

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**OS ACHADOS QUALITATIVOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO  
ENCÉFALO SÃO MAUS PREDITORES DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS  
EM PACIENTES COM EPILEPSIA**

KELLY RIBEIRO NEVES

Porto Alegre, RS

2022

#### CIP - Catalogação na Publicação

Neves, Kelly Ribeiro  
OS ACHADOS QUALITATIVOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO  
ENCÉFALO SÃO MAUS PREDITORES DE TRANSTORNOS  
PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM EPILEPSIA / Kelly  
Ribeiro Neves. -- 2022.  
124 f.  
Orientador: Marino Muxfeldt Biachin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2022.

1. epilepsia. 2. transtorno psiquiátrico. 3.  
epilepsia do lobo temporal. 4. epilepsia do lobo  
temporal mesial. 5. ressonância magnética. I. Biachin,  
Marino Muxfeldt, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**OS ACHADOS QUALITATIVOS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO  
ENCÉFALO SÃO MAUS PREDITORES DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS  
EM PACIENTES COM EPILEPSIA**

KELLY RIBEIRO NEVES

Orientador: Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin  
Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção de Mestre em Medicina: Ciências  
Médicas, da Universidade Federal do Rio Grande  
do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina:  
Ciências Médicas.

Porto Alegre, RS

2022

“O nosso cérebro é o melhor brinquedo já criado: nele se encontram todos os segredos, inclusive o da felicidade.”

Charles Chaplin

“Peça a Deus que abençoe os seus planos, e eles darão certo.”

Provérbios 16:3

## **Agradecimentos**

A Deus, que me reveste de força e torna perfeito o meu caminho (2 Samuel 22:33).

Aos meus pais, Denise e Ademir Neves, os maiores apoiadores e exemplos de virtudes, irmão Willian Neves e familiares por toda a compreensão, amor e parceria.

Ao meu ilustre orientador Prof. Dr. Marino Muxfeldt Bianchin pela generosidade, paciência e orientação neste projeto.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade de realização deste trabalho.

Ao Hospital de Clínicas e ao Serviço de Neurologia da UFRGS, por permitir a coleta dos dados da pesquisa.

Aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa em prol da ciência, mesmo sabendo que não teriam um benefício direto.

Aos funcionários do PPGCM e do HCPA sempre solícitos para dirimir questionamentos e ajudar no que for necessário.

Aos meus queridos amigos e colegas que contribuíram direta ou indiretamente com este trabalho e tornaram esse período mais leve e alegre.

## RESUMO

### **Base teórica:**

Existem vários estudos na literatura que demonstram a associação entre epilepsia e transtornos psiquiátricos tanto antes quanto após o início das crises. Estes sugerem um compartilhamento de mecanismos comuns, caracterizados por alterações funcionais e estruturais que afetam um mesmo circuito - o Sistema Límbico - que é, em parte, composto pelas estruturas do lobo temporal mesial, local de epilepsia focal mais frequentemente encontrado em nosso país.

Essa relação bidirecional sugere uma suscetibilidade subjacente comum à epilepsia e distúrbios afetivos, nos níveis molecular, celular e anatômico e as alterações funcionais e estruturais de uma doença podem desencadear a outra. Diversas alterações de neuroimagem, genéticas e moleculares, comuns a ambas as condições, têm sido descritas, às vezes conflitantes, e precisam ser melhor conhecidas.

Alguns autores demonstraram associação entre transtornos psiquiátricos e crises epiléticas em pacientes com alterações anatômicas na ressonância magnética (RM) do cérebro, principalmente em estudos de pós-processamento, incluindo volumetria, perfusão e espectroscopia.

A epilepsia temporal mesial é a epilepsia focal refratária a drogas mais comum e também uma das mais potencialmente tratáveis cirurgicamente. A condição interictal com a associação de comorbidades psiquiátricas também é importante na qualidade de vida e prognóstico dos pacientes.

Em relação ao importante impacto dessas comorbidades psiquiátricas entre pacientes com transtorno epilético e a disponibilidade limitada de ferramentas de pós-processamento, estudamos a possibilidade de prever transtornos psiquiátricos em pacientes com epilepsia do lobo temporal através da análise de visual qualitativa dos exames de RM, que poderiam ser facilmente detectados em nível ambulatorial e, portanto, facilitariam e acelerariam o manejo clínico-terapêutico.

### **Objetivo:**

Estudar a relação das alterações visuais qualitativas no estudo de RM de pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT), com e sem transtornos psiquiátricos, bem como avaliar uma possível predição do desenvolvimento dessas comorbidades, o que poderia impactar em uma conduta clínico-terapêutica efetiva e possivelmente mais previsível desses pacientes.

### **Métodos:**

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo. Foram selecionados pacientes diagnosticados de acordo com a Classificação de Síndromes Epiléticas da ILAE por critérios clínicos, EEG e neuroimagem, submetidos à Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV (SCID) e à RM, realizada em equipamentos Phillips de 1.5T e 3T. Esses participantes foram divididos em três grupos: 1) epilepsia do lobo temporal mesial; 2) epilepsia do lobo temporal não mesial. Em seguida, esses dados foram cruzados com características epidemiológicas, eletrofisiológicas e psiquiátricas e analisados. Os pacientes precisavam atender aos critérios de elegibilidade, incluindo pelo menos um exame de

ressonância magnética (RM) e entrevista psiquiátrica - SCID-IV disponíveis. As análises foram realizadas por um neurorradiologista e um epileptologista clínico experientes.

#### **Resultados:**

A análise estatística dos dados coletados foi realizada usando o software SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Versão 21.0. Armonk, NY: IBM Corp). O nível de significância foi estabelecido em  $p < 0,05$  em todas as análises.

Noventa e um pacientes foram incluídos e divididos em dois grupos: epilepsia do lobo temporal mesial / grupo 1 (42 pacientes - 46,2%) ou epilepsia outra que não do lobo temporal mesial / grupo 2 (49 pacientes - 53,8%) e aqui foram agrupados os pacientes classificados como epilepsia lateral e extratemporal. Os pacientes com ELT mesial foram subdivididos de acordo com a lateralização de sua manifestação patológica (direita ou esquerda). Posteriormente, foram avaliadas as relações dos grupos com critérios clínicos como idade, duração da epilepsia, sexo, características das crises, controle das crises, história familiar, SCID-IV (transtornos psiquiátricos, dependência de drogas, transtornos de ansiedade e humor) e descargas interictais de EEG/VEEG.

Não encontramos diferenças estatisticamente significativas no estudo qualitativo das imagens de RM dos grupos avaliados, conforme os critérios clínicos avaliados.

#### **Conclusão:**

Nosso estudo não encontrou valores que permitam conclusões definitivas, portanto podemos sugerir que pacientes com exames de RM visualmente alterados e inalterados não apresentaram diferença estatística significativa em relação à associação com os diversos transtornos psiquiátricos avaliados, mesmo sendo analisados por um neurorradiologista e epileptologista clínico experientes.

No entanto, houve uma possível sugestão de associação, embora não estatisticamente significativa, entre transtorno de ansiedade e alteração anatômica no hipocampo direito. Estudos adicionais com um número maior de pacientes são necessários para esclarecer essa possibilidade de relação.

A grande variedade de achados pode ser provavelmente atribuível à base patológica heterogênea investigada e a uma grande variedade de métodos diagnósticos. A revisão da literatura sobre estudos de imagem levanta questões que levam a níveis “baixos” de evidência. Os tamanhos das amostras são pequenos e a randomização e o cegamento são incomuns e uma ligação entre a base patológica, os achados de imagem e os padrões clínicos geralmente é incerta. Além disso, a tecnologia ainda não resiste a tempo suficiente para permitir estudos com acompanhamento adequado.

**Palavras-chave:** transtornos psiquiátricos, transtornos do humor, transtornos de ansiedade, epilepsia do lobo temporal, RM E epilepsia e cirurgia E epilepsia.

## ABSTRACT

### **Background:**

There are several studies in the literature showing the association between epilepsy and psychiatric disorders both before and after the onset of seizures. These suggest a sharing of common mechanisms, characterized by functional and structural changes that affect the same circuit - the Limbic System - which is, in part, composed by the structures of the mesial temporal lobe, the site of focal epilepsy most frequently found in our country.

This bidirectional relationship suggests a common underlying susceptibility to epilepsy and affective disorders, at molecular, cellular and anatomical levels, and the functional and structural changes of one disease can trigger the other. Several neuroimaging, genetic and molecular changings, common to both conditions, have been described, sometimes conflicting, and need to be better known.

Some authors have demonstrated an association between psychiatric disorders and epileptic seizures in patients with anatomical changes on magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, especially in post-processing studies, including volumetry, perfusion, and spectroscopy.

Mesial temporal epilepsy is the most common drug-refractory focal epilepsy and also one of the most potentially surgically treatable. The interictal condition with the association of psychiatric comorbidities is also important in the quality of life and prognosis of patients.

Regarding the important impact of these psychiatric comorbidities among patients with epileptic disorder and the limited availability of post-processing tools, we studied the possibility of predicting psychiatric disorders in patients with temporal lobe epilepsy by analyzing qualitative visual changes on magnetic resonance imaging, that could be easily detected on an outpatient basis, and therefore, facilitate and accelerate clinical-therapeutic management.

### **Objective:**

We aimed to study the relationship of qualitative visual changes on magnetic resonance study of patients with temporal lobe epilepsy, with and without psychiatric disorders, as well as to evaluate a possible prediction of the development of these comorbidities, which could impact on a faster, more effective and possibly more predictable clinical-therapeutic conduction of these patients.

### **Methods:**

This is a cross-sectional and retrospective study. Patients diagnosed according to the ILAE Classification of Epileptic Syndromes by clinical criteria, EEG and neuroimaging were selected, submitted to Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID), and to MRI, performed in Philips 1.5T and 3T equipment. These participants were divided into two groups: 1) mesial temporal lobe epilepsy; 2) non-mesial temporal lobe epilepsy. Then, these data were crossed with epidemiological, electrophysiological and psychiatric characteristics and analyzed. Patients needed to meet eligibility criteria, including at least one available magnetic resonance imaging (MRI) scan and psychiatric

interview - SCID-IV. Analyzes were performed by an experienced neuroradiologist and clinical epileptologist.

**Results:**

Statistical analysis of the collected data was performed using SPSS software (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp). The level of significance was set at  $p < 0.05$  in all analyses.

Ninety-one patients were enrolled and divided into two groups: mesial temporal lobe epilepsy / group 1 (42 patients - 46.2%) or non-mesial temporal lobe epilepsy / group 2 (49 patients - 53.8%) and here patients classified as lateral and extratemporal epilepsy were grouped. Patients with mesial TLE were subdivided according to the lateralization of their pathological manifestation (right or left). Subsequently, the relationships of the groups with clinical criteria such as age, duration of epilepsy, sex, seizure characteristics, seizure control, family history, SCID-IV (psychiatric disorders, drug addiction, anxiety and mood disorders) and discharges were evaluated. interictal EEG/VEEG.

We did not find statistically significant differences in the qualitative study of the MR images of the evaluated groups, according to the evaluated clinical criteria.

**Conclusion:**

Our study did not find values that allow definitive conclusions, therefore, we can suggest that patients with visually altered and unaltered MRI studies did not show a significant statistical difference in relation to the various psychiatric disorders evaluated, even though being analyzed by an experienced neuroradiologist/epileptologist.

However, there was a possible suggestion of association, although not statistically significant, between anxiety disorder and anatomic change in the right hippocampus. Additional studies with a larger number of patients are needed to clarify this possible relationship.

The wide variated findings are probably attributable to the heterogeneous pathological basis investigated and to a greater variety of diagnostic methods. Reviews of the imaging literature raise issues that lead to “low” levels of evidence. Sample sizes are small, randomization and blinding are uncommon, and a link of pathological basis, imaging findings, and clinical patterns is usually uncertain. In addition, the technology still does not resist long enough to allow studies with adequate follow-up.

**Keywords:** psychiatric disorders, mood disorders, anxiety disorders, temporal lobe epilepsy, MRI AND epilepsy, and surgery AND epilepsy

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Fluxograma estratégico para a busca de referências bibliográficas.
- FIGURA 2 - Esquema diagnóstico para classificação das epilepsias.
- FIGURA 3 - Classificação dos tipos de crises da ILAE 2017 (esquemas simplificado e expandido).
- FIGURA 4 - Esclerose Hipocampal.
- FIGURA 5 - Má-rotação Hipocampal.
- FIGURA 6 - Ganglioglioma.
- FIGURA 7 - DNET.
- FIGURA 8 - Displasia Cortical Focal.
- FIGURA 9 - Polimicrogiria.
- FIGURA 10 - Polimicrogiria e Heterotopia de Substância Cinzenta.
- FIGURA 11 - Heterotopia de Substância Cinzenta.
- FIGURA 12 - Hemimegalencefalia.
- FIGURA 13 - Encefalocele Temporal.
- FIGURA 14 - Encefalocele Temporal.
- FIGURA 15 - Cavernoma Temporal.
- FIGURA 16 - Encefalomalácias Pós-traumáticas nas regiões temporais.
- FIGURA 17 - Extensa área de gliose / encefalomalácia no hemisfério cerebral esquerdo.
- FIGURA 18 - Encefalite Hmerpética.
- FIGURA 19 - Neurocisticercose - fase vesicular.
- FIGURA 20 - Neurocisticercose - fase coloidal vesicular (superior) e fase nodular granular (inferior).
- FIGURA 21 - Neurocisticercose - fase nodular calcificada.
- FIGURA 22 - Protocolo HARNES-MRI - sequências T1 e FLAIR (3T).
- FIGURA 23 - Protocolo HARNES-MRI - sequência T2 coronal 2D (3T).
- FIGURA 24 - RM negativa - Esclerose Hipocampal.
- FIGURA 25 - RM negativa - Displasia Cortical Focal.
- FIGURA 26 - Volumetria de Hipocampo e Subcampo por RM.
- FIGURA 27 - Anatomia da face inferomedial do cérebro.
- FIGURA 28 - Corte frontal do giro para-hipocampal e hipocampo - anatomia.
- FIGURA 29 - Anatomia do Sistema Límbico e Circuito de Papez.
- FIGURA 30 - Chave dos Subconjuntos de estruturas do Sistema Límbico ligadas às emoções e à memória.
- FIGURA 31 - Anatomia da Face inferior do cérebro.
- FIGURA 32 - Anatomia dos giros orbitários (RM).
- FIGURA 33 - Esquema da região hipotalâmica do hemisfério direito e os principais núcleos.

FIGURA 34 - Desenho esquemático das principais conexões da habênula.

FIGURA 35 - Corte frontal do cérebro no plano da cabeça do núcleo caudado.

FIGURA 36 - Vistas sagital e dorsal do tronco encefálico e de parte do diencéfalo / epitálamo.

FIGURA 37 - Desenho esquemático da localização da amígdala e seus três grupos nucleares.

FIGURA 38 - Relação entre a amígdala e o fascículo uncinado ao estudo de tractografia.

FIGURA 39 - Volumetria do COFm.

FIGURA 40 - As partes do lobo temporal e suas várias manifestações neuropsiquiátricas.

FIGURA 41 - Fluxograma do marco conceitual.

## **LISTA DE TABELAS**

TABELA 1 - Classificação de crises.

TABELA 2 - Descritores de crises focais de acordo com o grau de comprometimento.

TABELA 3 - Pontos-chave das principais vantagens do protocolo HARNESS-MRI.

TABELA 4 - Sequências opcionais e mandatórias do protocolo HARNESS-MRI.

TABELA 5 - Alguns estudos que relacionam Ansiedade e seus principais achados de imagem.

TABELA 6 - Alguns estudos que relacionam Transtornos de Humor e seus principais achados de imagem.

TABELA 7 - Alguns estudos que relacionam Psicose e seus principais achados de imagem.

TABELA 8: Alguns estudos que relacionam Epilepsia e Transtornos Psiquiátricos e seus principais achados de imagem.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH: Hormônio Adrenocorticotrófico.  
BOLD: Efeito Dependente do Nível de Oxigênio no Sangue.  
COF: Córtex OrbitoFrontal.  
COFm: Córtex OrbitoFrontal Medial.  
CPF: Córtex Pré-frontal.  
DNET: Tumor Disembrioplástico Neuroepitelial.  
EEG: Eletroencefalograma.  
EEG-fMRI - EEG combinado com fMR.  
ELT: Epilepsia do lobo temporal.  
ELTM: Epilepsia do lobo temporal mesial.  
ELTM-EH: Epilepsia do lobo temporal mesial com Esclerose Hipocampal.  
EMT: Esclerose Mesial Temporal.  
FDG: Fluorodeoxiglucose-pósitron.  
fMRI: Ressonância Magnética Funcional.  
FU: Fascículo Uncinado.  
ILAE: International League Against Epilepsy.  
IP: Interictal Psychosis.  
MRI: Magnetic Resonance Imaging.  
MRS: Espectroscopia por Ressonância Magnética de 1H.  
NAA: N-acetil aspartato.  
NAC: Núcleo Accumbens.  
PET: Tomografia por Emissão de Pósitrons.  
PI: Psicose Interictal.  
RM: Ressonância Magnética.  
SB: Substância Branca.  
SC: Substância Cinzenta.  
SCID-IV: Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV  
SPECT: Tomografia Computadorizada de Emissão de Fóton Único.  
TA: Traço de Ansiedade.  
TAB: Transtorno Afetivo Bipolar.  
TAG: Transtorno de Ansiedade Generalizada.  
TAG-TDM: Transtorno de Ansiedade Generalizada e Transtorno Depressivo Maior.  
TAS: Transtorno de Ansiedade Social.  
TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido.  
TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade.  
TDM: Transtorno Depressivo Maior.  
TEPT: Transtorno do Estresse Pós-Traumático.  
TOC: Transtorno Obsessivo-Compulsivo.  
TP: Transtorno de Pânico.  
VEEG / vídeoEEG: Vídeoeletroencefalograma.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	16
2.2 Revisão da Literatura e Atualização do Tema.....	17
3. MARCO CONCEITUAL.....	74
4. JUSTIFICATIVA.....	75
5. OBJETIVOS.....	76
5.1. Objetivo primário.....	76
5.2. Objetivos secundários.....	76
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
7. ARTIGO.....	103
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	122
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	123

## 1. INTRODUÇÃO

A palavra Epilepsia (*epi*: de cima e *lepsem*: abater) é originada do grego que significa “algo que vem de cima e abate a pessoa”, o que remonta a um caráter místico, misterioso, religioso e mágico (1). Esta entidade abriga diversas síndromes, que têm como característica comum a tendência à recorrência espontânea de crises convulsivas, afeta todas as idades e pode estar associada a uma série de transtornos cognitivos, psiquiátricos e sociais (2).

As crises epilépticas se iniciam de forma abrupta e são bastante variáveis, por vezes com sinais motores, sensitivos, autonômicos e/ou alterações do estado de consciência (3). Decorrem de um desequilíbrio entre estímulos excitatórios e inibitórios sobre um determinado circuito neuronal, com o favorecimento dos excitatórios e, na dependência da região hiperestimulada, variam-se as manifestações clínicas. Essas podem ser divididas em generalizadas, quando há hiperexcitabilidade neuronal simultânea dos hemisférios, ou focais, quando localizada e, atualmente, também podem ser classificadas como focais com generalização e desconhecidas (4, 5, 6).

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a mais frequente das epilepsias focais e pode ter início na região medial, no hipocampo e amígdala, e na região lateral, no neocórtex temporal (7, 8). O substrato patológico mais frequentemente encontrado é a esclerose hipocampal (3, 9, 10), mas outras lesões estruturais podem ser encontradas em associação a esta alteração, tais como tumores benignos, malformações vasculares e do desenvolvimento cortical (11). A coexistência entre esclerose hipocampal e outra lesão extratemporal é chamada dupla patologia (*dual pathology*), condição que confere maior grau de dificuldade para o diagnóstico e está associada a pior prognóstico (12).

A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) é a forma mais comum de epilepsia focal (10). Por acometer os centros importantes do sistema límbico, principal integrador dos processos emocionais, a ELTM apresenta elevados índices de associação com transtornos psiquiátricos (5, 7). Em adição a sintomas ictais relacionados à emoção, a ELTM tem impacto considerável na vida e no *status* emocional dos pacientes na fase interictal e pode estar associada a uma série de problemas cognitivos, psiquiátricos e sociais, que impactam a qualidade de vida (2, 13).

A ELT com esclerose mesial temporal (ELTM-EH) parece ser uma das formas mais refratárias à terapia medicamentosa (11). No estudo de Hauser and Hesdorffer *et al.* 1990, este diagnóstico foi associado a pior prognóstico na população estudada. Enquanto 50% a 80% dos pacientes com epilepsia tornam-se livres de convulsões com tratamento adequado, cerca de 11% dos pacientes com ELTM-EH e somente 3% com dupla patologia, ficaram livres de convulsões no ano anterior (14).

A epilepsia, em geral, está associada à mortalidade prematura e a natureza imprevisível das convulsões pode ser altamente incapacitante para os pacientes. Estudos populacionais demonstraram que está associada a um aumento na prevalência de distúrbios psiquiátricos em relação à população geral, com o dobro de ideação suicida em relação aos não epilépticos, demonstrada no estudo de Tellez-Zenteno *et al.* (13, 15).

Não se pode determinar uma relação de causa-efeito unidirecional entre epilepsia e transtornos psiquiátricos, pois a condição epiléptica pode preceder a instauração dos sintomas mentais em alguns pacientes, mas o contrário também é descrito, com diagnóstico de transtornos afetivo-comportamentais prévios à primeira crise. Esta bidirecionalidade sugere que alterações estruturais e funcionais de uma doença aumentam o risco de desenvolvimento da outra (16).

As duas comorbidades psiquiátricas mais prevalentes são ansiedade e depressão, as quais afetam uma em cada três adultos que convivem com essa doença (17 - 19). Os fatores de risco indicados para essa associação são: frequência das crises; tratamento cirúrgico para epilepsia; idade; tipo de crise e percepção do estigma (20, 21). Possivelmente, mais do que a frequência das crises, o medo de queda ou morte seja um fator crítico para o desenvolvimento da ansiedade em epiléticos.

Desde Hipócrates - 400 AC, naturalmente assume-se que os distúrbios de humor são uma consequência dos transtornos convulsivos e uma reação normal à doença, no entanto, evidências recentes sugerem que um número significativo de pacientes também já sofria de depressão prévia ao primeiro episódio convulsivo (16, 22, 23). A ELT refratária é frequentemente associada a distúrbios de humor, particularmente, a depressão, que tem incidência estimada entre 30 e 70% (24 - 26), entretanto, em pacientes com epilepsia bem controlada, é de cerca de 3 a 9% (22). Sugere-se que a depressão pode ter efeito mais negativo na qualidade de vida que a frequência das crises (24, 27).

O risco de psicose em pacientes com epilepsia é maior do que na população geral e é ainda maior em ELT, estimado em cerca de 60% (28 - 30). O estudo longitudinal de Qin *et al.* 2005 demonstrou que o risco de adquirir esquizofrenia é relacionado à idade, cerca de 2-3 vezes mais alto em pacientes com epilepsia do que na população em geral e que a história familiar de psicose é fator de risco de efeito cumulativo com a epilepsia (31). A psicose interictal (PI) aparece anos após o início da epilepsia, lembra clinicamente a esquizofrenia (31 - 33) e a sua ligação é complexa. Ambas compartilham fatores etiológicos e o dano causado pelas convulsões recorrentes também aumenta o risco de PI.

A introdução de técnicas avançadas de neuroimagem, como a tomografia de emissão de pósitrons (PET), a ressonância magnética do encéfalo (RM) e a espectroscopia, combinadas a modelos animais e testes comportamentais mais refinados, tornou possível a identificação de mecanismos fisiopatológicos comuns às epilepsias (sobretudo a do lobo temporal) e transtornos psiquiátricos (34).

Para exemplificar a importância dos métodos de imagem, existem evidências que sugerem que a ELT e a depressão podem compartilhar mecanismos patogênicos comuns (35) tendo em vista que foram encontrados redução de volume dos lobos frontais (36) hipocampais (37 - 39), alterações em estudos de espectroscopia por ressonância magnética de 1H (MRS) (40, 41) e hipometabolismo ao fluorodeoxiglicose-pósitron (FDG-PET) nas regiões temporais epileptogênicas (42, 43); que podem ser secundárias à depressão ou apenas marcadores de disfunção cerebral associada a ELT (44).

Os estudos de imagem têm pesquisado diferenças nas anormalidades hipocampais e amigdalares em pacientes com ELTM, com e sem PI, e apresentam resultados variáveis. Alguns têm relatado maior perda de volume no hipocampo e amígdala (45) e maior redução do marcador neuronal N-acetil-aspartato (46), enquanto outros demonstraram aumento bilateral no volume da amígdala em pacientes com ELTM e PI, comparado àqueles sem PI (45, 47).

Alguns poucos estudos compararam as diferenças entre os pacientes com somente ELT e com ELT e psicose. Os achados incluíram redução do volume nos lobos frontais, parietais e giros temporais superiores e volume da substância cinzenta (SC) do hipocampo esquerdo e aumento bilateral das amígdalas (45, 47, 48) nos estudos com ROI manual e automatizado. Sundram *et al.* (49) encontraram déficits regionais tanto na substância branca (SB) quanto na SC nos pacientes com ELT com psicose comparados aos com somente ELT, onde os déficits foram principalmente localizados no lobo temporal. Por exemplo, foram encontrados déficits nos lobos temporais mesiais dos hipocampos e giros para-hipocampais esquerdos, o que seria compatível com os descritos em esquizofrenia (50 - 52). Foram também encontradas evidências de déficits bilaterais nos lobos temporais laterais e nas regiões extratemporais sugerindo que a psicose vista em pacientes com ELT seja resultado de outras anormalidades (49).

Satishandra *et al.* 2003 demonstraram que os volumes da amígdala e hipocampo estão preservados em sujeitos com epilepsia refratária parcial e ansiedade, em contraste a pacientes com epilepsia sem psicopatologia associada, a despeito de convulsão significativamente precoce e duração de convulsão mais prolongada (53).

O tratamento medicamentoso é voltado para o bloqueio do fenômeno ictal, o que é obtido em até dois terços dos casos (54). No entanto, a condição interictal (comorbidades psiquiátricas) também é importante na qualidade de vida dos pacientes.

Algumas evidências sugerem que o tratamento cirúrgico também é capaz de prevenir ou reverter distúrbios sociais e psiquiátricos interictais que comumente se desenvolvem em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial, mas apenas se uma intervenção eficaz ocorrer no início do curso do distúrbio (55, 56). A ELTM foi a síndrome epiléptica mais efetivamente tratada por ressecção cirúrgica, sendo esta o protótipo das síndromes epilépticas cirurgicamente remediáveis (54, 57 - 60). O reconhecimento da ELTM como uma síndrome corrigível cirurgicamente e o desenvolvimento de testes não invasivos para identificar o tecido temporal mesial epileptogênico, tiveram um impacto importante nas abordagens diagnósticas e terapêuticas clínicas da epilepsia. Para muitos pacientes pós-cirúrgicos, os ganhos psicossociais a longo prazo que dizem respeito ao emprego e vida independente podem ser significativamente mais favoráveis do que para pacientes que são medicamente tratados, no entanto, após a cirurgia de ELT, tem sido observado que sintomas psiquiátricos podem ser desenvolvidos pela primeira vez (de novo) ou que sintomas pré-existentes podem ser exacerbados (60).

Esperamos que o nosso estudo possa contribuir no tratamento mais ágil e eficaz dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial na previsão de associação com possíveis transtornos psiquiátricos, o que geraria impacto considerável no tratamento e melhora na qualidade de vida destes pacientes.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados às características de neuroimagem nos pacientes com epilepsia do lobo temporal e distúrbios psiquiátricos.

A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES, no período de 1987 a 2021.

Foram realizadas buscas através dos termos “transtornos psiquiátricos”, “epilepsia do lobo temporal”, “ressonância magnética e epilepsia” e “cirurgia em epilepsia” em inglês e suas combinações.

Palavras-chave		
1 - psychiatric disorders 2 - temporal lobe epilepsy 3 - MRI epilepsy 4 - surgery epilepsy		
PubMed	LILACS	SciELO
1 = 1253957 2 = 19390 3 = 16893 4 = 21331 1 + 2 = 2823 1 + 3 = 2233 1 + 4 = 2145 1 + 2 + 3 = 508 1 + 2 + 4 = 401 1 + 3 + 4 = 401 2 + 3 + 4 = 2515 1 + 2 + 3 + 4 = 160	1 = 9968 2 = 431 3 = 209 4 = 335 1 + 2 = 35 1 + 3 = 1 1 + 4 = 17 1 + 2 + 3 = 0 1 + 2 + 4 = 2 1 + 3 + 4 = 0 2 + 3 + 4 = 42 1 + 2 + 3 + 4 = 0	1 = 2140 2 = 246 3 = 121 4 = 171 1 + 2 = 13 1 + 3 = 0 1 + 4 = 3 1 + 2 + 3 = 0 1 + 2 + 4 = 1 1 + 3 + 4 = 0 2 + 3 + 4 = 17 1 + 2 + 3 + 4 = 0

Figura 1. Fluxograma estratégico para a busca de referências bibliográficas.

Fonte: autora.

### 2.2 REVISÃO DA LITERATURA E ATUALIZAÇÃO DO TEMA:

### **2.2.1 - EPILEPSIA**

É uma patologia cerebral crônica recorrente que afeta aproximadamente 50 milhões de pessoas em todo o mundo (13), um dos distúrbios neurológicos mais comuns e debilitantes, que possui ampla variedade de causas (61) e uma prevalência de 5-10 a cada 1000 pessoas na população geral (49, 62). Estima-se que a incidência de epilepsia em países desenvolvidos seja de cerca de 50/ 100.000/ ano , podendo dobrar nos países mais pobres/subdesenvolvidos. Em geral, a distribuição é bimodal, com picos de incidência no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade (63, 64).

O termo Epilepsia se refere a diferentes síndromes, que se caracterizam por uma predisposição a crises epiléticas não provocadas e recorrentes (3). Uma crise epilética é definida como “a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas secundários à atividade neuronal cerebral anormal excessiva ou síncrona”. Essas crises podem ser ataques súbitos e breves de alteração da consciência; transtornos motores, sensitivos, cognitivos, psíquicos ou autonômicos; ou de comportamento inapropriado. O primeiro passo é determinar se caracteriza uma crise epilética e não um dos simuladores (65). O passo seguinte é a classificação do tipo de crise (3, 66, 67).

### **2.2.2 - CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉTICAS**

As crises epiléticas são classicamente divididas em focais e generalizadas (4, 5, 67). Nas focais, a crise é determinada pelo ponto de origem da descarga neuronal e o grau de propagação no cérebro. A região de origem da descarga neuronal é chamada Zona de Origem Ictal e as regiões geradoras das manifestações clínicas são chamadas Zonas Sintomatogênicas. Ou seja, nem sempre a região onde se inicia a descarga é capaz de produzir manifestações clínicas (“córtex silencioso”), o que pode causar confusão e inefetividade em caso de remoção cirúrgica, fazendo-se necessário o estudo adequado por meio de métodos de imagem. As generalizadas se caracterizam por uma disfunção, geralmente de origem genética, dos circuitos tálamo-corticais (67 - 69). As alterações da classificação de crises de 1981 no estudo de Berg *et al.* em 2000 (66) estão resumidas na tabela 1:

Crises generalizadas
Tônico-clônicas (em qualquer combinação)
Ausência
Típica
Atípica
Ausência com características especiais
Ausência mioclônica
Mioclônias palpebrais
Mioclônica
Mioclônica atônica
Mioclônica tônica
Clônica
Tônica
Atônica
<b>Crises focais</b>
<b>Desconhecido</b>
Espasmos epilépticos

\*Crises que não podem ser claramente diagnosticadas em uma das categorias anteriores devem ser consideradas não classificadas até que informações permitam o seu diagnóstico preciso. No entanto, esta não é considerada uma categoria de classificação.

Tabela 1: Classificação de crises.

Fonte: Berg *et al.* 2000 (66).

No entanto, em 2017, A Classificação das Epilepsias da Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE, “International League Against Epilepsy”) foi novamente atualizada tendo em conta os avanços científicos (6, 70). Esta apresenta múltiplos níveis (Figura 1), devido à ampla variabilidade dos recursos disponibilizados ao diagnóstico nos diversos locais do mundo, discutidos a seguir:

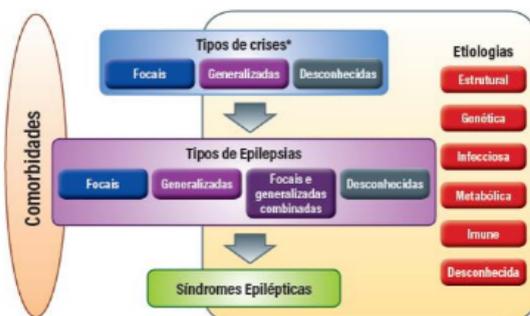


Figura 2: Esquema diagnóstico para classificação das epilepsias. Os tipos de crises se referem ao início.

Fonte: Scheffer *et al.* 2017 (6).

### A) Tipo de crises

É o ponto de partida, com a crise epiléptica já definida. São classificados de acordo com o quadro inicial: focal, generalizado e desconhecido. O diagnóstico é feito com bases clínicas, corroborado pelo EEG. Este pode ser o nível máximo do diagnóstico, quando não há acesso a EEG, vídeoEEG e estudos de imagem ou há pouca informação (6).

## B) Tipos de Epilepsia

É o segundo nível, quando já há o diagnóstico de epilepsia baseado na definição de 2014. Inclui duas novas categorias de “Epilepsia com Crises Focais e Generalizadas Combinadas” categoria “Desconhecida”, além das bem estabelecidas “Epilepsias Focais” e “Epilepsias Generalizadas”. Podem ser distúrbios uni, multifocais ou que envolvem um hemisfério, com ou sem preservação da consciência, motoras, não motoras e com evolução para tônico-clônicas bilaterais (tabela 2). Nas focais, o EEG interictal mostra tipicamente descargas epileptiformes focais, dentro das redes limitadas a um hemisfério, podendo ser localizadas ou mais amplamente distribuídas e ainda originárias de estruturas subcorticais (6, 70).

<p><b>Sem comprometimento da consciência</b> Com componentes observáveis motores ou autonômicos. Esta corresponde aproximadamente ao conceito de "crise parcial simples". "Focal motora" e "autonômica" são termos que podem ser utilizados de acordo com as manifestações. Subjetiva envolvendo fenômenos sensoriais ou psíquicos apenas. Este corresponde ao conceito de aura, termo aceito no Glossário de 2001.</p>
<p><b>Com comprometimento da consciência.</b> Esta corresponde aproximadamente ao conceito de "crise parcial complexa". "Discognitivo" é um termo que tem sido proposto para este conceito (Blume et al., 2001).</p>
<p><b>Evoluindo para uma crise convulsiva bilateral</b> (envolvendo componentes tônicos, clônicas, ou tônico-clônicas). Esta expressão substitui o termo "Crise secundariamente generalizada." "Para mais descritores que foram claramente definidos e recomendados para uso, consulte Blume et al., 2001. "O termo "convulsivo" foi considerado termo leigo no Glossário; no entanto, notamos que ele é usado em toda a medicina em várias formas e é traduzido bem em muitas línguas. Seu uso é, portanto, aprovado.</p>

Tabela 2: Descritores de crises focais de acordo com o grau de comprometimento.

Fonte: Berg *et al.* 2010 (66).

Para o diagnóstico de Epilepsia Generalizada, o EEG deverá tipicamente mostrar atividade epileptiforme de ponta-onda generalizada, o que pode corresponder a vários tipos de crises (ausência, mioclônica, atônica, tônica, e tônico-clônica) (6).

O novo grupo de “Epilepsia Focal e Generalizada em Conjunto” foi criado para quem tem tanto crises generalizadas como focais. O diagnóstico é clínico, suportado pelos achados no EEG. O EEG interictal pode mostrar descargas de ponta-onda generalizada e descargas epileptiformes focais (p. ex. Síndrome de Dravet e a Síndrome de Lennox-Gastaut) (6).

O termo “Desconhecida” é usado quando não é possível determinar, por não haver dados suficientes. Pode não haver acesso a EEG, ou os estudos EEG podem não ser informativos, por exemplo, se forem normais, ou ainda se o tipo de crise é desconhecido (6, 70).

### C) Síndromes epilépticas

É o terceiro nível e se refere a um conjunto de características que ocorrem em associação às crises, o EEG e as alterações imagiológicas. Algumas síndromes são dependentes da idade (início e remissão), tipo de precipitantes, variação diurna, prognóstico ou comorbidades (transtorno cognitivo e psiquiátrico), em combinação com alterações específicas no EEG e exames de imagem. Também podem ter implicações etiológicas, prognósticas e terapêuticas, como por exemplo, síndrome de West e a síndrome de Dravet (6).

A figura 2 retrata a classificação básica das crises epilépticas à direita e a classificação expandida à esquerda (71). O uso de uma ou outra depende do nível de detalhes desejado.

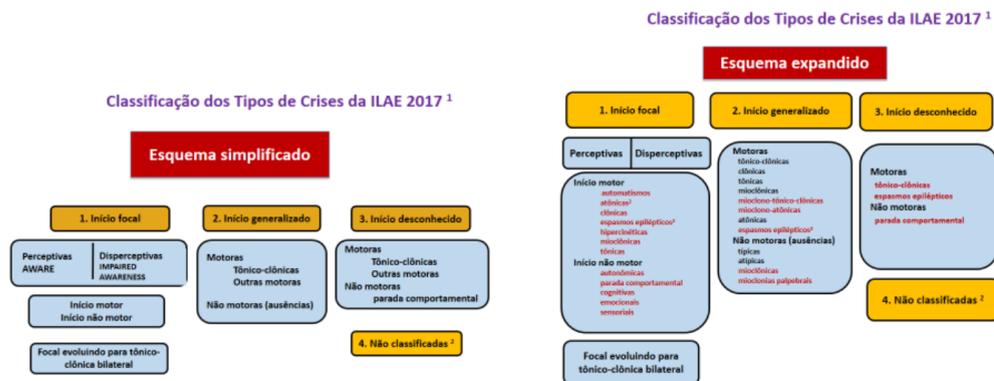


Figura 3: Classificação dos tipos de crises da ILAE 2017 (esquemas simplificado e expandido).

Fonte: Fisher *et al.* 2017 (71).

### 2.2.3 - ETIOLOGIA DAS CRISES EPILÉPTICAS

A determinação da causa da epilepsia deve ser buscada, com ênfase nas que apresentam implicações terapêuticas. São classificadas em idiopáticas, quando não há lesão estrutural associada; sintomáticas, quando se detecta lesão estrutural em exame de imagem e criptogênicas, quando há etiologia presumível, mas não diagnosticada. Os grupos adicionais etiológicos são: genético, infeccioso, metabólico, imune e desconhecido (5, 6).

O estudo de Blumcke *et al.*, 2017 examinou espécimes cerebrais ressecados de aproximadamente 10.000 pacientes ao longo de um período de 25 anos, que se submeteram à cirurgia de epilepsia. A esclerose hipocampal foi o diagnóstico histopatológico mais comum entre adultos e a displasia cortical focal, em crianças. Tumores, principalmente gangliogliomas, foram a segunda lesão mais comum em ambos os grupos (72, 72).

Os diagnósticos histopatológicos mais frequentes relatados, por ordem de frequência, foram:

- **Esclerose hipocampal (ELTM-EH)** - 36,4% de todos os espécimes cirúrgicos, 44,5% dos adultos e 15,0% dos de crianças (272). À RM, caracteriza-se por atrofia, perda de estrutura interna, redução da intensidade do sinal em T1 e aumento do sinal em T2 no hipocampo (figura 4); pode incluir atrofia do fórnice ipsilateral, corpo mamilar e o lobo temporal ipsilateral, particularmente o pólo temporal (72, 74, 75).

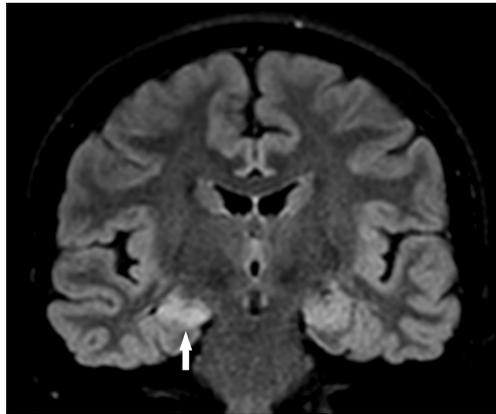


Figura 4: Esclerose Hipocampal - aumento do sinal em T2/FLAIR e discreta redução volumétrica no hipocampo direito (⇕).

Fonte: acervo próprio.

- **Má rotação** - 40% dos pacientes com lobo temporal epilepsia - caracterizada por uma forma anormalmente redonda do hipocampo e orientação vertical do sulco colateral profundo. Esta também ocorre em indivíduos normais e não parece ter significado patológico claro (72, 73, 76).

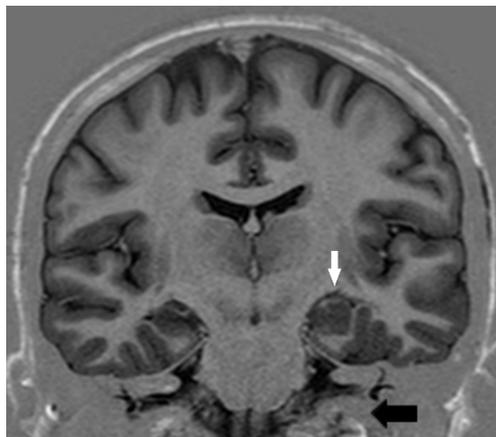


Figura 5: Má-rotação Hipocampal - hipocampo esquerdo arredondado (⇕), com orientação vertical do sulco colateral profundo (⇚).

Fonte: acervo próprio.

- **Tumores cerebrais** - 23,6% dos casos - Ganglioglioma foi o mais frequente, seguido por tumores disemбриoplásticos neuroepiteliais (DNET). Na RM, ambos são isointensos à SC em T1 e hiperintenso em T2. O realce pelo gadolínio é variável, embora mais comum em ganglioglioma. Os DNET têm uma aparência multilobulada típica nas imagens em T2 (72, 73).

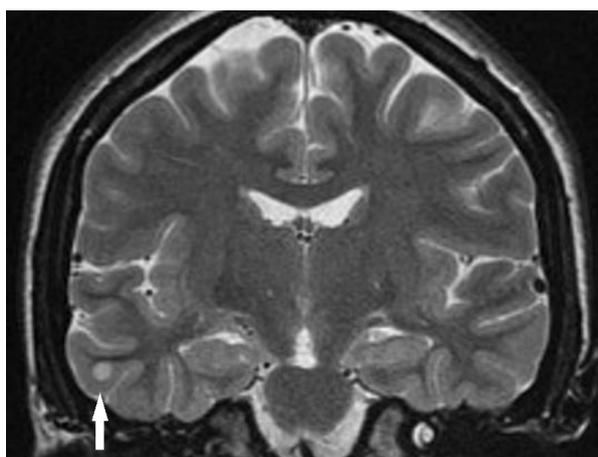


Figura 6: Ganglioglioma - lesão hiperintensa em T2, bem definida, no giro temporal inferior direito (♣).

Fonte: adaptado de Radiopaedia.

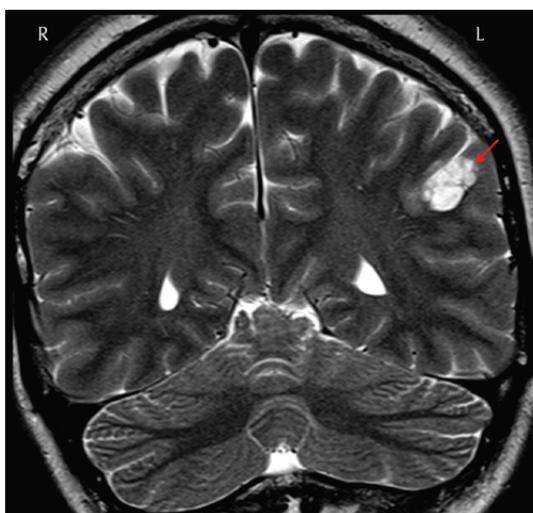


Figura 7: DNET - lesão multilobulada e hiperintensa em T2 no lobo parietal esquerdo (♣).

Fonte: adaptado de Wang *et al.* (72).

- **Malformações do desenvolvimento cortical** - 19,8% dos espécimes em crianças, foram vistos em 39,3% (73).

A displasia cortical focal (DCF) foi responsável por 70,6% de casos de malformações do desenvolvimento cortical. À RM, caracteriza-se por aumento da espessura cortical, junção córtico-subcortical indistinta e anormalidades de sinal ponderadas em T1 e T2 (figura 8).

A polimicrogiria é caracterizada por córtex com giração focal excessiva e em pequena escala (figuras 9 e 10).

A heterotopia nodular é frequentemente encontrada em situação periventricular ou na SB subcortical, sugere falha na migração de neurônios do ventrículo para o córtex cerebral e é isointensa à substância SC (figuras 10 e 11).

A hemimegalencefalia é caracterizada por um aumento anormal e displásico do hemisfério cerebral (figura 12).

A encefalocele do lobo temporal é de alta epileptogênese, com excelente resultado com ressecção e é comumente perdida se não for ativamente procurada (figuras 13 e 14) (72, 77).

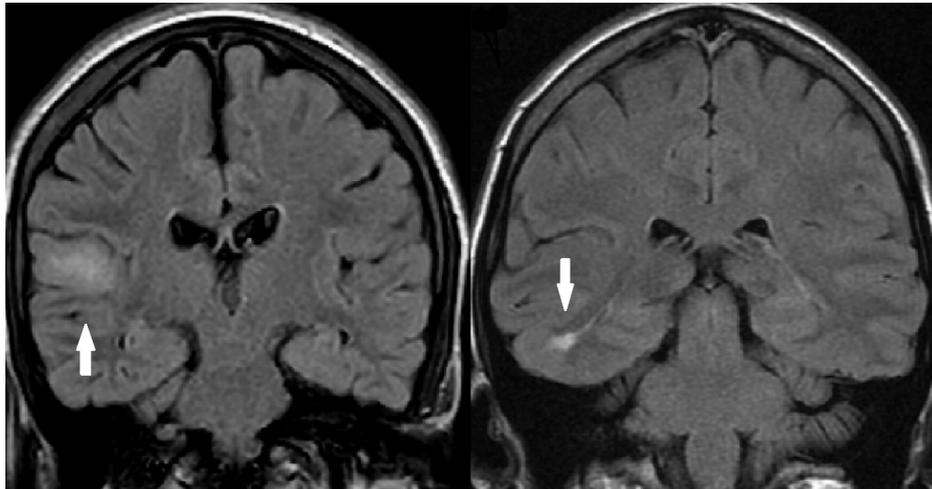


Figura 8: Displasia Cortical Focal nos giros temporais superior (⇆) e inferior (⇆) direitos.

Fonte: acervo próprio.



Figura 9: Polimicrogíria no hemisfério esquerdo (⇆).

Fonte: acervo próprio.

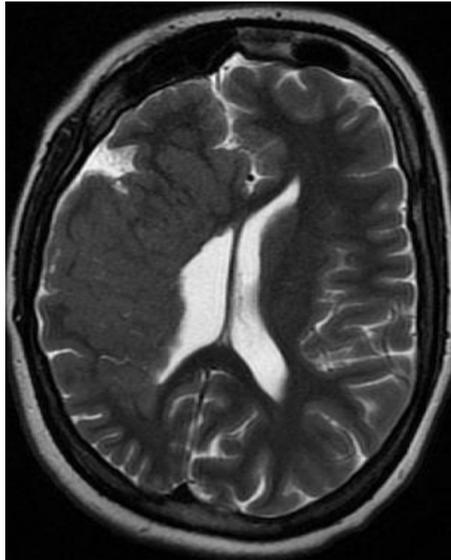


Figura 10: Polimicrogiria e Heterotopia de SC no hemisfério direito.  
Fonte: acervo próprio.

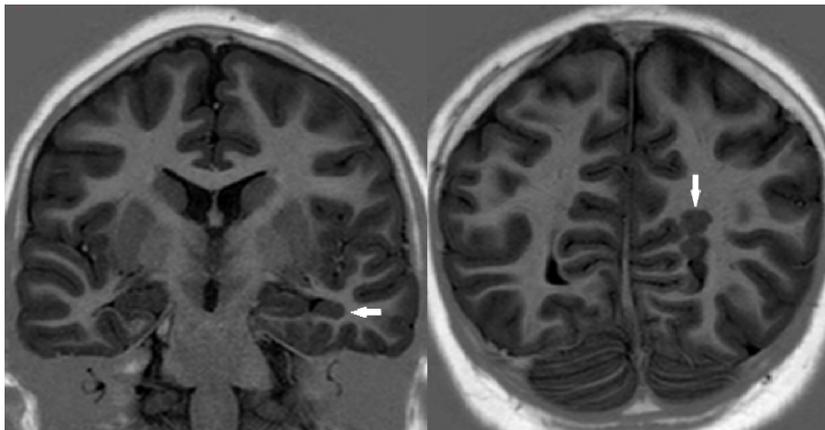


Figura 11: Heterotopia de SC nos lobos temporal (↔) e occipital (↔) esquerdos.  
Fonte: acervo pessoal.

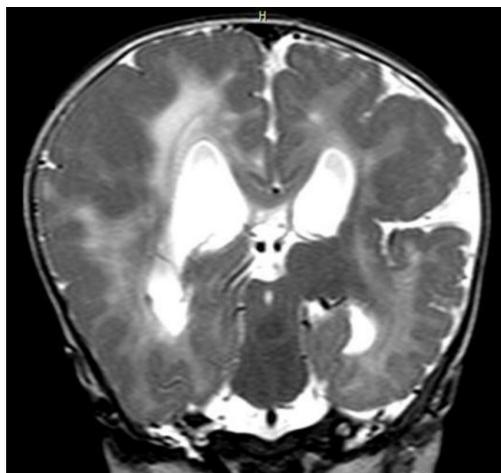


Figura 12: Aumento de volume e displasia do hemisfério cerebral direito (Hemimegalencefalia).  
Fonte: adaptado de Radiopaedia.

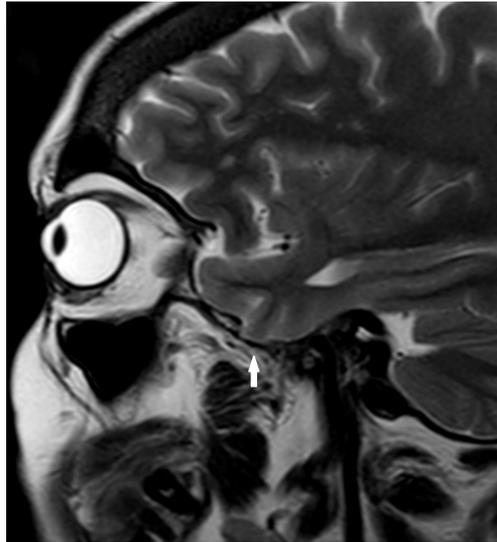


Figura 13: mínima Encefalocele Temporal (⊕) à esquerda.  
Fonte: acervo pessoal.

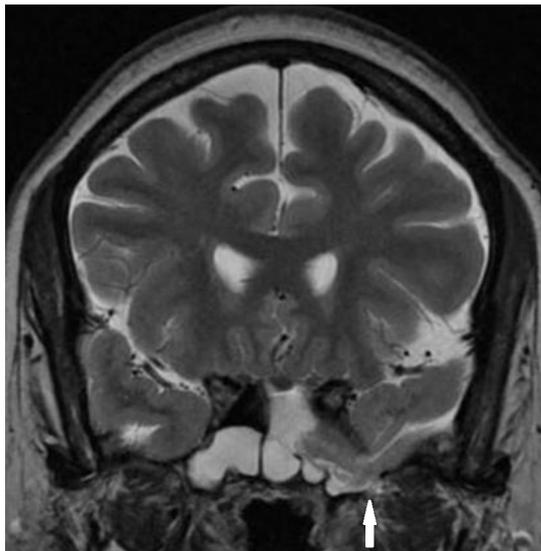


Figura 14: encefalocele temporal (⊕) à esquerda.  
Fonte: adaptado de Radiopaedia.

- **Malformações vasculares** - 6,1% dos espécimes, com angiomas cavernosos no lobo temporal sendo o tipo mais frequente (73). A aparência na RM é tipicamente multicística, com as intensidades de sinal nas ponderações em T1 e T2 refletindo produtos sanguíneos de tempos distintos (figura 15) (72, 78).

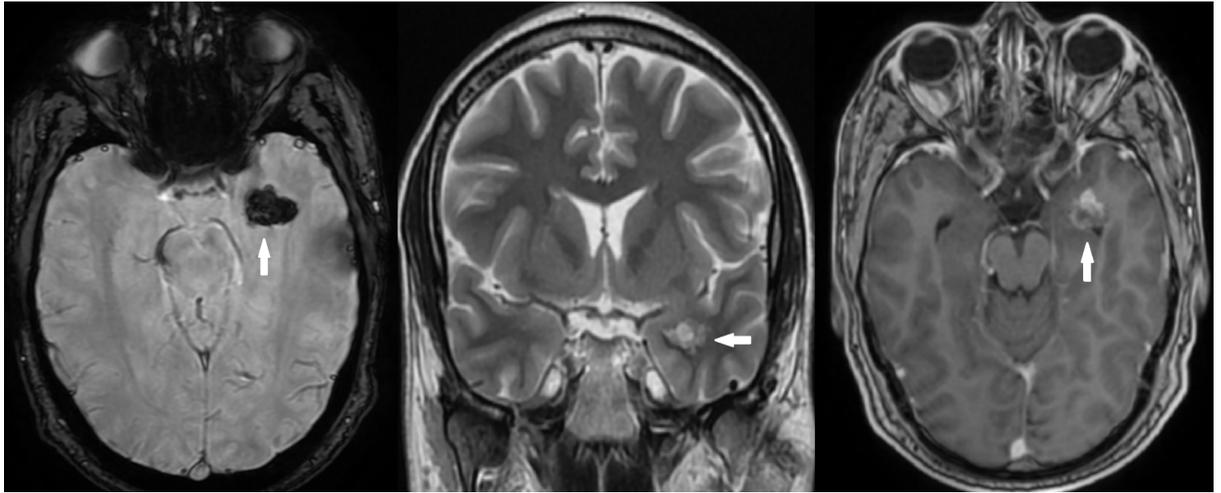


Figura 15: Cavernoma Temporal (♂ e ♀) à esquerda.

Fonte: adaptado de Radiopaedia.

- **Cicatrizes gliais (gliose)** - 4,9% dos espécimes (73); é hiperintensa nas imagens ponderadas em T2 e é frequentemente associada à atrofia cortical (figura 16). É mais comumente observada após traumatismo craniano significativo, infecções intracranianas, procedimentos neurocirúrgicos, ou de causa desconhecida.

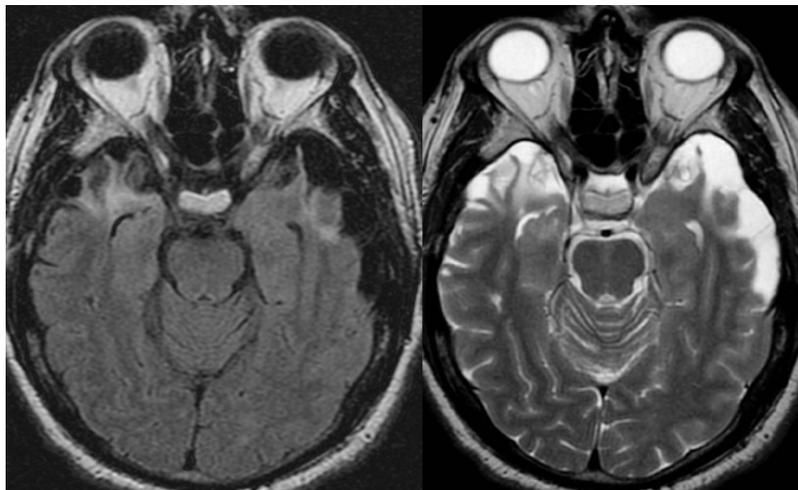


Figura 16: Encefalomalácias pós-traumáticas nas regiões temporais.

Fonte: acervo pessoal.

- **Encefalites e outras infecções** - 1,5% dos pacientes - mais frequentemente por encefalite de Rasmussen, que afeta múltiplos lobos, com hiperintensidade cortical e subcortical em FLAIR e T2 atrofia progressiva do hemisfério afetado, predomínio na região perisilviana e perda de volume da cabeça da caudado ipsilateral (figura 17) (72, 73, 79).

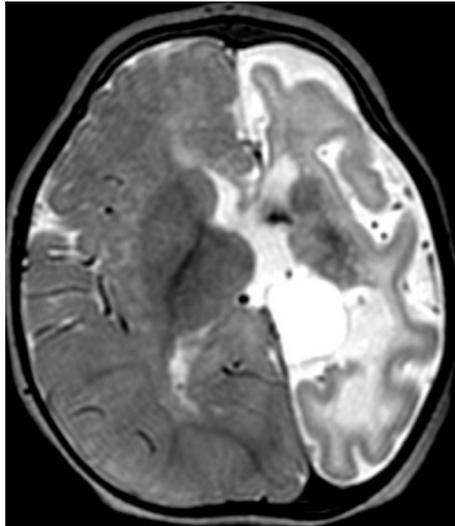


Figura 17: Extensa área de gliose / encefalomalácia no hemisfério cerebral esquerdo.

Fonte: adaptado de Radiopaedia.

A encefalite mais comum observada é a por herpes simples, a qual afeta o sistema límbico, que inclui os lobos temporais mesiais, ínsula e lobos frontais inferiores, muitas vezes com envolvimento bilateral assimétrico, hiperintensidade em T2, hipointensidade em T1 e restrição à difusão (figura 18). Pode ser complicada por hemorragia e apresentar realce pelo contraste (leptomeningeo, difuso) ao longo do curso da doença (72).

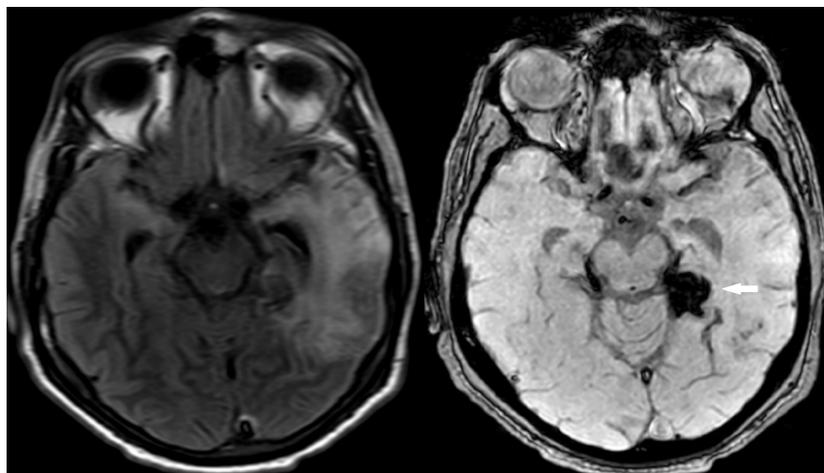


Figura 18: Encefalite Herpética - Áreas inflamatórias nas regiões temporais e insulas, de forma bilateral e assimétrica, maior à esquerda, com componentes hemáticos (e) na porção mesial homolateral.

Fonte: acervo pessoal.

Notavelmente, a causa mais comum da epilepsia relacionada à infecção é a neurocisticercose. As alterações na RM são variadas e dependem da localização e do estágio da doença. A fase **vesicular** consiste em parasita viável, com membrana intacta e sem reação do hospedeiro (figura 19). Na RM, o cisto é de densidade líquórica, escólex hiperintenso pode ser visto.

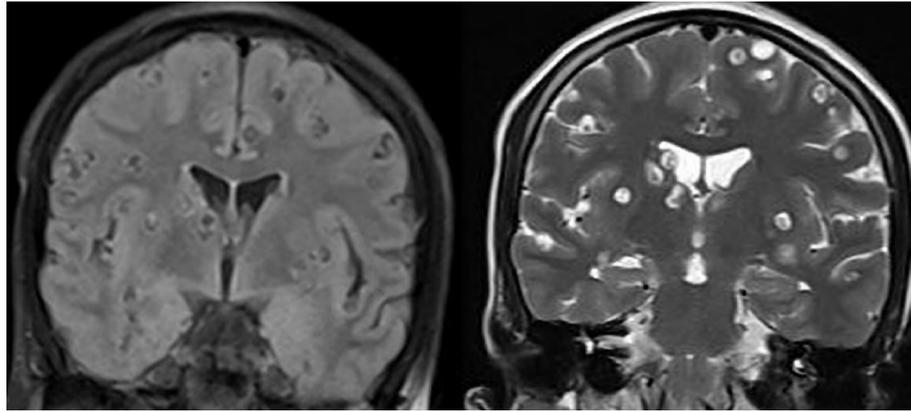


Figura 19: lesões sugestivas de Neurocisticercose - fase vesicular.

Fonte: adaptado de Radiopaedia.

Na fase **coloidal vesicular** (figura 20 - superior), que é a mais sintomática, o parasita morre dentro de 4-5 anos se não for tratada e o fluido do cisto se tornar turvo, com edema à medida que a membrana torna-se permeável. Na RM, o cisto é hiperintenso em T1 ao liquor, há edema perilesional e o escólex ainda pode ser visto. A parede do cisto também espessa e mostra forte realce. Na fase **nodular granular**, o tamanho do cisto, edema e realce diminuem (figura 20 - inferior).

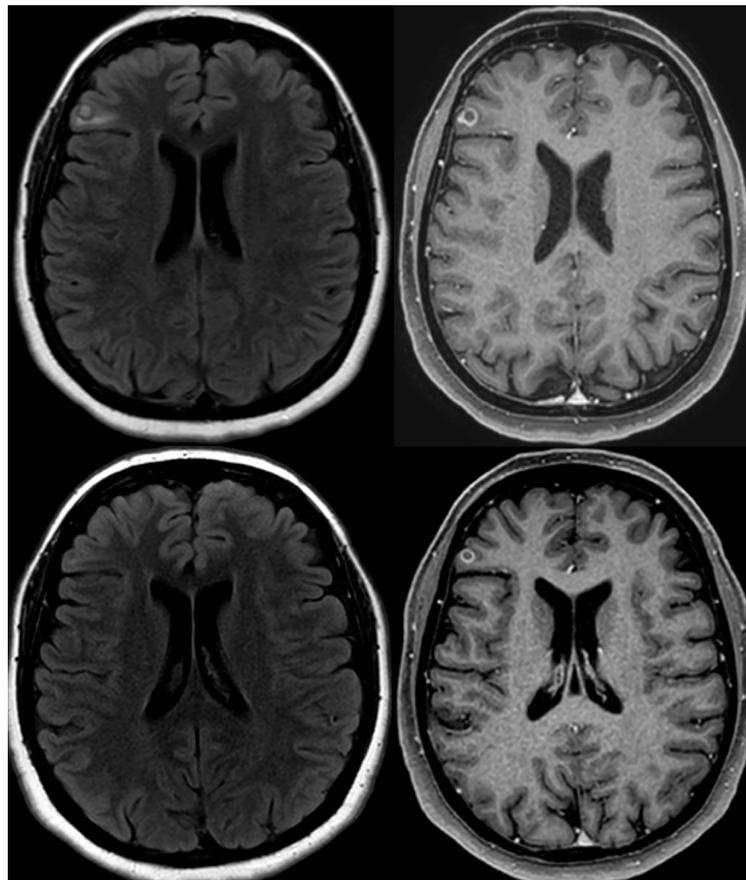


Figura 20: linha superior - lesões sugestivas de Neurocisticercose - fase coloidal vesicular; linha inferior - lesões sugestivas de Neurocisticercose - fase nodular granular (após 18 meses de tratamento).

Fonte: acervo pessoal.

O último estágio é o **nodular calcificado** (figura 21), onde há um remanescente de cisto calcificado, sem edema e com perda do sinal T2. Geralmente não há realce, mas se encontrado, pode sugerir convulsões em andamento. (72)



Figura 21: lesões sugestivas de Neurocisticercose - fase nodular calcificada.

Fonte: acervo pessoal.

### **Epilepsia do Lobo Temporal**

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a forma mais comum de epilepsia focal, sintomática ou criptogênica com anormalidades estruturais e funcionais tanto dentro quanto distante da zona de origem ictal. (80, 81, 82, 67). As ELT dividem-se entre as de início na região mesial - ELTM (hipocampo e amígdala), mais comuns (2, 83, 84), e as de início lateral (neocórtex temporal). Por acometer centros importantes do Sistema Límbico, o principal integrador dos processos emocionais, esta condição apresenta elevados índices de associação com transtornos psiquiátricos (7, 8).

A crise da ELTM se inicia como aura em cerca de 90% dos casos (geralmente, uma sensação epigástrica ascendente). Também pode se manifestar com sintomas autonômicos, psíquicos e sensitivos, até mesmo com parada motora ou automatismos gestuais. Manifestações ictais com valor lateralizatório incluem postura distônica de membro superior (contralateral ao foco), giro precoce (ipsilateral) e versão tardia da cabeça, na transição para a generalização secundária (contralateral). Vocalizações inteligíveis durante a crise sugerem início no hemisfério não-dominante. As crises de lobo temporal duram geralmente 2 minutos e são comumente seguidas por um estado confusional pós-ictal. Em casos de afasia pós-ictal, sugere-se que a crise se origina no hemisfério dominante (11).

A ELTM é a epilepsia focal refratária mais comum, com esclerose hipocampal (ELTM-EH) tipicamente resistente a tratamento medicamentoso, e também uma das mais tratáveis cirurgicamente

(11). A ELT lateral (neocortical) é menos comum e geralmente cursa com uma aura auditiva. Geralmente, as crises geradas na região lateral do lobo temporal têm uma duração mais curta. Alucinações vestibulares foram documentadas com descargas têmporo-parietais. A coexistência de esclerose hipocampal e lesão extratemporal (dupla patologia) confere um grau de dificuldade maior para o diagnóstico e está associada a pior prognóstico (85, 86).

Tendo em vista a atribuição dos circuitos límbicos nas doenças neuropsiquiátricas, é de se esperar que diversos pacientes com ELT também cursem com transtornos psiquiátricos, tais como depressão, ansiedade e até psicose (87). A epilepsia está frequentemente associada a problemas cognitivos, psiquiátricos e sociais (88).

#### **2.2.4 - CONSIDERAÇÕES SOBRE AVALIAÇÃO DA EPILEPSIA COM NEUROIMAGEM**

As abordagens tecnológicas, que incluem exames de imagem [tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e a TC baseada em radioisótopos (PET)] e de neurofisiologia [eletroencefalografia (EEG) e magnetoencefalografia (MEG)], contribuem para a definição da etiologia, classificação, prognóstico e localização do foco, a fim do planejamento e da estimativa do resultado cirúrgico (89).

Por que a primeira convulsão é frequentemente avaliada em ambientes de emergência onde a tomografia computadorizada (TC) está mais disponível, esta, normalmente, é a modalidade diagnóstica na primeira tentativa. O método realizado com contraste pode detectar efetivamente a maioria dos tumores, grandes malformações arteriovenosas, acidente vascular cerebral, lesões calcificadas e infecções parenquimatosas. No entanto, pequenas lesões corticais, principalmente nas regiões orbitofrontal e temporal medial, não são facilmente detectáveis. Portanto, pacientes com etiologia desconhecida e TC negativa devem passar por avaliação adicional com ressonância magnética, se os recursos permitirem (74).

Em pacientes com convulsões recorrentes, uma ressonância magnética deve ser realizada para procurar uma anormalidade estrutural subjacente (6), que aumentaria consideravelmente o risco de resistência ao tratamento medicamentoso (66, 74). Na presença de uma anormalidade na RM após falha de resposta aos dois primeiros antiepilépticos, a cirurgia deve ser considerada (90). Essas considerações são particularmente importantes, uma vez que a cirurgia de epilepsia é significativamente subutilizada apesar das diretrizes práticas baseadas em evidências (74, 91).

A imagem geralmente não é indicada para síndromes genéticas e autolimitadas, como a epilepsia benigna da infância, com pontas centrotemporais, síncope ou crises não epiléticas psicogênicas fortemente suspeitas. No entanto, um estudo de RM deve ser indicado para epilepsia focal, quando houver incerteza entre epilepsia focal ou generalizada, ou se não for controlada (72).

As revisões de diretrizes da literatura dos estudos de imagem possuem níveis de evidência “baixos”, que podem estar relacionados a tamanhos de amostras pequenos, falta de randomização e

cegamento, heterogeneidade das populações e poder estatístico limitado. Também pode contribuir o fato das modalidades de imagem usadas nos estudos prospectivos poderem estar obsoletas no momento da análise dos dados, com as atualizações de software e mudanças de equipamento em curtos espaços de tempo. Em suma, a tecnologia não resiste tempo suficiente para permitir estudos com acompanhamento adequado. (89).

Vincular os padrões de imagem à patologia pode ser difícil, os achados podem ser sutis ou perdidos. Ademais, a relação entre a base patológica e as crises é inexata, nem todos os achados causam convulsões e nem todas as convulsões se originam das alterações. É necessário analisar associadamente os dados clínicos e neurofisiológicos para determinar se há esta relação (89).

Recentemente, o Neuroimaging Task-Force da ILAE propôs o HARNESS-MRI, um protocolo de RM estrutural que compreende três aquisições básicas facilmente implementáveis e é aplicável a adultos e crianças. É eficaz em termos de tempo, pois cada sequência dura 7-10 minutos, com um tempo total de até 30 minutos quando usando várias bobinas (8, 12 ou 32 canais) (tabela 3).

**TABLE** Key points summarizing the main advantages of the HARNESS-MRI protocol

High-contrast, 3D sequences with isotropic voxels (ie, identical dimensions across planes)

Can be obtained on 1.5T and 3T scanners

Applicable to adults and children

Provide complete brain coverage

No need for operator-dependent slice angulations

Images may be reformatted in any plane without loss of resolution

Greatly reduce partial volume effect (ie, multiple tissue types present within a given voxel)

Provide improved signal-to-noise ratio and tissue contrast

Allow for accelerated image acquisition (GRAPPA, ASSET, SENSE) when using multiple phased-arrays head coils

Abbreviations: 3D, three-dimensional; HARNESS-MRI, Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences; GRAPPA, generalized autocalibrating partial parallel acquisition; ASSET, array coil spatial sensitivity encoding; SENSE, sensitivity encoding.

Tabela 3: Pontos-chave das principais vantagens do protocolo HARNESS-MRI.

Fonte: adaptado de Bernasconi *et al.*, 2019.

O protocolo é otimizado para scanners 3T; mesmo assim pode ser obtido em equipamento de 1,5T, desde que as diretrizes gerais mostradas na tabela 4 sejam seguidas (72, 74).

Name (abbreviation/vendor)			Advantages
<b>Mandatory sequences – HARNESS MRI protocol</b>			
Magnetization-prepared rapid gradient-echo (MPRAGE, Siemens), Spoiled gradient-echo (SPGR, GE), Turbo field echo (TFE, Phillips)	T1-weighted	3D	High-resolution images that can be reformatted to be viewed on coronal, axial and sagittal planes Optimal visualization of brain anatomy and morphology
3D fluid attenuation inversion recovery (FLAIR)	T2-weighted	3D	3D high-resolution images that can be reformatted to any plane Cerebrospinal fluid nulling enhances visibility of epileptic pathologies such as focal cortical dysplasia, hippocampal sclerosis, tubers, hamartomas, glial scars, etc.
Coronal spin echo (acquisition plane perpendicular to the long axis of the hippocampus)	T2-weighted	2D	High in-plane resolution Optimal visualization of hippocampal internal structure on coronal cuts
<b>Optional sequences</b>			
Gadolinium-enhanced MRI	T1-weighted	3D	Best for assessing tumor-like lesions, vascular malformations, or infectious processes
Susceptibility weighted imaging	T2*-weighted	3D	Sensitive to iron deposits, blood products and calcifications

Tabela 4: Sequências opcionais e mandatórias do protocolo HARNESS-MRI.

Fonte: adaptado de Bernasconi *et al.*, 2019.

**T1 3D de alta resolução** - O MPRAGE (Figura 22) e os equivalentes SPGR e TFE com resolução de voxel milimétrica isotrópica (ou seja,  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ , sem intervalo) permitem uma avaliação ideal do cérebro anatomia e morfologia (74).

#### EPILEPSY PROTOCOL – 3D MRI

##### **T1-weighted**

Sequence type: gradient echo  
Voxel size (mm):  $1 \times 1 \times 1$   
Best to evaluate: anatomy and morphology (volume, thickness, sulco-gyral shape, grey-white matter interface integrity)

##### **FLAIR**

Sequence type: turbo spin echo  
Voxel size (mm):  $1 \times 1 \times 1$   
Best to evaluate: signal intensity  
Caveat - Not sensitive in neonates and children <24 months of age due to incomplete myelination

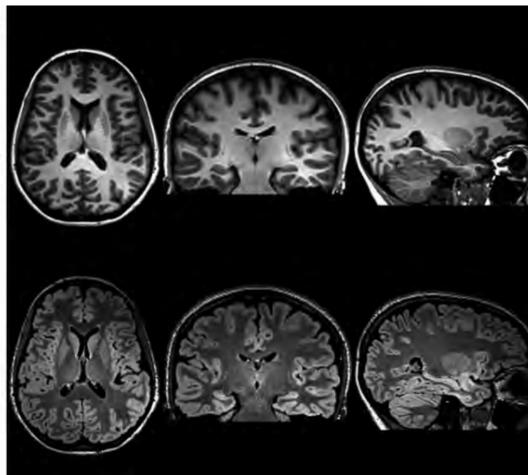


Figura 22: Protocolo HARNESS-MRI - sequências T1 e FLAIR (3T).

Fonte: adaptado de Bernasconi *et al.*, 2019.

**FLAIR 3D de alta resolução** - A sequência FLAIR (CUBE, VISTA ou SPACE) é a mais adequada para avaliar alteração de hipersinal, particularmente relacionadas à gliose (figura 21). A anulação do líquido cefalorraquidiano (CSF) aumenta a visibilidade de lesões corticais hiperintensas. Esta aquisição também deve ser adquirida com resolução de voxel milimétrica isotrópica (ou seja,  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ ) e sem intervalo entre cortes. Como as estruturas límbicas são levemente hiperintensas, o

FLAIR pode não ser sensível para detectar esclerose hipocampal sutil. As imagens em FLAIR também não são sensíveis à epilepsia em recém-nascidos e lactentes até 24 meses, pois a mielinização ainda não é completa (74).

**RM coronal 2D ponderada em T2 de alta resolução** - Esta sequência é a escolha para avaliar a estrutura interna do hipocampo, uma vez que imagens são adquiridas perpendicularmente ao longo eixo desta estrutura e possuem resolução de voxel submilimétrica (por exemplo,  $0,4 \times 0,4 \times 2$  mm, sem intervalo entre cortes; figura 23). Notavelmente, a camada molecular densamente mielinizada aparecendo como uma faixa escura dentro do hipocampo permite discriminar o *Cornu Ammonis* (CA) do giro denteado (74).

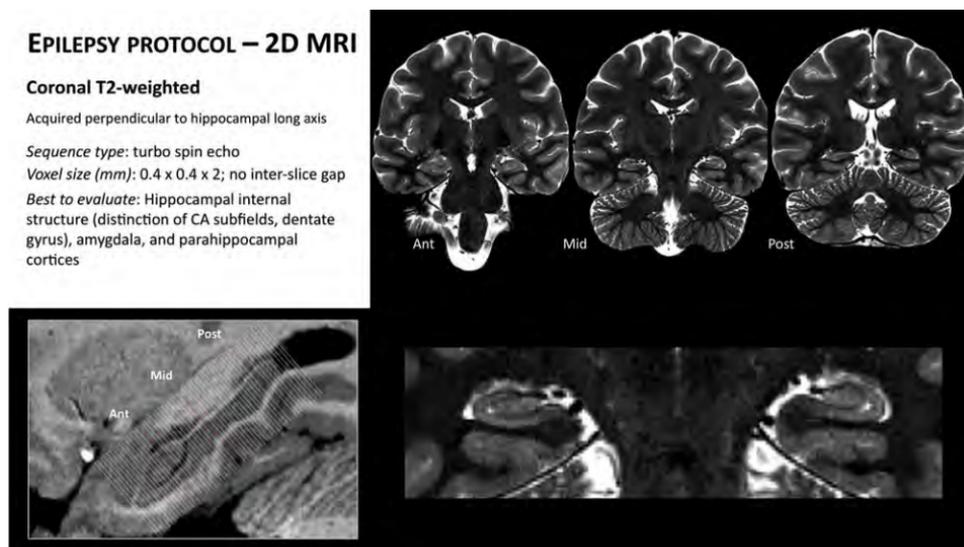


Figura 23: Protocolo HARNES-MRI - sequência T2 coronal 2D (3T).

Fonte: adaptado de Bernasconi *et al.*, 2019.

Quando houver suspeita de tumor, malformação vascular ou processo infeccioso, o protocolo HARNES-MRI deve ser complementado por RM T1 com gadolínio para procurar realce pelo contraste e imagens ponderadas por suscetibilidade em T2\* sensível a sangramento, depósito de ferro e calcificação (74).

Mesmo com um protocolo de RM adequado, a interpretação depende fortemente da experiência do leitor em imagens de epilepsia. A sensibilidade ideal para detecção de lesões é alcançada quando o leitor tem acesso a uma descrição detalhada dos achados eletroclínicos, incluindo o hemisfério e o

lobo suspeitos, informações muitas vezes ausentes na requisição do estudo de imagem. Os epileptologistas devem ter a oportunidade de treinar e receber educação médica continuada em neuroimagem (74, 92). A reavaliação do exame no contexto de novas informações, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) e eletroencefalografia/magnetoencefalografia (EEG/MEG) pode ser reveladora (72).

Até 50% dos pacientes com epilepsia resistente a medicamentos avaliados para cirurgia não apresentam lesão aparente com base em inspeção visual da ressonância magnética. Esses casos são geralmente referidos como não lesionais ou com RM negativa (93). A definição de RM negativa, no entanto, depende em grande parte da parte visualização. Uma segunda revisão focada, apoiada por informações adicionais, pode revelar a lesão. Técnicas de visualização atuais de RM 3D têm facilitado muito ao permitir a inspeção simultânea de imagens com eficiência de tempo nos três planos ortogonais (coronal, axial e sagital) e a visualização de diferentes sequências lado a lado, com a avaliação da morfologia e do sinal concomitantemente, o que aumenta a confiança diagnóstica (74).

Nos casos RNM negativos, deve-se primeiro determinar se a RM foi adquirida usando Protocolo de epilepsia HARNESS-MRI (74). Na presença de artefatos relacionados ao movimento, que afetam muito a interpretação da varredura, é imperativo repetir a RM, preferencialmente no 3T. A sedação também pode ser necessária para pacientes ansiosos, claustrofóbicos ou pediátricos. (72)

**Análise visual de RM em ELT** - Na ELT, o achado mais frequente é a EMT, caracterizada por perda celular e gliose astrocítica, que também são encontradas na amígdala, córtex entorrinal, córtex temporopolar e lobo temporal. Na RM, caracteriza-se por atrofia, perda de estrutura interna e diminuição de T1 e aumento da intensidade do sinal T2, sobretudo do hipocampo, atrofia do fórnice ipsilateral, corpo mamilar e lobo temporal, principalmente do pólo. A inspeção coronal permite a comparação lado a lado da assimetria em volume, forma e sinal, enquanto as imagens sagitais fornecem uma visão anteroposterior, do hipocampo e para-hipocampo. As intensidades de campo de, pelo menos, 3T permitem avaliação da arquitetura interna do hipocampo (95) e, portanto, melhor apreciação da perda de volume de subdivisões, particularmente CA1 e giro dentado CA4. Além disso, a camada molecular, uma faixa de SB que atravessa as regiões CA e o giro dentado, pode se tornar fina e borrada nas imagens ponderadas em T2 (figura 24).

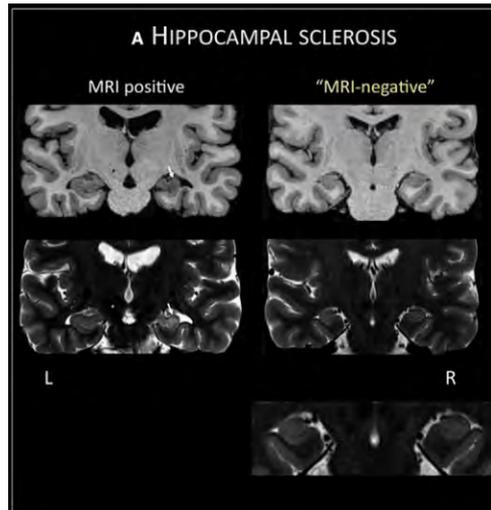


Figura 24: no caso inicialmente relatado como “RM negativa”, o exame cuidadoso mostra uma sutil hiperintensidade de sinal em T2 nas regiões CA 1-3 esquerdas. Além disso, em comparação com o lado contralateral, a escura fita que representa a camada molecular é borrada, tornando difícil a distinção entre os subcampos CA e o giro denteado (ver painel ampliado). Fonte: adaptado de Bernasconi *et al.*, 2019.

Além de atrofia e alterações de sinal, cerca de 40% dos pacientes com ELT apresentam má rotação, que se caracteriza por um hipocampo anormalmente redondo e verticalmente orientado e um sulco colateral profundo, variante de forma ocorre mais frequentemente no hemisfério esquerdo. Embora mais prevalente em pacientes do que em controles, sua relação com a epileptogênese permanece incerta (74).

**Análise visual de ressonância magnética de DCF** - É uma causa prevalente de epilepsia intratável e está entre os achados histológicos mais frequentes em submetidos à cirurgia de epilepsia. Atualmente, são classificadas em três tipos (I-III) e vários subtipos (por exemplo, tipos IIA e IIB) baseado em uma combinação de alterações arquitetônicas de camadas corticais isoladas (tipo I, tipo III) ou em conjunto com supercrescimento celular e aberrações morfológicas, incluindo neurônios dismórficos gigantes (tipo IIA) e células balão (tipo IIB) (96). Gliose e desmielinização também são observadas na lesão e SB subjacente. O FCD tipo II é caracterizado principalmente pelo aumento da espessura cortical e borramento da interface de SB e SC em RM ponderada em T1 em 50%-90% de casos. A análise ponderada em T2, particularmente FLAIR, revela hiperintensidade da SC em até 100% dos pacientes. Em muitos, no entanto, as características do FCD tipo II podem ser muito sutis, e a RM pode, conseqüentemente, ser relatada como normal (figura 25) (97).

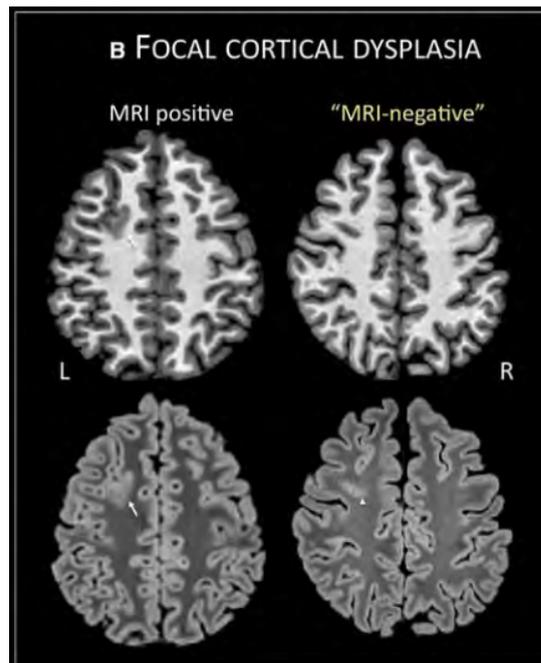


Figura 25: no caso inicialmente relatado como “RM negativa”, o reexame das imagens FLAIR mostra um borramento sutil no fundo de um sulco (ponta de seta), que é difícil de discernir em imagens ponderadas em T1. Fonte: adaptado de Bernasconi *et al.*, 2019.

Nesses casos, a inspeção de cortes axiais permite comparações lado a lado em busca de assimetrias. Isso é importante, pois pequenas lesões de DCF podem se localizar na parte inferior dos sulcos profundos (98). O sinal do transmento, um sinal em forma de funil que se estende da parede ventricular até o neocórtex que abriga a lesão, pode ser a característica a atrair a atenção do observador, que fundamenta a importância da inspeção sistemática da SB (74).

O pós-processamento de RM pode auxiliar na busca de lesões sutis e inclui morfometria, análise de textura, reformatação curvilínea e morfometria superficial. Geralmente, operam em dados volumétricos ponderados em 3D T1 e podem ser feitos retrospectivamente (99, 100). Em centros selecionados, RM 7T de campo ultra-alto pode ser realizado, com alguns dados mostrando maior visibilidade de lesões (101 - 103). O rendimento da ressonância magnética de campo ultra-alto continua a ser melhor estudado e esclarecido (72).

**Pós-processamento de RM** - A volumetria manual realizada em RM anatômica ponderada em T1 mostrou maior sensibilidade na detecção do hipocampo em comparação com a análise visual. Volumetria do córtex entorrinal, amígdala e região temporopolar, bem como o tálamo, pode lateralizar o foco da convulsão, particularmente em pacientes com volume hipocampal normal (93). A atrofia do lobo temporal mesial bilateral tem chance marcadamente reduzida de ficar livre de convulsão após a cirurgia e um risco aumentado de comprometimento da memória (104, 105). Ao longo dos anos,

avanços técnicos constantes impulsionaram algoritmos automatizados que realizam a segmentação de todo o hipocampo (106, 107) e, mais recentemente, subcampos hipocampais (108) (figura 26).

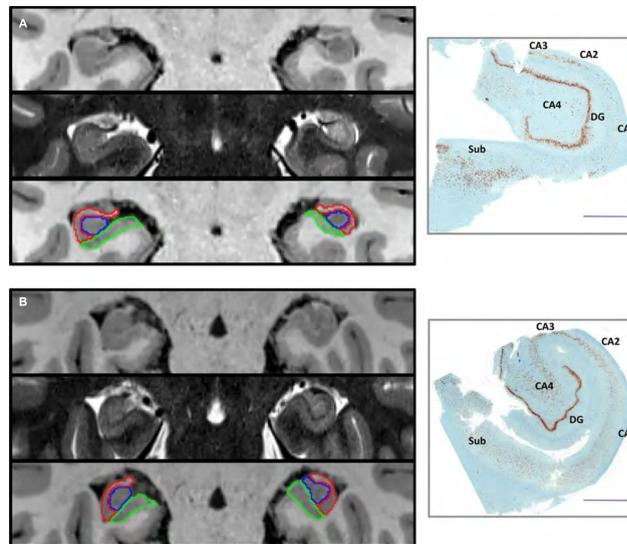


Figura 26: Volumetria do subcampo hipocampal na epilepsia do lobo temporal. RM coronal ponderada em T1 e T2 no nível do hipocampo

e cortes histológicos embebidos em parafina de corpo e 4  $\mu$ m de espessura com imuno-histoquímica NeuN em dois pacientes com foco temporal à direita. A, Volumes de subículo (Sub; verde), CA 1-3 (vermelho) e giro dentado CA4 (DG; azul) são  $>3$  desvios padrão (SD) abaixo da média de controles, e a patologia mostra perda neuronal pan-hipocampal grave. B, Volumetria detectou atrofia CA1-3 sutil ( $-2,2$  SD) e a histologia mostra perda neuronal mínima de CA1. Neste paciente “negativo à RM”, a volumetria convencional de todo o hipocampo foi normal, destacando o valor da volumetria do subcampo. Barras de escala = 2 mm. Fonte: adaptado de Bernasconi *et al.*, 2019.

**RM funcional (fMRI)** - Quase todas as aquisições funcionais de RM capitalizam o efeito dependente do nível de oxigênio no sangue (BOLD) para inferir a atividade cerebral por meio de aquisições de T2\* (109). Essas sequências são sensíveis a alterações na susceptibilidade magnética como resultado de oxigenação do sangue, pois a hemoglobina oxigenada é diamagnética, enquanto a desoxigenada é paramagnética. A atividade neural local leva a aumento no fluxo sanguíneo cerebral pelo acoplamento neurovascular e isso resulta na diminuição da desoxigenação hemoglobina e aumento na homogeneidade do campo local e, portanto, aumento no sinal T2\* em regiões de maior atividade neural. A fMRI pode ser usada para imagens de atividades cerebrais e é geralmente direcionada por meio de comandos visuais/auditivos. São necessários especialistas em imagem treinados para identificar ativações cerebrais em um conjunto de dados de fMRI (74, 110).

Por ser não invasiva, fornece uma localização mais precisa e tem maior custo-benefício do que o teste Wada (procedimento de amobarbital intracarotídeo), particularmente em pacientes com linguagem lateralizada à esquerda (111). De acordo com o Guia Prático de Academia Americana de Neurologia, fMRI com codificação de memória ou linguagem deve ser considerada para prever o

resultado da memória verbal pós-operatória (112) e o uso de codificação de memória não verbal pode ser considerado para prever a memória visuoespacial pós-operatória (74, 112). A RM funcional também pode ser usada no mapeamento do córtex motor primário, córtex somatossensorial ou córtex visual. É particularmente útil quando uma patologia epilética como tumor, gliose ou DCF, está dentro ou perto do córtex eloquente. Notavelmente, a distorção da anatomia local dificulta a previsão do córtex eloquente, pois a reorganização funcional pode ser imprevisível (74).

Na última década, o EEG simultâneo combinado com fMRI (EEG-fMRI) tem sido cada vez mais utilizado para mapear os padrões de ativação cerebral associados a descargas epileptiformes focais, sobretudo interictais (113 - 115). Acredita-se que a região com a resposta BOLD máxima representa a zona de início do pico e do início da convulsão (116 - 118). Assim, o EEG-fMRI pode fornecer informações na investigação pré-cirúrgica e impactar a tomada de decisão (74).

A RM ponderada por difusão (DWI) usa sequências sensíveis à difusão das moléculas de água no tecido cerebral e pode ser usada para avaliar a arquitetura e a microestrutura da SB, a qual é restringida principalmente pela mielina. Assim sendo, os algoritmos seguem os caminhos de difusão de água sem obstáculos (tractografia). Os parâmetros de difusão amplamente utilizados são a anisotropia fracionária (direção preferencial de difusão) e difusividade média (magnitude geral da difusão). Esses são inferidos por um modelo matemático de difusividade conhecido como “tensor”, que descreve a magnitude da difusão da água no espaço 3D (72).

### **2.2.5 - CURSO DA EPILEPSIA**

A crise epilética subdivide temporalmente o estado clínico do doente em dois períodos: ictal (ou peri-ictal) e interictal (período sem descarga rítmica neuronal sustentada). O tratamento medicamentoso das epilepsias prioriza o bloqueio do fenômeno ictal, obtido com drogas antiepiléticas (DAEs) em até dois terços dos casos. No entanto, o estudo da condição interictal dos pacientes epiléticos também se faz importante na compreensão do fenômeno epilético, bem como sobre as comorbidades cognitivas, comportamentais e/ou psicossociais (7, 15, 67), as quais podem afetar diretamente a qualidade de vida dos portadores.

O prognóstico geral para o controle completo das crises é de cerca de 70% de remissão após 5 anos de diagnóstico (119, 120). No entanto, tanto adultos quanto crianças portadoras de epilepsia têm um risco de morte aumentado, quando comparados a indivíduos normais (121, 122). Ademais, os pacientes epiléticos apresentam um risco aumentado de suicídio em relação à população em geral, e este risco é ainda maior em pacientes com história prévia de algum transtorno psiquiátrico, sobretudo a associação Depressão com Ansiedade (67, 123).

## 2.2.6 - EPILEPSIA E COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS

### 2.2.6.a - CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA:

A associação entre Epilepsia e transtornos mentais é conhecida desde a Antiguidade. Grande parte do estigma que acompanha os pacientes portadores de epilepsia é proveniente das atribuições do fenômeno epiléptico a entidades sobrenaturais, como deuses, bruxas e demônios (60, 124).

A epilepsia, enquanto patologia humana, é contemporânea da existência do Homem. O primeiro registro do que aparenta ser um doente com epilepsia remonta ao ano de 2000 a.C. e encontra-se escrito em linguagem Arcadiana, usada na região da Mesopotâmia. Esta condição é diagnosticada como sendo *antasubbû*, que pode ser traduzido como “a mão do pecado” e que seria causada pelo deus da Lua (124, 125).

Outros relatos sobre a epilepsia podem também ser encontrados em textos médicos do Antigo Egito, como o papiro cirúrgico de Edwin Smith (1700 a.C.) (124, 126); no Sakikku - termo babilônico que significa “todas as doenças” (conjunto de tábuas de pedra que constitui um dos mais antigos textos médicos babilônicos (1067-1046 a.C.) e que relataram a crise como "miqtu"(127 - 130); na coleção Ayurvédica de textos denominada Charaka Samhita (400 a.C.), sob a designação de apasmara, que significa “perda de consciência”(130); na China (770-221 a.C.), onde os médicos discutiam a patologia denominada Tien-Hs'ien, caracterizada por convulsões generalizadas; num tratado médico persa denominado Avesta (600 a.C.) que mencionava uma patologia semelhante (131). Estas sociedades viviam assombradas por espíritos maléficos e consideravam as doenças sinais de desagrado divino ou de intrusão de demônios. O tratamento envolvia a realização de rituais que tinham por base encantamentos e sacrifícios (132).

As doenças eram atribuídas à fúria dos deuses que, neste caso, agiam diretamente e não por mediação de demônios ou espíritos (133). A história da interface entre epilepsia e psiquiatria teve seu início marcado pela associação empírica destas condições com deuses, bruxas, demônios e fenômenos sobrenaturais. A associação entre epilepsia e transtornos psiquiátricos tem sido descrita desde o início da prática da Neurologia e da Psiquiatria, e há vários exemplos na literatura.

A primeira descrição formal da epilepsia enquanto doença está incluída no Corpus Hipocraticum, na obra Sobre a Doença Sagrada, atribuída a Hipócrates de Cós (séc. V-IV a.C.), o “Pai da Medicina” e o mais proeminente médico da História da Grécia Clássica (124, 134). Em torno do ano 400 AC, Hipócrates escreveu: "Melancólicos ordinariamente tornam-se epilépticos e epilépticos, melancólicos; o que determina a preferência é a direção que a doença acontece; se incide sobre o corpo, epilepsia, se sobre a inteligência, melancolia". (329) Nessa declaração, podemos ver que a

comorbidade entre depressão e epilepsia tem sido conhecida desde os antigos tempos, mas até hoje essa relação não é profundamente compreendida (124).

Os romanos referiam-se à Epilepsia como “*morbidus lunaticus*”, relacionada às diferentes fases da lua. No mundo árabe, a associação entre epilepsia, doença mental e demônios persistiu, e Maomé e São Paulo, que, dizia-se, periodicamente ouviam vozes e caíam ao solo, supostamente sofriam de Epilepsia (135).

No século XIX e no início do século XX, epilepsia era uma patologia comum em asilos de pacientes com doença mental, quando os mais graves eram tratados por psiquiatras e os menos graves, por clínicos gerais ou por neurologistas (136).

Na década de 1920, Emil Kraepelin descreveu as alterações afetivas dos pacientes com epilepsia antes da era da terapia anticonvulsivante. Episódios disfóricos, caracterizados por irritabilidade, com ou sem ataques de fúria, eram as mais comuns e depressão, ansiedade, cefaléia e insônia frequentemente completavam o quadro clínico, enquanto humor eufórico era o menos comum (137). Heinrich Landolt identificou diferentes tipos de episódios psicóticos e suas relações com crises epiléticas e o eletroencefalograma (EEG), relatando o conceito de “*Psicose Alternante ou Normalização Forçada*” (138). Slater e Beard o sucederam com o artigo “*Psicose do Tipo Esquizofrenia da Epilepsia*”, propondo uma relação agônica entre as crises epiléticas e os estados psicóticos (139).

#### **2.2.6.b - CONTEXTUALIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA:**

A prevalência da associação entre Epilepsia e transtornos psiquiátricos varia entre 20 e 50%, podendo chegar a 80% em populações selecionadas, como pacientes com epilepsia do lobo temporal e pacientes refratários, candidatos a tratamento cirúrgico. Esses índices são superiores àqueles encontrados na população geral (10 a 20%). Diferenças metodológicas e entre populações estudadas são os principais fatores responsáveis pela variabilidade de resultados encontrados. As diferentes definições epidemiológicas (prevalência pontual, prevalência cumulativa, prevalência ao longo da vida) têm significados próprios, contribuindo para a variabilidade de resultados (29, 142, 143).

As evidências não favorecem uma associação homogênea entre subgrupos de epilepsias e transtornos psiquiátricos. Na maioria dos pacientes, uma grande variedade de fatores de risco crônicos e agudos pode ser identificada. Estes são difíceis de investigar retrospectivamente, o que nem sempre permite estabelecer uma relação de causa e efeito. A literatura é altamente controversa sobre os fatores de risco e há enorme dificuldade para comparar os estudos, devido à variabilidade na definição de termos como “*epilepsia*”, “*transtorno psiquiátrico*” e os próprios fatores de risco investigados (67).

A associação entre ELT e transtornos psiquiátricos parece ser altamente frequente. Ela afeta diretamente o prognóstico clínico das crises epilépticas, e também a qualidade de vida do portador desta epilepsia. Evidenciam-se mecanismos fisiopatológicos comuns à ELT e a transtornos psiquiátricos, em geral, afetando os circuitos neuronais do Sistema Límbico (67).

Alterações genéticas, como polimorfismos dos genes receptores de diversos neurotransmissores, e também de neurotrofinas, como o BDNF, podem estar envolvidas nesta associação.

Nos dias atuais, o surgimento de técnicas avançadas de neuroimagem, como a tomografia por emissão de positrons (PET), a ressonância magnética do encéfalo (RMN) e a espectroscopia, combinadas a modelos animais e testes comportamentais mais refinados, possibilitou a identificação de mecanismos fisiopatológicos comuns às epilepsias, sobretudo a ELT, e transtornos psiquiátricos, principalmente, a depressão maior.

## 2.2.7 - CONSIDERAÇÕES SOBRE O SISTEMA LÍMBICO

### 2.2.7.a - CONCEITO HISTÓRICO:

As emoções estão relacionadas com áreas específicas do cérebro que, em conjunto, constituem o sistema límbico. Na face medial de cada hemisfério cerebral, observa-se um anel cortical contínuo, constituído pelo giro do cíngulo, giro para-hipocampal e hipocampo (figuras 27 e 28).

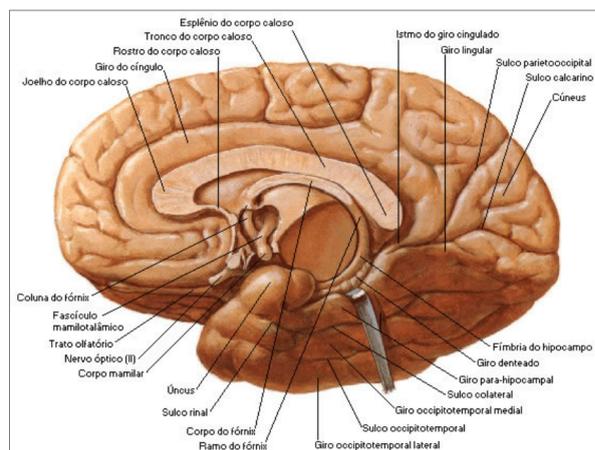


Figura 27: Face inferomedial do cérebro.

Fonte: Netter, Frank H.. Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000 (144).

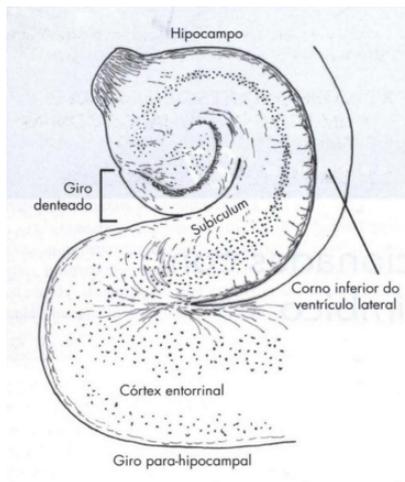


Figura 28: Corte frontal do giro para-hipocampal e hipocampo.

Fonte: Machado, ABM. Neuroanatomia Funcional. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014 (129).

Este anel cortical contorna as formações inter-hemisféricas e foi considerado por Broca (1850) como um lobo independente, o grande lobo límbico (de limbo, contorno).

Em 1937, o neuroanatomista James Papez propôs um novo mecanismo para explicar as emoções. Este envolveria as estruturas do lobo límbico, núcleos do hipotálamo e tálamo, unidas pelo conhecido circuito de Papez (figura 29), composto pelo hipocampo, fórnix, corpo mamilar, trato mamilotalâmico, núcleos anteriores do tálamo, cápsula interna, giro do cíngulo, giro para-hipocampal e novamente o hipocampo, fechando o circuito (129).

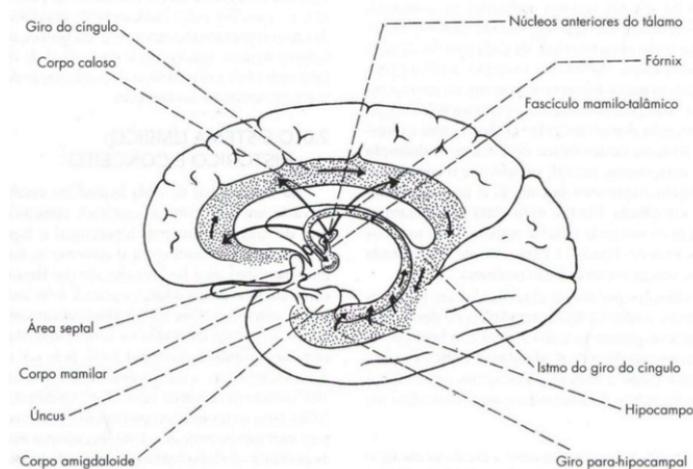


Figura 29: Sistema Límbico e Circuito de Papez.

Fonte: Machado, ABM. Neuroanatomia Funcional. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014 (129).

O conceito de Papez sobre a importância deste circuito foi reforçado dois anos depois por Klüver e Bucy. Em 1952, MacLean introduziu na literatura a expressão sistema límbico, que inclui o circuito de Papez e algumas novas estruturas, como a amígdala e a área septal. Este sistema estaria

ligado essencialmente às emoções. O avanço das pesquisas mostrou que: o circuito de Papez, com exceção da parte anterior do giro do cíngulo, está relacionado com a memória e não com as emoções. O centro do sistema límbico não é mais o hipocampo, como pensava Papez, mas a amígdala. Assim, o sistema límbico pode ser conceituado como um conjunto de estruturas corticais e subcorticais interligadas morfológicamente e funcionalmente, relacionadas às emoções e à memória (129, 146).

Do ponto de vista anatômico, o sistema tem como centro o lobo límbico e as estruturas a ele relacionadas. Do ponto de vista funcional, pode-se distinguir dois subconjuntos de estruturas, ligadas às emoções e à memória, e que estão relacionadas na chave a seguir (figura 30):

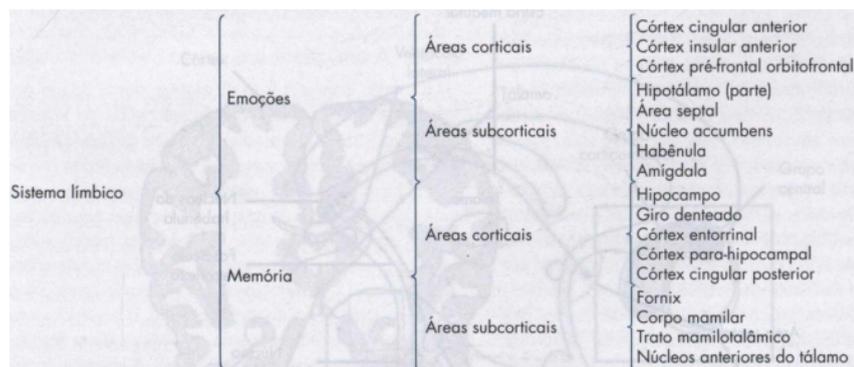


Figura 30: Subconjuntos de estruturas do Sistema Límbico ligadas às emoções e à memória.  
Fonte: Machado, ABM. Neuroanatomia Funcional. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014 (129).

### 2.2.7.b - OS COMPONENTES DO SISTEMA LÍMBICO E AS EMOÇÕES

- **Córtex Cingular Anterior (CCA)** - É a parte anterior do giro do cíngulo que se relaciona com o processamento das emoções. Em estudo com fMRI, o córtex cingular anterior foi ativado quando o episódio recordado era de tristeza e, não houve ativação em pacientes com depressão crônica, nos quais é mais delgado. Em pacientes com depressão severa, refratária a medicamentos, os sintomas desaparecem com estimulação elétrica do córtex cingular anterior (129).

É responsável pelo controle inibitório da amígdala, como na aquisição e extinção do medo. É por meio do sistema nervoso autônomo que esse circuito interfere nos comportamentos dos mamíferos. Há evidências de associação a pensamentos positivos, tanto no futuro quanto no passado, apresentando diminuição da sua atividade quando imaginamos o oposto. Outras atribuições são tarefas de autorreflexão, julgamentos positivos sobre si mesmo e avaliação sobre esperanças, sonhos, preferências e julgamentos sobre a confiabilidade de outras pessoas. Tal região também tem sido de interesse de alguns estudos envolvendo traumas e fobias e processo de extinção de medo e em modelo animal está relacionada à redução da ansiedade durante a expectativa de recebimento de estímulo aversivo (147 - 150).

- **Córtex Insular Anterior** - É área de associação e está envolvido em, pelo menos, nas seguintes funções: a) empatia, ou seja, a capacidade de se identificar com outras pessoas e perceber e se sensibilizar com seu estado emocional; b) conhecimento da própria fisionomia como diferente da dos outros (quando a pessoa se observa em um espelho ou em uma foto); c) sensação de nojo na presença ou simplesmente com imagens de fezes, vômitos, carniça e outra situação considerada nojenta - tem valor adaptativo, pois afasta as pessoas de situações associadas a doenças; d) percepção dos componentes subjetivos das emoções. Esta função que permite ao indivíduo sentir as emoções é também exercida por algumas outras áreas corticais e subcorticais do sistema límbico (129, 324).

- **Córtex Pré-Frontal (CPF) - Orbitofrontal (COF)** - Ocupa a parte ventral do lobo frontal adjacente às órbitas compreendendo os giros orbitários (figuras 31 e 32). Projeta-se para o núcleo caudado que, por sua vez se projeta para o globo pálido, a seguir para o núcleo dorsomedial do tálamo que se projeta para a área pré-frontal orbitofrontal fechando o circuito.

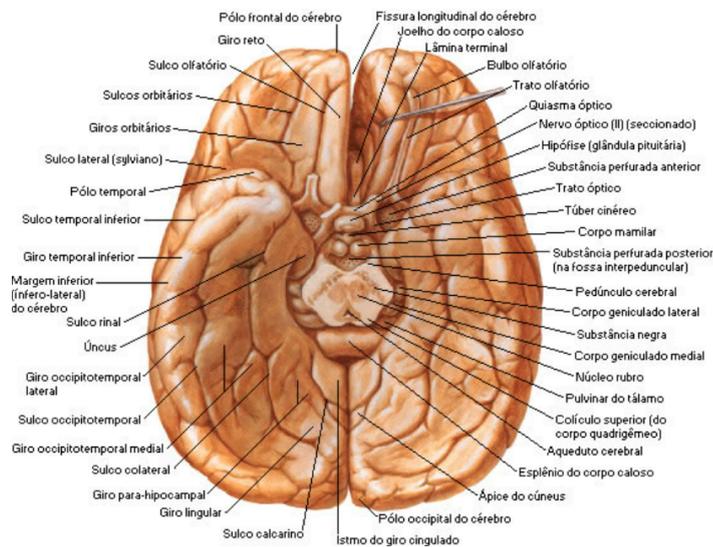


Figura 31: Face inferior do cérebro.

Fonte: Netter, Frank H.. Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000 (144).



Figura 32: Anatomia dos giros orbitários (GO: giros orbitários; L: lateral; A: anterior; M: medial e P: posterior; GR: giro reto).

Fonte: da Rocha AJ, Vedolin L, Mendonça RA. Encéfalo - Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, capítulo 1 (152).

Este circuito está envolvido no processamento das emoções, supressão de comportamentos socialmente indesejáveis, manutenção da atenção. Sua lesão, tal como ocorre nas lobotomias pré-frontais, resulta no que já foi chamado de "tamponamento psíquico", o paciente deixa de reagir às situações que normalmente resultam em alegria ou tristeza além do déficit de atenção e comportamentos inadequados. Somente a área orbitofrontal está envolvida no processamento das emoções, tem conexões com o corpo estriado e o núcleo dorsomedial do tálamo integrando o circuito em alça orbitofrontal — estriado — tálamo — cortical. Recentemente, concluiu-se que as funções e disfunções antes atribuídas à área pré-frontal orbitofrontal são do circuito que ela integra (129).

- **Hipotálamo** - Ele centraliza o controle da homeostase, ou seja, a manutenção do funcionamento adequado dos diversos órgãos. Tem um papel regulador sobre o sistema nervoso autônomo e o sistema endócrino, integrando-os às necessidades do dia a dia. Controla, também, vários processos motivacionais importantes para a sobrevivência, como as sensações de fome, sede, frio, calor e o sexo. Dentre as suas funções está a regulação, coordenação e integração dos processos emocionais, com respostas complexas, como raiva e medo, ou placidez. Também tem papel preponderante como coordenador das manifestações periféricas das emoções, através de suas conexões com o sistema nervoso autônomo (figura 33).

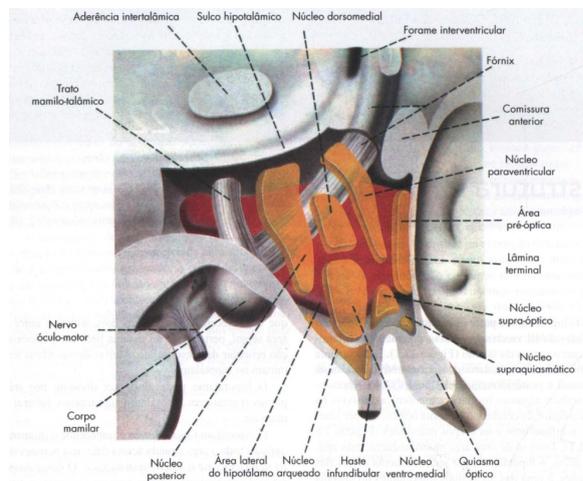


Figura 33: Esquema da região hipotalâmica do hemisfério direito e os principais núcleos.  
 Fonte: Machado, ABM. Neuroanatomia Funcional. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014 (129).

- **Área Septal** - Situada abaixo do rostro do corpo caloso, anteriormente à lâmina terminal e à comissura anterior (figura 29), compreende grupos de neurônios de disposição subcortical que se estendem à base do septo pelúcido (núcleos septais). A área septal tem conexões amplas e complexas, com projeções para a amígdala, hipocampo, tálamo, giro do cíngulo, hipotálamo e formação reticular, através do feixe prosencefálico medial. Através deste feixe, recebe fibras dopaminérgicas da área tegmentar ventral (figura 34) e faz parte do sistema mesolímbico ou de recompensa do cérebro.

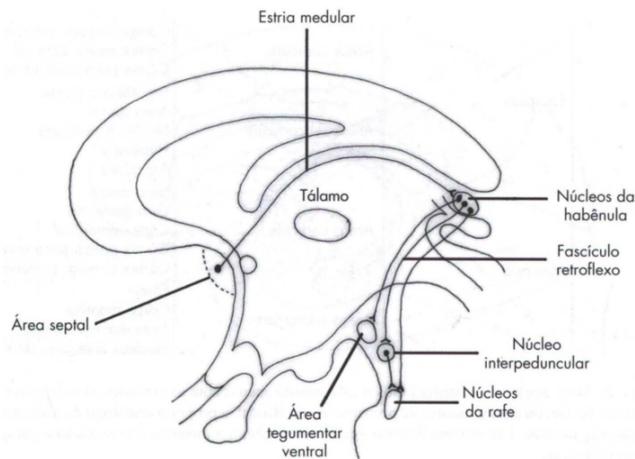


Figura 34: Desenho esquemático das principais conexões da habênula.

Fonte: Machado, ABM. Neuroanatomia Funcional. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014 (129).

Lesões bilaterais da área septal em animais causam a chamada "raiva septal", caracterizada por hiperatividade emocional, ferocidade e raiva diante de condições que normalmente não modificam o comportamento do animal. É um dos centros de prazer no cérebro e sua estimulação provoca euforia. A destruição da área septal resulta em reação anormal aos estímulos sexuais e à raiva.

- **Núcleo Accumbens (NAC)** - Situado entre a cabeça do núcleo caudado e o putâmen (figura 35) o núcleo accumbens faz parte do corpo estriado ventral. Recebe aferências dopaminérgicas principalmente da área tegumentar ventral do mesencéfalo e projeta eferências para a parte orbitofrontal da área pré-frontal. O núcleo accumbens é o mais importante componente do sistema mesolímbico, que é o sistema de recompensa ou do prazer do cérebro.

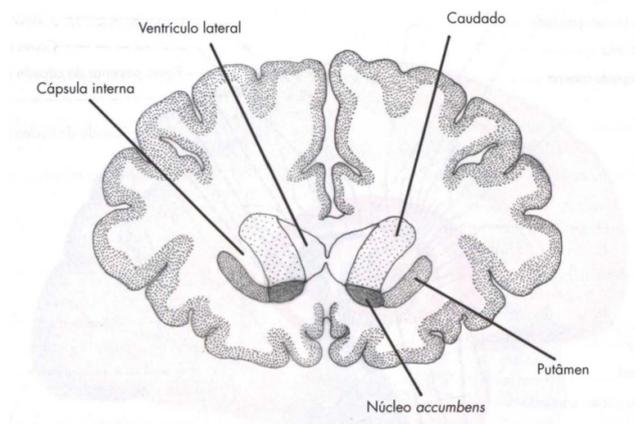


Figura 35: Corte frontal do cérebro no plano da cabeça do núcleo caudado.

Fonte: Machado, ABM. Neuroanatomia Funcional. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014 (129).

- **Habênula** - Situa-se no trígono das habênulas, no epitálamo, abaixo e lateralmente à glândula pineal (figura 36).

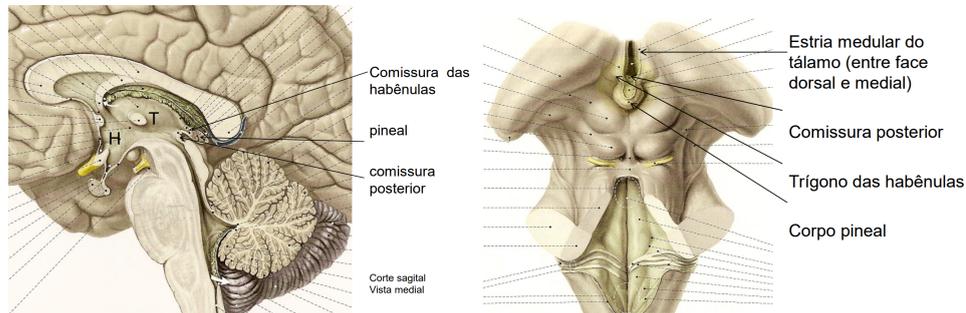


Figura 36: Vistas sagital e dorsal do tronco encefálico e de parte do diencéfalo / epitálamo.

É constituída pelos núcleos habenulares medial e lateral. Suas conexões são complexas, destacando-se as aferências dos núcleos septais pela estria medular do tálamo e projeções pelo fascículo retroflexo para o núcleo interpeduncular do mesencéfalo e neurónios dopaminérgicos do sistema mesolímbico, sobre os quais têm ação inibitória (figura 34). Tem também ação inibitória sobre o sistema serotoninérgico de projeção difusa, pelas conexões com os núcleos da rafe. Participa da regulação dos níveis de dopamina no sistema mesolímbico que constitui a principal área de recompensa (prazer). A estimulação dos núcleos habenulares resulta em inibição sobre o sistema dopaminérgico mesolímbico e sistema serotoninérgico de projeção difusa. Esta ação está implicada na fisiopatologia dos transtornos de humor (na depressão, há ação inibitória exagerada do sistema mesolímbico). Sintomas da depressão como tristeza e a incapacidade de buscar o prazer (anedonismo) podem ser explicados pela queda dopaminérgica na via mesolímbica (em especial no NAC). O sistema mesolímbico é ativado pela recompensa e a habênula pela não recompensa (129).

- **Amígdala** - É a principal responsável pelo processamento e desencadeadora do comportamento emocional. Amígdala, em grego, significa amêndoa, uma alusão à sua forma. Apesar do tamanho, tem 12 núcleos, dispostos em 3 grupos, corticomedial, basolateral e central (figura 37).

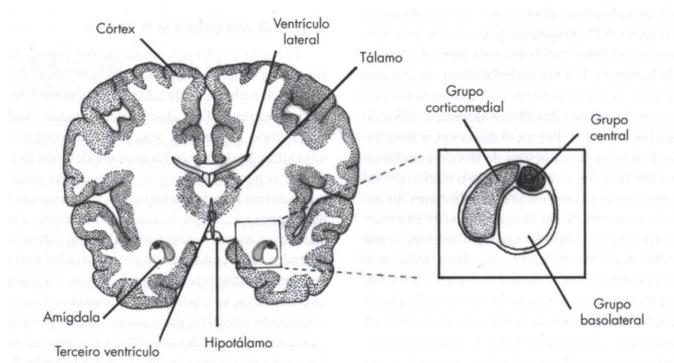


Figura 37: Desenho esquemático da localização da amígdala e seus três grupos nucleares.

Fonte: Machado, ABM. Neuroanatomia Funcional. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014 (129).

O grupo corticomedial recebe conexões olfatórias e parece estar envolvido com os comportamentos sexuais. O grupo basolateral recebe a maioria das conexões aferentes da amígdala e o central dá origem às conexões eferentes. A amígdala é a estrutura subcortical com maior número de projeções do sistema nervoso, com cerca de 14 conexões aferentes e 20 eferentes. Possui conexões aferentes com todas as áreas de associação secundárias do córtex e recebe aferências de alguns núcleos hipotalâmicos, do núcleo dorsomedial do tálamo, dos núcleos septais e do núcleo do trato solitário. Além disso, os núcleos da amígdala comunicam-se entre si por fibras predominantemente glutamatérgicas, indicando grande processamento local de informações. Tem grande diversidade de neurotransmissores, tendo sido demonstrada nela a presença de acetilcolina, GABA, serotonina, noradrenalina, substância P e encefalinas (129).

A estimulação dos núcleos do grupo basolateral da amígdala causa reações de medo e fuga. A estimulação dos núcleos do grupo corticomedial causa reação defensiva e agressiva. O comportamento de ataque agressivo pode ser desencadeado com estimulação da amígdala, mas também do hipotálamo. A amígdala contém a maior concentração de receptores para hormônios sexuais do SNC (129).

O medo é uma reação de alarme diante de um perigo. A informação visual (ou auditiva) é levada ao tálamo (corpo geniculado lateral) e daí a áreas visuais primárias e secundárias. A partir desse ponto, a informação segue por dois caminhos. Na via direta, a informação visual é levada e processada na amígdala basolateral, passa à amígdala central, que dispara o alarme, a cargo do sistema simpático, é mais rápida e inconsciente e permite resposta imediata ao perigo. Na via indireta, a informação passa ao CPF e depois à amígdala, é mais lenta, mas permite que o CPF analise as informações recebidas e o seu contexto. A associação de dois estímulos é feita no núcleo lateral da amígdala e a resposta, a cargo principalmente do sistema nervoso simpático, é desencadeada pelo núcleo central (129).

### **2.2.7.c - CORRELAÇÕES ANATOMOCLÍNICAS**

Classicamente, a Neurologia é o ramo da Medicina que diagnostica e trata os distúrbios orgânicos do sistema nervoso, e a Psiquiatria, os distúrbios da mente. Porém, com o avanço da neurociência, a fronteira entre Neurologia e Psiquiatria ficou cada vez menor e se apoia mais na sintomatologia. Há evidências de base neurobiológica em transtornos de ansiedade, obsessivo compulsivo e déficit de atenção e hiperatividade, depressão e esquizofrenia.

Como relatado, as respostas autonômicas e comportamentais na reação normal ao medo têm o papel de preparar o organismo para situações agudas de emergência. A ansiedade é um transtorno

psiquiátrico muito comum e é a expressão inapropriada do medo, que neste caso é duradouro e pode ser desencadeada por perigos pouco definidos ou que supostamente possam ser perigosos. Uma pessoa sadia regula a resposta ao medo através do aprendizado. No transtorno de ansiedade, o motivo pode não estar presente e, mesmo assim, resulta na ativação da amígdala. Os neurônios hipotalâmicos, em resposta a estímulos da amígdala, promovem a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) que induz a liberação do cortisol pela suprarrenal. O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal é regulado / inibido pelo hipocampo. A exposição crônica ao cortisol pode levar à disfunção e morte dos neurônios hipocampais. A degeneração do hipocampo torna a resposta ao estresse mais acentuada, levando a maior liberação de cortisol e maior lesão do hipocampo (129).

Estudos de neuroimagem mostraram redução no volume do hipocampo com repercussão sobre a memória em pacientes que sofrem de transtorno de estresse pós-traumático. A resposta ao estresse tem sido relacionada tanto à hiperatividade da amígdala como à redução da atividade do hipocampo (129).

## **2.2.8 - RELAÇÃO COM TRANSTORNOS ESPECÍFICOS E IMAGEM**

### **2.2.8.a - MÉTODOS DE AVALIAÇÃO PSQUIÁTRICA**

Os métodos de avaliação psiquiátrica dividem-se em entrevistas estruturadas e questionários auto-aplicáveis, com maior precisão diagnóstica que as não estruturadas (23). As entrevistas estruturadas constituem-se de perguntas com critérios bem definidos de diagnósticos contemplados no Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais (DSM-IV). Dentre as principais realizadas, temos a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID) (154) e a Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI). Questionários auto-aplicáveis, como o Inventário de Depressão de Beck (BDI) e a Escala de Depressão do Centro para Estudos Epidemiológicos (CES-D), são 19 menos extensos e mais subjetivos e tendem a superestimar as prevalências dos transtornos psiquiátricos (155 - 158).

Seguem os resultados principais de alguns estudos para exemplificar a variedade dos achados.

### **2.2.8.b - TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E IMAGEM**

Na literatura, há vários estudos de ressonância magnética que relacionam volumetria ou achados funcionais com transtornos de ansiedade. A ansiedade é complexa, possui componentes emocionais, cognitivos, motivacionais e fisiológicos com alta variabilidade interindividual (159). Os resultados desses trabalhos são altamente heterogêneos, provavelmente por se referirem a variáveis clínicas, e fatores de risco ambientais e genéticos têm diferentes impactos nas alterações

neuroanatômicas (160). O primeiro estudo de RM sobre transtorno de ansiedade social (TAS) foi realizado por Pott *et al.*, que não relataram diferenças significativas nos volumes cerebral, caudado, putâmen e talâmico nos grupos de pacientes e controle de 20 indivíduos (153).

Estudos de neuroimagem ligam o volume da SB a processos ansiosos. Em resumo, esses analisam o fascículo uncinado (FU), um trato fibroso frontotemporal proeminente que inerva a amígdala (figura 38). A amígdala é a parte da rede límbica que é hiperresponsiva em indivíduos com ansiedade, fornecendo uma ligação entre a amígdala e as áreas corticais pré-frontal/orbitofrontal, então modulando a ansiedade. O complexo amígdala-hipocampo tem sido implicado no comportamento do medo e ansiedade e estudos de imagem funcional relacionaram aumento da atividade na amígdala com aumento da ansiedade. Dois estudos apontaram um importante papel da amígdala esquerda em traço de ansiedade, no entanto, são inconsistentes. O complexo FU-amígdala esquerdo é fortemente relacionado à ansiedade e tem papel principal no controle do traço ansioso. Com a tractografia, já foi evidenciado que pacientes com ansiedade demonstraram redução do volume do FU, sugerindo hipoconectividade estrutural frontotemporal (159).

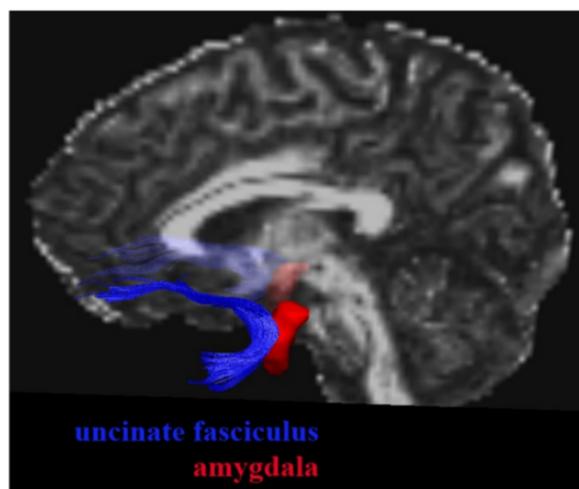


Figura 38: Relação entre a amígdala e o fascículo uncinado ao estudo de tractografia.

Fonte: Baur *et al.*, 2012 (159).

Por outro lado, Milham *et al.* utilizaram morfometria baseada em voxels por RM e demonstraram diminuição apenas na amígdala esquerda em nove dos 17 pacientes diagnosticados com TAS. Frick *et al.* demonstraram que houve aumento significativo da espessura da cortical temporal inferior esquerda em pacientes com TAS em relação ao grupo controle (153).

Alterações de volume do hipocampo têm sido relatadas em várias doenças psiquiátricas, como transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), autismo, transtornos obsessivo-compulsivos (TOC) e

transtornos de pânico (TP), embora ainda existam controvérsias. O estudo de Koç *et al.*, encontrou um aumento estatisticamente significativo no volume dos hipocampos no grupo de pacientes com TAS, em comparação com o grupo controle (153).

Estudos de volumetria em pacientes com transtornos psiquiátricos relacionados à ansiedade já consistentemente destacaram a importância do COFm (figura 39) (pré-frontal ventromedial). Os indivíduos com traço de ansiedade mostraram um afinamento do COFm, um achado que foi relatado anteriormente em TP, TEPT e TOC. Além disso, o TA mostrou estar positivamente associado ao maior volume do NAC bilateralmente (161 - 164).

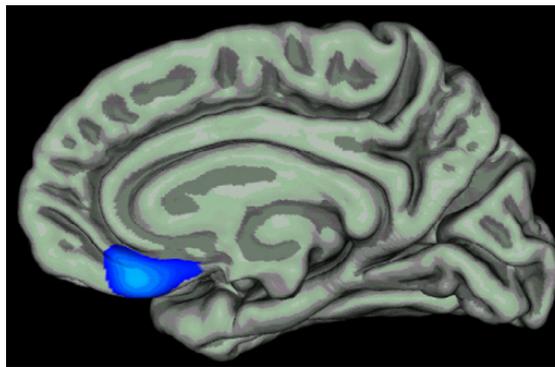


Figura 39: O cluster de espessura cortical estatisticamente significativo em correlação com o traço de ansiedade (TA).  
Fonte: Kühn *et al.*, 2011 (161).

O lobo temporal foi relatado como anormalmente reduzido em TP (165). O presente estudo demonstrou a primeira evidência de déficit de volume em subregião específica no ACC (cíngulo anterior) dorsal à direita e parcialmente estendendo-se ao ACC rostral em pacientes com transtorno de pânico (162).

Da mesma forma, os pacientes com TEPT também apresentaram diminuição do COFm (córtices pregenual cíngulo anterior e subcalosal) (142, 161). O enrugamento anômalo do hipocampo também foi demonstrado em TEPT (165).

Nessa mesma linha, o TOC também tem sido associado à redução do volume do COF (166). As regiões orbitofrontais e núcleos da base têm sido relatados como anatomicamente anormais em TOC (165).

O TA também apresentou associação positiva com aumento bilateral do volume do NAC (161). Em outro estudo, Talati *et al.* mostraram que pacientes com TAS apresentavam maior volume de SC nos córtices para-hipocampal esquerdo, medio-occipital, supramarginal bilateral, angular e no

cerebelo esquerdo; ao passo que houve menor volume de SC na região temporal bilateral e COF lateral esquerdo (153, 167).

No estudo de Koç *et al.*, não houve diferença estatisticamente significativa nos volumes das amígdalas esquerda e direita entre os grupos paciente e controle. Uma correlação foi relatada entre a amígdala direita e esquerda do grupo controle, enquanto no grupo de pacientes, não foi observada. Esses achados sugerem que a amígdala desempenha um papel fundamental na neurobiologia do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), particularmente das fobias sociais (153).

Vários estudos também demonstraram que a amígdala desempenha um papel importante no processamento de informações sociais, aumento do estado de alerta geral, percepção de quietude emocional e estimulação. Como resultado, a disfunção da amígdala tem sido relatada por muitos autores como o possível fator subjacente aos sintomas e comportamento de pacientes com fobia social (153, 168, 169).

O principal achado do estudo de Syal *et al.* 2012 é que indivíduos com transtorno de ansiedade social demonstram: afilamento bilateral dos córtices fusiforme e pós-central; associação entre afilamento do córtex pós-central e aumento da ansiedade social e afilamento severo de regiões frontal e temporal à direita envolvidos na função social, emocional e executiva (170),

No estudo de tractografia de Ayling *et al.*, os achados mais robustos parecem ser anormalidades na estrutura do CPF em TEPT e o córtex cingulado anterior, corpo caloso e fascículo do cíngulo em TOC (171).

O estudo de Yuan *et al.* comparou a função cerebral regional e nível de conexões em pacientes com ansiedade generalizada via fMRI e demonstrou que esses pacientes tinham alterações na atividade regional do pré-cúneo esquerdo e disfunção nas regiões estriatais (putame bilateral), córtex parietal, córtex motor e cerebelo à direita. Ademais, foi observada baixa conectividade funcional entre o pré-cúneo e o cerebelo, assim como nas redes frontoparietal e temporoparietal e correlacionada aos sintomas clínicos (172).

Tabela 5: Alguns estudos que relacionam Ansiedade e seus principais achados de imagem:

Estudo	Achado mais importante / característico
Potts <i>et al.</i> 1994 (173)	sem diferença significativa
Baur <i>et al.</i> 2012 (159)	redução do fascículo uncinado
Milham <i>et al.</i> 2005 (174)	redução da amígdala esquerda
Frick <i>et al.</i> 2013 (175)	aumento córtex temporal inferior esquerdo

Koç <i>et al.</i> 2018 (153)	aumento do hipocampo; sem diferença significativa nas amígdalas
Kuhn <i>et al.</i> 2011 (161)	redução do COFm - aumento bilateral do volume do NAC
Asami <i>et al.</i> 2009 (162)	redução do COFm
Roppongi <i>et al.</i> 2010 (163)	redução do COFm
Sobanski <i>et al.</i> 2010 (164)	redução do COFm
Brambilla <i>et al.</i> 2002 (165)	redução do lobo temporal e CCA direito; - enrugamento anômalo do hipocampo
Rauch <i>et al.</i> 2002 (142)	diminuição do COFm (córtices pregenual cingulado anterior e subcalosal)
Szeszko <i>et al.</i> 1999 (166)	redução do COFm
Talati <i>et al.</i> 2013 (167)	aumento da SC nos córtices para-hipocampal esquerdo, médio-occipital, supramarginal bilateral, angular e no cerebelo esquerdo; redução da SC na região temporal bilateral e COF lateral esquerdo
Syal <i>et al.</i> 2012 (144)	redução bilateral dos córtices fusiforme e pós-central e regiões frontal e temporal à direita
Ayling <i>et al.</i> 2012 (145)	anormalidades na estrutura do CPF, CCA, CC e fascículo do cíngulo.
Yuan <i>et al.</i> 2018 (146)	alterações na atividade regional do pré-cúneo esquerdo e disfunção nas regiões estriatais (putame bilateral), córtex parietal, córtex motor e cerebelo à direita; baixa conectividade funcional entre o pré-cúneo e o cerebelo, assim como nas redes frontoparietal e temporoparietal

### 2.2.8.c - TRANSTORNOS DE HUMOR E IMAGEM

As estruturas temporais afetadas em pacientes com TDM primário e TAB incluem a formação do hipocampo, amígdala, córtex entorrinal e giro para-hipocampal. A redução de volume do hipocampo é o achado mais replicável descrito para depressão. A liberação de corticoide estresse-induzido pode induzir perda neuronal hipocampal, poda dos dendritos apicais na região CA3, redução da neurogênese do giro denteado e perda das células gliais (176).

Em 1996, Sheline *et al.* relataram a presença de volumes hipocampais menores, bilateralmente, de pacientes com história de TDM em remissão quando em comparação com controles. Uma correlação inversa significativa entre a duração da depressão e o volume do hipocampo esquerdo também foi demonstrada, sugerindo que os pacientes com doença mais crônica e ativa foram mais propensos a ter atrofia hipocampal (177, 178). Shah *et al.*, também demonstraram associação entre a severidade da depressão e o desenvolvimento de atrofia hipocampal (179). A formação do hipocampo foi associada a uma idade de início do TDM mais precoce, maior número de episódios ou maior duração da doença sem tratamento (177, 180). Posener e colegas sugeriram a necessidade de estudar a forma do hipocampo além da medida de seu volume, pois o primeiro pode identificar mudanças estruturais mesmo na ausência de redução volumétrica (181).

A redução da integridade da SB nas conexões dos circuitos neuronais inter-hemisféricos e fronto-límbicos podem exercer um importante papel na patogênese da depressão (161). Alterações estruturais têm sido investigadas nos lobos frontais de pacientes com DM primária, incluindo o córtex

pré-frontal e giro do cíngulo, bem como a sua substância branca, revelando uma diminuição no volume dessas estruturas (177, 180).

Bremner *et al.*, Coffey *et al.*, Lai *et al.* Taylor *et al.* encontraram que volumes corticais orbitofrontais de pacientes com TDM em remissão foram significativamente menores do que em controles (38, 182 - 184). Além disso, esses autores descobriram que volumes menores foram independentemente associados ao comprometimento cognitivo. Kumar e colegas descobriram que a magnitude do volume pré-frontal estava relacionada com a gravidade da depressão (185). A presença de hiperintensidades da substância branca nos lobos frontais também tem sido associada à depressão em idosos. Kumar e colegas descobriram que a diminuição volumes do lobo frontal e o número de hiperintensidades na substância branca à RM representam caminhos para o MDD tardio (186).

No estudo de Arnone *et al.*, a depressão unipolar foi caracterizada por redução no volume cerebral em áreas emocionais, incluindo o córtex frontal, o COF, o cíngulo, o hipocampo e o corpo estriado. Também houve evidência de aumento no sinal da SB e alargamento da hipófise (187).

Hwang *et al.* demonstraram que na depressão suicida, houve redução do volume das SB e SC nas regiões frontal, temporal e parietal, ínsula, núcleo lentiforme, mesencéfalo e cerebelo. A redução marcada do volume foi percebida no CPF dorsomedial (188).

A meta-análise de Cole *et al.* evidenciou que a redução do volume hipocampal foi consistentemente observada em transtorno depressivo maior (TDM) e é particularmente evidente em pacientes com depressão crônica e recorrente e também no primeiro episódio em adultos (189).

Algumas meta-análises de estudos de RM por ROI em TDM encontraram evidência de redução de volume no hipocampo, COF, CCA, caudado e putame. A meta-análise de Bora *et al.* demonstrou redução da SC no córtex cingulado anterior rostral como o achado mais consistente em estudos de morfometria-baseada em voxels. Os pacientes com primeiro episódio (virgens de tratamento) tinham maior redução volumétrica da amígdala e para-hipocampo em relação aos crônicos e controles. Pacientes com vários episódios tinham redução do CPF dorsomedial e dorsolateral. Também apontam a um robusto papel do ACC na fisiopatologia da TDM (190).

O estudo de Brandl *et al.* demonstrou reduções comuns do volume da SC na ínsula e COFm em TDM, TAS e dor crônica, sugerindo uma correlação neural para comorbidade e mecanismos de cronificação neurocomportamentais (191).

Em 2012, Arnone *et al.* também demonstraram anormalidades em estudos de morfometria baseada em voxels e ROI. Evidenciaram redução de volume no córtex frontal, COF, córtex cingulado,

striatum tálamo, hipocampo e aumento da hipófise. Em virgens de tratamento, foi observado perda de volume da SC no giro temporal superior e para-hipocampal (176).

No estudo de Abe *et al.*, áreas focais de redução de volume da SC em pacientes depressivos foram observadas no giro para-hipocampal direito, hipocampo, giros frontais médios e cíngulo anterior bilaterais (CPF), lobos parietal e occipital e giro temporal superior direito. Depressivos têm maior DM nos giros para-hipocampais, córtices pré-frontais, úncus esquerdo, ponte e cerebelo que os não depressivos (192).

Os estudos de Malykhin *et al.* demonstraram redução significativa no volume da cauda dos hipocampos, cabeça do hipocampo direito e todo o hipocampo direito em TDM e que diferenças focais do hipocampo podem ser mais proeminentes que as globais e essas podem responder diferentemente ao estresse e ter diferentes níveis de plasticidade na resposta ao tratamento (193, 194).

No estudo de O'Connor *et al.*, foi evidenciado que a redução no volume da SC do córtex frontal pode diferenciar depressão psicótica e não psicótica. Mais estudos são necessários para confirmar a redução no córtex insular. O volume da amígdala, hipocampo e cíngulo anterior não mostrou diferença (195).

Em TDM, o estudo de Ma *et al.* demonstrou redução volumétrica da SC do giro temporal medial direito e bilateral do núcleo caudado. Muitos estudos demonstraram redução na SC nas regiões temporais, núcleos da base, amígdala, hipocampo e córtex orbitofrontal, sobretudo nos giros temporais superiores. Mais recentemente, a redução volumétrica dos giros temporais médios também foi relatada (196).

Nesses pacientes, Scheuerecker *et al.* observaram redução de volume no CPF dorsolateral, córtex orbitofrontal, CPF subgenua, CCA, hipocampo, amígdala, NB. Redução do hipocampo direito e bilateral dos córtices orbitofrontais também foram observados (197).

Redução na SC da ínsula anterior direita e na SC hipocampal foram evidenciadas em pacientes com TDM no estudo de Stratmann *et al.*. As alterações eram mais severas em pacientes com doença recorrente. O número de episódios foi correlacionado negativamente com o volume de SC do hipocampo e amígdala direitos (198).

Conforme Lorenzetti *et al.* muitos estudos sugerem redes neurais que modulam aspectos emocionais comportamentais e estas se associam à redução do volume da SC do CPF medial e áreas relacionadas no córtex orbital medial e caudolateral, amígdala, hipocampo, porções ventromediais dos NB. Reduções volumétricas no hipocampo, NB, córtex orbitofrontal e subgenua são consistentemente

encontradas em pacientes depressivos mais persistentes de TDM (e.g. repetitivas crises e duração mais longa) (199, 200).

Estudos de RM (Zhang *et al.*, Ballmaier *et al.*, Sheline *et al.* e Bae *et al.*) demonstraram que alterações no volume da SC nas regiões pré-frontais inferiores (incluindo o COF), o CCA e o hipocampo estão associadas à depressão. Ademais, focos de hipersinal em T2 na SB têm sido ligados a sintomas depressivos, especialmente na depressão de início tardio (201 - 205).

No estudo de Sacher *et al.*, as alterações específicas incluíram menor volume da SC na amígdala, córtex frontomediano dorsal e córtex paracingulado direito, bem como aumento no metabolismo da glicose nos córtices subgenual direito e cingulado anterior pré-genua (206).

A depressão de início precoce e de início tardio são associadas a síndromes neuropsicológicas e alterações cerebrais estruturais diferentes. A depressão em idosos geralmente está associada à redução de volume em estruturas cerebrais, notadamente no hipocampo e córtex orbitofrontal. Somente a redução do COF foi mais associada à depressão tardia do que a precoce pôde ser assumido no estudo de Tittman *et al.* (207).

Segundo Pandya *et al.*, estudos de neuroimagem indicam que, embora muitas regiões do cérebro tenham sido repetidamente implicadas na fisiopatologia da depressão, não foram encontrados muitos achados consistentes até o presente. Nos últimos tempos, o foco da neuroimagem mudou de anormalidades cerebrais regionais para anormalidades de conectividade em nível de circuito. A conectividade corticolímbica é frequentemente citada (CCA e amígdala, p. ex). Isso também implica que alteração em determinada região cerebral pode ser secundária à alteração em outra primária. No entanto, ainda é muito difícil saber qual é primária ou secundária (208).

Parece que a hipófise está alargada em ambos TAB e TDM e potencialmente representa um marcador neurobiológico comum de distúrbios de humor, conforme Delvecchio *et al.*. No entanto, a heterogeneidade desses resultados não permite uma resposta definitiva sobre esse papel em transtornos de humor (209).

O fato de que as mudanças cerebrais devam estar acontecendo antes do início dos sintomas maníacos em transtorno afetivo bipolar (TAB) tem importante implicação na identificação e tratamento precoce (efeito neuroprotetor) (197). Um estudo retrospectivo realizado por Hibar *et al.* encontrou que as diferenças mais consistentes entre indivíduos com TAB e controles foram a redução da espessura no CCA, paracingulado esquerdo, temporal superior esquerdo e regiões pré-frontais bilaterais, sobretudo na espessura do CPF ventrolateral, ratificando relatos prévios. Esses haviam relatado previamente que estruturas límbicas subcorticais, incluindo hipocampo e tálamos, que recebem densas conexões com os lobos frontais e temporais, demonstraram redução em pacientes com

TAB. Também há redução da espessura da região parietal inferior, regiões temporais inferiores (inclusive o giro fusiforme e temporal médio). O lobo temporal inferior tem conexões com a amígdala e alimenta as percepções visuais no circuito de processamento visual (210).

Alterações volumétricas da amígdala de pacientes com TDM são menos consistentes do que aqueles na formação hipocampal. Isso não surpreende, porque a medição do volume da amígdala e seus núcleos é tecnicamente muito mais difícil do que as estruturas do hipocampo. Sheline e colegas encontraram o volume central dos núcleos da amígdala, mas não seu volume total, diminuído bilateralmente em comparação com controles (211). Por outro lado, Frodl e colegas descobriram aumento do volume da amígdala em pacientes internados com primeiro episódio de MDD, em comparação com controles (212).

O volume da amígdala foi bilateralmente reduzido nos pacientes com TAB e no subgrupo pediátrico. A análise meta-regressiva de Usher *et al.* revelou uma correlação positiva entre a idade média e o volume da amígdala nos pacientes com TAB. Especula-se que o volume esteja reduzido no início e aumente com a idade. Vários fatores concomitantes ao transtorno bipolar poderiam levar à redução ou aumento do volume da amígdala (213).

Tabela 6: Alguns estudos que relacionam Transtornos de Humor e seus principais achados de imagem:

Estudo	Achado mais importante / característico
Arnone <i>et al.</i> 2012 (187)	redução no volume do córtex frontal, COF, cíngulado, hipocampo e corpo estriado; aumento no sinal da SB e alargamento da hipófise.
Hibar <i>et al.</i> 2017 (210)	redução da espessura no CCA; paracingulado esquerdo, temporal superior esquerdo e regiões pré-frontais bilaterais; estruturas límbicas subcorticais (hipocampo e tálamos), região parietal inferior, regiões temporais inferiores (giros fusiforme e temporal médio)
Cole <i>et al.</i> 2011 (189)	redução do volume hipocampal
Bora <i>et al.</i> 2012 (190)	redução da SC no córtex cíngulado anterior rostral, redução volumétrica da amígdala e giro para-hipocampal
Delvecchio <i>et al.</i> 2017 (209)	aumento da hipófise
Brandl <i>et al.</i> 2022 (191)	redução na ínsula e CPF medial
Arnone <i>et al.</i> 2013 (176)	redução de volume no córtex frontal, COF, córtex cíngulado, striatum tálamo, hipocampo, giro temporal superior e para-hipocampal e aumento da hipófise
Abe <i>et al.</i> 2010 (192)	redução do giro para-hipocampal direito, hipocampo, giros frontais médios e CCA bilaterais (CPF), lobos parietal e occipital e giro temporal superior direito; aumento de giros para-hipocampais, córtices pré-frontais, úncus esquerdo, ponte e cerebelo.
Hwang <i>et al.</i> 2010 (188)	redução das regiões frontal, temporal e parietal, ínsula, núcleo lentiforme, mesencéfalo e cerebelo - CPF dorsomedial
Malykhin <i>et al.</i> 2010 (193)	redução da cauda dos hipocampos e cabeça do hipocampo e todo o hipocampo à direita.
O'Connor <i>et al.</i> 2015 (195)	redução do córtex frontal pode diferenciar depressão psicótica de não psicótica
Ma <i>et al.</i> 2012 (196)	redução do giro temporal medial direito e caudado bilateral
Scheuerecker <i>et al.</i> 2010 (197)	redução do córtex pré frontal dorsolateral, COF, CPF subgenual, CCA, hipocampo, amígdala, núcleos da base.

Stratmann <i>et al.</i> 2014 (198)	redução da ínsula anterior direita e hipocampal.
Lorenzetti <i>et al.</i> et al. 2009 (200)	redução do hipocampo, núcleos da base, COF e subgenua
Taylor <i>et al.</i> 2014 (214)	redução do volume hipocampal
Ballmaier <i>et al.</i> 2004 (202)	redução das regiões pré-frontais inferiores (+COF), CCA e hipocampo
Sheline <i>et al.</i> 2003 (37)	redução das regiões pré-frontais inferiores (+COF), CCA e hipocampo
Bae <i>et al.</i> 2006 (204)	redução das regiões pré-frontais inferiores (+COF), CCA e hipocampo
Bremner <i>et al.</i> 2002 (38)	redução das regiões pré-frontais inferiores (+COF), CCA e hipocampo
Sacher <i>et al.</i> 2012 (206)	redução da amígdala, córtex frontomediano dorsal e córtex paracingulado direito
Usher <i>et al.</i> 2010 (213)	redução/aumento do volume da amígdala - reduzido no início e aumento com a idade
Tittmann <i>et al.</i> 2014 (207)	redução do hipocampo e COF

### **Tratamento de transtorno de humor**

Foi demonstrado que os antidepressivos regulam para cima a expressão da neurotrofina e estimulam a neurogênese hipocampal, protegendo contra a perda da SC (176).

Os pacientes em tratamento mostraram aumento do volume do corpo do hipocampo em relação aos controle e não medicados (193) e pacientes que entram em remissão têm hipocampos de volume maior prévios ao tratamento do que os não remitentes (194). Os resistentes ao tratamento têm menor volume da SC do núcleo caudado, o que pode sugerir que déficits estruturais nesta estrutura podem levar aos sintomas (195). Usando morfometria por voxel, Shah *et al.* demonstrou redução na densidade da SC do córtex temporal lateral em pacientes com depressão crônica e mudanças no hipocampo esquerdo em pacientes resistentes ao tratamento (196, 197). Estudos mostraram que diferenças focais do hipocampo podem ser mais proeminentes que as globais e essas podem responder diferentemente ao estresse e ter diferentes níveis de plasticidade na resposta ao tratamento (198).

Em TAB, o volume da amígdala é menor em pacientes não medicados e maior nos estabilizados com lítio e divalproex. Esses medicamentos podem modular o padrão de remodelamento dendrítico associado ao transtorno (199).

### **Associação de Ansiedade e Depressão**

Em uma perspectiva de neuroimagem, estudos sobre ansiedade e depressão identificaram alterações na SC relacionadas à função, percepção da emoção e regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, tais como a amígdala, córtex cingulado anterior, córtex orbitofrontal, hipocampo e giro temporal superior. No entanto, diferentes estudos tendem a implicar essas regiões a variados graus e ainda tanto com aumento quanto diminuição no volume da SC (160).

No estudo de Canu *et al.*, foi estimada a associação TAG-TDM em 10 a mais de 50% dos pacientes com TDM. Tanto TDM quanto TAG-TDM demonstraram redução da espessura cortical do córtex frontal medial bilateralmente, giro frontal médio esquerdo e pólo frontal. Pacientes com a associação também evidenciaram afilamento dos giros orbitofrontal medial e fusiforme direitos, polo temporal esquerdo e córtices occipitais laterais (200).

O estudo de Ducharme *et al.* demonstra o papel do CPF ventromedial direito, incluindo a porção orbitofrontal, giro reto e áreas do cíngulo anterior subgenual, na regulação e/ou experiência de efeitos de ansiedade e depressão durante o desenvolvimento. A associação foi negativamente associada a espessamento em idades mais jovens (<9 anos), mas positivamente com espessamento em um pouco mais velhos (15–22 anos) e em adultos jovens (18–22 anos), foi positivamente associada a espessamento do pré-cúneo/cíngulo posterior (201).

No estudo de Arnone *et al.*, aqueles com TDM e ansiedade associados tiveram redução na região temporal mesial e os que não tinham comorbidade, do giro frontal médio (187). Nos pacientes com a associação, também foi evidenciada a redução na amígdala (176).

Anormalidades na SC nos giros fusiformes e amígdala em ansiedade e depressão foram observadas em gêmeos concordantes, comparados a gêmeos controle, mas não em discordantes. Ou seja, esses achados sugerem que essas alterações estão relacionadas a risco genético para ansiedade e depressão (160).

#### **2.2.8.d - TRANSTORNOS PSICÓTICOS E IMAGEM**

As psicoses no espectro afetivo têm sido associadas a alterações em áreas de regulação emocional, tais como a amígdala e córtex cingulado subgenual. As meta-análises de neuroimagem têm demonstrado que esquizofrenia, estendida a algumas psicoses, é associada a alterações na estrutura cerebral. As mais comuns são alargamento ventricular, redução volumétrica difusa na SC, sobretudo das estruturas frontais (CPF) e têmporo-límbicas (especialmente o córtex temporal superior e medial) (203, 204). São ainda afetadas regiões subcorticais específicas, com redução de volumes do hipocampo, corpo caloso e tálamos e aumento do volume dos NB (globos pálidos) (194, 205 - 208).

Várias alterações estão presentes no início do distúrbio, o que apóia a teoria de que a esquizofrenia possa estar relacionada ao neurodesenvolvimento anormal (204). A meta-análise de Fraguas *et al.* demonstrou que durante os primeiros anos da doença, crianças e adolescentes com psicose de início precoce apresentaram perda progressiva da SC frontal quando comparadas aos

saudáveis (209). O estudo da Dazzan *et al.* mostrou que reduções no CPF podem representar um marcador de risco de psicose subsequente e há algumas áreas mais associadas a tipos específicos de psicose (203).

Conforme Dietsche *et al.*, estudos demonstraram redução da SC em múltiplas regiões em pacientes com primeiro episódio de psicose (i.e. regiões frontais e tálamos), sobretudo com afilamento cortical progressivo nos córtices frontais superior e inferior. Em casos de esquizofrenia crônica, a redução da SC ocorre em uma maior extensão (i.e. áreas frontais e temporais, tálamos e córtices cingulados) (210). As mudanças progressivas foram mais evidentes em pacientes com esquizofrenia do que os com TAB e foram marcadores de mau prognóstico (211).

Pacientes com primeiro episódio de esquizofrenia apresentaram redução da SC regional nos córtices pré-frontal esquerdo, ínsula, parietal direito e temporal esquerdo, enquanto o grupo de alto risco apresentou reduções nos córtices temporal médio direito e frontal anterior esquerdo e, ainda, no hipocampo/amígdala em indivíduos com susceptibilidade genética (212). Também foram associadas ao aumento da gravidade dos sintomas psicóticos à medida que desenvolveram esquizofrenia e isso sugere um insulto cerebral adicional próximo ao momento do início (212, 213). Os dados atuais demonstram que anormalidades no CPF, córtex temporal e no CCA ocorrem antes do início da doença, compatíveis com os déficits estruturais em esquizofrenia e primeiro episódio e tais anormalidades estruturais são marcadores potenciais para a transição para a psicose (214).

Jung *et al.* demonstraram que pacientes com primeiro episódio de psicose precoce apresentaram redução da SC no giro temporal médio e superior esquerdo e isso pode contribuir para a fisiopatologia da esquizofrenia. Essas anormalidades estruturais podem refletir declínio funcional no estágio prodromico da esquizofrenia e pode haver afilamento progressivo do córtex ao longo do tempo (215 - 219).

Uma meta-análise encontrou redução do volume hipocampal de cerca de 4% em esquizofrenia crônica (Nelson *et al.*) e por volta de 2.7% no primeiro episódio (Steen *et al.*) comparado aos controles. Parece que a redução do volume hipocampal nos de primeiro episódio são menos extensas que nos crônicos (220 - 226) Foram encontradas evidências que o aumento do volume da hipófise em transtornos psicóticos emergentes, particularmente em mulheres, sugerindo ativação estresse-associada da glândula (227). Como contraponto, a metanálise de Walter *et al.* sugere que não há redução do volume hipocampal antes da transição para psicose e o volume hipocampal não pode ser usado como biomarcador em indivíduos clínicos de alto risco (228).

No estudo de Ivleva *et al.*, os achados sugerem que os indivíduos com psicose apresentam fenótipos de SC sobrepostos e únicos: SC diminuída, predominantemente nas regiões frontotemporais,

é característico de esquizofrenia, mas não de TAB psicótica, enquanto transtorno esquizoafetivo exhibe déficits de SC sobrepostos à esquizofrenia, embora menos extensa (229).

Discussões foram levantadas sobre o papel de confusão desempenhado pela duração da doença e tratamento antipsicótico. Curiosamente, algumas dessas anormalidades estruturais também são observadas em pacientes no primeiro episódio, que têm curta duração da doença e exposição mínima ao tratamento antipsicótico (219, 229 - 231). Ziermans *et al.* sugerem que a perda de volume nos indivíduos que desenvolveram psicose não pode ser atribuída ao uso de medicamentos (232).

É improvável que a ressonância magnética ou tomografia computadorizada de rotina do cérebro revele doenças que levem a uma mudança significativa no manejo. A RM foi comparável à TC em termos de diagnóstico de lesões cerebrais patológicas e incidentais. Portanto, a imagem estrutural do cérebro de rotina da FEP (psicose 1o episódio) em pacientes sem neurologia focal pode não ser rotineiramente necessária e, se for solicitada, a TC pode funcionar tão bem quanto a RM como investigação de primeira linha (233).

Tabela 7: Alguns estudos que relacionam Psicose e seus principais achados de imagem:

Estudo	Achado mais importante / característico
Vita <i>et al.</i> 2006 (206)	redução do volume cerebral, alargamento dos ventrículos, redução de volume dos lobos frontais, estruturas têmporo-límbicas e corpo caloso e aumento dos NB
Arango <i>et al.</i> 2012 (211)	redução das regiões frontais
Ellison-Wright <i>et al.</i> 2008 (207)	redução do volume cerebral, alargamento dos ventrículos, redução de volume dos lobos frontais, estruturas têmporo-límbicas e corpo caloso e aumento dos NB
Glahn <i>et al.</i> 2008 (208)	redução do volume cerebral, alargamento dos ventrículos, redução de volume dos lobos frontais, estruturas têmporo-límbicas e corpo caloso e aumento dos NB
Kempton <i>et al.</i> 2010 (194)	redução do volume cerebral, alargamento dos ventrículos, redução de volume dos lobos frontais, estruturas têmporo-límbicas e corpo caloso e aumento dos NB
Borgwardt <i>et al.</i> 2011 (205)	redução do volume cerebral, alargamento dos ventrículos, redução de volume dos lobos frontais, estruturas têmporo-límbicas e corpo caloso e aumento dos NB
Buehlmann <i>et al.</i> 2010 (220)	redução do volume hipocampal (primeiro episódio são menos extensas que nos crônicos)
Bogerts <i>et al.</i> 1990 (221)	redução do volume hipocampal (primeiro episódio são menos extensas que nos crônicos)
Hirayasu <i>et al.</i> 1998 (223)	redução do volume hipocampal (primeiro episódio são menos extensas que nos crônicos)
Lawrie <i>et al.</i> 1999 (224)	redução do volume hipocampal (primeiro episódio são menos extensas que nos crônicos)
Steen <i>et al.</i> 2006 (225)	redução do volume hipocampal (primeiro episódio são menos extensas que nos crônicos)
Velakoulis <i>et al.</i> 2006 (226)	redução do volume hipocampal (primeiro episódio são menos extensas que nos crônicos)
Nelson <i>et al.</i> 1998 (234)	redução do volume hipocampal em esquizofrênicos crônicos - 4%
Buschlen <i>et al.</i> 2011 (227)	aumento do volume da hipófise, particularmente em mulheres, sugerindo ativação estresse-associada
Dazzan <i>et al.</i> 2011 (235)	alargamento ventricular, redução difusa na SC, redução do volume das estruturas frontais

	(CPF) e temporal (córtex temporal superior e medial)
Dietsche <i>et al.</i> 2017 (215)	redução temporal superior, regiões frontais e tálamos - córtices frontais superior e inferior em convertidos; redução em maior extensão de áreas frontais e temporais, tálamos córtices cingulados nos esquizofrênicos crônicos
Fraguas <i>et al.</i> 2016 (214)	redução da SC frontal - primeiros anos em crianças e adolescentes
Gutierrez-Galvé <i>et al.</i> 2011 (229)	reduções corticais, mais acentuadas no temporal e frontal
Ivleva <i>et al.</i> 2012 (230)	reduções corticais regiões frontotemporais em esquizofrênicos
Haukvik <i>et al.</i> 2013 (214)	redução do volume cerebral e ventrículos aumentados - redução hipocampal e talâmico e aumento do volume do globo pálido; maior redução dos lobos frontal e temporal.
Nieuwenhuis <i>et al.</i> 2012 (231)	redução da SC nos lobos frontal, giro temporal superior e hipocampo em esquizofrenia aumento da densidade da SC nos NB e lobo occipital esquerdo
Nenadic <i>et al.</i> 2015 (212)	primeiro episódio - redução da SC regional pré-frontal esquerdo, ínsula, parietal direito e temporal esquerdo; alto risco - reduções nos córtices temporal médio direito e frontal anterior esquerdo e caudado direito, bem como hipocampo direito e da amígdala.
McIntosh <i>et al.</i> 2011 (213)	reduções no volume cerebral em alto risco de esquizofrenia
Jung <i>et al.</i> 2010 (215)	alterações no CPF, temporal e CCA - esquizofrenia
Junget <i>et al.</i> 2011 (214)	alterações no CPF, temporal e CCA - afilamento em alto risco de esquizofrenia
Shenton <i>et al.</i> 2001 (218)	ventrículos laterais aumentados e redução no hipocampo, giro temporal superior e CPF
MacDonald e Schulz 2009 (218)	ventrículos laterais aumentados e redução no hipocampo, giro temporal superior e CPF
Jung <i>et al.</i> 2012 (216)	ventrículos laterais aumentados e redução no hipocampo, giro temporal superior e CPF
Ordonez <i>et al.</i> 2016 (236)	perda progressiva de volume de SC e afilamento cortical, aumento ventricular, declínio progressivo no volume cerebelar e hipocampal e taxa mais lenta de crescimento de SB Irmãos - características potenciais de diminuição da SC e diminuição progressiva do volume cerebelar
Watson <i>et al.</i> 2011 (237)	reduções dos hipocampus e da amígdala - esquizofrenia; aumento da amígdala em DB
Walter <i>et al.</i> 2016 (228)	não há redução do volume hipocampal antes da transição para psicose e o volume hipocampal não pode ser usado como biomarcador em indivíduos clínicos de alto risco
Oertel-Knöchel <i>et al.</i> 2013 (238)	redução nos lobos frontal e temporal, parietal superior e em várias áreas límbicas esquizofrenia; alucinações - giro temporal superior; disfunção cognitiva - córtex frontal
Ziermans <i>et al.</i> 2010 (232)	redução na SB cerebral; áreas no cingulado anterior esquerdo, pré-cúneo e área temporoparieto-occipital em alto risco para psicose

### 2.2.8.e - ELT ASSOCIADA A TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E IMAGEM

A classificação ILAE começa por diferenciar transtornos comórbidos de doenças específicas da epilepsia distúrbios neuropsiquiátricos. As comorbidades psiquiátricas descritas nesta classificação incluem ansiedade e transtornos fóbicos, depressão menor e maior, TOC, TAB e formas de esquizofrenia não reconhecidas como típicas de epilepsia (por exemplo, formas desintegrativas da doença). Entre os transtornos psiquiátricos, a depressão e as psicoses predominam na literatura sobre epilepsia, seguida de transtornos de ansiedade e acentuação/transtorno de traços de personalidade. A comissão da ILAE também optou por classificar em relação ao ictus: interictal (entre crises com nenhuma relação específica presumida); pré-ictal (convulsões anteriores, às vezes servindo como aura

ou aviso); pós-ictal (após convulsões, às vezes após um intervalo lúcido) e alternado (uma relação paradoxal onde ou convulsões ou disfunção comportamental predominam em diferentes vezes) (239).

Os sintomas psiquiátricos são uma característica da convulsão em si. As auras de crises parciais simples incluem sintomas como ansiedade e pânico, alucinações e até mesmo crenças anômalas transitórias. O comportamento anormal (às vezes bizarro) também pode caracterizar crises focais decorrentes dos lobos frontal e temporal que muitas vezes não se generalizam. Convulsão subclínica (geralmente estado não convulsivo) também pode apresentar características catatônicas e outras manifestações neuropsiquiátricas, como apatia e agressão (239).

Há vários estudos que demonstraram que os pacientes com ELT têm maior risco de associação com transtornos psiquiátricos, quando comparados a pacientes com epilepsia focal extratemporal, epilepsia generalizada idiopática e outras doenças crônicas (30, 88, 235, 240, 241), no entanto, ainda é controverso e dois importantes estudos não encontraram diferenças de risco (242, 243). É possível que a prevalência aumentada de transtornos psiquiátricos nesses pacientes simplesmente se relacione à maior frequência da ELT em relação às outras epilepsias (244).

Conforme a literatura, sabe-se que os mesmos circuitos neuronais envolvidos na fisiopatogenia da Epilepsia do Lobo Temporal são também responsáveis pela produção de sintomas psiquiátricos (245). A demonstração de partes do lobo temporal e suas várias manifestações neuropsiquiátricas são mostradas na figura 40.

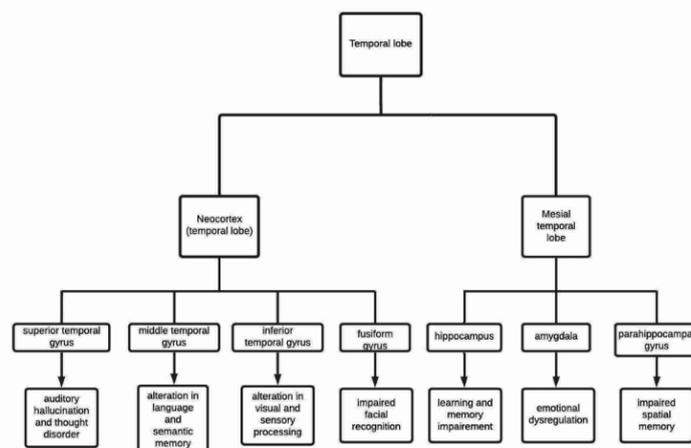


Figura 40: As partes do lobo temporal e suas várias manifestações neuropsiquiátricas.

Fonte: Kaur et al., 2020 (231).

Os mecanismos propostos para esta associação dividem-se, arbitrariamente, em causas clínicas, biológicas e ambientais. Dentre os fatores clínicos para a associação têm-se: (1) o número de crises epiléticas desde o início da doença (idade de início e tempo de duração da epilepsia); (2) o efeito das

medicações utilizadas no tratamento da epilepsia; (3) a lateralidade do foco irritativo (hemisfério dominante x não-dominante); (4) o sexo e (5) a história familiar psiquiátrica (7). Os fatores biológicos são as alterações químicas e estruturais que acometem os circuitos do Sistema Límbico (comportamento e emoções) (246). Os fatores ambientais possivelmente incluem a perda da independência, o estigma social, as limitações legais (ex.: licença para dirigir veículos) e financeiras (247).

### **- TRANSTORNO DE ANSIEDADE -**

Os transtornos de ansiedade são duas vezes mais comuns em pessoas com epilepsia do que na população em geral. Estudos demonstram que a prevalência de transtornos de ansiedade variam entre 25% e mais de 50% (137). De fato, se “medo” é definido como a percepção de um perigo específico e “ansiedade” como a experiência de uma ameaça inespecífica, seria difícil pensar em um transtorno que deve predispor mais ao medo ou ansiedade do que a epilepsia. Ter epilepsia está associado a um grande número de ameaças, incluindo a imprevisibilidade das convulsões, a sensação de perda de controle, o risco de lesão ictal (ou mesmo morte), além de efeitos sociais negativos (137).

Os fatores de risco apontados para Ansiedade e Epilepsia são: frequência de crises; tratamento cirúrgico para a Epilepsia; idade; tipo de crise e percepção do estigma (20, 21). Possivelmente, mais do que a frequência das crises, o medo de cair ou morrer é que se constitui num fator crítico para o desenvolvimento da ansiedade nos epiléticos. O tratamento cirúrgico para a epilepsia pode aumentar a frequência de transtornos de ansiedade em epiléticos (248). Quanto à idade, um início tardio pode estar associado a maiores níveis de ansiedade (249). O risco de ansiedade parece ser maior nas epilepsias focais (especialmente ELT) do que nas generalizadas (250). Índices mais altos de ansiedade foram encontrados em pacientes refratários ao tratamento clínico (251, 252). Um importante fator ligado à ansiedade em epiléticos é a percepção do estigma (253, 254), maior em pacientes jovens (255, 256).

Pelo ponto de vista biológico, as estruturas límbicas poderiam ter um papel na gênese de ambos os distúrbios (epilepsia e ansiedade), mas uma história longa de epilepsia refratária também poderia conferir uma incerteza significativa, medo das convulsões, restrições no estilo de vida e desvantagens sociais consideráveis. A amígdala e o hipocampo têm papéis importantes na neurobiologia de ambas. A amígdala é determinante na experiência do medo e o hipocampo em re-experienciá-lo (257). Satishandra *et al.* demonstraram que os volumes da amígdala e hipocampo estão preservados em sujeitos com epilepsia refratária parcial e ansiedade, em contraste a pacientes com epilepsia sem psicopatologia associada, a despeito de convulsão precoce e duração mais prolongada (258).

Uma preponderância do lado direito foi demonstrada em sujeitos com ansiedade, em um estudo volumétrico da amígdala em transtorno de ansiedade generalizada. Esse achado é consistente com a ligação entre a emocionalidade e o hemisfério não dominante e pode indicar um papel na gênese da psicopatologia. Pode ser que a ansiedade associada à epilepsia anula a perda neuronal mesial temporal, com preservação dessas estruturas ou que seja uma síndrome distinta (257).

Estudos com PET associados a dados eletrofisiológicos apontam para o lobo temporal direito como a principal estrutura responsável na patogênese da ansiedade em epilepsia (256).

### **- TRANSTORNO DE HUMOR -**

Notadamente, o crédito para o reconhecimento de uma relação bidirecional entre transtornos de humor e a epilepsia deve ir para Hipócrates, quando ele escreveu há 26 séculos que “os melancólicos normalmente se tornam epiléticos, e epiléticos, melancólicos: o que determina a preferência é a direção que a doença toma; se incide sobre o corpo, epilepsia, se sobre a inteligência, melancolia (259).

A depressão em pacientes com epilepsia tem sido associada mais frequentemente com distúrbios convulsivos de origem nos lobos temporal e frontal, com taxas de prevalência que variam de 19% a 65%. Não é surpreendente encontrar mudanças estruturais e funcionais de estruturas do lobo frontal e temporal em pacientes com transtorno de humor primário. A relação bidirecional entre transtornos de humor e epilepsia não deve sugerir a existência de uma relação de causalidade entre os dois. Ao contrário, sugere que ambos os distúrbios compartilham mecanismos patogênicos que, por sua vez, podem explicar sua alta comorbidade (239).

Os pacientes com epilepsia têm um risco de suicídio significativamente maior do que a população em geral, tendo sido relatado como 2 a 3 vezes maior e podendo ainda ser magnificado pela associação de Transtorno de Humor com Ansiedade (260). Uma complexa interação entre vários fatores deve estar implicada na associação entre depressão e epilepsia e têm sido estudados fatores de risco como lateralidade do foco de crise, hipometabolismo frontal e volume do hipocampo. As estruturas temporais afetadas em pacientes com DM primária e TAB incluem hipocampo, amígdala, córtex entorrinal e giro para-hipocampal (261).

Hurwitz *et al.* encontraram associação entre crises epiléticas iniciadas no hemisfério esquerdo e humor depressivo, enquanto as originadas no hemisfério direito acompanharam-se de risos e comportamento sedutor. Como a atividade de crise num hemisfério possivelmente “libera” o hemisfério contralateral, os autores postularam que o hemisfério dominante seria responsável por estados emocionais negativos e o hemisfério não dominante produziria um efeito oposto (262). Há

outra teoria de que crise no hemisfério não-dominante poderia resultar na negligência de emoções negativas (244).

Os pacientes com foco temporal à esquerda associaram-se a mais manifestações depressivas e a um hipometabolismo frontal inferior bilateral. Hermann *et al.* não encontraram relação entre humor e lateralidade, porém um foco localizado à esquerda esteve significativamente associado ao grau de disfunção frontal (avaliada pelo Wisconsin Card Sort Test) e disforia. Ao contrário, um foco à direita foi inversamente associado ao grau de disfunção frontal e disforia (resultados não significativos) (263).

Pesquisas recentes em pacientes depressivos têm sugerido alterações estruturais e funcionais na rede límbica e alguns estudos evidenciaram redução do volume hipocampal em pacientes com depressão maior e transtorno do estresse pós-traumático. Enquanto o hipocampo está envolvido primariamente na consolidação da memória, a amígdala tem sido associada no processamento das emoções, no entanto, há algumas controvérsias na literatura na direção de alterações do seu volume (24).

Alguns estudos avaliaram a associação entre perda de volume hipocampal, depressão e epilepsia. Quiske e colaboradores encontraram maiores escores de Beck Depression Inventory (BDI) em pacientes com ELT e esclerose temporal mesial, quando comparados a pacientes com RM normal (264). Outro estudo também identificou uma associação de escores maiores para depressão com maiores volumes de hipocampo esquerdo em pacientes com Esclerose Hipocampal direita (39).

Também foram realizados estudos com PET que demonstraram uma associação entre maiores escores de depressão em epiléticos com alterações metabólicas nos lobos temporais em relação a epiléticos com PET normal (265). Recentes trabalhos utilizando PET e SPECT têm demonstrado uma associação entre epilepsia e depressão com hipometabolismo do lobo frontal (266).

Para exemplificar a importância dos métodos de imagem, existem evidências que sugerem que a ELT e a depressão podem compartilhar mecanismos patogênicos comuns (35) tendo em vista que foram encontrados redução de volume dos lobos frontais (36) hipocampais (37 - 39), alterações em estudos de espectroscopia por ressonância magnética de 1H (MRS) (40, 41) e hipometabolismo ao fluorodeoxiglucose-pósitron (FDG-PET) nas regiões temporais epileptogênicas (42, 43); que pode ocorrer secundário à depressão ou ser apenas um marcador de disfunção cerebral geral associada ao ELT (44).

As redes cerebrais acometidas na depressão são as mesmas com e sem ELT, mas os padrões de mudança subcortical são diferentes estruturalmente. Sintomas depressivos tendem a correlacionar com disfunção nas estruturas temporo-límbicas contralaterais à zona epileptogênica (260).

## - TRANSTORNO PSICÓTICO -

As psicoses são complicações raras na epilepsia, afetando cerca de 4-6% de pacientes em séries de casos clínicos e o tipo mais comum é a psicose pós-ictal. Quando não há uma relação clara com as convulsões, são chamadas psicoses interictais e podem se desenvolver após vários anos de epilepsia ativa, mais frequentemente do lobo temporal. Essas se assemelham a uma doença crônica semelhante à esquizofrenia e também sugerem patologia límbica subjacente. As psicoses ainda podem ser desencadeadas por drogas antiepilépticas e ser consideradas tóxicas, pois são muitas vezes relacionadas com a dose. As psicoses livres de convulsões e a normalização eletroencefalográfica (EEG) são referidas pelos termos “normalização forçada” e “psicose alternativa” (137).

A literatura a respeito de fatores de risco para psicose em epilepsia é altamente controversa (137) e a maioria dos estudos se restringem à psicose interictal (PI). A ELT é a epilepsia com maior associação com psicose em quase todas as séries de casos (67, 239). Um dos fatores de risco mais importantes é a severidade da epilepsia, representada pela duração, tipos variados de crise, *status epilepticus* prévio e baixa resposta ao tratamento clínico.

Flor-Henry sugeriu originalmente que a disfunção do lobo temporal esquerdo é fator de risco para psicose esquizofreniforme (267). A literatura inicial foi resumida por Trimble, que realizou a análise de 14 estudos com 341 pacientes com ELT e encontrou que 43% tinham foco à esquerda, 23% à direita, e 34% alterações bilaterais (228). Estes achados de lateralidade foram apoiados por estudos de neuroimagem, especialmente SPECT e RM (67, 137, 267, 268). No entanto, a lateralização de focos epileptogênicos não foi confirmada em todos os estudos (269).

Estudos neuropatológicos de lobos temporais ressecados de pacientes com ELT têm sugerido uma ligação entre a psicose e a presença de malformações cerebrais, como hamartomas e gangliogliomas, em comparação com a esclerose mesial temporal. Esses achados foram vistos como consistentes com achados de anormalidades estruturais durante o desenvolvimento fetal, nos cérebros de pacientes esquizofrênicos sem epilepsia (270).

Em um estudo que analisa especificamente o hipocampo e volumes da amígdala, Tebartz van Elst e colegas encontraram em pacientes psicóticos aumento significativo do tamanho da amígdala em comparação com os controles. Nenhuma diferença hipocampal foi observada neste estudo (47). Assim, as psicoses interictais parecem diferentes da esquizofrenia, especialmente no que diz respeito à mistura com afetividade sintomas e o prognóstico a longo prazo. Embora as alterações hipocampais possam estar relacionadas a ambos os distúrbios, a aumento do tamanho da amígdala (bilateral e cerca de 17-20%) e as menores alterações volumétricas no hipocampo sugerem que os dois estados psicopatológicos são biologicamente bem diferentes. Enquanto os achados de lateralidade do

hemisfério esquerdo parecem se sustentar, os dados apontam a amígdala e estruturas relacionadas ao centro da patogênese (137).

Já Maier *et al.*, compararam os volumes amígdalo-hipocampais e o N-acetil aspartato (NAA) hipocampal (por espectroscopia) de pacientes com ELT, com e sem psicose do tipo esquizofrenia, esquizofrênicos sem epilepsia e indivíduos normais. Os pacientes psicóticos apresentaram significativa redução do NAA no lobo temporal esquerdo, que foi mais acentuado em epiléticos. Estes apresentaram reduções de volume bilaterais, enquanto os com psicose tiveram maior atrofia no complexo amígdalo-hipocampal esquerdo (67, 121, 271).

A ELT pode se apresentar com sintomas psicóticos agudos, especialmente alucinações olfatórias, ansiedade e comportamento agressivo. A síndrome de PI desenvolve-se em alguns pacientes como esquizofrenia. A PI parece ser diferente da esquizofrenia, principalmente por cursar com mais sintomas afetivos e ter melhor prognóstico. Enquanto as alterações hipocampais podem estar relacionadas a ambos os transtornos, o aumento bilateral das amígdalas é característico da PI, o que sugere que são biologicamente distintos (271).

Há alguns estudos de neuroimagem em PI que propuseram que as alterações cerebrais são focais e restritas ao lobo temporal (272 - 275). Estudos neuropatológicos após cirurgia do lobo temporal relataram uma prevalência de lesões focais (272, 276, 277), no entanto, alguns trabalhos *post-mortem* observaram patologias mais difusas, porém, com amostras menores (272, 278, 279). Outros trabalhos sugeriram que os mecanismos psicopatológicos de PI devem ser similares ao da esquizofrenia primária, dado às semelhanças clínicas, achados de imagem (46, 272, 280, 281) e déficits neuropsicológicos de disfunção frontotemporal (272, 282).

No estudo de Flügel *et al.*, os resultados sugerem que anormalidades corticais no lobo temporal esquerdo podem ser detectadas em alguns pacientes com PI crônica. A falta de diferença estatisticamente significativa na redução do volume hipocampal entre pacientes com PI e sem PI com esclerose hipocampal unilateral sugeriram que o desenvolvimento de PI nesses pacientes pode não ser somente relacionado à severidade da esclerose hipocampal e que alterações corticais temporais podem ser relevantes. Medicamentos podem ser um fator de confusão em potencial, há algumas evidências de estudos neuropatológicos que sugerem que anormalidades corticais podem ser atribuídas à medicação antipsicótica (272, 283).

Os estudos de imagem têm pesquisado diferenças nas anormalidades hipocampais e amigdalares em pacientes com ELTM, com e sem PI, com resultados variáveis. Alguns estudos têm relatado maior perda de volume no hipocampo e amígdala (284) e maior redução do marcador neuronal NAA (285), enquanto outros demonstraram aumento bilateral no volume da amígdala em pacientes com ELTM e PI, comparado àqueles sem PI. No estudo de Maier *et al.*, os volumes totais de

hipocampo/amígdala não mostraram diferenças significativas quando comparados aos controles, no entanto, reduções de volume regionais específicas estavam presentes bilateralmente no grupo de epilepsia e psicose e no hipocampo/amígdala esquerdos, nos com apenas esquizofrenia (46).

A análise de Barr *et al.* 1997, indica que o grupo de pacientes de primeiro episódio de esquizofrenia exibiu redução do hipocampo comparável àqueles com epilepsia do lobo temporal. Mais especificamente, o grupo da esquizofrenia exibiu maior redução do volume no hipocampo esquerdo, enquanto o volume do direito foi comparável ao que foi visto no controle. Essa redução do hemisfério esquerdo unilateral é bastante similar ao que é visto em pacientes com convulsão originária do lobo temporal esquerdo (285, 286).

Allebone *et al.* identificaram redução bilateral do volume do hipocampo em pacientes com psicose da epilepsia, em relação aos pacientes sem psicose, sendo moderada no corpo e mais severa em direção à cauda (28). O hipocampo é uma estrutura heterogênea com conectividade regional distinta ao longo do seu eixo longitudinal. As regiões anteriores demonstram maior conectividade com o lobo temporal mesial anterior, enquanto as posteriores demonstram maior conexão com as regiões subcorticais, as quais estão implicadas na regulação da dopamina (28, 286 - 288). A regulação da dopamina alterada é atualmente o principal fator na neuropatogênese da psicose. A atrofia na porção posterior tem sido observada na esquizofrenia, o que pode refletir uma modulação anormal no sinal da dopamina pelo hipocampo posterior (28, 289 - 291).

Tabela 8: Alguns estudos que relacionam Epilepsia e Transtornos Psiquiátricos e seus principais achados de imagem:

Associação	Estudo	Principais achados
<b>Epilepsia e Transtornos de Ansiedade</b>		
	Hamid et al. (257)	preponderância da amígdala direita em TAG
	Harden et al. (256)	PET e eletrofisiologias - lobo temporal direito
	Satischandra et al. (258)	hipocampo e amígdala preservados na associação
<b>Epilepsia e Transtornos de Humor</b>		

	Sheline (261)	TAB - hipocampo, amígdala, córtex entorrinal e giro para-hipocampal afetados
	Hurvitz et al. (262)	hemisfério dominante - humor depressivo; não dominante - negligência de emoções negativas
	Hermann et al. (263)	não encontraram relação entre humor e lateralidade, porém um foco localizado à esquerda esteve significativamente associado ao grau de disfunção frontal
	Briellmann et al. (24)	TDM e TEPT- redução do volume hipocampal .
	Quiske et al. (264)	maior escore BDI para depressão com menor hipocampo à direita
	Baxendale et al. (39)	maior escore BDI para depressão com menor hipocampo à direita
	Gilliam et al.(265)	maiores escores de depressão em epiléticos com alterações metabólicas nos lobos temporais
	Bromfield et al. (266)	hipometabolismo no lobo frontal
	Kondziella et al. (35)	maior redução dos lobos frontais
	Sheline et al. (37)	maior redução dos hipocampos
	Bremner et al. (38)	maior redução dos hipocampos
	Baxendale et al. (39)	maior redução dos hipocampos
	Semah et al. (42)	hipometabolismo nas regiões temporais
	Tae et al. (43)	hipometabolismo nas regiões temporais
	Salzberg et al. (44)	hipometabolismo nas regiões temporais
	First et al. (260)	disfunção cerebral geral associada ao ELT
<b>Epilepsia e Transtornos Psicóticos</b>		
	Flor-Henry (267)	disfunção do lobo temporal esquerdo
	Trimble (268)	disfunção do lobo temporal esquerdo
	Blumer et al. (137)	lateralização à esquerda mais comum
	Shukla et al. (269)	lateralização à esquerda mais comum
	Taylor 1971 (270)	lateralização não confirmada

	Tebartz van Elst et al.(47)	ligação com malformações cerebrais, como hamartomas e gangliogliomas
	Blumer et al. (137)	aumento da amígdala; sem diferença hipocampal
	Maier et al.(46)	aumento da amígdala; menor alteração no volume do hipocampo
	Rafnsson et al.(121)	redução mais acentuada do NAA no lobo temporal esquerdo; maior atrofia no complexo amígdalo-hipocampal esquerdo
	Kaur et al. (271)	atrofia no complexo amígdalo-hipocampal esquerdo
	Flügel et al.(272)	atrofia no complexo amígdalo-hipocampal esquerdo
	Roberts et al. (276)	lesões corticais no lobo temporal esquerdo
	Taylor 1975 (277)	lesões focais no lobo temporal
	Bruton et al. (278)	lesões focais no lobo temporal
	Stevens (279)	patologias mais difusas no lobo temporal
	Mellers et al. (282)	patologias mais difusas no lobo temporal
	Martsh et al. (284)	disfunção frontotemporal
	Ashtari et al. (285)	redução do volume do hipocampo e amígdala
	Grace (286)	maior redução do NAA; redução do hipocampo esquerdo
	Howes et al. (289)	redução do hipocampo esquerdo
	Davis et al. (290)	redução da porção anterior do hipocampo
	van Rossum (291)	redução da porção anterior do hipocampo
	Allebone et al (28)	redução da porção anterior do hipocampo

### 2.2.8. - BIDIRECIONALIDADE

Está demonstrado que alguns transtornos afetivos e comportamentais específicos podem apresentar uma relação bidirecional com o início de crises epiléticas, ou seja, um diagnóstico psiquiátrico como depressão maior, ideação suicida e Transtorno do Déficit de Atenção com

Hiperatividade (TDAH), pode anteceder o início de crises (65). Tanto em estudos de caso-controle (255, 256, 60), quanto em estudos longitudinais em crianças (67, 15), foi encontrado um risco aumentado de 2,5 vezes em pacientes com diagnóstico de TDAH sofrerem uma primeira crise epiléptica.

Três estudos avaliaram a relação temporal entre depressão e epilepsia. O estudo de Forsgren *et al.*, de caso-controle, baseado na população geral, encontrou um risco 7 vezes maior de um adulto com depressão desenvolver epilepsia, em relação aos controles. Nas epilepsias focais, este risco aumentou para 17 vezes (292). Hesdorffer *et al.* encontraram a mesma relação temporal entre depressão e primeira crise, com um risco 6 vezes maior (293). Esses dois estudos foram confirmados num estudo controlado na população geral na Islândia, com 324 pacientes acima de 10 de anos de idade e primeira crise não-provocada ou epilepsia recém-diagnosticada e 647 controles: a depressão maior, diagnosticada segundo os critérios do DSM-IV, aumentou o risco para epilepsia em 1,7 vezes. Este mesmo estudo demonstrou que uma tentativa de suicídio está associada com um risco aumentado em 3,5 vezes para epilepsia (293).

Esta relação de bidirecionalidade sugere uma susceptibilidade subjacente comum à epilepsia e a transtornos afetivos. Estudos ligando ambas as doenças em nível molecular, celular e anatômico no cérebro são abundantes na literatura e as alterações funcionais e estruturais de uma doença podem desencadear a outra (35).

#### **2.2.6.6 - EPILEPSIA E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS - CONSIDERAÇÕES SOBRE TRATAMENTO**

Os antipsicóticos típicos e atípicos podem causar alterações focais na SC mas é improvável que explique os achados, pois Gutierrez-Galve *et al.* não encontraram associação significativa entre parâmetros corticais, dose de medicação antipsicótica ou duração da psicose (48).

Os distúrbios psiquiátricos pós-cirúrgicos mais comuns incluem depressão, ansiedade, e, menos frequentemente, psicose. As morbidades psiquiátricas pós-operatórias podem incluir tentativa e suicídio completados, paradoxalmente em pacientes que já estão livres de convulsão. Não está claro se há fatores de riscos para o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos pós-operatórios de novo (294, 295).

Um estudo recente de PET sugeriu disfunção extratemporal ou frontal, incluindo o córtex frontal dorsolateral inferior bilateral, em pacientes com ELTI e EH com sintomas depressivos pré-operatórios e sem exposição ao tratamento antidepressivo. Salzberg *et al.* demonstraram que o hipometabolismo orbitofrontal ipsilateral no pré-operatório em pacientes submetidos à cirurgia é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de depressão no pós-operatório. Os picos de descargas independentes bilaterais no pré-operatório estão significativamente associadas a pior

desfecho no pós-operatório (296). Wrench *et al.* encontraram que pacientes com redução do volume hipocampal contralateral no pré-operatório têm significativamente maior risco de desenvolvimento de depressão no pós-operatório. Tem sido sugerido por alguns que uma história psiquiátrica pode predizer um pior desfecho de convulsão seguinte à cirurgia (297). No estudo de Cleary *et al.*, aqueles com história psiquiátrica tiveram probabilidade 6 vezes maior de uma condição psiquiátrica no pós-operatório (294).

De forma semelhante a estudos prévios, os distúrbios mais comuns no pós-operatório foram transtorno de humor, sobretudo depressão e ansiedade (79, 295) e que STCG pode refletir epileptogenicidade mais difusa, sendo um preditor negativo para convulsão e desfecho psiquiátrico em pacientes pós-cirúrgicos de ELT. Em relação à lateralidade da ressecção, alguns estudos sugeriram que a cirurgia de ELT à esquerda estava associada com o desenvolvimento de ansiedade e que à direita, com depressão no pós-operatório (293, 298).

Uma possível razão pode ser explicada pelo "fardo da normalidade" e, de acordo com este modelo, estar livre de convulsão no pós-cirúrgico pode provocar uma mudança de vida e ajuste psicossocial profundos e uma falha no preparo e habilidades para lidar com esses novos desafios podem render ao paciente um maior risco de psicopatologia pós-operatória significativa (294, 299).

### 3. MARCO CONCEITUAL

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a mais frequente dentre as epilepsias focais e se divide entre as de início na região temporal mesial (hipocampo e amígdala) e as de início lateral (neocórtex temporal). As de início na região temporal mesial acometem os centros do Sistema Límbico, principal integrador dos processos emocionais, o que se associa a elevados índices de transtornos psiquiátricos.

As lesões estruturais mais frequentemente associadas à ELT mesial são a esclerose hipocampal, tumores benignos, malformações vasculares e do desenvolvimento cortical. A introdução de técnicas avançadas de neuroimagem, como a tomografia de emissão de pósitrons (PET), a ressonância magnética do encéfalo (RM) e a espectroscopia, combinadas a modelos animais e testes comportamentais refinados, tornou possível a identificação de mecanismos fisiopatológicos comuns às epilepsias (sobretudo a do lobo temporal) e transtornos psiquiátricos.

O tratamento medicamentoso é utilizado para o bloqueio do fenômeno ictal, o qual é obtido em até dois terços dos casos. Todavia, a condição interictal, tais como as comorbidades psiquiátricas, têm um papel importante na qualidade de vida dos pacientes. A epilepsia temporal mesial é a epilepsia focal refratária a tratamento medicamentoso mais comum e também uma das mais tratáveis por cirurgia.

O reconhecimento da ELTM como uma síndrome corrigível cirurgicamente e o desenvolvimento de testes não invasivos para identificar o tecido temporal mesial epileptogênico, tiveram um impacto importante nas abordagens diagnósticas e terapêuticas clínicas da epilepsia. Algumas evidências sugerem que o tratamento cirúrgico também é capaz de prevenir ou reverter distúrbios sociais e psiquiátricos interictais que comumente se desenvolvem em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial, mas apenas se uma intervenção eficaz ocorrer no início do curso do distúrbio.

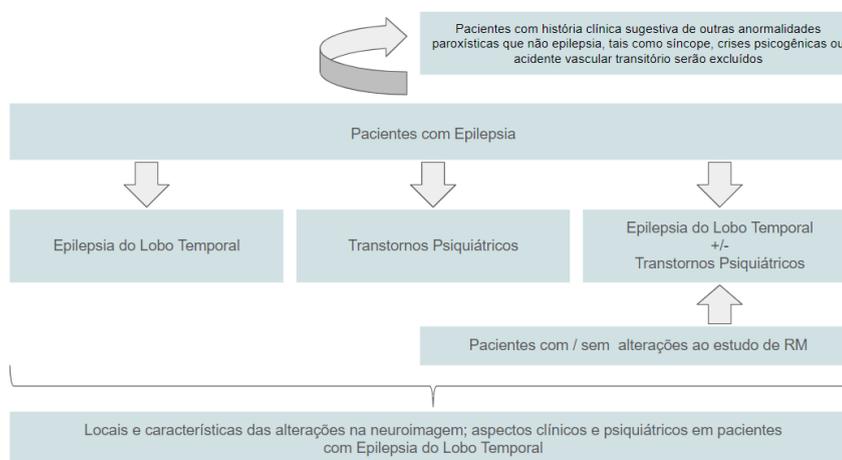


Figura 40. Fluxograma do marco conceitual.

#### **4. JUSTIFICATIVA**

A epilepsia tem impacto considerável na vida e estado emocional dos pacientes na fase interictal e associa-se ainda à mortalidade prematura. A natureza imprevisível das convulsões pode ser altamente incapacitante para os pacientes. Esses fatores podem levar à ansiedade e depressão, que são as duas comorbidades psiquiátricas mais prevalentes em adultos com epilepsia, as quais afetam uma em cada três pessoas que convivem com essa doença.

Por vezes, existe associação entre alterações morfoestruturais em pacientes com epilepsia e transtornos psiquiátricos, sobretudo as do lobo temporal mesial. Nesse cenário, essa correlação pode ter importância na avaliação e tratamento de um grande número de pacientes com epilepsia refratária a medicamentos.

Esperamos que o nosso estudo possa contribuir na abordagem e tratamento dos pacientes com epilepsia e transtornos psiquiátricos. Pois caso haja uma associação com alterações qualitativas / visuais à neuroimagem e essas comorbidades, pode haver impacto considerável na agilidade do reconhecimento e do tratamento, com significativa melhora na qualidade de vida desses pacientes.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo principal**

Estudar se há associação significativa entre alterações visuais anatômicas no estudo de ressonância magnética do encéfalo em pacientes com epilepsia do lobo temporal com e sem transtornos psiquiátricos.

### **5.2 Objetivos Secundários**

1- Estudar quais alterações morfológicas qualitativas ao estudo de neuroimagem mais se associam a transtornos psiquiátricos em pacientes com epilepsia do lobo temporal.

2- Avaliar o impacto da variabilidade de neuroimagem em diferentes aspectos clínicos e eletroencefalográficos da ELT.

3- Estudar se há relação entre os tipos de transtorno psiquiátrico e as alterações ao estudo de imagem em pacientes com epilepsia.

4- Avaliar a diferença entre avaliação visual e volumetria das estruturas mesiais em pacientes com epilepsia e transtornos psiquiátricos associados.

5- Avaliar a variabilidade da avaliação da imagem do hipocampo entre neurorradiologista e neurologista com experiência em epileptologia.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Filgueiras MMS – Epilepsia tem Cura - Jornal do CRM-PB, no 71 – Janeiro-Março 2017.
- 2 - Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 501-39.
- 3 - Fisher RS, Van Emde BW, 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: 470–2.
- 4 - Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
- 5 - Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
- 6 - Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):512-521.
- 7 - Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207–20.
- 8 - Swinkels WAM, Kuyk J, Van Dyck R, Spinhoven Ph. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 37-50.
- 9 - Mathern GW, Pretorius JK, Kornblum HI, Mendoza D, Lozada A, Leite JP, Chimelli LM, Fried I, Sakamoto AC, Assirati JA, Levesque MF, Adelson PD, Peacock WJ. 1997. Human hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels in temporal lobe epilepsy patients. *Brain* 120: 1937–1959
- 10 - Engel J Jr. 1998a. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology* 51:1243–44.
- 11 - Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Eng J Med* 2001; 345: 311-8.

12 - Lahl R, Villagran R, Teixeira W. *Neuropathology of Focal Epilepsies: an atlas*. Glasgow: John Libbey, 2003.

13 - Dalmagro CL, Velasco TR, Bianchin MM, Martins AP, Guarnieri R, Cescato MP, Carlotti CG Jr, Assirati JA Jr, Araújo D Jr, Santos AC, Hallak JE, Sakamoto AC. Psychiatric comorbidity in refractory focal epilepsy: a study of 490 patients. *Epilepsy Behav*. 2012 Dec;25(4):593-7.

14 - Hauser, WA, & Hesdorffer, DC (1990). *Epilepsy: Frequency, causes and consequences*. New York, NY: Demos.

15 - Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48: 2336-2344.

16 - Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol*. 2006 Jan;59(1):35-41.

17 - Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl. 4): S20-S25.

18 - Hinnell C, Williams J, Metcalfe A, Patten SB, Parker R, Wiebe S, Jette N. 2010. Health status and health-related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions—a national population-based study. *Epilepsia* 51:853–861.

19 - Kimiskidis VK, Valeta T. 2012. Epilepsy and anxiety: epidemiology, classification, aetiology, and treatment. *Epileptic Disord* 14:248–256.

20 - Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl. 4): S20-S25.

21 - Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, et al. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 161-71.

22 - Salgado PC, Yasuda CL, Cendes F. Neuroimaging changes in mesial temporal lobe epilepsy are magnified in the presence of depression. *Epilepsy Behav*. 2010. Nov;19(3):422-7.

23 - Jones JE, Jackson DC, Chambers KL, Dabbs K, Hsu DA, Stafstrom CE, Seidenberg M, Hermann BP. Children with epilepsy and anxiety: Subcortical and cortical differences. *Epilepsia*. 2015 Feb;56(2):283-90.

24 - Briellmann RS, Hopwood MJ, Jackson GD. Major depression in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical and imaging correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Nov;78(11):1226-30.

25 - Prueter C, Norra C. Mood disorders and their treatment in patients with epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:20–28.

26 - Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Naganska E. et al Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8:411–417.

27 - Boylan L S, Flint L A, Labovitz D L. et al Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62:258–261.

28 - Allebone J, Kanaan R, Maller J, O'Brien T, Mullen SA, Cook M, Adams SJ, Vogrin S, Vaughan DN, Connelly A, Kwan P, Berkovic SF, D'Souza WJ, Jackson G, Velakoulis D, Wilson SJ. Bilateral volume reduction in posterior hippocampus in psychosis of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jun;90(6):688-694.

29 - McKenna PJ, Kane JM, Parrish K. psychotic syndromes in epilepsy. *Am J Psychiatry* 1985;142:895–904.

30 - Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207–20.

31 - Gutierrez-Galve, L, Flugel, D, Thompson, PJ, Koepp, MJ, Symms, MR., Ron, MA, & Foong, J. (2012). Cortical abnormalities and their cognitive correlates in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia*, 53(6), 1077–1087.

32 - Perez, MM, & Trimble, MR. (1980). Epileptic psychosis: Diagnostic comparison with process schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 137, 245–249.

33 - Toone, BK, Dawson, JM, & Driver, MV. (1982). Psychoses of epilepsy: A radiological evaluation. *The British Journal of Psychiatry*, 140, 244–248.

34 - Bragatti JA, Torres CM, Assmann JB, Fontana V, Rigotti CP, Hidalgo MP, Chaves ML, Bianchin MM. Left-sided EEG focus and positive psychiatric family history are independent risk factors for affective disorders in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009 Dec;87(2-3):169-76.

35 - Kondziella D, Alvestad S, Vaaler A, Sonnewald. 2007. Which clinical and experimental data link temporal lobe epilepsy with depression? *Journal of Neurochemistry*, 103, 2136–2152.

36 - Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, Toga A, Kumar, A. Neuroanatomical Characteristics of Geriatric Apathy and Depression: A Magnetic Resonance Imaging Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 May; 15(5): 386–394.

37 - Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. 2003. Untreated Depression and Hippocampal Volume Loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1516–1518.

38 - Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS. 2000. Reduced Volume of Orbitofrontal Cortex in Major Depression. *BIOL PSYCHIATRY* J.D. Bremner et al 2002;51:273–279.

39 - Baxendale SA, Thompson PJ, Duncan JS. 2005. Epilepsy & depression: the effects of comorbidity on hippocampal volume—a pilot study. *Seizure* (2005) 14, 435-438.

40 - Auer, D. P, Pütz, B, Kraft, E, Lipinski, B, Schill, J, & Holsboer, F. (2000). Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, 47(4), 305–313.

41 - Hasler, G, van der Veen, JW, Tumonis, T, Meyers, N, Shen, J, & Drevets, WC. (2007). Reduced Prefrontal Glutamate/Glutamine and  $\gamma$ -Aminobutyric Acid Levels in Major Depression Determined Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Archives of General Psychiatry*, 64(2), 193.

42 - Semah, F, Baulac, M, Hasboun, D, Frouin, V, Mangin, JF, Papageorgiou, S, et al. (1995). Is Interictal Temporal Hypometabolism Related to Mesial Temporal Sclerosis? A Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging Confrontation. *Epilepsia*, 36(5), 447–456.

43 - Tae, WS, Joo, EY, Kim, JH, Han, SJ, Suh, YL, Kim, BT, et al. (2005). Cerebral perfusion changes in mesial temporal lobe epilepsy: SPM analysis of ictal and interictal SPECT. *NeuroImage*, 24(1), 101–110.

44 - Salzberg, M, Taher, T, Davie, M, Carne, R, Hicks, RJ, Cook, M, et al. (2006). Depression in Temporal Lobe Epilepsy Surgery Patients: An FDG-PET Study. *Epilepsia*, 47(12), 2125–2130.

45 - Marsh L, Sullivan EV, Morrell M, Lim KO, Pfefferbaum A. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with chronic interictal psychosis. *Psychiatry Res* 2001; 108: 1–15.

46 - Maier M, Mellers J, Toone B, Trimble M, Ron MA. Schizophrenia, temporal lobe epilepsy and psychosis: an in vivo magnetic resonance spectroscopy and imaging study of the hippocampus/amygdala complex. *Psychol Med*. 2000 May;30(3):571-81.

47 - Tebartz Van Elst L, Baeumer D, Lemieux L, Woermann FG, Koepp M,

Krishnamoorthy S, et al. Amygdala pathology in psychosis of epilepsy: a magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2002; 125: 140–9.

48 - Marchetti RL, Azevedo Jr D, de Campos Bottino CM, Kurcgant D, de Fatima Horvath Marques A, Marie SK, et al. Volumetric evidence of a left laterality effect in epileptic psychosis. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 234–40.

49 - Sundram, F., Cannon, M., Doherty, C. P., Barker, G. J., Fitzsimons, M., Delanty, N., & Cotter, D. (2010). Neuroanatomical correlates of psychosis in temporal lobe epilepsy: voxel-based morphometry study. *British Journal of Psychiatry*, 197(06), 482–492.

50 - Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 16–25.

51 - Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003; 361: 281–8.

52 - Seidman LJ, Pantelis C, Keshavan MS, Faraone SV, Goldstein JM, Horton NJ, et al. A review and new report of medial temporal lobe dysfunction as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric family study of the parahippocampal gyrus. *Schizophr Bull* 2003; 29: 803–30.

53 - Satishchandra P. Hot-water epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 1:29-32.

54 - Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*. 2008 May;12(4):501-39. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.01.003. Epub 2008 Mar 7. Review. Erratum in: *Epilepsy Behav*. 2008 Oct;13(3):575.

55 - McLachlan RS, Rose KJ, Derry PA, Bonnar C, Blume WT, Girvin JP. 1997. Health-related quality of life and seizure control in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 41:482–9.

56 - Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. 1996. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA* 276:470–5.

57 - Engel J Jr. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: What Have We Learned? *Neuroscientist* 7(4):340–352, 2001.

58 - Engel J Jr, Shewmon DA. 1993. Overview: who should be considered a surgical candidate? In: Engel J Jr, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd ed. New York: Raven. p 23–34.

59 - Engel J Jr. 1996b. Current concepts: surgery for seizures. *N Engl J Med* 334:647–52.

60 - Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Dos Santos AC, Sakamoto AC. Understanding the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy and its impact on the surgical treatment of patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 Nov;76:168-177.

61 - Xu, S, Xi, J, Lin, C, Wang, X, Fu, L, Kralik, SF. & Chen, Z. (2018). Cognitive decline and white matter changes in mesial temporal lobe epilepsy. *Medicine*, 97(33), e11803.

62 - MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community- based study in the UK. *Brain* 2000; 123: 665–76.

63 - Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia.* 2002 Nov;43(11):1402-9.

64 - Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, Stevenson S, Leonardi GS, Wilkinson P, Sander JW. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in south east England. *BMJ.* 2002 Nov 2;325(7371):1013-6.

65 - Camfield CS, Camfield PR, Veugelers PJ. Death in children with epilepsy: a population-based study. *Lancet* 2002; 359:1891–5.

66 - Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* 2010 Apr;51(4):676-85.

67 - Bragatti, JA. B813p Prevalência e fatores de risco para transtornos psiquiátricos na epilepsia do lobo temporal; orientador Marino Muxfeldt Bianchin. – 2009. 128 f.

68 - Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain.* 2001 Sep;124(Pt 9):1683-700. doi: 10.1093/brain/124.9.1683. PMID: 11522572.

69 - McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol.* 2001;63:815-46.

70 - Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017 Apr;58(4):522-530.

71 - Fisher, RS, Cschefferross, JH, French, JA, Higurashi, N, Hirsch, E, Jansen, FE. et al.. (2017). Operational classificaticapon of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530.

72 - Wang I, Bernasconi A, Bernhardt B, Blumenfeld H, Cendes F, Chinvarun Y, Jackson G, Morgan V, Rampp S, Vaudano AE, Federico P. MRI essentials in epileptology: a review from the ILAE Imaging Taskforce. *Epileptic Disord*. 2020 Aug 1;22(4):421-437.

73 - Blumcke I., Spreafico R., Haaker G. et al. Histopathological findings in brain tissue obtained during epilepsy surgery. *N Engl J Med* 2017; 1648– 1656.

74 - Bernasconi, A, Cendes, F, Theodore, WH, Gill, RS, Koepp, MJ, Hogan, RE., et al. (2019). Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*.

75 - Bernhardt BC, Bernasconi A, Liu M, Hong SJ, Caldairou B, Goubran M, Guiot MC, Hall J, Bernasconi N. The spectrum of structural and functional imaging abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2016 Jul;80(1):142-53.

76 - 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 Oct;128(Pt 10):2442-52.

77 - Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, Blümcke I, Carreño M, Gizewski ER, et al. Surgical Task Force, Commission on Therapeutic Strategies of the ILAE. Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management--report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2013 Dec;54(12):2025-35.

78 - Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:643–7.

79 - Anhoury S, Brown RJ, Krishnamoorthy ES, Trimble M. (2000) Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study. *Epilepsia* 41:1608–1615.

80 - Lin JJ, Salamon N, Lee AD, Dutton RA, Geaga JA, Hayashi KM, Luders E, Toga AW, Engel J Jr, Thompson PM. Reduced neocortical thickness and complexity mapped in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Cereb Cortex*. 2007 Sep;17(9):2007-18.

81 - Mueller SG, Laxer KD, Barakos J, Cheong I, Garcia P, Weiner MW. Widespread neocortical abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial sclerosis. *Neuroimage*. 2009;46(2):353-359.

82 - Riley JD, Franklin DL, Choi V, Kim RC, Binder DK, Cramer SC, Lin JJ. Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):536-45.

83 - So EL. Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 353-7.

84 - Jam MM, Girvin JP. Seizure semiology: value in identifying seizure origin. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 22-30.

85 - Foldvary N, Lee N, Thwaites G, et al. Clinical and electrographic manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997; 49: 757-63.

86 - Lahl R, Villagran R, Teixeira W. *Neuropathology of Focal Epilepsies: an atlas*. Glasgow: John Libbey, 2003.

87 - Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin? *Epilepsy Behav* 2009; 14: 32-7.

88 - Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008; 7: 151-60.

89 - Gaillard WD, Cross JH, Duncan JS, Stefan H, Theodore WH; Task Force on Practice Parameter Imaging Guidelines for International League Against Epilepsy, Commission for Diagnostics. Epilepsy imaging study guideline criteria: commentary on diagnostic testing study guidelines and practice parameters. *Epilepsia*. 2011 Sep;52(9):1750-6.

90 - Wiebe S, Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:669-77.

91 - Engel J Jr, Wiebe S, French J, et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:741-51.

92 - Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:643-7.

93 - Bernasconi A, Bernasconi N. Unveiling epileptogenic lesions: the contribution of image processing. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 4):20-4.

- 94 - Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40:520–43.
- 95 - Kulaga-Yoskovitz J, Bernhardt BC, Hong SJ, et al. Multi-contrast submillimetric 3 tesla hippocampal subfield segmentation protocol and dataset. *Sci Data.* 2015;2:150059.
- 96 - Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia.* 2011;52:158–74.
- 97 - Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, Schrader D. Advances in MRI for ‘cryptogenic’ epilepsies. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:99–108.
- 98 - Besson P, Andermann F, Dubeau F, Bernasconi A. Small focal cortical dysplasia lesions are located at the bottom of a deep sulcus. *Brain.* 2008;131:3246–55
- 99 - Wagner J, Weber B, Urbach H, Elger CE, Huppertz HJ. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. *Brain.* 2011;134:2844–54.
- 100 - Hong SJ, Kim H, Schrader D, Bernasconi N, Bernhardt BC, Bernasconi A. Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy. *Neurology.* 2014;83:48–55.
- 101 - De Ciantis A, Barba C, Tassi L, Cosottini M, Tosetti M, Costagli M, Bramerio M, Bartolini E, Biagi L, Cossu M, Pelliccia V, Symms MR, Guerrini R. 7T MRI in focal epilepsy with unrevealing conventional field strength imaging. *Epilepsia.* 2016 Mar;57(3):445-54.
- 102 - Veersema TJ, Ferrier CH, van Eijsden P, Gosselaar PH, Aronica E, Visser F, Zwanenburg JM, de Kort GAP, Hendrikse J, Luijten PR, Braun KPJ. Seven tesla MRI improves detection of focal cortical dysplasia in patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia Open.* 2017 Feb 10;2(2):162-171.
- 103 - Guye M, Bartolomei F, Ranjeva JP. Malformations of cortical development: The role of 7-Tesla magnetic resonance imaging in diagnosis. *Rev Neurol (Paris).* 2019 Mar;175(3):157-162.
- 104 - Aghakhani Y, Liu X, Jette N, Wiebe S. Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures: a systematic review. *Epilepsia.* 2014;55:1892–901.
- 105 - Duncan JS, Winston GP, Koepp MJ, Ourselin S. Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *Lancet Neurol.* 2016;15:420–33.

106 - Sone D, Sato N, Maikusa N, et al. Automated subfield volumetric analysis of hippocampus in temporal lobe epilepsy using high-resolution T2-weighted MR imaging. *Neuroimage Clin.* 2016;12:57–64.

107 - Hosseini MP, Nazem-Zadeh MR, Pompili D, et al. Comparative performance evaluation of automated segmentation methods of hippocampus from magnetic resonance images of temporal lobe epilepsy patients. *Med Phys.* 2016;43:538. 79.

108 - Caldirou B, Bernhardt BC, Kulaga-Yoskovitz J, Kim H, Bernasconi A, Bernasconi N. A Surface Patch-Based Segmentation Method for Hippocampal Subfields. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2016:379–87. 81.

109 - Logothetis NK. The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J Neurosci.* 2003 May 15;23(10):3963-71.

110 - Silva MA, See AP, Essayed WI, Golby AJ, Tie Y. Challenges and techniques for presurgical brain mapping with functional MRI. *Neuroimage Clin.* 2017 Dec 6;17:794-803.

111 - Bauer PR, Reitsma JB, Houweling BM, Ferrier CH, Ramsey NF. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 May;85(5):581-8.

112 - Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, Gaillard WD, Golby AJ, Holland SK, et al. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2017 Jan 24;88(4):395-402.

113 - Gotman J, Pittau F. Combining EEG and fMRI in the study of epileptic discharges. *Epilepsia.* 2011 Jul;52 Suppl 4(Suppl 4):38-42.

114 - Pittau F, Vulliemoz S. Functional brain networks in epilepsy: recent advances in noninvasive mapping. *Curr Opin Neurol.* 2015 Aug;28(4):338-43.

115 - Vitali P, Di Perri C, Vaudano AE, Meletti S, Villani F. Integration of multimodal neuroimaging methods: a rationale for clinical applications of simultaneous EEG-fMRI. *Funct Neurol.* 2015 Jan-Mar;30(1):9-20.

116 - Tousseyn S, Dupont P, Goffin K, Sunaert S, Van Paesschen W. Sensitivity and Specificity of Interictal EEG-fMRI for Detecting the Ictal Onset Zone at Different Statistical Thresholds. *Front Neurol.* 2014 Jul 17;5:131.

117 - Khoo HM, Hao Y, von Ellenrieder N, Zazubovits N, Hall J, Olivier A, Dubeau F, Gotman J. The hemodynamic response to interictal epileptic discharges localizes the seizure-onset zone. *Epilepsia*. 2017 May;58(5):811-823.

118 - Khoo HM, von Ellenrieder N, Zazubovits N, He D, Dubeau F, Gotman J. The spike onset zone: The region where epileptic spikes start and from where they propagate. *Neurology*. 2018 Aug 14;91(7):e666-e674.

119 - Sander, JWAS. (1993), Some Aspects of Prognosis in the Epilepsies: A Review. *Epilepsia*, 34: 1007-1016.

120 - Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1997 Jan;38(1):31-46.

121 - Rafnsson V, Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures. A population-based incidence cohort study. *Neuroepidemiology*. 2001 Oct;20(4):232-6.

122 - Guerreiro C, Cendes F, Li LM, Jones-Gotman M, Andermann F, Dubeau F, Piazzini A, Feindel W. Clinical patterns of patients with temporal lobe epilepsy and pure amygdalar atrophy. *Epilepsia*. 1999 Apr;40(4):453-61.

123 - Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 666-7.

124 - Temkin O. *The Falling Sickness: A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology*. Johns Hopkins University Press, 1994.

125 - Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav*, 2010, 17: 103-108.

126 - Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the History of Epilepsy: From Antiquity Till the Twentieth Century. In: Foyaca-Sibat H, ed. *Novel Aspects on Epilepsy*: INTECH Open Access Publisher, 2011: 131-156.

127 - Longrigg J. Epilepsy in ancient Greek medicine--the vital step. *Seizure*, 2000, 9: 12-21.

128 - Eadie M. Epilepsy-from the Sakikku to hughlings Jackson. *J Clin Neurosci*, 1995, 2: 156-162.

129 - Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist*, 1990, 34: 185-198.

130 - Chaudhary UJ, Duncan JS, Lemieux L. A dialogue with historical concepts of epilepsy from the Babylonians to Hughlings Jackson: persistent beliefs. *Epilepsy Behav*, 2011, 21: 109-114.

131 - Ghanean H, Nojomi M, Jacobsson L. Public awareness and attitudes towards epilepsy in Tehran, Iran. *Glob Health Action*, 2013, 6: 21618.

132 - Monteiro JP, Mesquita JF, Palmeira MM. História da Neurologia em Portugal. Livro da Minha Vida, 2011: 14.

133 - Obeid T, Abulaban A, Al-Ghatani F, Al-Malki AR, Al-Ghamdi A. Possession by 'Jinn' as a cause of epilepsy (Saraa): a study from Saudi Arabia. *Seizure*, 2012, 21: 245-249.

134 - Rektor I, Schachter SC, Arzy S, et al. Epilepsy, behavior, and art (Epilepsy, Brain, and Mind, part 1). *Epilepsy Behav*, 2013, 28: 261-282.

135 - Krishnamoorthy ES, Reghu R. The psychoses of epilepsy. In *Psychiatric Issues in Epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. Ettinger A.B.; Kanner A.M. eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 264-71.

136 - Trimble MR. *The psychoses of epilepsy*. New York: Raven Press, 1991.

137 - Blumer DP. Interictal Dysphoric Disorder. In: *Behavioral Aspects of Epilepsy: principles & practice*. Schachter S.C.; Holmes G.L.; Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A. eds. New York: Demos. 2008: 209-17.

138 - Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychoses (twilight states). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1953; 5: 121.

139 - Slater E, Beard AW. The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 95-150.

140 - Jones JE, Hermann B, Barry JJ, et al. Clinical assessment of axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 172-9.

141 - Bijl RV, Ravelli A, Van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 587-95.

142 - Rauch, S.L., Milad, M.R., Orr, S.P., Quinn, B.T., Fischl, B., Pitman, R.K., 2005. Orbitofrontal thickness, retention of fear extinction, and extraversion. *NeuroReport* 16, 1909–1912.

143 - Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti M, Mallinger AG, et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res* 2004; 132:141-147.

144 - Netter, Frank H.. *Atlas de Anatomia Humana*. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

145 - Machado, ABM. *Neuroanatomia Funcional*. 3 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2014; capítulo 27.

146 - Heimer, L. & van Hoesen, G.W. - 2006 - The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 30: 126-147.

147 - Barbosa, MR, Moraes, JPA. e Ventura, PR. Alterações do córtex cingulado anterior como um preditor de resposta à terapia cognitivo-comportamental. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria [online]*. 2019, v. 68, n. 4 [Acessado 7 Junho 2022] , pp. 244-251.

148 - Phelps E, Delgado M, Nearing K, LeDoux J. Extinction learning in humans. *Neuron*. 2004;43(6):897-905.

149 - Sharot T, Riccardi A, Raio C, Phelps E. Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature*. 2007;450(7166):102-5.

150 - Simpson J, Snyder A, Gusnard D, Raichle M. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: I. During cognitive task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(2):683-7.

151 - Gu X, Z. Gao, Wang, X., Liu X., Knight, R.T. & Hof, P.R. - 2012. Anterior insular cortex is necessary for empathetic pain perception. *Brain*, 135: 2726-2735.

152 - da Rocha AJ, Vedolin L, Mendonça RA. *Encéfalo* - Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, cap. 1.

153 - Koç M, Kuloğlu ÖC, Yıldırım H, Atmaca M. The investigation of hippocampus and amygdala volume changes with MRI in patients with social anxiety disorder. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2018; 19(2): 150-156.

154 - First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV – TR Axis I disorders – non patient ed. (SCID I/NP – 2/2001 Revision)*. New York: Biometric Research Department; 2001.

155 - Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 20): 22-33.

156 - Beck AT, Steer RA, Brown, GK. Beck Depression Inventory Manual—2nd Edition. San Antonio: The Psychological Corporation, 1996.

157 - Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *J Applied Psychol Measurement* 1977; 1: 385–401.

158 - Sandanger I, Nygard JF, Ingebrigtsen G, et al. Prevalence, incidence and age at onset of psychiatric disorders in Norway. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999; 34: 570–9.

159 - Baur, V., Hänggi, J. & Jäncke, L. Volumetric associations between uncinate fasciculus, amygdala, and trait anxiety. *BMC Neurosci* 13, 4 (2012).

160 - Alemany, S, Mas, A, Goldberg, X, Falcón, C, Fatjó-Vilas, M, Arias, B, et al. Regional gray matter reductions are associated with genetic liability for anxiety and depression: An MRI twin study. *Journal of Affective Disorders* 2013, 149(1-3), 175–181.

161 - Kühn, S, Schubert, F, & Gallinat, J. Structural correlates of trait anxiety: Reduced thickness in medial orbitofrontal cortex accompanied by volume increase in nucleus accumbens. *Journal of Affective Disorders* (2011) 134(1-3), 315–319.

162 - Asami, T, Yamasue, H, Hayano, F, Nakamura, M, Uehara, K, Otsuka, T, et al., 2009. Sexually dimorphic gray matter volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Res.* 173, 128–134.

163 - Roppongi, T, Nakamura, M, Asami, T, Hayano, F, Otsuka, T, Uehara, K., 2010. Posterior orbitofrontal sulcogyral pattern associated with orbitofrontal cortex volume reduction and anxiety trait in panic disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 64, 318–326.

164 - Sobanski, T, Wagner, G, Peikert, G, Gruhn, U, Schluttig, K, Sauer, H, et al., 2010. Temporal and right frontal lobe alterations in panic disorder: a quantitative volumetric and voxel-based morphometric MRI study. *Psychol. Med.* 40, 1879–1886.

165 - Brambilla P, Barale F, Caverzasi E, Soares JC. (2002). Anatomical MRI findings in mood and anxiety disorders. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 11(02), 88–99.

166 - Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Wu H, Bogerts B. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999 Oct;56(10):913-9.

167 - Talati A, Pantazatos SP, Schneier FR, Weissman MM, Hirsch J. Gray matter abnormalities in social anxiety disorder: primary, replication, and specificity studies. *Biol Psychiatry* 2013; 73:75-84.

168 - Adolphs R. Is the human amygdala specialized for processing social information? *Ann N Y Acad Sci* 2003; 985:326-340.

169 - Atmaca M, Sirlier B, Yildirim H, Kayali A. Hippocampus and amygdalar volumes in patients with somatization disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:1699-1703.

170 - Syal, S., Hattingh, C. J., Fouché, J.-P., Spottiswoode, B., Carey, P. D., Lochner, C., & Stein, D. J. (2012). Grey matter abnormalities in social anxiety disorder: a pilot study. *Metabolic Brain Disease*, 27(3), 299–309.

171 - Ayling, E., Aghajani, M., Fouche, J.-P., & van der Wee, N. (2012). Diffusion Tensor Imaging in Anxiety Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 14(3), 197–202.

172 - Yuan, C, Zhu, H, Ren, Z, Yuan, M, Gao, M, Zhang, Y, et al. (2018). Precuneus-related regional and network functional deficits in social anxiety disorder: A resting-state functional MRI study. *Comprehensive Psychiatry*, 82, 22–29.

173 - Potts NL, Davidson JR, Krishnan KR, Doraiswamy PM. Magnetic resonance imaging in social phobia. *Psychiatr Res* 1994; 52:35-42.

174 - Milham MP, Nugent AC, Drevets WC, Dickstein DP, Leibenluft E, Ernst M, et al. Selective reduction in amygdala volume in pediatric anxiety disorders: a voxel-based morphometry investigation. *Biol Psychiatry* 2005; 57:961-966.

175 - Frick A, Howner K, Fischer H, Eskildsen SF, Kristiansson M, Furmark T. Cortical thickness alterations in social anxiety disorder. *Neurosci Lett* 2013; 536:52-55.

176 - Arnone, D, McKie, S, Elliott, R, Juhasz, G, Thomas, EJ, Downey, D, et al. (2012). State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression. *Molecular Psychiatry*, 18(12), 1265–1272.

177 - Blumer DP. Interictal Dysphoric Disorder. In: *Behavioral Aspects of Epilepsy: principles & practice*. Schachter S.C.; Holmes G.L.; Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A. eds. New York: Demos. 2008: 209-17.

178 - Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 1998; 9(9):2023–2028.

179 - Shah PJ, Ebmeier KP, Glabus MF, et al. Cortical grey matter reductions associated with treatment-resistant chronic unipolar depression. Controlled magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 1998;172:527–32.

180 - Hecimovic H, Santos J, Gilliam F, Kanner AM. Neuroanatomical and neurobiological bases of psychiatric disorders. In: Ettinger AB, Kanner AM, eds. *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007:93–118.

181 - Posener JA, Wang L, Price JL, Gado HM, et al. High-dimensional mapping of the hippocampus in depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160:83–89.

182 - Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, et al. Quantitative cerebral anatomy in depression: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:7–16.

183 - Lai T, Payne ME, Byrum CE, Steffens DC, et al. Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000; 48(10): 971–975.

184 - Taylor WD, Steffens DC, McQuoid DR, Payne ME, et al. Smaller orbital frontal cortex volumes associated with functional disability in depressed elders. *Biol Psychiatry* 2003;53(2):144–149.

185 - Kumar A, Zhisong J, Warren B, Jayaram U, et al. Late-onset minor and major depression: early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(13):7654–7658.

186 - Kumar A, Bilker W, Jin Z, Udupa J. Atrophy and high intensity lesions: complementary neurobiological mechanisms in late-life major depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22(3):264–274.

187 - Arnone, D, McIntosh, AM, Ebmeier, KP, Munafò, MR, & Anderson, IM. (2012). Magnetic resonance imaging studies in unipolar depression: Systematic review and meta-regression analyses. *European Neuropsychopharmacology*, 22(1), 1–16.

188 - Hwang, J-P, Lee, T-W, Tsai, S-J, Chen, T-J, Yang, C-H, Lirng, J-F, & Tsai, C-F. (2010). Cortical and Subcortical Abnormalities in Late-Onset Depression With History of Suicide Attempts Investigated With MRI and Voxel-Based Morphometry. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(3), 171–184.

189 - Cole, J., Costafreda, S. G., McGuffin, P., & Fu, C. H. Y. (2011). Hippocampal atrophy in first episode depression: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Journal of Affective Disorders*, 134(1-3), 483–487.

190 - Bora, E, Fornito, A, Pantelis, C, & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*, 138(1-2), 9–18.

191 - Brandl, F, Weise, B, Mulej Bratec, S. et al. Common and specific large-scale brain changes in major depressive disorder, anxiety disorders, and chronic pain: a transdiagnostic multimodal meta-analysis of structural and functional MRI studies. *Neuropsychopharmacol.* 47, 1071–1080 (2022).

192 - Abe, O, Yamasue, H, Kasai, K, Yamada, H, Aoki, S, Inoue, H, et al. (2010). Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 181(1), 64–70.

193 - Malykhin, N. (2010). Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 35(5), 337–343.

194 - Kempton, MJ, Stahl, D, Williams, SC, DeLisi, LE, 2010. Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr. Res.* 120, 54–62.

195 - Ma, C, Ding, J, Li, J, Guo, W, Long, Z, Liu, F, et al. (2012). Resting-State Functional Connectivity Bias of Middle Temporal Gyrus and Caudate with Altered Gray Matter Volume in Major Depression. *PLoS ONE*, 7(9), e45263.

196 - Scheuerecker, J. (2010). Orbitofrontal volume reductions during emotion recognition in patients with major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 35(5), 311–320.

197 - da Rocha AJ, Vedolin L, Mendonça RA. *Encéfalo - Rio de Janeiro: Elsevier*, 2012, cap 1.

198 - Malykhin, NV, & Coupland, NJ (2015). Hippocampal neuroplasticity in major depressive disorder. *Neuroscience*, 309, 200–213.

199 - Savitz, J, Nugent, AC, Bogers, W, Liu, A, Sills, R, Luckenbaugh, DA, et al (2010). Amygdala volume in depressed patients with bipolar disorder assessed using high resolution 3T MRI: The impact of medication. *NeuroImage*, 49(4), 2966–2976.

200 - Canu, E, Kostić, M, Agosta, F, Munjiza, A, Ferraro, PM, Pesic, D, et al. (2015). Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity. *Journal of Neurology*, 262(5), 1255–1265.

201 - Ducharme, S, Albaugh, MD, Hudziak, JJ, Botteron, KN, Nguyen, T-V, Truong, C, et al. (2013). Anxious/Depressed Symptoms are Linked to Right Ventromedial Prefrontal Cortical Thickness Maturation in Healthy Children and Young Adults. *Cerebral Cortex*, 24(11), 2941–2950.

202 - Bora, E, Fornito, A, Pantelis, C, & Yücel, M. (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*, 138(1-2), 9–18.

203 - Dazzan, P, Soulsby, B, Mechelli, A, Wood, S., Velakoulis, D, Phillips, LJ, et al. C. (2011). Volumetric Abnormalities Predating the Onset of Schizophrenia and Affective Psychoses: An MRI Study in Subjects at Ultrahigh Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 1083–1091.

204 - Haukvik UK, Hartberg CB, Agartz I. Schizophrenia--what does structural MRI show? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013 Apr 23;133(8):850-3. English, Norwegian.

205 - Borgwardt S, McGuire P, Fusar-Poli P. Gray matters!--mapping the transition to psychosis. *Schizophr Res*. 2011 Dec;133(1-3):63-7.

206 - Vita, A, De Peri, L, Silenzi, C, Dieci, M, 2006. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr. Res*. 82, 75–88.

207 - Ellison-Wright, I, Glahn, DC, Laird, AR, Thelen, SM, Bullmore, E, 2008. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 165, 1015–1023.

208 - Glahn, DC, Laird, AR, Ellison-Wright, I, Thelen, SM, Robinson, JL, Lancaster, JL, Bullmore, E, Fox, PT, 2008. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol. Psychiatry* 64, 774–781.

209 - Fraguas, D, Díaz-Caneja, CM, Pina-Camacho, L, Janssen, J, & Arango, C. (2016). Progressive brain changes in children and adolescents with early-onset psychosis: A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophrenia Research*, 173(3), 132–139.

210 - Dietsche, B, Kircher, T, & Falkenberg, I. (2017). Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(5), 500–508.

211 - Arango C, Rapado-Castro M, Reig S, Castro-Fornieles J, González-Pinto A, Otero S, Baeza I, Moreno C, Graell M, Janssen J, Parellada M, Moreno D, Bargalló N, Descó M. Progressive

brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jan;69(1):16-26.

212 - Nenadic, I, Dietzek, M, Schönfeld, N, Lorenz, C, Gussew, A, Reichenbach, JR, et al. (2015). Brain structure in people at ultra-high risk of psychosis, patients with first-episode schizophrenia, and healthy controls: a VBM study. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 169–176.

213 - McIntosh, AM, Owens, DC, Moorhead, WJ, Whalley, HC, Stanfield, AC, Hall, J, et al. (2011). Longitudinal Volume Reductions in People at High Genetic Risk of Schizophrenia as They Develop Psychosis. *Biological Psychiatry*, 69(10), 953–958.

214 - Jung, WH, Jang, JH, Byun, MS, An, SK, & Kwon, JS. (2010). Structural Brain Alterations in Individuals at Ultra-high Risk for Psychosis: A Review of Magnetic Resonance Imaging Studies and Future Directions. *Journal of Korean Medical Science*, 25(12), 1700.

215 - Jung, WH, Kim, JS, Jang, JH, Choi, J-S, Jung, MH, Park, J-Y, et al. (2009). Cortical Thickness Reduction in Individuals at Ultra-High-Risk for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 839–849.

216 - Jung, WH, Borgwardt, S, Fusar-Poli, P, & Kwon, JS. (2012). Gray Matter Volumetric Abnormalities Associated with the Onset of Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 3.

217 - Shenton, ME, Dickey, CC, Frumin, M, and McCarley, RW. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 49, 1–52.

218 - MacDonald, AW, and Schulz, SC. (2009). What we know: findings that every theory of schizophrenia should explain. *Schizophr. Bull.* 35, 493–508.

219 - Steen, RG, Mull, C, McClure, R, Hamer, RM, and Lieberman, JA. (2006). Brain volume in first episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *BrJ. Psychiatry* 188, 510–518.

220 - Buehlmann, E, Berger, GE, Aston, J, Gschwandtner, U, Pflueger, MO, Borgwardt, SJ, et al. (2010). Hippocampus abnormalities in at risk mental states for psychosis? A cross-sectional high resolution region of interest magnetic resonance imaging study. *Journal of Psychiatric Research*, 44(7), 447–453.

221 - Bogerts B, Ashtari M, Degreef G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Research* 1990a;35(1):1–13.

222 - Bogerts B, Falkai P, Hapts M, Greve B, Ernst S, Tapernon-Franz U, et al. Postmortem volume measurements of limbic system and basal ganglia structures in chronic schizophrenics. Initial results from a new brain collection. *Schizophrenia Research* 1990b; 3:295–301.

223 - Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Fischer IA, Mazzoni P, et al. Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *The American Journal of Psychiatry* 1998;155(10):1384–91.

224 - Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, et al. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 1999;353(9146):30–3.

225 - Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 2006;188(6):510–8.

226 - Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD, Dudgeon P, Brewer W, Cook M, et al. Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry* 2000;56(2):133–41.

227 - Büschlen, J, Berger, GE, Borgwardt, SJ, Aston, J, Gschwandtner, U, Pflueger, MO, et al. (2011). Pituitary volume increase during emerging psychosis. *Schizophrenia Research*, 125(1), 41–48.

228 - Walter A, Suenderhauf C, Harrisberger F, Lenz C, Smieskova R, Chung Y, Cannon TD, Bearden CE, Rapp C, Bendfeldt K, Borgwardt S, Vogel T. Hippocampal volume in subjects at clinical high-risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Dec;71:680-690.

229 - Gutiérrez-Galve, L, Wheeler-Kingshott, CAM, Altmann, DR, Price, G, Chu, EM, Leeson, VC, et al. (2010). Changes in the Frontotemporal Cortex and Cognitive Correlates in First-Episode Psychosis. *Biological Psychiatry*, 68(1), 51–60.

230 - Ivleva, EI, Bidesi, AS, Thomas, BP, Meda, SA, Francis, A, Moates, AF, et al. (2012). Brain gray matter phenotypes across the psychosis dimension. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 204(1), 13–24.

231 - Nieuwenhuis, M, van Haren, NEM, Hulshoff Pol, HE, Cahn, W, Kahn, RS, & Schnack, H. G. (2012). Classification of schizophrenia patients and healthy controls from structural MRI scans in two large independent samples. *NeuroImage*, 61(3), 606–612.

232 - Ziermans TB, Schothorst PF, Schnack HG, Koolschijn PC, Kahn RS, van Engeland H, Durston S. Progressive structural brain changes during development of psychosis. *Schizophr Bull.* 2012 May;38(3):519-30.

233 - Khandanpour, N, Hoggard, N, & Connolly, DJA. (2013). The role of MRI and CT of the brain in first episodes of psychosis. *Clinical Radiology*, 68(3), 245–250.

234 - Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, Yücel M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies. *J Affect Disord.* 2009 Sep;117(1-2):1-17.

235 - Pandya, M, Altinay, M, Malone, DA, & Anand, A. (2012). Where in the Brain Is Depression? *Current Psychiatry Reports*, 14(6), 634–642.

236 - Ordóñez, AE, Luscher, ZI, & Gogtay, N. (2016). Neuroimaging findings from childhood onset schizophrenia patients and their non-psychotic siblings. *Schizophrenia Research*, 173(3), 124–131.

237 - Watson DR, Bai F, Barrett SL, Turkington A, Rushe TM, Mulholland CC, Cooper SJ. Structural changes in the hippocampus and amygdala at first episode of psychosis. *Brain Imaging Behav.* 2012 Mar;6(1):49-60.

238 - Oertel-Knöchel V, Knöchel C, Rotarska-Jagiela A, Reinke B, Prvulovic D, Haenschel C, Hampel H, Linden DE. Association between psychotic symptoms and cortical thickness reduction across the schizophrenia spectrum. *Cereb Cortex.* 2013 Jan;23(1):61-70.

239 - Schmitz B, Trimble M. Psychosis and forced normalization. In: *Behavioral Aspects of Epilepsy: principles & practice.* Schachter S.C.; Holmes G.L.; Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A. Eds. New York: Demos. 2008: 235-43.

240 - Edeh J, Toone B. Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br J Psychiatry* 1987; 151: 95-101.

241 - Perini GI, Tosin C, Carraro C, et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 601–5.

242 - Manchanda R, Schaefer B, McLachlan R, et al. Interictal psychiatric morbidity and focus of epilepsy in treatment-refractory patients admitted to an epilepsy unit. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1096–8.

243 - Swinkels WAM, Kuyk J, De Graaf EH, et al. Prevalence of psychopathology in Dutch epilepsy inpatients: a comparative study. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 441–7.

244 - Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl. 10): S21-S47.

245 - Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 39-45.

246 - Marcangelo MJ, Ovsiew F. Psychiatric aspects of epilepsy. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30: 781-802.

247 - De Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 540-6.

248 - Malmgren K, Sullivan M, Ekstedt G, et al. Health-related quality of life after epilepsy surgery: a Swedish multi-center study. *Epilepsia* 1997; 38: 830-8.

249 - Baker GA, Jacoby A, Buck D, et al. The quality of life of older people with epilepsy: findings from a U.K. community study. *Seizure* 2001; 10: 92-9.

250 - Piazzini A, Cavenini MP, Maggiori G, et al. Depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 481-9.

251 - Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 2): S31-S41.

252 - Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388-98.

253 - Adewuya AO, Ola BA. Prevalence of and risk factors for anxiety and depressive disorders in Nigerian adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 342-7.

254 - Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol* 2005; 4: 171-8.

255 - Babremsacherker GA, Brooks J, Buck D, et al. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia* 2000; 41: 98-104.

256 - Harden CL, Goldstein MA, Ettinger AB. Anxiety disorders in epilepsy. In: Ettinger A.B.; Kanner A.M., eds. *Psychiatric Issues in Epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 248- 63.

257 - Hamid H, Ettinger AB, Mula M. Anxiety symptoms in epilepsy: salient issues for future research. *Epilepsy Behav*. 2011 Sep;22(1):63-8.

258 - Satishchandra P, Krishnamoorthy ES, van Elst LT, et al. Mesial temporal structures and comorbid anxiety in refractory partial epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:450–2.

259 - Lewis A. Melancholia: a historical review. *J Mental Sci* 1934; 80:1–42.

260 - First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV – TR Axis I disorders – non patient ed. (SCI I/NP – 2/2001 Revision). New York: Biometric Research Department; 2001.

261 - Sheline YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3):338–352.

262 - Hurwitz TA, Wada JA, Kosaka B, et al. Cerebral organization of affect suggested by temporal lobe seizures. *Neurology* 1985; 25: 1335-7.

263 - Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A, et al. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1205-18.

264 - Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000; 39: 121-5

265 - Gilliam FG, Santos J, Vahle V, et al. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl. 2): 28-33.

266 - Bromfield EB, Altshuler L, Leiderman DB, et al. Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures. *Arch Neurol* 1992; 49: 617-23.

267 - Flor-Henry P. Psychosis and temporal lobe epilepsy: a controlled investigation. *Epilepsia* 1969; 10: 363-95.

268 - Trimble MR. The psychoses of epilepsy. New York: Raven Press, 1991.

269 - Shukla GD, Srivastava ON, Katiyar BC, et al. Psychiatric manifestations in temporal lobe epilepsy: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979; 135:411–417.

270 - Taylor DC. Ontogenesis of chronic epileptic psychoses: a reanalysis. *Psychol Med* 1971; 1:247–253.

271 - Kaur A, Basavanagowda DM, Rathod B, Mishra N, Fuad S, Nosher S, Alrashid ZA, Mohan D, Heindl SE. Structural and Functional Alterations of the Temporal lobe in Schizophrenia: A Literature Review. *Cureus*. 2020 Oct 26;12(10):e11177.

272 - Flügel, D, Cercignani, M, Symms, MR, Koepp, MJ, & Foong, J. (2006). A Magnetization Transfer Imaging Study in Patients with Temporal Lobe Epilepsy and Interictal Psychosis. *Biological Psychiatry*, 59(6), 560–567.

273 - Conlon, P, Trimble, MR., Rogers, D, 1990. A study of epileptic psychosis using magnetic resonance imaging. *Br. J. Psychiatry* 156, 231–235.

274 - Marshall, EJ, Syed, GM, Fenwick, PB, Lishman, W. 1993. A pilot study of schizophrenia-like psychosis in epilepsy using single-photon emission computerised tomography. *Br. J. Psychiatry* 163, 32–36.

275 - Mellers, JD, Adachi, N, Takei, N, Cluckie, A, Toone, BK, Lishman, WA, 1998. SPET study of verbal fluency in schizophrenia and epilepsy. *Br. J. Psychiatry* 173, 69–74.

276 - Roberts GW, Done DJ, Bruton C, Crow TJ (1990): A “mock up” of schizophrenia: Temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis. *Biol Psychiatry* 28:127–143.

277 - Taylor DC (1975): Factors influencing the occurrence of schizophrenia-like psychosis in patients with temporal lobe epilepsy. *Psychol Med* 5:249–254.

278 - Bruton CJ, Stevens JR, Frith CD (1994): Epilepsy, psychosis, and schizophrenia: Clinical and neuropathologic correlations. *Neurology* 44:34–42.

279 - Stevens JR (1986): Epilepsy and psychosis: Neurophthological studies of six cases. In: Trimble MR, Bolwig TG, editors. *Aspects of Epilepsy and Psychiatry*. New York: John Wiley & Sons, 117–46.

280 - Gallhofer B, Trimble MR, Frackowiak R, Gibbs J, Jones T (1985): A study of cerebral blood flow and metabolism in epileptic psychosis using positron emission tomography and oxygen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48:201–206.

281 – Slater E, Beard AW, Glithero E (1963): The schizophrenialike psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry* 109:95–150.

282 – Mellers JD, Toone BK, Lishman WA (2000): A neuropsychological comparison of schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *Psychol Med* 30:325–335.

283 – Harrison PJ (1999): The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122(pt 4):593–624.

284 – Marsh, L, Sullivan, EV, Morrell, M, Lim, KO, Pfefferbaum, A, 2001. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with Chronic interictal psychosis. *Psychiatry Res.* 108, 1–15.

285 – Ashtari M, Barr WB, Schaul N, Bogerts B (1991) Three-dimensional fast low-angle shot imaging and computerized volume measurement of the hippocampus in patients with chronic epilepsy of the temporal lobe. *AJNR Am J Neuroradiol* 12:941–947.

286 – Grace AA. Dopamine system dysregulation by the hippocampus: implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology* 2012;62:1342–8.

287 – Floresco SB, Todd CL, Grace AA. Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci* 2001;21:4915–22.

288 –Floresco SB, West AR, Ash B, et al. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci* 2003;6:968–73.

289 – Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549–62.

290 – Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474–86.

291 – van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1966;160.

292 – Forsgren L, Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990; 6: 66-81.

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

294 – Cleary, RA, Thompson, PJ, Fox, Z, & Foong, J. (2012). Predictors of psychiatric and seizure outcome following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*, 53(10), 1705–1712.

295 – Spencer S, Huh L. (2008) Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 7:525–537.

296 – Salzberg M, Taher T, Davie M, Carne R, Hicks RJ, Cook M, Murphy M, Vinton A, O'Brien TJ. (2006) Depression in temporal lobe epilepsy surgery patients: an FDG-PET study. *Epilepsia* 47:2125–213.

297 – Wrench JM, Wilson SJ, Bladin PF, Reutens DC. (2009) Hippocampal volume and depression: insights from epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:539–544.

298 - Quigg M, Broshek DK, Heidal-Schiltz S, Maedgen JW, Bertram EH. (2003) Depression in intractable partial epilepsy varies by laterality of focus and surgery. *Epilepsia* 44:419–424.

299 – Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM. (2004) Paradoxical results in the cure of chronic illness: the “burden of normality” as exemplified following seizure surgery. *Epilepsy Behav* 5:13–21.

## 7. ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

O artigo a seguir apresenta os resultados deste estudo e foi redigido em conformidade com as recomendações da Declaração STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) (MALTA *et al.*, 2010). Este artigo será submetido à revista *European Journal of Radiology*.

# VISUAL FINDINGS ON MAGNETIC RESONANCE ARE BAD PREDICTORS OF PSYCHIATRIC DISORDERS IN PATIENTS WITH EPILEPSY

Kelly Ribeiro NEVES, M.D.<sup>1,2</sup>

Marino Muxfeldt BIANCHIN, M.D. Ph.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre – B.R.A.I.N - Division of Neurology, Porto Alegre – Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>2</sup> Postgraduation Program in Medical Science. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

## **Corresponding author:**

Kelly Ribeiro Neves, M.D.

Address: Diagnostic Imaging Center - Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Avenida Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, CEP 90035-903, Brazil.

E-mail: krneves@hcpa.edu.br

## **Highlights:**

- Association between temporal lobe epilepsy and psychiatric disorders
- Visual findings on MRI predict psychiatric disturbs in association to epilepsy
- Anatomoclinical relation between epilepsy and psychiatry

## **ABSTRACT**

### **Background:**

The association between epilepsy and psychiatric disorders suggests the same mechanisms, and some have demonstrated an association with anatomical changes on MRI of the brain, especially in post-processing studies. The interictal condition associated with comorbidities impact the quality of life and prognosis.

### **Purpose:**

To predict psychiatric disorders by analyzing qualitative changes on epileptic MRI scans and facilitate management.

### **Methods:**

This is a cross-sectional and retrospective study. Patients selected according to the ILAE criteria, EEG and neuroimaging were submitted to DSM-IV SCID and MRI scan. They were divided into: 1) MTLE; 2) non-MTLE. The data were crossed with epidemiological, electrophysiological and psychiatric characteristics and analyzes performed by a neuroradiologist and a epileptologist.

Statistical analysis was conducted using SPSS software, with  $p < 0.05$ .

### **Results:**

Ninety-one patients were enrolled and divided: mesial temporal lobe epilepsy / group 1 (42 patients - 46.2%) or non-mesial temporal lobe epilepsy / group 2 (49 patients - 53.8%). The relationships with clinical criteria and EEG/VEEG were evaluated, and we did not find statistically significant differences in the qualitative study of the MRI scans.

### **Conclusions:**

Our study did not allow definitive conclusions, therefore, we can suggest that MRI studies did not show a significant statistical difference in relation to the psychiatric disorders evaluated.

The varied findings are attributable to the heterogeneous pathological basis and to a variety of diagnostic methods. Reviews of the imaging literature lead to “low” levels of evidence, and a link is uncertain. Additionally, the technology still does not resist long enough to allow adequate follow-up studies.

**Keywords:** psychiatric disorders, mood disorders, anxiety disorders, temporal lobe epilepsy, MRI AND epilepsy, and surgery AND epilepsy.

**Abbreviations:** TLE (Temporal Lobe Epilepsy); MTLE (Medial Temporal Lobe Epilepsy); MRI (Magnetic Resonance Imaging); ILAE (International League Against Epilepsy); EEG/VEEG (Electroencephalogram; Videoelectroencephalogram); DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV); SCID-IV (The Structured Clinical Interview for DSM-IV); TCGS (Tonic Clonic Generalized Seizure); IP (Interictal Psychosis); NAA (N-Acetyl Aspartate).

## INTRODUCTION

Epilepsy is a chronic and recurrent pathology that affects approximately 50 million people worldwide (1), one of the most common and debilitating neurological disorders, with a variety of causes (2) and a prevalence of 5-10 per 1000 people in the general population (3, 4). It is estimated that the incidence of epilepsy in developed countries is around 50/100,000/year (5) and may double in poorer/underdeveloped countries (6). Epilepsy can be associated with a number of cognitive, psychiatric, and social disorders (7).

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent of the focal epilepsies. TLE may start in the medial region, in the hippocampus and amygdala, and in the lateral region, in the temporal neocortex (8, 9). Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is the most common form of focal epilepsy (10) and seems to be one of the most refractory to drug therapy (8). By affecting important centers of the limbic system, the main integrator of emotional processes, MTLE is highly associated to psychiatric disorders (8, 11), and a series of cognitive and social problems, considerably impacting the interictal phase and, therefore, eventually, the quality of life (1, 7).

Furthermore, it may not be possible to determine a unidirectional cause-effect relationship between epilepsy and psychiatric disorders. This bidirectionality suggests that structural and functional changes in one disease increase the risk for the development of the other (12).

The two most prevalent psychiatric comorbidities in adults with epilepsy are anxiety and depression, which affect one in three patients (13 - 15), with twice the likelihood of suicidal ideation compared to controls, demonstrated in the study by Tellez-Zenteno *et.al.* (1, 16). The risk factors indicated for comorbid anxiety disorders are frequency of crises; surgical treatment for epilepsy; age; type of crisis; and perception of stigma (17, 18). Possibly, more than the frequency of seizures, the fear of falling or dying is a critical factor for the development of anxiety in epileptics. Refractory TLE is often associated with mood disorders, particularly depression, which has an estimated incidence of between 30 and 70% (19 - 21), however, in patients with well-controlled epilepsy, it is about 3 to 9 % (22). It has been suggested that depression may have an even more negative effect on quality of life than crisis frequency (19, 23).

The risk of psychosis in patients with epilepsy is higher than in the general population and is even higher in TLE, estimated at about 60% (24 - 26). Chronic interictal psychosis appears years after the onset of epilepsy, clinically resembles schizophrenia (27 - 29), and its link is complex. Both share

etiologic factors, and the damage caused by recurrent seizures also increases the risk of interictal psychosis. Although the prevalence and characteristics of psychiatric disorders have been extensively studied in TLE, which supports the hypothesis that TLE and these disorders are strongly related, the relationship of these with extratemporal epilepsy is less understood (1).

Drug treatment is aimed by blocking the ictal phenomenon, which is achieved in up to two thirds of cases (30). However, the interictal condition (psychiatric comorbidities) is also important in the patients' quality of life. MTLE was the most effectively treated (31) epileptic syndrome by surgical resection (32), which is the prototype of surgically remediable epileptic syndromes (33 - 35). Some evidence suggests that surgical treatment is also able to prevent or reverse interictal social and psychiatric disorders, but only if effective intervention occurs early (36, 37). The recognition of a surgically correctable condition and the development of non-invasive tests to identify epileptogenic tissue have had an important impact on clinical diagnostic and therapeutic approaches to epilepsy (34).

For many post-surgical patients, the long-term psychosocial gains with respect to employment and independent living can be significantly more favorable than for patients who are medically treated. After TLE surgery, psychiatric symptoms that develop for the first time (*de novo*) or exacerbation of pre-existing symptoms have been observed, however, it is not clear whether there are risk factors for the development of these psychiatric disorders in the postoperative period. The most common evidenced were mood disorders, especially depression, anxiety and, less frequently, psychosis, and may also include attempted and successful suicide, paradoxically in patients who are already seizure-free (35 - 40). Tonic-clonic generalized syndrome (TCGS) may reflect more diffuse epileptogenicity, being a negative predictor for seizure and psychiatric outcome in post-surgical TLE patients. Regarding resection laterality, some studies suggested that TLE surgery on the left was associated with the development of anxiety and that on the right, with postoperative depression (Qigg 2003 - Cleary 2012). A possible explanation can be given by the "burden of normality" and being seizure free can provoke a profound psychosocial adjustment and life change and a failure in the preparation and skills to deal with the new challenges (35, 41).

Many studies have been carried out with a focus on post-processing and new, more sophisticated imaging techniques, in an attempt to recognize patterns and more accurately predict psychiatric comorbidities in epileptic patients. However, especially in developing and underdeveloped countries, the follow-up of these patients can be more easily discontinued. Our study aims to contribute to the prompt recognition of risk factors for visual inspection in MRI exams, at an outpatient level and during the investigation, while the diagnostic arsenal is still limited. These results would have a considerable impact for an agile treatment planning and quality of life improvement of these patients.

The purpose of our study is to predict possible psychiatric comorbidities by analyzing qualitative changes on epileptic MRI scans and facilitate management.

## MATERIALS AND METHODS

### *Design*

This is a cross-sectional, retrospective, and exploratory study. Participants were distributed into two groups:

- 1) mesial temporal lobe epilepsy and
- 2) non mesial temporal lobe epilepsy.

In addition, patients with hippocampal sclerosis were subdivided according to the lateralization of their pathological manifestation (right or left).

### *Study population*

Our research recruited patients from the Epilepsy Outpatient Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a tertiary university hospital in southern Brazil. Both those with pathologies and controls used the same Phillips 1.5T (Achieva) and Phillips 3T (Ingenia) MRI equipments from the institution.

Following the search for key terms on the Impax<sup>®</sup> and Enterprise<sup>®</sup> platforms, 1,051 reports of potentially eligible MRI scans were retrieved. Of these, only 133 individuals met the eligibility criteria and had their medical records reviewed for clinical data, but important data was missing for 42 individuals.

These potential participants were then checked for SCID-IV interviews performed by the Psychiatric Outpatient Clinic from the hospital and for MRI examinations on the Impacs<sup>®</sup> and Enterprise<sup>®</sup> (AGFA) platforms, the previous and current picture archiving and communication systems (PACS) used at HCPA. The search and the data crossing were carried out from march 2020 to january 2022, with patients attended from 2012 to 2022. The analyses were performed by both experienced neuroradiologist and clinical epileptologist.

The 91 individuals remaining were included. Statistical analysis of the collected data was performed using SPSS software (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp). The level of significance was set at  $p < 0.05$  in all analyses.

### Inclusion criteria:

- The inclusion criteria adopted were the semiological and electroencephalographic features, and neuroimaging findings, according to the ILAE definitions for all epileptic seizures and syndromes (Commission 1989, Maillard *et al.* 2004, Pascual 2007).
- After giving written informed consent, all patients were submitted to the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) (First *et al.* 2001), divided into six modules, for

the detection of one or more life-long diagnoses of the Axis I Diagnostic and Statistical Manual, fourth edition (DSM-IV) (American Psychiatric Association 2000).

- The diagnosis of epilepsy was established by experienced epileptologists, according to ILAE definitions, based on unequivocal signs and symptoms indicative of epileptic seizures, as well as electroencephalographic and neuroimaging studies, confirmed by neuroradiologists.
- The diagnosis of psychiatric disorders was established by experienced neurologists and psychiatrists, with the interview applied (SCID-IV).
- Availability of at least one MRI performed at the Radiology and Diagnostic Imaging Service of HCPA, containing a volumetric T1 sequence with at least 170 images.
- The study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

#### Exclusion criteria:

- Clinical history suggestive of non-epileptic paroxysmal disorders, such as syncope, psychogenic crises, or transient ischemic attack;
- Any other known neurological disorder or incidental findings on brain MRI;
- Amygdalohippocampectomy, temporal lobectomy or any other neurosurgical treatment prior to the date of the MRI study available for research.
- Patients with mental retardation, systemic diseases, and penetrating head trauma were excluded.
- In addition, patients with missing data were excluded from the analyzes.

#### MRI acquisition:

MRI scans included in this study had been previously acquired as part of each patient's routine clinical care, using scanners located at HCPA's Radiology and Diagnostic Imaging Service, according to a standardized protocol (below). Only scans including a volumetric T1 sequence with at least 170 images were included, to satisfy the minimum requirements for volumetric analyses.

Images were acquired using two MRI scanners from Philips: one 1.5 Tesla scanner, model Achieva, software version 2.6.3, with an 8-channel head coil, and one 3.0 Tesla scanner, model Ingenia, software version 5.4.1, with a 15-channel head coil. For brain structural assessment, a turbo field echo (TFE) acquisition with inverse preparation pulse was used.

In the 1.5 Tesla scanner, images were acquired in the sagittal plane with the following parameters: TR = 7.0 ms, TE = 3.2 ms, TI = 840 ms, flip angle = 8°, number of signal averages/acquisitions = 1, voxel size = 1 mm<sup>3</sup>.

In the 3.0 Tesla scanner, images were acquired in the axial plane with the following parameters: TR = 7.9 ms, TE = 3.5 ms, TI = 950 ms, flip angle = 8°, number of signal

averages/acquisitions = 1, voxel size = 1 mm<sup>3</sup>.

### Data management

The data were collected from patient records by a trained physician, using specific forms, and were entered anonymously into an electronic datasheet using Excel<sup>®</sup> (Microsoft Corporation, USA). All appropriate measures were taken to prevent confidentiality breach or data loss and to ensure data quality.

### Statistical analyses

Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), depending on their parametricity, which was assessed by means of the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were expressed by means of absolute and relative (%) frequencies.

### Ethics

This study was approved by the Research Ethics Committee at the School of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, and was carried out in accordance with Brazilian National Health Council's Resolution number 196/1996, version 2012.

## **RESULTS**

Ninety-one epilepsy outpatients were studied and classified as mesial temporal / group 1 (42 patients - 46,2%) or non-mesial temporal epilepsy / group 2 (49 patients - 53,8%), and here, the patients classified as lateral and extratemporal epilepsy were grouped. The results in regard to clinical characteristics of the studied population are shown as follows.

The mean age of mesial temporal group 1 was 44,83 ( $\pm 11,00$ ) years, and the mean age of the mesial temporal group 2 was 42,88 ( $\pm 12,84$ ). The mean age of onset of mesial temporal group 1 was 17,92 ( $\pm 13,75$ ), and the mean age of onset of non-mesial temporal group 2 was 20,80 ( $\pm 16,45$ ). Regarding epilepsy duration, the mean of group 1 one was 26,81 ( $\pm 12,03$ ), and for group 2, was 22,45 ( $\pm 15,53$ ).

Twenty-seven patients (64,3%) were women, and 15 (35,7%) patients were men in group 1. In group 2, 39 (79,6%) patients were women, and 10 (20,40%) patients were men.

For epilepsy control, in group 1, 8 (19,0%) patients were controlled, and 34 (80,9%) uncontrolled; for group 2, 33 (67,3%) were controlled, and 16 (32,6%), uncontrolled.

Twenty-two patients (52,4%) showed no psychiatric disorder, 9 (21,4%) showed mood disorder, and 11 (26,2%) had multiple disturbs in group 1. In group 2, 20 (40,8%) patients showed no

psychiatric disorder, 14 (28,6%) showed mood disorder, and 15 (30,6%) had multiple disturbs.

About 39 (92,8%) patients were not associated with psychosis in group 1, and 3 (7,1%) showed association; for group 2, 44 (89,8%) patients had no psychotic disorders, and 5 (10,2%) had the association.

In group 1, we found 42 (100%) patients with and 0 (0%) patients with no history of alcohol and drug abuse. In group 2, our study found 47 (95,9%) patients with and 2 (4,1%) patients with no history of alcohol and drug abuse.

Our results found about 34 (81,0%) patients not associated with anxious disturbances in group 1, and 8 (19,0%) showed association; for group 2, 33 (67,3%) patients had no anxious disorders, and 16 (32,7%) had the association.

Twenty-two patients (52,4%) showed no, but 20 (47,6%) revealed mood disorder in group 1. In group 2, 20 (40,8%) patients showed no mood disorder, and 29 (59,2%) had multiple disturbs.

For SCID-IV evaluation, in group 1, 22 (52,4%) patients had negative tests, and 20 (47,6%) patients, positive. In group 2, 20 (40,8%) patients were negative, and 29 (59,2%), were positive.

And lastly, our study found 17 (40,5%) patients with major depression in group 1, and 25 (59,5%) patients had other diagnoses. For group 2, we found 23 (46,9%) patients with major depression, and 26 (53,1%) with other conditions.

In the present study, no significant differences were found in the structures in the different groups evaluated, in a temptative of finding any variable for prediction of psychiatric disturbances on MRI visual analyses in patients with TLE, even mesial, or non-mesial temporal lobe subdivisions.

The following tables 1 and 2 summarize the findings above with their statistical meanings.

**Table 1 - Clinical Characteristics of the Studied Population (n = 91)**

	<b>Mesial Temporal Lobe</b>	<b>Non-mesial Temporal Lobe</b>	<b>OR 95%</b>	<b>p</b>
<b>Variable (n)</b>				
Age (years)	44,83 ± 11,005	42,88 ± 12,845		,442
Age of onset (y/o)	17,92 ± 13,749	20,60 ± 16,451		,407
Epilepsy duration	26,81 ± 12,033	22,45 ± 15,527		,142

Values are means ± SD.

**Table 2 - Other Clinical Characteristics of the Studied Population (n = 91)**

	Mesial Temporal Lobe	Non-mesial Temporal Lobe	OR 95%	p
<b>Variable</b>				
<b>Sex (n)</b>				
Female	27 (64,3%)	39 (79,6%)		
Male	15 (35,7%)	10 (20,40%)		
	42 (100%)	49 (100%)	,462 (.181 - 1,180)	,157
<b>Control of Seizures (n)</b>				
Controlled	8 (19,0%)	33 (67,3%)		
Uncontrolled	34 (80,9%)	16 (32,6%)		
	42 (100%)	49 (100%)	,114 (.043 - ,302)	,000
<b>Psychiatric Disorders (n)</b>				
No Disorder	22 (52,4%)	20 (40,8%)		
Mood Disorder	9 (21,4%)	14 (28,6%)		
Multiple Disorders	11 (26,2%)	15 (30,6%)		
	42 (100%)	49 (100%)		,531
<b>Psychosis</b>				
Negative	39 (92,8%)	44 (89,8%)		
Positive	3 (7,1%)	5 (10,2%)		
	42 (100%)	49 (100%)	1,477 (.331 - 6,587)	,721
<b>Drug Addiction (n)</b>				
Negative	42 (100%)	44 (95,9%)		
Positive	0 (0%)	5 (4,1%)		
	42 (100%)	49 (100%)		,497
<b>Anxiety Disorders (n)</b>				
Negative	34 (81,0%)	33 (67,3%)		
Positive	8 (19,0%)	16 (32,7%)		
	42 (100%)	49 (100%)	2,061 (.778 - 5,460)	,160
<b>Humor Disorders (n)</b>				
Negative	22 (52,4%)	20 (40,8%)		
Positive	20 (47,6%)	29 (59,2%)		
	42 (100%)	49 (100%)	1,595 (.695 - 3,663)	,270
<b>SCID-IV</b>				
Negative	22 (52,4%)	20 (40,8%)		
Positive	20 (47,6%)	29 (59,2%)		
	42 (100%)	49 (100%)	1,595 (.695 - 3,663)	,270
<b>Major Depression</b>				
Positive	17 (40,5%)	23 (46,9%)		
Other	25 (59,5%)	26 (53,1%)		
	42 (100%)	49 (100%)	,769 (.334 - 1,769)	,536

## DISCUSSION

The comparison of brain MRI exams and the results obtained by SCID-IV interviews of epileptic outpatients could provide information on how the psychiatric diseases can be related to these patients, depending on a neuroanatomical site of insult. In this study, we examined the visual MRI encephalic changes of patients with the MTLE, lateral temporal lobe epilepsy, and extratemporal lobe epilepsy pathologies in comparison with their psychological results.

Anxiety disorders are twice as common in people with epilepsy than in the general population, and studies show that their prevalence ranges from 25% to over 50% (42). The risk of anxiety appears to be greater in focal epilepsies (especially TLE) than in generalized epilepsies (43). Higher rates of anxiety were found in patients refractory to medical treatment (44, 45). An important factor linked to anxiety in epileptics is the perception of stigma (46, 47), which is greater in younger patients (48, 49).

The amygdala is crucial in the experience of fear and the hippocampus in re-experience it. A right-sided preponderance was demonstrated in subjects with anxiety in a volumetric study of the amygdala in generalized anxiety disorder. This finding is consistent with the link between emotionality and the non-dominant hemisphere and may indicate a role in the genesis of psychopathology. It may be that the anxiety associated with epilepsy overrides the mesial temporal neuronal loss, with preservation of these structures, or that it is a distinct syndrome (50).

It is not surprising to find structural and functional changes of frontal and temporal lobe structures in patients with primary mood disorder. Depression in patients with epilepsy has been most frequently associated with seizure disorders of temporal and frontal lobe origin, with prevalence rates ranging from 19% to 65%. The bidirectional relationship between mood disorders and epilepsy should not suggest the existence of a causal relationship between the two and suggests that both disorders share pathogenic mechanisms which may explain their high comorbidity (51). Patients with epilepsy have a significantly higher risk of suicide than the general population, having been reported to be 2 to 3 times higher and may be further magnified by the association of Mood Disorder with Anxiety (52).

Hurwitz et al. found an association between epileptic seizures initiated in the left hemisphere and depressive mood, while those originating in the right hemisphere were accompanied by laughter and seductive behavior. Since crisis activity in one hemisphere possibly “releases” the contralateral hemisphere, the authors postulated that the dominant hemisphere would be responsible for negative emotional states and the non-dominant hemisphere would produce the opposite effect (53). There is another theory that a crisis in the non-dominant hemisphere could result in the neglect of negative emotions (54).

Some studies have evaluated the association between loss of hippocampal volume, depression and epilepsy. Quiske and colleagues found higher Beck Depression Inventory (BDI) scores in patients with TLE and mesial temporal sclerosis compared to patients with normal MR (55). Another study also identified an association of higher scores for depression with higher left hippocampal volumes in patients with right Hippocampal Sclerosis (39).

Psychoses are rare complications in epilepsy, affecting about 4-6% of patients in clinical case series and the most common type is post-ictal psychosis. When there is no clear relationship to seizures, they are called interictal psychoses and can develop after several years of active epilepsy, most often of the temporal lobe. These resemble a chronic illness similar to schizophrenia and also suggest underlying limbic pathology. The literature regarding risk factors for psychosis in epilepsy is highly controversial, and most studies are restricted to interictal psychosis (IP). Psychoses can still be triggered by antiepileptic drugs and be considered toxic as they are often dose related (56).

TLE is the epilepsy most associated with psychosis in almost all case series (51). One of the most important risk factors is the severity of epilepsy, represented by duration, different types of seizures, previous status epilepticus and poor response to medical treatment. Flor-Henry originally suggested that left temporal lobe dysfunction is a risk factor for schizophreniform psychosis (57). The initial literature was summarized by Trimble, who analyzed 14 studies with 341 TLE patients and found that 43% had left focus, 23% right focus, and 34% had bilateral changes (58).

TLE can present with acute psychotic symptoms, especially olfactory hallucinations, anxiety, and aggressive behavior. IP syndrome develops in some patients as schizophrenia, but seems to be different, mainly because it has more affective symptoms and has a better prognosis. While hippocampal changes may be related to both disorders, bilateral enlargement of the tonsils is characteristic of IP, which suggests that they are biologically distinct (59).

Imaging studies have investigated differences in hippocampal and amygdalar abnormalities in TLE patients, with and without IP, with variable results. Some studies have reported greater volume loss in the hippocampus and amygdala (60) and greater reduction in the neuronal marker NAA (61), while others have demonstrated bilateral increase in amygdala volume in patients with TLE and IP compared to those without IP. In the study by Maier et al., total hippocampus/amygdala volumes showed no significant differences when compared to controls, however, specific regional volume reductions were present bilaterally in the epilepsy and psychosis group and in the left hippocampus/amygdala in those with only schizophrenia (62).

Allebone et al. identified a bilateral reduction in hippocampal volume in patients with epilepsy psychosis, compared to patients without psychosis, being moderate in the body and more severe towards the tail (28). The hippocampus is a heterogeneous structure with distinct regional connectivity

along its longitudinal axis. The anterior regions demonstrate greater connectivity with the anterior mesial temporal lobe, while the posterior regions demonstrate greater connection with the subcortical regions, which are implicated in the regulation of dopamine (28, 63 - 65). Altered dopamine regulation is currently the main factor in the neuropathogenesis of psychosis. Atrophy in the posterior portion has been observed in schizophrenia, which may reflect an abnormal modulation of the dopamine signal by the posterior hippocampus (28, 66 - 68).

We were able to assess that qualitative brain evaluation of patients with epilepsy did not show significant statistical differences in relation to psychiatric disturbances. In opposition to various previous studies with post-processing MRI (36 - 41, 49 - 52, 53 - 57, 59, 60 - 63), there is no suggestion of a definite visual morphological pattern of association, and more elaborated evaluation must be encouraged (69, 70). As these conditions can share neuroanatomical substrate, and the pathologies are multifactorial, it is very difficult to be aware if the change can predict anxious, humor, and/or psychotic disturbances, or is only responsible for the seizures.

Linking imaging patterns to epilepsy alone is a challenge in itself, as findings can be subtle, or missed. Imaging studies are based on the assumption that the abnormality visualized is the cause of the seizure, however this relationship is inexact, since not all findings cause seizures and not all seizures originate from the changes identified. It is necessary to establish with clinical and neurophysiological data whether a particular lesion may be responsible for seizures. And the problem only arises when we attempt to relate the same change to both conditions.

On the other hand, the present study has some limitations, and the most important was the small sample size, which led to an adjustment for multiple tests with conservative correction and excessive reduction in the ability to detect differences between groups. Other limitations included the fact that some MRI exams were protocolled differently, and their interpretation could have been heterogeneously maiden by the examiners, regarding on the information provided, as well as the psychological condition could be recognized in erroneous moments of the convalescence.

## **CONCLUSION**

In our study, we examined whether the visual analysis of the encephalic MRI could predict the psychiatric disturbances in patients with epilepsy, comparing medial temporal lobe, and non-mesial temporal lobe epilepsies. After analyzing the statistical data, we found no consistent differences between the studied groups.

One reason can be attributed to a sample of patients, when we cannot conclude a definite relationship between the imaging changes and the pathological conditions alone or combined. Another point to be assessed is that technology moves fast and the difficulty to arrange adequate and uniform

groups to be studied, has been demonstrated.

Our data do not agree with the international literature. However, future studies are needed to clarify this matter.

## REFERENCES

- 1 - Dalmagro CL, Velasco TR, Bianchin MM, Martins AP, Guarnieri R, Cescato MP, Carlotti CG Jr, Assirati JA Jr, Araújo D Jr, Santos AC, Hallak JE, Sakamoto AC. Psychiatric comorbidity in refractory focal epilepsy: a study of 490 patients. *Epilepsy Behav.* 2012 Dec;25(4):593-7.
- 2 - Xu, S., Xi, J., Lin, C., Wang, X., Fu, L., Kralik, S. F., & Chen, Z. (2018). Cognitive decline and white matter changes in mesial temporal lobe epilepsy. *Medicine*, 97(33), e11803.
- 3 - Sundram, F., Cannon, M., Doherty, C. P., Barker, G. J., Fitzsimons, M., Delanty, N., & Cotter, D. (2010). Neuroanatomical correlates of psychosis in temporal lobe epilepsy: voxel-based morphometry study. *British Journal of Psychiatry*, 197(06), 482–492
- 4 - MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community- based study in the UK. *Brain* 2000; 123: 665–76.
- 5 - Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. 2002 Nov;43(11):1402-9.
- 6 - Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, Stevenson S, Leonardi GS, Wilkinson P, Sander JW. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in south east England. *BMJ*. 2002 Nov 2;325(7371):1013-6.
- 7 - Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 501-39.
- 8 - Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207–20.
- 9 - Swinkels WAM, Kuyk J, Van Dyck R, Spinhoven Ph. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 37-50.
- 10 - Engel J Jr. 1998a. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case for early surgical intervention. *Neurology* 51:1243–44.

- 11 - Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
- 12 - Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, et al. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006; 59: 35-41.
- 13 - Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl. 4): S20-S25.
- 14 - Hinnell C, Williams J, Metcalfe A, Patten SB, Parker R, Wiebe S, Jette N. 2010. Health status and health-related behaviors in epilepsy compared to other chronic conditions—a national population-based study. *Epilepsia* 51:853–861.
- 15 - Kimiskidis VK, Valeta T. 2012. Epilepsy and anxiety: epidemiology, classification, aetiology, and treatment. *Epileptic Disord* 14:248–256.
- 16 - Tellez-Zenteno J.F, Patten S.B, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48: 2336-2344.
- 17 - Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl. 4): S20-S25.
- 18 - Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, et al. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 161-71.
- 19 - Briellmann RS, Hopwood MJ, Jackson GD. Major depression in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical and imaging correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Nov;78(11):1226-30.
- 20 – Prueter C, Norra C. Mood disorders and their treatment in patients with epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17:20–28.
- 21 – Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Naganska E. et al Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;84:11–417.
- 22 - Salgado PC, Yasuda CL, Cendes F. Neuroimaging changes in mesial temporal lobe epilepsy are magnified in the presence of depression. *Epilepsy Behav*. 2010. Nov;19(3):422-7.
- 23 - Boylan L S, Flint L A, Labovitz D L. et al Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62:258–261.
- 24 - Allebone J, Kanaan R, Maller J, O'Brien T, Mullen SA, Cook M, Adams SJ, Vogrin S, Vaughan

- DN, Connelly A, Kwan P, Berkovic SF, D'Souza WJ, Jackson G, Velakoulis D, Wilson SJ. Bilateral volume reduction in posterior hippocampus in psychosis of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Jun;90(6):688-694.
- 25 - McKenna pJ, Kane JM, parrish K. psychotic syndromes in epilepsy. *Am J Psychiatry* 1985;182:895–904.
- 26 - Gaitatzis a, Trimble MR, sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110:207–20.
- 27 - Perez, M. M., & Trimble, M. R. (1980). Epileptic psychosis: Diagnostic comparison with process schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 137, 245–249.
- 28 - Toone, B. K., Dawson, J. M., & Driver, M. V. (1982). Psychoses of epilepsy: A radiological evaluation. *The British Journal of Psychiatry*, 140, 244–248.
- 29 - Gutierrez-Galve, L., Flugel, D., Thompson, P. J., Koepp, M. J., Symms, M. R., Ron, M. A., & Foong, J. (2012). Cortical abnormalities and their cognitive correlates in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia*, 53(6), 1077–1087.
- 30 - Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav*. 2008 May;12(4):501-39.
- 31 - Engel J Jr. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: What Have We Learned? *Neuroscientist* 7(4):340–352, 2001.
- 32 - Engel J Jr, Shewmon DA. 1993. Overview: who should be considered a surgical candidate? In: Engel J Jr, editor. *Surgical treatment of the epilepsies*, 2nd ed. New York: Raven. p 23–34.
- 33 - Engel J Jr. 1996b. Current concepts: surgery for seizures. *N Engl J Med* 334:647–52.
- 34 - Bianchin MM, Velasco TR, Wichert-Ana L, Dos Santos AC, Sakamoto AC. Understanding the association of neurocysticercosis and mesial temporal lobe epilepsy and its impact on the surgical treatment of patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2017 Nov;76:168-177.
- 35 - Cleary, R. A., Thompson, P. J., Fox, Z., & Foong, J. (2012). Predictors of psychiatric and seizure outcome following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*, 53(10), 1705–1712.
- 36 - McLachlan RS, Rose KJ, Derry PA, Bonnar C, Blume WT, Girvin JP. 1997. Health-related quality of life and seizure control in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 41:482–9

- 37 - Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, Plummer C. 1996. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA* 276:470–5.
- 38 - Spencer S, Huh L. (2008) Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 7:525–537
- 39 - Anhoury S, Brown RJ, Krishnamoorthy ES, Trimble M. (2000) Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study. *Epilepsia* 41:1608–1615.
- 40 - Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wu J, Frey M. (2009) A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology* 72:793–799.
- 41 - Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM. (2004) Paradoxical results in the cure of chronic illness: the “burden of normality” as exemplified following seizure surgery. *Epilepsy Behav* 5:13–21.
- 42 - Blumer DP. Interictal Dysphoric Disorder. In: *Behavioral Aspects of Epilepsy: principles & practice*. Schachter S.C.; Holmes G.L.; Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A. eds. New York: Demos. 2008: 209-17.
- 43 - Piazzini A, Cavenini MP, Maggiori G, et al. Depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 481-9.
- 44 - Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 2): S31-S41.
- 45 - Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388-98.
- 46 - Adewuya AO, Ola BA. Prevalence of and risk factors for anxiety and depressive disorders in Nigerian adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 342-7.
- 47 - Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol* 2005; 4: 171-8.
- 48 - Babremsacherker GA, Brooks J, Buck D, et al. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia* 2000; 41: 98-104.
- 49 - Harden CL, Goldstein MA, Ettinger AB. Anxiety disorders in epilepsy. In: Ettinger A.B.; Kanner A.M., eds. *Psychiatric Issues in Epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. Philadelphia: Lippincott Wiberghlliams & Wilkins; 2007: 248- 63.

- 50 - Hamid H, Ettinger AB, Mula M. Anxiety symptoms in epilepsy: salient issues for future research. *Epilepsy Behav.* 2011 Sep;22(1):63-8.
- 51 - Schmitz B, Trimble M. Psychosis and forced normalization. In: *Behavioral Aspects of Epilepsy: principles & practice.* Schachter S.C.; Holmes G.L.; Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A. Eds. New York: Demos. 2008: 235-43.
- 52 - First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV – TR Axis I disorders – non patient ed. (SCI I/NP – 2/2001 Revision). New York: Biometric Research Department; 2001.
- 53 - Hurwitz TA, Wada JA, Kosaka B, et al. Cerebral organization of affect suggested by temporal lobe seizures. *Neurology* 1985; 25: 1335-7.
- 54 - Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl. 10): S21-S47.
- 55 - Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000; 39: 121-5.
- 56 - Semah, F, Baulac, M, Hasboun, D, Frouin, V, Mangin, JF, Papageorgiou, S, et al. (1995). Is Interictal Temporal Hypometabolism Related to Mesial Temporal Sclerosis? A Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging Confrontation. *Epilepsia*, 36(5), 447–456.
- 57 - Flor-Henry P. Psychosis and temporal lobe epilepsy: a controlled investigation. *Epilepsia* 1969; 10: 363-95.
- 58 - Walter A, Suenderhauf C, Harrisberger F, Lenz C, Smieskova R, Chung Y, Cannon TD, Bearden CE, Rapp C, Bendfeldt K, Borgwardt S, Vogel T. Hippocampal volume in subjects at clinical high-risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Dec;71:680-690.
- 59 - Kaur A, Basavanagowda DM, Rathod B, Mishra N, Fuad S, Noshier S, Alrashid ZA, Mohan D, Heindl SE. Structural and Functional Alterations of the Temporal lobe in Schizophrenia: A Literature Review. *Cureus.* 2020 Oct 26;12(10):e11177.
- 60 – Marsh, L, Sullivan, EV, Morrell, M, Lim, KO, Pfefferbaum, A, 2001. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with Chronic interictal psychosis. *Psychiatry Res.* 108, 1–15.
- 61 – Ashtari M, Barr WB, Schaul N, Bogerts B (1991) Three-dimensional fast low-angle shot imaging and computerized volume measurement of the hippocampus in patients with chronic epilepsy of the temporal lobe. *AJNR Am J Neuroradiol* 12:941–947.

- 62 - Maier M, Mellers J, Toone B, Trimble M, Ron MA. Schizophrenia, temporal lobe epilepsy and psychosis: an in vivo magnetic resonance spectroscopy and imaging study of the hippocampus/amygdala complex. *Psychol Med.* 2000 May;30(3):571-81.
- 63 – Grace AA. Dopamine system dysregulation by the hippocampus: implications for the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Neuropharmacology* 2012;62:1342–8.
- 64 – Floresco SB, Todd CL, Grace AA. Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci* 2001;21:4915–22.
- 65 –Floresco SB, West AR, Ash B, et al. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci* 2003;6:968–73.
- 66 – Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549–62.
- 67 – Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474–86.
- 68 – van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1966;160.
- 69 - Semah, F, Baulac, M, Hasboun, D, Frouin, V, Mangin, JF, Papageorgiou, S, et al. (1995). Is Interictal Temporal Hypometabolism Related to Mesial Temporal Sclerosis? A Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging Confrontation. *Epilepsia*, 36(5), 447–456.
- 70 - Tae, WS, Joo, EY, Kim, JH, Han, SJ, Suh, YL, Kim, BT, et al. (2005). Cerebral perfusion changes in mesial temporal lobe epilepsy: SPM analysis of ictal and interictal SPECT. *NeuroImage*, 24(1), 101–110.
- 71 - Bernasconi A, Bernasconi N. Unveiling epileptogenic lesions: the contribution of image processing. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 4):20–4.
- 72 - Caldairou B, Bernhardt BC, Kulaga-Yoskovitz J, Kim H, Bernasconi A, Bernasconi N. A Surface Patch-Based Segmentation Method for Hippocampal Subfields. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2016:379–87. 81.

## **8. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Acreditamos que compreender melhor a relação entre alterações morfoestruturais ao estudo de neuroimagem e epilepsia, sobretudo do lobo temporal mesial, associada ou não a transtornos psiquiátricos pode oferecer maiores informações sobre os pacientes, bem como entender sua fisiopatologia e suas manifestações clínicas, contribuindo para seu potencial tratamento efetivo, inclusive no contexto clínico regional.

## **9. PERSPECTIVAS FUTURAS**

Esperamos que o nosso estudo possa contribuir no tratamento dos pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial e transtornos psiquiátricos, pois dependendo da associação com alterações morfoestruturais pode haver impacto considerável no tratamento e melhora na qualidade de vida destes pacientes.