

ANDRÉA ALESSIO ALVES LEONE

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Área de Concentração em Ciências Biomédicas da aluna **Andréa Aléssio Alves Leone**.
Campinas, 31 de agosto de 2004.

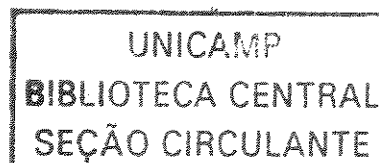

Prof. Dr(a). Benito Pereira Damasceno
Orientador(a)

***RELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES DE MEMÓRIA E GRAU E
LATERALIDADE DE ATROFIA HIPOCAMPAL EM
PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL
MESIAL***

CAMPINAS

2004

i



ANDRÉA ALESSIO ALVES LEONE

***RELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES DE MEMÓRIA E GRAU E
LATERALIDADE DE ATROFIA HIPOCAMPAL EM
PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL
MESIAL***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Doutor em Ciências
Médicas, área de Neurologia.*

ORIENTADOR: Prof. Dr. Benito P. Damasceno

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Fernando Cendes

Apoio: FAPESP

CAMPINAS

2004

UNIDADE	Bc
Nº CHAMADA	T/Unicamp
	L5539r
V	
TOMADA	62020
PREÇO	16 P. 0086-05
	☐ ☒
PREÇO	11,00
DATA	10/02/05
Nº CPD	

3610.341739

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

L553r

Leone, Andréa Alessio Alves

Relação entre alterações de memória e grau e lateralidade de atrofia hipocampal em pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial /
Andréa Alessio Alves Leone. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

Orientadores : Benito Pereira Damasceno, Fernando Cendes
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Cognição. 2. Neuropsicologia. 3. Ressonância Magnética. I. Benito Pereira Damasceno. II. Fernando Cendes. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno

Co-Orientador: Prof. Dr. Fernando Cendes

Membros:

1. Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno

2. Prof. Dr. Paulo Cesar Ragazzo

3. Prof. Dr. Renato Luiz Marchetti

4. Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

5. Prof. Dr. Li Li Min

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 31/08/2004

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, meus melhores amigos,
Por serem as pessoas mais
extraordinárias que conheço!*

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo financiamento desta pesquisa. **Aos pacientes,** por tornarem-na realidade.

Ao Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno,

Por ter sido muito mais que um orientador, um exemplo de vida. Por ter compartilhado comigo não somente seu vastíssimo conhecimento profissional, mas também suas riquíssimas experiências pessoais. Por, em momentos difíceis, me contar as histórias certas.

Ao Prof. Dr. Fernando Cendes,

Por ter sido, não só um excelente orientador, mas, um exemplo de pessoa. Tendo participado incansavelmente da elaboração de cada etapa desta tese, cedeu sua genialidade com tanto desprendimento e generosidade. Por, em momentos difíceis, tornar tudo mais fácil.

À Cândida H. P. de Camargo,

Por ter me iniciado na arte da avaliação neuropsicológica em epilepsia e ter sido um exemplo de profissional.

Aos Profs. Drs. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro e Li Li Min,

Pelos ensinamentos constantes em epilepsia e pelo convívio agradável de tantos anos.

À Profa. Dra. Íscia Lopes-Cendes, Leonardo Bonilha e Ricardo A. Teixeira,

Pelas inestimáveis contribuições e grande prazer de tê-los como co-autores dos artigos que compõem esta tese.

À Tânia A. M. Cardoso e Alberto L. C. da Costa,

Por terem dividido comigo as alegrias e angústias da pós-graduação.

Às enfermeiras e aos funcionários do departamento de neurologia,

Pelo apoio logístico não somente com os pacientes, mas também com os tramites burocráticos da pós-graduação.

À Rejane S. R. Paiva, Eliane Kobayashi e Adriana Bastos,

Pela amizade profunda e verdadeira, construída ao longo de todos estes anos.

À minha família,

Pela cumplicidade, compreensão, apoio irrestrito e, acima de tudo, amor incondicional.

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>xxiii</i>
ABSTRACT.....	<i>xxvii</i>
1 - INTRODUÇÃO.....	31
1.1 - Revisão bibliográfica.....	33
1.1.1 - Epilepsia.....	33
1.1.2 - Epilepsia do lobo temporal mesial.....	34
1.1.3 - Avaliação neuropsicológica na epilepsia.....	40
1.1.4 - Déficits de memória na epilepsia de lobo temporal mesial.....	42
2 - OBJETIVOS.....	49
2.1 - Objetivos gerais e específicos da tese.....	51
2.2 - Objetivos específicos de cada artigo.....	51
3 - PACIENTES E MÉTODOS.....	53
3.1 - Pacientes.....	55
3.2 - Métodos.....	56
4 - RESULTADOS.....	59
4.1 - Artigo 1.....	61

4.2 - Artigo 2.....	69
4.3 - Artigo 3.....	79
4.4 - Artigo 4.....	101
5 - DISCUSSÃO.....	119
6 - CONCLUSÕES.....	127
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	131
8 - ANEXOS.....	145
Anexo 1 - Termo de consentimento pós-informação.....	147
Anexo 2 - Roteiro de entrevista de pacientes com epilepsia.....	149
Anexo 3 - Protocolo de avaliação neuropsicológica dos pacientes com epilepsia.	157
Anexo 4 - Folha de aplicação do Trail Making Test A e B.....	179

LISTA DE ABREVIATURAS

AH	Atrofia hipocampal
BNT	Boston naming test
BOLD	Blood oxygenation level dependent
CA1, CA2, CA3, CA4	Subdivisões citoarquitetônicas do <i>cornu ammonis</i> (1,2,3,4)
CF	Convulsão febril
CPC	Crise parcial complexa
CPS	Crise parcial simples
DAE	Droga antiepiléptica
DN	Departamento de Neurologia
DP	Desvio padrão
EH	Esclerose hipocampal
EEG	Eletrencefalograma
ELT	Epilepsia do lobo temporal
ELTM	Epilepsia do lobo temporal mesial
EME	Estado de mal epiléptico
EMT	Esclerose mesial temporal
FCM	Faculdade de Ciência Médicas

PET	Tomografia por emissão de pósitrons
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
SNC	Sistema nervoso central
SPECT	Tomografia por emissão de fóton único
TAS	Teste do amital sódico
TC	Tomografia computadorizada
TMT	Trail making test
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
WAIS-R	Wechsler adult intelligence scale - revised
WCST	Wisconsin card sorting test
WMS-R	Wechsler memory scale - revised

LISTA DE FIGURAS

	<i>Pág.</i>
Figura 1 - Diagrama da secção transversa do corpo do hipocampo (DUVERNOY, 1988).....	35
Figura 2 - Imagem de RM em corte coronal com sequência ponderada em T1, mostrando diminuição de volume em hipocampo direito.....	38
Figura 3 - Imagem de RM em corte coronal com sequência ponderada em T2, mostrando aumento de sinal em hipocampo direito.....	39



RESUMO

Déficits de memória são encontrados em vários graus em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM), em particular naqueles com atrofia hipocampal (AH) associada a outros sinais em imagem de ressonância magnética (RM) de esclerose temporal mesial (ETM). Além da etiologia, outros fatores parecem estar relacionados com os déficits de memória destes pacientes, como idade de início das crises, duração da epilepsia, frequência das crises e uso de drogas antiepilépticas (DAEs). No entanto, o efeito isolado ou combinado destes fatores não está suficientemente claro na literatura.

Com o objetivo de estudar a influência de cada uma destas variáveis nos déficits de memória em pacientes com ELTM, nós avaliamos quatro grupos distintos de indivíduos: (1) indivíduos sem epilepsia (assintomáticos), mas com AH; (2) pacientes com epilepsia, mas sem AH; (3) pacientes com epilepsia e AH; e (4) pacientes com epilepsia e AH associada a lesão cerebral destrutiva precoce (patologia dupla) na RM.

Quanto à etiologia, a presença ou ausência de AH não interferiu nas funções de atenção e concentração, flexibilidade mental, executiva e memória visual. No entanto, a presença da AH implicou em déficits de memória e distúrbios de linguagem significativos (*artigo 1*), independentemente da presença ou frequência de crises (*artigo 2*).

A AH esquerda acarretou déficits de memória verbal e distúrbios de linguagem (*artigos 1, 2, 3*), enquanto a atrofia dos córtices perirrinal e entorrinal esquerdos acarretou apenas distúrbios de linguagem (*artigo 3*). Estes dados refletem a contribuição destas estruturas do lobo temporal mesial para o funcionamento da linguagem, como já relatada anteriormente na literatura.

Em contrapartida, a AH direita e atrofia dos córtices perirrinal e entorrinal direitos implicaram em um melhor desempenho de memória verbal e linguagem (*artigo 3*), o que sugere um papel compensatório das funções lateralizadas à esquerda em pacientes com ELTM direito.

Embora a AH direita isolada não tenha sido responsável por déficits de memória (*artigos 1, 2, 3*), quando ela estava associada a AH esquerda (*artigo 2*) ou lesão cerebral destrutiva de todo o hemisfério direito (*artigo 4*) produziu déficits de memória visual. Estes achados parecem dar suporte à hipótese de uma representação cerebral mais difusa e bilateral para a memória visual.

Além da presença de lesão cerebral, a idade precoce de início das crises, longa duração da epilepsia, alta frequência de crises e uso de DAEs em politerapia contribuíram de forma isolada para os déficits de memória. No entanto, a análise simultânea de todas essas variáveis revelou que os fatores que mais comprometeram a memória foram: a alta frequência de crises (memórias geral e verbal e evocação tardia), uso de DAEs em politerapia (memórias geral e verbal) e longa duração da epilepsia (evocação tardia) (*artigo 1*).

Embora a AH e a frequência de crise isoladamente tenham afetado o funcionamento da memória, nossos dados sugerem que crises frequentes potencializam o efeito da AH nos déficits de memória em pacientes com ELTM (*artigo 2*).



ABSTRACT

Memory deficits are present in various degrees in patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE), particularly in those with hippocampal atrophy (HA) associated with other magnetic resonance imaging (MRI) signs of mesial temporal sclerosis (MTS). Besides etiology, other factors seem to be related to memory impairments in these patients, such as age of seizure onset, duration of epilepsy, seizure frequency, and use of antiepileptic drugs (AED). However, the isolated or combined effect of these factors is not sufficiently clarified in the current literature.

In order to study the influence of each of these variables on memory deficits in MTLE patients, we evaluated four distinct groups of individuals: (1) subjects without epilepsy (asymptomatics), but with HA; (2) patients with epilepsy, but without HA; (3) patients with epilepsy and HA; and (4) patients with epilepsy and HA associated with precocious destructive cerebral lesions (double pathology) on MRI.

As regards the etiology, the presence or absence of HA did not affect attention and concentration, mental flexibility, executive function, and visual memory. Conversely, the presence of HA implicated in significant memory and language impairments (*paper 1*), independently of the presence of seizures and their frequency.

The atrophy of the left hippocampus implicated in impairments of verbal memory and language (*papers 1, 2, 3*), while the volume reduction of the left perirhinal and entorhinal cortices correlated only to language impairment (*paper 3*). These findings reflect a contributing role of these mesial temporal lobe regions in language skills, as already related in the literature.

On the other hand, the atrophy of the right hippocampus and right perirhinal and entorhinal cortices predicted better general and verbal memory and language skills (*paper 3*), suggesting a compensatory role of left sided functions in patients with right MTLE.

Although the isolated right HA did not predict memory deficits (*papers 1, 2, 3*), when it was associated with left HA (*paper 2*) or destructive cerebral lesion of the entire right hemisphere (*paper 4*) it could predict visual memory deficits. These observations support the hypothesis of a more diffuse and bilateral representation in the brain for visual memory.

Earlier age of seizure onset, longer duration of epilepsy, higher seizure frequency and use of AEDs in polytherapy independently contributed for memory deficits, additionally to the presence of cerebral lesion. However, the simultaneous analysis of all these variables revealed that the factors that most impaired memory were: higher seizure frequency (general and verbal memory and delayed recall), use of AEDs in polytherapy (general and verbal memory), and longer duration of epilepsy (delayed recall) (*paper 1*).

Although HA and seizure frequency independently affected the memory functioning, our data indicate that frequent seizures potentiate the effect of HA on memory deficits in MTLE patients (*paper 2*).



1 - INTRODUÇÃO

1.1 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1.1 - Epilepsia

A epilepsia não é uma doença específica ou uma síndrome única, mas ao contrário compreende um grupo de doenças que têm em comum crises epiléticas que se repetem na ausência de fator precipitante tóxico-metabólico ou febril (GUERREIRO et al., 2000).

As crises epiléticas decorrem de descargas elétricas anormais excessivas e transitórias das células nervosas (GUERREIRO et al., 2000). Dois tipos de distúrbios fisiológicos devem estar presentes antes que uma crise possa ocorrer: (1) anormalidade da excitabilidade celular ou “desregulação neuronal”, que resulta de mecanismos que afetam a despolarização e repolarização da membrana e (2) “defeito da rede”, que resulta do desenvolvimento de integração neuronal aberrante, sincronização anormal das populações neuronais e propagação da descarga epilética no caminho neural (ENGEL e PEDLEY, 1997).

As epilepsias podem ser classificadas de acordo com a etiologia ou região de início das crises. Com relação à etiologia, elas podem ser divididas em três grupos: (1) epilepsias idiopáticas, que são transmitidas geneticamente e se expressam com maior frequência em determinadas faixas etárias, (2) epilepsias sintomáticas, que são consideradas consequência de uma lesão conhecida do sistema nervoso central (SNC) e (3) epilepsias criptogênicas, que são consideradas possivelmente sintomáticas, mas cujas causas não podem ser suficientemente identificadas. Quanto à região de início, as epilepsias podem ser caracterizadas por crises que se originam em uma determinada região cerebral (epilepsias focais ou parciais) ou em uma região mais extensa abrangendo simultaneamente os dois hemisférios cerebrais (epilepsias generalizadas) (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989; ENGEL e PEDLEY, 1997; BLUME e WOLF, 1997; GUERREIRO et al., 2000).

Nas epilepsias parciais, seis zonas distintas podem ser identificadas. A zona irritativa é a região do córtex que gera as espículas interictais, medidas pelo eletrencefalograma (EEG). A zona de início ictal é a região do córtex que inicia ou gera as crises, registradas pelo EEG. A lesão epileptogênica é a alteração estrutural do cérebro diretamente responsável pelas crises, que é identificada pela tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e análise patológica do tecido. A zona sintomática é a região do cérebro que produz os primeiros sintomas clínicos, que são monitorizados pelo EEG e por observação comportamental. A zona de déficit funcional corresponde à área cortical que produz disfunção não epiléptica, que é delimitada pelo exame neurológico, neuropsicológico, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia de perfusão cerebral (SPECT). E finalmente, a zona epileptogênica é a área total do cérebro que é necessária para gerar crises e que deve ser ressecada para o controle absoluto das mesmas (ENGEL e PEDLEY, 1997; BLUME e WOLF, 1997).

As crises parciais são subdivididas em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de comprometimento da consciência, que é definida como a capacidade de percepção consciente e interação com o ambiente de forma adequada (GUERREIRO et al., 2000). Nas crises parciais simples (CPS) a consciência está preservada, enquanto nas crises parciais complexas (CPC) ela está alterada. Esses dois tipos de crises não só podem ocorrer dentro de um mesmo evento clínico, como ainda podem evoluir para uma crise secundariamente generalizada (BLUME E WOLF, 1997; GUERREIRO et al., 2000).

E finalmente, as crises parciais podem ter como origem o lobo temporal, lobo frontal, lobo parietal ou lobo occipital.

1.1.2 - Epilepsia do lobo temporal mesial

A epilepsia de lobo temporal (ELT) é a mais freqüente, sendo responsável por cerca de 40% do total de casos de epilepsia (PEDLEY, 1996; CENDES e KOBAYASHI, 2000). No entanto, o termo ELT é muito genérico e vem sendo usado para designar uma

grande variedade de condições associadas à CPCs de presumida origem em lobo temporal (ENGEL et al., 1997). Dentre essas condições, destacam-se os tumores, as malformações e, principalmente, a esclerose mesial temporal (EMT) (PEDLEY, 1996; CENDES e KOBAYASHI, 2000).

A EMT é responsável por 45% a 85% dos casos de ELT, segundo dados de autópsia e análise histopatológica das peças cirúrgicas ressecadas nas lobectomias temporais (WILLIMSON et al., 1993; PEDLEY, 1996; ENGEL et al., 1997).

Os termos EMT, esclerose hipocampal (EH) e esclerose do corno de Ammon são muitas vezes usados como sinônimos, embora rigorosamente falando eles impliquem em diferentes graus de envolvimento anatômico. Do ponto de vista histopatológico, o termo esclerose mesial temporal implica em perda neuronal e proliferação glial que afetam o hipocampo e, em diferentes graus, a amígdala, uncus e giro parahipocampal. Já a esclerose hipocampal afeta os setores CA4, CA3, CA1 e giro denteado, com relativa preservação do setor CA2 (CENDES et al., 1993a; ENGEL et al., 1997; MATHERN et al., 1997; CENDES e KOBAYASHI, 2000) (Figura 1).

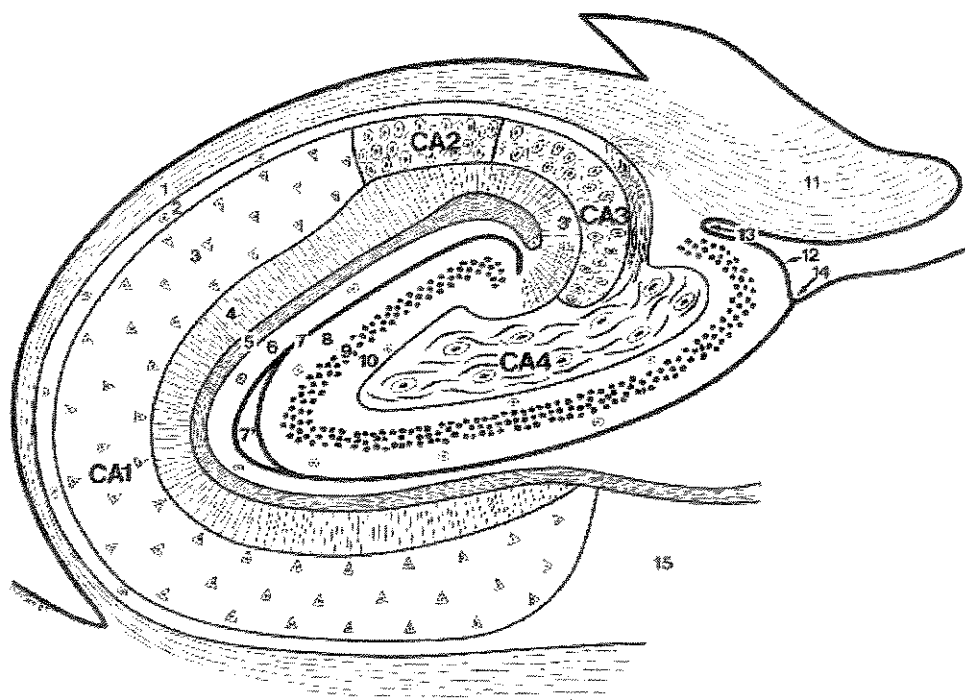


Figura 1 - Diagrama da seção transversa do corpo do hipocampo (DUVERNOY, 1988).

Os resultados obtidos em estudos mais recentes reforçaram a idéia de que a ELT associada à EMT representa uma síndrome, denominada de síndrome da epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) (FRENCH et al., 1993; WILLIMSON et al., 1993; ENGEL et al., 1997; CENDES e KOBAYASHI, 2000).

A ELTM correlaciona-se com história familiar de epilepsia (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989; FRENCH et al., 1993; ENGEL et al., 1997; CENDES e KOBAYASHI, 2000; GUERREIRO et al., 2000), história prévia de convulsão febril (CF) prolongada na infância (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989; CENDES et al., 1993a; CENDES et al., 1993b; FRENCH et al., 1993; WILLIMSON et al., 1993; PEDLEY, 1996; CENDES e ANDERMANN, 1996; ENGEL et al., 1997; CENDES e KOBAYASHI, 2000; GUERREIRO et al., 2000) e ocorrência de estado de mal epiléptico (EME) (CENDES et al., 1993a).

Os aspectos clínicos característicos da ELTM são: (1) início das crises “habituais” ao final da primeira década de vida, (2) controle das crises com medicação anticonvulsivante por alguns anos (intervalo silencioso) e (3) retorno das crises na adolescência ou começo da vida adulta. Em grande parte dos casos, essas crises passam então, a ser refratárias ao tratamento com drogas antiepilépticas (DAEs) (FRENCH et al., 1993; ENGEL et al., 1997; CENDES e KOBAYASHI, 2000; GUERREIRO et al., 2000).

As CPSs podem ocorrer isoladamente ou como primeira manifestação que antecede as CPCs. As CPSs mais comuns são caracterizadas por sensação de mal-estar epigástrico geralmente ascendente, associada a sintomas autonômicos como palidez e sudorese e/ou sintomas psíquicos como sensação de medo, familiaridade (“déjà vu”) ou estranheza com o meio (“jamais vu”). Sensações olfatórias ou gustativas também podem ocorrer durante essas crises (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989; FRENCH et al., 1993; ADAM et al., 1996; PEDLEY, 1996; ENGEL et al., 1997; CENDES e KOBAYASHI, 2000; GUERREIRO et al., 2000).

O fato de alguns pacientes não conseguirem identificar suas CPSs não significa que elas não ocorram, pois eles podem sofrer de uma amnésia anterógrada que se inicia juntamente com a crise. Essa amnésia é posteriormente vivida pelo paciente como uma amnésia retrógrada da crise (GLOOR, 1991).

Já as CPCs mais freqüentes caracterizam-se por perda de contato com o meio, olhar fixo, dilatação da pupila e automatismos oromandibulares e/ou manuais, com duração de 1 a 2 minutos (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989; ENGEL et al., 1997; CENDES e KOBAYASHI, 2000; GUERREIRO et al., 2000). Elas podem evoluir ainda para crises secundariamente generalizadas, que na maioria das vezes são pouco freqüentes e estão associadas a fatores desencadeantes como falha na medicação, estresse, privação de sono e alterações hormonais (FRENCH et al., 1993; CENDES e KOBAYASHI, 2000; GUERREIRO et al., 2000).

O período pós-ictal é uma outra característica marcante da ELTM. Durante esta fase, pode ocorrer confusão mental, desorientação, déficits de memória recente, amnésia do evento e afasia, se as crises tiverem início em hemisfério dominante para linguagem (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989; ENGEL et al., 1997; GUERREIRO et al., 2000).

No que diz respeito aos achados de exames, o EEG pode ser normal ou mostrar anormalidades não epileptiformes (ondas lentas) e/ou descargas epileptiformes (ondas agudas ou espículas) unilaterais ou bilaterais na região temporal anterior, síncronas ou assíncronas (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989; FRENCH et al., 1993; ENGEL et al., 1997; CENDES e KOBAYASHI, 2000; GUERREIRO et al., 2000).

O SPECT interictal pode delimitar uma área de hipoperfusão em região temporal, enquanto o SPECT ictal pode delimitar uma área de hiperperfusão na mesma região, correspondendo à localização do foco epileptogênico (ENGEL et al., 1997; CENDES e KOBAYASHI, 2000; GUERREIRO et al., 2000).

A RM pode ser normal ou mostrar diminuição de volume em hipocampo (com alteração de formato e estrutura interna) nas aquisições em T1 e aumento de sinal nas aquisições em T2, que se correlacionam com alterações patológicas características da EH (CENDES et al., 1993a; CENDES et al., 1993b; CENDES e ANDERMANN, 1996; ENGEL et al., 1997; CENDES e KOBAYASHI, 2000). A atrofia pode ainda, se estender as outras estruturas do lobo temporal mesial (EMT), bem como ao lobo temporal como um todo. Ela pode ser unilateral ou bilateral, em geral assimétrica (CENDES e KOBAYASHI, 2000) (Figuras 2 e 3).

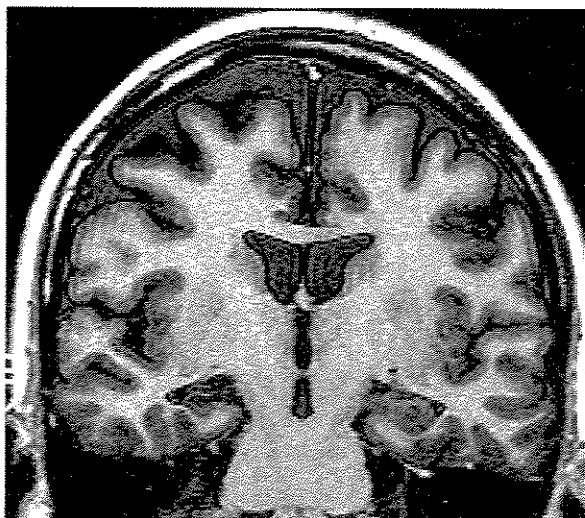


Figura 2 - Imagem de RM em corte coronal com sequência ponderada em T1, mostrando diminuição de volume em hipocampo direito.



Figura 3 - Imagem de RM em corte coronal com seqüência ponderada em T2, mostrando aumento de sinal em hipocampo direito.

E finalmente, o exame neuropsicológico geralmente é normal, com exceção de um déficit de memória leve a moderado, observado na maioria dos pacientes cujas crises não estão controladas (COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1989; FRENCH et al., 1993; ENGEL et al., 1997; CENDES e KOBAYASHI, 2000; GUERREIRO et al., 2000). Embora haja muita controvérsia, segundo alguns autores este déficit de memória é material-específico para o hemisfério envolvido. Eventualmente podemos ainda observar, déficits de atenção e distúrbios de linguagem que podem ser o resultado de ruídos gerados por foco epileptogênico em região temporal.

Assim, como acabamos de verificar, a investigação clínica do paciente com epilepsia, especialmente aqueles que são candidatos à cirurgia, envolve quatro domínios principais: (1) história clínica, (2) EEG, (3) exames de neuroimagem estrutural e funcional e (4) avaliação neuropsicológica (SAWRIE et al., 1998). A localização e lateralização do foco epileptogênico é estabelecida a partir da convergência dos dados clínicos e dos resultados de todos esses exames.

1.1.3 - Avaliação neuropsicológica na epilepsia

Embora déficits cognitivos em pacientes com epilepsia de difícil controle sejam relativamente freqüentes, o padrão e extensão desses déficits são muito variáveis. Os pacientes podem apresentar desde preservação absoluta das funções cognitivas até déficits de uma ou mais esferas da cognição, que por sua vez podem variar de leve a grave (BROW e REYNOLDS, 1981).

Essas variações nos achados da avaliação neuropsicológica decorrem de uma série de fatores relacionados à epilepsia, tais como: (1) presença ou ausência de lesão cerebral, (2) localização, lateralização e extensão da área de lesão ou disfunção cerebral, (3) idade de início das crises e duração da epilepsia, (4) tipo e freqüência das crises e (5) medicação anticonvulsivante utilizada (LOISEAU et al., 1988; RAUSCH et al., 1997).

Tendo em vista todos esses fatores, a avaliação neuropsicológica na epilepsia tem como objetivos: (1) estabelecer uma linha de base cognitiva e psicossocial do paciente, identificando não somente seus déficits, mas também suas potencialidades, (2) analisar em que medida os déficits cognitivos detectados tem uma base neurológica ou são decorrentes do estado emocional do paciente, como da ansiedade e depressão, (3) contribuir com os resultados dos outros exames clínicos para a lateralização e localização do foco epileptogênico, através da análise do padrão e extensão dos déficits cognitivos encontrados, (4) fornecer evidências de declínio cognitivo e possível evolução da doença, através da comparação de performances em avaliações seriadas, (5) analisar os efeitos cognitivos da medicação anticonvulsivante utilizada, (6) colocar o paciente a par das esferas cognitivas que estão afetadas bem como as que estão preservadas, esclarecendo que os déficits identificados são resultados de uma disfunção cerebral focal, (7) determinar as perspectivas de controle de crises, riscos de seqüelas cognitivas e problemas psicossociais, caso uma intervenção cirúrgica venha a ser executada, (8) estabelecer uma linha de comparação entre os resultados neuropsicológicos pré e pós-operatório, para avaliar as possíveis mudanças cognitivas resultantes da intervenção cirúrgica e (9) orientar a reabilitação das funções cognitivas afetadas (TRENERRY, 1996; RAUSCH et al., 1997; SAWRIE et al., 1998).

Ela deve ser composta de duas etapas. A primeira delas é a da entrevista, na qual são colhidos dados da história médica, psiquiátrica, psicossocial, educacional e profissional do paciente. Esses dados são de suma importância para o estabelecimento de seu “background”, que será levado em conta na ocasião da interpretação dos resultados obtidos nos testes (RAUSCH et al., 1997; SAWRIE et al., 1998).

A segunda etapa é a da aplicação dos testes. O paciente deve ser submetido a uma bateria de testes bastante completa, incluindo testes de inteligência, atenção e concentração, funções executivas, linguagem, memória e aprendizagem, habilidades visuoespaciais (visuoperceptuais e visuoespaciais) e habilidades motoras finas (TRENERRY, 1996; RAUSCH et al., 1997).

O tempo de aplicação de uma bateria de testes nunca é inferior a 4 horas e pode durar até 8 horas, a depender dos testes selecionados e ritmo de cada paciente (TRENERRY, 1996). É importante lembrar que as sessões não devem exceder 40 minutos, sem que um intervalo seja feito, para que a variável fadigabilidade não comprometa o desempenho do paciente nos testes.

Nos casos de cirurgia de epilepsia, o teste do amital sódico (TAS) e a ressonância magnética funcional (RMf) também podem fazer parte da investigação neuropsicológica pré-operatória, visando com isto uma avaliação mais precisa dos riscos de seqüelas de funções cognitivas mais nobres como a linguagem e memória.

O TAS foi criado originalmente por WADA (1949) para determinar a dominância hemisférica da linguagem, e usado em casos de cirurgias que potencialmente envolvessem áreas críticas para o processamento desta função. Posteriormente, ele foi modificado por MILNER et al. para avaliar a capacidade de memória de um hemisfério antes de uma cirurgia do lobo temporal e assim, identificar pacientes com risco de amnésia após a lobectomia temporal (*apud* DINNER et al., 1991; RAUSCH, et al., 1991; TRENERRY et al., 1996; GOLBY et al., 2002). O amital sódico é um anestésico de curta duração que é injetado na artéria carótida interna direita e esquerda, uma de cada vez, induzindo uma disfunção farmacológica transitória do hemisfério perfundido. As funções de linguagem e memória do hemisfério contralateral podem então, ser avaliadas por alguns minutos (2 a 10 minutos) (DINNER et al., 1991; RAUSCH, et al., 1991; TRENERRY et al., 1996; ALDENKAMP et al., 2003).

Apesar de ser considerado o “padrão ouro”, o TAS é um procedimento bastante invasivo e por esse motivo, alguns pesquisadores tem procurado explorar métodos alternativos como a RMf. Neste exame, quando regiões cerebrais são ativadas por meio da apresentação de estímulos ou tarefas, ocorre uma vasodilatação dos capilares e veias, um aumento do fluxo sanguíneo e, conseqüentemente, um aumento relativo no padrão de oxi-hemoglobina/desoxi-hemoglobina, que são uma medida indireta da atividade neuronal. Essas alterações são mensuradas através de um mecanismo de contraste conhecido como BOLD (“blood oxygenation level dependent”) e as informações resultantes dessa mensuração são então, sobrepostas em imagens anatômicas para formar mapas funcionais (GOLBY et al., 2002; ALDENKAMP et al., 2003).

A utilidade da RMf na lateralização da dominância hemisférica de linguagem já está relativamente bem estabelecida, não sendo o mesmo verdadeiro para a lateralização da dominância hemisférica de memória e a lateralização das memórias verbal e visual. Somente alguns poucos estudos tem avaliado a possibilidade do uso deste exame na avaliação da integridade de memória em pacientes com epilepsia (GOLBY et al., 2002; RAUSCH et al., 2002; ALDENKAMP et al., 2003).

1.1.4 - Déficits de memória na epilepsia de lobo temporal mesial

Há mais de 100 anos, vários estudos têm evidenciado a relação entre lesões de lobo temporal e déficits de memória. As primeiras alusões de que o lobo temporal e as estruturas mesiais do lobo temporal desempenhavam um papel crítico nos processos de memória foram feitas por KORSKOFF (1891) e BEKHTEREV (1899), respectivamente (*apud* KUPFERMANN e KANDEL, 1995).

Posteriormente, inúmeros estudos clínico-patológicos mais detalhados confirmaram esta relação. Entretanto, a evidência mais forte veio da observação de déficits de memória após remoção de partes dos lobos temporais em tratamento cirúrgico da epilepsia (KUPFERMANN e KANDEL, 1995).

PENFIELD (1940), durante o mapeamento de funções motoras, sensoriais e de linguagem no córtex de pacientes com epilepsia que estavam sendo submetidos à cirurgia para controle das crises, identificou a ocorrência ocasional daquilo que chamou de respostas vivenciais ou “flashbacks”. Nelas, os pacientes descreviam reminiscências coerentes de experiências passadas que, embora raras, eram provocadas somente pela estimulação elétrica de eletrodos implantados nos lobos temporais, mas nunca em outras áreas cerebrais (*apud* KUPFERMANN e KANDEL, 1995).

A importância dos lobos temporais na memória se tornou ainda mais clara na década de 50, com os estudos de MILNER et al. dos efeitos da remoção bilateral do hipocampo e regiões vizinhas do lobo temporal em pacientes com epilepsia do lobo temporal (MILNER e TEUBER, 1968; MILNER et al., 1968; MILNER, 1972). A maioria dos conhecimentos que temos sobre a síndrome amnésica produzida por tal ressecção, veio do estudo extensivo de um paciente conhecido como HM.

HM foi submetido a uma ressecção bilateral do lobo temporal, que incluiu hipocampo, amígdala, uncus, giro parahipocampal e neocórtex lateral, numa tentativa de controle de crises refratárias ao tratamento com DAEs. Como seqüela cognitiva, ele apresentou uma incapacidade de evocar ou reconhecer informações que foram adquiridas após a cirurgia, que foi denominada de amnésia anterógrada. Ele perdeu a capacidade de transferir a memória a curto prazo (segundos e minutos) para memória a longo prazo (dias ou períodos mais prolongados), ou seja, a capacidade de estocar a longo prazo novas informações. Em contrapartida, manteve preservada a memória retrógrada (remota), atenção, QI, traços de personalidade e padrões de comportamento social e de respostas emocionais (MILNER e TEUBER, 1968; MILNER et al., 1968; MILNER, 1972).

Inicialmente, Milner acreditou que o déficit de memória anterógrada produzido por lesões bilaterais do lobo temporal fosse igualmente aplicado a todos os tipos de memória. No entanto, posteriormente, ela verificou que HM era capaz de aprender e lembrar tarefas perceptuais e motoras por períodos prolongados. Esse segundo achado, a levou a fazer a distinção entre memória implícita (inalterada em HM) e explícita (alterada em HM). A memória implícita é a aprendizagem de habilidades perceptuais e motoras, que podem não estar acessíveis à consciência. Sua formação não envolve

processos cognitivos complexos, sua mensuração é feita através da velocidade e eficiência de desempenho ao longo das tentativas, e seus mecanismos de estocagem são inerentes a cada sistema (MILNER e TEUBER, 1968; MILNER et al., 1968; MILNER, 1972).

Já a memória explícita é estabelecida ao longo da vida através da experiência. Ela diz respeito à aquisição de informações de dois tipos, eventos autobiográficos e conhecimento semântico, que estão acessíveis à consciência. Sua formação envolve processos cognitivos complexos, sua mensuração é feita através de evocação e reconhecimento, e seus mecanismos de estocagem envolvem o hipocampo (MILNER e TEUBER, 1968; MILNER et al., 1968; MILNER, 1972).

Desde estes estudos pioneiros, inúmeras pesquisas têm procurado verificar qual o papel não só da etiologia, mas também da localização, lateralização e extensão da área de lesão ou disfunção cerebral, idade de início das crises e duração da epilepsia, tipo e frequência das crises e medicação anticonvulsivante utilizada, nos déficits de memória freqüentemente encontrados em pacientes com ELTM, sobretudo naqueles com epilepsia refratária ao tratamento com DAEs.

Etiologia

Há muitos anos, diversos pesquisadores têm sugerido que pacientes com epilepsia de etiologia conhecida (sintomática) apresentam mais distúrbios cognitivos gerais do que pacientes cujas causas da doença são idiopáticas (LENNOX, 1942; ARIEFF et al., 1942; COLLINS e LENNOX, 1947; BOURGEOIS et al., 1983; DEVINSKY e TARULLI, 2000; PULLIAINEN et al., 2000). Esse mesmo achado tem se aplicado aos déficits de memória, que parecem ser mais evidentes em pacientes com lesões em lobo temporal do que em pacientes com exames de neuroimagem normais (MATTHEWS e KLOVE, 1967; BRITTAIN, 1980; LOISEAU et al., 1988; KAPUR, 1988; HERMANN et al., 1997; RAUSCH et al., 1997; PULLIAINEN et al., 2000).

De acordo com o modelo clássico de memória material-específica, lesão em hipocampo do lobo temporal esquerdo (hemisfério dominante para linguagem) implica em déficit de memória verbal (MEYER e YATES, 1955; MILNER, 1958; NOVELLY et al., 1984; HERMANN, 1995) e em hipocampo do lobo temporal direito, em déficit de memória visual (MILNER, 1962; KIMURA, 1963; JONES-GOTMAN, 1987; MALEC et al., 1991).

Entretanto, estudos mais recentes na literatura sobre cirurgia de epilepsia têm mostrado que a relação entre patologia hipocampal lateralizada e disfunção de memória é mais evidente em pacientes com ELT esquerdo (memória verbal comprometida) do que em pacientes com ELT direito (OXBURY e OXBURY, 1989; NOVELLY et al., 1984; LENCZ et al., 1992; SASS e SASS, 1992; SALLING et al., 1993; RAUSCH e BABB, 1993; TRENNERY, 1995; BAXENDALE, 1995; JONES-GOTMAN, 1996; FISH, 1996; HERMANN et al., 1997; HELMSTAEDTER et al., 2001).

Tipo e frequência das crises

Enquanto as funções cognitivas de modo geral parecem ser mais prejudicadas por CTCGs, as funções específicas parecem ser mais afetadas por crises parciais (RAUSCH et al., 1978; BENETT, 1992; RAUSCH et al., 1997; DEVINSKY e TARULLI, 2000). Os efeitos cognitivos das crises parciais podem variar de acordo com a localização e lateralização do foco epileptogênico (DEVINSKY e TARULLI, 2000).

Os pacientes com crises parciais originárias dos lobos temporais mostram-se particularmente comprometidos nas tarefas de memória, quando comparados a pacientes com crises generalizadas ou crises parciais extra-temporais (QUADFASE e PRUYSER, 1955; KAPUR, 1988; DEVINSKY e TARULLI, 2000). Eles podem apresentar um comprometimento de memória ainda mais significativo, caso suas crises tenham origem em lobo temporal bilateral.

Embora a maioria dos pacientes com ELT raramente apresentem crises secundariamente generalizadas (FRENCH et al., 1993; CENDES e KOBAYASHI, 2000; GUERREIRO et al., 2000), nos casos em que elas são muito freqüentes também podem acarretar mais déficits de memória. Segundo DODRILL (1986), pacientes adultos com crises tônico-clônicas generalizadas (CTCGs) muito freqüentes tem mais déficits neuropsicológicos do que pacientes com CTCGs raras.

No entanto, o tipo de crise que parece ter o efeito mais devastador na memória são os episódios de EME (DEVINSKY e TARULLI, 2000), ou seja, crises repetidas a curtos intervalos de tempo sem recuperação da consciência entre elas ou prolongadas, com

duração igual ou superior a 30 minutos (GARZON et al., 2000). Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento ou acentuação de declínio cognitivo e comportamental após um episódio de EME, estão: idade de início precoce, longa duração, falha no tratamento com DAEs e presença de lesão cerebral (epilepsia sintomática) (DEVINSKY e TARULLI, 2000).

Além do tipo de crise, a frequência das crises também parece contribuir para os déficits de memória em pacientes com ELT, sendo que quanto maior a frequência de crises maiores parecem ser os déficits encontrados (ALDEKAMP et al., 1996; DEVINSKY e TARULLI, 2000; WACHI et al., 2001).

Idade de início das crises e duração da epilepsia

O grau de comprometimento da memória também parece estar relacionado com a idade de início (DIKMEN et al., 1975; O'LEARY et al., 1981; O'LEARY et al., 1983; DODRILL, 1992; HAMER et al., 2000; LESPINET et al., 2002) e duração da epilepsia (MIRSKY et al., 1960; LAVADAS et al., 1979; DELANEY et al., 1980), uma vez que quanto mais precoce o início e maior a duração da epilepsia, maiores parecem ser os prejuízos encontrados (LOISEAU et al., 1988; BENETT, 1992; RAUSCH et al., 1997).

Ainda permanece controverso se isto se deve à maior duração da epilepsia ou ao fato de que nas epilepsias de início precoce o insulto cerebral tende a ser mais grave e interferir com o desenvolvimento intelectual e a escolaridade dos pacientes (NEYENS et al., 1999; JOKEIT e EBNER, 1999; DEVINSKY e TARULLI, 2000). No entanto, segundo RAUSCH et al. (1997), é importante lembrar que embora idade de início precoce das crises se correlacione com habilidades cognitivas diminuídas, em circunstâncias especiais a lesão epileptogênica focal precoce pode resultar em preservação cognitiva, devido à reorganização intra- e inter-hemisférica das funções cerebrais.

Medicação anticonvulsivante utilizada

Um aspecto relevante a ser considerado é que quanto mais precoce a instalação das crises e quanto maior a duração da epilepsia, maior a exposição do organismo aos efeitos deletérios das DAEs (LOISEAU et al., 1988; RANSOM, 1991; BENETT, 1992). Em crianças, cujos cérebros ainda estão em processo de desenvolvimento, tais agentes farmacológicos agem diretamente sobre o SNC por um período prolongado de tempo, podendo acarretar déficits ainda maiores (RANSOM, 1991).

A maioria dos efeitos colaterais das DAEs, provavelmente se revertem com a retirada das mesmas. No entanto, HITZ e NELSON (1988) alertaram para o fato de que os efeitos da terapia prolongada não são ainda bem conhecidos. Em um estudo bem documentado dos efeitos adversos de uma droga anticonvulsivante (fenobarbital) no cérebro em desenvolvimento, verificou-se a ocorrência de efeitos crônicos irreversíveis.

A extensão e a natureza dos déficits variam de acordo com a droga ou a combinação de drogas utilizadas, sendo que a politerapia parece resultar em maiores déficits que a monoterapia (THOMPSON e TRIMBLE et al., 1982; BENETT, 1992). Existe também uma relação com a concentração sérica da medicação anticonvulsivante, sendo que quanto maior a dose maior o prejuízo (CAMFIELD et al., 1979; KAPUR, 1988; SMITH, 1991; BENETT, 1992).

As drogas que parecem interferir de forma mais importante no processamento da memória são o fenobarbital, fenitoína e benzodiazepínicos (que são comumente utilizados como coadjuvantes no tratamento medicamentoso das epilepsias), devido aos seus efeitos sedativos. Já a carbamazepina e o valproato de sódio parecem ter um efeito menos tóxico e assim, interferir menos com a cognição (DODRILL E TROUPIN, 1977).

No entanto, as DAEs não podem ser inteiramente responsabilizadas pelos déficits de memória encontrados nos pacientes com epilepsia. Existem muitos problemas metodológicos que cercam o estudo dos efeitos colaterais cognitivos das DAEs, tais como: (1) grandes flutuações das funções cognitivas na epilepsia, (2) estudo dos efeitos agudos, ao

invés dos efeitos crônicos das drogas, (3) falta de estudos prospectivos, (4) atribuição dos déficits cognitivos às drogas, por falta de uma melhor explicação, (5) avaliação de múltiplas drogas simultaneamente, (6) comparação de drogas em doses não comparáveis, (7) ênfase maior na significância estatística, do que na relevância clínica, e (8) análise de um número maior de variáveis do que o tamanho da amostra pode comportar (DEVINSKY e TARULLI, 2000)

Assim, a presença ou ausência de lesão cerebral (etiologia), localização, lateralização e extensão da área de lesão ou disfunção cerebral, idade de início das crises e duração da epilepsia, tipo e frequência das crises e medicação anticonvulsivante utilizada, são aspectos que parecem estar diretamente implicados nos déficits de memória encontrados em pacientes com ELT (KAPUR, 1988; BENETT, 1992). E é justamente pelo fato de serem muitas as variáveis, que o estudo da memória na epilepsia se torna tão difícil.



2 - OBJETIVOS

2.1 - OBJETIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS DA TESE

O objetivo geral desta pesquisa foi a avaliação neuropsicológica de pacientes com ELTM para um estudo descritivo de possíveis déficits de memória associados à epilepsia. Os objetivos específicos foram analisar esses déficits de memória em relação as variáveis: (1) etiologia, (2) localização, lateralização e extensão da área de lesão na RM, (3) idade de início das crises e duração da epilepsia, (4) frequência de crises e (5) medicação anticonvulsivante utilizada.

2.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS DE CADA ARTIGO

Artigo 1: Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy.

Avaliar a influência da etiologia (presença ou ausência de AH na RM), lateralidade da AH, história prévia de CF e EME, idade de início e duração da epilepsia, frequência de crises e medicação anticonvulsivante utilizada no desempenho de memória em pacientes com ELTM.

Artigo 2: Evidence of memory impairment in asymptomatic individuals with hippocampal atrophy.

Investigar (1) se indivíduos com AH na RM tem déficits de memória independentemente da presença e frequência de crises e (2) se a frequência de crises pode potencializar estes déficits em pacientes com ELTM.

Artigo 3: Memory and language impairments and their relationships to neuronal damage of medial temporal lobe structures in patients with medial temporal lobe epilepsy

Avaliar a relação entre o volume de diferentes estruturas do lobo temporal mesial (hipocampo, amígdala e córtices entorrinal, perirrinal, parahipocampal e temporo-polar) e o desempenho em testes neuropsicológicos em pacientes com ELTM.

Artigo 4: Neuropsychological evaluation in patients with epilepsy and destructive cerebral lesions in precocious stages of development associated with hippocampal atrophy.

Comparar o desempenho em testes neuropsicológicos em pacientes com epilepsia secundária a três tipos distintos de lesões cerebrais destrutivas adquiridas em fases precoces do desenvolvimento, bem como analisar a influência da AH associada na gravidade dos déficits cognitivos nestes pacientes.



3 - PACIENTES E MÉTODOS

3.1 - PACIENTES

A amostra foi composta por 121 indivíduos, divididos em quatro grupos distintos: (1) indivíduos sem epilepsia (assintomáticos), mas com AH; (2) pacientes com epilepsia, mas sem AH; (3) pacientes com epilepsia e com AH; e (4) pacientes com epilepsia e com AH associada à lesão cerebral destrutiva precoce (patologia dupla) na RM. Todos procedentes do Ambulatório de Epilepsia do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/UNICAMP).

Esses indivíduos foram selecionados segundo os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de Inclusão:

- (a) indivíduos de ambos os sexos e com faixa etária de 16 a 50 anos;
- (b 1) parentes de primeiro grau de pacientes com ELTM, que embora fossem indivíduos assintomáticos (sem epilepsia/sem atividade epileptiforme no EEG) apresentavam AH na RM;
- (b 2,3) pacientes com ELTM com ou sem AH na RM; e com presença de anormalidades eletrencefalográficas restritas ao lobo temporal (crises focais), que poderiam ser expressas através de alterações da atividade de base e/ou atividade epileptiforme intercrítica e/ou crítica;
- (b 4) pacientes com epilepsia com AH associada a lesão cerebral destrutiva adquiridas em fases precoces do desenvolvimento (patologia dupla);
- (c) pacientes com ausência de sinais clínicos de intoxicação;
- (d) pacientes que estivessem sem crises há pelo menos 24 horas antes da avaliação neuropsicológica.

Critérios de exclusão:

- (a) indivíduos com menos de 16 anos e mais de 50 anos;
- (b 1) indivíduos com epilepsia e/ou com atividade epileptiforme registrada no EEG;
- (b 2,3) pacientes com epilepsia de lobo frontal, parietal ou occipital ou com epilepsias generalizadas; e com presença de anormalidades eletrencefalográficas extratemporais ou difusas, abrangendo simultaneamente os dois hemisférios cerebrais (crises primariamente generalizadas);
- (c) pacientes com presença de sinais clínicos de intoxicação;
- (d) pacientes que tivessem crises nas 24 horas que antecedessem a avaliação neuropsicológica.

3.2 - MÉTODOS

Uma vez selecionados e informados sobre os objetivos da pesquisa, aqueles indivíduos que concordaram em participar da mesma assinaram o termo de consentimento pós-informação (*Anexo 1*).

A avaliação neurológica e a investigação de neuroimagem dos pacientes consistiram de: (a) anamnese e exame neurológico detalhados, incluindo entrevista com familiar ou testemunha das crises epilépticas; (b) exames hematológicos, bioquímicos, bacteriológicos e serológicos relevantes; (c) EEGs seriados; (d) registro de crises por vídeo-EEG, quando possível; (e) SPECT ictal, quando possível; (f) RM, incluindo cortes coronais; (g) estudo volumétrico das estruturas mesiais do lobo temporal, através da análise das aquisições de imagens feitas em RM; (h) classificação das crises conforme critérios da Liga Internacional de Epilepsia (1981). A lateralização e localização do foco epileptogênico foram definidas pela convergência dos itens acima citados. Os indivíduos assintomáticos já haviam sido investigados através de protocolos clínico, genético e de neuroimagem, como parte de uma outra pesquisa desenvolvida por KOBAYASHI et al. (2001).

Os pacientes foram submetidos à **entrevista** para a caracterização da história da doença, bem como o levantamento de queixas neuropsicológicas. O roteiro desta entrevista abrangeu os seguintes aspectos: (a) nome; (b) número do registro do paciente no hospital (HC); (c) data de nascimento; (d) idade; (e) sexo; (f) estado civil; (g) grau de escolaridade; (h) profissão; (i) ocupação atual e passada; (j) idade de início e duração da epilepsia; (k) etiologia; (l) descrição das crises; (m) descrição do período pós-ictal; (n) duração e frequência das crises; (o) história prévia de CF e/ou EME; (p) medicação anticonvulsivante utilizada com as respectivas dosagens; (q) antecedentes familiares neurológicos e/ou psiquiátricos; (r) descrição de possíveis déficits de memória e de outros distúrbios cognitivos, psiquiátricos e/ou comportamentais, bem como de possíveis problemas psicossociais em casa, na escola ou no ambiente de trabalho. Já os indivíduos assintomáticos foram submetidos a uma entrevista mais breve, que tinha como objetivo a caracterização do nível sócio-cultural e o levantamento de possíveis queixas neuropsicológicas (*Anexo 2*).

Em seguida, todos foram submetidos a uma **avaliação neuropsicológica** abrangente, por meio de duas baterias de testes que incluíram:

1ª) Para análise qualitativa (sindrômica) dos déficits cognitivos [sob responsabilidade do Prof. Dr. Benito Pereira Damasceno]:

(a) **Bateria de testes de Luria** (conforme Christensen, 1979), abrangendo análise da organização dinâmica do movimento (funções motoras complexas), percepção visual e visuo-espacial, linguagem, memória e intelecto.

2ª) Para análise quantitativa dos déficits cognitivos [sob responsabilidade de Andréa Alessio Alves Leone]:

(a) **Teste de Percepção de Cores:** discriminação de cores que estariam presentes em outros testes, para assegurar que os déficits de memória visual encontrados nos pacientes não fossem secundários a dificuldades com percepção de cores;

- (b) **Teste de Percepção de Formas:** discriminação de formas que estariam presentes em outros testes, para assegurar que os déficits de memória visual encontrados nos pacientes não fossem secundários a dificuldades com percepção de formas;
- (c) **Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R) - subtestes Cubos e Vocabulário** (conforme BROOKER e CYR, 1986): determinação do QI estimado;
- (d) **Teste de Dominância Manual - Edinburgh** (conforme OLDFIELD, 1971), **Teste de Discriminação Auditiva** (MANGABEIRA-ALBERNAZ, 1997) e **Teste de Audição Dicótica** (conforme ALVAREZ, 1997): determinação de dominância hemisférica de linguagem, para lateralização da memória verbal e memória visual;
- (e) **Boston Naming Test** (KAPLAN et al., 1983) e **Teste de Fluência Verbal – categoria animais** (BRUCKI et al., 1997): avaliação da linguagem;
- (f) **Teste de Vigilância** (STRUB e BLACK, 1993): determinação do nível de atenção, para assegurar que os déficits de memória encontrados nos pacientes não fossem secundários a déficits de atenção;
- (g) **Trail Making Test** (conforme FROMM-AUCH e YEUDALL, 1983) e **Wisconsin Card Sorting Test** (HEATON et al., 1993): avaliação da flexibilidade mental e das funções executivas, pois estas poderiam estar secundariamente prejudicadas por ruídos gerados por foco epileptogênico em região temporal;
- (h) **Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R)** (WECHSLER, 1987): avaliação dos possíveis déficits de memória nos pacientes com epilepsia de lobo temporal (Anexo 3).



4 - RESULTADOS

ARTIGO 1

**Differences in memory performance and other clinical characteristics in
patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without
hippocampal atrophy**

Andréa Alessio, Benito P. Damasceno, Cândida H. P. Camargo, Eliane Kobayashi,

Carlos A. M. Guerreiro, Fernando Cendes

Epilepsy & Behavior 2004; 5: 22-27

Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy

A. Alessio,^a B.P. Damasceno,^{a,*} C.H.P. Camargo,^b E. Kobayashi,^a
C.A.M. Guerreiro,^a and F. Cendes^a

^a Department of Neurology, FCM, UNICAMP, Campinas, Brazil

^b Department and Institute of Psychiatry, FM, USP, São Paulo, Brazil

Received 18 June 2003; revised 28 September 2003; accepted 8 October 2003

Abstract

Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is usually accompanied by memory deficits due to damage to the hippocampal system. In most studies, however, the influence of hippocampal atrophy (HA) is confounded with other variables, such as: type of initial precipitating injury and pathological substrate, effect of lesion (HA) lateralization, history of febrile seizures, status epilepticus, age of seizure onset, duration of epilepsy, seizure frequency, and antiepileptic drugs (AEDs). To investigate the relationship between memory deficits and these variables, we studied 20 patients with MTLE and signs of HA on MRI and 15 MTLE patients with normal high-resolution MRI. The findings indicated that (1) HA, earlier onset of seizures, longer duration of epilepsy, higher seizure frequency, and AEDs (polytherapy) are associated with memory deficits; and (2) there is a close relationship between deficits of verbal memory and left HA, but not between visual memory and right HA.

© 2003 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Mesial temporal lobe epilepsy; Neuropsychological evaluation; Memory deficits; Magnetic resonance imaging; Hippocampal atrophy; Febrile seizures; Status epilepticus; Seizure onset; Duration of epilepsy; Seizure frequency; Antiepileptic drugs

1. Introduction

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent type of partial epilepsy, responsible for approximately 40% of cases of epilepsy in adults. Its causes are tumors, malformations, and, more frequently, mesial temporal sclerosis (MTS) [1,2]. MTS is associated with a family history of epilepsy [3–5], febrile seizures in infancy [1–8], and previous status epilepticus [7].

The classic model of material-specific memory supposes that lesion or resection of the hippocampus of the left temporal lobe produces deficits in verbal memory [9–12] and that of the right temporal lobe produces

deficits in visual memory [13–15]. However, more recent studies [16–25] have shown that the relationship between side of hippocampal pathology and memory function is more evident in patients with left hippocampal atrophy (HA) than in those with right HA on MRI.

In addition to etiology, there are other factors that seem to be involved in memory deficits in these patients, such as age of seizure onset, duration of epilepsy, seizure frequency, and antiepileptic drugs (AEDs) or combination of AEDs used [26–35].

Although it is well-known that mesial TLE (MTLE) is usually accompanied by memory deficits due to damage to the hippocampal system, in most studies the influence of HA is confounded with these other clinical variables. To investigate the influence of all these variables on memory performance, we evaluated 35 patients with MTLE with and without HA.

* Corresponding author. Fax: +55-19-289-0880.

E-mail address: damascen@obelix.unicamp.br (B.P. Damasceno).

2. Patients and methods

2.1. Ascertainment of subjects

In this study we included patients followed at our epilepsy clinic with the diagnosis of MTLE, all of them investigated with clinical, electroencephalogram (EEG), and MRI protocols, but not yet submitted to any type of resective surgery. All patients signed a written consent approved by the Ethics Committee of UNICAMP Medical School.

The inclusion criteria were: (1) age varying from 16 to 50 years; (2) MTLE with or without HA on MRI; (3) EEG abnormalities restricted to the temporal lobes; (4) absence of clinical signs of intoxication, and serum level of AED within the therapeutic range; (5) absence of other associated neurological and/or psychiatric pathology; (6) estimated IQ > 69 (WAIS-R); (7) educational level of at least primary school; (8) absence of seizures at least 24 hours before neuropsychological evaluation.

Patients who fulfilled these criteria were divided into two groups according to the presence or absence of HA: group 1 comprised 20 consecutive patients with MTLE and HA on MRI; group 2 comprised 15 consecutive patients with MTLE and normal high-resolution MRI.

2.2. Neuropsychological evaluation

Neuropsychological evaluation included: Wechsler Memory Scale—Revised (WMS-R), vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised (WAIS-R) to estimate IQ, and the Edinburgh Handedness Inventory as well as Auditory Discrimination and Dichotic Listening Tests to determine hemispheric dominance for language and, by inference, to lateralize verbal and visual memory. To control for other cognitive functions that could influence memory tasks, we employed tests for perception of colors and forms, language (Boston Naming Test (BNT)), attention (Strub and Black Vigilance Test), and executive functions (Verbal Fluency Test—category: animals, Trail Making Test (TMT), and Wisconsin Card Sorting Test (WCST)) [36–44].

2.3. Neurological investigation

The neurological investigation consisted of a detailed medical history and neurological examination, as well as serial EEGs, video-EEGs, and MRI. MRI was performed in a 2-T scanner (Elscent Prestige), with T1- and T2-weighted acquisitions in three orthogonal planes.

2.4. Statistical analysis

We analyzed clinical variables that could somehow influence memory performance: history of febrile sei-

zures in infancy and previous status epilepticus, presence of HA, age at seizure onset, epilepsy duration, seizure frequency, and use of AEDs. To assess differences in the frequency distribution of these variables in each group of patients, we performed Fisher's exact test. To analyze the relationship between each variable and memory performance in the two groups, we used the Mann–Whitney *U* test. In addition, we employed the model of backward stepwise regression analysis to verify the simultaneous influence of all variables on memory tests.

3. Results

3.1. History of febrile seizures and status epilepticus

Febrile seizures in infancy were more frequent in group 1 (20%) than in group 2 (6.7%), although this difference did not reach statistical significance probably due to small sample size. A history of status epilepticus was significantly more frequent in group 1 ($P = 0.01$). In group 1, 80% of patients had had at least one episode of prolonged seizure (more than 30 minutes) or clusters of seizures in life, while in group 2 only 33.3% of patients had experienced such events (Table 1).

Febrile seizures in infancy were not associated with memory impairment. Status epilepticus was more frequent in patients with memory deficits (73.3%) than in patients without such deficit (50%), although this did not reach statistical significance.

3.2. Seizure onset, duration of epilepsy, seizure frequency, and AEDs

Although patients in both groups had a similar mean age ($P = 0.44$), mean age of seizure onset of group 1 patients was lower ($P < 0.01$). Patients in group 1 also had a longer duration of epilepsy ($P < 0.01$), higher

Table 1
Febrile seizure and status epilepticus in group 1 and 2 patients

	Group 1		Group 2		<i>P</i> ^a
	MTLE with HA		MTLE with normal MRI		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
<i>Febrile seizure</i>					
Yes	3	20.0	1	6.7	0.60
No	12	80.0	14	93.3	
Without information	5	—	0	—	
<i>Status epilepticus</i>					
Yes	16	80.0	5	33.3	0.01
No	4	20.0	10	66.7	
Total	20	100.0	15	100.0	

^a Fisher's exact test.

seizure frequency ($P < 0.01$), and larger number of AEDs ($P < 0.01$) (Table 2).

Earlier age of seizure onset was associated with more deficits of visual memory ($P = 0.05$), but not with deficits of general or verbal memory or delayed recall. Patients with longer durations of epilepsy had more deficits in general ($P < 0.01$) and verbal ($P < 0.01$) memory, but not in visual memory or delayed recall. Patients with higher seizure frequency had more deficits in general ($P = 0.05$) and visual ($P = 0.03$) memory, but not in verbal memory or delayed recall. Patients who used larger numbers of AEDs (none vs monotherapy vs polytherapy) had more deficits in general ($P = 0.02$) and verbal ($P < 0.01$) memory (Mann–Whitney test), but not in visual memory or delayed recall.

In addition, we analyzed together all variables (age of seizure onset, duration of epilepsy, seizure frequency, and AEDs) that could influence memory performance in a model of backward stepwise regression analyses. For general and verbal memory, the model showed a significant relationship with AEDs and seizure frequency ($r^2 = 0.44$, $P < 0.0001$, and $r^2 = 0.45$, $P < 0.0001$, respectively), omitting age at seizure onset and duration of epilepsy. Finally, for delayed recall, the model showed a significant relationship with duration of epilepsy and seizure frequency ($r^2 = 0.31$, $P = 0.003$), omitting age at seizure onset and AEDs.

3.3. Presence or absence of HA

The educational levels of patients in both groups were similar ($P = 0.57$), as were the results of the Edinburgh Handedness Inventory, Auditory Discrimination and Dichotic Listening Tests, Strub and Black Vigilance Test, TMT, WCST, and visual memory tests of the

WMS-R. However, group 1 patients had inferior performance in WAIS-R IQ tests ($P < 0.01$), BNT ($P = 0.05$), Verbal Fluency Test ($P < 0.01$), attention and concentration tests ($P = 0.04$), general ($P < 0.01$) and verbal ($P < 0.01$) memory tests, and delayed recall tests ($P < 0.01$) (Table 3).

Among the 20 patients in group 1, 15 had left HA, 4 right HA, and only 1 bilateral HA. Lateralization of HA and of epileptogenic focus to the left side was associated with deficits in verbal memory ($P = 0.03$ and $P = 0.04$, respectively; Fisher's exact test), but not with deficits in general or visual memory or delayed recall. However, there was no relationship between right HA or right epileptogenic focus and deficits of any kind of memory.

4. Discussion

In this study we compared the memory performance of two groups of patients with MTLE, those with HA (group 1) and those with normal MRI (group 2), to evaluate the relative influence of HA and other clinical factors on memory deficits. A history of infantile febrile seizure was not related to the presence of HA or memory deficits. On the other hand, previous status epilepticus was associated with HA, but not with memory impairment.

Both HA and memory deficits were related to earlier seizure onset, longer duration of epilepsy, higher seizure frequency, and use of AEDs in polytherapy, in agreement with previous studies [16–25]. In our study, earlier seizure onset was associated with deficits in visual memory; higher seizure frequency was associated with deficits in general and visual memory; and longer duration of epilepsy and AED polypharmacy were

Table 2
Age, age of seizure onset, duration of epilepsy, seizure frequency, and AEDs of group 1 and 2 patients

	<i>n</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>P</i> ^a
<i>Age (years)</i>							
Group 1	20	36.0	9.00	34.5	20	50	0.44
Group 2	15	32.8	5.89	34.0	24	45	
<i>Age of seizure onset (years)</i>							
Group 1	20	7.39	8.448	4.0	0.6	28.0	<0.01
Group 2	15	16.07	7.035	14.0	5.0	33.0	
<i>Duration of epilepsy (years)</i>							
Group 1	20	28.62	8.332	29.5	10.0	47.6	<0.01
Group 2	15	14.13	9.036	16.0	1.0	26.6	
<i>Seizure frequency/month</i>							
Group 1	20	8.24	9.308	4.5	0	30	<0.01
Group 2	15	1.60	3.158	0	0	12	
<i>AEDs</i>							
Group 1	20	1.8	0.41	2	1	2	<0.01
Group 2	15	1.1	0.64	1	0	2	

^a Mann–Whitney Test.

Table 3
IQ, BNT, Verbal Fluency Test, Vigilance Test, TMT, and WMS-R results for group 1 and 2 patients

	<i>n</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Median</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>	<i>P^a</i>
<i>IQ</i>							
Group 1	20	86.4	6.48	87	72	97	<0.01
Group 2	15	95.7	9.45	94	83	122	
<i>BNT (SD)</i>							
Group 1	20	-3.353	3.1273	-2.70	-8.32	1.09	0.05
Group 2	15	-1.537	3.1633	-0.58	-11.49	1.18	
<i>Verbal Fluency Test (number of words)</i>							
Group 1	18	12.1	2.98	11.5	7	18	<0.01
Group 2	15	15.9	3.58	16	10	21	
<i>Vigilance Test (number of errors)</i>							
Group 1	18	0.60	0.99	0	0	4	0.67
Group 2	15	0.40	0.63	0	0	2	
<i>TMT A (s)</i>							
Group 1	20	63.3	21.25	61.5	34	115	0.17
Group 2	15	51.8	20.14	54	25	91	
<i>TMT B (s)</i>							
Group 1	20	183.2	84.24	164.5	87	356	0.13
Group 2	15	143.3	67.07	117	55	287	
<i>TMT A (number of errors)</i>							
Group 1	20	0.2	0.49	0	0	2	0.76
Group 2	15	0.3	0.80	0	0	3	
<i>TMT B (number of errors)</i>							
Group 1	20	0.5	1.24	0	0	4	0.19
Group 2	15	1.3	1.67	0	0	4	
<i>WMS-R attention/concentration (SD)</i>							
Group 1	20	-1.212	0.9770	-1.155	-2.69	0.46	0.04
Group 2	15	-0.443	0.9303	-0.48	-2.23	2.02	
<i>WMS-R general memory (SD)</i>							
Group 1	20	-0.941	0.9120	-1.025	-2.47	0.91	<0.01
Group 2	15	0.632	0.9591	0.46	-0.81	2.32	
<i>WMS-R verbal memory (SD)</i>							
Group 1	20	-0.943	0.9769	-1.055	-2.81	0.88	<0.01
Group 2	15	0.789	0.9032	1.01	-0.80	2.18	
<i>WMS-R visual memory (SD)</i>							
Group 1	20	-0.437	0.7689	-0.05	-1.98	1.49	0.44
Group 2	15	-0.018	1.1347	-0.31	-1.21	2.39	
<i>WMS-R delayed recall (SD)</i>							
Group 1	20	-0.579	1.1379	-0.775	-2.65	1.17	<0.01
Group 2	15	0.738	1.1537	0.60	-0.95	3.23	

^a Mann-Whitney Test.

associated with deficits in general and verbal memory. However, when all these factors were analyzed together, we verified that they were related not only to different types, but also to different degrees of memory impairment. The variables that contributed most to these memory disturbances were AED polytherapy, higher seizure frequency, and longer duration of epilepsy.

In agreement with the literature reporting more memory deficits in patients of known etiology (e.g., HA) than in patients with epilepsy of unknown cause [33,45–47], we also found that MTLE patients with HA and

other signs of MTS (group 1) exhibited more memory deficits than those with normal hippocampi (group 2). Intellectual function, language, general and verbal memory, and delayed recall were affected by the presence of HA, while attention and concentration, mental flexibility, executive function, and visual memory were not. Group 1 patients had lower IQs and worse performance in spontaneous production of words (Verbal Fluency Test), naming by visual confrontation (BNT), general memory, verbal memory, and delayed recall (WMS-R) when compared with group 2 patients.

Our results are in agreement with those reported by Hermann et al., who suggested that cognitive deficits associated with MTS are not restricted to memory, but also involve intelligence, language, and visuospatial and visuospatial functions [16].

Finally, with respect to the classic model of material-specific memory, we found a close relationship between HA and epileptogenic focus on the left side and deficits in verbal memory, but not between atrophy or epileptogenic focus on the right side and deficits in visual memory. This is in agreement with more recent studies [16–25] in the field of epilepsy surgery, which have shown that the relationship between lateralized hippocampal pathology and memory dysfunction is more evident for the left hippocampus affecting verbal memory. Probably, the visual memory tests used were not robust enough to show correlations with hippocampal pathology. This limitation of our study could be overcome by using highly polarized (verbal vs visual) learning tests in larger series of patients with strictly unilateral MTLE and HA. Alternatively, visual memory may have a more widespread or bilateral representation in the brain [47], which could be verified by including in the nondominant MTLE group patients with an additional extrahippocampal lesion (dual pathology).

Acknowledgments

We thank the statistician Mr. Edson Zangiacomi Martinez for reviewing all statistical analyses in this study. We also thank all patients and their families. A.A.A.L. and E.K. were supported by FAPESP, São Paulo, Brazil (Grants 97/01946-0 and 99/10702-3, respectively).

References

- [1] Trenerry MR, Jack Jr CR, Sharbrough FW, et al. Quantitative MRI hippocampal volumes: association with onset and duration of epilepsy, and febrile convulsions in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res* 1993;15:247–52.
- [2] Salanova V, Markand O, Worth R, et al. FDG-PET and MRI in temporal lobe epilepsy: relationship to febrile seizures, hippocampal sclerosis and outcome. *Acta Neurol Scand* 1998;97:146–53.
- [3] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–99.
- [4] French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993;34:774–80.
- [5] Engel J, Williamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 2417–26.
- [6] Williamson PD, French JA, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol* 1993;34:781–7.
- [7] Cendes F, Andermann F, Dubeau F, et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology* 1993;43:1083–7.
- [8] Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol* 1993;34:795–801.
- [9] Meyer V, Yates AJ. Intellectual changes following temporal lobectomy for psychomotor epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1955;18:44–52.
- [10] Milner B. Psychological defects produced by temporal lobe excision. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1958;36:244–57.
- [11] Novelly R, Augustine EA, Mattson RH, et al. Selective memory impairment and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. *Ann Neurol* 1984;15:64–7.
- [12] Hermann BP, Connell B, Barr WB, Wyler AR. The utility of the Warrington recognition memory test for temporal lobe epilepsy: pre and postoperative results. *J Epilepsy* 1995;8:139–45.
- [13] Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans Am Neurol Assoc* 1962;87:224–6.
- [14] Kimura D. Right temporal lobe damage. *Arch Neurol* 1963;8:48–55.
- [15] Malec JF, Ivnik RJ, Hinkeldey NS. Visual spacial learning test. *J Consult Clin Psychol Psychol Assess* 1991;3:82–8.
- [16] Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997;54:369–76.
- [17] Oxbury J, Oxbury SM. Neuropsychology: memory and hippocampal pathology. In: Reynolds EG, Trimble MR, editors. *The bridge between neurology and psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1989. p. 135–50.
- [18] Novelly RA, Augustine EA, Mattson RH, et al. Selective memory improvement and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. *Ann Neurol* 1990;15:64–7.
- [19] Lencz T, McCarthy G, Bronen RA, et al. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol* 1992;31:629–37.
- [20] Sass KJ, Sass A, Westerveld M, et al. Russel's adaptation of the Wechsler memory scale as an index of hippocampal pathology. *J Epilepsy* 1992;5:24–30.
- [21] Saling MM, Berkovic SF, O'Shea MF, Kahms RM, Darby DG, Bladin PF. Lateralisation of verbal memory and unilateral hippocampal sclerosis: evidence of task specific effects. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993;15:608–18.
- [22] Rausch R, Babb TL. Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Arch Neurol* 1993;50:812–7.
- [23] Trenerry MR, Westerveld M, Meador KJ. MRI hippocampal volume and neuropsychology in epilepsy surgery. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1125–31.
- [24] Baxendale SA. The hippocampus: functional and structural correlations. *Seizure* 1995;4:105–17.
- [25] Jones-Gotman M. Psychological evaluation for epilepsy surgery. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D, editors. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell Science; 1996. p. 621–30.
- [26] Dikmen S, Matthews CG, Harley JP. The effect of early versus late onset of major motor epilepsy upon cognitive-intellectual performance. *Epilepsia* 1975;16:73–81.
- [27] O'Leary DS, Seidenberg M, Berent S, Boli TJ. Effects of age of onset of tonic-clonic seizures on neuropsychological performance in children. *Epilepsia* 1981;22:197–204.

- [28] O'Leary DS, Lovell MR, Sackellares JC. Effects of age of onset of partial and generalized seizures on neuropsychological performances in children. *J Nerv Ment Dis* 1983;171:624–9.
- [29] Dodrill CB. Neuropsychology. In: Laidlaw J, Richens A, Chadwick DW, editors. *A textbook of epilepsy*. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 1992. p. 459–73.
- [30] Mirsky AF, Primac DW, Marson CA, Rosvold HE, Stevens JR. A comparison of the psychological test performance of patients with focal and non-focal epilepsy. *Exp Neurol* 1960;2:75–89.
- [31] Lavadas E, Umiltà C, Provinciali L. Hemisphere-dependent cognitive performance in epileptic patients. *Epilepsia* 1979;20:493–502.
- [32] Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH, Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: a comparison of non surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980;16:103–17.
- [33] Kapur N. Epilepsy. In: Kapur N, editor. *Memory disorders in clinical practice*. London: Butterworth; 1988.
- [34] Smith DB. Cognitive effects of antiepileptic drugs. In: Smith DB, Treiman DM, Trimble MR, editors. *Advances in neurology*, vol. 55. New York: Raven Press; 1991. p. 197–212.
- [35] Bennett TL. Cognitive effects of epilepsy and anticonvulsant medications. In: Bennett TL, editor. *Neuropsychology of epilepsy*. New York: Plenum; 1992. p. 73–95.
- [36] Brooker BH, Cyr JJ. Tables for clinicians to use to convert WAIS-R short forms. *J Clin Psychol* 1986;42:982–6.
- [37] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–103.
- [38] Spreen O, Strauss E. Language tests. In: Spreen O, Strauss E, editors. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. 2nd ed., vol. 11. New York: Oxford Univ. Press; 1998. p. 423–80. [Source: Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data for the Controlled Oral Word Association Test. Personal communication].
- [39] Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. The Boston naming test. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
- [40] Strub RL, Black FW. *Mental Status Examination in Neurology*. 3rd ed. Philadelphia: Davis; 1993.
- [41] Kennedy KJ. Age effects on trail making test performance. *Percept Mot Skills* 1981;52:671–5.
- [42] Fromm-Auch D, Yeudall LT. Normative data for the Halstead-Reitan tests. *J Clin Neuropsychol* 1983;5:221–38.
- [43] Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test manual—revised and expanded*. USA: Psychological Assessment Resources; 1993.
- [44] Wechsler D. *Wechsler Memory scale—revised: manual*. San Diego: Psychological Corp./Harcourt Brace Jovanovich; 1987.
- [45] Matthews CG, Klove H. Differential psychological performances in major motor, psychomotor and mixed seizures classifications of known and unknown etiology. *Epilepsia* 1967;8:117–28.
- [46] Brittain H. Epilepsy and intellectual functions. In: Kulig BM, Meinardi H, Stores G, editors. *Epilepsy and behaviour*. Lisse: Swets & Zeitlinger; 1980. p. 2–13.
- [47] Rausch R, Le MT, Langfitt JT. Neuropsychological Evaluation—adults. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 987–97.

ARTIGO 2

**Evidence of memory impairment in asymptomatic individuals with
hippocampal atrophy**

Andréa Alessio, Eliane Kobayashi, Benito P. Damasceno

Íscia Lopes-Cendes, Fernando Cendes

In press, Epilepsy & Behavior



Evidence of memory impairment in asymptomatic individuals with hippocampal atrophy

Andréa Alessio^a, Eliane Kobayashi^a, Benito P. Damasceno^a,
Ischia Lopes-Cendes^b, Fernando Cendes^{a,*}

^a Department of Neurology FCM, UNICAMP, Campinas, Brazil

^b Department of Medical Genetics, FCM, UNICAMP, Campinas, Brazil

Received 11 May 2004; revised 25 August 2004; accepted 27 August 2004

Abstract

Our objective was to investigate if MRI-determined hippocampal atrophy (HA) is associated with memory deficits independent of seizure frequency. We studied three groups of individuals: (1) 10 asymptomatic first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy (FMTLE), all of them with HA; (2) 14 patients with benign FMTLE, 9 with HA, and 5 with normal hippocampal volumes; and (3) 16 patients with refractory FMTLE, all but one with HA. HA was associated with lower scores on general memory ($P = 0.015$), verbal memory ($P = 0.020$), and delayed recall ($P = 0.028$), even in those with no or few seizures in life. General linear model analyses showed that the interaction between seizure outcome and HA was associated with worse verbal memory ($P = 0.029$), visual memory ($P = 0.022$), and delayed recall ($P = 0.039$) as compared with each of these factors independently. Our findings suggest that seizures and HA are independently associated with memory impairment.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Memory deficits [1] are present to various degrees in patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE), particularly in those with hippocampal atrophy (HA) associated with other magnetic resonance imaging (MRI) signs of mesial temporal sclerosis (MTS) [2,3]. The classic material-specific model of memory predicts that lesion in the left hippocampus affects verbal memory [4–7], whereas lesion in the right hippocampus impairs visual memory [8–10]. However, more recent studies [1,11–17] have shown that the relationship between side of hippocampal pathology and memory dysfunction is more evident in patients with left HA than in patients with right HA. Besides etiology, other factors seem to be involved in memory impairments in MTLE patients, such as age of seizure onset [18–22], duration

of epilepsy [23–25], seizure frequency [26], and use of antiepileptic drugs (AEDs) [27,28].

Although memory impairment has been clearly demonstrated in patients with HA [1,13–17], such a relationship has been derived mainly from patients with frequent and refractory seizures who are candidates for surgical treatment. Therefore, the differential roles of HA and seizures themselves are difficult to determine.

Familial mesial temporal lobe epilepsy (FMTLE) is a well-characterized syndrome. Although the majority of affected subjects, including individuals with a single seizure in life, have a benign clinical course, clear MRI signs of MTS are observed quite frequently [29–32]. The spectrum of FMTLE, with the finding of HA in asymptomatic individuals at one end and the finding of refractory epilepsy at the other end, provides a unique opportunity to investigate the additional contribution of seizures to memory deficits in patients with HA.

The purpose of this study was to investigate if individuals with MRI-determined HA have memory deficits

* Corresponding author. Fax: +55 19 3289 1818.

E-mail address: fcendes@unicamp.br (F. Cendes).

57 independent of the presence of seizures and if frequent
58 seizures do potentiate this memory impairment.

59 2. Patients and methods

60 2.1. Ascertainment of subjects

61 In this study we included patients with the diagnosis
62 of FMTLE followed at our epilepsy clinic and already
63 investigated with clinical, genetic, and MRI evaluations
64 [31]. We also included asymptomatic first-degree rela-
65 tives of these affected individuals, who were submitted
66 to the same protocols [33]. All individuals signed a writ-
67 ten consent, approved by the ethics committee of UNI-
68 CAMP Medical School.

69 FMTLE was defined when two or more individuals
70 (first- or second-degree relatives) in the same family ful-
71 filled clinical EEG diagnosis of MTLE. The clinical cri-
72 terion was a history of simple partial or complex partial
73 seizures or both, with characteristics of mesial temporal
74 lobe origin (in general, rising epigastric sensation, fear,
75 experiential phenomena, and autonomic signs and
76 symptoms) and no suggestion of other partial epilepsy
77 syndrome. The EEG criterion was the presence of inter-
78 ictal epileptiform discharges over mid-inferomesial tem-
79 poral regions or consistent intermittent slow wave
80 abnormalities with episodes of rhythmic delta activity
81 localized over the temporal areas and no clear-cut epi-
82 leptiform abnormalities elsewhere. A normal interictal
83 EEG did not exclude the diagnosis when there was
84 clear-cut clinical evidence of MTLE [31].

85 We selected the first 30 individuals from a series of
86 142 FMTLE patients from 20 unrelated families for neu-
87ropsychological evaluation. In addition, we invited 10
88 asymptomatic individuals from a group of 18 first-de-
89 gree relatives who had HA on MRI and who were de-
90 scribed in a previous publication [33]. Therefore, the
91 subjects were divided into three groups, as follows:

92 Group 1 was composed of asymptomatic first-degree
93 relatives of individuals with FMTLE, all of them with
94 HA detected by MRI volumetric analyses in a previous
95 study [33]. Group 2 was composed of patients who ful-
96 filled clinical EEG criteria for FMTLE and who had
97 good seizure outcome (fewer than three complex partial
98 seizures per year, on medication), and patients in seizure
99 remission (seizure-free for at least 2 years, off medica-
100 tion). Group 3 was composed of patients with refractory
101 MTLE (poor control of seizures despite adequate
102 medication).

103 2.2. Neuropsychological evaluation

104 We used the Wechsler Adult Intelligence Scale—Re-
105 vised (WAIS-R), Edinburgh Handedness Inventory,
106 Dichotic Listening Test, Verbal Fluency Test (category:

Animal), Boston Naming Test (BNT), Strub & Black
Vigilance Test, Trail Making Test (TMT), Wisconsin
Card Sorting Test (WCST), and Wechsler Memory
Scale—Revised (WMS-R) [34–42]. These tests were
adapted for our population. The results of each test were
compared with results for normal controls matched for
age and educational level.

2.3. MRI studies

MRI was performed in a 2-T scanner (Elsint Prestige,
Haifa, Israel) with T1- and T2-weighted acquisitions in
three orthogonal planes, including a T1-weighted three-
dimensional gradient echo acquisition for multiplanar
reconstruction.

Volumetric studies were performed using 3-mm-thick
coronal T1-IR images. Hippocampal formations and to-
tal intracranial volumes were manually delineated using
the NIH Image Program, and anatomic guidelines were
obtained from a standard protocol [3].

We calculated the absolute volumes (in mm³) for
each hippocampus, corrected by the variation in total
brain volume for both patients and controls. For com-
parative analyses, volumes were transformed into Z
scores, which represent the number of standard devia-
tions away from the mean of the control group (30
age- and sex-matched healthy volunteers from our hos-
pital community). We also calculated the hippocampal
asymmetry index, determined as the ratio of the smaller
to the larger hippocampus in each subject. Values below
2 SD from the mean of the control group were consid-
ered abnormal.

Neuropsychological data were analyzed according to
the groups defined above (asymptomatic, benign, and
refractory epilepsy) and also according to results of
MRI volumetric studies. We first divided individuals
into two groups: HA and normal hippocampal volumes.
We then subdivided these individuals according to the
side of atrophy: left HA, right HA, bilateral HA, and
normal volumes.

2.4. Statistical analysis

We analyzed the relationship between memory per-
formance and the following variables: age at seizure on-
set, epilepsy duration, use of AED, presence and degree
of HA. To assess differences in the distribution of these
variables in each group of patients, we performed Pear-
son's χ^2 test or ANOVA with Tukey's pairwise post hoc
comparisons (for continuous variables). Tukey's pair-
wise test provides a robust post hoc correction for multi-
ple comparisons. We used a model of backward stepwise
regression analyses to assess correlations between hippo-
campal volumes and results of memory tests (visual, ver-
bal and general memory and delayed recall) transformed
into Z scores. We also used a general linear model to test

the effect of the interaction between seizure outcome and HA on performance on each memory test. We did not use the same MRI control group for neuropsychological data.

3. Results

There were 28 women and 12 men, with mean age of 33 years (range: 16–64 years), mean educational level of 6 years (range: 1–14 years), and mean estimated IQ of 91 (range: 66–108).

Tables 1–3 summarize neuropsychological data and hippocampal volumes for the three groups.

3.1. Analyses according to seizure outcome

Patients with refractory epilepsy (Group 3) had earlier seizure onset ($F = 4.57$, $P = 0.04$), used larger numbers of AEDs ($P < 0.01$), and tended to have longer durations of epilepsy (though not statistically significant) than patients with benign epilepsy (Group 2). Fifteen patients with refractory seizures were under AED polytherapy (after previous trials on monotherapy), and only one had had only monotherapy. On the other hand, eight patients with benign seizures were on monotherapy and six were not using any AED (χ^2 , $P < 0.01$), including the two who had only febrile seizures (Tables 2 and 3).

Age and educational level were similar in the three groups, as were the results of the Edinburgh Handedness Inventory, Dichotic Listening Test, Verbal Fluency Test, Strub & Black Vigilance Test, TMT, WCST, and visual memory tests of the WMS-R. However, patients with refractory seizures (Group 3) had performed worse on tests of verbal memory ($F = 3.98$, $P = 0.027$) and naming by visual confrontation ($F = 18.61$, $P < 0.0001$) than patients with benign seizures (Group 2). They also tended to have lower IQ ($P = 0.076$) and

inferior performance on tests of general memory ($P = 0.064$) and delayed recall ($P = 0.057$) of the WMS-R, without reaching statistical significance (Table 4).

3.2. Analyses according to presence and degree of HA

MRI volumetry was performed in 38 individuals, resulting in mean Z scores of -2.3 (-5.6 to 2.2) for left and -2.0 (-8.0 to 2.0) for right hippocampus. Thirty-two individuals had HA: unilateral in 21 (left-sided in 15, right-sided in 6) and bilateral in 11 subjects. MRI volumetry was not performed in two individuals, but the visual analyses showed clear-cut unilateral left HA. Therefore, a total of 34 individuals had HA, and 6 had normal hippocampal volumes.

The degree of HA did not differ among the three groups (Table 4). Among the 34 individuals with HA, 10 (29%) were asymptomatic, 9 (27%) had benign epilepsy, and 15 (44%) had refractory seizures. Among the 6 patients with normal hippocampal volumes, 5 (83%) had good seizure control and only 1 (17%) had refractory seizures ($P = 0.044$).

Individuals with HA had more deficits of general memory ($F = 6.43$, $P = 0.015$), verbal memory ($F = 5.84$, $P = 0.020$), and delayed recall ($F = 5.17$, $P = 0.028$) than those with normal hippocampi. Even individuals with HA and good seizure control, seizure remission, or no symptoms had significantly more deficits of general memory ($F = 10.59$, $P = 0.006$), verbal memory ($F = 9.07$, $P = 0.01$), visual memory ($F = 6.04$, $P = 0.03$), and delayed recall ($F = 10.63$, $P = 0.006$) than those without HA with similar seizure profile.

ANOVA with pairwise post hoc comparisons of groups with left, right, and bilateral HA, as well as normal hippocampal volumes, showed that the group with unilateral right HA did not have significantly lower scores on any of memory tests compared with the other

Table 1
MRI and neuropsychological data on asymptomatic first-degree relatives (Group 1)

	WAIS-R IQ	Z-score					Right hippocampal volume	Left hippocampal volume	Asymmetry index	Volumetric analysis
		Boston Naming Test	WMS-R General memory	Verbal memory	Visual memory	Delayed recall				
1	97	0.82	1.87	0.13	1.98	2.66	-0.53	-2.35	0.85	LHA ^a
2	94	1.74	-0.61	0.01	-0.87	0.11	-0.25	-1.92	0.86	LHA
3	89	-1.34	-0.36	-1.53	0.16	-0.38	-2.27	-3.55	0.87	BHA
4	83	1.32	0.85	0.26	0.94	2.16	1.83	-0.13	0.86	LHA
5	83	-0.69	-1.38	-0.87	-1.98	-2.01	-3.25	-3.53	0.95	BHA
6	92	-2.34	0.64	-0.24	0.75	0.96	-0.78	-1.96	0.89	LHA
7	108	0.47	-0.76	0.18	-0.85	0.6	-0.84	-2.67	0.84	LHA
8	97	0.47	-0.42	-0.56	-0.35	0.03	-1.13	-2.15	0.90	LHA
9	92	-1	-1.19	-1.27	-0.93	-0.66	-1.37	-2.09	0.92	LHA
10	94	-0.11	-0.68	-1.66	-0.22	-1.3	-4.86	-5.22	0.93	BHA

^a LHA, left hippocampal atrophy; BHA, bilateral hippocampal atrophy.

Table 2
MRI, clinical, and neuropsychological data on patients with benign FMTLE (Group 2)

	WAIS-R QI	Z-score	WMS-R				Right hippocampal volume	Left hippocampal volume	Asymmetry index	Volumetric analysis	Seizure onset (years)	Duration of epilepsy (years)	Antiepileptic drugs
			General memory	Verbal memory	Visual memory	Delayed recall							
1	97	1.2	-0.29	-0.41	-0.18	0.18	-2.08	1.69	0.76	RHA	13	50	Monotherapy
2	83	-4.1	-1.7	-0.8	-2.76	-1.02	0.67	-0.89	0.88	LHA	14	20	Monotherapy
3	92	0.39	-0.29	-0.28	-0.5	-0.59	-1.10	-4.66	0.70	LHA	3	25	None
4	97	0.17	0.85	1.01	0.13	0.96	-3.13	-3.49	0.94	BHA	17	10	None
5	103	-0.93	-0.55	-0.41	-0.82	-0.66	-1.17	-5.62	0.63	LHA	2	33	Monotherapy
6	100	1.09	0.78	1.01	-0.31	1.67	-2.88	-3.50	0.92	BHA	5	22	Monotherapy
7	83	-2.34	0.21	0.68	-0.56	-0.66	-3.28	-3.02	1.00	BHA	13	25	Monotherapy
8	92	-1.56	-0.36	-0.41	-0.24	-0.17	-0.90	-3.43	0.79	LHA	7	37	None
9	100	NA	0.34	0.42	0.13	0.89	-2.10	0.08	0.85	RHA	2	13	None
10	103	0.74	1.93	1.59	1.49	1.95	-1.84	-1.57	0.99	NL	17	9	Monotherapy
11	86	-1.63	0.46	1.27	-1.21	0.6	-1.55	-1.18	0.99	NL	6	28	None
12	103	0.47	1.93	1.35	2.39	1.88	0.46	-0.25	0.94	NL	14	17	Monotherapy
13	94	-0.3	1.1	0.94	0.72	1.31	-0.97	-1.82	0.92	NL	17	12	Monotherapy
14	89	-0.93	0.78	0.49	0.97	1.17	-1.12	-1.73	0.94	NL	1	37	None

^a LHA, left hippocampal atrophy; RHA, right hippocampal atrophy; BHA, bilateral hippocampal atrophy; NL, normal; NA, not available.

Table 3
MRI, clinical, and neuropsychological data on patients with refractory FMTLE (Group 3)

	WAIS-R QI	Z-score	WMS-R				Right hippocampal volume	Left hippocampal volume	Asymmetry index	Volumetric analysis	Seizure onset (years)	Duration of epilepsy (years)	Antiepileptic drugs
			General memory	Verbal memory	Visual memory	Delayed recall							
1	97	-0.97	1.42	1.72	0.07	-0.1	-7.48	-2.82	0.59	BHA ^a	2	43	Polytherapy
2	89	0.47	0.97	1.07	0.01	1.45	-3.45	-1.10	0.83	RHA	8	25	Polytherapy
3	100	NA	-1.57	-1.97	2.26	-0.74	-3.31	2.20	0.66	RHA	1	17	Polytherapy
4	103	0.75	1.74	1.66	0.65	1.6	-1.91	0.65	0.83	RHA	3	25	Polytherapy
5	86	-8.32	-2.21	-2.81	-0.05	-0.95	-0.03	-5.56	0.58	LHA	6	32	Polytherapy
6	83	-4.1	-0.49	0.29	-1.85	-1.02	-3.9	-2.4	0.9	BHA	4	31	Monotherapy
7	94	NA	0.78	0.62	0.84	0.96	-0.89	-4.49	0.70	LHA	4	13	Polytherapy
8	66	-8.47	-2.79	-2.23	-2.95	-3.01	-4.83	-2.99	0.85	BHA	4	41	Polytherapy
9	80	-6.21	-1.89	-1.51	-1.53	-1.37	-8.02	-2.54	0.53	BHA	7	30	Polytherapy
10	83	-8.67	-1.57	-1.25	-1.4	-1.45	0.86	-5.22	0.57	LHA	8	27	Polytherapy
11	86	-5.51	0.08	0.75	-1.02	-0.03	-5.83	-2.35	0.71	BHA	2	39	Polytherapy
12	86	-11.49	-0.81	-0.8	-0.82	-0.45	-1.22	-1.89	0.93	NL	14	23	Polytherapy
13	92	-5.3	-1.38	-1.97	-0.05	-0.59	-	-	b	b	1	42	Polytherapy
14	80	-7.62	-0.81	-0.61	-1.14	-0.1	2.02	-5.56	0.50	LHA	12	23	Polytherapy
15	89	-5.15	-0.23	-0.28	-0.18	-0.45	-3.57	1.01	0.70	RHA	8	34	Polytherapy
16	92	-5.89	-1.7	-1.9	-0.37	-2.65	-	-	b	b	2	25	Polytherapy

NA, not available.

^a LHA, left hippocampal atrophy; RHA, right hippocampal atrophy; BHA, bilateral hippocampal atrophy; NL, normal.

^b LHA on visual analysis.

Table 4
Means and SD of the groups

Groups	Age (years)	Level of education (years)	WAIS-QI	Z-score	WMS-R				Verbal memory		Visual memory		Delayed recall	RH volume	LH volume	Seizure onset (years)	Duration of epilepsy (years)
					Trail Making Test A	Trail Making Test B	General memory	General memory	Verbal memory	Verbal memory	Visual memory	Visual memory					
Asymptomatic																	
Mean	34.3	6.6	92.9	-0.1	-2.73	-6.67	-0.2	-0.2	-0.6	-0.6	-0.1	-0.1	0.2	-1.35	-2.56	—	—
SD	8.7	3.9	7.3	1.3	2.3	3.2	1	1	0.7	0.7	1.1	1.1	1.4	1.81	1.34	—	—
Benign FMTLE																	
Mean	34.1	6.6	94.4	-0.6	-2.49	-3.86	0.4	0.4	0.5	0.5	-0.1	-0.1	0.5	-1.50	-2.10	9.4	24.1
SD	11.4	2.6	7.2	1.5	1.84	2.19	1	1	0.8	0.8	1.2	1.2	1.1	1.18	1.97	6.2	12
Refractory FMTLE																	
Mean	32.8	6.4	87.9	-5.5	-4.81	-5.28	-0.7	-0.7	-0.6	-0.6	-0.5	-0.5	-0.6	-2.97	-2.36	5.4	29.4
SD	7.7	3.3	8.9	3.6	5.72	3.12	1.3	1.3	1.5	1.5	1.2	1.2	1.3	2.98	2.43	3.9	8.8
P value	0.898	0.97	0.076	>0.0001	0.214	0.344	0.064	0.064	0.027	0.027	0.612	0.612	0.057	0.108	0.829	0.04	

groups. It must, however, be highlighted that this subgroup was small. On the other hand, the group with left HA had lower scores on verbal memory (Tukey test, $P = 0.039$) and general memory (Tukey test, $P = 0.0501$) compared with the group with normal hippocampal volumes. The group with bilateral HA had lower scores on visual memory (Tukey test, $P = 0.048$) and delayed recall (Tukey test, $P = 0.036$) compared with the group with normal hippocampal volumes.

In addition, we analyzed together the hippocampal volumes (right or left) and memory tests (general, verbal and visual memory, and delayed recall) in a model of backward stepwise regression analyses. For right hippocampal volume, the model showed a significant relationship with general memory and delayed recall ($r^2 = 0.32$, $P = 0.001$), leaving out verbal and visual memory. Finally, for left hippocampal volume, the model showed a significant relationship with general, verbal, and visual memory ($r^2 = 0.22$, $P = 0.037$), leaving out delayed recall.

3.3. Analyses of interaction of seizure outcome and HA on memory performance

The general linear model analyses showed that the interaction between seizure outcome and HA was associated with worse verbal memory ($F = 2.77$, $P = 0.029$), visual memory ($F = 2.96$, $P = 0.022$), and delayed recall ($F = 2.56$, $P = 0.039$) as compared with each of these factors independently.

4. Discussion

We compared memory performance in patients with refractory FMTLE, patients with benign FMTLE, and their asymptomatic first-degree relatives. We selected 10 asymptomatic individuals who had HA for neuropsychological evaluation, as they represent the ideal scenario for the evaluation of HA as an independent factor influencing memory performance. In addition, we studied benign and refractory FMTLE patients with and without HA to further investigate the effect of seizure frequency and presence and degree of HA on the degree of memory dysfunction.

The three groups were similar in age, educational level, handedness, and hemispheric dominance for language, as well as in vigilance, attentional, executive, and visual memory functions. However, patients with refractory seizures not only had earlier age of seizure onset and higher seizure frequency and used larger numbers of AEDs, but also had more deficits in verbal memory and naming by visual confrontation than patients with benign seizures. They also tended to have lower IQs and worse performance on delayed recall and general memory. Our findings are supported by

previous studies that suggest that earlier age at seizure onset [18–22], longer duration of epilepsy [23–25], higher seizure frequency [26], and use of AEDs [27,28] are related to more severe memory deficits in MTL patients. Moreover, there is also evidence in the literature that the cognitive deficits associated with MTS are not restricted to memory, but also involve intelligence, language, visuo-perceptual, and visuospatial functions [1].

We also found that individuals with HA had more severe memory deficits than those with normal hippocampi independent of clinical status (asymptomatic, benign, or refractory epilepsy). Even those with HA and good seizure control, seizure remission, or no symptoms had significantly worse memory function than patients without HA but similar clinical presentation. However, the interaction of HA and refractory seizures was related to the worst memory performance as confirmed by a general linear model analysis.

Moreover, we documented a correlation between the degree of left HA and deficits of verbal memory, but not of right HA and our tests of visual memory. Although these findings differ from the classic material-specific model of memory [8–10], they agree with more recent studies of patients with MTL undergoing evaluation for surgical treatment [1,11–17]. In these studies, there was no strong relationship between right HA and deficits of visual memory, possibly because (1) the visual memory tests employed are not robust enough to identify nondominant hippocampal dysfunction; or (2) visual memory may have a more diffuse and bilateral representation in the brain [17]. We believe that a combination of these two hypotheses is more plausible. We have found that many patients make use of a verbal strategy to memorize a visual content. In addition, we have seen that, although deficits of visual memory are not correlated with right HA, they are associated with bilateral HA.

In conclusion, individuals with HA and who are seizure-free, have had only a few seizures in life, or are asymptomatic show significant memory-specific impairment on neuropsychological evaluation, indicating an independent role of HA in memory dysfunction. In addition, our data indicate that frequent seizures potentiate the effect of HA on memory deficits of these patients.

5. Uncited references

[43–45].

Acknowledgments

The authors thank all patients and their families for agreeing to participate in this study. The study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado

de São Paulo—(FAPESP) (Grants 97/7584-3, 99/10702-3, and 00/07788-2).

References

- [1] Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997;54:369–76.
- [2] Meencke HJ, Veith G. Hippocampal sclerosis in epilepsy. In: Lüders H, editor. *Epilepsy surgery*. New York: Raven Press; 1991. p. 705–15.
- [3] Watson C, Jack Jr CR, Cendes F. Volumetric magnetic resonance imaging: clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997;54:1521–31.
- [4] Meyer V, Yates AJ. Intellectual changes following temporal lobectomy for psychomotor epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1955;18:44–52.
- [5] Milner B. Psychological defects produced by temporal lobe excision. *Res Nerv Ment Dis* 1958;36:244–57.
- [6] Novelly R, Augustine EA, Mattson RH, et al. Selective memory improvement and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. *Ann Neurol* 1984;15:64–7.
- [7] Hermann BP, Connell B, Barr WB, Wyler AR. The utility of the Warrington Recognition Memory Test for temporal lobe epilepsy: pre and postoperative results. *J Epilepsy* 1995;8:139–45.
- [8] Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans Am Neurol Assoc* 1962;87:224–6.
- [9] Kimura D. Right temporal lobe damage. *Arch Neurol* 1963;8:48–55.
- [10] Malec JF, Ivnik RJ, Hinkeldey NS. Visual spatial learning test. *J Consult Clin Psychol Psychol Assess* 1991;3:82–8.
- [11] Lencz T, McCarthy G, Bronen RA, et al. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol* 1992;31:629–37.
- [12] Sass KJ, Sass A, Westerveld M, et al. Russels adaptation of the Wechsler Memory Scale as an index of hippocampal pathology. *J Epilepsy* 1992;5:24–30.
- [13] Saling MM, Berkovic SF, O'Shea MF, et al. Lateralization of verbal memory and unilateral hippocampal sclerosis: evidence of task specific effects. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993;15:608–18.
- [14] Rausch R, Babb TL. Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Arch Neurol* 1993;50:812–7.
- [15] Trenerry MR, Westerveld M, Meador KJ. MRI hippocampal volume and neuropsychology in epilepsy surgery. *Magn Reson Imaging* 1995;13:1125–31.
- [16] Baxendale SA. The hippocampus: functional and structural correlations. *Seizure* 1995;4:105–17.
- [17] Jones-Gotman M. Psychological evaluation for epilepsy surgery. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D, editors. *The treatment of epilepsy*. Oxford: Blackwell Science; 1996. p. 621–30.
- [18] Dikmen S, Matthews CG, Harley JP. The effect of early versus late onset of major motor epilepsy upon cognitive-intellectual performance. *Epilepsia* 1975;16:73–81.
- [19] O'Leary DS, Seidenberg M, Berent S, Boll TJ. Effects of age of onset of tonic-clonic seizures on neuropsychological performance in children. *Epilepsia* 1981;22:197–204.
- [20] O'Leary DS, Lovell MR, Sackellares JC. Effects of age of onset of partial and generalized seizures on neuropsychological performances in children. *J Nerv Ment Dis* 1983;171:624–9.
- [21] Dodrill CB. Neuropsychology. In: Laidlaw J, Richens A, Chadwick DW, editors. *A textbook of epilepsy*. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 1992. p. 459–73.

- [22] Lespinet V, Bresson C, N'Kaoua B, et al. Effect of age of onset of temporal lobe epilepsy on the severity and the nature of preoperative memory deficits. *Neuropsychologia* 2002;40:1591-600.
- [23] Mirsky AF, Primac DW, Marson CA, et al. A comparison of the psychological test performance of patients with focal and non-focal epilepsy. *Exp Neurol* 1960;2:75-89.
- [24] Lavadas E, Umilta C, Provinciali L. Hemisphere-dependent cognitive performance in epileptic patients. *Epilepsia* 1979;20:493-502.
- [25] Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH, Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: a comparison of nonsurgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980;16:103-17.
- [26] Aldekamp AP, Overweg J, Gutter TH, et al. Effect of epilepsy, seizures and epileptiform EEG discharges on cognitive function. *Acta Neurol Scand* 1996;93:253-9.
- [27] Smith DB. Cognitive effects of antiepileptic drugs. In: Smith DB, Treiman DM, Trimble MR, editors. *Advances in neurology*, vol. 55. New York: Raven Press; 1991. p. 197-212.
- [28] Bennett TL. Cognitive effects of epilepsy and anticonvulsant medications. In: Bennett TL, editor. *Neuropsychology of epilepsy*. New York: Plenum; 1992. p. 73-95.
- [29] Berkovic S, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996;40:227-35.
- [30] Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 1998;50:554-7.
- [31] Kobayashi E, Sousa SC, Lopes-Cendes I, et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001;56:166-72.
- [32] Kobayashi E, D'Agostino MD, Lopes-Cendes I, et al. Hippocampal atrophy and T2-weighted signal changes in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003;60:405-9.
- [33] Kobayashi E, Li LM, Lopes-Cendes I, Cendes F. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal sclerosis in asymptomatic, first-degree relatives of patients with familial mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 2002;59:1891-4.
- [34] Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale—revised*. New York: Psychological Corp.; 1981.
- [35] Oldfield RC. The Assessment and Analysis of Handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-103.
- [36] Spreen O, Strauss E. *Language tests*. In: Spreen O, Strauss E, editors. 2nd ed. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary, vol. 11. New York: Oxford Univ. Press; 1998. p. 423-80.
- [37] Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
- [38] Strub RL, Black FW. *Mental Status Examination in Neurology*. 3rd ed. Philadelphia: Davis; 1993.
- [39] Kennedy KJ. Age effects on Trail Making Test performance. *Percept Mot Skills* 1981;52:671-5.
- [40] Fromm-Auch D, Yeudali LT. Normative Data for the Halstead-Reitan Tests. *J Clin Neuropsychol* 1983;5:221-38.
- [41] Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, et al. *Wisconsin Card Sorting Test manual—revised and expanded*. USA: Psychological Assessment Resources Inc.; 1993.
- [42] Wechsler D. *Wechsler Memory Scale—revised: manual*. San Diego: Psychological Corp./Harcourt Brace Jovanovich Inc.; 1987.
- [43] Matthews CG, Klove H. Differential psychological performances in major motor, psychomotor and mixed seizures classifications of known and unknown etiology. *Epilepsia* 1967;8:117-28.
- [44] Kapur N. Epilepsy. In: Kapur N, editor. *Memory disorders in clinical practice*. London: Butterworth; 1988.
- [45] Rausch R, Le MT, Langfitt JT. Neuropsychological evaluation—adults. In: Engel J, Le Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 987-97.

ARTIGO 3

**Memory and language impairments and their relationships to neuronal
damage of medial temporal lobe structures in patients with medial
temporal lobe epilepsy**

Andréa Alessio, Leonardo Bonilha, Benito P. Damasceno,

Eliane Kobayashi, Li Li Min, Fernando Cendes

(submetido)

**MEMORY AND LANGUAGE IMPAIRMENTS AND THEIR RELATIONSHIPS
TO NEURONAL DAMAGE OF MEDIAL TEMPORAL LOBE STRUCTURES IN
PATIENTS WITH MEDIAL TEMPORAL LOBE EPILEPSY**

**Andréa Alessio, MSc; Leonardo Bonilha, MD; Benito P. Damasceno, MD, PhD ;
Eliane Kobayashi, MD, PhD; Li Li Min, MD, PhD; Fernando Cendes, MD, PhD**

Department of Neurology, FCM, UNICAMP

Campinas, Brazil

Correspondence to: Fernando Cendes, MD, PhD

Department of Neurology

FCM – UNICAMP

Cidade Universitária

Campinas SP, Brazil, CEP 13083-970

FAX: +55 19 289-1818

Email: fcendes@unicamp.br

ABSTRACT

Background: Chronic medial temporal lobe epilepsy (MTLE) is associated with memory loss due to damage in the hippocampal system.

Objective: To evaluate the relationship between the volume of medial temporal lobe structures and performance on neuropsychological tests in patients with MTLE.

Methods: We studied 39 consecutive patients with refractory MTLE and unilateral hippocampal atrophy (HA) determined by volumetric magnetic resonance imaging (MRI). MRI studies included manual morphometry of T1 weighted MRI with 1mm isotropic voxels that underwent field non-homogeneity correction and linear stereotaxic transformation into a standard space. Structures of interest comprised hippocampus, amygdala, and entorhinal, perirhinal, parahippocampal, and temporopolar cortices. Neuropsychological evaluation included Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised, Edinburgh Handedness Inventory, Dichotic Listening Test, Verbal Fluency Test, Boston Naming Test, Strub & Black Vigilance Test, Trail Making Test, Winsconsin Card Sorting Test and Wechsler Memory Scale – Revised. The volumes of medial temporal lobe structures were compared to neuropsychological results using MANOVA with Tukey's pairwise post hoc comparisons, and multiple regression analyses.

Results: Significant positive correlations were found between volumes of left hippocampus and Verbal Memory, Verbal Fluency and BNT; left perirhinal cortex and BNT; left entorhinal cortex and Verbal Fluency Test; and right parahippocampal cortex and Vigilance Test. On the other hand, the volumes of right hippocampus and right perirhinal cortex were negatively correlated to General Memory, Verbal Memory and Verbal Fluency tests; and that of right entorhinal cortex, to Verbal Memory and Verbal Fluency tests.

Conclusions: In patients with left MTLE, the atrophy of left hippocampus predicted verbal memory and language impairments, while the volume reduction of left perirhinal and entorhinal cortices correlated only to language impairment. On the other hand, in patients with right MTLE, the atrophy of right hippocampus and right perirhinal and entorhinal cortices predicted better general and verbal memory, and language skills, suggesting a compensatory role.

INTRODUCTION

Chronic medial temporal lobe epilepsy (MTLE) is associated with progressive memory loss ²⁴. Earlier age of seizure onset ^{2;17;18;34;42;43}, longer duration of epilepsy ^{2;16;32;39}, higher seizure frequency ^{1;2}, use of antiepileptic drugs (AEDs) ^{2;6;48} and refractoriness to drug treatment are related to a more severe memory decline, while the successful surgical treatment may stop or even reverse the memory loss ²⁴.

Besides these factors, the etiology of epilepsy [e.g., hippocampal atrophy (HA) and other signs of medial temporal sclerosis (MTS) on magnetic resonance imaging (MRI)] seems to play an important role in the memory impairment frequently seen in patients with MTLE ^{5;25;35}. The classic model of material-specific memory predicts that lesions in the left hippocampal system impair verbal memory ^{36;37;41}, while those in the right hippocampal system affect visual memory ^{30;38}. However, newer studies challenged these conclusions and currently the relationship between side of hippocampal pathology and memory dysfunction is more evident in patients with left HA than in those with right HA on MRI ^{4;25;26;33;45;46;54}.

Patients with MTLE may show atrophy not only in the hippocampus, but also in other regions anatomically and functionally linked to it, such as the parahippocampal region, comprised by the entorhinal and perirhinal cortices, and the neighbouring association regions of the neocortex ^{7,8,11,12;19,51}. Current research suggests that this whole network is involved with different aspects of memory formation and consolidation. Specifically, while the hippocampus plays a critical role in the processes located between the initial formation of memories and their final repository in the neocortex ¹⁹, the parahippocampal cortex is involved in the intersection of perception and memory ⁴⁰, and mediates the extended persistence of cortical representations of memory ⁽¹⁹⁾. Animal studies have shown that the parahippocampal region is particularly important for recognition memory ^{11;19}, and that selective lesions to the parahippocampal cortex severely impair memory ⁵³. However, the role of the parahippocampal regions in the memory deficits exhibited by patients with MTLE is not yet completely understood.

Structural MRI is a powerful tool to study *in vivo* the brain of patients with MTLE. Signs that are associated with MTS can be reliably detected by MRI ¹³, particularly by means of a careful and precise MRI morphometrical analysis ^{8,10}.

In this study, we aimed to evaluate the relationship between the volume of medial temporal lobe structures, such as hippocampus, amygdala, and entorhinal, perirhinal, parahippocampal, and temporopolar cortices, and performance on neuropsychological tests in patients with MTLE. This analysis allows us to test the controversial claim that lesions in the left hippocampal structure are associated with verbal memory deficits ^{36;37;41}, while those in the right hippocampal structure are related to visual memory deficits ^{30;38}.

PATIENTS AND METHODS

Ascertainment of subjects

We studied 39 consecutive patients with chronic refractory MTLE. All patients were referred from the out-patient epilepsy clinic of our institution, where they were diagnosed based on a detailed neurological evaluation. The determination of the epileptic syndrome was based on ILAE criteria ¹⁵. Seizures were lateralized according to the medical history, a comprehensive neurological examination, interictal EEG and prolonged video-EEG monitoring. All patients were considered to have drug-refractory MTLE ²⁰, with unilateral seizure onset and unilateral HA on routine visual analysis of MRI diagnostic protocol ³¹. The study was approved by the Ethics Committee of our Institution.

MRI evaluation

Besides the 39 consecutive patients with chronic refractory MTLE, we also scanned 32 normal subjects (21 women) recruited in the local community, as a control group.

MR Image acquisition

We acquired MRI using a standardized protocol ³¹ and we used T1-weighted images with 1mm isotropic voxels acquired on a 2 Tesla scanner (Elscent Prestige, Haifa, Israel) using a spoiled gradient-echo sequence (TR=22ms, TE=9ms, flip angle=35° matrix=256x220, field of view = 25x22cm, 1mm sagittal slices).

Image post-processing

The images were transferred to a Silicon Graphics O₂ workstation (Mountain View, CA) and underwent processing using a series of tools from the Montreal Neurological Institute (www.bic.mni.mcgill.ca/software/). The images underwent field non-homogeneity correction using the N3 ⁴⁷ and automated linear stereotaxic transformation using the TAL package ¹⁴.

Volumetric analysis

Each anatomical structure was manually identified using DISPLAY (David McDonald, www.bic.mni.mcgill.ca/software/). We assessed the volumes of the temporopolar (TPC), perirhinal (PRC), entorhinal (ERC), parahippocampal cortex (PHC), hippocampus (HIP) and amygdala (AMY). The volumes for each of these regions were determined by a single observer (L.B.) according to a protocol that has been refined in our group ⁹.

Neuropsychological evaluation

Neuropsychological evaluation included: Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) to investigate memory; vocabulary and block design subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R) to estimate IQ; Edinburgh Handedness

Inventory, as well as Auditory Discrimination and Dichotic Listening Tests to determine hemispheric dominance for language and, by inference, to lateralize verbal and visual memory. In order to control for other cognitive functions that could influence memory tasks, we employed tests for perception of colors and forms, language (Verbal Fluency Test – category: animals and Boston Naming Test / BNT), attention (Strub and Black Vigilance Test), and executive functions (Trail Making Test / TMT and Wisconsin Card Sorting Test / WCST)^{21;22;28;29;44;50;52;55;56}.

Statistical analysis

Data was analyzed with Systat (9.0) and SPSS (11.0.1) software for Windows. Group differences for age were determined by a one-way analysis of variance (ANOVA), and gender distribution using the Chi-square test. Differences of volumes among control subjects were evaluated with multivariate analysis of variance (MANOVA) with two within-subject factors (side: left, right; and structures: TPC, PRC, ERC, PHC, HIP, AMY). Group differences for volume were evaluated with MANOVA with one between-subjects grouping factor (groups: controls, left-MTLE, right-MTLE) and one within-subject grouping factor (structures: right TPC, left TPC, right PRC, left PRC, right ERC, left ERC, right PHC, left PHC, right HIP, left HIP, right AMY, left AMY). The MANOVA was followed by Tukey HSD post-hoc comparisons, in order to determine the structures with significant volume reduction in patients with MTLE, compared to normal controls.

We applied the Pearson correlation coefficient analysis to evaluate the linear relation of the volumes of the different medial temporal lobe structures and the neuropsychological test scores. We applied partial correlation analysis to assess the degree that a brain structure volume was correlated with the performance on a neuropsychological test, partialling out the effect of another brain structure, which was used as a control variable, whenever two or more structures were correlated with the performance on a neuropsychological test. Finally, we used multiple regression analysis as an index of strength-of-relationship to indicate the degree that the volumes of the medial temporal lobe structures, as a single set of predictors, predict the performance on neuropsychological

tests, whenever two or more structures were correlated with the performance on a neuropsychological test. The right sided structures and the left sided structures were also used in combination as two unordered set of predictors whenever volumes from structures from both sides were significantly linearly correlated with the performance on a neuropsychological test. The dependent variable scores are shown in equations in which the predictors and the criterion are standardized to have a standard deviation of 1, over a mean of 0 (Z score).

The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

We studied 39 MTLE patients (24 women; 15 men) with mean age of 35 years (range: 17- 54 yrs), mean educational level of 6 years (range: 1-16 yrs), and mean estimated IQ of 89 (range: 73-115). Thirty-seven patients (95%) were right-handed, and twenty-eight (72%) had left hemispheric dominance for language. The patients mean performance on the neuropsychological tests, was: -3.73 SD (range: -12.47/+2.79) on BNT; 13 words (range: 6-25) on Verbal Fluency Test; 0.39 errors (range: 0-2) on Vigilance Test; 62 seconds (range: 19-197) on TMTA; and 146 seconds (range: 49-281) on TMTB. Finally, in WCST, thirty-eight (97%) patients exhibited normal range of performance and only one, impaired performance.

Nineteen MTLE patients had right HA, and twenty had left HA. We did not observe significant correlations between the medial temporal lobe structures analyzed in the group of patients with right MTLE and in the group with left MTLE.

Multivariate analysis of variance (MANOVA) with Tukey post-hoc comparisons between patients and controls showed a significant reduction in the volumes of the right PRC ($\lambda(69,2)=9.7, p<0.05$), right ERC ($\lambda(69,2)=13, p<0.05$), right PHC ($\lambda(69,2)=5.7, p<0.05$), and right HIP ($\lambda(69,2)=201.3, p<0.05$) in patients with right MTLE, and significant reduction in the volumes of the left PRC ($\lambda(69,2)=31, p<0.05$), left TPC ($\lambda(69,2)=4.5, p<0.05$), left ERC ($\lambda(69,2)=18.8, p<0.05$), left AMY ($\lambda(69,2)=7.6, p<0.05$) and left HIP ($\lambda(69,2)=275.5, p<0.05$) in patients with left MTLE.

The results from the correlation analysis performed with the data from the morphometric values and the neuropsychological assessment are shown in table 1.

We found a significant positive correlation (with larger regions predicting improved performance) between left hippocampus and Verbal Memory, Verbal Fluency and BNT; left perirhinal cortex and BNT; left entorhinal cortex and Verbal Fluency Test; and right parahippocampal cortex and Vigilance Test. On the other hand, we verified a significant negative correlation (with atrophy predicting improved performance) between right hippocampus and right perirhinal cortex and General Memory, Verbal Memory and Verbal Fluency tests; and right entorhinal cortex and Verbal Memory and Verbal Fluency tests (table1). We did not observe association between the temporal lobe volumes and the qualitative variables (Pearson Chi-square=39.0, $p>0.05$).

The following analyses were conducted with the performance on the neuropsychological tests that were significantly correlated with medial temporal lobe structures.

1. Boston Naming Test (BNT)

The correlation between the volume of the left perirhinal cortex and the BNT was not significant ($r=0.19$, $p>0.05$) while partialling out the effect of the volume of the left hippocampus. Partial correlation also showed a non-significant correlation between the volume of the left hippocampus and the BNT ($r=0.22$, $p>0.05$) partialling out the effect of the volume of the left perirhinal cortex. These findings suggest a reciprocal mediator effect of both structures in the performance on the BNT. The multiple regression analysis showed that the structures that were significantly associated with BNT were associated with it according to the following equation for the standardized variables:

$$\text{Predicted } Z \text{ BNT} = 0.24 * Z \text{ Left hippocampus} + 0.21 * Z \text{ Left perirhinal cortex}$$

2. Verbal Fluency Test

The correlation between the volume of the left entorhinal cortex and the performance on the verbal fluency test was not significant ($r=0.28$, $p>0.05$) while partialling out the effect of the volume of the left hippocampus, and so was not significant

the correlation between the volume of the left hippocampus and the performance on the verbal fluency test ($r=0.3$, $p>0.05$) while partialling out the effect of the volume of the left entorhinal cortex. However, while partialling out the effect of the volume of the right hippocampus, the volume of the right perirhinal cortex showed a significant negative correlation with the verbal fluency test ($r=-0.50$, $p=0.029$), but the volume of the right entorhinal cortex failed to maintain a significant correlation with the verbal fluency test ($r=-0.19$, $p>0.05$). When the volume of the right perirhinal cortex was partialled out, the right entorhinal cortex and the right hippocampus failed to maintain a significant correlation with the verbal fluency ($r=-0.15$ and $r=-0.35$, respectively, $p>0.05$), and similarly, when the volume of the right entorhinal cortex was partialled out, the other structures did not show a significant correlation with verbal fluency performance (right perirhinal cortex $r=-0.45$; right hippocampus $r=-0.28$; $p>0.05$). These findings suggest a reciprocal mediator effect of the left entorhinal cortex and the left hippocampus on verbal fluency, and an interaction between reciprocal mediation of the right entorhinal cortex, the right hippocampus and the right perirhinal to affect the performance on verbal fluency test, alongside with common cause of the right perirhinal cortex on verbal fluency. Multiple regression analysis showed that the structures that were significantly associated with verbal fluency predicted it according to the following equation for the standardized variables:

$$\text{Predicted } Z \text{ Verbal Fluency} = 0.2 * Z \text{ Left hippocampus} + 0.24 * Z \text{ Left entorhinal cortex} - 0.15 * Z \text{ Right entorhinal cortex} - 0.59 * Z \text{ Right perirhinal cortex} - 0.08 * Z \text{ Right hippocampus}$$

Right sided structures (entorhinal and perirhinal cortices, and hippocampus) did not predict the performance on the verbal fluency test over and above the left sided structures (entorhinal cortex and hippocampus), $R^2 \text{ change} = 0.28$, $p>0.05$.

3. Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R): General Memory

The volume of the right perirhinal cortex failed to correlate significantly with the performance on the WMS-R test for general memory ($r=-0.25$, $p>0.05$) if the volume of the right hippocampus was partialled out, and vice-versa ($r=-0.15$, $p>0.05$). These findings

suggest a reciprocal mediator effect of both structures in the performance on the WMS-R test for general memory. The structures that were significantly associated with WMS-R test for general memory predicted it according to the following equation for the standardized variables:

$$\text{Predicted } Z \text{ WMS-R General Memory} = -0.18 * Z \text{ Right hippocampus} - 0.28 * Z \text{ Right perirhinal cortex}$$

4. Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R): Verbal Memory

When controlling the correlation by the volume of the left hippocampus, the volume of the right perirhinal cortex showed positive correlation with the performance on the WMS-R test for Verbal Memory ($r=0.39$; $p<0.05$), while the other structures failed to show significant correlation with the test (right hippocampus $r=0.23$, $p>0.05$; right entorhinal cortex $r=0.16$, $p>0.05$). When partialling out the volume of the right hippocampus, none of the structures showed a positive correlation with the WMS-R test for Verbal Memory (left hippocampus $r=0.07$, $p>0.05$; right entorhinal cortex $r=0.1$, $p>0.05$; right perirhinal cortex $r=0.3$, $p>0.05$). None of the structures showed a significant correlation when the comparisons were controlled by the right entorhinal cortex (left hippocampus $r=0.13$, $p>0.05$; right perirhinal cortex $r=0.3$, $p>0.05$; right hippocampus $r=0.21$, $p>0.05$) and by the right perirhinal cortex (left hippocampus $r=0.23$, $p>0.05$; right entorhinal cortex $r=0.07$, $p>0.05$; right hippocampus $r=0.21$, $p>0.05$). These findings suggest an interaction between reciprocal mediation of the right entorhinal cortex, the right hippocampus and the right perirhinal to affect the performance on the WMS-R for verbal memory, with common cause of the right perirhinal cortex on verbal memory. The structures that were significantly associated with WMS-R test for verbal memory predicted it according to the following equation for the standardized variables:

$$\text{Predicted } Z \text{ WMS-R Verbal Memory} = 0.3 * Z \text{ Left Hippocampus} - 0.13 * Z \text{ Right hippocampus} - 0.48 * Z \text{ Right perirhinal cortex} - 0.28 * Z \text{ Right entorhinal cortex}$$

Right sided structures (entorhinal and perirhinal cortices, and hippocampus) did not predict the performance on the WMS-R for verbal memory over and above the left hippocampus, $R^2\text{change} = 0.24$, $p>0.05$.

DISCUSSION

We studied patients with refractory MTLE associated with HA and other signs of MTS on MRI. The majority of these patients exhibited not only memory deficits (WMS-R) but also language impairment (BNT and Verbal Fluency Test), while exhibiting good performance on tests of attention and concentration, mental flexibility and executive functions. Other authors ²⁵ have also found that the cognitive deficits related to MTS are not restricted to memory, but involve also intelligence, language, visuo-perceptual and visuo-spatial functions.

In accordance with more recent studies in the field of epilepsy surgery ^{4;25;26;33;45;46;54}, we verified a positive correlation between the degree of left HA and the degree of verbal memory deficit detected in these patients, but not between right HA and visual memory deficit. This absence of relationship between right HA and deficits of visual memory may be explained by the fact that (1) the visual memory tests employed are not robust enough to identify non-dominant hippocampal dysfunction, (2) visual memory may have a more diffuse and bilateral representation in the brain, or (3) a combination of these two hypothesis. In addition, we observed a positive correlation between the degree of left HA and the degree of impairment on tests of naming by visual confrontation (BNT) and spontaneous production of words (Verbal Fluency Test).

However, it is important to note that patients with refractory MTLE may exhibit not only HA but also reduction of volume of the cortical regions that surround the hippocampus and are densely connected to it ^{3;8;10;27}. Those regions that are more closely related to the hippocampus, both anatomically and functionally, seem to exhibit a more severe volume reduction ^{3;8;10;27}, although a linear correlation between the volumes of these structures has not been shown ¹⁰. Since the amount of damage to these structures varies among patients, we hoped to examine whether different regions were particularly good predictors of cognitive deficits. By relating damage to different regions with cognitive performance, we hope to infer the functional roles of these brain structures. These findings would have theoretical importance for understanding the function of the intact human brain, as well as clinical relevance for describing the cognitive variability seen in MTLE patients.

We observed that the volumes of left parahippocampal gyrus cortical structures were correlated with worse performance on language tests, but not on memory tests. There was a positive correlation between the volume of left perirhinal cortex and performance on test of naming by visual confrontation, and between the volume of left entorhinal cortex and performance on test of spontaneous production of words. These results reflect a contributing role of the parahippocampal regions in language skills, due to its close interaction with overlying neocortical structures specialized in language processing, as proposed by Helmstaedter et al ²³.

Conversely, we verified that the volumes of right hippocampus, perirhinal cortex and entorhinal cortex were negatively correlated to the performance on verbal memory tests of WSM-R and Verbal Fluency Test. In addition, the volumes of right hippocampus and perirhinal cortex were also negatively correlated to the performance on general memory tests of WSM-R. These unsuspected findings may reflect a compensatory role of left sided functions in patients with right MTLE, since there were no difference among left and right HA groups as regards age, educational level, handedness, and hemispheric dominance for language.

We have observed that the structures of left hemisphere are associated with the performance in the neuropsychological tests in a mediator variable hypothesis, i.e., the structures are correlated to a performance on a test through other correlated brain structures, since the partialling out of the these structures dilutes the correlation. Likewise, we observed that the right sided brain structures did not predict over and above the left sided structures the performance on the neuropsychological tests.

In conclusion, in patients with left MTLE, the atrophy of the left hippocampus predicted verbal memory and language impairments, while the volume reduction of the left perirhinal and entorhinal cortices correlated only to language impairment. In patients with right MTLE, the atrophy of the right hippocampus and right perirhinal and entorhinal cortices did not predict memory deficits. In fact, atrophy of these right hemisphere structures actually predicted better general and verbal memory and language skills, suggesting a compensatory role.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank all patients for agreeing in participating in this study. Study supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (grant numbers 00/07788-2 and 00/04710-2).

REFERENCE

1. Aldenkamp AP, Overweg J, Gutter T, Beun AM, Diepman L, and Mulder OG. Effect of epilepsy, seizures and epileptiform EEG discharges on cognitive function. *Acta Neurol Scand* 93:253-259, 1996.
2. Alessio A, Damasceno BP, Camargo CHP, Kobayashi E, Guerreiro C, and Cendes F. Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy and Behavior*, 5: 22-27, 2004.
3. Andermann F. Why study mesial temporal atrophy in patients with intractable temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1606-1607, 2003.
4. Baxendale SA. The hippocampus: functional and structural correlations. *Seizure* 4:105-117, 1995.
5. Baxendale SA, Van Paesschen W, Thompson PJ, Duncan JS, Harkness WF, and Shorvon SD. Hippocampal cell loss and gliosis: relationship to preoperative and postoperative memory function. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 11:12-21, 1998.
6. Bennett TL. Cognitive effects of epilepsy and anticonvulsant medications., in Bennett TL (ed): *Neuropsychology of Epilepsy*. New York, Plenum Press, 1992, pp 73-95.
7. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Andermann F, Dubeau F, and Arnold DL. Morphometric MRI analysis of the parahippocampal region in temporal lobe epilepsy. *Ann N Y Acad Sci* 911:495-500, 2000.

8. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, and Arnold DL. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain* 126:462-469, 2003.
9. Bonilha L, Kobayashi E, Cendes F, and Li LM. Protocol for volumetric segmentation of medial temporal structures using high resolution 3D MRI. *Hum.Brain Mapp.* 22[2], 145-154. 2004.
10. Bonilha L, Kobayashi E, Rorden C, Cendes F, and Li LM. Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1627-1630, 2003.
11. Brown MW and Aggleton JP. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci* 2:51-61, 2001.
12. Burwell RD, Witter MP, and Amaral DG. Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus* 5:390-408, 1995.
13. Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Watson C, Melanson D, Olivier A, Peters T, Lopes-Cendes I, and . MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 43:719-725, 1993.
14. Collins DL, Neelin P, Peters TM, and Evans AC. Automatic 3D inter-subject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comp Assist Tomogr* 18:192-205, 1994.
15. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-399, 1989.
16. Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH, and Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 16:103-117, 1980.

17. Dikmen S, Matthews CG, and Harley JP. The effect of early versus late onset of major motor epilepsy upon cognitive-intellectual performance. *Epilepsia* 16:73-81, 1975.
18. Dodrill CB. Neuropsychology, in Laidlaw J, Richens A, Chadwick DW (eds): *A Textbook of Epilepsy*. London, Churchill Livingstone, 1992, pp 459-473.
19. Eichenbaum H. A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nat Rev Neurosci* 1:41-50, 2000.
20. Engel J Jr. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy: a plan for a randomized clinical trial. *Arch Neurol* 56:1338-1341, 1999.
21. Fromm-Auch D and Yeudall LT. Normative data for the Halstead-Reitan neuropsychological tests. *J Clin Neuropsychol* 5:221-238, 1983.
22. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, and et al. *Wisconsin Card Sorting Test Manual – Revised and Expanded*. Psychological Assessment Resources Inc., 1993.
23. Helmstaedter C, Grunwald T, Lehnertz K, Gleissner U, and Elger CE. Differential involvement of left temporolateral and temporoventral structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn* 35:110-131, 1997.
24. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, and Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 54:425-432, 2003.
25. Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, and Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 54:369-376, 1997.
26. Jones-Gotman M. Psychological evaluation for epilepsy surgery., in Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D (eds): *The Treatment of Epilepsy*. Oxford, Blackwell Science, 1996, pp 621-630.

27. Jutila L, Ylinen A, Partanen K, Alafuzoff I, Mervaala E, Partanen J, Vapalahti M, Vainio P, and Pitkanen A. MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1490-1501, 2001.
28. Kaplan EF, Goodglass H, and Weintaub S. *The Boston Naming Test*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1983.
29. Kennedy KJ. Age effects on Trail Making Test performance. *Percept Mot Skills* 52:671-675, 1981.
30. Kimura D. Right temporal-lobe damage. Perception of unfamiliar stimuli after damage. *Arch Neurol* 8:264-271, 1963.
31. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR, Secolin R, Sardinha LA, Lopez-Cendes I, and Cendes F. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol* 60:1546-1551, 2003.
32. Ladavas E, Umiltà C, and Provinciali L. Hemisphere-dependent cognitive performances in epileptic patients. *Epilepsia* 20:493-502, 1979.
33. Lencz T, McCarthy G, Bronen RA, Scott TM, Inserni JA, Sass KJ, Novelly RA, Kim JH, and Spencer DD. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol* 31:629-637, 1992.
34. Lespinet V, Bresson C, N'Kaoua B, Rougier A, and Claverie B. Effect of age of onset of temporal lobe epilepsy on the severity and the nature of preoperative memory deficits. *Neuropsychologia* 40:1591-1600, 2002.
35. Meencke HJ and Veith G. Hippocampal sclerosis in epilepsy., in Lüders H (ed): *Epilepsy Surgery*. New York, Raven Press, 1991, pp 705-715.
36. Meyer V, and Yate AJ. Intellectual Changes Following Temporal Lobectomy for Psychomotor Epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 18, 44-52. 1955.

37. Milner B. Psychological Defects Produced by Temporal Lobe Excision. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 36, 244-257. 1958.
38. Milner B, Branch C, and Rasmussen T. Study of Short-Term Memory After Intracarotid Injection of Sodium Amytal. *Trans Am Neurol Ass* 87, 224-226. 1962.
39. Milrsky AF, Primac DW, Marson CA, and et al. A comparison of the psychological test performance of patients with focal and non-focal epilepsy. *Exp Neurol* 2, 75-89. 1960.
40. Murray EA and Bussey TJ. Perceptual-mnemonic functions of the perirhinal cortex. *Trends Cogn Sci* 3:142-151, 1999.
41. Novelly RA, Augustine EA, Mattson RH, Glaser GH, Williamson PD, Spencer DD, and Spencer SS. Selective memory improvement and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. *Ann Neurol* 15:64-67, 1984.
42. O'Leary DS, Lovell MR, Sackellares JC, Berent S, Giordani B, Seidenberg M, and Boll TJ. Effects of age of onset of partial and generalized seizures on neuropsychological performance in children. *J Nerv Ment Dis* 171:624-629, 1983.
43. O'Leary DS, Seidenberg M, Berent S, and Boll TJ. Effects of age of onset of tonic-clonic seizures on neuropsychological performance in children. *Epilepsia* 22:197-204, 1981.
44. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113, 1971.
45. Rausch R and Babb TL. Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Arch Neurol* 50:812-817, 1993.
46. Saling MM, Berkovic SF, O'Shea MF, Kalnins RM, Darby DG, and Bladin PF. Lateralization of verbal memory and unilateral hippocampal sclerosis: evidence of task-specific effects. *J Clin Exp Neuropsychol* 15:608-618, 1993.
47. Sled JG, Zijdenbos AP, and Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 17:87-97, 1998.

48. Smith DB. Cognitive effects of antiepileptic drugs, in Smith DB, Treiman DM, Trimble MR (eds): *Advances in Neurology*. New York, Raven Press, 1991, pp 197-212.
49. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 43:219-227, 2002.
50. Spreen O and Strauss E. Language Tests, in Spreen O, Strauss E (eds): *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms and Commentary*. New York, Oxford University Press, 1998, pp 423-480.
51. Squire LR and Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:1380-1386, 1991.
52. Strub RL and Black FW. *Mental Status Examination in Neurology*. Philadelphia, F A Davis Co., 1993.
53. Suzuki WA, Zola-Morgan S, Squire LR, and Amaral DG. Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey produce long-lasting memory impairment in the visual and tactual modalities. *J Neurosci* 13:2430-2451, 1993.
54. Trenerry MR, Westerveld M, and Meador KJ. MRI hippocampal volume and neuropsychology in epilepsy surgery. *Magn Reson Imaging* 13:1125-1132, 1995.
55. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised*. New York, Pshychological Corporation, 1981.
56. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale – Revised: Manual*. The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich Inc., 1997.
57. Wennberg R, Arruda F, Quesney LF, and Olivier A. Preeminence of extrahippocampal structures in the generation of mesial temporal seizures: evidence from human depth electrode recordings. *Epilepsia* 43:716-726, 2002.

Legends for figure and table

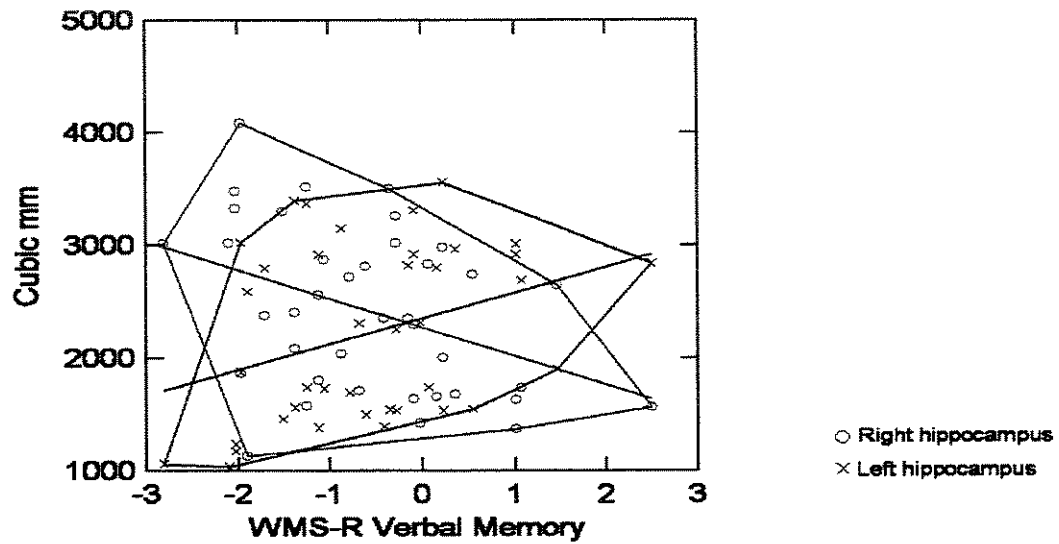


Figure 1: The figure shows the distribution of the volumes in z-scores of the right and the left hippocampus and the performance on the WMS-R test for Verbal Memory. The left hippocampus is positively correlated with the memory task performance while the right hippocampus is negatively correlated with the memory task. A convex hull and a smooth liner regression are shown to explicit the tendency of distribution.

Table 1: The table shows the results of the analysis of correlation between the volume of the structures of the medial portion of the temporal lobe and the performance on neuropsychological tests. Within each intersection of a row representing one neuropsychological test and a column representing a temporal lobe structure, the upper cell indicates the Pearson Correlation Coefficient index, while the lower cell indicates the Bonferroni probability (the p value) in italic font. The statistical significant correlations are shown in bold font.

Table 1

Test	Structure	L-PRC	R-PRC	L-TPC	R-TPC	L-ERC	R-ERC	L-PHC	R-PHC	L-AMY	R-AMY	L-HIP	R-HIP
IQ		0.121	0.132	-0.026	0.056	-0.064	0.171	0.028	-0.122	0.122	0.14	-0.002	0.035
		<i>0.463</i>	<i>0.424</i>	<i>0.877</i>	<i>0.737</i>	<i>0.698</i>	<i>0.297</i>	<i>0.864</i>	<i>0.461</i>	<i>0.459</i>	<i>0.394</i>	<i>0.989</i>	<i>0.834</i>
		0.067	-0.102	0.156	0.274	0.202	0.052	0.099	0.328	-0.263	-0.141	-0.115	-0.04
Vigilance Test		<i>0.683</i>	<i>0.536</i>	<i>0.341</i>	<i>0.092</i>	<i>0.217</i>	<i>0.752</i>	<i>0.549</i>	<i>0.042</i>	<i>0.106</i>	<i>0.392</i>	<i>0.486</i>	<i>0.81</i>
		-0.045	0.315	-0.041	0.142	-0.012	0.122	0.111	0.353	-0.064	0.056	-0.255	0.197
Trial making Test		<i>0.787</i>	<i>0.054</i>	<i>0.808</i>	<i>0.394</i>	<i>0.941</i>	<i>0.464</i>	<i>0.506</i>	<i>0.029</i>	<i>0.704</i>	<i>0.738</i>	<i>0.123</i>	<i>0.235</i>
Boston naming Test		0.337	-0.203	0.045	-0.073	0.165	-0.192	-0.115	-0.264	0.142	-0.033	0.354	-0.253
		<i>0.038</i>	<i>0.221</i>	<i>0.79</i>	<i>0.664</i>	<i>0.322</i>	<i>0.248</i>	<i>0.49</i>	<i>0.109</i>	<i>0.395</i>	<i>0.844</i>	<i>0.029</i>	<i>0.126</i>
Verbal fluency Test		0.312	-0.653	0.022	-0.44	0.505	-0.547	-0.085	-0.339	0.106	-0.263	0.518	-0.573
		<i>0.181</i>	<i>0.002</i>	<i>0.925</i>	<i>0.052</i>	<i>0.023</i>	<i>0.013</i>	<i>0.721</i>	<i>0.143</i>	<i>0.658</i>	<i>0.263</i>	<i>0.019</i>	<i>0.008</i>
WMS-R General Memory		0.11	-0.374	0.119	-0.109	0.133	-0.282	-0.11	-0.109	0.089	-0.191	0.311	-0.327
		<i>0.505</i>	<i>0.019</i>	<i>0.471</i>	<i>0.478</i>	<i>0.419</i>	<i>0.082</i>	<i>0.506</i>	<i>0.507</i>	<i>0.59</i>	<i>0.244</i>	<i>0.054</i>	<i>0.042</i>
WMS-R Verbal Memory		0.058	-0.45	0.127	-0.109	0.149	-0.351	-0.131	-0.094	0.024	-0.251	0.338	-0.394
		<i>0.726</i>	<i>0.004</i>	<i>0.44</i>	<i>0.508</i>	<i>0.366</i>	<i>0.028</i>	<i>0.428</i>	<i>0.567</i>	<i>0.886</i>	<i>0.123</i>	<i>0.035</i>	<i>0.013</i>
WMS-R Visual Memory		0.234	0.005	0.119	-0.178	0.131	-0.061	0.1	-0.127	0.202	-0.023	0.19	-0.12
		<i>0.152</i>	<i>0.975</i>	<i>0.471</i>	<i>0.279</i>	<i>0.425</i>	<i>0.713</i>	<i>0.544</i>	<i>0.441</i>	<i>0.216</i>	<i>0.889</i>	<i>0.247</i>	<i>0.468</i>
WMS-R Delayed Recall		0.125	-0.234	0.143	-0.028	0.097	-0.278	0.021	-0.057	0.031	-0.257	0.316	-0.242
		<i>0.447</i>	<i>0.152</i>	<i>0.386</i>	<i>0.865</i>	<i>0.559</i>	<i>0.087</i>	<i>0.897</i>	<i>0.729</i>	<i>0.852</i>	<i>0.114</i>	<i>0.05</i>	<i>0.137</i>

Abbreviations: L-PRC, left perirhinal cortex; R-PRC, right perirhinal cortex; L-TPC, left temporopolar cortex; R-TPC, right temporopolar cortex; L-ERC, left entorhinal cortex; R-ERC, right entorhinal cortex; L-PHC, left parahippocampal cortex; R-PHC, right parahippocampal cortex; L-AMY, left amygdala; R-AMY, right amygdala; L-HIP, left hippocampus; R-HIP, right hippocampus.

ARTIGO 4

Neuropsychological evaluation in patients with epilepsy and destructive cerebral lesions in precocious stages of development associated with hippocampal atrophy

Andréa Alessio, Ricardo A. Teixeira, Benito P. Damasceno,

Li Li Min, Fernando Cendes

(submetido)

**NEUROPSYCHOLOGICAL EVALUATION IN PATIENTS WITH EPILEPSY AND
DESTRUCTIVE CEREBRAL LESIONS IN PRECOCIOUS STAGES OF
DEVELOPMENT ASSOCIATED WITH HIPPOCAMPAL ATROPHY**

Alessio A, MSc; Teixeira RA, MD; Damasceno BP, MD, PhD;

Li LM, MD, PhD; Cendes F, MD, PhD

Department of Neurology, FCM, UNICAMP

Campinas, Brazil

Running title: neuropsychological evaluation and epilepsy and destructive lesions and hippocampal atrophy

Key words: neuropsychological evaluation; epilepsy; destructive lesions; hippocampal atrophy

Correspondence to: Fernando Cendes, MD, PhD

Department of Neurology

FCM – UNICAMP

Cidade Universitária

Campinas SP, Brazil, CEP 13083-970

FAX: +55 19 289-1818

Email: fcendes@unicamp.br

ABSTRACT

Background: Early destructive brain lesions are commonly associated with epilepsy and cognitive dysfunction.

Objective: To compare the neuropsychological performance of patients with epilepsy secondary to three distinct types of destructive lesions in precocious stages of development, as well as to analyze the influence of the associated hippocampal atrophy (HA) on the severity of cognitive deficits in these patients.

Methods: We studied 23 patients, with ages ranging from 16 to 48 years, divided into three groups according to the topographical distribution of the lesion on magnetic resonance imaging (MRI): 4 patients with a homogeneous atrophy of an entire hemisphere (group *H*), 12 patients with lesions limited to a main cerebral arterial territory (group *AT*), and 7 patients with lesions in the borderzone of cerebral arteries (group *Bdz*). The neuropsychological evaluation included: Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R), Edinburgh Handedness Inventory, Dichotic Listening Test, Boston Naming Test (BNT), Strub & Black Vigilance Test, Trail Making Test (TMT) and Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R). MRI studies were performed in a 2T scanner with sagittal, coronal and axial acquisition for multiplanar reconstruction. Hippocampal volumetry was performed in all patients.

Results: Patients from group *H* had lower IQ than patients from group *AT* and *Bdz* ($p < 0.001$). However, when the hippocampal volume was introduced as a co-variable there was a significant difference among groups not only in the IQ test ($p = 0.004$), but also in the tests of general memory ($p = 0.004$), verbal memory ($p = 0.023$), visual memory ($p < 0.001$) and delayed recall ($p < 0.001$). While patients of group *H* had lower IQ and worse general memory, visual memory and delayed recall, patients of group *AT* had worse verbal memory.

Conclusions: Although there was a significant difference among the three lesion groups only in the IQ test, when HA was introduced as a co-variable we also found a difference in all memory tests. These findings indicate that, in addition to the extension of the cortical lesion, the degree of the associated HA plays relevant role on neuropsychological impairment in these patients.

INTRODUCTION

Destructive lesions in precocious stages of development comprise a wide variety of acquired neuropathological conditions that can be congenital, perinatal or postnatal, and are characterized by necrosis of previously normal cerebral tissue. It constitutes one of the most important causes of neurological morbidity acquired in this stage of development and have epilepsy as a frequent sequelae ^{1,2,3}.

The nature, severity and stage of development in which the cerebral insult occurs will determine different topographic and morphological patterns of cerebral lesions ^{4,5}. It is well known that when the brain is submitted to an insult that leads to a global energy depletion (e.g., hypoxia, status epilepticus), there are some areas that are more affected than others. The pyramidal cells of the hippocampus (CA1 and CA3 sectors), the Purkinje cells of the cerebellum and the intermediate layers of the cerebral cortex are considered to be the most vulnerable cells ⁶.

Precocious cerebral lesions and age of epilepsy onset are often related to cognitive impairment ⁷. The pattern and extension of cognitive deficits will vary according to the lateralization and localization of the cerebral lesion ^{7,8}. In conformity to the classic material-specific model of memory, deficits of verbal memory may occur in consequence of left hippocampal lesion and deficits of visual memory, of right hippocampal lesion ⁹⁻¹³.

The objective of this study was to compare the neuropsychological performance of patients with epilepsy secondary to three distinct types of destructive lesions in precocious stages of development, as well as to analyze the influence of the degree of the associated hippocampal atrophy (HA) on the severity of cognitive deficits in these patients.

PATIENTS AND METHODS

We studied 23 patients (14 women), with ages ranging from 16 to 48 years, seen at the Epilepsy Clinic of UNICAMP with the diagnosis of epilepsy secondary to a destructive brain lesion of early development. All patients had disease onset before the fifth year of age. We excluded patients with foreign tissue lesions detected on MRI, as well as those with history of major traumatic brain injury or with signs of progressive disease.

Detailed histories of prenatal, neonatal and early childhood events were systematically reviewed through the medical records and direct interview with the parents.

MRI studies were performed in a 2T scanner (Elscent Prestige®, Haifa, Israel). The protocol consisted of: a) sagittal T1 spin-echo, 6 mm thick for optimal orientation of the subsequent images; b) coronal T1 inversion recovery (IR), 3 mm thick; c) coronal T2-weighted "fast spin-echo" (FSE), 3-4mm thick; d) axial images parallel to the long axis of the hippocampus T1 gradient echo (GRE), 3mm thick; e) axial T2 FSE or Flair, 4mm thick; f) volumetric (3D) T1 GRE, acquired in the sagittal plane for multiplanar reconstruction, 1-1.5mm thick.

Visual analysis of MRI and multiplanar reconstruction were systematically performed in a workstation (O₂ Silicon Graphic), using Omnipro software (Elscent Prestige®, Haifa, Israel). We performed volumetric measurements of the hippocampi in all patients, using 3 mm thick coronal IR images with a semiautomatic software developed by the National Institute of Health (NIH-image). Anatomic boundaries were determined as described by a specific protocol¹⁴.

Patients were divided into three different groups, according to the topographical distribution of the lesion on MRI: hemispheric (group *H*), with a homogeneous atrophy of an entire hemisphere; arterial territory (group *AT*), with lesions limited to a main cerebral arterial territory; and arterial borderzone (group *Bdz*), with lesions in the watershed areas of the main cerebral arteries (Figure 1).

The neuropsychological evaluation included Wechsler Adult Intelligence Scale – Revised (WAIS-R), Edinburgh Handedness Inventory, Dichotic Listening Test, Boston Naming Test (BNT), Strub & Black Vigilance Test, Trail Making Test (TMT) and Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R)¹⁵⁻²³.

All variables that could somehow influence the neuropsychological performance were analyzed: antecedent of prenatal, neonatal and early childhood complications, age of seizure onset, epilepsy duration, seizure frequency, seizure type, presence of three distinct types of destructive lesions in precocious stages of development

and degree of HA. To assess differences in the distribution of these variables in each group of patients, we performed Chi-square test or ANOVA with Tukey's pairwise post hoc comparisons for continuous variables.

We used also a general linear model to test the effect of the interaction between three distinct types of destructive lesions and degree of HA on the performance in each cognitive test. The significance level was 0.05.

RESULTS

Twenty-three patients were divided into three different groups: *H* (n=4), *AT* (n=12) and *Bdz* (n=7). The clinical findings are summarized in table 1, and the MRI and neuropsychological findings in table 2.

Clinical features

Eight (66%) of the 12 group *AT* patients had hemiparesis associated with hemiatrophy, which was observed within the first two years of life, without evidence of post-natal events that could explain the deficit (except for patient 8, who had a complex febrile convulsion followed by hemiparesis at five months age). In addition, major prenatal events such as abortion attempt and severe maternal trauma were described in 4 (33%) of group *AT* patients, but in none belonging to other groups. History of perinatal events was more frequent in group *Bdz* (71,4%) than in group *H* (none) and group *AT* (25%). SE was more common in group *H* patients (100%) as compared to the other groups: *Bdz* (14%) and *AT* (8%) (χ^2 , $p = 0.001$).

Group *H* patients started presenting recurrent seizures later (mean: 15.5 years) than patients of group *Bdz* (mean: 5.5 years) and *AT* (mean: 9.6 years), although this difference was not statistically significant ($p=0.14$). The three groups were similar as regards duration of epilepsy ($p=0.461$), seizure frequency ($p=0.912$) and seizure type ($p=0.16$).

MRI features

Patients of group *H* revealed an uniform pattern of atrophy of a whole cerebral hemisphere. One patient had additional atrophy on arterial borderzone between the three major arteries bilaterally.

All patients from group *Bdz* exhibited bilateral lesions, and in six of them (85.7%) they were asymmetric (four predominating on the left and two on the right). In four patients (57.1%) the lesion was distributed posteriorly between the three main arteries and in three patients, more anteriorly in the watershed areas of anterior cerebral artery (ACA) and middle cerebral artery (MCA).

Among group *AT* patients, seven (58.3%) presented lesions on the territory of the MCA, four on the posterior cerebral artery (PCA), and one on the ACA.

Nineteen patients (82.6%) presented HA on visual analysis of MRI, which was further confirmed by volumetric studies. In one patient with normal hippocampi in the visual analysis, the volumetric study revealed bilateral HA (patient 7). Three patients had normal hippocampi both on visual analyses and volumetry (patients 11, 12 and 15). The HA was unilateral and ipsilateral to the main lesion in all patients, except in patient 16 who had HA contralateral to the main lesion, and patients 7 and 9 who had bilateral HA.

ANOVA demonstrated that the normalized mean volume of the hippocampus ipsilateral to the main lesion was different among the groups ($F[3,97]=0.28$, $p=0.035$), and pairwise post hoc comparisons showed that group *H* had smaller hippocampal volumes than groups *Bdz* and *AT*. Contralateral normalized hippocampal volumes were not different among the groups ($F[2,5]=0.17$, $p = 0.170$).

Neuropsychological data

The 23 patients evaluated (14 women, 9 men) had mean age of 30 years (range: 16-48 yrs), mean educational level of 6 years (range: 1-15 yrs), and mean estimated IQ of 84 (range: 58-114). Seventeen patients (74%) were right-handed, of which fifteen (65%) had left hemispheric dominance for language and two (9%), bilateral representation for language; and six (26%) left-handed patients had right hemispheric dominance for language (26%).

Age and educational levels were similar in the three groups (*H*, *AT* and *Bdz*), as well as the results of Edinburgh Handedness Inventory, Dichotic Listening Test, BNT, Strub and Black Vigilance Test, TMT and WMS-R. On the other hand, there was a significant difference between groups in the result of WAIS-R, since IQ scores of patients of group *H* was lower than of patients of group *AT* and *Bdz* ($p < 0.001$).

However, when the hippocampal volume was introduced as co-variable, a significant difference among groups was observed not only in the IQ test ($p = 0.004$) but also in tests of general memory ($p = 0.004$), verbal memory ($p = 0.023$), visual memory ($p < 0.001$) and delayed recall ($p < 0.001$) of the WMS-R.

Patients of group *H* had smaller hippocampal volumes than patients of group *Bdz* and *AT*. All of them had right HA. They also had lower IQ ($p = 0.004$) and worse performance in the tests of general memory ($p = 0.004$), visual memory ($p < 0.001$) and delayed recall ($p = 0.001$) than patients of group *AT* and *Bdz*.

On the other hand, seven (58%) patients of group *AT* had left HA. They had also worse performance in the tests of verbal memory ($p = 0.02$) than patients of group *H* and *Bdz*.

DISCUSSION

According to the literature, the nature, severity and stage of development in which a brain insult occurs determine different topographic and morphological patterns of cerebral lesions ^{4,5}. In the present series, all patients had destructive neocortical brain lesions acquired early in life, which were associated with HA in the majority (86.9%) of them. The classification in three groups was made on the basis of topographical distribution of these lesions.

The antecedent of SE was more frequent in patients with homogeneous atrophy of an entire hemisphere (group *H*) as compared to patients with lesions limited to a main cerebral arterial territory (group *AT*) or with lesions in the watershed areas of these arteries (group *Bdz*). History of perinatal complications was more frequent in group *Bdz*, and prenatal complications, in group *AT*.

Age of seizure onset was not different among groups, although patients of group *H* tended to present recurrent seizures later than patients of group *AT* and *Bdz*. Duration of epilepsy, seizure frequency and seizure type were also similar in the three groups. This similarity in the clinical features of epilepsy among groups is particularly interesting, since differences in neuropsychological performance can not be attributed to these clinical variables.

Although the three groups of patients were not different in age, educational level, handedness and hemispheric dominance for language, as well as in vigilance, attentional, linguistic and memory capacities, they had different IQ. Group *H* had lower mean IQ than the other groups, probably as a consequence of more widespread lesions. This finding is in agreement with that reported by Levine et al ²⁴, which suggest that intellectual function in cases of childhood epilepsy is inversely correlated to the lesion size. Moreover, other authors have suggested that intellectual function is also inversely correlated to the severity of the motor impairment and presence of seizures ²⁴⁻²⁸.

Interestingly, when hippocampal volume was introduced as co-variable, we found a significant difference among groups also for tests of general memory, verbal memory, visual memory and delayed recall, indicating the relevance of hippocampus for memory processing. The right HA was related to deficits in general and visual memory and delayed recall (group *H*), while left HA was associated with deficits of verbal memory (group *AT*).

These results are in accordance with the classic material-specific model of memory, which predicts that lesion of the right hippocampus implicates in deficits of visual memory and of the left hippocampus, in deficits of verbal memory ⁹⁻¹³. On the other hand, they differ from more recent studies of patients with medial temporal lobe epilepsy undergoing evaluation for surgical treatment ²⁹⁻³⁹, in which there was no strong relationship between right HA and deficits of visual memory, probably due to the fact that visual memory may have a more diffuse and bilateral representation in the brain ³⁸.

In present study, we found a relationship between right HA and deficits of visual memory, probably because the patients of group *H* had not only a very pronounced right HA but also an associated right hemisphere atrophy. This is in agreement with the hypothesis of a more diffuse brain representation for visual memory.

ACKNOWLEDGEMENT

The authors thank all patients for agreeing in participating in this study. Study supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (grant numbers 00/07788-2 and 98/13101-8).

REFERENCES

1. Raybaud C. Destructive lesions of the brain. *Neuroradiology* 1983; 25:265-91.
2. Evrard P, Kadhim HJ, Saint-Georges P, Gadisseux JF. Abnormal development and destructive processes of the human brain during the second half of gestation. In: Evrard P and Minkowski A, ed. *Developmental Neurobiology*. New York, Raven Press, 1989:21-41.
3. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1995:279-369.
4. Plum F. What causes infarction in ischemic brain? The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1983; 33:222-33.
5. Barkovich AJ, Truwit CL. Brain damage from perinatal asphyxia: correlation of MR findings with gestational age. *AJNR* 1990; 11:1087-1096.
6. Auer RN, Siesjö BK. Biological differences between ischemia, hypoglycemia, and epilepsy. *Ann Neurol* 1988; 24:699-707.
7. Rausch R, Le MT, Langfitt JT. Neuropsychological evaluation – adults. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 997-987.
8. Loiseau P, Strube E, Signoret JL. Memory and epilepsy. In: Trimble MR, Reynolds EH, eds. *Epilepsy, Behavior and Cognitive Function*. John Wiley & Sons Ltd, 1988; 165-176.

9. Meyer V, Yates AJ. Intellectual changes following temporal lobectomy for psychomotor epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1955; 18: 44-52.
10. Milner B. Psychological defects produced by temporal lobe excision. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1958; 36: 244-257.
11. Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. *Trans Am Neurol Ass* 1962; 87: 224-226.
12. Kimura D. Right temporal lobe damage. *Arch Neurol* 1963; 8: 48-55.
13. Malec JF, Ivnik RJ, Hinkeldey NS. Visual spatial learning test. *J Consult Clin Psychol: Psychol Assess* 1991; 3: 82-88.
14. Watson C, Jack CR, Cendes F. Volumetric magnetic resonance imaging: clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997; 54:1521-1531.
15. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale- revised. New York: Psychological Corporation 1981.
16. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9:97-103.
17. Spreen O, Strauss E. Language Tests. In: Spreen O, Strauss E, eds. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary* (2nd ed.). New York: Oxford University Press, 1998; 11:423-480.
18. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S. *The Boston Naming Test* (2nd ed.). Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
19. Strub RL, Black FW. *Mental status examination in neurology* (3rd ed.). Philadelphia: F A Davis Co., 1993.
20. Kennedy KJ. Age effects on Trail Making Test performance. *Perceptual and Motor Skills* 1981; 52:671-675.

21. Fromm-Auch D, Yeudall LT. Normative data for the Halstead-Reitan Tests. *Journal of Clinical Neuropsychology* 1983; 5:221-238.
22. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, et al. Wisconsin Card Sorting Test Manual – Revised and Expanded. USA: Psychological Assessment Resources Inc., 1993.
23. Wechsler D. Wechsler Memory Scale – Revised: Manual. USA: The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich Inc., 1987.
24. Levine SC, Huttenlocher P, Banich MT, Duda E. Factors affecting cognitive functioning of hemiplegic children. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1987; 29: 27-35.
25. Riva D, Cazzaniga L. Late effects of unilateral brain lesions sustained before and after age one. *Neuropsychologia* 1986; 24: 423-428.
26. Süssová J, Seidl Z, Faber J. Hemiparetic forms of cerebral palsy in relation to epilepsy and mental retardation. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1990; 32: 792-795.
27. Uvebrant P. Hemiplegic cerebral palsy aetiology and outcome. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1988; suppl. 345: 1-100.
28. Vargha-Khadem F, Isaacs E, van der Werf S, Robb S, Wilson J. Development of intelligence and memory in children with hemiplegic cerebral palsy. The deleterious consequences of early seizures. *Brain* 1992; 115: 315-329.
29. Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997; 54 :369-76.
30. Oxbury J, Oxbury SM. Neuropsychology: memory and hippocampal pathology. In: Reynolds EG, Trimble MR, eds. *The Bridge Between Neurology and Psychiatry*. Edinburg: Churchill Livingstone, 1989; 135-50.

31. Novelly RA, Augustine EA, Mattson RH, et al. Selective memory improvement and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. *Ann Neurol* 1990; 15:64-7.
32. Lencz T, McCarthy G, Bronen RA, et al. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurology* 1992; 31:629-37.
33. Sass KJ, Sass A, Westerveld M, et al. Russels adaptation of the Wechsler Memory Scale as an index of hippocampal pathology. *J Epilepsy* 1992; 5 : 24-30.
34. Saling MM, Berkovic SF, O'Shea MF, Kalnins RM, Darby DG, Bladin PF. Lateralization of verbal memory and unilateral hippocampal sclerosis: evidence of task specific effects. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1993; 15: 608-18.
35. Rausch R, Babb TL. Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Arch Neurol* 1993; 50: 812-17.
36. Trenerry MR, Westerveld M, Meador KJ. MRI Hippocampal volume and neuropsychology in epilepsy surgery. *Magn Reson Imaging* 1995; 13(8): 1125-31.
37. Baxendale SA. The Hippocampus: functional and structural correlations. *Seizure* 1995; 4: 105-17.
38. Jones-Gotman M. Psychological evaluation for epilepsy surgery. In: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D, eds. *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Science, 1996; 621-30.
39. Alessio A, Damasceno BP, Camargo CHP, Kobayashi E, Guerreiro CAM, Cendes F. Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5:22-27.

Figure 1: MRI images of patients of groups *H*, *AT* and *Bdz*

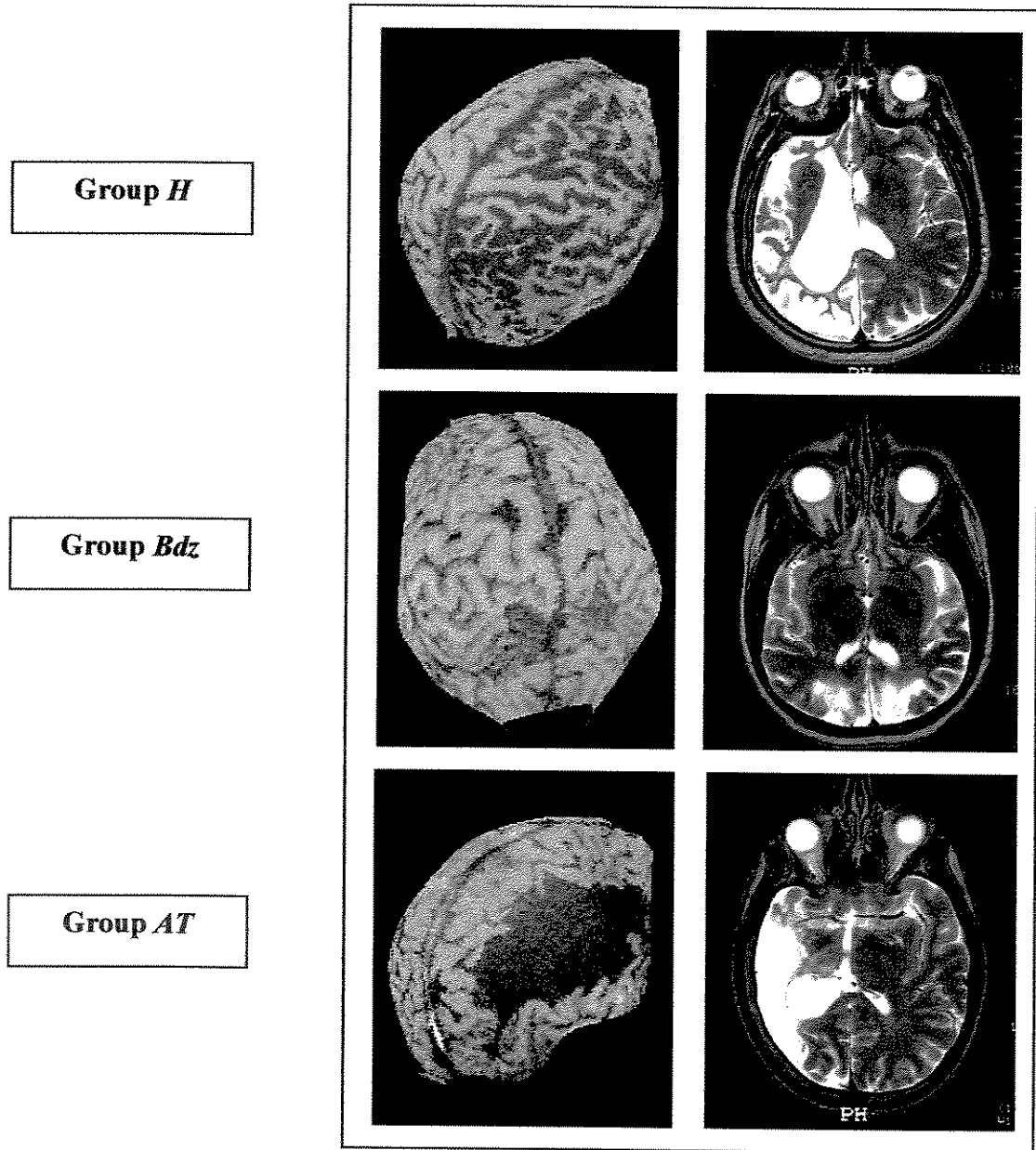


Table 1: Early life events and neurological exam description of patients of the three groups

Patient	Group	Early life events	Neurological exam
1	H	age 2y: first seizure (SE) + fever + motor deficit	L hemiparesis - hemiatrophy
2	H	age 2y: first seizure (SE) + fever + motor deficit	L hemiparesis - hemiatrophy
3	H	age 2y: first seizure (SE)	L hemiparesis - hemiatrophy
4	H	age 4y: first seizure (SE) + fever + motor deficit	L hemiparesis - hemiatrophy
5	AT	vaginal bleeding during pregnancy	L hemiparesis - hemiatrophy
6	AT	repetitive traumas during pregnancy	R hemiparesis - hemiatrophy
7	AT	none	R hemiparesis - hemiatrophy
8	AT	age 5m: first seizure (Lhemiconv.) + fever + motor deficit	L hemiparesis - hemiatrophy
9	AT	none	R hemiparesis - hemiatrophy
10	AT	none	L hemiparesis - hemiatrophy
11	AT	age 6y: first seizure (SE)	R hemiparesis - hemiatrophy
12	AT	none	L hemiparesis - hemiatrophy
13	AT	vaginal bleeding during pregnancy	L hemiparesis - hemianopsia
14	AT	fetal distress	R hemiparesis - hemianopsia
15	AT	trauma during pregnancy, fetal distress	normal
16	AT	fetal distress	R inferior quadrantopsia
17	Bdz	chronic premature labor, fetal distress	R hemiparesis
18	Bdz	none	L hemiparesis
19	Bdz	age 1y 6m: first seizure (SE) + fever	normal
20	Bdz	fetal distress	normal
21	Bdz	fetal distress	R inferior quadrantopsia
22	Bdz	premature labor, fetal distress	normal
23	Bdz	umbilical cord kinking	L hemiparesis - hemiatrophy

Abbreviations: H, entire hemisphere; AT, main cerebral arterial territory; Bdz, borderzone of cerebral arteries; SE, status epilepticus; L, left; R, right

Table 2: MRI and neuropsychological data of patients of the three groups

Patient	Group	MR	RH	LH	RH	LH	AI	AI	HA	WAIS-R	WMS-R	WMS-R	WMS-R	WMS-R	WMS-R
			norm	norm	z score	z score	z score	z score	QI	general memory	verbal memory	visual memory	delayed recall	z score	z score
1	H	RH	1211,91	3187,18	-7,6	-1,0	0,90	-22,45	R	58	-2,79	-2,55	-2,5	-2,65	
2	H	RH	1034,28	4343,98	-8,2	2,9	1,23	-30,77	R	75	-1,38	-1,38	-0,63	-1,02	
3	H	RH	1727,40	3819,43	-5,9	1,2	0,75	-18,86	R	74	-0,68	-0,09	-1,66	-1,09	
4	H	RH	3056,30	3715,54	-1,4	0,8	0,19	-4,87	R	89	-0,04	0,75	-1,27	-0,88	
5	AT	RMCA	1696,41	3230,64	-6,0	-0,8	0,62	-15,57	R	66	-2,79	-2,69	-2,11	-3,15	
6	AT	LMCA	4595,99	2414,43	3,8	-3,6	-0,62	15,56	L	79	-0,68	-0,93	0,13	-0,74	
7	AT	LMCA	2763,47	2715,33	-2,4	-2,6	-0,02	0,44	B	89	1,29	1,46	0,13	0,03	
8	AT	RMCA	1412,69	3006,43	-6,9	-1,6	0,72	-18,03	R	86	-1,76	-1,77	-1,14	-1,59	
9	AT	LMCA	2087,01	1730,57	-4,7	-5,9	-0,19	4,67	B > L	77	-2,66	-1,9	-2,37	-2,44	
10	AT	RMCA	2848,46	2925,19	-2,1	-1,8	0,03	-0,66	R	83	-1,45	-1,45	-0,76	-1,8	
11	AT	LMCA	3222,31	3112,03	-0,9	-1,2	-0,03	0,87	L	89	-0,61	-0,61	-0,5	-0,17	
12	AT	RACA	3635,29	3542,76	0,5	0,2	-0,03	0,64	R	94	-0,36	-0,74	0,46	0,25	
13	AT	RPCA	2751,92	4025,55	-2,4	1,9	0,38	-9,40	R	79	-0,61	-0,35	-1,02	-0,17	
14	AT	LPCA	2936,35	1894,11	-1,8	-5,3	-0,43	10,79	L	89	-0,04	0,16	-0,5	0,39	
15	AT	LPCA	3230,79	3444,39	-0,8	-0,1	0,06	-1,60	L	89	-0,04	-0,93	2,52	-0,38	
16	AT	LPCA	3054,26	3343,97	-1,4	-0,4	0,09	-2,26	L	100	-1,76	-2,1	0,13	-1,16	
17	Bdz	B > L (ACA-MCA-PCA)	3447,64	2861,18	-0,1	-2,1	-0,19	4,65	L	89	-0,93	-0,54	-1,53	-1,09	
18	Bdz	B > R (ACA-MCA)	2876,98	4103,29	-2,0	2,1	0,35	-8,78	R	83	-1,38	-1,19	-1,14	-1,3	
19	Bdz	B (ACA-MCA)	3589,86	2350,22	0,4	-3,8	-0,42	10,43	L	94	-0,1	0,29	-0,82	-0,45	
20	Bdz	B > L (ACA-MCA-PCA)	3243,87	2139,86	-0,8	-4,5	-0,41	10,25	L	83	-1,29	-1,87	0,78	-0,65	
21	Bdz	B > L (ACA-MCA-PCA)	3837,76	2957,61	1,2	-1,7	-0,26	6,48	L	73	-2,79	-2,62	-2,31	-3,15	
22	Bdz	B > L (ACA-MCA)	3399,94	2924,04	-0,3	-1,8	-0,15	3,76	L	88	-2,15	-2,23	-0,5	-1,87	
23	Bdz	B > R (ACA-MCA-PCA)	1735,18	3583,95	-5,9	0,4	0,70	-17,38	R	114	1,87	1,33	1,94	2,09	

Abbreviations: H, enteri hemisphere; AT, main cerebral arterial territory; Bdz, borderzone of cerebral arteries; L, left; R, right; B, bilateral; ACA, anterior cerebral artery; MCA, middle cerebral artery; PCA, posterior cerebral artery



5 - DISCUSSÃO

A presença de lesão cerebral, sua localização, lateralização e extensão, idade de início das crises e duração da epilepsia, frequência das crises e medicação anticonvulsivante utilizada, estavam diretamente implicadas nos déficits de memória encontrados nos pacientes com ELTM que compuseram esta amostra.

No que diz respeito à **etiologia**, o achado da literatura de que epilepsias sintomáticas cursam com mais déficits de memória do que epilepsias idiopáticas ou criptogênicas (MATTHEWS e KLOVE, 1967; BRITAIN, 1980; LOISEAU et al., 1988; KAPUR, 1988; HERMANN et al., 1997; RAUSCH et al., 1997) foi confirmado, uma vez que os pacientes com ELTM secundária a atrofia e/ou alteração de sinal em hipocampo tiveram déficits de memória geral, memória verbal e evocação tardia mais importantes do que os pacientes com ELTM com exames de neuroimagem normais (*artigos 1 e 2*), independentemente da presença e frequência de crise (*artigo 2*). Até mesmo indivíduos com AH e bom controle de crises, remissão de crises ou assintomáticos exibiram déficits de memória geral, memória verbal e evocação tardia mais significativos, do que indivíduos sem AH mas com mesmo padrão de crise. Estes dados indicam um papel independente da AH na disfunção de memória (*artigo 2*).

Os pacientes com ELTM associada à AH tiveram ainda QIs mais baixos, bem como desempenho em testes de linguagem (BNT e teste de fluência verbal) mais comprometido do que os pacientes com RMs normais (*artigo 1*). Em contrapartida, os dois grupos não apresentaram diferenças significativas quanto à atenção e concentração, flexibilidade mental, função executiva e memória visual (*artigo 1*).

Estes resultados estão plenamente de acordo com aqueles relatados por HERMANN et al. (1997), que sugeriram que os déficits cognitivos associados à EMT não se restringem apenas a esfera da memória, mas envolvem também inteligência, linguagem e habilidades visuo-perceptuais e visuo-espaciais.

Quanto à relação entre o **grau e lateralidade da AH** (determinados por análise volumétrica das imagens de RM) e o **grau e tipo de déficit de memória** em pacientes com ELTM, nós verificamos uma correlação positiva entre o grau da AH esquerda e o grau de déficit de memória verbal, mas não entre AH direita e déficit de memória visual (*artigos 1, 2 e 3*).

Estes resultados discordam, pelo menos em parte, do modelo clássico de memória material-específica, que prevê que lesão em hipocampo do lobo temporal esquerdo implica em déficits de memória verbal (MEYER e YATES, 1955; MILNER, 1958; NOVELLY et al., 1984; HERMANN, 1995) e em hipocampo do lobo temporal direito, em déficits de memória visual (MILNER, 1962; KIMURA, 1963; JONES-GOTMAN, 1987; MALEC et al., 1991). Em contrapartida, eles concordam com os achados dos estudos mais recentes na literatura sobre cirurgia de epilepsia, que têm mostrado que a relação entre patologia hipocampal lateralizada e disfunção de memória é mais evidente em pacientes com AH esquerda para déficits de memória verbal, do que em pacientes com AH direita para déficits de memória visual (OXBURY e OXBURY, 1989; NOVELLY et al., 1984; LENCZ et al., 1992; SASS e SASS, 1992; SALLING et al., 1993; RAUSCH e BABB, 1993; TRENNERY, 1995; BAXENDALE, 1995; JONES-GOTMAN, 1996; FISH, 1996; HERMANN et al., 1997; HELMSTAEDTER et al., 2001).

Algumas hipóteses têm sido levantadas para explicar esta falta de correlação entre AH direita e déficits de memória visual, tais como: (1) os testes de memória visual empregados podem não ser suficientemente robustos para detectar disfunção hipocampal de hemisfério não-dominante (JONES-GOTMAN, 1996) e/ou (2) a memória visual pode ter uma representação mais difusa e bilateral no cérebro (JONES-GOTMAN, 1996; HELMSTAEDTER, 2001). Nós acreditamos que uma combinação destas duas hipóteses seja mais plausível, uma vez que observamos que (1) durante a avaliação neuropsicológica, muitos pacientes lançaram mão de estratégias verbais para memorizar conteúdos visuais e (2) embora déficits de memória visual não estivessem correlacionados com AH direita, eles estavam associados à AH bilateral (*artigo 2*).

No que se refere à **extensão da lesão**, os pacientes com ELTM podem apresentar não somente AH, mas também atrofia de outras regiões do lobo temporal mesial, como amígdala e córtices temporo-polar, perirrinal, entorrinal e parahipocampal (ANDERMANN., 2003; BERNASCONI et al., 2000; BERNASCONI et al., 2003; BONILHA et al., 2003; JULITA et al., 2001). Em pacientes com ELTM esquerdo, a atrofia do hipocampo esquerdo mais uma vez implicou em déficits de memória verbal e distúrbios de linguagem (BNT e teste de fluência verbal), enquanto a redução de volume dos córtices

perirrinal e entorrinal esquerdos implicou apenas em comprometimento da linguagem (BNT e teste de fluência verbal, respectivamente). Estes achados refletem a contribuição destas regiões do lobo temporal mesial para a função de linguagem, devido a suas interações com estruturas neocorticais especializadas no processamento desta função, como proposto por HELMSTAEDTER et al. (1997) (*artigo 3*).

Em pacientes com ELTM direito, a atrofia do hipocampo e dos córtices perirrinal e entorrinal direitos, mais uma vez não implicaram em déficits de memória. Curiosamente, a atrofia destas estruturas do lobo temporal mesial direito implicou em melhor desempenho de memória geral, memória verbal e linguagem, sugerindo um papel compensatório das funções lateralizadas à esquerda em pacientes com ELTM direito (*artigo 3*).

Numa tentativa de compreender melhor a repercussão da extensão da área de lesão cerebral nos déficits de memória em pacientes com epilepsia, nós avaliamos pacientes com AH associada a três tipos distintos de lesões destrutivas adquiridas em fases precoces do desenvolvimento (patologia dupla). Comparando os três grupos, verificamos que os pacientes com as lesões cerebrais mais extensas (grupo H) tinham QI médio mais baixo do que os pacientes com lesões mais circunscritas (grupos AT e BDZ). Este resultado concorda com aquele relatado por LEVINE et al. (1987), que sugere que em pacientes com epilepsias sintomáticas de início na infância, o tamanho da lesão é inversamente proporcional à função intelectual (*artigo 4*).

No entanto, quando o volume hipocampal foi introduzido como co-variável, nós encontramos uma diferença significativa entre os grupos não somente no QI, mas também na memória geral, memória verbal, memória visual e evocação tardia, o que novamente confirma a importância do hipocampo no processamento da memória. Os pacientes com AH esquerda associada à lesão destrutiva esquerda (grupo AT) apresentaram déficits de memória verbal significativos, enquanto os pacientes com AH direita associada à lesão destrutiva direita (grupo H) exibiram déficits de memória geral, memória visual e evocação tardia importantes (*artigo 4*).

Neste estudo, nós detectamos uma correlação entre AH direita e déficits de memória visual provavelmente porque os pacientes do grupo H tinham não somente uma AH direita bem pronunciada, mas também uma atrofia hemisférica direita bem evidente. Este achado dá suporte adicional à hipótese de uma representação cerebral mais difusa para a memória visual (*artigo 4*).

No que diz respeito à relação entre a idade de início das crises, duração da epilepsia, frequência das crises e DAEs utilizadas e o desempenho de memória, os resultados desta pesquisa concordam com os achados da literatura (idade de início e duração: LOISEAU et al., 1988; BENETT, 1992; RAUSCH et al., 1997; frequência: ALDEKAMP et al., 1996; DEVINSKY e TARULLI, 2000; WACHI et al., 2001; DAEs: THOMPSON e TRIMBLE et al., 1982; BENETT, 1992). Nós verificamos que tanto a AH quanto os déficits de memória estavam correlacionados com idade mais precoce de início das crises, longa duração da epilepsia, alta frequência das crises e uso de DAEs em politerapia (*artigo 1*).

Os resultados indicaram haver associação da idade precoce de início das crises com os déficits de memória visual; da alta frequência de crise com os déficits de memória geral e visual; e da longa duração da epilepsia e da medicação anticonvulsivante com os déficits de memória geral e verbal. No entanto, quando todos esses fatores foram analisados simultaneamente, nós constatamos que eles estavam associados não somente com diferentes tipos de déficits de memória, mas também com diferentes graus de comprometimento da mesma. Os fatores que mais contribuíram para os déficits de memória foram a alta frequência de crise (memória geral, memória verbal e evocação tardia), DAEs utilizadas (memória geral e memória verbal), e longa duração da epilepsia (evocação tardia) (*artigo 1*).

Quanto à frequência de crise, nós observamos que os pacientes com crises refratárias tinham idade mais precoce de início das crises, faziam uso de um número maior de DAEs e exibiam maiores déficits de memória verbal e distúrbios de linguagem, do que pacientes com crises benignas (*artigo 2*).

E finalmente, no que se refere à relação entre a **etiologia e frequência de crise** e o **desempenho de memória**, como já foi dito anteriormente, indivíduos com AH tiveram mais déficits de memória do que indivíduos com exames de neuroimagem normais (*artigos 1 e 2*), independentemente da presença e frequência de crise (*artigo 2*). Por outro lado, verificamos que pacientes com ELTM refratária tiveram mais déficits de memória do que pacientes com ELTM benigna, independentemente da presença e grau da AH (*artigo 2*).

Através de uma análise simultânea destas duas variáveis, nós constatamos que a interação entre AH e frequência de crise estava associada com pior desempenho de memória (verbal, visual e evocação tardia) do que quando analisadas isoladamente. Assim, os pacientes com ELTM refratária ao tratamento clínico associada à AH foram os que apresentaram os piores desempenhos de memória na avaliação neuropsicológica (*artigo 2*).

Finalmente, os resultados desta pesquisa demonstram não somente a contribuição isolada, mas também conjunta de cada uma das variáveis relacionadas à epilepsia para os déficits de memória em pacientes com ELTM, sendo os mais afetados aqueles com patologia de base identificável, idade precoce de início da epilepsia, alta frequência de crises refratárias ao tratamento com DAEs mesmo em politerapia e, conseqüentemente, longa duração da epilepsia. Estes achados parecem falar a favor de intervenções cirúrgicas mais precoces em casos de pacientes com quadro clássico de ELTM relacionada à AH bem evidente na RM, especialmente aqueles com AH em hemisfério não-dominante para a linguagem. Se, por um lado, a ausência de déficits de memória nesses casos possa ser um fator que contra-indique uma cirurgia precoce, por outro lado, a capacidade de reorganização inter- e intra-hemisférica das funções cognitivas em indivíduos mais jovens também deve ser levada em consideração no momento da tomada de decisão. Além disso, devem ser ponderados os problemas (repercussões) psicossociais em casa, na escola e no ambiente de trabalho que condições crônicas como a epilepsia podem acarretar.



6 - CONCLUSÕES

- 1ª) A presença, localização, lateralização e extensão da lesão cerebral contribuíram para os déficits de memória encontrados em pacientes com ELTM;
- 2ª) A presença ou ausência de AH não interferiu nas funções de atenção e concentração, flexibilidade mental, executiva e memória visual. Por outro lado, a presença da AH implicou em déficits de memória e distúrbios de linguagem significativos;
- 3ª) A AH esquerda acarretou déficits de memória verbal e distúrbios de linguagem, enquanto a atrofia dos córtices perirrinal e entorrinal esquerdos acarretou apenas distúrbios de linguagem.
- 4ª) Embora a AH direita isolada não tenha sido responsável por déficits de memória, quando ela estava associada a AH esquerda ou lesão cerebral destrutiva de todo o hemisfério direito foi capaz de produzir déficits de memória visual.
- 5ª) Em pacientes com AH associada a lesão cerebral destrutiva precoce (patologia dupla), a extensão da lesão foi inversamente proporcional à capacidade intelectual.
- 6ª) Além da presença de lesão cerebral, a idade precoce de início das crises, longa duração da epilepsia, alta frequência de crises e uso de DAEs em politerapia contribuíram de forma isolada para os déficits de memória.
- 7ª) A análise simultânea de todas essas variáveis revelou que os fatores que mais comprometeram a memória foram: a alta frequência de crises (memórias geral e verbal e evocação tardia), uso de DAEs em politerapia (memórias geral e verbal) e longa duração da epilepsia (evocação tardia).
- 8ª) Embora a AH e a frequência de crise isoladamente tenham afetado o funcionamento da memória, nossos dados sugerem que crises frequentes potencializam o efeito da AH nos déficits de memória em pacientes com ELTM.



7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAM, C.; CLEMENCEAU, S.; SEMAH, F.; HASBOUN, D.; SAMSON, S.; ABOUJAUDE, N. et al. Variability of presentation in medial temporal lobe epilepsy: a study of 30 operated cases. *Acta Neurol Scand*, 94: 1-11, 1996.
2. ALDENKAMP, A. P.; BOON, P. A.; DEBLAERE, K.; ACHTEN, E.; BACKES, W. H.; BOON, P. et al. Usefulness of language and memory testing during intracarotid amobarbital testing: observations from an fMRI study. *Acta Neurol Scand*, 108: 147-52, 2003.
3. ALDENKAMP, A. P.; OVERWEG, J.; GUTTER, T. H.; BEUN, A. M.; DIEPMAN, L.; MULDER, O. G. Effect of epilepsy, seizures and epileptiform EEG discharges on cognitive function. *Acta Neurol Scand*, 93: 253-9, 1996.
4. ALVAREZ, A. M. M. A. **Análise comparativa do desempenho de adolescentes e adultos jovens normais destros e de epiléticos temporais destros em exame de audição dicótica multi-classe – São Paulo. 1997. (Dissertação – Mestrado).**
5. ANDERMANN, F. Why study mesial temporal atrophy in patients with intractable temporal lobe epilepsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74: 1606-7, 2003.
6. ARIEFF, A. J.; YACORZYNSKI, G. K. Deterioration of patients with organic epilepsy. *J Nerv Ment Dis*, 96: 49-55, 1942.
7. BAXENDALE, S. A. The hippocampus: functional and structural correlations. *Seizure*, 4: 105-17, 1995.
8. BENNETT, T. L. Cognitive effects of epilepsy and anticonvulsant medications. In: BENNETT, T. L. (Ed.). *Neuropsychology of Epilepsy*. New York: Plenum Press, 1992. p. 73-95.
9. BERNASCONI, N.; BERNASCONI, A.; CARAMANOS, Z.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; ARNOLD, D. L. Morphometric MRI analysis of the parahippocampal region in temporal lobe epilepsy. *Ann N Y Acad Sci*, 911: 495-500, 2000.
10. BERNASCONI, N.; BERNASCONI, A.; CARAMANOS, Z.; ANTEL, S. B.; ANDERMANN, F.; ARNOLD, D. L. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*, 126: 462-9, 2003.

11. BLUME, W. T.; WOLF, P. Introduction to the epilepsies. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T. A. (Eds). **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 765-72.
12. BONILHA, L.; KOBAYASHI, E.; RORDEN, C.; CENDES, F.; LI, LM. Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory temporal lobe epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 74: 1627-30, 2003.
13. BOURGEOIS, B. F. D.; PRENSKY, A. L.; PALKES, H. S.; TALENT, B. K.; BUSCH, S. G. Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. **Ann Neurol**, 14: 438-44, 1983.
14. BRITTAIN, H. Epilepsy and intellectual functions. In: KULIG, B. M.; MEINARDI, H.; STORES, G. (Eds). **Epilepsy and Behavior**. Lisse: Swets and Zeitlinger, 1980. p. 2-13.
15. BROOKER, B. H.; CYR, J. J. Tables for clinicians to use to convert WAIS-R short forms. **J Clin Psychol**, 42: 982-6, 1986.
16. BROW, S. W.; REYNOLDS, E. H. Cognitive impairment in epileptic patients. In: REYNOLDS, E. H.; TRIMBLE, M. R. (Eds). **Epilepsy and Psychiatry**. London: Churchill Livingstone, 1981. p. 147-64.
17. BRUCKI, S. M. D.; MALHEIROS, S. M. F.; OKAMOTO, I. H.; BERTOLOCCHI, P. H. F. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arq Neuropsiquiatr**, 55(1): 56-61, 1997.
18. CAMFIELD, C. S.; CHAPLIN, S.; DOYLE, A. B.; SHAPIRO, S. H.; CUMMINGS, C.; CAMPFIELD, P. R. Side effects of Phenobarbital in toddlers: behavior and cognitive aspects. **J Pediatr**, 95: 361-5, 1979.
19. CENDES, F.; ANDERMANN, F.; DUBEAU, F.; GLOOR, P.; EVANS, A.; JONES-GOTMAN, M. et al. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures, and temporal lobe epilepsy: na MRI volumetric study. **Neurology**, 43: 1083-7, 1993b.

20. CENDES, F.; ANDERMANN, F.; GLOOR, P.; LOPES-CENDES, I.; ANDERMANN, E.; MELANSON, D. et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol*, 34: 795-801, 1993a.
21. CENDES, F.; ANDERMANN, F. Epilepsia de lobo temporal: estudo volumétrico da amígdala e hipocampo. In: GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. M. (Eds). *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 1996. p. 89-94.
22. CENDES, F.; KOBAYASHI, E. Epilepsia de lobo temporal. In: GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. (Eds.) *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p. 201-13.
23. CHRISTENSEN, A. L. *Luria's neuropsychological investigation* (2nd. Ed.). Copenhagen: Munsesgaard, 1979.
24. COLLINS, A. L.; LENNOX, W. G. The intelligence of 300 private epileptic patients. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 26: 586-603, 1947.
25. COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30 (4): 389-99, 1989.
26. DAMASCENO, B. P.; LEONE, A. A. A. Neuropsicologia. In: GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. (Eds.). *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p. 113-118.
27. DELANEY, R. C.; ROSEN, A. J.; MATTSON, R. H.; NOVELLY, R. A. Memory function in focal epilepsy: a comparison of non surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex*, 16:103-17, 1980.
28. DEVINSKY, O.; TARULLI, A. Progressive cognitive and behavioral changes in epilepsy. In: DEVINSKY, O.; WESTBROOK, L. E (Eds.). *Epilepsy and Developmental Disabilities*. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000. p. 133-49.
29. DIKMEN, S.; MATTHEWS, C. G.; HARLEY, J. P. The effect of early versus late onset of major motor epilepsy upon cognitive-intellectual performance. *Epilepsia*, 16: 73-81, 1975.

30. DINNER, D. S. Intracarotid amobarbital test to define language lateralization. In: LUDERS, H. (Ed.). **Epilepsy Surgery**. New York: Raven Press Ltd, 1991. p. 503-6.
31. DODRILL, C. B.; TROUPIN, A. S. Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: a double blind comparison with phenytoin. **Neurology**, 27: 1023-8, 1977.
32. DODRILL, C. B. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional and social function in patients with epilepsy. **Epilepsia**, 27: 399-411, 1986.
33. DODRILL, C. B. Neuropsychology. In: LAIDLAW, J.; RICHENS, A.; CHADWICK, D. W. (Eds.). **A Textbook of Epilepsy – 4th ed**. London: Churchill Livingstone, 1992. p. 459-73.
34. ENGEL, J.; PEDLEY, T. A. Introduction: what is epilepsy? In: ENGEL, J.; PEDLEY, T. A. (Eds.). **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 1-7.
35. ENGEL, J.; WILLIMSON, P. D.; WIESER, H. G. Mesial temporal lobe epilepsy. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T. A. (Eds.). **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 2417-26.
36. FISH, D. R. The role of scalp eeg in presurgical evaluation. In: SHORVON, S.; DREIFUSS, F.; FISH, D. R.; THOMAS, D. (Eds.). **The Treatment of Epilepsy**. Oxford: Blackwell Science, 1996. p. 542-61.
37. FRENCH, J. A.; WILLIMSON, P. D.; THADANI, V. M.; DARCEY, T. M.; MATTSON, R. H.; SPENCER, S. S. et al. Characteristics of temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. **Ann Neurol**, 34: 774-80, 1993.
38. FROMM-AUCH, D.; YEUDALL, L. T. Normative data for the Halstead-Reitan tests. **J Clin Neuropsychol**, 5: 221-38, 1983.
39. GARSON, E.; SAKAMOTO, A. C.; GUERREIRO, C. A. M. Estados de mal epiléptico. In: GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. (Eds.). **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p. 351-68.

40. GOLBY, A. J.; POLDRACK, R. A.; ILLES, J.; CHEN, D.; DESMOND, J. E.; GABRIELI, J. D. E. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia*, 43(8): 855-63, 2002.
41. GLOOR, P. Neurobiological substrates of ictal behavioral changes. In: SMITH, D. B.; TREIMAN, D. M.; TRIMBLE, M. R. (Eds.). **Advances in Neurology**. New York: Raven Press, 1991. p. 1-34. v. 55.
42. GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. Considerações gerais. In: GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. (Eds.). *Epilepsia*. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. p. 1-10.
43. HAMER, H. M.; WYLLIE, E.; STANFORD, L.; MASCHA, E.; KOTAGAL, P.; WOLGAMUTH, B. Risk factors for unsuccessful testing during the intracarotid amobarbital procedure in preadolescent children. *Epilepsia*, 41(5): 554-63, 2000.
44. HEATON, R. K.; CHELUNE, G. J.; TALLEY, J. L.; KAY, G. G.; CURTISS, G. **Wisconsin card sorting test manual – revised and expanded**. USA: Psychological Assessment Resources Inc., 1993.
45. HELMSTAEDTER, C.; GRUNWALD, T.; LEHNERTZ, K.; GLEISSNER, U.; ELGER, C. E. Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn*, 35: 110-31, 1997.
46. HELMSTAEDTER, C.; KURTHEN, M. Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Curr-Opin-Neurol*, 14: 211-6, 2001.
47. HERMANN, B. P.; CONNELL, B.; BARR, W. B.; WYLER, A. R. The utility of the warrington recognition memory test for temporal lobe epilepsy: pre and postoperative results. *J Epilepsy*, 8: 139-45, 1995.
48. HERMANN, B. P.; SEIDENBERG, M.; SCHOENFELD, J.; DAVIES, K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 54:369-76, 1997.

49. JOKEIT, H.; EBNER, E. Long-term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 67: 44-50, 1999.
50. JONES-GOTMAN, M. Commentary: psychological evaluation: testing hippocampal function. In: ENGEL, J (Ed.). **Surgical Treatment of the Epilepsies**. New York: Raven Press, 1987. p. 68-76.
51. JONES-GOTMAN, M. Psychological evaluation for epilepsy surgery. In: SHORVON, S.; DREIFUSS, F.; FISH, D.; THOMAS, D. (Eds.). **The Treatment of Epilepsy**. Oxford: Blackwell Science, 1996. p. 621-30.
52. JUTILA, L.; YLINEN, A.; PARTANEN, K.; ALAFUZOFF, I.; MERVAALA, E.; PARTANEN, J. et al. MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy. **AJNR Am J Neuroradiol**, 22: 1490-1501, 2001.
53. KAPLAN, E. F.; GOODGLASS, H.; WEINTRAUB S. **The Boston Naming Test (2nd ed.)**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.
54. KAPUR, N. **Memory Disorders in Clinical Practice**. London: Butterworth & Co. (Publishers) Ltd, 1988.
55. KIMURA, D. Right temporal lobe damage. **Arch Neurol**, 8: 48-55, 1963.
56. KOBAYASHI, E.; SOUSA, S. C.; LOPES-CENDES, I.; et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. **Neurology** 2001; 56(2): 166-172.
57. KUPFERMANN, I.; KANDEL, E. C. Learning and memory. In: KANDEL, E. C.; SCHWARTZ, J. H.; JESSEL, T. M. (Eds.). **Essentials of Neural Science and Behavior (International Edition)**. London: Prentice Hall International Inc., 1995. p. 651-66.
58. LAVADAS, E.; UMITA, C.; PROVINCIALI, L. Hemisphere-dependent cognitive performance in epileptic patients. **Epilepsia**, 20: 493-502, 1979.

59. LENCZ, T.; MCCARTHY, G.; BRONEN, R. A.; SCOTT, T. M.; INSERNI, J. A.; SASS, K. J.; et al. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurology*, 31:629-637, 1992.
60. LENNOX, W. G. Brain injury, drugs, and environment as causes of mental decay in epilepsy. *Am J Psychiatry*, 99: 174-80, 1942.
61. LESPINET, V.; BRESSON, C.; N'KAOUA, B.; ROUGIER, A.; CLAVERIE, B. Effect of age of seizure onset of temporal lobe epilepsy on the severity and the nature of preoperative memory deficits. *Neuropsychologia*, 40: 1591-600, 2002.
62. LEVINE, S. C.; HUTTENLOCHER, P.; BANICH, M. T.; DUDA, E. Factors affecting cognitive functioning of hemiplegic children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 29: 27-35, 1987.
63. LOISEAU, P.; STRUBE, E.; SIGNORET, J. L. Memory and epilepsy. In: TRIMBLE, M. R.; REYNOLDS, E. H. (Eds.). *Epilepsy, Behavior and Cognitive Function*. John Wiley & Sons Ltd, 1988. p. 165-76.
64. MALEC, J. F.; IVNIK, R. J.; HINKELDEY, N. S. Visual spacial learning test. *J Consult Clin Psychol: Psychol Assess*, 3: 82-8, 1991.
65. MANGABEIRA-ALBERNAZ, P. L. Logoaudiometria. In: PEREIRA, L. D.; SCHOCHAT, E. (Eds.). *Processamento auditivo central: manual de avaliação*. São Paulo: Editora Lovise, 1997. p. 37-42.
66. MATHERN, G. W.; BABB, T. L.; ARMSTRONG, D. L. Hippocampal sclerosis. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T. A. (Eds.). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 133-55.
67. MATTHEWS, C. G.; KLOVE, H. Differential psychological performances in major motor, psychomotor and mixed seizures classifications of known and unknown etiology. *Epilepsia*, 8: 117-28, 1967.
68. MEYER, V.; YATES, A. J. Intellectual changes following temporal lobectomy for psychomotor epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 18: 44-52, 1955.

69. MILNER, B.; BRANCH, C.; RASMUSSEN, T. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium amytal. **Trans Am Neurol Ass**, 87: 224-6, 1962.
70. MILNER, B.; CORKIN, S.; TEUBER, H. L. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14 years follow-up study of HM. **Neuropsychologia**, 6: 215-34, 1968.
71. MILNER, B.; TEUBER, H. L. Alteration of perception and memory in man: reflections on methods. In: WEISKRANTZ, L. (Ed.). **Analysis of Behavioral Change**. New York: Harper & Row, 1968. p. 268-375.
72. MILNER, B. Disorder of learning and memory after temporal lobe lesions in man. **Clin Neurosurg**, 19: 421-46, 1972.
73. MILNER, B. Psychological defects produced by temporal lobe excision. **Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis**, 36: 244-57, 1958.
74. MIRSKY, A. F.; PRIMAC, D. W.; MARSAN, C. A.; ROSVOLD, H. E.; STEVENS, J. R. A comparison of the psychological test performance of patients with focal and non-focal epilepsy. **Exp Neurol**, 2: 75-89, 1960.
75. NEYENS, L. G. J.; ALDEKAMP, A. P.; MEINARDI, H. M. Prospective follow-up of intellectual development in children with a recent onset of epilepsy. **Epilepsy Res**, 34: 85-90, 1999.
76. NOVELLY, R.; AUGUSTINE, E. A.; MATTSON, R. H.; GLASER, G. H.; WILLIMSON, P. D.; SPENCER, D. D.; et al. Selective memory improvement and impairment in temporal lobectomy for epilepsy. **Ann Neurol**, 15: 64-7, 1984.
77. O'LEARY, D. S.; LOVELL, M. R.; SACKELLARES, J. C. Effects of age of onset of partial and generalized seizures on neuropsychological performances in children. **J Nerv Ment Dis**, 171: 624-9, 1983.
78. O'LEARY, D. S.; SEIDENBERG, M.; BERENT, S.; BOLL, T. J. Effects of age of onset of tonic-clonic seizures on neuropsychological performance in children. **Epilepsia**, 22: 197-204, 1981.

79. OLDFIELD, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9: 97-103, 1971.
80. OXBURY, J.; OXBURY, S. M. Neuropsychology: memory and hippocampal pathology. In: REYNOLDS, E. G.; TRIMBLE, M. R. (Eds.). **The Bridge Between Neurology and Psychiatry**. Edinburg: Churchill Livingstone, 1989. p. 135-50.
81. PEDLEY, T. A. Neurobiologia da epilepsia de lobo temporal. In: GUERREIRO, C. A. M.; GUERREIRO, M. M. (Eds.). **Epilepsia**. São Paulo: Lemos Editorial, 1996. p. 19-29.
82. PULLIAINEN, V.; KUIKKA, P.; JOKELAINEN, M. Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurol Scand*, 101: 73-8, 2000.
83. QUADFASEL, A. F.; PRUYSER, P. W. Cognitive deficits in patients with psychomotor epilepsy. *Epilepsia*, 4: 80-90, 1955.
84. RANSOM, B. R.; ELMORE, J. G. Effects of antiepileptic drugs on the developing central nervous system. In: SMITH, D. B.; TREIMAN, D. M.; TRIMBLE, M. R. (Eds.). **Advances in Neurology**. New York: Raven Press, 1991. p. 225-37. v. 55.
85. RAUSCH, R.; BABB, T. L. Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Arch Neurol*, 50: 812-7, 1993.
86. RAUSCH, R.; LANGFITT, J. T. Memory evaluation during the intracarotid sodium amobarbital procedure. In: LUDERS, H. (Ed.). **Epilepsy Surgery**. New York: Raven Press Ltd, 1991. p. 507-14.
87. RAUSCH, R.; LE, M. T.; LANGFITT, J. T. Neuropsychological evaluation – adults. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T. A. (Eds.). **Epilepsy: A Comprehensive Textbook**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p. 997-87.
88. RAUSCH, R.; LEIB, J. B.; CRANDALL, P. A. Neuropsychological correlates of depth spike activity in epileptic patients. *Arch Neurol*, 35: 699-705, 1978.

89. RAUSCH, R. Epilepsy surgery within the temporal lobe and its short-term and long-term effects on memory. **Curr-Opin-Neurol**, 15(2): 185-9, 2002.
90. SALING, M. M.; BERKOVIC, S. F.; O'SHEA, M. F.; KALNINS, R. M.; DARBY, D. G.; BLADIN, P. F. Lateralisation of verbal memory and unilateral hippocampal sclerosis. Evidence of task specific effects. **J Clin Exp Neuropsychol**, 15: 608-18, 1993.
91. SASS, K. J.; SASS, A.; WESTERVELD, M. et al. Russels adaptation of the Wechsler Memory Scale as an index of hippocampal pathology. **J Epilepsy**, 5: 24-30, 1992.
92. SAWRIE, S. M.; MARTIN, R. C.; GILLIAM, F. G.; ROTH, D. L.; FAUGHT, E.; KUZNIECKY, R. Contribution of neuropsychological data to the prediction of temporal lobe epilepsy surgery outcome. **Epilepsia**, 39(3): 319-25, 1998.
93. SMITH, D. B. Cognitive effects of antiepileptic drugs. In: SMITH, D. B.; TREIMAN, D. M.; TRIMBLE, M. R. (Eds.). **Advances in Neurology**. New York: Raven Press, 1991. p. 197-212. v. 55.
94. STRUB, R. L.; BLACK, F. W. **Mental Status Examination in Neurology** (3rd ed.). Philadelphia: F A Davis Co., 1993.
95. THOMPSON, P. J.; TRIMBLE, M. R. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. **Epilepsia**, 23: 531-44, 1982.
96. TRENERRY, M. R.; WESTERVELD, M.; MEADOR, K. J. MRI hippocampal volume and neuropsychology in epilepsy surgery. **Magn Reson Imaging**, 13(8): 1125-31, 1995.
97. TRENERRY, M. R. Neuropsychologic assessment in surgical treatment of epilepsy. **Mayo Clin Proc**, 71:1196-200, 1996.
98. WACHI, M.; TOMIKAWA, M.; FUKUDA, M.; KAMEYAMA, S.; KASAHARA, K.; SASAGAWA, M. et al. Neuropsychological changes alter surgical treatment for temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, 42(suppl. 6): 4-8, 2001.

99. WECHSLER, D. **Wechsler adult intelligence scale- revised**. New York: Psychological Corporation 1981.
100. WECHSLER, D. **Wechsler Memory Scale – Revised: Manual**. USA: The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich Inc., 1987.
101. WILLIMSON, P. D.; FRENCH, J. A.; THADANI, V. M.; KIM, J. H.; NOVELLY, R. A.; SPENCER, S. S. et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp eletroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. **Ann Neurol**, 34: 781-7, 1993.



8 - *ANEXOS*

Ambulatório de Neuropsicologia e Neurolinguística do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, _____, _____ anos,
RG _____, HC _____, de livre vontade afirmo pelo presente o meu consentimento em me submeter ao exame neurológico e aos testes neuropsicológicos que fazem parte de uma pesquisa desenvolvida por Andréa Alessio Alves Leone sobre **RELAÇÃO ENTRE ALTERAÇÕES DE MEMÓRIA E GRAU E LATERALIDADE DE ATROFIA HIPOCAMPAL EM PACIENTES COM EPILEPSIA DE LOBO TEMPORAL** no Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

O objetivo geral deste projeto é a avaliação neuropsicológica de pacientes com Epilepsia de Lobo Temporal para um estudo de possíveis déficits de memória associados à epilepsia. Os objetivos específicos são analisar os distúrbios de memória em relação às seguintes variáveis: causa da epilepsia, localização e grau das alterações em Ressonância Magnética, história anterior de convulsão febril e/ou estado de mal epilético, idade de início das crises, duração da epilepsia, frequência de crises e medicação anticonvulsivante utilizada.

A avaliação neurológica e de neuroimagem incluirão apenas os exames que fazem parte da investigação de rotina dos pacientes do Ambulatório de Epilepsia, não sendo necessária a realização de nenhum outro exame para a pesquisa.

A avaliação neuropsicológica incluirá uma série de testes de atenção, linguagem e memória que, no entanto não oferecerão nenhum risco para o paciente.

Os benefícios esperados são contribuir para um melhor conhecimento da memória, a identificação dos sistemas de memória danificados, a lateralização e a localização do foco epileptogênico e a escolha de melhores estratégias de tratamento dos casos. Em última análise, melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

É importante ressaltar que o paciente terá direito ao esclarecimento de qualquer dúvida relacionada a pesquisa, ainda que este possa afetar a sua vontade em continuar participando da mesma. O paciente terá direito também de deixar de participar da pesquisa a qualquer tempo, sem nenhum prejuízo no atendimento, cuidado e tratamento pela equipe do Ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas. E finalmente, o sigilo e o caráter confidencial das informações serão mantidos, zelando pela privacidade do paciente e garantindo que sua identificação não seja exposta nas conclusões ou publicações da pesquisa.

Ciente do conteúdo deste documento e afirmando mais uma vez o meu expresso consentimento.

Campinas, ____ de _____ de 20____.

Assinatura do responsável pela pesquisa

Assinatura do paciente

* Em caso de recurso ou reclamação contatar a secretaria da Comissão de Ética no telefone (019) 7887232.

Ambulatório de Neuropsicologia e Neurolinguística do Departamento de Neurologia da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

**ROTEIRO DE ENTREVISTA DE PACIENTES COM
EPILEPSIA**

Data da entrevista: _____

1. Dados de Identificação:

Nome: _____ HC: _____

Sexo: _____ Estado Civil: _____

Data de Nascimento: _____ Idade: _____

Grau de Escolaridade: _____ Profissão: _____

Ocupação Atual: _____ Ocupação Passada: _____

Endereço (Fone): _____

2. Antecedentes (Marque X se presentes. Especificar):

☐ Alcoolismo (> 100g álcool/ dia x 2 ou mais semanas) _____

☐ TCE c/ perda de consciência (incluindo perinatal) _____

☐ Meningite _____

☐ Hipertensão Arterial _____

☐ Doenças neurológicas ou psiquiátricas em familiares de 1 grau: _____

☐ Convulsão febril na infância: _____

☐ Outros (Especificar): _____

3. História / Dados Clínicos:

3.1. Queixa Principal: _____

3.2. História da Doença Atual (Sintomas: início / duração / evolução): _____

3.3. Dados do Exame Neurológico: _____

3.4. Observação do Estado Afetivo / Psíquico / Comportamental durante a entrevista
(Codifique SIM apenas quando se tratar de uma característica marcante, claramente presente):

	Sim	Não
Lento, apático, demorando em responder as perguntas.		
Inquieto, excitado.		
Ansiedade, medo, preocupação, tensão nervosa.		
Deprimido, triste, aflito, choroso.		
Afetivamente indiferente.		
Fala bastante lenta com pausas entre as palavras.		
Fala restrita em quantidade, apenas responde as perguntas.		
Fala desconexa, incoerente, respostas inapropriadas.		
Fala afásica, ou disártrica, mal articulada.		
Perseveração.		
Não tem consciência (insight) de sua doença.		
Redução da vigília (sonolência).		
Dificuldade para focalizar, manter ou mudar a atenção.		
Reduzido julgamento de situações e/ou pessoas.		

3.5. Dados de História das Crises:

3.5.1. Idade de início: _____ anos

Duração da epilepsia: _____ anos

3.5.2. Etiologia:

- ☐ Sintomática ☐ Esclerose Mesial Temporal _____
- ☐ Tumores _____
- ☐ Malformações Vasculares _____
- ☐ Outras lesões _____
- ☐ Criptogênica

3.5.3. Descrição das Crises:

▪ Período Ictal:

Tem vários tipos de crise? ☐ Sim ☐ Não

☐ CPS ☐ Motora _____

☐ Sensitiva _____

☐ Autonômica _____

☐ Psíquica _____

☐ CPC _____

☐ CTCG _____

☐ CPS

☐ CPS → CPC

☐ CPS → CTCG

☐ CPS → CPC → CTCG

☐ CPC → CTCG

Teve algum episódio de estado de mal epiléptico?

☐ Sim _____

☐ Não

▪ Período Pós-ictal:

☐ com alterações:

☐ Sonolência _____

☐ Confusão Mental _____

☐ Distúrbio Comportamental _____

☐ Outras _____

☐ sem alterações

▪ Duração Média das Crises: _____ segundos

Frequência Média das Crises: ☐ Todo dia

☐ _____ vez (es) por semana

☐ _____ vez (es) por mês

☐ _____ vez (es) por ano

☐ Outras

4. Medicação Anticonvulsivante:

4.1. Medicação Atual:

☐ Monoterapia

☐ Politerapia

Droga

Dosagem

_____/_____
_____/_____
_____/_____

4.2. Possíveis Efeitos Colaterais:

Efeitos Colaterais																
	Cefaléia	Náusea	Diplopia	Visão Borrada	Ataxia	Tontura	Tremor	Sonolência	Sedação	Fadiga	Crescimento de Pêlos	Perda de Pêlos	Aumento de Peso	Perda de Peso	Disfunção cognitiva	Falta de Concentração
Anticonvulsivante																
Fenitoína																
Carbamazepina																
Valproato de Sódio																
Fenobarbital																
Benzodiazepínicos																
Primidona																
Vigabatrin																
Lamotrigina																
Oxcarbazepina																
Topiramato																
Felbamato																

Outros efeitos colaterais: _____

4.3. História das Medicações Prévias:

<u>Período</u>	<u>Droga</u>	<u>Dosagem</u>
/	/	/
/	/	/
/	/	/
/	/	/
/	/	/
/	/	/
/	/	/

5. Descrição de possíveis Déficits de Memória e de outros Distúrbios Cognitivos: _____

6. Descrição de possíveis problemas psico-sociais em casa ou no ambiente de trabalho decorrentes da doença: _____

7. Resultados de Exames de Neuroimagem e Eletrencefalográficos:

7.1. Ressonância Magnética (RM): _____

7.2. Tomografia Computadorizada: _____

7.3. Eletrencefalograma (EEG): _____

7.4. Vídeo-EEG: _____

7.5. Tomografia de Perfusão Cerebral (SPECT): _____

Ambulatório de Neuropsicologia e Neurolinguística do Departamento de Neurologia da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

**PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA DE
PACIENTES COM EPILEPSIA**

Nome: _____ HC: _____
Idade: _____ Data de Nascimento: _____
Escolaridade: _____ Ocupação: _____
Examinador: _____ Data: _____

1. Percepção de Cores:

Nomeação de Cores			Pareamento de Cores		
Cores	Certo	Errado	Cores	Certo	Errado
Branco			Branco		
Amarelo			Amarelo		
Vermelho			Vermelho		
Verde			Verde		
Azul			Azul		
Marrom			Marrom		
Preto			Preto		

2. Percepção de Formas:

Cartão	Figura	Certo	Errado
1	A B		
2	A B		
3	A B		
4	A B		

3. Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R):

A. Subteste Vocabulário

Item		Respostas	Pontos
01.	Cama		
02.	Reunir		
03.	Terminar		
04.	Navio		
05.	Tranquilo		
06.	Consertar		
07.	Inverno		
08.	Doméstico		
09.	Cruzeiro		
10.	Merenda		
11.	Enorme		
12.	Compaixão		
13.	Remorso		
14.	Tecido		
15.	Regularizar		
16.	Incomparável		
17.	Obstruir		

18.	Gerar		
19.	Esconder		
20.	Consumir		
21.	Coragem		
22.	Santuário		
23.	Sentença		
24.	Designar		
25.	Ponderar		
26.	Audacioso		
27.	Plagiar		
28.	Presságio		
29.	Tangível		
30.	Perímetro		
31.	Relutante		
32.	Nefasto		
33.	Tenacidade		
34.	Evasivo		
35.	Embargar		
Total			

B. Subteste Cubos

Item	Tempo Máximo	Tempo Gasto	Pontos			
01.	60"		0 1			
02.	60"		0 1			
03.	60"		0 4(16-60")	5(11-15")	6(1-10")	
04.	60"		0 4(16-60")	5(11-15")	6(1-10")	
05.	60"		0 4(21-60")	5(16-20")	6(11-15")	7(1-10")
06.	120"		0 4(36-120")	5(26-35")	6(21-25")	7(1-20")
07.	120"		0 4(61-120")	5(46-60")	6(31-45")	7(1-30")
08.	120"		0 4(76-120")	5(56-75")	6(41-55")	7(1-40")
09.	120"		0 4(76-120")	5(56-75")	6(41-55")	7(1-40")
Total =						

Correção:

Tabela de Equivalência de Pontos		
Escala Padrão	Cubos	Vocabulário
01	0	0-5
02	01	06-08
03	02	09-10
04	03-07	11-13
05	08-13	14-19
06	14-19	20-28
07	20-22	29-36
08	23-26	37-42
09	27-30	43-46
10	31-34	47-51
11	35-37	52-54
12	38-41	55-59
13	42-43	60-62
14	44-46	63-64
15	47-48	65
16	49	66-67
17	50	68
18	/	69
19	51	70

	Ano	Mês	Dia	Sumário		
Teste					Bruto	Padronizado
Nascimento				Cubos		
Idade				Vocabulário		

Total (por idade) Cubos + Vocabulário =

QI estimado =

4. Teste de Dominância Manual

[Resposta sempre = 2 pontos/ Resposta usualmente = 1 ponto / Resposta sem preferência = 0 ponto]

	Sempre Direita	Usualmente Direita	Sem preferência	Sempre Esquerda	Usualmente Esquerda
Escrever					
Desenhar					
Arremessar objeto					
Escovar os dentes					
Cortar com a faca					
Cortar com a tesoura					
Segurar a colher					
Enfiar a linha na agulha					
Riscar o fósforo					
Desatarrachar a tampa					
Total					

5. Teste de Vigilância

L	T	P	E	A	O	A	I	C	T	D	A	L	A	A
A	N	I	A	B	F	S	A	M	R	Z	E	O	A	D
P	A	K	L	A	U	C	J	T	O	E	A	B	A	A
Z	Y	F	M	U	S	A	H	E	V	A	A	R	A	T

Número de erros de omissão:

Número de erros de perseveração:

Número de erros de batidas para outra letra:

6. Trail Making Test (TMT) (folha de aplicação em anexo)

TMT – Forma A

Tempo :

Número de erros:

Percentil:

TMT – Forma B

Tempo:

Número de erros:

Percentil:

7. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

01.	C F N O	33.	C F N O	65.	C F N O	97.	C F N O
02.	C F N O	34.	C F N O	66.	C F N O	98.	C F N O
03.	C F N O	35.	C F N O	67.	C F N O	99.	C F N O
04.	C F N O	36.	C F N O	68.	C F N O	100.	C F N O
05.	C F N O	37.	C F N O	69.	C F N O	101.	C F N O
06.	C F N O	38.	C F N O	70.	C F N O	102.	C F N O
07.	C F N O	39.	C F N O	71.	C F N O	103.	C F N O
08.	C F N O	40.	C F N O	72.	C F N O	104.	C F N O
09.	C F N O	41.	C F N O	73.	C F N O	105.	C F N O
10.	C F N O	42.	C F N O	74.	C F N O	106.	C F N O
11.	C F N O	43.	C F N O	75.	C F N O	107.	C F N O
12.	C F N O	44.	C F N O	76.	C F N O	108.	C F N O
13.	C F N O	45.	C F N O	77.	C F N O	109.	C F N O
14.	C F N O	46.	C F N O	78.	C F N O	110.	C F N O
15.	C F N O	47.	C F N O	79.	C F N O	111.	C F N O
16.	C F N O	48.	C F N O	80.	C F N O	112.	C F N O
17.	C F N O	49.	C F N O	81.	C F N O	113.	C F N O
18.	C F N O	50.	C F N O	82.	C F N O	114.	C F N O
19.	C F N O	51.	C F N O	83.	C F N O	115.	C F N O
20.	C F N O	52.	C F N O	84.	C F N O	116.	C F N O
21.	C F N O	53.	C F N O	85.	C F N O	117.	C F N O
22.	C F N O	54.	C F N O	86.	C F N O	118.	C F N O
23.	C F N O	55.	C F N O	87.	C F N O	119.	C F N O
24.	C F N O	56.	C F N O	88.	C F N O	120.	C F N O
25.	C F N O	57.	C F N O	89.	C F N O	121.	C F N O
26.	C F N O	58.	C F N O	90.	C F N O	122.	C F N O
27.	C F N O	59.	C F N O	91.	C F N O	123.	C F N O
28.	C F N O	60.	C F N O	92.	C F N O	124.	C F N O
29.	C F N O	61.	C F N O	93.	C F N O	125.	C F N O
30.	C F N O	62.	C F N O	94.	C F N O	126.	C F N O
31.	C F N O	63.	C F N O	95.	C F N O	127.	C F N O
32.	C F N O	64.	C F N O	96.	C F N O	128.	C F N O

Correção:

Acertos:

Respostas perseverativas:

Erros:

Erros não perseverativos:

Categorias completadas:

Erros perseverativos:

	Bruto	Padronizado	Total	Percentil
Nº de tentativas administradas				
Nº total de acertos				
Nº total de erros				
% de erros				
Respostas Perseverativas				
% de respostas perseverativas				
Erros perseverativos				
% de erros perseverativos				
Erros não – perseverativos				
% de erros não – perseverativos				
Respostas de nível conceitual				
% de respostas de nível conceitual				

	Bruto	Percentil
Nº de categorias completadas		
Nº de tentativas p/ completar a primeira categoria		
Fracassos em manter o “set”		
Aprender a aprender		

Nº de categorias	Nº de tentativas	Nº de erros	% de erros	% de erros / Score diferencial
01				
02				
03				
04				
05				
06				
Diferença da média =				

8. Histórico p/ os Testes de Reconhecimento de Fala e de Audição Dicótica

Otites:

Frequência:

Obstrução de vias aéreas superiores:

Frequência:

Exame audiológico:

Data:

Língua materna:

Uso de outro idioma:

9. Teste de Reconhecimento de Fala

Lista de Palavras				
	D 1	Respostas	D 2	Respostas
01.	Til		Chá	
02.	Jaz		Dor	
03.	Rol		Mil	
04.	Pus		Tom	
05.	Faz		Zum	
06.	Gim		Mel	
07.	Rir		Til	
08.	Boi		Gim	
09.	Vai		Dil	
10.	Mel		Nú	
11.	Nú		Pus	
12.	Lhe		Nhá	
13.	Cal		Sul	
14.	Mil		Jaz	
15.	Tem		Rol	
16.	Dil		Tem	
17.	Dor		Faz	
18.	Chá		Lhe	
19.	Zum		Boi	
20.	Nhá		Cal	
21.	Cão		Rir	
22.	Tom		Cão	
23.	Seis		Ler	
24.	Ler		Vai	
25.	Sul		Seis	

Correção:

Número de acertos:

Número de erros:

% de erros:

10. Teste de Audição Dicótica (adaptado pela Dra. Cândida P. Camargo e pela fonoaudióloga Ana Maria Alvarez)

	Lista	Respostas	OD	Lista	Respostas	OE
01.	Cavalo			Coelho		
02.	Cinza			Verde		
03.	Negro			Branco		
04.	Vermelho			Laranja		
05.	Verde			Rosa		
06.	Amarelo			Violeta		
07.	Pão			Mel		
08.	Lenha			Ninho		
09.	Cama			Banco		
10.	Bola			Lua		
11.	Pipa			Pomba		
12.	Mesa			Chave		
13.	Pena			Carro		
14.	Boné			Balão		
15.	Mesa			Moto		
16.	Anel			Café		
17.	Gato			Lobo		
18.	Vaca			Galo		
19.	Rato			Ganso		
20.	Urso			Touro		
21.	Ancinho			Canário		
22.	Casa			Guarda		
23.	Árvore			Brócoli		
24.	Garrafa			Sapato		
25.	Carro			Garfo		
26.	Piano			Maleta		
27.	Bolo			Peixe		
28.	Raio			Pedra		
29.	Cavalo			Girafa		
30.	Batom			Tambor		
31.	Tesoura			Carneiro		
32.	Caneta			Poltrona		
33.	Pião			Chapéu		
34.	Martelo			Revista		
35.	Lente			Porco		
36.	Cesto			Jato		
37.	Peru			Siri		
38.	Macaco			Galinha		
39.	Foca			Mosca		
40.	Coelho			Cavalo		
41.	Burro			Ave		
42.	Oito			Sete		
43.	Cinco			Quatro		
44.	Um			Dois		
45.	Cinco			Sete		
46.	Seis			Dez		

	Lista	Respostas	OD	Lista	Respostas	OE
47.	Dez			Dois		
48.	Quatro			Nove		
49.	Seis			Três		
50.	Cinco			Oito		
51.	Dez			Um		
52.	Diante			Joelho		
53.	Tinta			Terça		
54.	Balde			Sono		
55.	Limão			Pião		
56.	Canário			Armário		
57.	Gêmeo			Bola		
58.	Pedra			Peixe		
59.	Galope			Mendigo		
60.	Pronome			Vizinho		
61.	Potrinho			Assado		
62.	Lobo			Gato		
63.	Rato			Pato		
64.	Galo			Vaca		
65.	Gato			Urso		
66.	Mula			Gansa		
67.	Galinha			Pintado		
68.	Peixe			Água		
69.	Pulga			Ganso		
70.	Siri			Leitão		
71.	Loba			Bode		
72.	Égua			Pelo		
73.	Perfume			Pintado		
74.	Tamanco			Chinelo		
75.	Concerto			Conjunto		
76.	Pintinho			Canário		
77.	Buquê			Rubi		
78.	Quadrado			Caroço		
79.	Jantar			Refrão		
80.	Metal			Vulcão		
81.	Deserto			Carroça		
82.	Carne			Chato		
83.	Meio			Lustre		
84.	Árvore			Cílio		
85.	Modista			Tecido		
86.	Espalдар			Cicatriz		
87.	Salto			Guarda		
88.	Presente			Partida		
89.	Deitar			Sujar		
90.	Ditar			Lavar		
91.	Ferver			Lançar		
92.	Jornal fácil			Palácio real		
93.	Limão cortado			Pato Laqueado		
94.	Presente caro			Jóia preciosa		

	Lista	Respostas	OD	Lista	Respostas	OE
95.	Amigo sincero			Vizinho curioso		
96.	Salto alto			Salão de festa		
97.	Aonde vai você?			Eu estarei lá		
98.	Ele vai à escola			Eu limpo a gaiola		
99.	Eu penteio o cabelo			Corta-se o assado		
100.	Ele bebe vinho			Ele vê o ninho		
101.	O piano do pobre			A flauta do rico		
102.	Ancírio			Cananho		
103.	Guarza			Cada		
104.	Brócora			Árvoli		
105.	Sapafa			Garrato		
106.	Garro			Cafo		
107.	Maleno			Piãta		
108.	Peilo			Dôxe		
109.	Péio			Radra		
110.	Giralo			Cavafa		
111.	Tamtom			Babor		
112.	Chata			Chapa		
113.	Pá			Cá		
114.	Manda			Manta		
115.	Nata			Nada		
116.	Sede			Sete		
117.	Dom			Tom		
118.	Fico			Figo		
119.	Mata			Mapa		
120.	Gado			Gato		

Correção:

Nº de respostas em ouvido direito:

Nº de respostas em ouvido esquerdo:

Nº total de respostas: _____ 100 %

Nº de respostas em OD: _____ %

Nº total de respostas: _____ 100 %

Nº de respostas em OE: _____ %

_____ % de vantagem auditiva  Hemisfério 
dominante para linguagem

11. Boston Naming Test (BNT) (Adaptado pela Dr. Cândida P. Camargo)

Figuras	Correto S/ Pista	C/ Pista Visual	C/ Pista Fonêmica
1. <u>C</u> ama (peça de mobília)			
2. <u>Á</u> rvore (uma coisa que cresce lá fora)			
3. <u>L</u> ápis (usado p/ escrever)			
4. <u>C</u> asa (um tipo de edifício)			
5. <u>A</u> pito (usado para assobiar)			
6. <u>T</u> esoura (usada para cortar)			
7. <u>P</u> ente (usado p/ arrumar o cabelo)			
8. <u>F</u> lor (cresce no jardim)			
9. <u>S</u> errote (usado p/marceneiros)			
10. <u>E</u> scova (usada na boca)			
11. <u>H</u> elicóptero (usado para voar)			
12. <u>V</u> assoura (usada para a limpeza)			
13. <u>P</u> olvo (um animal marinho)			
14. <u>C</u> ogumelo (algo para comer)			
15. <u>C</u> abide (usado no armário)			
16. <u>C</u> adeira de rodas (tem no hospital)			
17. <u>C</u> amelo (um animal)			
18. <u>M</u> áscara (parte de fantasia)			
19. <u>B</u> rigadeiro, bolo (algo para comer)			
20. <u>B</u> anco (usado para sentar)			
21. <u>R</u> aquete (usada em esportes)			
22. <u>C</u> aracol, lesma (um animal)			
23. <u>V</u> ulcão (um tipo de montanha)			
24. <u>C</u> avalo-marinho (um animal marinho)			

Figuras	Correto S/ Pista	C/ Pista Visual	C/ Pista Fonêmica
25. <u>D</u> ardo, Flexa (você atira ele)			
26. <u>C</u> anoa, Bote (usado na água)			
27. <u>G</u> lobo terrestre (um tipo de mapa)			
28. <u>B</u> uquê, arranjo (usado para decorar)			
29. <u>T</u> amanduá (um animal)			
30. <u>G</u> aita (instrumento musical)			
31. <u>E</u> lefante (um animal)			
32. <u>C</u> ajú (uma fruta)			
33. <u>I</u> glu, oca, forno (tipo de casa)			
34. <u>P</u> erna-de-pau (usado para ficar alto)			
35. <u>D</u> ominó (um jogo)			
36. <u>C</u> actus (uma planta)			
37. <u>E</u> scada rolante (você anda nela)			
38. <u>V</u> iolino (instrumento musical)			
39. <u>R</u> ede (você deita nela)			
40. <u>R</u> elógio-cuco (parte de relógio)			
41. <u>P</u> eru (uma ave)			
42. <u>T</u> ermômetro (os médicos usam)			
43. <u>C</u> risto-Redentor (está no Rio de Janeiro)			
44. <u>F</u> ocinheira (usada por cachorro)			
45. <u>S</u> aci (personagem do folclóre)			
46. <u>F</u> unil (usado com líquidos)			
47. <u>S</u> anfona (instrumento musical)			
48. <u>F</u> orca (usada pelo carrasco)			

Figuras	Correto S/ Pista	C/ Pista Visual	C/ Pista Fonêmica
49. <u>B</u> eterraba, nabo, cebola (algo p/ comer)			
50. <u>G</u> rampeador (usado para prender)			
51. <u>T</u> ranca, trinco, tramela (tem na porta)			
52. Fita métrica, trena (pedreiro usa)			
53. Lupa (usada para olhar a distância)			
54. Pegador ou pinça de gelo (utensílio)			
55. <u>P</u> ão-de-Açúcar (está no Rio de Janeiro)			
56. <u>E</u> stribo (usado em animais)			
57. <u>T</u> reliça, cerca, grade (tem no jardim)			
58. <u>E</u> stojo ou caixa de lápis(usado p/escrever)			
59. <u>F</u> uradeira (usada para perfurar)			
60. Ampulheta (usada para medir tempo)			
Total =			

(a) Número de respostas espontâneas:

Total de acertos: (a)+(c) = + =

(b) Número de pistas visuais fornecidas:

Média =

(c) Número de acertos com pistas visuais:

Desvio Padrão =

(d) Número de pistas fonêmicas fornecidas:

(e) Número de acertos com pistas fonêmicas:

(f) Número de confabulações visuais:

12. Teste de Fluência Verbal - Categoria Animais

Total =

13. Wechsler Memory Scale – Revised (WMS-R) (Adaptado pela Dra. Cândida P. Camargo)

A. Subteste de Memória Lógica:

A.1. Ana / Soares / do Sul do Paraná / empregada / como faxineira / num prédio / de escritórios / relatou / na delegacia / de polícia / que tinha sido assaltada / na rua do Estado / na noite anterior / e roubada / em 150 reais. / Ela disse que tinha 4 / filhinhos / o aluguel não tinha sido pago / e eles não comiam / há 2 dias. / Os policiais / tocados pela história da mulher / fizeram uma coleta de dinheiro / para ela.

A.1.1. Evocação Imediata:

Subtotal A.1.1. =

A.1.2. Evocação Tardia (30 minutos):

Subtotal A.1.2. =

A.2.1. Roberto / Mota / estava dirigindo / um caminhão / Mercedes / numa rodovia / a
noite / no Vale / do Paraíba / levando ovos / para Taubaté / quando o eixo /
quebrou. / O caminhão derrapou / caindo em uma valeta / fora da estrada. /
Roberto foi jogado / contra o painel / e se assustou muito. / Não havia trânsito
/ e ele duvidou que pudesse ser socorrido. / Naquele instante seu rádio amador
/ tocou. / Ele respondeu imediatamente, / "Aqui fala Tubarão".

A.2.1. Evocação Imediata:

Subtotal A.2.1.=

A.2.2. Evocação Tardia (30 minutos):

Subtotal A.2.2.=

Total da evocação imediata (A.1.1.+ A.2.1.)=

Total da evocação tardia (A.1.2 + A.2.2)=

B. Subteste Pares Visuais Associados:

B.1.Evocação Imediata:

Apresentação I				Apresentação II			
Item	Crivo	Resposta	Pontos	Item	Crivo	Resposta	Pontos
01	Vd			01	Am		
02	Rx			02	Vm		
03	Vm			03	Az		
04	Am			04	Rx		
05	Rs			05	Vd		
06	Az			06	Rs		
Total =				Total =			

Apresentação III				Apresentação IV			
Item	Crivo	Resposta	Pontos	Item	Crivo	Resposta	Pontos
01	Az			01	Vd		
02	Vd			02	Rx		
03	Rx			03	Vm		
04	Rs			04	Am		
05	Am			05	Rs		
06	Vm			06	Az		
Total =				Total =			

Apresentação V				Apresentação VI			
Item	Crivo	Resposta	Pontos	Item	Crivo	Resposta	Pontos
01	Rx			01	Vd		
02	Az			02	Am		
03	Am			03	Az		
04	Rs			04	Vm		
05	Vm			05	Rx		
06	Vd			06	Rs		
Total =				Total =			

Total Apresentação I + II + III =

B.2.Evocação Tardia (30 minutos):

Item	Crivo	Resposta	Pontos
01	Rs		
02	Vm		
03	Vd		
04	Az		
05	Am		
06	Rx		
Total =			

C. Subteste Pares Verbais Associados:

C.1.Evoca  o Imediata:

Apresenta��o I		Evoca��o I		Pontos
Metal	Ferro	Fruta		
Beb��	Choro	Obedecer		
Espremer	Escuro	Rosa		
Escola	Drogaria	Beb��		
Rosa	Flor	Repolho		
Obedecer	Cent��metro	Metal		
Fruta	Ma��a	Escola		
Repolho	Caneta	Espremer		
Total =				

Apresenta��o II		Evoca��o II		Pontos
Rosa	Flor	Repolho		
Repolho	Caneta	Beb��		
Obedecer	Cent��metro	Metal		
Fruta	Ma��a	Escola		
Escola	Drogaria	Rosa		
Metal	Ferro	Espremer		
Espremer	Escuro	Fruta		
Beb��	Choro	Obedecer		
Total =				

Apresenta��o III		Evoca��o III		Pontos
Beb��	Choro	Obedecer		
Espremer	Escuro	Fruta		
Escola	Drogaria	Beb��		
Rosa	Flor	Metal		
Repolho	Caneta	Espremer		
Fruta	Ma��a	Escola		
Obedecer	Cent��metro	Rosa		
Metal	Ferro	Repolho		
Total =				

Apresenta��o IV		Evoca��o IV		Pontos
Espremer	Escuro	Escola		
Repolho	Caneta	Metal		
Fruta	Ma��a	Obedecer		
Obedecer	Cent��metro	Espremer		
Beb��	Choro	Fruta		
Rosa	Flor	Beb��		
Metal	Ferro	Repolho		
Escola	Drogaria	Rosa		
Total =				

Apresentação V		Evocação V		Pontos
Fruta	Maça	Rosa		
Escola	Drogaria	Espremer		
Rosa	Flor	Bebê		
Repolho	Caneta	Metal		
Metal	Ferro	Obedecer		
Espremer	Escuro	Repolho		
Bebê	Choro	Escola		
Obedecer	Centímetro	Fruta		
Total =				

Apresentação VI		Evocação VI		Pontos
Metal	Ferro	Bebê		
Rosa	Flor	Fruta		
Espremer	Escuro	Repolho		
Bebê	Choro	Rosa		
Obedecer	Centímetro	Escola		
Fruta	Maça	Obedecer		
Repolho	Caneta	Espremer		
Escola	Drogaria	Metal		
Total =				

Total Apresentação I + II + III =

C.2.Evocação Tardia (30 minutos):

Apresentação	Evocação	Pontos
Rosa		
Metal		
Escola		
Repolho		
Bebê		
Espremer		
Obedecer		
Fruta		
Total=		

D. Subteste Reprodução Visual:

CARTÕES		RV I	RV II
Cartão A			
▪ Retas:			
1. Inteiras/ Retas/ Iguais			
2. Cruzam nos pontos centrais			
3. Cruzam com ângulos retos			
4. Não estão rotadas (até 15 graus)			
CARTÕES		RV I	RV II
▪ Bandeiras:			

5. Direção correta		
6. Dividem um lado com as retas		
7. Configuração de quadrado		
Cartão B		
1. Círculo grande		
2. Círculo médio dentro do grande		
3. Círculo pequeno dentro do médio		
4. Círculo grande e médio encostados na parte superior		
5. Círculo médio e pequeno encostados na parte inferior		
6. Redondos/ Fechados		
7. Proporção correta		
Cartão C		
▪ Quadrado Grande:		
1. Configuração de quadrado		
2. Linhas verticais e horizontais		
3. Não está rotado (até 15 graus)		
4. Cada quadrante tem quatro pontos		
▪ Quadrado Médio:		
5. Não encostam nos quatro quadrantes		
6. Configuração de quadrado		
7. Linhas verticais e horizontais		
8. Não estão rotados (até 15 graus)		
9. Proporção		
Cartão D		
▪ Retângulos:		
1. Não se tocam		
2. Ângulos internos de 90 graus		
3. Não estão rotados (até 15 graus)		
4. Dois pequenos a direita do grande		
5. O de cima é mais alto		
6. Base dos dois no mesmo nível		
7. Altura do grande é maior que a dos pequenos		
8. Bases dos três são iguais em comprimento		
9. Altura do grande é maior que a largura		
10. Altura dos pequenos é menor que a largura		
▪ Seguimento do Círculo:		
11. Figura a direita dos retângulos		
12. Curva do arco para a direita		
13. Simetria/ Proporção		
14. Não está rotado (até 15 graus)		
▪ Triângulo:		
15. Figura a direita do seguimento		
16. Vértice toca o ponto central do círculo		
17. Contém ângulo de 90 graus		
18. Não está rotado (até 15 graus)		
Total =		

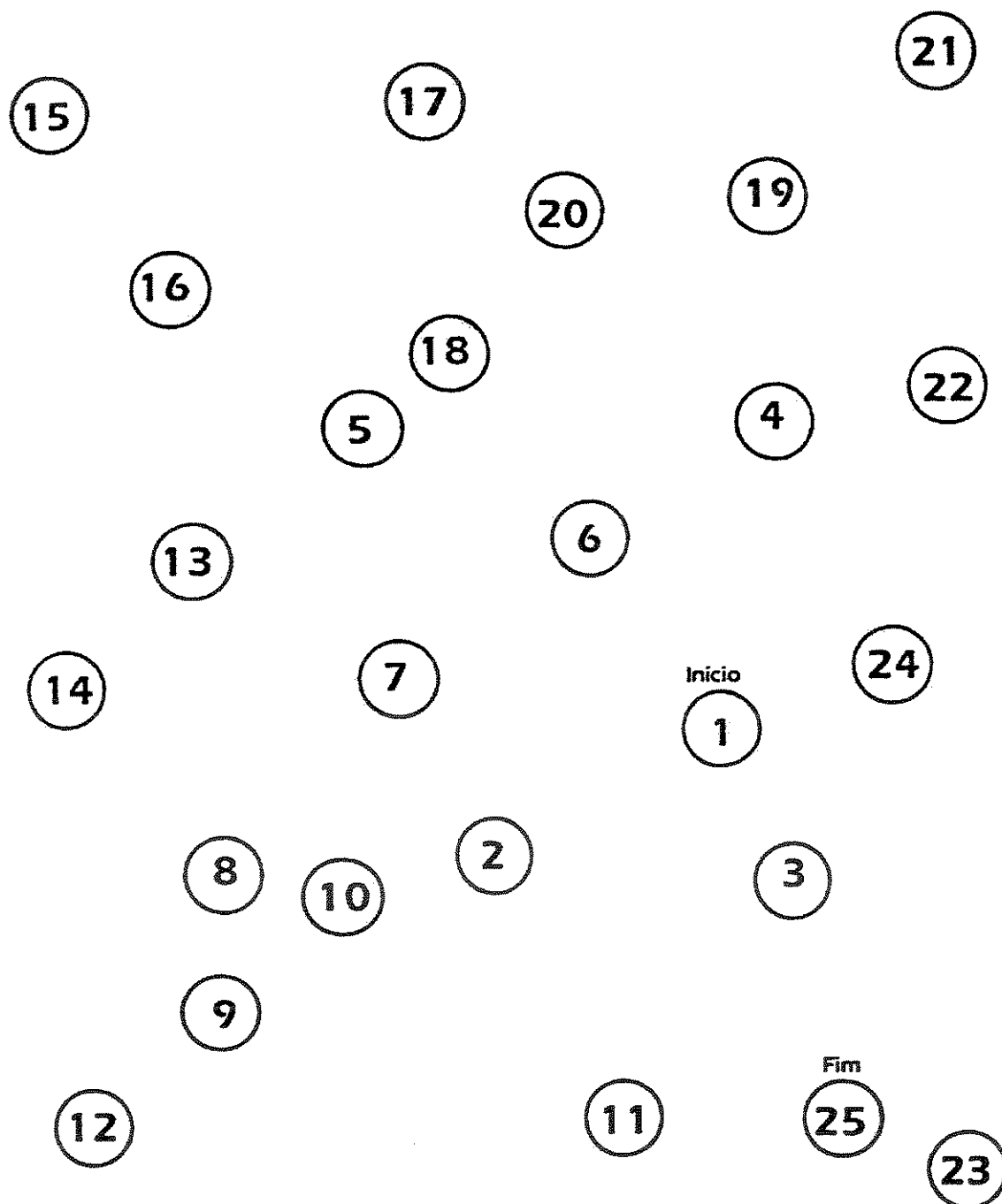
E. Subteste Memória para Figuras

Ítem	Tempo de resposta		Respostas	Pontos
1	30"	1		
2	30"	3 - 5 - 8		
3	30"	1 - 6 - 7		
4	30"	2 - 4 - 9		
Total =				

Subteste	Pontos Brutos	Pesos	Memória Verbal	Memória Visual	Memória Geral	Evocação Tardia
Memória p/ Figuras		X 1				
Memória Lógica		X 2				
Pares Visuais Associados		X 1				
Pares Verbais Associados		X 1				
Reprodução Visual		X 1				
Memória Lógica (30')		X 1				
Pares Visuais Assoc. (30')		X 2				
Pares Verbais Assoc. (30')		X 2				
Reprodução Visual (30')		X 1				
Soma dos pontos brutos com pesos						
Índices						

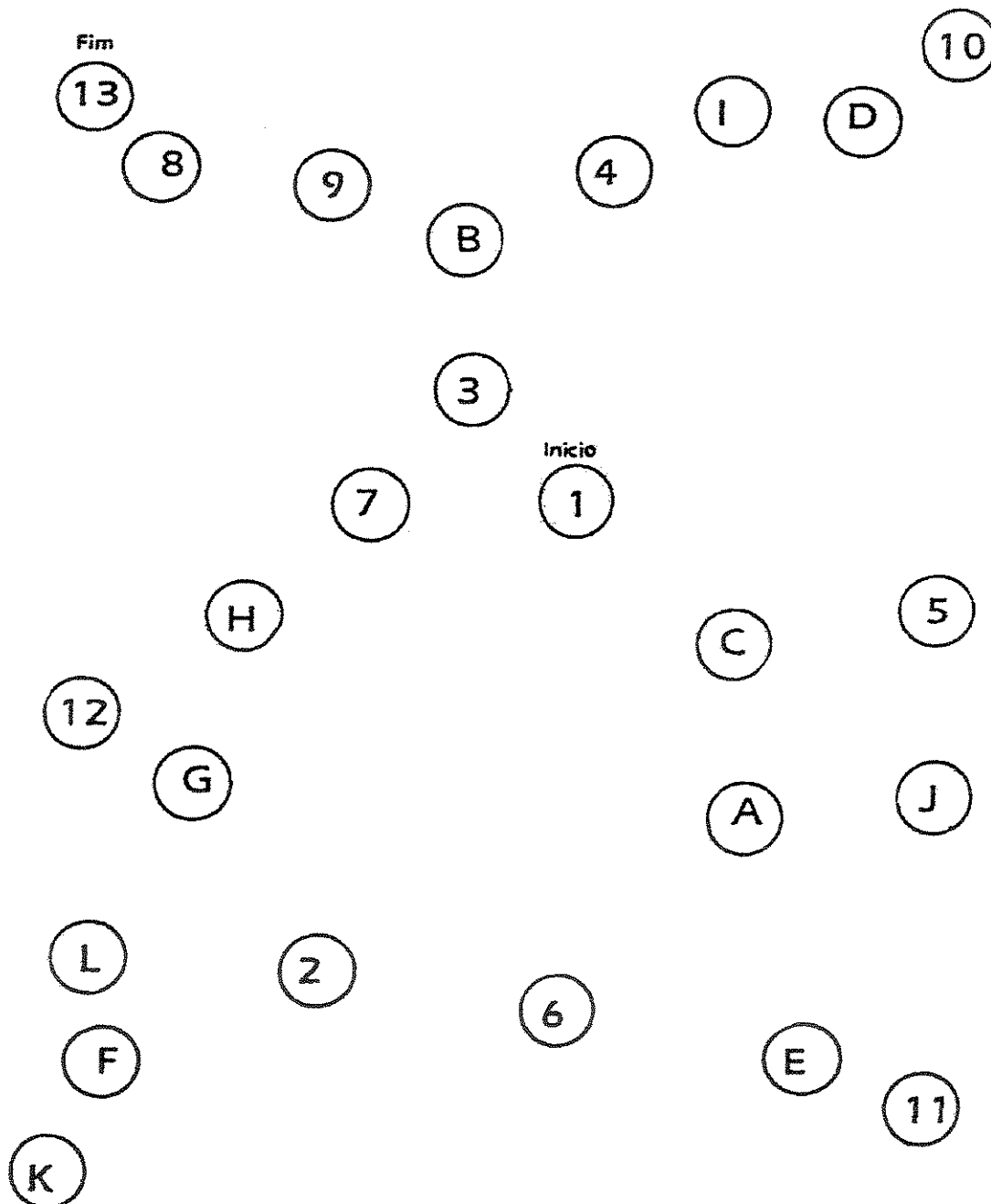
Subtestes	P. Brutos	Média	D. Padrão	
Memória p/ Figuras				
Memória Lógica				
Pares Visuais Associados				
Pares Verbais Associados				
Reprodução Visual				
Memória Lógica (30')				
Pares Visuais Assoc. (30')				
Pares Verbais Assoc. (30')				
Reprodução Visual (30')				
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DA SOMA DOS PONTOS BRUTOS				
Memória Geral				
Memória Verbal				
Memória Visual				
Evocação Tardia				
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS ÍNDICES				
Memória Geral				
Memória Verbal				
Memória Visual				
Evocação Tardia				
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DOS ÍNDICES PARA NÍVEL EDUCACIONAL				
Memória Geral				
Memória Verbal				
Memória Visual				
Evocação Tardia				

FOLHA DE APLICAÇÃO DO TMT A



Tempo Total : _____
Erros : _____

FOLHA DE APLICAÇÃO DO TMT B



Tempo Total : _____
Erros : _____