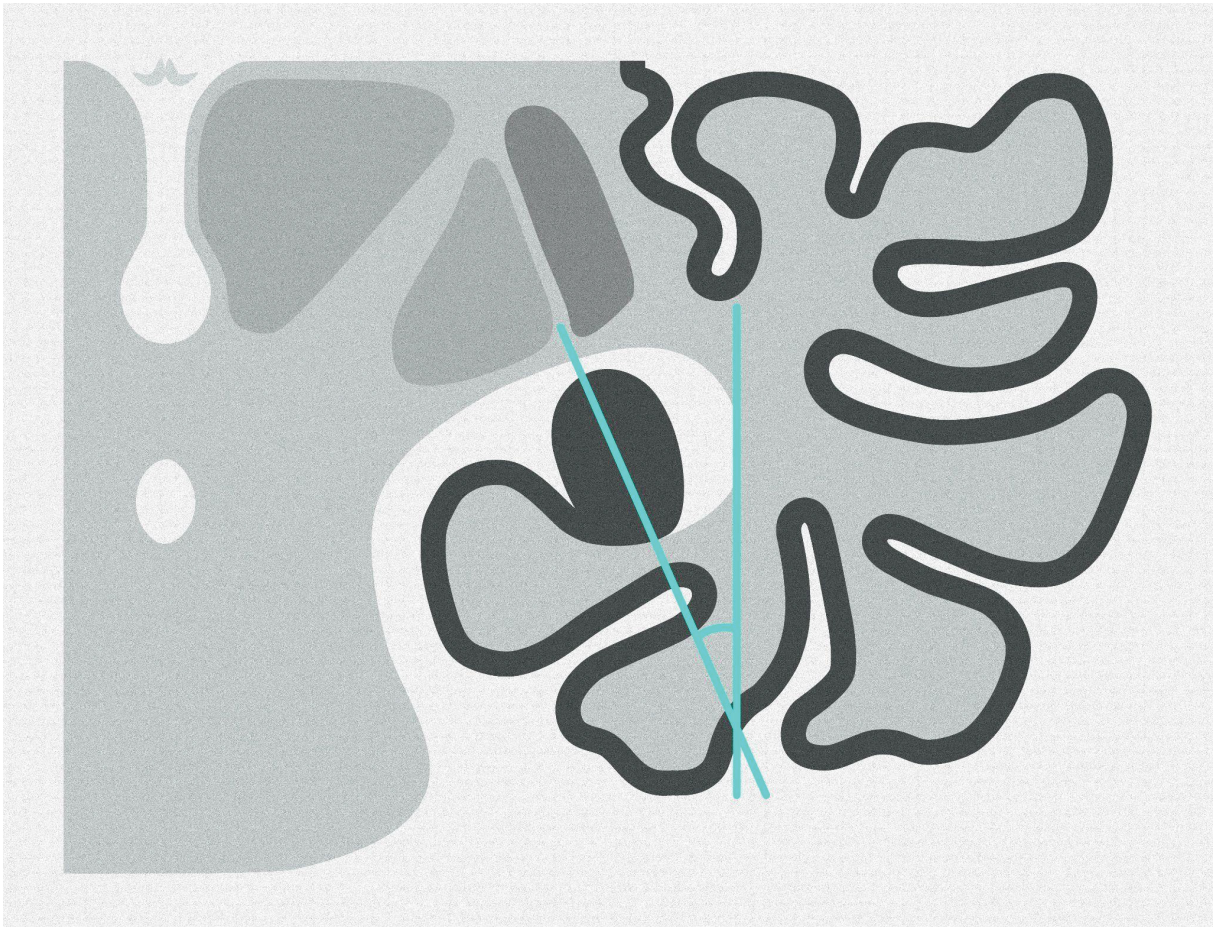
FIGURA A20 - ÂNGULO DE DOBRAMENTO HIPOCAMPAL



Ângulo entre o plano vertical e uma linha do subículo ao limite superior do hipocampo.

FONTE: OKADA et al. (2003) Modificado pelo autor (2020).

FIGURA A21 - ÂNGULO DO EIXO DO CORPO DO HIPOCAMPO



Menor ângulo entre o plano vertical e o maior eixo do corpo do hipocampo
FONTE: O autor (2020).

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA DO HPP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO IMPACTO DA INVERSÃO HIPOCAMPAL NA EPILEPSIA

Pesquisador: André Vaz

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 45563720.0.0000.0097

Instituição Proponente: ASSOCIACAO HOSPITALAR DE PROT INFANCIA DR RAUL CARNEIRO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.675.743

Apresentação do Projeto:

A inversão hipocampal consiste no processo embrionário responsável pelo formato em “rocombole” da formação hipocampal no plano coronal. Uma inversão hipocampal incompleta resulta em anomalia uma morfologia do seu corpo no plano coronal e também pode ser denominada de má-rotação hipocampal, dobramento incompleto do hipocampo e formação hipocampal anormal. Até o momento, não há método diagnóstico “padrão-ouro”, nem consenso sobre os achados de imagem da má-rotação hipocampal ou sobre os achados extra-hipocampais associados. A associação entre inversão hipocampal incompleta e epilepsia foi sugerida, entretanto, trata-se de um assunto controverso e de intenso debate. Portanto, os principais objetivos do trabalho serão selecionar os melhores critérios diagnósticos para inversão hipocampal incompleta e determinar seu efeito sobre a epilepsia.

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, cuja metodologia consiste em 2 fases: na primeira, pacientes com e sem hipocampos incompletamente invertidos serão avaliados. Não há critérios diagnósticos para inversão hipocampal incompleta bem estabelecidos na literatura, nem consenso sobre os achados de imagem que definam a má rotação, nem quanto aos achados extra-hipocampais associados a esta anomalia [14]. Conseqüentemente, há resultados conflitantes na literatura.

Portanto, o objetivo da primeira fase do trabalho será avaliar todos os achados hipocampais e

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070

Bairro: Água Verde

CEP: 80.250-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3310-1416

Fax: (41)3310-1416

E-mail: comissao.etica.pesquisa@hpp.org.br

HOSPITAL DE CRIANÇAS CÉSAR PERNETTA E HOSPITAL PEQUENO



Continuação do Parecer: 4.675.743

extra-hipocampais descritos em má-rotação hipocampal. Infelizmente não existe um método padrão-ouro para validar estes achados [14]. Para contornar esta situação, o estudo abordará este problema de maneira semelhante a Tsai et al. [14]: a variável dependente (presença ou ausência de má-rotação) será definida pela concordância de 2 neurorradiologistas, sem uma ênfase em um achado específico previamente descrito. Ambos neurorradiologistas trabalham no HPP e tem mais de 10 anos de experiência na radiologia. O grupo de casos (pacientes com má-rotação hipocampal) será selecionado a partir de uma pesquisa na ferramenta “Base de dados” do Sistema de Informação de Radiologia (RIS) do HPP (esta ferramenta realiza uma busca no conteúdo dos laudos dos exames de imagem). Os seguintes termos serão utilizados para a pesquisa: “inversão”, “incompleta”, “má-rotação” e “hipocampal”. O conjunto de pacientes cujo laudo de RM do encéfalo descreva inversão hipocampal incompleta será reavaliado pelos 2 neurorradiologistas cegos para o diagnóstico clínico por meio do Sistema de Arquivamento e Comunicação de Imagens (PACS) do hospital. Os pacientes com achados sugestivos de inversão hipocampal incompleta definidos pela concordância de ambos neurorradiologistas serão incluídos no grupo de casos (pacientes com achados discordantes serão excluídos). De forma semelhante, o grupo controle será composto por pacientes com RM no encéfalo que não demonstrem achados compatíveis, nem suspeitos para má-rotação hipocampal mediante a concordância de ambos pesquisadores (A.V. e B.C.A.T.).

Em seguida, o pesquisador principal (A.V.) avaliará as seguintes variáveis independentes em ambos os grupos no PACS do hospital e nas sequências T1 3D (no plano coronal do hipocampo) e T2 (no plano coronal paralelo ao tronco encefálico) ao nível do corpo do hipocampo (variáveis descritas em anexo). As variáveis independentes com maior associação com o desfecho de acordo com a análise univariada e multivariada (mais detalhes da avaliação estatística em “ANÁLISE DE DADOS”) serão testadas nos mesmos grupos pelos 2 neurorradiologistas com a finalidade de avaliar a confiabilidade interobservador (mais detalhes em “ANÁLISE DE DADOS”). As variáveis com maior concordância inter-observador comporão os critérios diagnósticos de inversão hipocampal para a próxima fase do estudo.

Na segunda fase, os critérios diagnósticos selecionados na primeira fase serão aplicados em pacientes com e sem epilepsia para avaliar a prevalência da inversão incompleta do hipocampo em cada grupo e a sua associação com epilepsia. A amostra da segunda fase será composta por pacientes que realizaram RM do encéfalo no HPP. O prontuário será avaliado dos pacientes cuja indicação da RM conter “epilepsia” ou “convulsões”. Dentre tais pacientes, aqueles em

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070

Bairro: Água Verde

CEP: 80.250-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3310-1416

Fax: (41)3310-1416

E-mail: comissao.etica.pesquisa@hpp.org.br

Continuação do Parecer: 4.675.743

acompanhamento no ambulatório de Neurologia deste hospital, com EEG neste hospital e com diagnóstico clínico de epilepsia será incluído no grupo de casos. O grupo controle será composto por pacientes cuja indicação da RM for outra além de “epilepsia” ou “convulsões” (e.g., cefaléia) e que também estejam em acompanhamento clínico neste hospital por um motivo diferente de epilepsia. Os critérios diagnósticos selecionados na primeira fase serão aplicados no PACS do hospital pelo pesquisador principal em ambos os grupos (mais detalhes da avaliação estatística em “ANÁLISE DE DADOS”).

Critério de Inclusão:

Critérios de inclusão do grupo de casos da primeira fase do estudo: pacientes com idade entre 0 e 18 anos que realizaram RM do encéfalo no Centro de Imagens do HPP e apresentam inversão hipocampal incompleta definidos pela concordância de 2 neurorradiologistas e cegos para o diagnóstico clínico (mais detalhes em “METODOLOGIA PROPOSTA”).

Critérios de inclusão do grupo controle da primeira fase do estudo: pacientes com idade entre 0 e 18 anos que realizaram RM do encéfalo no Centro de Imagens do HPP e não apresentem sinais compatíveis, nem duvidosos de má rotação hipocampal (definidos pela concordância dos 2 pesquisadores).

Critérios de inclusão do grupo de casos da segunda fase do estudo: pacientes com idade entre 0 e 18 anos que realizaram RM do encéfalo no Centro de Imagens do HPP por convulsões, apresentam o diagnóstico clínico de epilepsia e são acompanhados no ambulatório de Neurologia do mesmo hospital (mais detalhes em “METODOLOGIA PROPOSTA”).

Critérios de inclusão do grupo controle da segunda fase do estudo: pacientes com idade entre 0 e 18 anos que realizaram RM do encéfalo no Centro de Imagens do HPP por motivos outros que não convulsões e não apresentem o diagnóstico clínico de epilepsia.

Critério de Exclusão:

Critérios de exclusão do grupo de casos da primeira fase do estudo: (a) idade superior a 18 anos, (b) ausência de dados clínicos no prontuário do Sistema de Informações Hospitalares (HIS) do HPP, (c) ausência de RM do encéfalo do mesmo hospital, (d) ausência das sequências ponderadas em T1 3D e T2 no plano coronal, (e) casos duvidosos de inversão hipocampal incompleta e (f) presença

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070

Bairro: Água Verde

CEP: 80.250-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3310-1416

Fax: (41)3310-1416

E-mail: comissao.etica.pesquisa@hpp.org.br

Continuação do Parecer: 4.675.743

de achados de imagem sugestivos de esclerose hipocampal.

Critérios de exclusão do grupo controle da primeira fase do estudo: (a) idade superior a 18 anos, (b) ausência de dados clínicos no prontuário do HIS do HPP, (c) ausência de RM do encéfalo do mesmo hospital, (d) ausência das sequências ponderadas em T1 3D e T2 no plano coronal, (e) presença de achados de imagem sugestivos de esclerose hipocampal.

Critérios de exclusão do grupo de casos da segunda fase do estudo: (a) idade superior a 18 anos, (b) ausência de dados clínicos no prontuário do HIS do HPP, (c) ausência de RM do encéfalo do mesmo hospital, (d) ausência das sequências ponderadas em T1 3D e T2 no plano coronal e (e) ausência do laudo de eletroencefalografia (EEG) no HIS do mesmo hospital.

Critérios de exclusão do grupo controle da segunda fase do estudo: (a) idade superior a 18 anos, (b) ausência de dados clínicos no prontuário do HIS do HPP, (c) ausência de RM do encéfalo do mesmo hospital, (d) ausência das sequências ponderadas em T1 3D e T2 no plano coronal, e (e) presença de achados de imagem sugestivos de esclerose hipocampal.

Hipótese:

Os pesquisadores supõem que haverá uma maior prevalência de inversão hipocampal incompleta em pacientes com anomalias de desenvolvimento cerebral e que a presença exclusiva de má-rotação hipocampal não será fator de risco para epilepsia.

Detalhamento:

Informações clínicas serão coletadas dos prontuários pelo Sistema de Informações

hospitalares do Hospital Pequeno Príncipe. Detalhes dos laudos de exames de imagens serão coletados pelo Sistema de Informações de Radiologia do hospital. Análise das imagens será realizada por meio da Sistema de Arquivamento e Comunicação de Imagens do hospital.

Número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro de pesquisa: 440

A primeira fase do estudo incluirá 120 pacientes, os quais serão divididos em 2 grupos:

com má-rotação hipocampal (60 indivíduos) e controles (60 indivíduos).

A segunda fase do estudo incluirá 320 pacientes, também divididos em 2 grupos: com epilepsia (160 indivíduos) e sem epilepsia (160 indivíduos).

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070

Bairro: Água Verde

CEP: 80.250-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3310-1416

Fax: (41)3310-1416

E-mail: comissao.etica.pesquisa@hpp.org.br

Continuação do Parecer: 4.675.743

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O principal objetivo do trabalho será determinar o efeito da inversão hipocampal na epilepsia.

Objetivo Secundário:

Selecionar os melhores parâmetros para caracterizar inversão hipocampal incompleta.

Avaliar a prevalência dos achados extra-hipocampais associados a inversão hipocampal incompleta.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Uma vez que o estudo será realizado por meio de coleta de dados em prontuários, sem exposição dos participantes da pesquisa a nenhum tipo de tratamento que possa trazer alguma injúria física, o único risco a que esta pesquisa será exposta é a possibilidade da divulgação indevida dos dados. No entanto, os pesquisadores comprometem-se a seguir os critérios da ética, mantendo sigilo dos dados coletados durante todas as etapas do processo.

Benefícios:

Os pesquisadores, neurorradiologistas e participantes da pesquisa não terão nenhum benefício direto com a pesquisa, mas a partir da análise dos resultados, a pesquisa contribuirá para o planejamento e desenvolvimento de futuras ações de promoção de saúde e prevenção da doença para a população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de pesquisa criterioso, relevante para a área de pediatria, já que conforme citam os autores, há escassez de estudos relativos com crianças e adolescentes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória estão devidamente assinados e anexados.

Os pesquisadores solicitam dispensa dos Termos de Consentimento e Assentimento por se tratar de pesquisa com dados de prontuário eletrônico do paciente e "Base de dados" do Sistema de Informação de Radiologia (RIS) e Sistema de Arquivamento e Comunicação de Imagens (PACS) do HPP.

Recomendações:

Os neurorradiologistas envolvidos com o projeto de pesquisa são pesquisadores, não se configuram como participantes da pesquisa.

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070

Bairro: Água Verde

CEP: 80.250-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3310-1416

Fax: (41)3310-1416

E-mail: comissao.etica.pesquisa@hpp.org.br

HOSPITAL DE CRIANÇAS
CÉSAR PERNETTA E
HOSPITAL PEQUENO



Continuação do Parecer: 4.675.743

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, observada a necessidade de atualização do cronograma apresentado no Projeto de Pesquisa e da Recomendação acima descrita.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos que conforme as normas da CONEP/MS o pesquisador deverá enviar ao CEP relatórios semestrais sobre o andamento do estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador em caso de relevância. Salientamos ainda a necessidade do envio do relatório final do estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1683178.pdf	02/04/2021 15:21:53		Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	02/04/2021 15:21:00	André Vaz	Aceito
Outros	Declaracao_direcao_clinica.pdf	23/12/2020 10:41:59	André Vaz	Aceito
Outros	Declaracao_de_compromisso.pdf	18/12/2020 18:08:35	André Vaz	Aceito
Outros	Autorizacao_chefe_servico.pdf	18/12/2020 18:08:13	André Vaz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa.pdf	18/12/2020 17:52:03	André Vaz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 28 de Abril de 2021

Assinado por:
NILTON KIESEL FILHO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Desembargador Motta, nº 1070

Bairro: Água Verde

CEP: 80.250-060

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3310-1416

Fax: (41)3310-1416

E-mail: comissao.etica.pesquisa@hpp.org.br

ANEXO 2 – ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO *SEIZURE*



Contents lists available at ScienceDirect

Seizure: European Journal of Epilepsy

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

Incomplete hippocampal inversion: diagnostic criteria and effect on epilepsy, seizure localization and therapeutic outcome in children

André Vaz^{a,*}, Bernardo Corrêa de Almeida Teixeira^b, Debora Brighente Bertholdo^c

^a Hospital Pequeno Príncipe (Curitiba, Brazil), and Universidade Federal do Paraná (Curitiba, Brazil). Postal address: Centro de Imagem (CEIMA), Rua Desembargador Motta, 1070, 80250-060 Curitiba, Brazil

^b Hospital Pequeno Príncipe (Curitiba, Brazil), and Universidade Federal do Paraná (Curitiba, Brazil). Postal address: Hospital Pequeno Príncipe, Centro de Imagem (CEIMA), Rua Desembargador Motta, 1070, 80250-060 Curitiba, Brazil

^c Clínica DAPI (Curitiba, Brasil), and Pontifícia Universidade Católica do Paraná (Curitiba, Brazil). Postal address: Hospital Pequeno Príncipe, Centro de Imagem (CEIMA), Rua Brg. Franco, 122, 80430-210 Curitiba, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:

Hippocampus
Epilepsy
Hippocampal malrotation
Incomplete hippocampal inversion

ABSTRACT

Purpose: : Elaborate a simple Magnetic Resonance Imaging (MRI)-based score to define Incomplete Hippocampal Inversion (IHI) in children (Phase 1), and evaluate the relation of IHI with (A) epilepsy, (B) seizure localization and (C) therapeutic response in a paediatric population (Phase 2).

Methods: : In Phase 1, incompletely inverted hippocampi were matched to completely inverted hippocampi. Multiple qualitative and quantitative hippocampal and extra-hippocampal features were evaluated in coronal-oblique T1-weighted (T1W) and coronal T2-weighted (T2W) images. Multivariate analysis was performed to elaborate the MRI-based score to define IHI. In Phase 2, epilepsy patients were matched to controls, and the T1W and T2W scores were applied. Multivariate analysis was performed to assess the relation of IHI and epilepsy, seizure localization and therapeutic response.

Results: : The hippocampal diameter ratio and parahippocampal angle in the coronal-oblique T1-weighted images, and the hippocampal diameter ratio and collateral sulcus depth in the coronal T2-weighted images predicted IHI in Phase 1. Simple and practical imaging-based scores were developed and are available on the website: <https://ihiscore.netlify.app/>. The Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve of the T1W and T2W scores were, respectively, 0.965 and 0.983. In Phase 2, IHI independently predicted epilepsy (OR = 3.144, 95% CI = 1.981-4.991, $p < 0.001$), temporal lobe epilepsy (OR = 4.237, 95% CI = 1.586-11.318, $p = 0.004$), and drug resistant epilepsy (OR = 7.000, 95% CI = 2.800-17.500, $p < 0.001$).

Conclusion: The association between IHI and temporal lobe epilepsy (and the lack of association with extra-temporal epilepsy) favours the possibility of a relation between IHI and the pathophysiology of seizures in epileptic patients. Furthermore, IHI is a potential prognostic marker for therapeutic response in epilepsy.

1. Introduction

The hippocampal formation (or hippocampus) is a composite structure in the mesial temporal lobe divided into the dentate gyrus, hippocampus proper (or *cornu ammonis*) and subiculum.[1–3] In the coronal plane, the hippocampus presents a oval-shaped and horizontally-oriented morphology secondary to an embryonic process called hippocampal inversion.[2,4,5] This process takes place mostly between the 9th and 21st week of gestation and corresponds to an infolding of the dentate gyrus and *cornu ammonis* around the hippocampal sulcus (Video 1). [2,4,5]

In 1992, Baker and Barkovich [1] described an abnormal morphology of the hippocampus in magnetic resonance imaging (MRI), characterized by a vertically oriented appearance in the coronal plane. The authors suggested that such anomaly was due to an interruption of the hippocampal inversion and coined the term "incomplete inversion of the hippocampal formation" (later, this abnormal morphology came to be known as hippocampal malrotation or, perhaps more appropriately, incomplete hippocampal inversion - IHI).[6,7]

Since its original description in 1992, a growing debate has arisen concerning (A) the diagnostic criteria and (B) the association between IHI and epilepsy. The description of hippocampal and extra-hippocampal findings of IHI is substantially heterogeneous (e.g. while

* Corresponding author.

E-mail address: andrevaz7@gmail.com (A. Vaz).

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.06.003>

Received 14 March 2022; Received in revised form 26 May 2022; Accepted 12 June 2022

Available online 17 June 2022

1059-1311/© 2022 Published by Elsevier Ltd on behalf of British Epilepsy Association.

Abbreviations

- Magnetic resonance imaging (MRI)
- Incomplete hippocampal inversion (IHI)
- Lateral occipitotemporal sulcus (LOTS)
- T1-weighted (T1W)
- T2-weighted (T2W)
- Receiver Operating Characteristic Curve (ROC)
- Area Under the ROC (AUC)

some authors consider fornix asymmetry to be one of the specific diagnostic criteria for IHI, [6,8–11] others consider it common in the general population [12–14]). Furthermore, there are divergent reports regarding the association between IHI and epilepsy. Albeit some authors have linked IHI to epilepsy, [9,12,13,15] others assert that it is an anatomical variation devoid of clinical significance. [16–18] A third party further advocates that IHI is a macroscopic marker of a heterotopic microscopic cytoarchitectural epileptogenic anomaly. [6,16,19]

Despite the significant prevalence of epilepsy in children, [20] most IHI studies are composed almost exclusively by adults. [6,12,13,16–18, 21,22] Few articles studied qualitative and quantitative imaging findings of IHI and some proposed quantitative diagnostic criteria, [14,18, 21,23] however, they are too complex to be applied in clinical practice and only one [18] performed a multivariate analysis to find independent findings related to IHI. Furthermore, few studies have analysed the association between IHI and epilepsy, [6,14,17,18,21,24] even fewer have studied the location of seizures [18,24] and, to the best of our knowledge, none have evaluated the therapeutic response of antiepileptic drugs in patients with IHI. Therefore, the objectives of this study are twofold: firstly, to elaborate a simple and practical imaging-based score from a multivariate analysis to define IHI in children, and secondly, to

evaluate the relation of IHI with (A) epilepsy, (B) seizure localization and (C) therapeutic response in a paediatric population.

2. Methods

2.1. Study design

A double-phased cross-sectional paired case-control was conducted from August 2018 to August 2021 in a large tertiary paediatric hospital, an expert centre in paediatric neurology, rare diseases, and epilepsy. The objective of the first phase (Phase 1) was to elaborate an imaging-based diagnostic score for IHI, whereas the objective of the second phase (Phase 2) was to evaluate the relation between IHI and epilepsy, seizure localization and therapeutic response. Flowcharts for both phases are presented in Fig. 1. This study was approved by the local Institutional Review Board, and the need for informed consent was waived.

2.2. Phase 1: Sample size calculations

The minimal sample size accepted for the development of the diagnostic scores was 49 in each group, estimated with an expected score sensitivity and specificity of 90%, prevalence of 18% of IHI in the general population (value derived from the prevalence of IHI in the control group in the study by Bajic et al. [17] - this article was chosen as a reference because it reports the largest sample of epileptic and non-epileptic patients in the literature), precision of 0.2 (maximum difference between estimated accuracy and the true value), significance level (α) of 5% and power ($1 - \beta$) of 80. [25]

2.3. Phase 1: Subject selection and pairing

All brain MRI reports from the emergency, inpatient, and outpatient registries of the participating hospital between August 2018 and August 2020 were consecutively screened for the terms “hippocampal” (OR

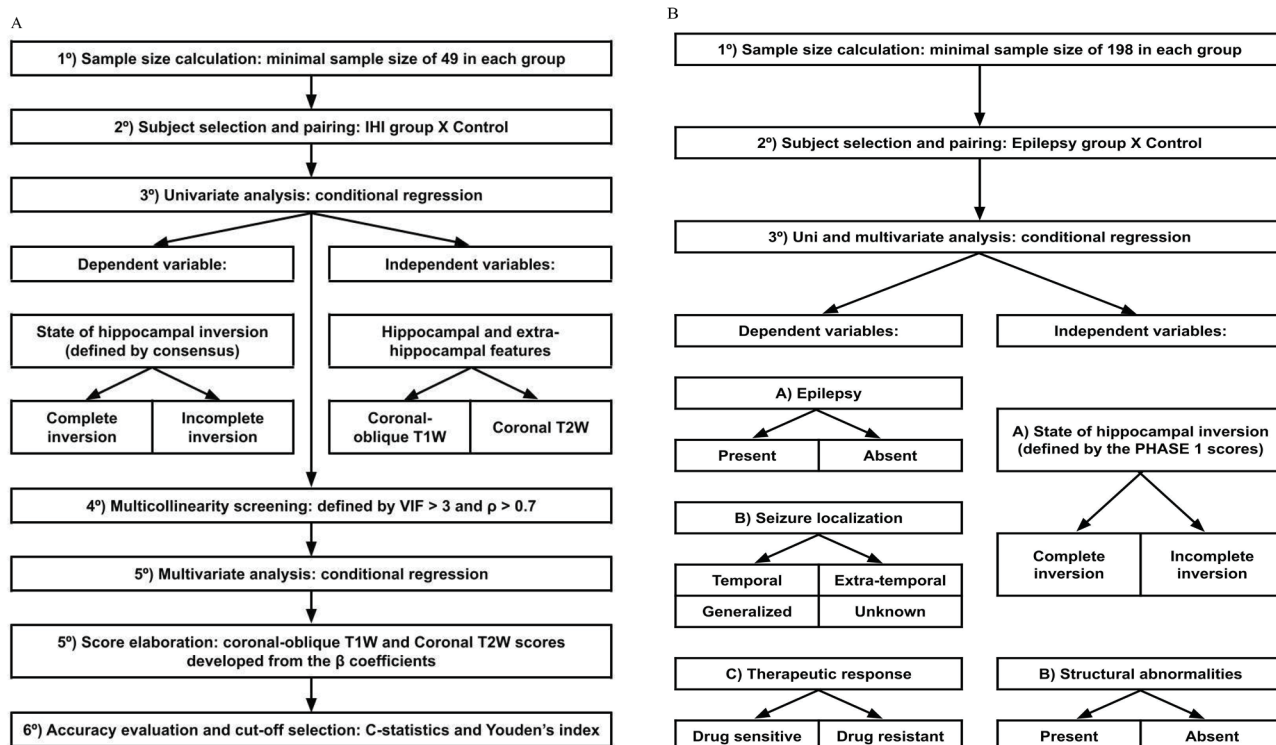


Fig. 1. (B&W). Flowchart diagram of the research protocol for Phases 1 (A) and 2 (B). The objective of the first phase was to elaborate the imaging-based score to define IHI, and the objective of the second phase was to evaluate the relation between IHI and epilepsy, seizure localization and therapeutic response. IHI = Incomplete Hippocampal Inversion. T1W = T1-weighted. T2W = T2-weighted. VIF = Variance Inflation Factor. ρ = Pearson correlation coefficient.

“hippocampus”) AND “malrotation” (OR “inversion” OR “incomplete”). Patients with > 18 years of age, underlying hippocampal pathology (e.g. mesial temporal sclerosis), absence of volumetric acquisitions or repeated MRI scans were excluded. Brain MRI of non-epileptic patients were randomly selected from the hospital’s outpatient clinic to form the control group. Eligible cases were reassessed by two board certified neuroradiologists (both with more than 10 years of experience) blinded to clinical diagnosis. Cases with opinion discrepancy were excluded.

Since there is a description of postnatal hippocampal infolding, with different velocities depending on the side [26–29], each incompletely inverted hippocampus was paired with a control hippocampus on the same side of the IHI, and in a patient of the same age and sex.

2.4. Phase 1: Variables

The dependent variable was the state of hippocampal inversion (i.e. complete hippocampal inversion or IHI). In general, the gold standard of diagnosis of congenital malformations is pathology. However, this diagnostic modality has some limitations for the evaluation of IHI. Since IHI alone is not a surgical indication, patients with epilepsy who undergo anteromedial temporal lobectomy present an underlying pathology (e.g. mesial temporal sclerosis) that, along with the susceptibility of the hippocampus to collection, handling and preparation artifacts, compromises the characterization of the hippocampal inversion state. [30–32] Therefore, the current “gold standard” for the diagnosis of IHI is the agreement of two neuroradiologists with no emphasis on a specific imaging feature. [18,23] Some authors also use the concept of “incomplete IHI” when there is some hippocampal alteration without fulfilling all the necessary criteria. [14,16,18,21,24,29] However, as this concept is even more obscure in literature, it was not applied in this study.

Independent variables were qualitative and quantitative hippocampal and extra-hippocampal features analysed in the coronal-oblique 3D T1-weighted (T1W) images (perpendicular to the long axis of the hippocampus) and coronal T2-weighted (T2W) images (parallel to the Talairach line) by a 5th year paediatric radiology fellow under direct supervision of a neuroradiologist (in case of discrepancy, consensus opinion was used - details about the protocols and planes used can be found, respectively, in Table S1 and Fig. S1 of the Supporting Information). An extensive review on previously described IHI findings was performed to include the largest number of predictors. Detailed description and graphical illustration of all the variables are available in the Supporting Information (Figs. S2-S22). All variables were applied at the level of the anterior half of the hippocampal body.

2.5. Phase 1: Hypothesis testing and collinearity analysis

Conditional regression was chosen to perform univariate and multivariate analysis, as it is the most suitable for paired data and cross-sectional studies. [33–35] Some variables conveyed redundant information (e.g. coronal plane morphology [horizontal, round or vertical hippocampal morphology] and hippocampal diameter ratio [hippocampal height divided by width]). To avoid the influence of redundant data, the independent variables were screened for multicollinearity, which was defined as a Variance Inflation Factor greater than 3 and a Pearson coefficient greater than 0.7. Among multicollinear predictors, the variable with the highest Z-score was selected to undergo multivariate analysis. Additionally, stepwise forward selection was performed to avoid overfitting. All statistical tests were performed in SPSS 26.0 (IBM, New York, NY).

2.6. Phase 1: Score elaboration

One diagnostic score was developed for each sequence used (i.e. T1W and T2W). The β coefficients of the statistically significant predictors from the multivariate analysis were used to assign the weight of each criterion.

2.7. Phase 1: Accuracy evaluation and cut-off selection

The diagnostic accuracy of the T1W and T2W scores was evaluated using C-statistics and classified by the Area Under the Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve (AUC) in fail (AUC = 0.5-0.6), poor (AUC = 0.6-0.7), fair (AUC = 0.7-0.8), good (AUC = 0.8-0.9) and excellent (AUC = 0.9-1). [36] Moreover, the cut-off of the T1W and T2W scores was calculated using Youden’s index. [37]

2.8. Phase 1: Reliability assessment

The interrater reliability was evaluated using Kappa-Fleiss for the categorical data (state of hippocampal inversion defined by the agreement of the T1W and T2W IHI scores), and intraclass correlation coefficient (ICC) for the numerical variables (T1W and T2W IHI scores). The paediatric radiology fellow and the two neuroradiologists separately evaluated 10 randomly selected subjects from each group. The agreement was classified in poor ($\kappa < 0.00$), slight ($\kappa = 0.21-0.40$), moderate ($\kappa = 0.41-0.6$), substantial ($\kappa = 0.61-0.8$), and almost perfect ($\kappa > 0.80$), or poor (ICC < 0.5), moderate (ICC between 0.5 and 0.75), good (ICC between 0.75 and 0.9), and excellent (ICC > 0.90). [38,39]

2.9. Phase 2: Sample size calculations

For the evaluation of the relation between IHI and epilepsy, the minimal sample size accepted was 198 in each group, estimated with a proportion of IHI in the epilepsy group of 30%, a proportion of IHI in the control group of 18% (proportions derived from the prevalence of IHI in the epilepsy and control group, respectively, in the study by Bajic et al.), [17] significance level (α) of 5% and power ($1 - \beta$) of 80%. [40]

2.10. Phase 2: Subject selection and pairing

Outpatients with epilepsy, scalp- or video-electroencephalogram (EEG) and brain MRI performed between August 2018 and August 2020 were included. Non-epileptic controls were randomly selected from the hospital’s outpatient clinic. Patients with > 18 years of age or temporal lobe abnormality precluding the application of the scores were excluded.

Each case was paired with 1 control and matched by sex and age, due to the reasons previously mentioned. As in the first phase, each hippocampus of the case group was compared to the corresponding hippocampus in the control group.

2.11. Phase 2: Variables

The dependent variables were epilepsy status (i.e. with or without epilepsy), seizure localization (i.e. focal temporal, focal extra-temporal, generalised or of unknown origin) and therapeutic response (i.e. drug resistant or drug sensitive epilepsy), and were defined according to the International League Against Epilepsy. Epilepsy was defined as a neurologic disorder characterized by (1) a history of at least one epileptic seizure, (2) increased likelihood of future seizures and (3) neurobiologic, cognitive, psychological, and social repercussions. [41] The seizure localization was defined by visual inspection of EEG (ictal and interictal activity was used to define the irritative zone), corroborated by seizure semiology. Drug resistant epilepsy was defined as failure to achieve sustained seizure freedom despite adequate trials of two tolerated and appropriately chosen anti-epileptic drugs (in monotherapies or combination). [42] Detailed definition of each parameter is beyond the scope of this article.

Independent variables were the state of hippocampal inversion (i.e. complete hippocampal inversion or IHI defined by the agreement of the T1W and T2W IHI scores) and structural abnormalities in the anatomical images that could potentially explain the seizures (e.g. tumours, malformations of cortical development, etc.).

2.12. Phase 2: Hypothesis testing

Conditional regression was chosen to perform univariate and multivariate analysis for the same reasons previously reported. All statistical tests were performed in SPSS 26.0 (IBM, New York, NY).

3. Results

3.1. Phase 1: Subjects selection and pairing

The report search strategy yielded a total of 190 patients with IHI, of which 138 were excluded due to the aforementioned criteria (Fig. S23). Fifty-two (52) patients with IHI and 52 age and sex-matched non-epileptic controls were included. In the IHI group, 26 patients had the

left hippocampus, 3 had the right and 23 had both hippocampi incompletely inverted (totalizing 74 incompletely inverted hippocampus). A total of 148 hippocampal formations were assessed.

3.2. Phase 1: Hypothesis testing and collinearity analysis

Most of the previously reported variables predicted IHI in the univariate analysis, except the orientation and angle of the lateral occipitotemporal sulcus (LOTS), fornix asymmetry and bulging subiculum (Univariate column in Tables 1 and 2). Due to multicollinearity and an inferior Z-score, hippocampal morphology, collateral sulcus height ratio, and modified LOTS height ratio were not included in the multivariate analysis (Collinearity column in Tables 1 and 2).

In the multivariate analysis, the hippocampal diameter ratio and

Table 1
Descriptive, univariate, collinearity and multivariate analysis of the coronal-oblique 3D T1-weighted independent variables.

Criteria	Descriptive ^a		Univariate		Collinearity	Multivariate	
	IHI(n = 74)	Control(n = 74)	P value	Z-score	VIF	P value	β coef.
Hippocampus position			0.001 ^b	10.426	1.308	0.646	-
Normally positioned	49 (66%)	68 (92%)					
Medially positioned	25 (34%)	6 (8%)					
Hippocampal morphology					5.352 ^{c,d}	-	-
Horizontal	0	74 (100%)	< 0.001 ^b	19.200			
Round	9 (12%)	0	0.126	2.335			
Vertical	65 (88%)	0	< 0.001 ^b	16.865			
Hippocampal diameter ratio	1.5 (0.3)	0.6 (0.3)	< 0.001 ^b	22.419	4.683 ^e	0.011	2.825
Medial distance ratio	2.9 (0.4)	2.7 (0.3)	0.001 ^b	10.794	1.694	0.773	-
Infolding angle	56° (12°)	72° (9°)	< 0.001 ^b	13.773	2.098	0.096	-
Hippocampal axis angle	19° (10°)	41° (65°)	0.007 ^b	7.400	1.185	0.665	-
Collateral sulcus orientation			0.002 ^b	9.600	2.425	0.729	-
Horizontal	31 (42%)	68 (92%)					
Vertical	43 (58%)	6 (8%)					
LOTS orientation			0.594	0.284	-	-	-
Horizontal	9 (12%)	7 (10%)					
Vertical	65 (88%)	67 (90%)					
Collateral sulcus depth			< 0.001 ^b	19.661	3.358 ^{e,f}	-	-
Shallow	20 (27%)	67 (90%)					
Deep	54 (73%)	7 (10%)					
LOTS depth			0.001 ^b	11.392	1.811	0.703	-
Shallow	44 (59%)	66 (89%)					
Deep	30 (41%)	8 (11%)					
Temporal horn			< 0.001 ^b	13.086	2.244	0.329	-
Normal	33 (45%)	71 (96%)					
Enlarged	41 (55%)	3 (4%)					
Choroid fissure			0.002 ^b	9.340	2.375	0.728	-
Normal	35 (47%)	71 (96%)					
Enlarged	39 (53%)	3 (4%)					
Subiculum			0.010 ^b	6.626	1.181	0.938	-
Flat	60 (81%)	72 (97%)					
Bulged	14 (19%)	2 (3%)					
Fornix			0.091	2.853	-	-	-
Normally positioned	44 (59%)	54 (73%)					
Low-lying	30 (41%)	20 (27%)					
Collateral sulcus height ratio	0.3 (0.4)	-0.4 (0.3)	< 0.001 ^b	15.109	10.870 ^e	-	-
LOTS height ratio	-0.1 (0.4)	-0.7 (0.6)	< 0.001 ^b	20.069	6.163 ^g	0.796	-
Modified collateral sulcus height ratio	0.5 (0.6)	-0.2 (0.2)	< 0.001 ^b	20.624	9.112 ^f	0.519	-
Modified LOTS height ratio	-0.1 (0.6)	-0.4 (0.4)	0.001 ^b	11.180	6.698 ^g	-	-
Collateral sulcus angle	32° (18°)	62° (19°)	< 0.001 ^b	20.998	2.772	0.643	-
LOTS angle	7° (24°)	8° (23°)	0.791	0.070	-	-	-
Parahippocampal angle	98° (25°)	148° (23°)	< 0.001 ^b	16.252	3.178 ^d	0.038	-0.065

Footnotes:

IHI = Incomplete Hippocampal Inversion.

VIF = Variance Inflation Factor.

coef. = Coefficient.

LOTS = Lateral Occipito-Temporal Sulcus.

^a Categorical variables presented as frequency (percentage) and numerical variables presented as mean (standard deviation).

^b Significant predictors (P value < 0.05).

^c Pearson correlation coefficient between Hippocampal morphology and Hippocampal diameter ratio = 0.824.

^d Pearson correlation coefficient between Hippocampal morphology and Parahippocampal angle = 0.725.

^e Pearson correlation coefficient between Collateral sulcus depth and Collateral sulcus height ratio = 0.803.

^f Pearson correlation coefficient between Collateral sulcus depth and Modified collateral sulcus height ratio = 0.781.

^g Pearson correlation coefficient between LOTS height ratio and Modified LOTS height ratio = 0.841.

Table 2
Descriptive, univariate, collinearity and multivariate analysis of the coronal T2-weighted independent variables.

Criteria	Descriptive ^a		Univariate		Collinearity	Multivariate	
	IHI(n = 74)	Control(n = 74)	P value	Z-score	VIF	P value	β coef.
Hippocampus position			< 0.001 ^b	12.703	1.453	0.913	-
Normally positioned	44 (60%)	67 (90%)					
medially positioned	30 (40%)	7 (10%)					
Hippocampal morphology					6.699 ^{c,d}	-	-
Horizontal	1 (1%)	74 (100%)	< 0.001 ^b	18.940			
Round	10 (14%)	0	0.107	2.595			
Vertical	63 (85%)	0	< 0.001 ^b	16.345			
Hippocampal diameter ratio	1.4 (0.3)	0.6 (0.3)	< 0.001 ^b	19.727	4.628 ^c	0.008	5.251
Medial distance ratio	3.0 (0.4)	2.7 (0.3)	< 0.001 ^b	14.702	1.565	0.798	-
Infolding angle	54° (12°)	65° (24°)	0.002 ^b	10.014	1.443	0.055	-
Hippocampal axis angle	12° (9°)	46° (60°)	< 0.001 ^b	15.522	1.352	0.081	-
Collateral sulcus orientation			< 0.001 ^b	14.680	3.101 ^e	0.312	-
Horizontal	11 (15%)	58 (78%)					
Vertical	63 (85%)	16 (22%)					
LOTS orientation			0.220	1.508	-	-	-
Horizontal	3 (4%)	7 (10%)					
Vertical	71 (96%)	67 (90%)					
Collateral sulcus depth			< 0.001 ^b	20.186	3.308 ^{f,g}	0.036	4.759
Shallow	16 (22%)	65 (88%)					
Deep	58 (78%)	9 (12%)					
LOTS depth			0.040	4.212	1.560	0.842	-
Shallow	54 (73%)	65 (88%)					
Deep	20 (27%)	9 (12%)					
Temporal horn			< 0.001 ^b	20.626	2.304	0.277	-
Normal	26 (35%)	68 (92%)					
Enlarged	48 (65%)	6 (8%)					
Choroid fissure			0.002 ^b	9.340	2.009	0.344	-
Normal	34 (46%)	70 (95%)					
Enlarged	40 (54%)	5 (5%)					
Subiculum			0.178	1.816	-	-	-
Flat	67 (90%)	74 (100%)					
Bulged	7 (10%)	0					
Fornix			0.090	2.883	-	-	-
Normally positioned	49 (66%)	58 (78%)					
Low-lying	25 (34%)	16 (22%)					
Collateral sulcus height ratio	0.3 (0.4)	-0.4 (0.4)	< 0.001 ^b	17.591	11.719 ^{f,h}	-	-
LOTS height ratio	-0.1 (0.4)	-0.5 (0.6)	< 0.001 ^b	16.816	6.642 ⁱ	0.100	-
Modified collateral sulcus height ratio	0.5 (0.6)	-0.2 (0.2)	< 0.001 ^b	20.116	11.484 ^{g,h}	-	-
Modified LOTS height ratio	-0.1 (0.6)	0.3 (0.4)	0.003 ^b	8.858	7.449 ⁱ	-	-
Collateral sulcus angle	25° (17°)	55° (24°)	< 0.001 ^b	19.197	2.792 ^e	0.041	-
LOTS angle	11° (18°)	9° (23°)	0.484	0.489	-	-	-
Parahippocampal angle	89° (20°)	141 (21°)	< 0.001 ^b	15.964	3.371 ^d	0.275	-

Footnotes:

IHI = Incomplete Hippocampal Inversion.

VIF = Variance Inflation Factor.

coef. = Coefficient

LOTS = Lateral Occipito-Temporal Sulcus.

^a Categorical variables presented as “frequency (percentage)” and numerical variables presented as “mean (standard deviation)”.

^b Significant predictors (P value < 0.05).

^c Pearson correlation coefficient between Hippocampal morphology and Hippocampal diameter ratio = 0.838.

^d Pearson correlation coefficient between Hippocampal morphology and Parahippocampal angle = 0.768.

^e Pearson correlation coefficient between Collateral sulcus orientation and Collateral sulcus angle = 0.707.

^f Pearson correlation coefficient between Collateral sulcus depth and Collateral sulcus height ratio = 0.775.

^g Pearson correlation coefficient between Collateral sulcus depth and Modified collateral sulcus height ratio = 0.752.

^h Pearson correlation coefficient between Collateral sulcus height ratio and Modified collateral sulcus height ratio = 0.934.

ⁱ Pearson correlation coefficient between LOTS height ratio and Modified LOTS height ratio = 0.871.

parahippocampal angle predicted IHI in the T1W images (Multivariate column in Table 1). Conversely, the hippocampal diameter ratio and collateral sulcus depth predicted IHI in T2W images (Multivariate column in Table 2).

3.3. Phase 1: Score elaboration

Based on the β coefficients, the criteria elaborated for the T1W (Equation 1) and T2W (Equation 2) images were, respectively:

$$T1W \text{ IHI score} = \text{Parahippocampal angle} - 30 * (\text{Hippocampal diameter ratio}) \tag{1}$$

$$T2W \text{ IHI score} = \text{Hippocampal diameter ratio} * \text{Collateral sulcus depth} \tag{2}$$

where the Parahippocampal angle corresponds to the angle between the descending and ascending portion of the parahippocampal gyrus (Fig. S22), the Hippocampal diameter ratio corresponds to the height divided by the width of the body of the hippocampus (Fig. S4), and the Collateral sulcus depth is coded as “1” if shallow or “2” if deep (Fig. S10). To facilitate its future application, the scores were automated and are available online on the website: <https://ihiscore.netlify.app/>.

3.4. Phase 1: Accuracy evaluation and cut-off selection

The AUC for the T1W and T2W IHI scores were, respectively, 0.965 (95% CI = 0.936-0.993, $p < 0.001$) and 0.983 (95% CI = 0.968-0.998, $p < 0.001$). The cut-off values for diagnosing IHI were ≤ 102 (95% sensitivity, 91% specificity, 93% accuracy) for the T1W score and ≥ 1.2 (95% sensitivity, 91% specificity, 93% accuracy) for the T2W score. Fig. 2 shows an illustrative case.

3.5. Phase 1: Reliability assessment

The interrater reliability for the T1W and T2W IHI scores were excellent (T1W IHI score ICC = 0.936, 95% CI 0.866-0.973, $p < 0.001$; and T2W IHI score ICC = 0.935, 95% CI 0.858-0.973, $p < 0.001$) and for the state of hippocampal inversion was almost perfect (Kappa-Fleiss = 1.0, 95% CI 0.747-1.253, $p < 0.001$).

3.6. Phase 2: Subject selection and pairing

Two hundred and eighteen (218) patients were potentially eligible, however, 18 were excluded due to the aforementioned criteria (Fig. S24). Therefore, 200 patients were included, of which 111 (56%) met the T1W and T2W criteria for IHI (14 hippocampi were incompletely inverted to the right, 45 were on the left and 52 were bilateral). Another 200 controls were selected, of which 56 (28%) met the T1W and T2W criteria for IHI (3 hippocampi were incompletely inverted to the right, 30 were on the left and 23 were bilateral). In total, 400 patients were assessed in the second phase. Table S1 contains the main detailed clinical-demographic data for each group.

Among the epilepsy patients, 63 (32%) had temporal lobe epilepsy, 44 (22%) had extra-temporal epilepsy, 59 (30%) had generalised epilepsy, 34 (17%) had epilepsy of unknown origin, and 91 (41%) had drug resistant epilepsy.

3.7. Phase 2: Hypothesis testing

IHI predicted epilepsy ($p < 0.001$), temporal lobe epilepsy ($p = 0.001$), generalised epilepsy ($p = 0.002$), and drug resistant epilepsy ($p < 0.001$) in the univariate analysis (Table 3). However, in the multivariate analysis (Table 4), IHI independently predicted epilepsy ($p < 0.001$), temporal lobe epilepsy ($p = 0.004$) and drug resistant epilepsy ($p < 0.001$).

Table 3

Univariate analysis of the relation of IHI with epilepsy, seizure location and therapeutic response (n = 400).

Dependent variable	Independent variable	P value	OR	95% CI
Epilepsy	IHI	< 0.001*	3.292	2.085-5.198
	Structural abnormalities	0.028*	1.579	1.052-2.371
Temporal lobe epilepsy	IHI	0.001*	5.000	1.914-13.061
	Structural abnormalities	0.012*	2.667	1.240-5.737
Extra-temporal epilepsy	IHI	0.056	2.250	0.978-5.175
	Structural abnormalities	0.117	2.167	0.824-5.700
Generalised epilepsy	IHI	0.002*	3.714	1.612-8.557
	Structural abnormalities	0.240	1.500	0.763-2.950
Epilepsy of unknown origin	IHI	0.121	2.500	0.784-7.971
	Structural abnormalities	0.054	0.222	0.048-1.028
Drug resistant epilepsy	IHI	< 0.001*	7.000	2.976-16.466
	Structural abnormalities	0.025*	2.071	1.095-3.920

Footnotes:

IHI = Incomplete Hippocampal Inversion.

OR = Odds Ratio.

95% CI = 95% Confidence Interval.

* Significant predictors (P value < 0.05).

4. Discussion

The marked heterogeneity of IHI-related studies stems from the absence of robust diagnostic criteria.[29] The discrepancy of some findings associated with IHI and the lack of simple and reproducible evaluation methods prevent a systematic analysis of hippocampal inversion in clinical practice. In this context, the present study characterized the main and most reliable markers of IHI: the parahippocampal angle in the coronal-oblique T1W images, collateral sulcus depth in the coronal T2W images, and the hippocampal diameter ratio in both sequences. From these results, it was possible to develop a simple

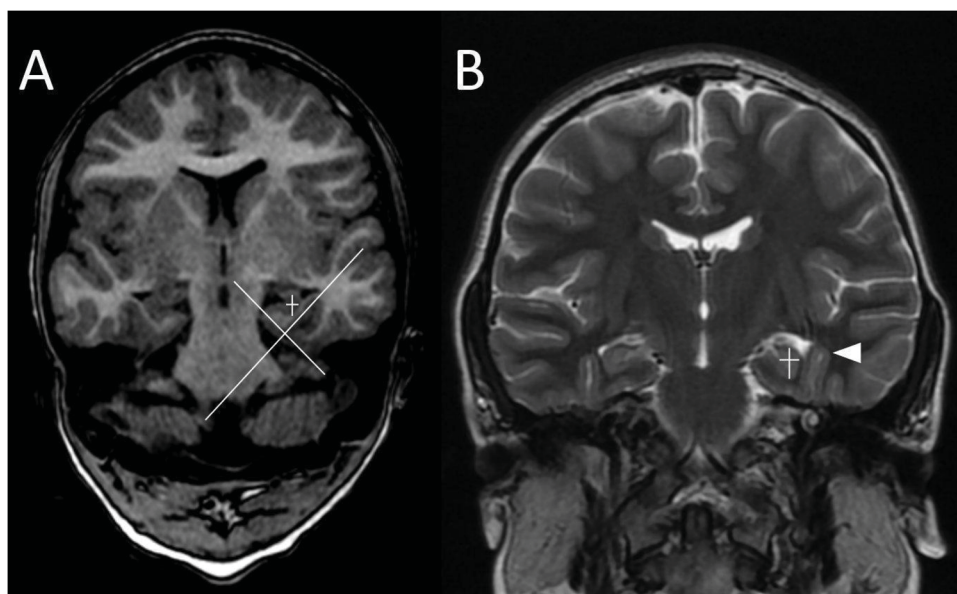


Fig. 2. (B&W). Application of T1W (A) and T2W (B) IHI scores. The estimated height of the hippocampus was 9 mm, the width was 4 mm and the parahippocampal angle was 88° in the coronal-oblique T1W image, resulting in a T1W score of $88 - 30 * (9/4) = 20.5$ (the cut-off for characterising IHI is ≤ 102 in coronal-oblique T1W images). Conversely, in the coronal T2W image, the estimated height of the hippocampus was 10 mm, the width was 4 mm and the collateral sulcus was deep, resulting in a T2W score of $(10/4) * 2 = 5$ (the cut-off for characterising IHI is ≥ 1.2 in coronal T2W images).

Table 4
Multivariate analysis of the relation of IHI with epilepsy, seizure location and therapeutic response (n = 400).

Dependent variable	Independent variable	P value	OR	95% CI
Epilepsy	IHI	< 0.001*	3.144	1.981-4.991
	Structural abnormalities	0.227	1.313	0.844-2.041
Temporal lobe epilepsy	IHI	0.004*	4.237	1.586-11.318
	Structural abnormalities	0.096	2.027	0.883-4.657
Drug resistant epilepsy	IHI	< 0.001*	7.000	2.800-17.500
	Structural abnormalities	1.000	1.000	0.455-2.200

Footnotes:

IHI = Incomplete Hippocampal Inversion.

OR = Odds Ratio.

95% CI = 95% Confidence Interval

* Significant predictors (P value < 0.05).

diagnostic criteria, easily calculated in the available link: <https://ihiscore.netlify.app/>.

The main component of the diagnosis of IHI described in the literature is the vertical orientation of the hippocampus in the coronal plane. [1] Although this finding is present in most studies, other diagnostic criteria are extremely variable, precluding a reliable comparison between published articles. [29] The most controversial elements of the description of IHI are the internal hippocampal architecture blurring, fornix asymmetry, and the definition of the “deep verticalized sulcus”. The original description of IHI by Baker and Barkovich [1] did not mention blurred internal hippocampal structure, fornix asymmetry, nor abnormalities in the medial (or collateral) or lateral occipitotemporal sulcus. The concept of internal hippocampal blurring was introduced by Barsi et al. [6], however, in 2011 a study [43] with 7T MRI concluded that it was possible to clearly characterise the internal architecture in patients with IHI in ultrahigh-field-strength MR. Henceforth few authors applied the blurring criterion [9–11,13,14], while others rejected it [18, 29]. Another criterion proposed by Barsi et al. [6] and adopted by other authors [8–11] was fornix asymmetry, however, others [12–14] have reported a high prevalence of this finding also associated with completely inverted hippocampi. Finally, the increased depth and verticalization of the collateral sulcus were incorporated into the diagnostic criteria for IHI by, respectively, Baulac et al. [44] and Barsi et al. [6] This criterion was refined by Tsai et al. [18] by noting a deep and verticalized collateral or lateral occipitotemporal sulcus associated with IHI. These authors suggested incorporating the verticalization of the LOTS into the diagnostic criteria for IHI and proposed the term “dominant occipitotemporal sulcus” to describe the deeper, more vertical sulcus between the two. [18] Our results, however, rejected the association between IHI and fornix asymmetry or LOTS orientation and depth.

Progressive myelination of the hippocampus is a potential difficulty for the application of the diagnostic criteria in infants. Immunohistochemical analysis of the hippocampus from autopsies of infants with deaths unrelated to genetic or neurological causes demonstrated the progress of postnatal myelination. [45] Full-term infants had myelinated fibers in the fimbria and alveus. At 2 weeks of age, myelination reached the *cornu ammonis* and, by the fifth month, in the dentate gyrus. From this point on, fiber density increases until it reaches adult levels. Although progressive myelination may interfere with the signal from hippocampal tissue, structural assessment of the hippocampus is still possible, so that T1W and T2W IHI scores can also be applied in hippocampi that are not completely myelinated (Fig. S25 demonstrates the application of the score in a neonate).

The aetiology of IHI is not completely understood. The main hypothesis for the pathophysiology of this entity is disruption of

neurogenesis and migration of the hippocampus proper and dentate gyrus. [6,23] Some authors postulate that IHI may be a marker of general failure in brain development because the hippocampus is the first cortical area to differentiate and due to the high prevalence of cortical malformations associated with IHI. [6,16,19] However, despite these inferences, the fact that IHI independently predicted epilepsy, temporal lobe epilepsy, and drug resistant epilepsy in this study supports the hypothesis that the hippocampal anomaly directly influences seizure aetiology.

In the second phase of this study, a higher prevalence of IHI was found in epileptic patients (56% vs. 6-43%) and controls (28% vs. 5-24%) compared to the literature. [6,16–18,21,23] There are reports of progressive postnatal hippocampal inversion in infants and even beyond the first decade of life. [26] Therefore, the progressive postnatal hippocampal inversion added to the different diagnostic criteria, and different population (i.e. children in this study and adults in most of the literature) may explain the discrepancy found in the prevalences of IHI.

The association between isolated developmental hippocampal abnormalities and epilepsy was initially suggested by Baulac et al. [44] Subsequent authors characterized cases of IHI in patients with epilepsy, but did not attribute clinical significance to it, mainly due to the lack of correlation between the hippocampal findings and EEG. [6,16,17,19] It was not until 2009 [9,11,13,14] that greater clinical significance was attributed to IHI. Furthermore, a recent meta-analysis with 1329 patients showed mixed results: no association was found between IHI and epilepsy (OR = 1.119 and 95% CI = 0.484-2.588), however, in the subgroup analysis, an association was identified between “incomplete IHI” and epilepsy (OR = 2.943 and 95% CI = 1.301-6.658). The authors conclude that dysmorphic hippocampal features may be related to the aetiology of epilepsy, however, the interpretation of the meta-analysis requires great caution, as significant heterogeneity was observed among the included articles, presumably due to inconsistency between the diagnostic criteria applied.

In this study, the association between IHI and temporal lobe epilepsy (and the lack of association with extra-temporal epilepsy) favours the possibility of a relation between IHI and the pathophysiology of seizures in epileptic patients, as initially proposed by Gamss et al. [13] However, this cross-sectional study still does not provide sufficient support to consider IHI as a sole cause of seizure. Further prospective cohorts must be carried out to confirm this hypothesis.

In addition to epilepsy, IHI has already been associated with other clinical outcomes, such as complex prefrontal dysfunction, visual hallucinations, febrile confusions, sudden unexplained death (SUD) in childhood, and SUD in epilepsy. [8,11,24,46–49] However, to the best of our knowledge, this study was the first to investigate the relation between therapeutic response and hippocampal inversion status. In our sample, IHI in epileptic patients independently predicted drug resistant epilepsy. This finding corroborates the hypothesis of the effect of IHI on the aetiology of seizures. Additionally, this information may be particularly useful in estimating the prognosis and choosing the therapeutic approach of epileptic patients by the assisting physicians. Further research should be conducted comparing IHI with these clinical outcomes, and the comparison between studies will be more reliable as the standardisation of diagnostic criteria for IHI progresses.

This study presents some strengths and limitations. This study is unique in that it includes an exclusively paediatric sample, adequate sample size, multivariate statistical modelling, and analysis of seizure location and therapeutic response. Furthermore, it was possible to develop a simpler criterion to define IHI and that can be easily applied in clinical practice. However, the major drawback is its cross-sectional design, as it hinders a prospective assessment of changes in hippocampal and extrahippocampal findings. A cohort design could assess (A) the risk of developing epilepsy in patients with IHI in the control group, (B) the surgical prognosis of epileptic patients with IHI, and (C) the incidence of SUD in children and epileptic patients with IHI. Furthermore, visual inspection of EEG may be subjective, and the use of other seizure

localization techniques could be more reliable. Finally, it would be more desirable to evaluate the hippocampus with a higher resolution, thinner slices, higher field MRI, and perform hippocampal segmentation and volumetric analysis.

5. Conclusion

The main imaging findings of IHI are increased hippocampal diameter ratio, reduced parahippocampal angle and a deep collateral sulcus. Two simple and practical diagnostic scores (T1W and T2W scores) were developed to define IHI and can be found on the website: <https://ihiscore.netlify.app/>. In this paediatric sample, IHI independently predicted epilepsy, temporal lobe epilepsy, and drug resistant epilepsy, suggesting some relation with the pathophysiology of seizures and the prognosis of these patients.

Declaration

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no competing interest.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.seizure.2022.06.003.

References

- Baker LL, Barkovich AJ. The large temporal horn: MR analysis in developmental brain anomalies versus hydrocephalus. *Am J Neuroradiol* 1992;13(1).
- Kier EL, Kim JH, Fulbright RK, Bronen RA. Embryology of the human fetal hippocampus: Mr imaging, anatomy, and histology. *Am J Neuroradiol* 1997;18(3).
- ten Donkelaar HJ, Tzourio-Mazoyer N, Mai JK. Toward a common terminology for the gyri and sulci of the human cerebral cortex. *Front Neuroanat* 2018;12. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00093>.
- Naidich TP, Daniels DL, Houghton VM, Williams A, Pojunas K, Palacios E. Hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: Anatomic-MR correlation. Part I. Surface features and coronal sections. *Radiology* 1987;162(3). <https://doi.org/10.1148/radiology.162.3.3809489>.
- O'Rahilly R, Müller F. *The Embryonic Human Brain: An Atlas of Developmental Stages, Third Edition.*; 2005. [10.1002/0471973084](https://doi.org/10.1002/0471973084).
- Barsi P, Kenéz J, Solymosi D, et al. Hippocampal malrotation with normal corpus callosum: A new entity? *Neuroradiology* 2000;42(5). <https://doi.org/10.1007/s002340050895>.
- Raininko R, Bajic D. Hippocampal malrotation: No real malrotation and not rare. *Am J Neuroradiol* 2010;31(4). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2013>.
- Stiers P, Fonteyne A, Wouters H, D'Agostino E, Sunaert S, Lagae L. Hippocampal malrotation in pediatric patients with epilepsy associated with complex prefrontal dysfunction. *Epilepsia* 2010;51(4). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02419.x>.
- Matsufuji M, Utsunomiya H, Inoue T, Yasumoto S, Takashima S, Mitsudome A. Magnetic resonance imaging volumetry and clinical analysis of epilepsy patients with unilateral hippocampal abnormality. *Pediatr Int* 2012;54(1). <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03444.x>.
- Shinnar S, Bello JA, Chan S, et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children: The FEBSTAT study. *Neurology* 2012;79(9). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fcc5>.
- Chan S, Bello JA, Shinnar S, et al. Hippocampal malrotation is associated with prolonged febrile seizures: Results of the FEBSTAT study. *Am J Roentgenol* 2015;205(5). <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13330>.
- Lehericy S, Dormont D, Semah F, et al. Developmental abnormalities of the medial temporal lobe in patients with temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol* 1995;16(4).
- Gamss RP, Slasky SE, Bello JA, Miller TS, Shinnar S. Prevalence of hippocampal malrotation in a population without seizures. *Am J Neuroradiol* 2009;30(8). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1657>.
- Leach JL, Awwad R, Greiner HM, Vannest JJ, Miles L, Mangano FT. Mesial temporal lobe morphology in intractable pediatric epilepsy: So-called hippocampal malrotation, associated findings, and relevance to presurgical assessment. *J Neurosurg Pediatr* 2016;17(6). <https://doi.org/10.3171/2015.11.PEDS15485>.
- Yeghiazaryan NS, Morana G, Veggiotti P, et al. Temporal lobe epilepsy and hippocampal malrotation: Is there a causal association? *Epilepsy Behav* 2010;18(4):502–4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.05.005>.
- Bajic D, Wang C, Kumlien E, et al. Incomplete inversion of the hippocampus - A common developmental anomaly. *Eur Radiol* 2008;18(1). <https://doi.org/10.1007/s00330-007-0735-6>.
- Bajic D, Kumlien E, Mattsson P, Lundberg S, Wang C, Raininko R. Incomplete hippocampal inversion - Is there a relation to epilepsy? *Eur Radiol* 2009;19(10). <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1438-y>.
- Tsai MH, Vaughan DN, Perchyonok Y, et al. Hippocampal malrotation is an anatomic variant and has no clinical significance in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2016;57(10). <https://doi.org/10.1111/epi.13505>.
- Voets NL, Bernhardt BC, Kim H, Yoon U, Bernasconi N. Increased temporolimbic cortical folding complexity in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2011;76(2). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318205d521>.
- Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;54(2):185–91. <https://doi.org/10.1159/000503831>.
- Bernasconi N, Kinay D, Andermann F, Antel S, Bernasconi A. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: An MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. *Brain* 2005;128(10). <https://doi.org/10.1093/brain/awh599>.
- Kim H, Chupin M, Colliot O, Bernhardt BC, Bernasconi N, Bernasconi A. Automatic hippocampal segmentation in temporal lobe epilepsy: Impact of developmental abnormalities. *Neuroimage* 2012;59(4). <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.040>.
- Cury C, Toro R, Cohen F, et al. Incomplete hippocampal inversion: A comprehensive MRI study of over 2000 subjects. *Front Neuroanat* 2015;9(DEC). <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00160>.
- Beker Acay M, Köken R, Ünlü E, Kaçar E, Balçık Ç. Evaluation of hippocampal infolding angle and incomplete hippocampal inversion in pediatric patients with epilepsy and febrile seizures. *Diagn Interv Radiol* 2017;23(4):326–30. <https://doi.org/10.5152/dir.2017.160077>.
- Buderer NMF. Statistical Methodology: I. Incorporating the Prevalence of Disease into the Sample Size Calculation for Sensitivity and Specificity. *Acad Emerg Med* 1996;3(9):895–900. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1996.tb03538.x>.
- Okada Y, Kato T, Iwai K, Iwasaki N, Ohto T, Matsui A. Evaluation of hippocampal infolding using magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 2003;14(10). <https://doi.org/10.1097/00001756-200307180-00025>.
- Righini A, Zirpoli S, Parazzini C, et al. Hippocampal infolding angle changes during brain development assessed by prenatal MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2006;27(10).
- Bajic D, Canto Moreira N, Wikström J, Raininko R. Asymmetric development of the hippocampal region is common: A fetal MR imaging study. *Am J Neuroradiol* 2012;33(3). <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2814>.
- Mutti C, Riccò M, Bartolini Y, et al. Incomplete hippocampal inversion and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2021;62(2):383–96. <https://doi.org/10.1111/epi.16787>.
- Fix AS, Garman RH. Practical Aspects of Neuropathology: A Technical Guide for Working with the Nervous System. *Toxicol Pathol* 2000;28(1). <https://doi.org/10.1177/019262330002800115>.
- McInnes E. Artefacts in histopathology. *Comp Clin Path* 2005;13(3). <https://doi.org/10.1007/s00580-004-0532-4>.
- Blümcke I, Thom M, Aronica E, 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(7). <https://doi.org/10.1111/epi.12220>.
- Connolly MA, Liang K-Y. Conditional logistic regression models for correlated binary data. *Biometrika* 1988;75(3):501–6. <https://doi.org/10.1093/biomet/75.3.501>.
- Glynn RJ, Rosner B. Comparison of alternative regression models for paired binary data. *Stat Med* 1994;13(10):1023–36. <https://doi.org/10.1002/sim.4780131005>.
- Glynn RJ, Rosner B. Regression Methods when the Eye is the Unit of Analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2012;19(3):159–65. <https://doi.org/10.3109/09286586.2012.674614>.
- Zaletel-Kragelj L, Erzen I, Donev D. Methods and Tools in Public Health: A Handbook for Teachers, Researchers and Health Professionals. 1st Ed. Lange; 2010.
- Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3(1):32–5. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1950\)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::AID-CNCR2820030106>3.0.CO;2-3).
- Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977;33(1). <https://doi.org/10.2307/2529310>.
- Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016;15(2). <https://doi.org/10.1016/j.jcm.2016.02.012>.
- Lemeshow S, Hosmer Jr D, Klar J, Lwanga S. Adequacy of Sample Size in Health Studies. John Wiley & Sons; 1990.
- Fisher RS, Boas W van E, Blume W, 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(4):470–2. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069–77. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
- Henry TR, Chupin M, Lehericy S, et al. Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: Findings at 7 T. *Radiology* 2011;261(1). <https://doi.org/10.1148/radiol.11101651>.

- [44] Baulac M, De Grissac N, Hasboun D, et al. Hippocampal developmental changes in patients with partial epilepsy: Magnetic resonance imaging and clinical aspects. *Ann Neurol* 1998;44(2). <https://doi.org/10.1002/ana.410440213>.
- [45] Ábrahám H, Vincze A, Jewgenow I, et al. Myelination in the human hippocampal formation from midgestation to adulthood. *Int J Dev Neurosci* 2010;28(5):401–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.03.004>.
- [46] Kinney HC, Chadwick AE, Crandall LA, et al. Sudden Death, Febrile Seizures, and Hippocampal and Temporal Lobe Maldevelopment in Toddlers: A New Entity. *Pediatr Dev Pathol* 2009;12(6):455–63. <https://doi.org/10.2350/08-09-0542.1>.
- [47] Hefti MM, Cryan JB, Haas EA, et al. Hippocampal malformation associated with sudden death in early childhood: a neuropathologic study. *Forensic Sci Med Pathol* 2016;12(1):14–25. <https://doi.org/10.1007/s12024-015-9731-3>.
- [48] Hefti MM, Kinney HC, Cryan JB, et al. Sudden unexpected death in early childhood: general observations in a series of 151 cases. *Forensic Sci Med Pathol* 2016;12(1):4–13. <https://doi.org/10.1007/s12024-015-9724-2>.
- [49] Cachia A, Cury C, Brunelin J, et al. Deviations in early hippocampus development contribute to visual hallucinations in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2020;10(1):102. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0779-9>.