

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR**

**TANCREDO ALCÂNTARA FERREIRA JÚNIOR**

**Avaliação volumétrica dos núcleos da amígdala como fator preditor de desfecho cirúrgico em pacientes com esclerose do lobo temporal mesial**

Belo Horizonte 2022

TANCREDO ALCÂNTARA FERREIRA JÚNIOR

**Avaliação volumétrica dos núcleos da amígdala como fator preditor de desfecho cirúrgico em pacientes com esclerose do lobo temporal mesial**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Minas Gerais, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Medicina Molecular, para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Romano Silva

Belo Horizonte 2022

F383a Ferreira Júnior, Tancredo Alcântara.  
Avaliação volumétrica dos núcleos da Amígdala como fator preditor de desfecho cirúrgico em pacientes com Esclerose do Lobo Temporal Mesial [recursos eletrônicos]. / Tancredo Alcântara Ferreira Júnior. -- Belo Horizonte: 2022.  
38f.: il.  
Formato: PDF.  
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Marco Aurélio Romano Silva.  
Coorientador (a): Bruno Silva Costa.  
Área de concentração: Neuroimagem.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Epilepsia do Lobo Temporal. 2. Esclerose Hipocampal. 3. Complexo Nuclear Basolateral da Amígdala. 4. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Marco Aurélio Romano. II. Costa, Bruno Silva. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WL 385

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA MOLECULAR

### FOLHA DE APROVAÇÃO

#### AVALIAÇÃO VOLUMÉTRICA DOS NÚCLEOS DA AMÍGDALA COMO FATOR PREDITOR DE DESFECHO CIRÚRGICO EM PACIENTES COM ESCLEROSE DO LOBO TEMPORAL MESIAL

**TANCREDO ALCANTARA FERREIRA JÚNIOR**

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia nove de dezembro de dois mil vinte e dois, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação Medicina Molecular da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores doutores:

**Marco Aurelio Romano Silva** - Orientador  
UFMG

**Marcos Antônio Dellaretti Filho**  
UFMG

**Bruno Silva Costa**  
SCMBH

Belo Horizonte, 09 de dezembro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Marcos Antonio Dellaretti Filho, Professor do Magistério Superior**, em 16/12/2022, às 08:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bruno Silva Costa, Usuário Externo**, em 16/12/2022, às 12:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marco Aurelio Romano Silva, Professor do Magistério Superior**, em 18/12/2022, às 12:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufmg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **1950698** e o código CRC **727E38D2**.

Ao meu filho, Bernardo, que nos presenteou com a notícia da sua vinda durante a realização dessa pesquisa, trazendo-nos ainda mais alegria, inspiração e determinação.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, imensamente, ao Professor Marco Aurélio Romano por sua orientação durante este trabalho e pela oportunidade de aprender com ele durante os últimos anos. Sua disponibilidade e afabilidade ao conversar com alunos são únicos.

Ao Dr. Bruno Silva Costa, pelo imenso apoio que sempre me oferece, pelos contínuos conselhos e pela amizade criada, que me permitiu estender o contato para além da residência médica.

Aos preceptores e colegas da Santa Casa de BH, pelos 5 anos de ensinamentos na residência de Neurocirurgia, e por me permitirem ombreá-los em cada cirurgia, ensinando muito mais operar.

Aos colegas de Fellowship em Paris, Jerold e Cristina, pelos bons momentos compartilhados no laboratório e as imensas ajudas nas análises estatísticas.

Aos meus pais e irmãs, por me ensinarem os verdadeiros valores da vida, pelo apoio e incentivo que sempre me destinaram.

E por fim, à minha esposa, Mariana, pelo amor e companheirismo incondicionais, muito mais que apoiando, mas vivendo comigo cada nova empreitada.

## RESUMO

FERREIRA JUNIOR, TA. **Avaliação volumétrica dos núcleos da amígdala como fator preditor de desfecho cirúrgico em pacientes com esclerose do lobo temporal mesial.** 2022. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.

**Introdução:** A epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) é a forma mais comum de epilepsia de início focal em adultos jovens. A esclerose mesial temporal (EMT) é a principal causa de ELTM, sendo encontrada em 60-70% dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para crises refratárias. A ocorrência de diferentes tipos de resposta ao tratamento cirúrgico, leva-nos a presumir que a ELTM associada à EMT não é uma doença única e homogênea. A amígdala engloba diferentes núcleos definidos de acordo com sua citoarquitetura, composição celular e conexões. A verificação de alterações segmentares na amígdala sugere a existência de diferentes padrões de acometimento em cada patologia, assim como na ELTM com EMT. No presente estudo, procuramos analisar os achados volumétricos dos núcleos da amígdala e sua relação com o resultado cirúrgico.

**Objetivo:** Analisamos prospectivamente 72 pacientes com ELTM, candidatos a tratamento cirúrgico. A análise volumétrica dos núcleos da amígdala foi realizada através do software Freesurfer, usando ressonância magnética volumétrica T1 de 3 Tesla.

**Resultados:** Nós correlacionamos dos núcleos da amígdala com o controle de convulsões após cirurgia. Menores volumes dos núcleos basal, paralaminar e total da amígdala contralaterais ao lado da esclerose hipocampal estiveram relacionados a um melhor resultado cirúrgico. Foi encontrada uma diferença significativa entre o lado da esclerose hipocampal e lado não esclerótico para os volumes totais das amígdalas e de 8 dos seus núcleos.

**Conclusão:** A avaliação automatizada da amígdala realizada através do FreeSurfer mostrou-se como método efetivo para a definição de padrões de atrofia da amígdala. Compreender os fatores determinantes para um bom desfecho pós-operatório pode evitar cirurgias desnecessárias e melhorar a seleção dos pacientes cirúrgicos, reduzindo custos e riscos.

**Palavras-chave:** Epilepsia do lobo temporal; esclerose hipocampal; FreeSurfer; segmentação automatizada; núcleos da amígdala.



## ABSTRACT

FERREIRA JUNIOR, TA. **Amygdala nuclei volumetry evaluation as surgical outcome predictor in mesial temporal lobe sclerosis.** 2022. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.

**Introduction:** Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is the most common form of focal-onset epilepsy in young adults. Hippocampal sclerosis (HS) is the main cause of MTLE, being found in 60-70% of patients undergoing surgical treatment for refractory seizures. The occurrence of different responses to surgical treatment leads us to assume that MTLE-HS is not a single homogeneous disease. The amygdala encompasses different nuclei defined according to its cytoarchitecture, cell composition and connections. The verification of segmental alterations in the amygdala suggests the existence of different patterns of involvement in any pathology, especially in MTLE-HS. In the present study, we analyzed the volumetric findings of the amygdala nuclei and its relationship with the surgical result.

**Objective:** We prospectively analyzed 72 patients with MTLE who are candidates for surgical treatment. The volumetric analysis of the amygdala nuclei was performed through the Freesurfer software, using 3 Tesla T1 weighted MRI.

**Results:** We correlated the amygdala nuclei volumes with seizure control after surgery. Lower volumes of the basal nucleus, paralaminar nucleus and total amygdala, contralateral to the hippocampal sclerosis (HS), were related to a better surgical result after surgery. A significant difference was found between the HS side and the non-HS side for the total volumes of amygdala and 8 of their nuclei.

**Conclusion:** The automated evaluation of amygdala performed through FreeSurfer proved to be an effective method for defining amygdala atrophy patterns. Understanding the determining factors for good postoperative outcomes can avoid unnecessary surgeries and improve the selection of surgical patients, as well as reduce costs and risk factors.

**Keywords:** Amygdala nuclei; automated segmentation; FreeSurfer; hippocampal sclerosis; temporal lobe epilepsy.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Segmentação in vivo dos núcleos da amígdala sobrepostos na imagem de RM anatômica ponderada em T1.	16
Figura 2. Fluxo de atendimento dos pacientes portadores de epilepsia	22
Figura 3. Três estágios do fluxo de análise cortical do freesurfer.	22
Figura 4. A. Superfície pial. B. Superfície da substância branca. C. Superfície inflada.	23
Figura 5. A. Transformação esférica para cálculo de volumes. B. Atlas aplicado à superfície inflada.	23
Figura 6. Comparação de médias dos volumes dos núcleos da amígdala do lado esclerótico e não-esclerótico.	27

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de inclusão	21
Tabela 2. Dados demográficos dos pacientes	26
Tabela 3. Média e desvio padrão dos volumes da amígdala e dos núcleos da amígdala dos lados com EH e sem EH	26
Tabela 4. Análise de variância (ANOVA) para desfecho cirúrgico (ILAE) e relação às variáveis demográficas e volumes dos núcleos da amígdala	28

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D	Tridimensional
ANOVA	<i>Analysis of variance</i> (análise de variância)
CA	<i>Cornus amonis</i>
EEG	Eletroencefalograma
ELMT	Epilepsia de lobo temporal mesial
EMT	Esclerose mesial temporal
HS (EH)	<i>Hippocampal sclerosis</i> (esclerose hipocampal)
ILAE	The international league against epilepsy (liga internacional contra a epilepsia)
RM	Ressonância magnética

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
1.1. Epilepsia	14
1.2. Epilepsia do lobo temporal mesial	14
1.3. Papel da amígdala na epileptogênese	15
1.4. Núcleos da amígdala	15
1.5. Alterações da amígdala na EMT	17
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>18</b>
2.1. Objetivo geral	18
2.2. Objetivos específicos	18
<b>3. METODOLOGIA</b>	<b>19</b>
3.1. Análise ética	19
3.2. Participantes	19
3.3. Obtenção da ressonância e análise da volumetria	20
3.4. Desfecho cirúrgico	23
3.5. Análise estatística	23
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>25</b>
4.1 Análise volumétrica dos núcleos da amígdala para paciente com ELTM e EMT.	25
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>29</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>33</b>

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. Epilepsia**

A epilepsia é a alteração cerebral mais comum existente, atingindo cerca de 70 milhões de pessoas em todo o mundo. <sup>1</sup> Responde por cerca de 1% dos gastos globais em saúde ao considerarmos os anos de vida ajustados, anos produtivos perdidos pela incapacidade e mortes prematuras. <sup>2</sup> Caracteriza-se por crises epilépticas repetidas não provocadas, precipitadas por atividade elétrica exacerbada de um grupo limitado de neurônios, com potencial de propagação para outros territórios cerebrais. <sup>3</sup>

Pacientes com epilepsia respondem de maneiras diferentes ao tratamento farmacoterápico. Cerca de 20 a 40% dos pacientes podem continuar a apresentar crises a despeito do uso de diversas medicações. <sup>1-4</sup> A epilepsia refratária é definida como a falha em se obter o controle das crises após, pelo menos, o uso de duas medicações em escolhas adequadas e bem toleradas (em monoterapia ou combinadas). <sup>5</sup> A cirurgia pode ser uma opção terapêutica nos casos refratários.

### **1.2. Epilepsia do lobo temporal mesial**

A epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) é a forma mais comum de epilepsia de início focal em adultos jovens e a mais frequente nas séries cirúrgicas mundiais. A esclerose mesial temporal (EMT) é a principal causa de ELTM, sendo encontrada em 60-70% dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico para crises refratárias. <sup>6</sup> Apesar dos avanços diagnósticos recentes na detecção da EMT, um quarto dos indivíduos submetidos ao tratamento cirúrgico ainda não fica livre de crises. <sup>2,7</sup> A ocorrência de diferentes tipos de resposta às drogas antiepilépticas e ao tratamento cirúrgico, leva-nos a presumir que a ELTM associada à EMT não é uma doença única e homogênea. <sup>8</sup>

A avaliação anatomopatológica permite a identificação de 3 subtipos de esclerose hipocampal (EH) na ELTM, baseados na perda neuronal das camadas CA1, CA2, CA3 e CA4 do hipocampo. <sup>9,10</sup> A Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE) define a EH do tipo 1 (atrofia predominante das subcamadas CA1 e CA4) como a de melhor prognóstico cirúrgico. Costa, et al. (2019) também demonstrou previamente, através da avaliação volumétrica automatizada do hipocampo de 86 pacientes, a associação

da EH do tipo 1 com o melhor desfecho cirúrgico e a viabilidade da mensuração volumétrica *in vivo* como ferramenta prognóstica. <sup>11</sup>

### **1.3. Papel da amígdala na epileptogênese**

Além da atrofia hipocampal verificada nos casos de ELTM, existem outras estruturas envolvidas na epileptogênese e propagação das crises, principalmente estruturas do lobo temporal mesial, como a amígdala.<sup>12</sup> Conjuntamente ao hipocampo, a amígdala desempenha papel primordial nas funções cognitivas, comportamento, memória e emoções.<sup>13,14</sup> A atrofia da amígdala foi frequentemente observada ipsilateral à atrofia hipocampal, coincidindo com a lateralidade da origem das crises em paciente com ELTM. <sup>15</sup> Estudos com uso de eletrodos profundos demonstraram que tanto o hipocampo quanto a amígdala podem originar as crises, independentemente, simultaneamente, ou ainda com rápida progressão entre uma estrutura e outra.<sup>16</sup> A ressecção conjunta da amígdala às demais estruturas temporais mesiais também está associada a melhor desfecho cirúrgico. <sup>17</sup>

### **1.4. Núcleos da amígdala**

A amígdala engloba diferentes núcleos definidos de acordo com sua citoarquitetura, composição celular e conexões. Recentemente, demonstrou-se a viabilidade de se analisar e mensurar *in vivo* cada um dos nove núcleos da amígdala (área anterior da amígdala, área de transição corticoamígdaloide, basal, lateral, acessório basal, central, cortical, medial e núcleo paralamina). (Figura 1) <sup>18,19</sup>



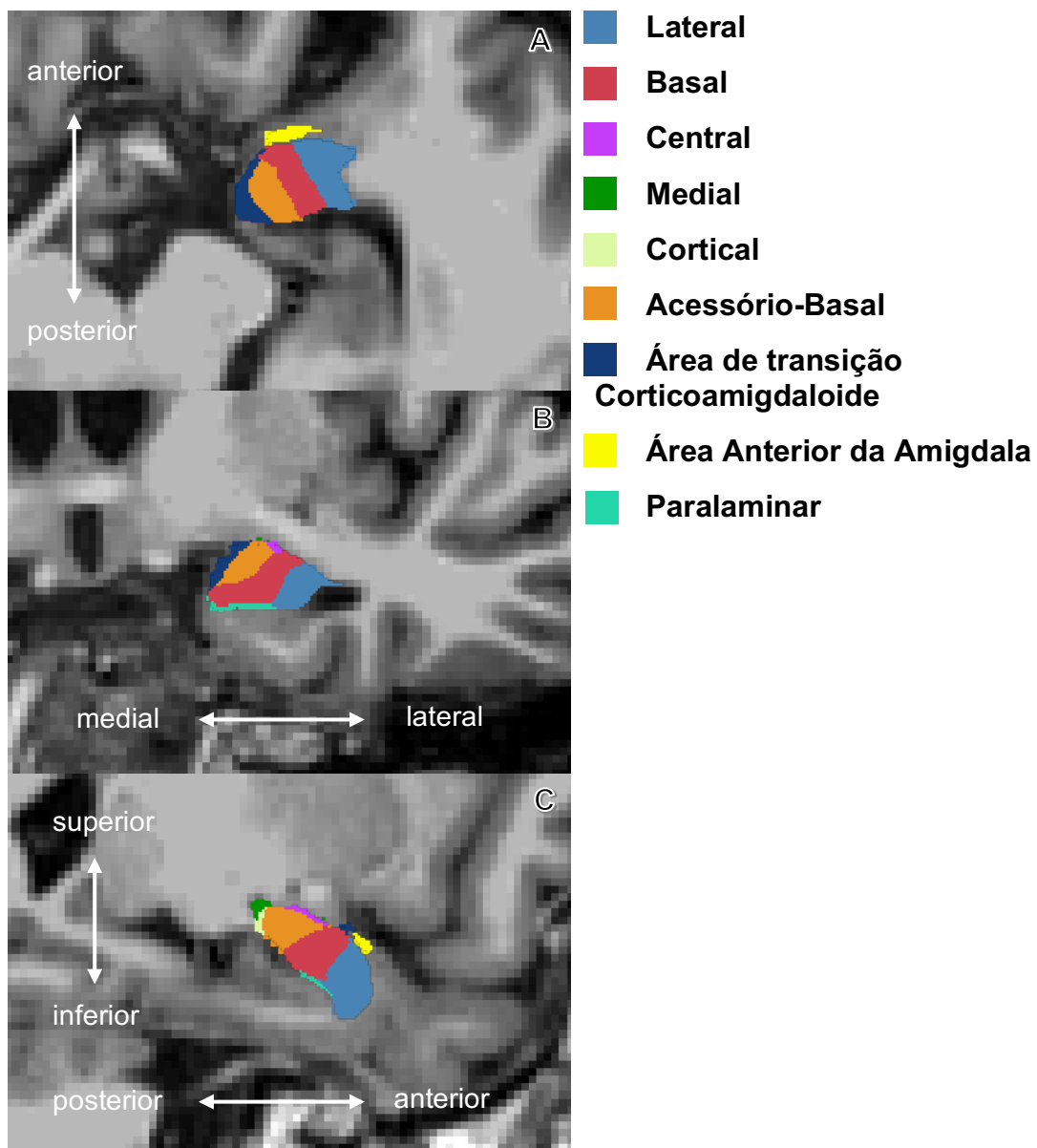


Figura 1. Segmentação in vivo dos núcleos da amígdala sobrepostos na imagem de RM anatômica ponderada em T1. (A) Axial, (B) coronal e (C) sagital. Cores diferentes representam núcleos específicos.

Alterações estruturais dos núcleos da amígdala foram observadas após eletroconvulsoterapia em pacientes com depressão refratária, com aumentos volumétricos do núcleo basal, lateral e na área de transição córtico-amigdalóide.<sup>20</sup> Diferenças de volume do núcleo lateral e do complexo centromedial associado ao estresse pós-traumático demonstram um padrão específico de alteração de cada sub-região, que é consistente com seus papéis funcionais na aprendizagem e expressão do medo.<sup>21</sup> Asami et al. (2018) demonstrou redução volumétrica importante nos núcleos lateral e basal direitos em pacientes com distúrbio do pânico.<sup>22</sup> Reduções volumétricas do região centro-cortical bilateral e do complexo basolateral direito também esteve associado a pior sintomatologia em paciente com depressão grave.<sup>23</sup>

### **1.5. Alterações da amígdala na EMT**

A verificação de alterações segmentares na amígdala sugere a existência diferentes padrões de acometimento em cada patologia, assim como na ELTM com EMT. Ballerini et al. (2022) demonstrou o envolvimento da amígdala na ELTM, sugerindo um comprometimento de núcleos variados, dependendo da etiologia e lateralização da epilepsia.<sup>24</sup> O aumento da amígdala em casos de epilepsia do lobo temporal sem esclerose hipocampal também tem acumulado evidências nos últimos anos, apontando constituir um grupo de ELTM com etiologia distinta.<sup>25-27</sup> Aumentos de volume da amígdala contralaterais à esclerose hipocampal em pacientes com EMT, por sua vez, deixam em dúvida se tais alterações volumétricas não são apenas espectros uma mesma doença.<sup>8</sup>

Não existem, até o presente momento, estudos comparando variações de volume dos núcleos da amígdala com o controle de crises no pós-operatório em pacientes com ELTM e EMT.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo geral**

Determinar, através de software automatizado (Freesurfer), o volume da amígdala e de outras estruturas cerebrais no pré-operatório e correlacionar estes achados com os resultados cirúrgicos.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Verificar as diferenças volumétricas entre a amígdala total e seus núcleos em ambos os hemisférios, e sua correspondência com o lado da EMT.
- Verificar quais são os padrões de acometimento da amígdala na EMT.
- Determinar a correlação entre variáveis epidemiológicas e o controle de crises no pós-operatório.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1. Análise ética**

Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e o estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. O estudo foi aprovado pelo conselho nacional de ética (CAAE número 01364012.9.0000.5149).

#### **3.2. Participantes**

Foram selecionados, de maneira prospectiva, 95 pacientes portadores de epilepsia de lobo temporal e portadores de esclerose hipocampal unilateral pertencentes ao ambulatório de cirurgia da epilepsia da Santa Casa de BH.

O fluxo de avaliação dos pacientes seguiu a sequência mostrada a seguir: (Figura 2)

A - Avaliação com neurologista especializado em epilepsia com ajuste de medicação até a definição de refratariedade ao tratamento medicamentoso habitual.

B - A avaliação neurológica da semiologia das crises sugere epilepsia do lobo temporal

C - Realizado o vídeo EEG. Durante o procedimento foi confirmada a semiologia das crises e o padrão eletroencefalográfico ictal e interictal com confirmação do diagnóstico de ELTM unilateral.

D - Realizada RM 3 tesla com protocolo específico para demonstrar a esclerose unilateral do hipocampo concordante com o foco ictal visto no vídeo EEG.

E - Avaliação neuropsicológica com teste de memória e linguagem quantificando as alterações de função de lobo temporal.

F - Tratamento cirúrgico com o seguinte protocolo:

- a. Esclerose hipocampal esquerda: amigdaló hipocampectomia seletiva via giro temporal médio conforme descrito por Niemeyer.<sup>28</sup>

- b. Esclerose hipocampal direita: lobectomia temporal direita de 4 a 6 cm associada a amigdalotomia hipocampectomia segundo técnica de Spencer.<sup>29</sup>

O estudo foi realizado no período de março de 2011 a março de 2017. Foram selecionados 95 pacientes. Destes 72 preencheram os critérios de inclusão (detalhados na Tabela 1). 23 pacientes foram excluídos do estudo pelas seguintes razões:

A- RM fora do protocolo padrão em 19 pacientes.

B- Recusa ao procedimento cirúrgico em 1 paciente.

C- Perda de seguimento em 3 pacientes.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a tratamento cirúrgico no hospital Santa Casa de BH pelo mesmo cirurgião seguindo o mesmo protocolo cirúrgico já descrito.

Todos os pacientes foram avaliados ambulatorialmente por pelo menos 1 ano em pós-operatório.

Foi realizada a medida de volume automatizada de estruturas cerebrais através do software de livre acesso Freesurfer versão 7.1.1. (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

30-33

### **3.3 Obtenção da ressonância e análise da volumetria**

Todos os pacientes realizaram RM de alto campo 3 Tesla (Philips Achieve Dual 3.0 T, Philips Medical Systems, Holanda) ou GE (Signa 3.0 T, GE Healthcare, Reino Unido) em um protocolo que incluía uma sequência volumétrica em T1 com cortes de 1mm em uma matriz 256/256.

O volume da amígdala foi obtido de maneira automatizada utilizando-se o software Freesurfer em uma workstation Macintosh conforme descrito por Fischl.<sup>34</sup>

As imagens da aquisição volumétrica com espessura de corte de 1mm foram processadas sendo que cada voxel recebeu uma etiqueta anatômica baseada em uma estimativa probabilística.

O volume da amígdala foi segmentado automaticamente em 9 regiões anatômicas distintas (área anterior da amígdala, área de transição Corticoamigdaloide, basal, lateral, acessório basal, central, cortical, medial e núcleo paralaminar) que serão analisadas individualmente. <sup>18</sup>

A análise automatizada segue o seguinte fluxo: <sup>31,35</sup>

A - O volume encefálico é comparado a um atlas anatômico com definição das estruturas cerebrais.

B - As imagens T1 são processadas com separação de substância branca e cinzenta voxel a voxel baseado na intensidade de sinal. (Figura 3)

C - O volume encefálico é inflado com a projeção dos sulcos sendo levada à superfície. (Figura 4)

D - Uma projeção esférica é criada para cálculo dos volumes das estruturas cerebrais. (Figura 5)

Tabela 1. Critérios de Inclusão

---

1- Epilepsia do lobo temporal refratária
2- Esclerose Hipocampal unilateral à RM
3- RM volumétrica T1 com cortes de pelo menos 1mm
4- Vídeo EEG com padrão eletroencefalográfico ictal ipsilateral ao lado da EH
5- Ausência de outras lesões cerebrais associadas

---

EEG: Eletroencefalograma; EH: Esclerose Hipocampal; RM: Ressonância Magnética;



Figura 2. Fluxo de atendimento dos pacientes portadores de epilepsia pertencentes ao ambulatório de cirurgia da epilepsia da Santa Casa de BH.

EEG: Eletroencefalograma; ELTM: Epilepsia do lobo temporal mesial; RM: Ressonância Magnética.



Figura 3. Três estágios do fluxo de análise cortical do FreeSurfer. Cortes coronais. A. Imagem com supressão do crânio. B. segmentação da substância branca. C. Interface entre substância branca e cinzenta (linha azul) e entre substância cinzenta e pia-máter (linha amarela) sobreposta no volume original.

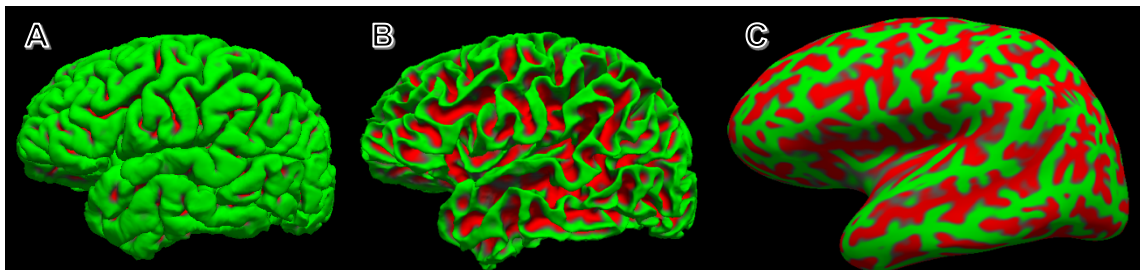


Figura 4. A. Superfície pial. Esta é a representação 3D completa da superfície amarela retratada na Figura 2C. As regiões verdes são giros e as regiões vermelhas são sulcos. Com essa representação de superfície, os sulcos estão predominantemente escondidos. B. Superfície da substância branca. Mostra o limite entre a substância branca e cinzenta. É a representação 3D da superfície azul da Figura 2C. Com essa superfície, podemos ver os sulcos um pouco melhor. C. Superfície inflada. Verde indica os giros e vermelho os sulcos.

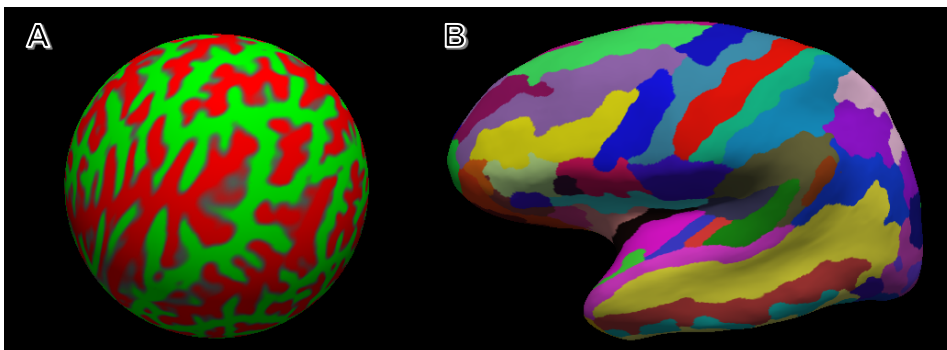


Figura 5. A. Transformação esférica para cálculo de volumes. B. Atlas aplicado à superfície inflada.

Os resultados cirúrgicos foram avaliados um ano após a cirurgia e após revisões anuais através da classificação da ILAE para desfecho cirúrgico.<sup>36,37</sup>

### 3.5. Análise estatística

O software SPSS 29 (IBM Corporation) foi usado para a análise dos dados. Nós comparamos os volumes dos núcleos das amígdalas em pacientes com ELTM do lado com EMT e sem EMT usando o teste t de Student. Para avaliar a relação entre o lado



da EMT e o desfecho cirúrgico foi utilizado o teste exato de Fisher para variáveis categóricas. Também realizamos uma análise de variância (ANOVA) usando os volumes dos núcleos da amígdala e seu volume total, a idade na cirurgia, idade de início da doença, tempo de epilepsia e escolaridade como variáveis dependentes. O resultado cirúrgico (ILAE) foi definido como fator. Antes de fazer a ANOVA, verificamos se todas as variáveis apresentavam variâncias homogêneas por meio do teste de Levine. O nível de significância estatística será estabelecido em 0,05.

## 4. RESULTADOS

Setenta e dois pacientes (36 mulheres) foram incluídos no estudo. A idade dos pacientes variou de 15 a 65 anos ( $37,18 \pm 11,25$ ), com média de duração de doença de 25,15 anos. Controle total das crises foi atingido em 27 pacientes (37,5%), com bom resultado pós-operatório (ILAE 1, 2 e 3) em 53 pacientes (73,6%) após um ano de cirurgia. (Tabela 1)

### 4.1 Análise volumétrica dos núcleos da amígdala para paciente com ELTM e EMT.

Os volumes dos núcleos das amígdalas foram calculados com o FreeSurfer 7.1.1. Foi encontrada uma diferença significativa entre o lado da esclerose hipocampal e lado não esclerótico para os volumes totais das amígdalas e para 8 dos 9 núcleos (área anterior da amígdala, área de transição corticoamigdalóide, basal, lateral, acessório basal, central, cortical, e núcleo paralaminar). Não houve diferença entre as médias volumétricas do núcleo medial dos dois lados. (Tabela 2) A Figura 5 apresenta gráficos com as médias dos volumes dos núcleos, com um intervalo de confiança de 95%. (Figura 5)

A análise de variância (ANOVA) foi calculada para os desfechos cirúrgicos. A classificação da ILAE foi utilizada como fator (1 a 6) agrupando pacientes com desfechos semelhantes, com boa confiabilidade interexaminadores.<sup>37</sup> Como variáveis dependentes, foram utilizados os volumes dos 9 núcleos da amígdala (área anterior da amígdala, área de transição corticoamigdalóide, basal, lateral, acessório basal, central, cortical, medial e núcleo paralaminar) e o volume total da amígdala do lado esclerótico e não esclerótico, idade, tempo (anos) de epilepsia, idade de início da doença e escolaridade. Os resultados da ANOVA mostraram que apenas os volumes dos núcleos basal, paralaminar e o volume total da amígdala contralaterais à esclerose hipocampal estão associados com o desfecho cirúrgico. (Tabela 3)

Para avaliar a relação entre o lado da EH e o desfecho cirúrgico foi utilizado o teste exato de Fisher, que mostrou haver associação entre o lado da EH e o desfecho cirúrgico ( $X^2_{(4)} = 9,378$ ;  $p = 0,031$ ). As variáveis epidemiológicas idade, tempo de

epilepsia, idade de início da doença e escolaridade não interferiram no desfecho em nossa série.

Tabela 2. Dados demográficos dos pacientes

	Pacientes
n	72
Sexo (Masculino/Feminino)	M 36 / F 36
Idade (Média/DP)	37,18 (11,25)
Escolaridade (Média/DP)	9,44 (3,83)
Anos de epilepsia (Média/DP)	25,25 (12,69)
Lado da Esclerose (Direita/Esquerda)	35 / 37

DP: Desvio Padrão

Tabela 3. Média e desvio padrão dos volumes da amígdala e dos núcleos da amígdala dos lados com EH e sem EH

*Teste T entre os volumes do lado esclerótico e não esclerótico (lado com EH x lado sem EH)*

	Lado com EH		Lado sem EH		Teste T
	Média (DP)	Desvio Padrão	Média (DP)	Desvio Padrão	p
<b>Lateral</b>	632,49	(93,83)	666,56	(81,36)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Basal</b>	436,91	(72,76)	467,64	(67,65)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Acessório Basal</b>	269,42	(47,45)	285,52	(45,62)	<b>0.004*</b>
<b>Área Anterior</b>	52,20	(9,15)	56,68	(9,46)	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Amígdaloide</b>					
<b>Central</b>	47,17	(10,67)	50,28	(11,74)	<b>0.034*</b>
<b>Medial</b>	21,61	(6,22)	22,60	(7,43)	0.231
<b>Cortical</b>	25,91	(5,63)	27,59	(5,71)	<b>0.026*</b>
<b>Transição</b>	182,82	(32,49)	193,99	(30,04)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Corticoamígdaloide</b>					
<b>Paralaminar</b>	47,53	(8,25)	51,30	(7,11)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Amígdala Total</b>	1716,08	(271,17)	1822,16	(243,43)	<b>&lt;0.001*</b>

As medidas foram obtidas através do FreeSurfer 7.1.1. Todos os volumes estão em mm<sup>3</sup>

EH: esclerose hipocampal; DP: desvio padrão

Análise estatística realizada utilizando o Teste T de Student, e considerada estatisticamente significativa se  $p < 0,05$  (\*)

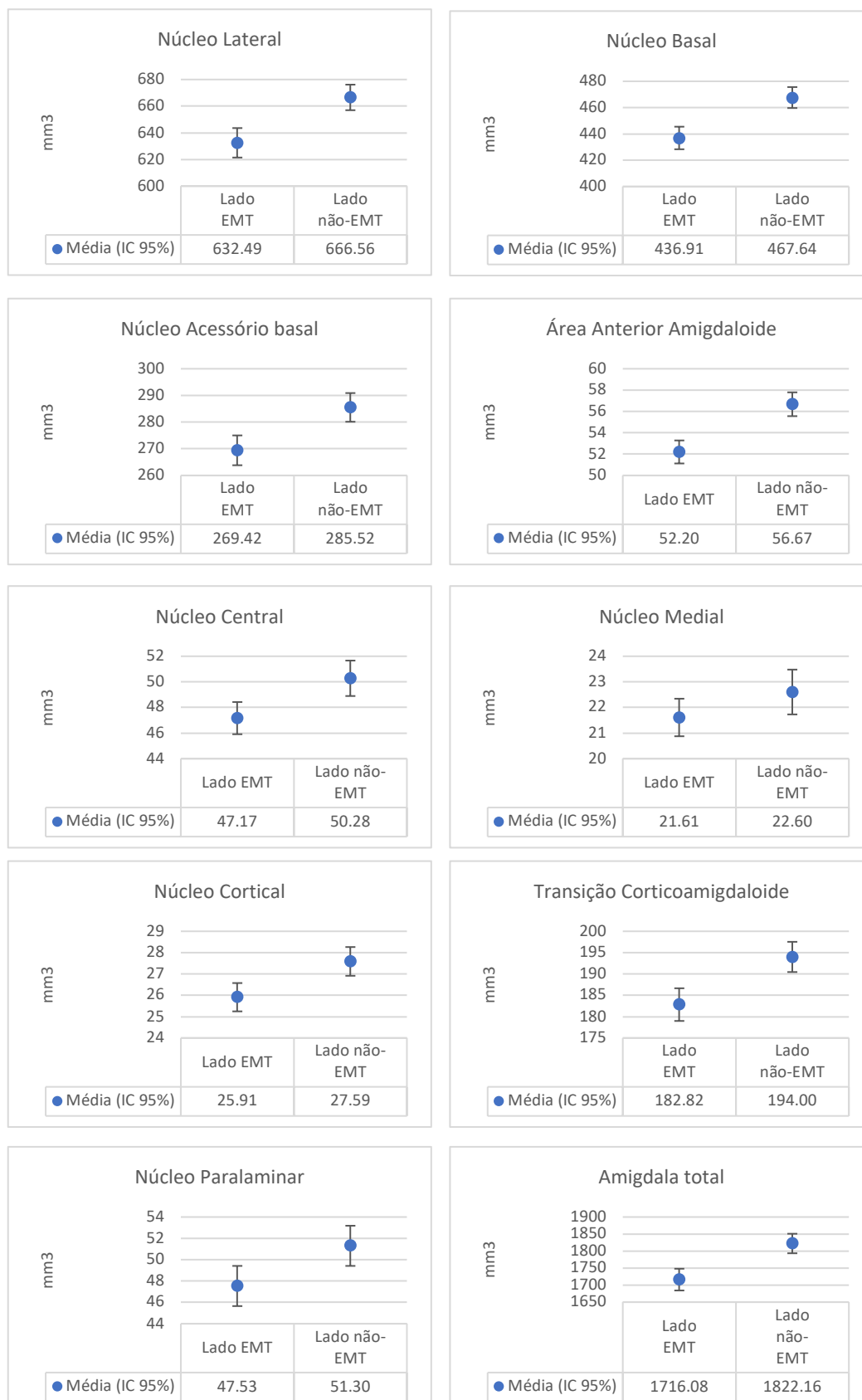


Figura 6. Comparação de médias dos volumes dos núcleos da amígdala do lado esclerótico e não-esclerótico.

IC 95%: Barra de erros com intervalo de confiança de 95%. EMT: esclerose mesial temporal

Tabela 4. Análise de variância (ANOVA) para desfecho cirúrgico (ILAE) e relação às variáveis demográficas e volumes dos núcleos da amígdala

Variáveis demográficas	F	p
Idade atual	0,251	0,908
Idade de início da doença	1,051	0,388
Tempo de epilepsia	0,367	0,831
Escolaridade	0,862	0,493
<b>Lado com EH (volumes)</b>		
Lateral	0,967	0,431
Basal	1,552	0,197
Acessório Basal	1,369	0,254
Área Anterior Amigdalóide	1,043	0,392
Central	0,336	0,853
Medial	0,321	0,863
Cortical	1,086	0,371
Transição Corticoamigdalóide	1,648	0,172
Paralaminar	1,399	0,244
Amígdala Total	1,238	0,303
<b>Lado sem EH (volumes)</b>		
Lateral	2,027	0,101
Basal	3,028	<b>0,023*</b>
Acessório Basal	2,469	0,053
Área Anterior Amigdalóide	1,898	0,121
Central	1,561	0,195
Medial	1,175	0,330
Cortical	1,123	0,353
Transição Corticoamigdalóide	2,147	0,085
Paralaminar	3,183	<b>0,019*</b>
Amígdala Total	2,583	<b>0,045*</b>

EH: esclerose hipocámpal; ILAE: *International League Against Epilepsy*; DP: desvio padrão

## 5. DISCUSSÃO

O tratamento cirúrgico para epilepsia do lobo temporal passou por importantes aprimoramentos ao longo das últimas décadas, tanto do ponto de vista da técnica cirúrgica quanto da evolução tecnológica.<sup>38</sup> Tais progressos tem tornado possível a melhor seleção de candidatos, bem como a identificação de diferentes perfis de pacientes, com possibilidade de se estimar desfechos pós-operatórios.<sup>39</sup> Apesar disso, a cirurgia para ELTM não é isenta de riscos, podendo levar a complicações maiores em 4% dos casos,<sup>40</sup> ainda que com reduzidas taxas de mortalidade.<sup>11,41</sup>

Uma parte considerável dos indivíduos submetidos ao tratamento cirúrgico não fica livre de crises, com taxas de persistência de crises variando de 16-52% após lobectomia temporal.<sup>42</sup> Os diferentes tipos de resposta à cirurgia levam-nos a presumir que a ELTM associada à EMT não é uma doença única e homogênea.<sup>8</sup>

No presente estudo, verificamos que os volumes dos núcleos basal, paralamina e o volume total da amígdala contralaterais à esclerose hipocámpal estão associados com o desfecho cirúrgico, com melhor controle de crises no pós-operatório ocorrendo em pacientes com menores volumes. Os volumes da amígdala ipsilateral à esclerose hipocámpal não interferiram no resultado. Adicionalmente, mostramos a associação entre o lado da EH e o desfecho cirúrgico, com melhores resultados nos pacientes com esclerose hipocámpal à direita.

O envolvimento da amígdala na ELTM é um achado amplamente aceito, principalmente quando associada à EMT.<sup>24</sup> Avaliações histológicas e radiológicas em estudos anteriores comprovaram essa associação, com maiores perdas neuronais e reduções volumétricas ipsilaterais à esclerose.<sup>8,43-45</sup> Nossos achados vão ao encontro de estudos prévios, uma vez que demonstramos menores volumes de todos os núcleos da amígdala (exceto o medial) e menor volume da amígdala total ipsilaterais à esclerose hipocámpal. O núcleo medial é aquele de menor volume médio em toda a amostra, e suas dimensões podem reduzir a acurácia da mensuração durante a processamento das imagens.

Apesar da maior taxa de atrofia da amígdala ipsilateral à EH, foram as diferenças volumétricas contralaterais que apresentaram associação com desfecho cirúrgico. Poucos estudos relatam o aumento volumétrico contralateral à EH. Coan et al. (2013)

encontrou aumento da amígdala contralateral em 14% de uma amostra de 102 pacientes diagnosticados com ELTM e EMT. A principal diferença entre os pacientes do seu estudo foi a idade de início das crises, dado epidemiológico que não se mostrou significativo em nossa análise.<sup>8</sup> Uma hipótese inferida é a de que tal aumento volumétrico poderia ser uma resposta inicial a um insulto precoce, ao se considerar que astrócitos em locais de degeneração axonal poderiam sofrer transformações morfológicas, incluindo hipertrofia.<sup>46</sup> Este processo poderia ocorrer bilateralmente no início da doença, com posterior evolução para esclerose em um dos lados. O aumento volumétrico poderia ser ainda um efeito compensatório à esclerose contralateral, como observado com o volume hipocampal e de outras estruturas corticais.<sup>8,47</sup> Em ambos os casos, o efeito sobre a amígdala contralateral representaria um estágio patológico avançado com comprometimento bilateral e, portanto, pior desfecho após tratamento cirúrgico.

O aumento da amígdala de forma isolada na ELTM também tem sido descrito nos últimos anos,<sup>25,27,48-50</sup> no entanto, com perfis heterogêneos de pacientes, dificultando a comparação entre os estudos. Os achados sugerem que ELTM com aumento da amígdala (sem EH) constituiria uma patologia distinta à EMT, devido a uma anomalia de desenvolvimento ou de etiologia autoimune.

Dentre os diversos núcleos da amígdala, o complexo basolateral (composto pelos núcleos Lateral, Basal, Acessório Basal e Paralaminar) tem sido relatado como o principal alvo de alterações histoquímicas e patológicas. Em nossa análise, evidenciamos uma associação entre os volumes dos núcleos basal e paralaminar, além do volume total da amígdala, contralaterais à EH e o controle de crises no pós-operatório, com melhor controle em pacientes com menores volumes. O complexo basolateral compreende cerca de 2/3 do volume da amígdala em humanos,<sup>24</sup> o que justificaria a associação significativa do volume total na amígdala em nossa amostra. Relatórios neuropatológicos apontam consistentemente para o núcleo lateral como o local anatômico com a maioria dos sinais de entrada na amígdala.<sup>51</sup> Tal núcleo parece ser um dos principais alvos das alterações histológicas associadas à epilepsia, sabendo-se que a disseminação de alterações patológicas entre os demais núcleos do complexo basolateral pode ser compatível com a organização funcional das vias de projeção da amígdala de regiões laterais para regiões mediais.<sup>52</sup> A área de conexão entre o complexo basolateral e o hipocampo é tipicamente a sub-região CA1,

que é um dos campos mais vulneráveis para gliose e perda neuronal, conforme observado na esclerose hipocampal.<sup>53</sup> Costa et al. (2019), em estudo de análise volumétrica automatizada, demonstrou haver associação entre o padrão de atrofia hipocampal CA1-CA4 (HS ILAE tipo 1) e um desfecho cirúrgico favorável.<sup>11</sup> A associação de um padrão de atrofia hipocampal sabidamente determinante para o desfecho cirúrgico, ao padrão de atrofia dos núcleos da amígdala encontrados neste estudo, amparado pela forte relação anatômica e funcional entre as duas sub-regiões, pode ser uma justificativa para o nosso resultado.

Como importantes limitações desta investigação, devemos citar a ausência de um grupo controle com pareamento de variáveis que possam influenciar o volume cerebral total. A análise comparativa a um grupo controle de pacientes saudáveis poderia facilitar a compreensão em torno do real significado das diferenças volumétricas na amígdala contralateral à EH (se uma verdadeira hipertrofia em relação à população geral ou apenas ausência de perda volumétrica). Outro importante fator confundidor é a utilização de técnicas cirúrgicas distintas entre os pacientes da amostra. Todos os pacientes com EH à direita foram submetidos a lobectomia temporal, e aqueles com EH à esquerda foram submetidos à amigdalotomia seletiva. Embora haja divergência de evidências, com alguns estudos apontando para resultados semelhantes entre as técnicas,<sup>54-56</sup> outros apontam para um melhor desfecho após lobectomia temporal,<sup>39,57,58</sup> sob a observação de que, em alguns casos, a zona epiteliogênica pode se estender além das estruturas temporais mesiais.



## **6. CONCLUSÃO**

Nosso estudo mostrou que volumes menores da amígdala e dos seus núcleos basal e paralaminar, contralaterais ao lado da esclerose hipocámpal, estão associados a um melhor desfecho pós-operatório. A avaliação automatizada da amígdala realizada através do FreeSurfer mostrou-se como método efetivo para a definição de padrões de atrofia da amígdala, e medidas volumétricas da região temporal mesial incluindo a amígdala podem ser úteis para definir a lateralização de crises em casos de ELTM. Mais estudos são necessários para se verificar a existência de um aumento volumétrico verdadeiro da amígdala em relação à população saudável, bem como verificar a presença da associação em pacientes submetidos a uma mesma técnica cirúrgica. Compreender os fatores determinantes para um bom desfecho pós-operatório pode evitar cirurgias desnecessárias e melhorar a seleção dos pacientes cirúrgicos, reduzindo custos e riscos.

## REFERÊNCIAS

1. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019;393(10172):689-701. doi:10.1016/S0140-6736(18)32596-0
2. Engel J Jr. Surgical treatment for epilepsy: too little, too late?. *JAMA*. 2008;300(21):2548-2550. doi:10.1001/jama.2008.756
3. Semah F, Picot MC, Adam C, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?. *Neurology*. 1998;51(5):1256-1262. doi:10.1212/wnl.51.5.1256
4. Lee SK. Treatment strategy for the patient with hippocampal sclerosis who failed to the first antiepileptic drug. *J Epilepsy Res*. 2014;4(1):1-6. Published 2014 Jun 30. doi:10.14581/jer.14001
5. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
6. Cendes F. Mesial Temporal Lobe Epilepsy Syndrome: An Updated Overview. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2005; 11(3):141-144. doi:10.1590/S1676-26492005000300006
7. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M; Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-318. doi:10.1056/NEJM200108023450501
8. Coan AC, Morita ME, Campos BM, Bergo FPG, Kubota BY, Cendes F. Amygdala enlargement occurs in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis with early epilepsy onset. *Epilepsy and Behavior*. 2013;29(2):390-394. doi:10.1016/j.yebeh.2013.08.022
9. Blümcke I, Pauli E, Clusmann H, et al. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2007;113(3):235-244. doi:10.1007/s00401-006-0187-0
10. Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, Bingaman W, Becker AJ. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2014;128(1):21-37. doi:10.1007/s00401-014-1292-0
11. Costa BS, Santos MC v., Rosa D v., Schutze M, Miranda DM, Romano-Silva MA. Automated evaluation of hippocampal subfields volumes in mesial temporal lobe epilepsy and its relationship to the surgical outcome. *Epilepsy Res*. 2019;154:152-156. doi:10.1016/j.epilepsyres.2019.05.011
12. Pittau F, Grova C, Moeller F, Dubeau F, Gotman J. Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(6):1013-1023. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03464.x

13. Catani M, Dell'Acqua F, Thiebaut de Schotten M. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1724-1737. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.07.001
14. Rolls ET. Limbic systems for emotion and for memory, but no single limbic system. *Cortex.* 2015;62:119-157. doi:10.1016/j.cortex.2013.12.005
15. Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1993;43(4):719-725. doi:10.1212/wnl.43.4.719
16. Kullmann DM. What's wrong with the amygdala in temporal lobe epilepsy? *Brain.* 2011;134(10):2800-2801. doi:10.1093/brain/awr246
17. Schramm J. Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: A review. *Epilepsia.* 2008;49(8):1296-1307. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01604.x
18. Saygin ZM, Kliemann D, Iglesias JE, et al. High-resolution magnetic resonance imaging reveals nuclei of the human amygdala: manual segmentation to automatic atlas. *Neuroimage.* 2017;155:370-382. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.04.046
19. Quattrini G, Pievani M, Jovicich J, et al. Amygdalar nuclei and hippocampal subfields on MRI: Test-retest reliability of automated volumetry across different MRI sites and vendors. *Neuroimage.* 2020;218. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116932
20. Gryglewski G, Baldinger-Melich P, Seiger R, et al. Structural changes in amygdala nuclei, hippocampal subfields and cortical thickness following electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: Longitudinal analysis. *British Journal of Psychiatry.* 2019;214(3):159-167. doi:10.1192/bjp.2018.224
21. Morey RA, Clarke EK, Haswell CC, et al. Amygdala Nuclei Volume and Shape in Military Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2020;5(3):281-290. doi:10.1016/j.bpsc.2019.11.016
22. Asami T, Nakamura R, Takaishi M, et al. Smaller volumes in the lateral and basal nuclei of the amygdala in patients with panic disorder. *PLoS One.* 2018;13(11). doi:10.1371/journal.pone.0207163
23. Brown SSG, Rutland JW, Verma G, et al. Structural MRI at 7T reveals amygdala nuclei and hippocampal subfield volumetric association with Major Depressive Disorder symptom severity. *Sci Rep.* 2019;9(1). doi:10.1038/s41598-019-46687-7
24. Ballerini A, Tondelli M, Talami F, et al. Amygdala subnuclear volumes in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and in non-lesional patients. *Brain Commun.* 2022;4(5). doi:10.1093/braincomms/fcac225
25. Kim DW, Lee SK, Chung CK, Koh YC, Choe G, Lim SD. Clinical features and pathological characteristics of amygdala enlargement in mesial temporal

lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012;19(4):509-512. doi:10.1016/j.jocn.2011.05.042

26. Lv RJ, Sun ZR, Cui T, Guan HZ, Ren HT, Shao XQ. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: A subtype of temporal lobe epilepsy. *BMC Neurol*. 2014;14(1). doi:10.1186/s12883-014-0194-z

27. Reyes A, Thesen T, Kuzniecky R, et al. Amygdala enlargement: Temporal lobe epilepsy subtype or nonspecific finding? *Epilepsy Res*. 2017;132:34-40. doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.02.019

28. Olivier A. Transcortical selective amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci*. 2000;27 Suppl 1:S68-S96. doi:10.1017/s031716710000069x

29. Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, Williamson PD, Novelly RA. Access to the posterior medial temporal lobe structures in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*. 1984;15(5):667-671. doi:10.1227/00006123-198411000-00005

30. Dale AM, Sereno MI. Improved Localizadon of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *J Cogn Neurosci*. 1993;5(2):162-176. doi:10.1162/jocn.1993.5.2.162

31. Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*. 2004;23 Suppl 1:S69-S84. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.016

32. Jovicich J, Czanner S, Han X, et al. MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: Reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths. *Neuroimage*. 2009;46(1):177-192. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.02.010

33. Fischl B, Salat DH, Busa E, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341-355. doi:10.1016/s0896-6273(02)00569-x

34. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*. 2012;62(2):774-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.01.021

35. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010;53(1):1-15. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.010

36. Wieser HG, Blume WT, Fish D, et al. ILAE Commission Report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001;42(2):282-286.

37. Durnford AJ, Rodgers W, Kirkham FJ, et al. Very good inter-rater reliability of Engel and ILAE epilepsy surgery outcome classifications in a series of 76 patients. *Seizure*. 2011;20(10):809-812. doi:10.1016/j.seizure.2011.08.004

38. Ryvlin P, Rheims S. Predicting epilepsy surgery outcome. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(2):182-188. doi:10.1097/WCO.0000000000000306

39. Pereira Dalio MTR, Velasco TR, Feitosa IDF, et al. Long-Term Outcome of Temporal Lobe Epilepsy Surgery in 621 Patients With Hippocampal Sclerosis: Clinical and Surgical Prognostic Factors. *Front Neurol.* 2022;13. doi:10.3389/fneur.2022.833293
40. Mathon B, Navarro V, Bielle F, et al. Complications After Surgery for Mesial Temporal Lobe Epilepsy Associated with Hippocampal Sclerosis. *World Neurosurg.* 2017;102:639-650.e2. doi:10.1016/j.wneu.2017.03.128
41. Mathon B, Bielle F, Samson S, et al. Predictive factors of long-term outcomes of surgery for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2017;58(8):1473-1485. doi:10.1111/epi.13831
42. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):525-537. doi:10.1016/S1474-4422(08)70109-1
43. Hudson LP, Munoz DG, Miller L, McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT. Amygdaloid sclerosis in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* 1993;33(6):622-631. doi:10.1002/ana.410330611
44. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: A volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain.* 2003;126(2):462-469. doi:10.1093/brain/awg034
45. Graebenitz S, Kedo O, Speckmann EJ, et al. Interictal-like network activity and receptor expression in the epileptic human lateral amygdala. *Brain.* 2011;134(10):2929-2947. doi:10.1093/brain/awr202
46. Rose G, Lynch G, Cotman CW. Hypertrophy and redistribution of astrocytes in the deafferented dentate gyrus. *Brain Res Bull.* 1976;1(1):87-92. doi:10.1016/0361-9230(76)90052-6
47. Li H, Fan W, Yang J, et al. Asymmetry in cross-hippocampal connectivity in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015;118:14-21. doi:10.1016/j.epilepsyres.2015.10.005
48. Beh SMJ, Cook MJ, D'Souza WJ. Isolated amygdala enlargement in temporal lobe epilepsy: A systematic review. *Epilepsy and Behavior.* 2016;60:33-41. doi:10.1016/j.yebeh.2016.04.015
49. Fan Z, Sun B, Lang L qin, et al. Diagnosis and surgical treatment of non-lesional temporal lobe epilepsy with unilateral amygdala enlargement. *Neurological Sciences.* 2021;42(6):2353-2361. doi:10.1007/s10072-020-04794-8
50. Chakravarty K, Ray S, Kharbanda PS, Lal V, Baishya J. Temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement: A systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2021;144(3):236-250. doi:10.1111/ane.13455
51. Aliashkevich AF, Yilmazer-Hanke D, van Roost D, Mundhenk B, Schramm J, Blümcke I. Cellular pathology of amygdala neurons in human temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol.* 2003;106(2):99-106. doi:10.1007/s00401-003-0707-0

52. Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD, Blümcke I. Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000;59(10):907-920. doi:10.1093/jnen/59.10.907
53. Yang Y, Wang JZ. From structure to behavior in basolateral amygdala-hippocampus circuits. *Front Neural Circuits.* 2017;11. doi:10.3389/fncir.2017.00086
54. Wendling AS, Hirsch E, Wisniewski I, et al. Selective amygdalohippocampectomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* 2013;104(1-2):94-104. doi:10.1016/j.epilepsyres.2012.09.007
55. Jain P, Tomlinson G, Snead C, Sander B, Widjaja E. Systematic review and network meta-analysis of resective surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(11):1138-1144. doi:10.1136/jnnp-2017-317783
56. Xu K, Wang X, Guan Y, et al. Comparisons of the seizure-free outcome and visual field deficits between anterior temporal lobectomy and selective amygdalohippocampectomy: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* 2020;81:228-235. doi:10.1016/j.seizure.2020.07.024
57. Hu WH, Zhang C, Zhang K, Meng FG, Chen N, Zhang JG. Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: A meta-analysis of comparative studies A systematic review. *J Neurosurg.* 2013;119(5):1089-1097. doi:10.3171/2013.8.JNS121854
58. Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology.* 2013;80(18):1669-1676. doi:10.1212/WNL.0b013e3182904f82