



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde**

FABIANI HONORATO DE BARROS

LOURENÇO

**ALTERAÇÕES
ELETROENCEFALOGRÁFICAS
ASSOCIADAS AOS TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS NA EPILEPSIA DE LOBO
TEMPORAL COM ESCLEROSE MESIAL:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**São José do Rio Preto
2020**

Fabiani Honorato de Barros Lourenço

**Alterações eletroencefalográficas
associadas aos transtornos psiquiátricos na
epilepsia de lobo temporal com esclerose
mesial: revisão sistemática**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo
Filho

São José do Rio Preto
2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Lourenço, Fabiani Honorato de Barros.

Alterações Eletroencefalográficas Associadas aos Transtornos Psiquiátricos na Epilepsia de Lobo Temporal com Esclerose Mesial: Revisão Sistemática. / Fabiani Honorato de Barros Lourenço.

São José do Rio Preto; 2020

57 p.

Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Área de Concentração: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Gerardo Maria de Araújo Filho

1. Epilepsia de lobo temporal. 2. Eletroencefalografia, 3. Desordens mentais.

Fabiani Honorato de Barros Lourenço

**Alterações Eletroencefalográficas
Associadas aos Transtornos Psiquiátricos
na Epilepsia de Lobo Temporal com
Esclerose Mesial: Revisão Sistemática.**

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
MESTRE.

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Gerardo
Maria de Araújo Filho

1º Examinador:

2º Examinador:

1º Suplente:

São José do Rio Preto, ___/___/___

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	v
Resumo.....	vi
Abstract.....	viii
Introdução.....	1
Artigo Científico.....	15
Conclusão.....	31
Referências Bibliográficas.....	32

DEDICATÓRIA

***Aos meus familiares professores, que me ensinaram a importância e a
beleza do processo de ensino e aprendizado.***

***À minha querida tia Agar Honorato de Barros, que me apresentou as
primeiras letras do alfabeto com carinho e destreza.***

***Ao meu pai Edson Luiz Lourenço e minha mãe Marili Honorato de Barros,
que sempre incentivaram minha busca por conhecimento e se alegraram com
minhas conquistas.***

***Ao meu noivo Marco Aurélio Kataoka Puccinelli, por todo o carinho, apoio e
compreensão.***

AGRADECIMENTOS

*À Prof. Dra. Lúcia Helena Neves Marques pelo grande incentivo desde meu período de formação em neurologia até os dias de hoje. Sou grata por todas as oportunidades e por todo o aprendizado compartilhado. Agradeço por ter feito parte da turma de residentes de Neurofisiologia no **Centro de Cirurgia de Epilepsia – CECEP do Hospital de Base de São José do Rio Preto** no ano de 2016, o que contribuiu sobremaneira com meu crescimento profissional e pessoal.*

EPÍGRAFE

*“Só se pode alcançar um grande êxito quando nos mantemos fiéis a nós
mesmos.”*

(Friedrich Nietzsche)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomia microscópica do hipocampo humano.....	2
Figura 2. Subtipos histopatológicos de esclerose hipocampal na ELT.....	3
Figura 3. O espectro da Epilepsia de Lobo Temporal com Esclerose Mesial.....	5
Figura 4. Arquitetura da formação hipocampal.....	10
Figura 5. Circuitaria hipocampal.....	12

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

BVS – Biblioteca virtual em saúde

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CENTRAL – The Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library

DEI – Distúrbios epileptiformes interictais

EEG - Eletroencefalograma

EH – Esclerose Hipocampal

ELT - Epilepsia de Lobo Temporal

ELTM – Epilepsia de Lobo Temporal Mesial

ELTN – Epilepsia de Lobo Temporal Neocortical

EMT – Esclerose Mesial Temporal

GD – Giro Denteado

ILAE – Liga Internacional contra a Epilepsia

LILACS – Literatura Científica e técnica da América Latina e Caribe

MEDLINE- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

PET - Tomografia por Emissão de Pósitron

PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RM – Ressonância Magnética

T+E – Epilepsia Temporal “plus”

TP – Transtornos Psiquiátricos

RESUMO

Introdução: Os Transtornos Psiquiátricos (TP) são comumente encontrados em associação com a epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM). Embora existam evidências sugerindo uma fisiopatologia comum entre ELTM e TP; há poucos estudos que destaquem a relação entre as comorbidades psiquiátricas e alterações eletroencefalográficas nestes pacientes. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura acerca das alterações eletroencefalográficas interictais na ELTM e a sua possível associação com os TP, buscando compreender o significado destes achados como um possível biomarcador da presença e tipo destas comorbidades. **Material e métodos:** A pesquisa foi realizada por meio de bases eletrônicas, seguindo o protocolo PRISMA, consultando-se a MEDLINE, CENTRAL, LILACS e Portal da CAPES em março de 2020, além de contato com especialistas sobre o assunto da revisão e busca manual de artigos relevantes nas fontes bibliográficas dos estudos incluídos na revisão. Foram incluídos apenas estudos em seres humanos dos tipos ensaio clínico, caso- controle e séries de casos publicados com enfoque nas características eletroencefalográficas de pacientes com ELTM e TP. **Resultados:** Foram encontrados 658 artigos nas bases de dados pesquisadas, e dois artigos foram sugeridos por especialistas no assunto, dos quais seis apresentaram critérios de inclusão. **Conclusão:** Os estudos encontrados não se mostraram concordantes em relação à significância clínica dos achados eletroencefalográficos na ELTM e TP. Entre os aspectos eletroencefalográficos foram destacados, os

distúrbios epileptiformes quanto à sua lateralização e quantificação bem como as lentificações focais, atividades rítmicas e periódicas com resultados controversos. Não foi possível estabelecer o real papel do EEG como possível biomarcador de TP na ELTM. Faz-se necessário estudos clínicos com maior rigor metodológico para o melhor entendimento acerca do tema em questão.

Palavras Chave: Epilepsia de lobo temporal, Eletroencefalografia, Desordens mentais.

ABSTRACT

Introduction: Psychiatric disorders (PD) are commonly found in association with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE). Although there are scientific evidences suggesting a common physiopathology between MTLE and PD; few studies have stood out the relationship between psychiatric comorbidities and electroencephalographic findings in these patients.

Objective: 1. The objective of the present study was to carry out a systematic review of the literature on interictal electroencephalographic changes in the MTLE and their possible association with the PD, attempting to understand the meaning of these findings as a possible biomarker of the presence and type of these comorbidities.

Material and Methods: The research was carried out through electronic databases, according to PRISMA protocol, by consulting MEDLINE, CENTRAL, LILACS and CAPES Portal in March 2020, in addition to being in touch with experts on the subject of review and manual search of relevant articles from the bibliographic sources of the studies included in this review. We have included only studies on human beings of clinical trial types, control case and case series published focusing on the electroencephalographic characteristics of patients with MTLE and PD. **Results:** A total of 658 articles were found in the researched databases, and two articles were suggested by specialists on the subject, out of which six presented inclusion criteria. **Conclusion:** The studies found were not in agreement with the clinical significance of the

electroencephalographic findings in MTLE and PD. Among the electroencephalographic aspects, the epileptiform discharges were highlighted in lateralization and frequency, as well as focal slowness, rhythmic and periodic activities with controversial results. It was not possible to determine the real role of EEG as a possible PD biomarker in MTLE. Further clinical studies with greater methodological accuracy are necessary for a better understanding of this issue.

Key Words: Epilepsy, Temporal Lobe; Electroencephalography; Mental Disorders.

1. INTRODUÇÃO

Introdução

A epilepsia de lobo temporal (ELT) é a epilepsia focal mais frequente em adultos. ^(1; 2) Este tipo de epilepsia é dividido classicamente em epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM), quando associada à esclerose hipocampal (EH), e epilepsia de lobo temporal neocortical (ELTN), quando ocorre acometimento de estruturas temporais corticais. ^(3; 4)

A esclerose mesial temporal (EMT) é a anormalidade histopatológica mais comumente encontrada na ELT fármaco-resistente e progride no tempo atuando tanto como causa quanto como consequência das crises epiléticas. ⁽⁵⁾ Caracteriza-se por diferentes padrões de perda neuronal em regiões do hipocampo e estruturas adjacentes do lobo temporal, tendo como marco principal a perda de células piramidais no corno de Ammon e Astrogliose. Em termos anatômicos, a camada de células piramidais do corno de Ammon é subdividida latero-medialmente em CA1, CA2, CA3 e CA4, definidas pelo tamanho e morfologia dos neurônios piramidais. A região CA4 é também chamada de hilo do giro denteado (GD) e apresenta células polimórficas (Figura 1). ⁽⁶⁾

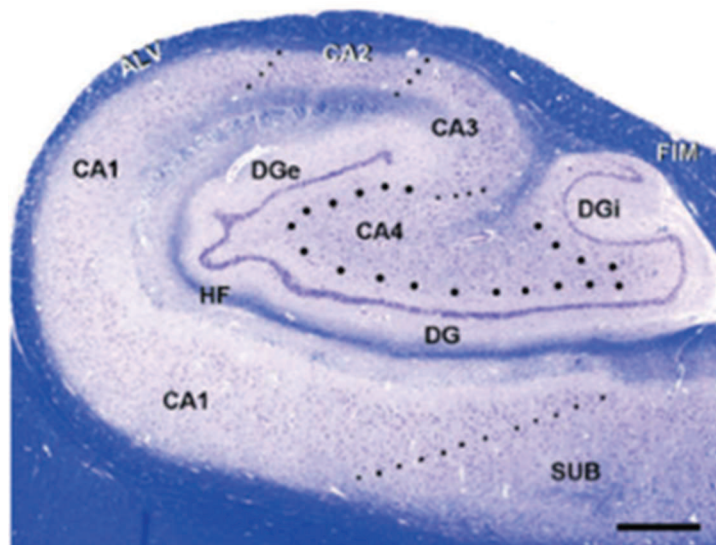


Figura 1. Anatomia microscópica do hipocampo humano. SUB: subículo; CA1-CA4: setores do corno de Ammon; DG: giro denteado externo (DGe) e interno (DGi); HF: fissura hipocampal; ALV: álveo; FIM: fimbria. As linhas pontilhadas circunscrevem os limites anatômicos entre os setores CA e a quantificação celular deve ser sempre realizada no centro dessas regiões. Fonte: Blumcke et al., 2013. ⁽⁶⁾

Visando uma melhor caracterização das síndromes clínico-patológicas específicas, a Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) propôs um sistema de classificação de esclerose hipocampal baseado em padrões semiquantitativos de perda de células do hipocampo, chegando a um consenso que descreve três padrões principais de esclerose hipocampal: EH ILAE tipo 1, EH ILAE tipo 2 e EH ILAE tipo 3 (Figura 2). ⁽⁶⁾

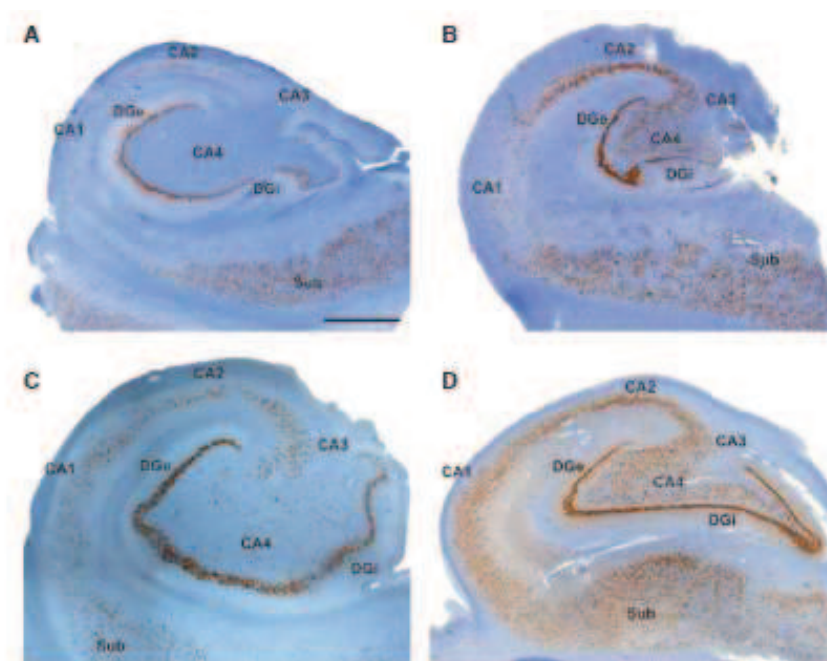


Figura 2. Subtipos histopatológicos de esclerose hipocampal na ELT. (A) EH ILAE tipo 1. (B) EH ILAE tipo 2. (C) EH ILAE tipo 3. (D) Sem esclerose hipocampal. EH: Esclerose hipocampal; ILAE: Liga Internacional contra a Epilepsia. Fonte: Blumcke et al., 2013. ⁽⁶⁾

A EH ILAE tipo 1 é o mais comum, responsável por 60-80% de todos os casos de ELTM nas séries relatadas. ^(7; 8; 9; 10; 11; 12) O segmento CA1 é o mais afetado com perda de mais de 80% de células. Outros segmentos também mostram perda neuronal significativa. O giro denteado (GD) geralmente é afetado por 50-60% de perda de células granulares. A EH ILAE tipo 2 apresenta-se histopatologicamente com perda neuronal predominante no segmento CA1, afetando quase 80% das células piramidais. Os demais setores

mostram perda discreta de células, quase invisível à microscopia. Esse padrão é incomum, sendo observado em 5-10% dos casos cirúrgicos de ELT. A EH ILAE tipo 3 mostra predomínio de perda celular no segmento CA4 e no giro denteado enquanto os segmentos CA3, CA2 e CA1 são apenas moderadamente afetados. ⁽¹³⁾ Esta variante também ocorre raramente, sendo detectada em 4-7,4% de todos os casos cirúrgicos de ELT. ^(8; 10; 11)

Fatores relacionados ao tempo como duração da epilepsia, ⁽¹⁴⁾ idade no início da epilepsia, presença de um evento anterior, especialmente, crises febris prolongadas, provavelmente influenciarão no grau de EH. ^(7; 15; 16; 17; 18; 19) A frequência e a gravidade das crises, bem como a susceptibilidade genética também podem influenciar no grau da esclerose.

A apresentação típica da síndrome ELTM inclui forte associação com crises febris, evolução progressiva que leva frequentemente à fármaco-resistência, cenário clínico com crises homogêneas, distribuição topográfica dos achados eletroencefalográficos que tendem a se concentrar nas regiões anterior e basal do lobo temporal. Também, achados neuropsicológicos e de neuroimagem funcional que podem sugerir acometimento das estruturas mesiais. ⁽²⁰⁾

Embora a subdivisão clássica da ELT em ELTM e ELTN seja consolidada, estudos mais recentes com uso de eletrodos profundos, têm demonstrado maior complexidade das redes neuronais associadas à EH e, atualmente, aceita-se a subdivisão da ELTM em 5 subtipos: mesial, temporopolar, mesiolateral, lateral e temporal “plus” (Figura 3). ⁽³⁾

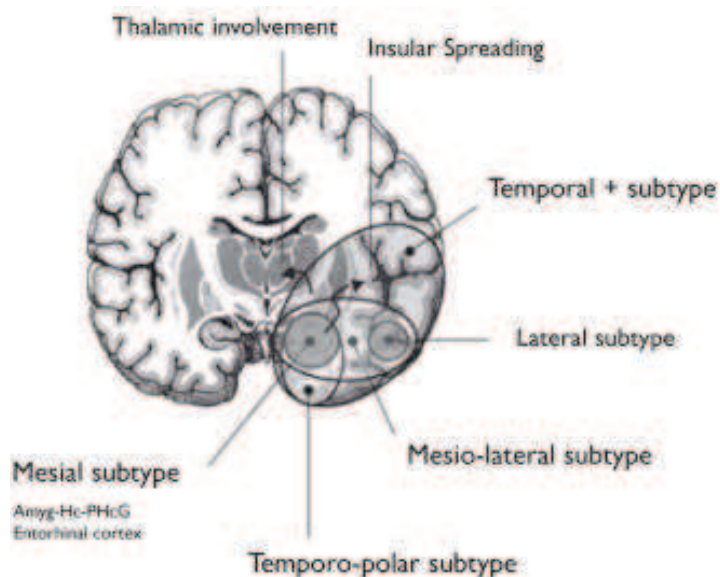


Figura 3. O espectro da Epilepsia de Lobo Temporal com Esclerose Mesial. Amyg: amígdala; Hc: hipocampo; PHcG: giro parahipocampal; Temporal +: Temporal “plus”. Fonte: Kahane P et al., 2010. ⁽³⁾

O subtipo mesial corresponde aos casos em que as descargas epileptiformes são geradas principalmente no complexo amígdala-hipocampo. Em alguns estudos que se propuseram diretamente a determinar o papel desempenhado pela esclerose hipocampal na geração das crises epiléticas, um início do hipocampo foi encontrado em apenas 20-65% das crises. ^(21; 22; 23; 24) Em muitos casos, crises epiléticas surgiram da amígdala, ⁽²¹⁾ ou da amígdala e hipocampo. ⁽²²⁾ Os sinais clínicos frequentemente ocorreram quando a descarga se espalhou por estruturas extra mesiais, manifestando-se mais frequentemente como um desconforto epigástrico, ⁽²¹⁾ refletindo uma propagação preferencial para o córtex insular. ⁽²⁵⁾ Observa-se ainda uma

multiplicidade de potenciais geradores ictais neste subtipo da ELTM, incluindo não apenas o complexo amígdala-hipocampo, mas também o giro parahipocampal⁽²⁶⁾ e o córtex entorrinal.^(27; 28; 29; 30) O envolvimento preferencial de uma ou mais dessas estruturas não leva, necessariamente, a grandes diferenças em termos de sintomatologia das crises. Nos estudos de eletrodos profundos, o eletroencefalograma (EEG) ictal evidenciou hipersincronia, iniciando com pontas periódicas de alta amplitude e baixa frequência nas crises iniciadas no hipocampo.⁽³⁰⁾ Nas crises originadas de estruturas extra-hipocampais o EEG ictal demonstrou uma atividade rápida de baixa amplitude, caracterizando um padrão diferente daquele das crises iniciadas no hipocampo.

O subtipo temporopolar corresponde aos casos em que as descargas têm início no polo temporal. Chabards et al. mostraram que 35% dos pacientes que tinham esclerose hipocampal isolada e que eram classificados através de EEG com eletrodos profundos como ELTM, apresentaram crises que surgiram puramente do polo temporal ou concomitantemente em estruturas mesiais.⁽²³⁾ Os primeiros sinais clínicos e a perda de contactuação ocorreram mais precocemente nas crises temporopolares que nas crises mesiais, sugerindo que o polo temporal desempenha um papel fundamental na propagação da crise do córtex local para o regional. No EEG ictal com eletrodos profundos observou-se mais frequentemente uma atividade rápida de baixa voltagem do que descargas de pontas, como já observado em outras crises de origem extra-hipocampal. A propagação das crises neste subtipo também difere do anterior e se dá preferencialmente em direção ao córtex perisilviano.

O subtipo mesiolateral foi demonstrado pelo fato de que um número significativo de crises de lobo temporal manifestadas por atividade rápida de baixa voltagem começaram quase que simultaneamente nas estruturas mesiais e laterais do lobo temporal em trabalhos com eletrodos profundos.⁽³¹⁾ Quando comparadas com crises mesiais, as crises mesiolaterais manifestaram-se mais frequentemente com início de parada de contactuação, automatismos oroalimentares, verbais e vocais precoces, e, portanto, com algumas sobreposições às manifestações clínicas das crises temporopolares. A identificação das crises mesiolaterais confirma o conceito de que a zona epileptogênica pode ser maior que a lesão hipocampal e abranger as regiões límbicas e neocorticais.

De forma geral, o subtipo lateral foi encontrado em pacientes com lesões neocorticais ou ressonância magnética (RM) normal em alguns estudos de EEG com eletrodo profundo.^(31; 32) Embora raros, deve-se suspeitar desses casos quando a apresentação clínica ictal sugere um início temporal lateral, incluindo aura auditiva ou parada de contactuação inicial, curta duração e frequente generalização secundária.⁽³²⁾

O termo epilepsia temporal “plus” (T+E) tem sido proposto para se referir a uma forma específica de epilepsia multilobar, na qual a crise envolve uma rede epileptogênica complexa incluindo o lobo temporal e estruturas vizinhas como o córtex orbitofrontal, a ínsula, o opérculo frontal e parietal, e a junção temporo-parietooccipital.⁽³³⁾ Os sinais da T+E incluem alucinações gustatórias, vertigem rotatória e ilusões auditivas no início da crise; manifestações contrárias dos olhos e/ou cabeça; piloereção; sinais motores tônicos ipsilaterais

e disforia pós-ictal. Pacientes com T+E têm mais frequentemente anormalidades interictais bilaterais ou pré-centrais; e o EEG ictal mais frequentemente aponta para os territórios frontal, temporoparietal e pré-central.

É interessante destacar que uma significativa correlação foi encontrada entre a duração da epilepsia e o número de estruturas, mostrando um alto índice de epileptogenicidade, portanto, sugerindo que esses diferentes tipos de redes epileptogênicas podem resultar de um processo gradual de evolução.⁽²⁹⁾

Diversos tipos de transtornos psiquiátricos (TP) têm sido associados à epilepsia com prevalências que variam de 6% a 30%. Entretanto, este número pode chegar a 20-40% em populações de pacientes com ELT e até 70% em pacientes com epilepsias fármaco-resistentes,⁽³⁴⁾ tal como, a ELTM. Há evidências que comprovam que as comorbidades psiquiátricas exercem impacto negativo sobre a qualidade de vida dos pacientes com epilepsia.^(35; 36) Indivíduos com epilepsia e sintomas depressivos têm maiores chances de terem efeitos colaterais com os anticonvulsivantes. São mais frequentemente refratários ao tratamento clínico e têm piores resultados após tratamento cirúrgico.^(37; 38; 39; 40) Os transtornos de humor, principalmente, o Transtorno Depressivo Maior, são as comorbidades psiquiátricas mais comumente diagnosticadas (24-74%), seguidas dos Transtornos Ansiosos (10-25%), Transtornos Psicóticos (2-9%) e Transtornos de Personalidade (1-2%).^(41; 34; 42; 43; 44)

Uma associação específica entre esses TP e a ELT tem sido amplamente pesquisada. Alguns estudos apontam que pacientes com ELT têm maior risco de desenvolver TP, quando comparados aos pacientes com

epilepsia extra-temporal ou epilepsias generalizadas, possivelmente, devido ao envolvimento das estruturas límbicas na regulação das emoções e do comportamento, entretanto outros estudos não encontraram tal diferença. (45; 27)

Destaca-se que não só os pacientes com epilepsia têm maior risco de desenvolver TP como os pacientes com TP têm maior chance de desenvolver epilepsia. Esses achados sugerem fortemente que existem mecanismos patogênicos comuns envolvendo tanto a epilepsia quanto os TP. (46; 47; 48)

A disfunção hipocampal é apontada como fator comum entre a ELTM e alguns transtornos psiquiátricos. (41) O hipocampo, maior estrutura do lobo temporal mesial, parece ser a região responsável pelas alucinações e distúrbios cognitivos presentes na ELTM. Alguns autores traçam um paralelo entre as evidências de hipersincronia e hiperatividade demonstradas por descargas interictais hipocampais no EEG de pacientes com ELT com a hiperatividade hipocampal evidenciada por tomografia por emissão de pósitron (PET) e RM funcional em indivíduos com esquizofrenia. De forma similar, estudos de hipocampos de autópsias de pacientes com ELT demonstraram elevação de marcadores de transmissão sináptica excitatória. (49; 50; 51) Sendo, assim, tanto a ELT quanto a esquizofrenia parecem partilhar da mesma disfuncionalidade, particularmente, uma transmissão sináptica excitatória aberrante no hipocampo. (41)

Uma outra associação possível entre a disfunção hipocampal e TP está em uma anormalidade da circuitaria trissináptica do hipocampo encontrada tanto em modelos animais de epilepsia quanto em indivíduos com ELT e transtorno afetivo bipolar. O circuito trissináptico da formação hipocampal

caracteriza-se pela conexão entre alguns tipos celulares de regiões específicas desta estrutura. Além da diferença entre o tamanho do corpo celular, as regiões da formação hipocampal têm diferenças em suas conexões. CA3 recebe as fibras musgosas enquanto CA2 e CA1 não recebem. As fibras musgosas são os axônios das células granulares do GD que se originam na região basal do corpo celular, se estendem em direção a CA4, região também chamada de hilo do GD, onde estabelecem conexões com interneurônios e seguem em direção a CA3. No hilo são encontradas as células polimórficas que mantêm apenas conexões locais no GD (Figura 4). (52; 53; 54; 55; 56; 57; 58)

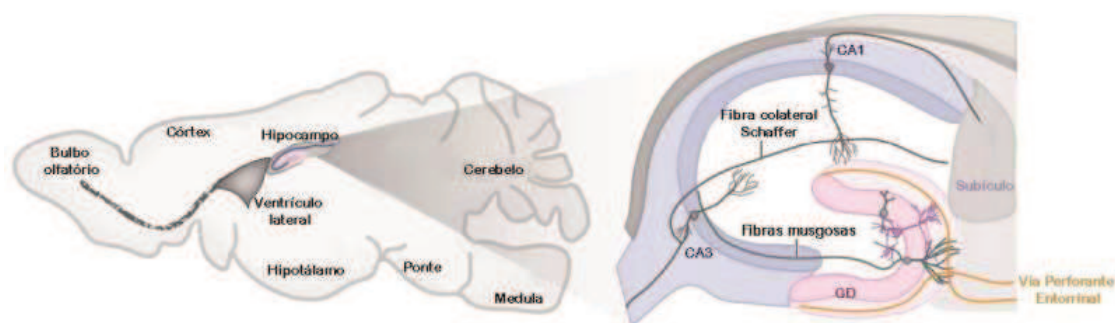


Figura 4. Arquitetura da formação hipocampal. No lado esquerdo, encontra-se um esquema de um encéfalo de camundongo, evidenciando algumas regiões, com ampliação do hipocampo. À direita, observa-se o circuito trissináptico da formação hipocampal, detalhando os principais tipos celulares e suas projeções. CA: corno de Ammon; GD: giro dentado. **Fonte:** Daniela et al., 2017. (58)

O córtex entorrinal é considerado o ponto inicial do circuito por onde chega a informação sensorial através dos axônios que compõem a via perfurante e entram em contato com a camada molecular. As células granulares projetam fibras musgosas para os neurônios piramidais em CA3, que por sua vez projetam através da via colateral de Schaffer para os neurônios piramidais em CA1. Interneurônios no hilo e camada molecular participam modulando a atividade das células granulares.

A principal anormalidade da morfologia sináptica é chamada “sprouting” e é caracterizada por uma inervação ectópica anormal entre as células granulares e as células do hilo do giro denteado (GD) formando sinapses excitatórias extras. Esta condição foi inicialmente descrita no giro denteado tanto em humanos quanto em animais epiléticos. (59; 60) Atualmente, sabe-se que esses achados não se restringem ao GD, mas também ocorrem em CA1 e outras áreas extra hipocâmpais, contribuindo para a cronicidade das crises (Figura 5). (61; 62; 63)

rápida paroxística, lentificações focais, assimetrias inter-hemisféricas e alterações da atividade de base. Os distúrbios epileptiformes interictais (DEI) em geral representam “disparos” de hipersincronia neuronal e estão associados com mudanças no fluxo e metabolismo cerebral. ⁽⁶⁵⁾ Na ELTM as pontas e ondas agudas estão frequentemente restritas aos eletrodos temporais anteriores, e cerca de um terço dos pacientes apresentam DEI bilaterais. As lentificações focais também estão presentes nos achados interictais das ELTM e podem ter valor localizatório, especialmente, quando classificadas como “atividade delta rítmica” temporal. ^(66; 67; 68)

Nas últimas décadas observou-se um aumento do interesse nas técnicas de EEG como ferramenta para investigação de biomarcadores de mecanismos patogênicos neurobiológicos dos TP, assim como, o seu uso como uma possível ferramenta diagnóstica e como preditor de resposta terapêutica aos tratamentos farmacológicos e somáticos. ^(69; 70)

Os TP têm uma relação próxima e complexa com a epilepsia, especialmente, com a ELTM, podendo dividir mecanismos patogênicos comuns. Assim como a epilepsia manifesta-se de muitas maneiras diferentes e costuma ser difícil de diagnosticar e tratar, os TP comórbidos também representam um desafio na prática clínica. ⁽⁷¹⁾ A presença dos TP em pacientes com epilepsia tem um forte impacto negativo na qualidade de vida, maior até mesmo que variáveis como frequência e gravidade de crises. ^(35; 36) Por esta razão, o diagnóstico adequado e preciso, bem como, o tratamento das comorbidades psiquiátricas são essenciais no tratamento da ELTM. Muitos biomarcadores têm sido pesquisados na intenção de esclarecer e auxiliar no

diagnóstico dos TP. ⁽⁷²⁾ Acredita-se que a busca por biomarcadores neurofisiológicos através do EEG possa auxiliar na identificação e compreensão da fisiopatologia dos TP na ELTM.

1.2 Objetivo

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura acerca dos trabalhos que destacassem os achados eletroencefalográficos interictais em pacientes com ELTM e TP, buscando desta forma compreender a função de tais achados como possíveis biomarcadores da presença e dos tipos dessas comorbidades.

2. Artigo Científico

Artigo Científico

Os resultados referentes aos objetivos dessa dissertação estão apresentados na forma de artigo científico conforme a descrição abaixo:

Título: Electroencephalogram alterations associated with psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy with mesial sclerosis: A systematic review.

Periódico: Epilepsy & Behavior

Status: Artigo publicado

Title: Electroencephalogram alterations associated with psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy with mesial sclerosis: A systematic review

Authors: Fabiani Honorato de Barros Lourenço¹, Lucia Helena Neves Marques¹, Gerardo Maria de Araujo Filho².

¹Departament of Neurological Sciences, Faculdade de Medicina de Sao Jose do Rio Preto (FAMERP).

²Departament of Psychiatry and Medical Psychology, Faculdade de Medicina de Sao Jose do Rio Preto (FAMERP).

Corresponding author: Fabiani Honorato de Barros Lourenço. E-mail fabianihblou@gmail.com

Highlights

- There are few studies about EEG x psychiatric disorders in Temporal Lobe Epilepsy with mesial sclerosis
- Left temporal lobe epileptiform discharges and infrequent epileptiform discharges seems to be associated with mood disorders in Temporal Lobe Epilepsy
- The findings on EEG in post-ictal psychosis in Temporal Lobe Epilepsy are contradictory

- Clinical studies with greater methodological rigor are needed to understand the relation of EEG and psychiatric disorders in Temporal Lobe Epilepsy

Abstract

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent focal epilepsy in adults and has been associated with psychiatric disorders (PD), especially the TLE with mesial temporal sclerosis (MTS). Electroencephalogram (EEG) could help in locating the epileptogenic zone and supply information regarding cerebral electric activity in these patients. However, there is a scarcity of knowledge about the association between EEG findings and comorbid PD in TLE. The objective of this review was to proceed a systematic review about the association of interictal EEG findings and PD in patients with TLE-MTS. A PRISMA model was used and MEDLINE, CENTRAL, LILACS and CAPES databases were searched. Six articles were considered in this review based on the inclusion/exclusion criteria. Results showed few published studies and contradicting conclusions regarding the association of EEG and PD in TLE-MTS. We observed great heterogeneity regarding the populations analyzed, hindering the comparison between the studies found. Studies with greater methodological robustness are needed to better understand the role of EEG as a possible biomarker for PD in TLE-MTS.

Keywords

Epilepsy, Temporal Lobe; Electroencephalography; Mental Disorders.

Abbreviations

Temporal lobe epilepsy (TLE), psychiatric disorders (PD), Electroencephalogram (EEG), mesial temporal sclerosis (MTS), interictal epileptiform discharges (IED), lateralized periodic discharges (LPD), post-ictal psychosis (PP).

1. Introduction

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most frequent focal epilepsy in adults [1,2]. In turn, mesial temporal sclerosis (MTS) is the most commonly found histopathological abnormality in drug resistant TLE, acting both as a cause and a consequence of convulsive seizures [3]. The condition is characterized by different patterns of neuron loss in the hippocampus and adjacent structures of the temporal lobe, particularly the loss of pyramidal cells in Ammon's horn and astrogliosis [4].

TLE-MTS has been associated with many types of psychiatric disorders (PD), with prevalence rates varying 20-40% reaching up to 70% in patients with drug resistant TLE-MTS. Mood disorders, especially major depressive disorder, are the most commonly diagnosed psychiatric comorbidities (24-74%), followed

by anxiety disorders (10-25%), psychotic disorders (2-9%) and personality disorders (1-2%) [5–9].

The electroencephalogram (EEG) is a fundamental exam for the management of epilepsy. Interictal abnormalities in EEGs aid in locating the epileptogenic zone and in the classification of epileptic syndromes. However, there is a scarcity of knowledge about the association of EEG with PD. It is believed that the study of neurophysiological biomarkers in EEG can help in understanding the association between PD and TLE-MTS. Thus, the objective of this study was to conduct a systematic review of the literature regarding studies that highlight interictal EEG findings in patients with TLE-MTS and PD, seeking to understand the role of these findings as potential biomarkers of the presence and types of these comorbidities.

2. Material and methods

This systematic review was conducted and reported in accordance with the PRISMA guidelines [10]. A search for potentially eligible papers up to March 2020 was undertaken across four databases: MEDLINE, CENTRAL, LILACS and CAPES. This survey also included contact with specialists on the subject and manual searches for relevant articles in the bibliographic sources of studies included in the review.

When searching in MEDLINE and CENTRAL we used the MESH vocabulary with the following terms: ("Epilepsy, Temporal Lobe"[Mesh]) AND ("Electroencephalography"[Mesh]) AND ("Mental Disorders"[Mesh]). For LILACS we used the following descriptors found in the DECs vocabulary in Portuguese, English and Spanish: "Epilepsy, temporal lobe", "Epilepsia del Lóbulo Temporal", "Epilepsia de Lobo temporal", "Electroencephalography", "Electroencefalografía", "Eletroencefalografia", "Mental Disorders", "Trastornos Mentales" and "Transtornos Mentais" as well as the respective synonyms in English and Portuguese. In CAPES we used the terms "Epilepsia de lobo temporal", "eletroencefalografia", "EEG", "eletroencefalograma" and "Transtornos Mentais". No restrictions were placed on time of publications.

The prespecified inclusion and exclusion criteria for the review are shown in Table 1. The electronic search across the four databases was completed and any duplicate papers were removed to select the final articles. This was done by first screening through the abstracts of the results generated, before proceeding to full-text screening of potentially highly relevant articles. The full texts were reviewed independently by two authors. The search process is represented in Figure 1.

3. Results

A total of 658 studies were retrieved: 652 in MEDLINE, 5 from LILACS, 1 from CENTRAL and none from CAPES. Two papers were suggested by specialists on

the subject. One duplicate paper was removed which led to a total of 659 articles. From these, 650 met the exclusion criteria: 369 papers on other subjects that did not specify the association between EEG and PD, 171 case reports, 52 review article, 23 studies on animals, 17 letters, 8 papers that included other types of epilepsy, 6 studies not published in English, Portuguese or Spanish, 4 abstract only papers and 3 studies that included lesional TLE. Six papers met the inclusion criteria and the results are described in Table 2.

4. Discussion

Bragatti JA et al. [11] studied the EEG of 97 patients with TLE that underwent a psychiatric evaluation and were classified using DSM-IV. In total, 53.6% of patients presented mental disorders from axis I of this classification system: 78.9% were mood disorders, 38.5% were anxiety disorders, 11.5% psychosis and 11.5% either alcohol or drug abuse. The occurrence of interictal epileptiform discharges (IED) to the left triplicated the chance of mood disorders.

Bragatti et al. [12] again evaluated 78 patients with TLE searching for a quantitative association between IED and PD. There was no statistically significant difference when comparing the amount of total IED in either the trace or rate of IED/minute in the patients with and without a PD, suggesting there is no association between the quantity of IED and mental disorders. However, infrequent IED ($< 1/\text{min}$) was statistically associated with mood disorders,

suggesting that the presence of rare epileptiform disorders can be a biomarker for depression in these patients. There was no association between anxiety disorders and psychoses and EEG. The laterality of the EEG was not evaluated to either confirm or contradict the aforementioned study that was conducted by the same author.

San-Juan D et al. [13] described a series of 12 cases of patients with TLE-MTS showing lateralized periodic discharges (LPD) in their EEG. None had had a convulsive seizure during the 48 hours preceding the exam. All patients presented PD: major depressive disorder (50%) and interictal psychosis (16%) were the most frequent. Authors suggested that LPD may be a marker for clinical severity, characterized by drug refractoriness and severe psychiatric comorbidities.

Kuba et al. [14] described two cases that illustrate the findings of interictal EEG in patients with TLE and post-ictal psychosis (PP) during invasive monitoring. In the first case, the patient's EEG showed slow rhythmic waves and "abortive" spike-and-wave complexes in the right hippocampus and neocortex during the PP period. In the second patient, the EEG showed periodic triphasic waves in the left anterior cingulate gyrus during the PP period. The patterns described were different from the ictal and interictal findings in both cases. The authors conclude that there is little data in the literature on the subject and that some demonstrate typical ictal discharges associated with psychotic symptoms, while others demonstrate rhythmic or semi-rhythmic patterns that are substantially slower than the ictal activity of the patient. Akanuma N et al. [15] described two patients with TLE who developed

prolonged PP. Repeated EEGs did not show any epileptiform discharges during their psychotic symptoms and became abnormal again shortly before remission of the psychotic symptoms. This is compatible with “forced normalization”, the phenomenon characterized by normalized EEGs, as compared with previous and subsequent EEG findings, with the occurrence of psychotic states. Schulze-Bognage A et al. [16] described two cases that contradict the findings of the previous authors. Both patients had TLE and PP during invasive bitemporal depth recordings (patient 1) and surface EEG (patient 2). The spike rate and distribution during manifest psychosis were not significantly different from those in the pre psychotic state. The authors conclude that the lack of changes in either interictal or ictal epileptic discharges in the epileptic focus does not support the view that postictal psychosis is a direct consequence of increase or decrease of epileptic discharges.

5. Conclusion

There are few studies that have assessed the association between EEG and PD in patients with TLE, particularly TLE-MTS. Moreover, the six studies analyzed in this review are not in agreement regarding electroencephalography findings related to PD. One of these studies, a case series with twelve patients, showed high level of heterogeneity in terms of inclusion of PD, with different diagnostic categories (e.g. mood disorders and psychoses) analyzed together and suggests a correlation between rhythmic and periodic patterns in the interictal EEG and PD. No other study included in this review corroborated these findings. Other two studies with a larger sample of patients highlighted

more specific alterations (laterality and epileptiform discharges rate) as possible findings associated with mood disorders. The three others were small case series studies that included only two patients in each and have obtained opposite results when attempting to associate EEG to post-ictal psychosis in TLE. Thus, clinical studies with greater methodological rigor regarding the characterization and categorization of PD and epilepsies, especially TLE-MTS, are needed to better understand the role of electroencephalography findings as possible biomarkers of PD in this frequent epileptic syndrome.

Figure 1. Flowchart of the selection of articles for the systematic review

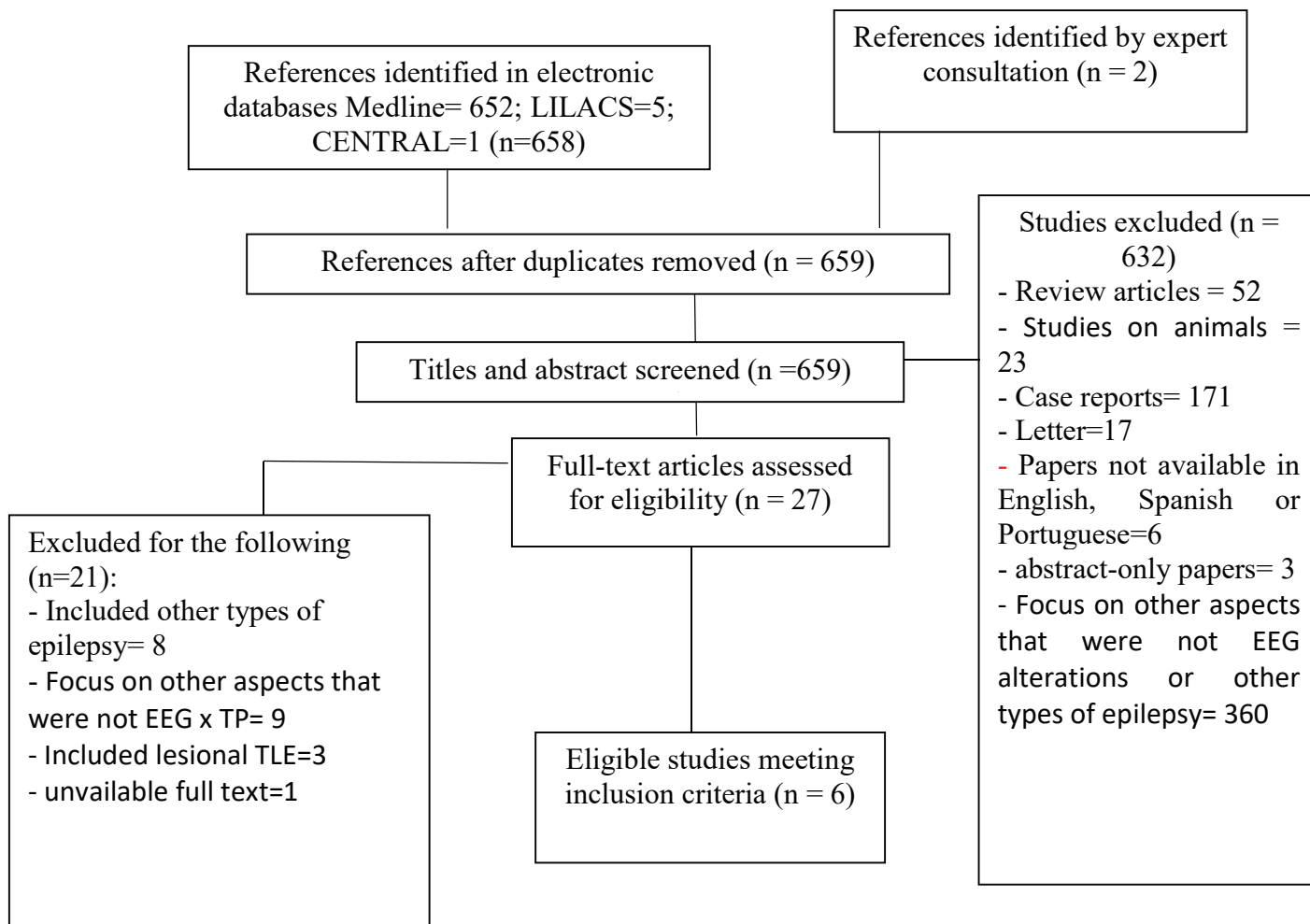


Table 1: Inclusion and exclusion criteria

	Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
Publication Type	Clinical trials, case-control, case series and theses/ dissertations published in English, Portuguese or Spanish	Systematic review, case report. Unavailable full texts, or abstract-only papers
Population	Human beings, patients with TLE-MTS and psychiatric disorders	Studies on animals; other types of epilepsy; patients with lesional TLE (Includes progressive mass lesions, vascular and developmental malformations and post-traumatic or post-inflammatory lesions)
Study focus	Interictal electroencephalographic aspects and psychiatric comorbidities	Focus on other aspects that were not EEG alterations (imaging, functional exams, etc.)

Table 2: Results of a systematic review of electroencephalogram alterations associated with psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy with mesial sclerosis

	Type of study	N	EEG finding	Mental disorders	Results
(Bragatti JA, 2009)	Case-control	Total = 97 TLE + psychiatric disorder (case) = 41 TLE (control) = 56	Laterality of epileptiform discharges	Mood disorder	An epileptiform discharge involving the left temporal lobe is an isolated risk factor for mood disorders in TLE
(Bragatti JA, 2014)	Cohort	Total = 78 TLE + psychiatric disorder (study) = 50 TLE (control) = 28	Frequency of epileptiform discharges	Mood disorder	Infrequent epileptiform discharges were associated with mood disorders in TLE
(San-Juan D, 2013)	Case series	n = 12	LPD	Various psychiatric disorders	Presence of LPD was considered a marker for clinical and psychiatric severity in TLE
(Kuba R, 2012)	Case series	n = 2	Generalized periodic discharges and rhythmic alterations	Post-ictal psychosis	Rhythmic or semi-rhythmic patterns can be associated with post-ictal psychosis
(Akanuma N, 2005)	Case series	2	Pattern of epileptiform discharge before post-ictal psychosis x during post-ictal psychosis	Post-ictal psychosis	The suppression of epileptic discharges seems to be related to post-ictal psychosis symptoms
(Schulze-Bognage A)	Case series	2	Spike rate and distribution	Post-ictal psychosis	The lack of changes in either interictal or ictal epileptic discharges in the epileptic focus during PP does not support the view that PP is a consequence of increase or decrease

					of epileptic discharges.
--	--	--	--	--	--------------------------

Bibliography

- [1] Allen Hauser W, Annegers JF. Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population-based studies from rochester, minnesota. *Mayo Clinic Proceedings* 1996;71:576–86. <https://doi.org/10.4065/71.6.576>.
- [2] Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008;49:1230–8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x>.
- [3] Theodore WH, Bhatia ; S, Hatta ; J, Fazilat ; S, Decarli ; C, Bookheimer ; S Y, et al. Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures From the Clinical Epilepsy Section (Drs. 1999).
- [4] Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54:1315–29. <https://doi.org/10.1111/epi.12220>.
- [5] Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: Implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy and Behavior* 2003;4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.10.002>.
- [6] Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2004;110:207–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x>.
- [7] Banu Aslantas Ertekin IBKEECGNBAGBBaykan. A comparative study of obsessive–compulsive disorder and other psychiatric comorbidities in patients with temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2009;634–9.
- [8] Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Prevalence of psychiatric disorders in patients with epilepsy: what we think we know and what we know. *San Diego: Psychiatric Controversies in Epilepsy*; 2008.
- [9] Nakahara S, Adachi M, Ito H, Matsumoto M, Tajinda K, Erp TGM van. Hippocampal Pathophysiology: Commonality Shared by Temporal Lobe Epilepsy and Psychiatric Disorders. *Neuroscience Journal* 2018;2018:1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/4852359>.
- [10] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine* 2009;6. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
- [11] Bragatti JA, Torres CM, Assmann JB, Fontana V, Rigotti CP, Hidalgo MPL, et al. Left-sided EEG focus and positive psychiatric family history are independent risk factors for affective disorders in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 2009;87:169–76. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.08.010>.
- [12] Bragatti JA, Torres CM, Cherubini PA, Leistner-Segal S, Bianchin MM. Is interictal EEG activity a biomarker for mood disorders in temporal lobe epilepsy? *Clinical Neurophysiology* 2014;125:1952–8. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.02.013>.

- [13] San-Juan D, Mayorga APM, Calcáneo JDDDC, González-Aragón MF, Alonso-Vanegas M, Rico CD, et al. Periodic epileptiform discharges in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Seizure* 2013;22:735–42. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.05.013>.
- [14] Kuba R, Brázdil M, Rektor I. Postictal psychosis and its electrophysiological correlates in invasive EEG: A case report study and literature review. *Epilepsy and Behavior* 2012;23:426–30. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.02.004>.
- [15] Akanuma N, Kanemoto K, Adachi N, Kawasaki J, Ito M, Onuma T. Prolonged postictal psychosis with forced normalization (Landolt) in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2005;6:456–9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.01.013>.
- [16] Schulze-Bonhage A, van Elst LT. Postictal psychosis: Evidence for extrafocal functional precursors. *Epilepsy and Behavior* 2010;18:308–12. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.02.009>.

3. Conclusão

- Esta revisão sistemática conclui que existem poucos estudos na literatura abordando os aspectos do EEG nos TP em pacientes com ELTM.

- Em sua maioria, os trabalhos encontrados foram séries de casos incluindo um número pequeno de pacientes.

- Os trabalhos foram heterogêneos no que se refere às características eletroencefalográficas estudadas e à caracterização dos TP envolvidos.

- Foram apontados como achados do EEG possivelmente associados aos TP, as descargas rítmicas e periódicas, a lateralização dos distúrbios epileptiformes e sua taxa de prevalência, entretanto, com resultados contraditórios.

- Não é possível, até o momento, estabelecer o real papel do EEG como biomarcador dos TP na ELTM.

- São necessários estudos clínicos com maior rigor metodológico quanto à caracterização e categorização dos tipos de TP, dos achados eletroencefalográficos e das síndromes epiléticas, em especial a ELTM, para melhor compreensão acerca da função do EEG como possível biomarcador de TP nessa frequente síndrome epilética.

Referências Bibliográficas

1. **Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA.** Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 576-586.
2. **Picot MC, Baldy Moulinier M, Daurès JP, Dujois P, Crespel A.** The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008, 49: 127-136.
3. **Kahane P, Bartolomei F.** Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia* 2010, 51: 59-62.
4. **Kennedy JD, Schuele SU.** Neocortical temporal lobe epilepsy. *Journal Clinical Neurophysiology* 2012 29: 366-370.
5. **Theodore WH, Bhatia S, Hatta J.** Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology* 1999, 52: 132-136.
6. **Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al.** International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013, 54: 1315-1329.
7. **Davies KG, Hermann BP, Dohan FC, Foley KT, Bush AJ, Wyler AR.** Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy,

and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res* 1996, 24:119–126.

8. **CJ, Bruton.** The neuropathology of temporal lobe epilepsy. RusselG, Marley E, Williams P , editores. Maudsley monographs. Oxford University Press, London: pp. 1–158, 1988.

9. **Blumcke I, Thom M, Wiestler OD.** Ammon's horn sclerosis: a mal developmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol* 2002, 12:199–211.

10. **Blumcke I, Pauli E, Clusmann H, Schramm J, Becker A, Elger C, et al.** A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol* 2007, 113: 235–244.

11. **Thom M, Liagkouras I, Elliot KJ, Martinian L, Harkness W, McEvoy A, et al.** Reliability of patterns of hippocampal sclerosis as predictors of postsurgical outcome. *Epilepsia* 2010, 51:1801–1808.

12. **de Lanerolle NC, Kim JH, Williamson A, Spencer SS, Zaveri HP, Eid T, et al.** A retrospective analysis of hippocampal pathology in human temporal lobe epilepsy: evidence for distinctive patient subcategories. *Epilepsia* 2003, 44: 677–687.

13. **Blumcke I, Coras R, Miyata H, Ozkara C.** Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathol.* 2012, 22: 402–411.

14. **Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, et al.** Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005, 128: 395–404.
15. **Sagar HJ, Oxbury JM.** Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol.* 1987, 22: 334–340.
16. **Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, Melendez M, Pretorius JK.** The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain.* 1995, 118: 105–118.
17. **Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL.** Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg.* 1995, 82: 220–227.
18. **Blumcke I, Beck H, Suter B, Hoffmann D, F€odisch HJ, Wolf HK, et al.** An increase of hippocampal calretinin-immunoreactive neurons correlates with early febrile seizures in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol* 1999, 97: 31-39.
19. **von Lehe M, Lutz M, Kral T, Schramm J, Elger CE, Clusmann H.** Correlation of health-related quality of life after surgery for mesial temporal lobe epilepsy with two seizure outcome scales. *EpilepsyBehav* 9: 73–82.
20. **Cendes F, Kahane P, Brodie M, Andermann F.** The mesio-temporal lobe epilepsy syndrome. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editores. *Epileptic syndromes in infancy, child-hood and adolescence.* 3^a ed. Eastleigh UK: John Libbey & Co Ltd; 2002. p. 513-30.

21. **Munari C, Tassi L, Kahane P, Francione S, Di Leo M, Quarato PP.** Analysis of clinical symptomatology during stereo-EEG recorded mesio-temporal seizures. In: John Libbey. *Epileptic seizures and syndromes*. London: Wolf P; 1994.
22. **Spanedda F, Cendes F, Gotman J.** Relations between EEG seizure morphology, interhemispheric spread, and mesial temporal atrophy in bitemporal epilepsy. *Epilepsia*. 1997, 38: 1300–1314.
23. **Chabard's S, Kahane P, Minotti L, Tassi L, Grand S, Hoffmann D, et al.** The temporo-polar cortex plays a pivotal role in temporal lobe seizures. *Brain*. 2005, 128: 1818–1831.
24. **King D, Spencer SS, McCarthy G, Spencer DD.** Surface and depth EEG findings in patients with hippocampal atrophy. *Neurology*. 1997, 48: 1363–1367.
25. **Isnard J, Guenet M, Ostrowsky K, Sindou M, Manguire F.** The role of the insular cortex in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2000, 48: 614–623.
26. **Wennberg R, Arruda F, Quesney LF, Olivier A.** Preeminence of extrahippocampal structures in the generation of mesial temporal seizures: evidence from human depth electrode recordings. *Epilepsia*. 2002, 43: 716–726.
27. **Spencer SS, Spencer DD.** Entorhinal-hippocampal interactions in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1994, 35: 721–727.
28. **Bartolomei F, Khalil M, Wendling F, Sontheimer A, Rogis J, Ranjeva JP, et al.** Entorhinal cortex involvement in human mesial temporal lobe

epilepsy: an electrophysiologic and volumetric study. *Epilepsia*. 2005, 46: 677–687.

29. **Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F.** Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*. 2008, 131: 1818–1830.

30. **Bartolomei F, Wendling F, Regis J, Gavaret M, Guye M, Chauvel P.** Pre-ictal synchronicity in limbic networks of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2004, 61: 89–104.

31. **Bartolomei F, Wendling F, Vignal JP, Kochen S, Bellanger JJ, Badier JM, et al.** Seizures of temporal lobe epilepsy: identification of subtypes by coherence analysis using stereo-electro-encephalography. *Clin Neurophysiol*. 1999, 110: 1741–1754.

32. **Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, et al.** Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*. 2004, 45: 1590–1599.

33. **Ryvlin P, Kahane P.** The hidden causes of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? *Curr Opin Neurol*. 2005, 18: 125–127.

34. **Devinsky.** Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behavior*. 2003, 4: 2-10.

35. **Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W, Olbrich A, Pataria E, Aull S, et al.** Health-related quality of life (HRQOL) activity of daily living (ADL) and

depressive mood disorder in temporal lobe seizures subtypes. *Seizure*. 1999, 8: 88-92.

36. **Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O.** Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004, 62: 258-261.

37. **Kanner AM.** Epilepsy and mood disorders. *Epilepsia*. 2007, 48.

38. **Busch RM, Dulay MF, Kim KH, Chapin JS, Jehi L, Kalman CC.** Pre-surgical mood predicts memory decline after anterior temporal lobe resection for epilepsy. *Arch Clin Neuropsychol*. 2011, 26.

39. **De Araújo Filho GM, Gomes FL, Mazetto L, Marinho MM, Tavares IM, Caboclo LO.** Major depressive disorder as a predictor of a worse seizure outcome one year after surgery in patients with temporal lobe epilepsy and mesial sclerosis. *Seizure*. 2012, 21: 619-623.

40. **Cleary RA, Baxendale SA, Thompson PJ, Foong J.** Predicting and Preventing psychopathology following temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behavior*. 2013, 26: 322-334.

41. **Soichiro Nakahara, Megumi Adachi.** Hippocampal Pathophysiology: Commonality Shared by Temporal Lobe Epilepsy and Psychiatric Disorders. *Neuroscience Journal*, 2018.

42. **Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW.** The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol. Scand*. 2004, 110: 207-220.

43. **Tellez-Zenteno JF, Wiebe S.** Prevalence of psychiatric disorders in patients with epilepsy: what we think we know and what we know. In: Schachter S Kanner AM. *Psychiatric Controversies in Epilepsy*. San Diego: 2008, p. 1-18.
44. **Banu Aslantas Ertekin, Isin Baral Kulaksizog'lu, Erhan Ertekin, Candan Gurses, Nerses Bebek, Aysen Gokyigit, et al.** A comparative study of obsessive-compulsive disorder and other psychiatric comorbidities in patients with temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2009, 634-639.
45. **Manchanda R, Schaefer B, McLachlan R, Blume WT.** Interictal psychiatric morbidity and focus of epilepsy in treatment-refractory patients admitted to an epilepsy unit. *Am J Psychiatry*. 1992, 149: 1096-1098.
46. **Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F.** Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmaco-resistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia*. 2017, 58: 1268-1276.
47. **Chung MC, Allen RD, Dennis I.** The impact of self-efficacy, alexithymia and multiple traumas on posttraumatic stress disorder and psychiatric comorbidity following epileptic seizures: a moderated mediation analysis. *Psychiatry Res*. 2013, 210: 1033-1041.
48. **Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, et al.** Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol*. 2006, 59: 35-41.

49. **C. A. Tamminga, A. D. Stan, and A. D. Wagner.** The hippocampal formation in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*. 2010, 167: 1178-1193.
50. **G. W. Mathern, J. K. Pretorius, J. P. Leite et al.** Hippocampal AMPA and NMDA mRNA levels and subunit immunoreactivity in human temporal lobe epilepsy patients and a rodent model of chronic mesial limbic epilepsy. *Epilepsy Research*. 1998, 32:154-171.
51. **K.D.Murray, P.J.Isackson,T.A.Eskin et al.** Altered mRNA expression for brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase in the hippocampus of patients with intractable temporal lobe epilepsy. *Journal of Comparative Neurology*. 2000, 418: 411-422.
52. **T. Sutula, G. Cascino, J. Cavazos, I. Parada, and L. Ramirez.** Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Annals of Neurology*. 1989, 26: 321-330.
53. **C.R.Houser, J.E.Miyashiro,B.E.Swartz,G.O.Walsh,J.R.Rich, and A. V. Delgado-Escueta.** Altered patterns of dynorphin immunoreactivity suggest mossy fiber reorganization in human hippocampal epilepsy. *The Journal of Neuroscience*. 1990, 10: 267-282.
54. **M. Isokawa, M. F. Levesque, T. L. Babb, and J. Engel Jr.** Single mossy fiber axonal systems of human dentate granule cells studied in hippocampal slices from patients with temporal lobe epilepsy. *The Journal of Neuroscience*. 1993, 13: 1511-1522.

55. **B.ElBahh, V.Lespinet,D.Lurton,M.Coussemacq,G.LeGalLaSalle, A.Rougier.** Correlations between granule cell dispersion, mossy fiber sprouting, and hippocampal cell loss in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1999, 40: 393–1401.
56. **D. Dar, M. Glenda, W. Jun-Feng et al.** Increased hippocampal supragranular Timm staining in subjects with bipolar disorder. *NeuroReport*. 2000, 11: 3775-3778.
57. **Buckmaster, P. S.** Mossy Fiber Sprouting in the Dentate Gyrus. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 2012, 416–431.
58. **Moura, DMS.** Alterações na linhagem celular e organização neuronal do giro dentado em dois modelos animais de epilepsia [Tese]. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal-RN : s.n., 2017.
59. **Avoli M, D'Antuono M, Louvel J, Kohling R, Biagini G, Pumain R, et al.** Network and pharmacological mechanisms leading to epileptiform synchronization in the limbic system in vitro. *Prog Neurobiol*. 2002, 68: 167-207.
60. **Buckmaster PS, Ahang GF, Yamawaki R.** Axon sprouting in a model of temporal lobe epilepsy creates a predominantly excitatory feedback circuit. *J Neurosci*. 2002, 22: 6650-6658.
61. **Lehman TN, Gabriel S, Kovacs R, Eilers A, Kivi A, Schulze K, et al.** Alterations of neuronal connectivity in area CA1 of hippocampal slices from temporal lobe epilepsy patients and from pilocarpine-treated epileptic rats. *Epilepsia*. 2000, 41: 190-194.

62. **Cavazos JE, Jones SM, e Cross DJ.** Sprouting and synaptic reorganization in the subiculum and CA1 region of the hippocampus in acute and chronic models of partial-onset epilepsy. *Neuroscience*. 2004, 126: 677-688.
63. **Toni N, Schinder AF.** Maturation and Functional Integration of New Granule Cells into the Adult Hippocampus. *Cold spring harbor perspectives in biology*. 2015.
64. **Haas LF.** Hans Berger (1873–1941), Richard Caton (1842–1926), and electroencephalography. *Neurol Neurosurg Psychiat*. 2003, 74.
65. **Rodin E, Constantino T, Rampp S, Wong PK.** Spikes and epilepsy . *Clin EEG Neurosci*. *Clin EEG Neurosci*. 2009, 40: 288-299.
66. **Bragatti JA, Torres CM, Cherubini PA, Leistner-Segal S, Bianchin MM.** Is interictal EEG activity a biomarker for mood disorders in temporal lobe epilepsy? *Clinical Neurophysiology*. 2014.
67. **Chung MY, Walczak TS, Lewis DV,.** Temporal lobectomy and independent bitemporal interictal activity: what degree of lateralization is sufficient? *Epilepsia*. 1991, 32: 195-201.
68. **Tatum WO.** Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2012, 29: 356-365.
69. **Kanner AM, Bermeo-Ovalle A.** EEG in psychiatric disorders: Does it have a role in their evaluation? [A. do livro] Ernst Niedermeyer. *Niedermeyer's*

Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields. Oxford : Schomer & Lopes da Silva, 2018.

70. **Olbrich S, Arns M.** EEG markers in major depressive disorder: discriminative power and prediction of treatment response. *Int Rev Psychiatry.* 2013, 25: 604-618.

71. **Hermann BP, Seidenberg M, Bell B.** Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia.* 2000, 41: 31-41.

72. **Kim JW, Szigethy EM, Melhem NM, Saghafi EM, Brent DA.** Inflammatory markers and the pathogenesis of pediatric depression and suicide: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatric.* 2014, 11: 1242-1253.

73. **Guida M, Iudice A, Bonanni E, Giorgi FS.** Effects of antiepileptic drugs on interictal epileptiform discharges in focal epilepsies: an update on current evidence. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2015, 15: 947-959.

74. **Miller JW, Gotman J.** The meaning of interictal spikes in temporal lobe epilepsy Should we count them? *Neurology.* 2008, 71: 392-393.

75. **Rosati A, Aghakhani Y, Bernasconi A, Olivier A, Andermann F, Gotman J, et al.** Intractable temporal lobe epilepsy with rare spikes is less severe than with frequent spikes. *Neurology.* 2003, 60: 1290-1295.

76. **S. A. Schobel, N. H. Chaudhury, U. A. Khan et al.** Imaging in patients with psychosis and a mouse model establishes a spreading pattern of hippocampal dysfunction and implicates glutamate as a driver. *Neuron.* 2013, 78: 81–93.

77. **Swinkels WAM, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven PH.** Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005, 1:37-50.