

CONFIABILIDADE DE MEDIDAS VOLUMÉTRICAS DE ESTRUTURAS TEMPORAIS MESIAIS

Renato L. Marchetti¹, Cássio M.C. Bottino², Dionísio Azevedo³,
Suely K. Nagahashi Marie⁴, Cláudio C. de Castro⁵

RESUMO - Motivo do estudo: O desenvolvimento de técnicas confiáveis para a realização de medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais (amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal) em exames de ressonância magnética (RM) pode fornecer dados para o estudo de vários transtornos neuropsiquiátricos, particularmente epilepsia do lobo temporal, doença de Alzheimer e esquizofrenia. **Método:** Investigamos essas técnicas realizando estudo de confiabilidade intra-observador (IO) e entre-observador (EO), envolvendo controles normais, pacientes com epilepsia e pacientes com doença de Alzheimer, através do coeficiente de correlação intra-classe (CCI). **Resultados:** A confiabilidade IO para as estruturas analisadas variou de 0,93 a 0,99 ($p < 0,001$). A confiabilidade EO variou de 0,70 a 0,95 ($p \leq 0,001$). **Conclusão:** Os resultados sugerem que a técnica de morfometria por RM de regiões temporais mesiais constitui instrumento confiável, que pode auxiliar na investigação diagnóstica de transtornos neuropsiquiátricos, desde que utilizado por clínicos e pesquisadores adequadamente treinados.

PALAVRAS-CHAVE: ressonância magnética, lobo temporal, epilepsia, doença de Alzheimer, esquizofrenia.

Reliability of mesial temporal lobe volumetric measures

ABSTRACT - Rationale: The development of reliable techniques for volumetric measurement of mesial temporal structures (amygdala, hippocampus and parahippocampal gyrus) on magnetic resonance imaging (MRI) can provide data for the study of neuropsychiatric disorders, mainly temporal lobe epilepsy, Alzheimer's disease and schizophrenia. **Method:** We investigated these techniques performing intraobserver and interobserver reliability study concerning normal controls, epilepsy and Alzheimer's disease patients using the intra-class correlation coefficient. **Results:** Intra-observer reliability of evaluated structures ranged from 0.93 to 0.99 ($p < 0.001$). Inter-observer reliability ranged from 0.70 to 0.95 ($p \leq 0.001$). **Conclusion:** The results suggest that the technique of MRI morphometry of mesial temporal regions can be considered a reliable tool which may help in the investigation of neuropsychiatric disorders, since used by adequately trained clinicians and researchers.

KEY WORDS: magnetic resonance imaging, temporal lobe, epilepsy, Alzheimer's disease, schizophrenia.

Volumetria baseada em neuroimagem de alta resolução por ressonância magnética (RM) é um dos métodos que pode ser utilizado para medição de estruturas cerebrais. O desenvolvimento de técnicas de medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais (amígdala, hipocampo e giro para-hipocampal) tem sido útil para investigar diversas doenças neuropsiquiátricas.

Volumetria de estruturas temporais mesiais na epilepsia do lobo temporal (ELT) - Em epileptologia,

a contribuição principal da volumetria das estruturas temporais mesiais ocorreu nos estudos de ELT por esclerose mesial temporal (EMT). O reconhecimento da atrofia das estruturas temporais mesiais pelas imagens geradas por RM de alta resolução e a sua quantificação pela volumetria permitiu a identificação "in vivo" das alterações anatômicas associadas a esta síndrome e a correlação com dados eletroencefalográficos, clínicos, neuropsicológicos, neurocirúrgicos e anatomopatológicos. Foram estabelecidos: correlação positiva entre a lateralização da

Instituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade de São Paulo (FMUSP) São Paulo SP, Brasil: ¹Doutor em Medicina pela USP, Médico Assistente e Coordenador do Projeto Epilepsia e Psiquiatria do Instituto de Psiquiatria do HC FMUSP; ²Doutor em Medicina pela USP, Médico Assistente e Coordenador do Projeto Terceira Idade do Instituto de Psiquiatria do HC FMUSP; ³Médico Neurologista, Pós-graduando do Departamento de Psiquiatria da FMUSP; ⁴Doutora em Medicina pela USP, Professora Doutora de Neurologia FMUSP; ⁵Livre Docente em Radiologia pela USP, Médico Assistente e Chefe do Serviço de Ressonância Magnética do INCOR HC FMUSP. Este estudo foi financiado por FAPESP – Auxílio Pesquisa Nr. 1994/6293-7.

Recebido 3 Setembro 2001, recebido na forma final 17 Dezembro 2001. Aceito 15 Janeiro 2002.

Dr. Renato Luiz Marchetti - Instituto de Psiquiatria do HC/FMUSP - Rua Ovídio Pires de Campos s/n - 05403-010 São Paulo SP - Brasil.
FAX: 11 853 3531. E-mail: rlmarche@dialdata.com.br

região epileptogênica pelo eletrencefalograma (EEG) e a presença de redução ipsilateral significativa de volume do hipocampo¹; associação com crises parciais complexas intratáveis; lesões precoces do sistema nervoso central (SNC); assimetria facial contralateral, convulsões febris na infância; aura de medo seguida por sensação epigástrica ascendente^{2,3}, relação significativa entre o volume do hipocampo esquerdo e função de memória verbal⁴ e entre comprometimento da memória não verbal e redução do volume do hipocampo direito⁵. Os resultados cirúrgicos de lobectomia temporal são significativamente melhores quando é constatada atrofia hipocampal unilateral no lado operado⁶. Medidas de volume do hipocampo têm sido correlacionadas com análise patológica de amostras cerebrais obtidas por lobectomia temporal⁷.

Volumetria de estruturas temporais mesiais na doença de Alzheimer (DA) - Diversos autores têm mostrado, desde o final da década de 80, o resultado de medidas do volume de estruturas como amígdala, hipocampo, giro para-hipocampal e lobo temporal, comparando pacientes com DA a controles idosos⁸. Estas estruturas foram escolhidas porque estudos apontam o hipocampo e as regiões temporais mesiais como cruciais para a memória declarativa⁹, que é uma das primeiras alterações observadas nos pacientes com DA. Estudos histopatológicos têm indicado que o hipocampo e as regiões temporais mesiais apresentam extensas alterações patológicas nos pacientes com DA¹⁰. Em revisão da literatura¹¹, foram comparados os resultados de 10 estudos que utilizaram medidas quantitativas de RM para investigar a presença de alterações no lobo temporal de pacientes com DA. Nessa revisão, O'Brien¹¹ concluiu que as medidas de RM do lobo temporal conseguem separar mesmo pacientes com DA leve dos controles normais, com sensibilidade e especificidade de 85% a 90%. Em estudo feito em nosso meio, foram comparados 41 indivíduos com DA leve/moderada e 20 controles idosos, sem patologias psiquiátricas¹². A combinação das medidas de amígdala e hipocampo classificou corretamente 88,14% dos indivíduos avaliados, com 89,7% de sensibilidade e 85% de especificidade, resultados muito semelhantes aos estudos feitos com amostras menores e mais selecionadas, como nos estudos resumidos por O'Brien¹¹.

Volumetria de estruturas temporais mesiais na esquizofrenia - Observou-se, em vários estudos, uma redução de volume das formações hipocampais em esquizofrênicos, em comparação com controles nor-

mais¹³⁻¹⁵; a maioria demonstrou efeito de lateralidade, com diminuição mais pronunciada ou apenas restrita ao lado esquerdo^{13,15}. Em alguns estudos, é registrada redução do volume amigdaliano¹⁶, sendo descrito, na maior parte destes trabalhos, o mesmo efeito de lateralidade à esquerda¹⁶. Por outro lado, Bogerts et al.¹⁷ estudaram o complexo amígdalo-hipocampal como um todo, encontrando redução bilateral em esquizofrênicos. Em número comparativamente menor de estudos, foi descrita redução do volume do giro para-hipocampal esquerdo¹⁵.

Volumetria de estruturas temporais mesiais na psicose associada a epilepsia - Em estudo feito em nosso meio, foram avaliadas a amígdala, o hipocampo e o giro para-hipocampal, através da volumetria por RM, para investigar a ocorrência de possíveis alterações anatômicas e efeito de lateralidade em 36 pacientes com psicose associada a epilepsia comparados a 30 voluntários normais¹⁸. Os volumes corrigidos do hipocampo e do giro para-hipocampal esquerdos foram menores nos pacientes, enquanto os índices de lateralidade (direito menos esquerdo, ou a razão simples ou modificada de direito por esquerdo) dos hipocampos foram maiores. Estes resultados demonstraram efeito de lateralidade nos hipocampos para a esquerda (esquerdo menor que direito), confirmado pela análise de regressão múltipla, que se deveu exclusivamente aos casos com atrofia hipocampal (associada à EMT), com predomínio de atrofia hipocampais à esquerda em relação à direita. Estes resultados confirmaram a presença de anomalias anatômicas nas estruturas temporais mesiais dos pacientes com psicose associada a epilepsia e a ocorrência de efeito de lateralidade para a esquerda.

Confiabilidade de medidas volumétricas na RM - Uma questão metodológica importante, quando são utilizadas medidas volumétricas de estruturas temporais mesiais na RM para investigar transtornos neuropsiquiátricos, diz respeito à confiabilidade destas medidas. A avaliação de confiabilidade é feita por meio da comparação de diversas aplicações da técnica ao mesmo sujeito. Dois aspectos da confiabilidade são freqüentemente avaliados: a confiabilidade entre observadores (EO), que testa a reprodutibilidade, e a confiabilidade intra-observador (IO), que testa a precisão. Diferentes métodos estatísticos podem ser usados para medir a confiabilidade. Bartko e Carpenter¹⁹ afirmaram que o coeficiente de correlação intra-classe (CCI) seria um método apropriado para ser usado com dados quantitativos, utilizando

a variância dentro do grupo de medidas e a expressão da variância entre os grupos de medidas para avaliar a confiabilidade. Streiner²⁰ destacou ainda que o CCI é um método adequado para medir a confiabilidade de variáveis contínuas, por ser sensível à associação e à confiabilidade entre as variáveis investigadas. Esta característica é fundamental, porque o CCI é capaz de detectar a existência de algum viés sistemático entre os avaliadores (por exemplo: um dos avaliadores sistematicamente obtém volumes menores ao medir determinadas estruturas cerebrais), o que não acontece com outros testes como o coeficiente de correlação de Pearson. Portanto, o CCI pode ser considerado teste estatístico adequado para investigar a confiabilidade de dados contínuos²¹, constituindo ferramenta útil para avaliar a confiabilidade EO e IO de medidas volumétricas em exames de RM.

O objetivo deste estudo é investigar a confiabilidade e a reprodutibilidade do método da quantificação volumétrica de estruturas temporais mesiais, em exames de RM, de acordo com parâmetros anatômicos previamente definidos a partir de estudos semelhantes.

MÉTODO

Protocolo para volumetria de estruturas temporais mesiais - Aquisição de imagens

O processo de volumetria iniciou-se pela aquisição de imagens por um aparelho de RM Philips Gyroscan S15-ACS, 1,5 tesla (Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda), através de: sequência de aquisição "3D/volume - FFE" ("fast field echo") - Philips, pesada em T1, com TR de 30 mseg., TE de 8,9 mseg. e "flip angle" de 30°; plano de aquisição coronal (definido pela linha que une os dois nervos vestibulo-cocleares) ortogonal ao maior eixo da formação hipocampal; matriz: de 256 x 256; FOV ("field of view", ou campo de estudo) de 240 mm². Foram adquiridos 64 cortes (abrangendo do polo temporal anterior até a porção posterior do esplênio do corpo caloso), com resolução espacial de 0,94 mm x 0,94 mm (no plano) x 1,2mm (na direção ortogonal ao plano, que corresponde à espessura dos cortes), volume de voxels de 1,06 mm³, sem intervalo. O tempo de aquisição foi de 11 min. e 48 seg. Após a aquisição, as imagens foram arquivadas em discos ópticos regraváveis, para a realização da morfometria, quando eram transferidas para a estação de trabalho Gyroview-HR ("high resolution imaging workstation" - Philips Medical Systems - 1993, versão 2.1.) e processadas com o auxílio de um software dedicado.

Segmentação manual

As imagens foram utilizadas para processamento sem reformatação, ou seja, foram utilizadas conforme aquisição acima descrita. A morfometria propriamente dita co-

meça com um processo de segmentação e medição automatizada das áreas feita com a contagem de pixels pelo software. Como as imagens de uma estrutura anatômica nas aquisições de RM são visualizadas em cortes paralelos consecutivos, o volume pode ser obtido pela soma destas áreas. No caso das estruturas mesiais do lobo temporal, que apresentam uma configuração anatômica complexa, estas áreas necessitam ser segmentadas manualmente, seguindo um protocolo que define as estruturas e seus limites. Existem diferentes protocolos para medição das estruturas mesiais do lobo temporal. Os procedimentos utilizados nesse estudo foram baseados no estudo de Watson e et al.²². Os aspectos anatômicos destas estruturas e as regras para a sua segmentação serão apresentados a seguir. O tempo total envolvido no processo de segmentação manual das estruturas neste estudo foi de aproximadamente 75 min por paciente/exame realizado.

Amígdala - A amígdala é uma massa ovóide de substância cinzenta situada na porção superomedial do lobo temporal, parcialmente acima da ponta do corno inferior do ventrículo lateral. Ocupa a parte superior do segmento anterior do úncus e se sobrepõe parcialmente à cabeça do hipocampo, estando separada desta estrutura pelo recesso uncal do corno inferior do ventrículo lateral. Na superfície superomedial do úncus a amígdala forma uma protrusão distinta, o giro semilunar, que corresponde ao núcleo amigdalóide cortical. Esse giro é separado do "girus ambiens" pelo sulco semianular ou amigdalóide, que forma a fronteira entre a amígdala e o córtex entorrinal. Este se estende no "girus ambiens" e forma a maior parte da sua superfície. A amígdala é separada da substância innominata por uma fenda profunda, o sulco endorrinal, que é delineado no lado amigdaliano pelo núcleo medial da amígdala. A margem superior do "girus ambiens", repousando sobre profundidade do sulco semianular, está relacionada com a assim chamada área de transição corticoamigdalóide, que provavelmente representa córtex periamigdalóide. A superfície medial do "girus ambiens" frequentemente apresenta uma indentação marcada, a indentação tentorial (também às vezes chamada de "fenda uncal", ou "sulco intrarrinal"), produzida pela borda livre do tentório do cerebelo. O primeiro corte a partir do qual se iniciou o processo de segmentação da amígdala foi definido como aquele em que se visualizava o fechamento do sulco lateral e formação do sulco endorrinal. Quando, num dado corte, este fechamento ocorria em apenas um dos lados, a segmentação neste corte só era realizada neste lado. Assim, ocasionalmente as segmentações das amígdalas direita e esquerda poderiam ser iniciadas em cortes diferentes. A amígdala foi segmentada até o último corte em que ainda podia ser visualizada. Portanto, os finais das amígdalas direita e esquerda também podiam ocorrer em cortes diferentes. O limite superior da amígdala na sua porção anterior foi definido como a linha reta imaginária que une o sulco endorrinal ao fundo de saco da porção inferior do sulco circular da ínsula.

Na sua porção posterior, este mesmo limite foi situado na linha reta imaginária entre o aspecto súpero-lateral do trato óptico e o fundo de saco da porção inferior do sulco circular da ínsula. Os limites lateral e inferior foram posicionados na separação entre as substâncias cinzenta e branca ou no corno temporal do ventrículo lateral (vide limites do hipocampo). O limite medial foi posicionado na superfície do "girus ambiens" acima da indentação tentorial ou acima do ponto de intersecção com a continuidade da linha de delimitação inferior da amígdala (quando a indentação tentorial não era visualizável). Para visualização dos limites, ver Figura 1. Aplicando esses critérios para delimitação da amígdala, foi incluída a porção do córtex entorrinal superior à indentação tentorial. Foram excluídos os seguintes aspectos: a porção da amígdala anterior ao fechamento do sulco lateral e formação do sulco endorrinal, a porção do córtex entorrinal inferior à indentação tentorial, a substância innominata, as porções inferiores do putamen e claustrum, a cauda do caudado, o globo pálido e o corpo geniculado lateral.

Hipocampo - O hipocampo é estrutura complexa consistindo de uma parte anterior alargada que tem sido chamada "pes", mas talvez melhor nomeada cabeça do hipocampo. Esta porção do hipocampo exibe três ou quatro digitações e volta-se medialmente para formar o segmento posterior do uncus. Virando medialmente, o hipocampo e o giro denteado correm no teto da fenda uncal (também algumas vezes chamada de sulco uncal), a fenda semelhante a sulco que separa o uncus acima, do giro parahipocampal abaixo. O hipocampo e o giro denteado

orientam-se para cima quando atingem a superfície medial do uncus, formando o terço posterior das superfícies medial e superomedial do uncus. Macroscopicamente, o giro denteado, é visualizado como uma elevação estreita, a faixa de Giacomini. Esta é interposta entre o giro intra-límbico, que forma o polo posterior do uncus e corresponde ao setor CA3 do hipocampo, e o giro uncinado, que se estende anteriormente à faixa de Giacomini e corresponde parcialmente ao setor CA1 e subículum. Não há fronteira visível entre o giro uncinado e o "girus ambiens". O assoalho da fenda uncal é formado pelo pré-subículum. O corpo do hipocampo curva-se ao redor do mesencéfalo superior e é medialmente côncavo. A anatomia desta região é bem menos complexa. A separação com o giro parahipocampal é feita pela fissura hipocampal. Posteriormente, o corpo se afina na cauda, que vira medialmente exatamente antes e abaixo do esplênio do corpo caloso. A cauda do hipocampo dá origem à "fasciola cinerea", que finalmente passa ao redor do corpo caloso e continua na sua superfície superior como o "indusium griseum". O início da segmentação do hipocampo foi definido no primeiro corte onde o hipocampo era efetivamente visualizável. Este corte coincide freqüentemente, mas não sempre, com o corte onde se visualiza o início do corno temporal do ventrículo lateral. O processo de segmentação dos hipocampus direito e esquerdo pode ter início em cortes diferentes. O hipocampo foi segmentado até o primeiro corte em que a cruz do fórnix era inteiramente visualizável, de maneira separada da cauda do hipocampo. Isto podia ocorrer em cortes diferentes para os lados direito e esquerdo. O limite superior do hipocampo, na sua porção

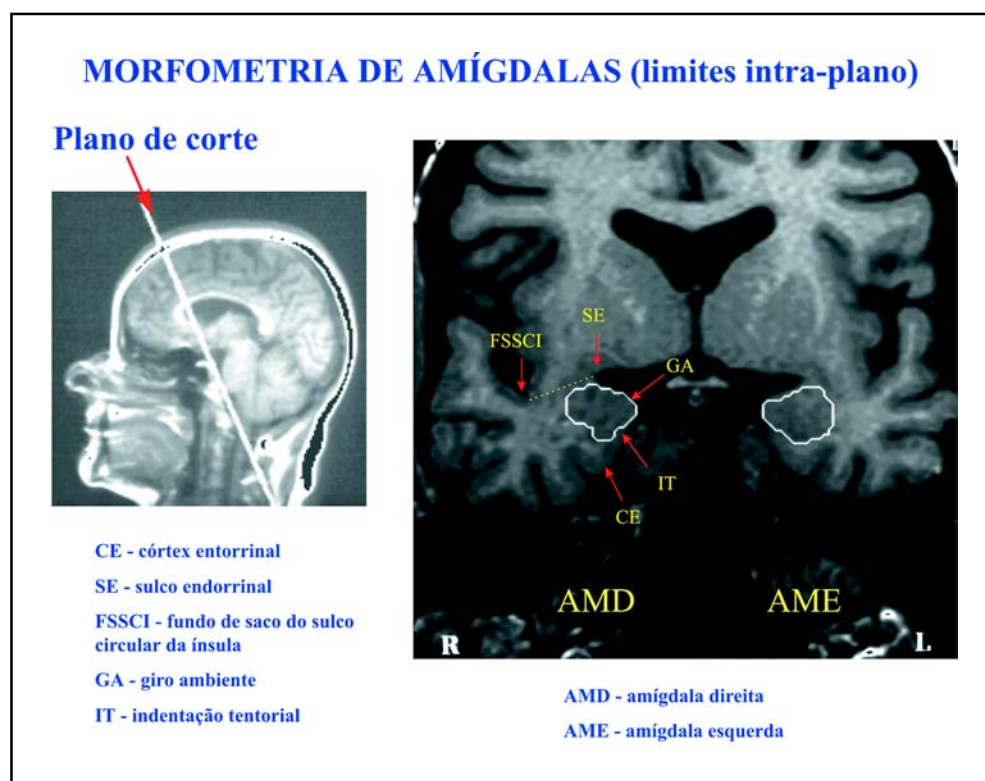


Figura 1. Morfometria de Amígdalas (limite intra-plano).

MORFOMETRIA DE HIPOCAMPOS (limites intra-plano e separação da amígdala)

Plano de corte

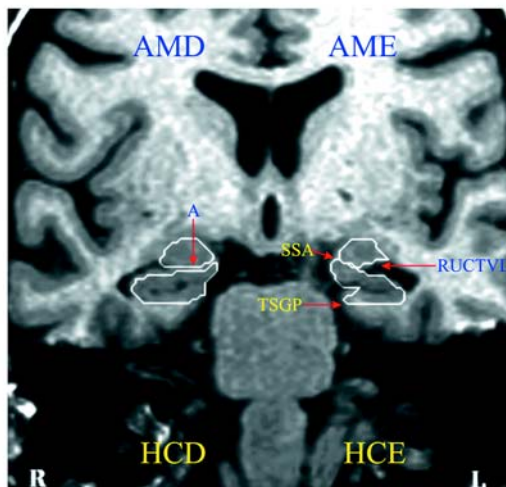


A - álveus

RUCTVL - recesso uncal do corno temporal do ventrículo lateral

SSA - sulco semi-anular

TSGP - transição subiculum/giro para-hipocampal



AMD - amígdala direita

HCD - hipocampo direito

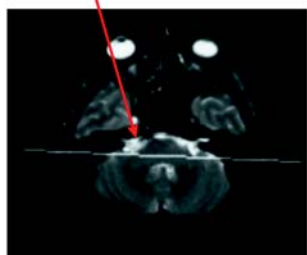
AME - amígdala esquerda

HCE - hipocampo esquerdo

Figura 2. Morfometria de Hipocampos (limites intra-plano e separação da amígdala).

MORFOMETRIA DE GIROS PARA-HIPOCAMPALIS - (limites intra-plano)

Plano de corte



SC - sulco colateral

GPD - giro para-hipocampal direito

GPE - giro para-hipocampal esquerdo

HCD, HCE - hipocampos direito, esquerdo

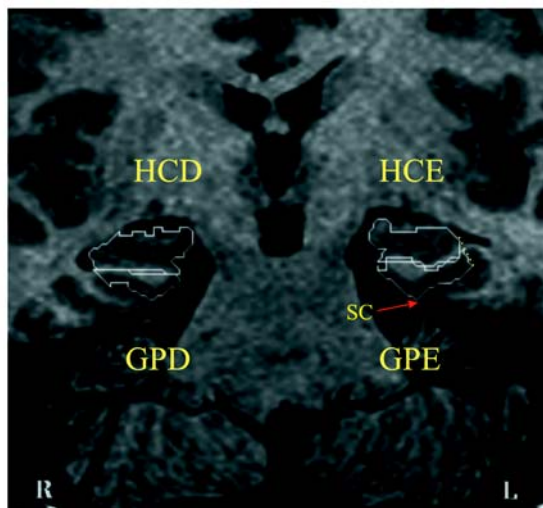


Figura 3. Morfometria de Giros Para-Hipocampais (limites intra-plano).

anterior, coincide com as fronteiras desta estrutura com a amígdala, ainda presente. Este processo de separação, também conhecido como “desarticulação da amígdala” foi realizado de acordo com os critérios descritos a seguir. Na porção lateral, o recesso uncal do corno temporal do

ventrículo lateral serviu como elemento de separação. Na porção medial, três critérios foram usados alternativamente, de maneira hierárquica, para o traçado da linha de separação com a amígdala: em primeiro lugar, a linha desenhada pelo álveus (quando visualizável); em segun-

do lugar, a linha reta imaginária entre o recesso uncal do corno temporal do ventrículo lateral e o sulco semi-anular (quando o álveus não era visualizável, mas este sulco sim); e em terceiro, a linha reta horizontal imaginária entre o recesso uncal do corno temporal do ventrículo lateral e a superfície do uncus (quando nem o álveus ou o sulco semi-anular eram visualizáveis). O limite superior na sua porção posterior, ou seja, após o desaparecimento da amígdala, foi definido pela separação das substâncias cinzenta e branca ou pelo corno temporal do ventrículo lateral. Os limites lateral e inferior foram situados na separação das substâncias cinzenta e branca ou na delimitação do hipocampo com o corno temporal do ventrículo lateral. O limite medial foi situado na separação da substância cinzenta do córtex do complexo subicular e substância branca, até a porção mais medial da sua transição com o córtex do giro parahipocampal. Para visualização dos limites, ver Figura 2. Estes critérios de definição dos limites do hipocampo incluíram as seguintes estruturas anatômicas: o complexo subicular, o corno de Amon (hipocampo propriamente dito), o giro denteado, o álveus e a fímbria. Também por estes critérios, foram excluídos o plexo coróide do corno temporal do ventrículo lateral, o córtex do giro para-hipocampal, a cruz do fórnix, o istmo do giro cíngulo e uma pequena porção do hipocampo posterior ao aparecimento da cruz do fórnix (5 a 10% do total).

Giro para-hipocampal - O maior giro ao longo da superfície medial do lobo temporal é o giro para-hipocampal. Em continuidade com a fenda uncal, que separa a úncus acima do giro para-hipocampal abaixo, a fissura hipocampal forma a margem superior do giro para-hipocampal ao longo de todo o seu comprimento. Na porção posterior do lobo temporal, o giro para-hipocampal curva-se medialmente, torna-se o istmo do giro cíngulo abaixo e atrás do esplênio do corpo caloso, e aí continua sobre o corpo caloso como giro cíngulo. De maneira similar, a fissura hipocampal curva-se com o istmo ao redor do esplênio e passa sobre o corpo caloso, onde então recebe o nome de sulco caloso. O giro para-hipocampal e o giro cíngulo constituem um grande giro, assim como a fissura hipocampal e o sulco caloso constituem uma grande fissura. O processo de segmentação do giro para-hipocampal começou no primeiro corte onde o hipocampo é visualizável. Assim, da mesma maneira como para os hipocampos, isto pode ocorrer em cortes diferentes para os lados direito e esquerdo. O giro para-hipocampal foi segmentado até o corte imediatamente anterior ao aparecimento do istmo do giro cíngulo, o que podia ocasionalmente ocorrer em cortes diferentes para os lados direito e esquerdo. O limite superior do giro para-hipocampal foi estabelecido ao se realizar a sua separação do hipocampo: este limite foi colocado na linha que divide a substância cinzenta do complexo subicular e a substância branca subjacente, pertencente ao giro para-hipocampal, a partir da porção mais lateral em que o hipocampo faz limites com o assoalho do corno temporal do ventrículo lateral. Os limites medial

e inferior do giro para-hipocampal foram definidos na superfície cortical do próprio giro, a partir da porção mais medial da sua transição com o complexo subicular até a profundidade do sulco colateral. O limite lateral do giro para-hipocampal foi definido como a linha reta imaginária entre a profundidade do sulco colateral e o aspecto mais lateral da delimitação superior, posicionado na transição entre o hipocampo e o assoalho do corno temporal do ventrículo lateral. Para visualização dos limites, ver Figura 3. Em consequência das definições de critérios para a segmentação do giro para-hipocampal foram incluídas a substância branca e o córtex do giro para-hipocampal. O limite superior do giro para-hipocampal foi posicionado de tal maneira (vide acima) que exclui todo o complexo subicular da sua segmentação.

Obtenção dos volumes a partir das áreas - Os volumes das estruturas foram obtidos a partir da somatória das áreas sequencialmente medidas no processo de segmentação. Os volumes obtidos através deste processo são chamados volumes absolutos. A composição dos volumes absolutos obedeceu à seguintes regras: 1) Para as amígdalas foi feita a somatória de todas as áreas sequencialmente medidas e esta somatória foi multiplicada por 1,2 mm² (espessura dos cortes); 2) Para os hipocampos e os giros parahipocampais foi feita a somatória de áreas medidas de maneira intercalada e esta somatória foi multiplicada por 2,4 mm² (espessura de dois cortes).

Casística e análise estatística

Para testar a precisão do método da volumetria pela RM foi realizado estudo de confiabilidade IO. Neste estudo foram realizadas medidas volumétricas em exames de RM de 10 sujeitos (controles normais, pacientes com epilepsia e pacientes com doença de Alzheimer) por um dos autores (RLM), em duas ocasiões consecutivas separadas por um período de duas semanas. Para este estudo foram avaliados: volume amigdaliano direito (VAMD), volume amigdaliano esquerdo (VAME), volume hipocampal direito (VHCD) e volume hipocampal esquerdo (VHCE).

Para testar a reprodutibilidade do método da volumetria pela RM, foi realizado estudo de confiabilidade EO. Neste estudo foram realizadas medidas volumétricas em exames de RM de 10 sujeitos (envolvendo controles normais, pacientes com epilepsia e pacientes com doença de Alzheimer) por dois dos autores, treinados no mesmo protocolo de medidas (RLM e CMCB). Para este estudo foram avaliados: VAMD, VAME, VHCD, VHCE, e os volumes dos giros parahipocampais direito (VGPD) e esquerdo (VGPE).

A confiabilidade IO e EO das medidas volumétricas, nos exames de RM, foi quantificada através do CCI.

Aspectos éticos

Os pacientes avaliados tanto na comparação IO, assim como na comparação EO, assinaram informação de consentimento para realizar os exames de neuroimagem, tendo os estudos de dois dos autores (RLM e CMCB) sido

Tabela 1. Confiabilidade intra-observador (IO) de medidas de estruturas temporais mesiais

| Variável | CCI | P |
|----------|------|---------|
| VAMD | 0,93 | < 0,001 |
| VAME | 0,95 | < 0,001 |
| VHCD | 0,97 | < 0,001 |
| VHCE | 0,99 | < 0,001 |

VAMD, volume amigdaliano direito; VAME, volume amigdaliano esquerdo; VHCD, volume hipocampal direito; VHCE, volume hipocampal esquerdo; CCI, Coeficiente de correlação intra-classe.

Tabela 2. Confiabilidade entre-observador (EO) de medidas de estruturas temporais mesiais.

| Variável | CCI | p |
|----------|------|---------|
| VAMD | 0,74 | < 0,001 |
| VAME | 0,84 | < 0,001 |
| VHCD | 0,95 | < 0,001 |
| VHCE | 0,77 | < 0,001 |
| VGPD | 0,81 | < 0,001 |
| VGPE | 0,70 | = 0,001 |

VAMD, volume amigdaliano direito; VAME, volume amigdaliano esquerdo; VHCD, volume hipocampal direito; VHCE, volume hipocampal esquerdo; VGPD, volume do giro parahipocampal direito; VGPE, volume do giro parahipocampal esquerdo; CCI, Coeficiente de correlação intra-classe.

Tabela 3. Volumes não corrigidos de hipocampus de controles normais por diferentes autores.

| Autores | Hipocampo direito – (mm ³) | Hipocampo esquerdo – (mm ³) |
|-------------------------------|--|---|
| Jack Jr. et al. ²³ | 2800 | 2500 |
| Ashtari et al. ²⁴ | 2598 | 2727 |
| Watson et al. ²² | 5265 | 4903 |
| Cook et al. ²⁵ | 3185 | 3229 |
| Cendes et al. ²⁶ | 4711 | 4591 |
| Bhatia et al. ²⁷ | 3770 | 3780 |
| Marchetti ¹⁸ | 3692 | 3636 |

previamente aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC FMUSP.

RESULTADOS

Nas Tabelas 1 e 2 são apresentados os resultados obtidos para a confiabilidade IO e EO nas medidas das estruturas temporais mesiais.

DISCUSSÃO

Como foi citado na introdução, vários trabalhos foram publicados na década de 90, utilizando as medidas volumétricas das estruturas temporais mesiais na RM, para investigar pacientes com diversas doenças neuropsiquiátricas comparados a controles. No entanto, os valores dos volumes absolutos (não corrigidos) dos hipocampus de controles normais, encontrados por diferentes autores, apresentaram variação importante. Isto pode ser observado na Tabela 3.

Várias explicações podem ser propostas para a discordância apresentada pelos diferentes estudos, no que diz respeito aos volumes dos hipocampus absolutos (não corrigidos). Uma delas está relacionada com as diferentes delimitações das fronteiras anterior e posterior dos hipocampus. Ashtari et al.²⁴ mediram o corpo e a cauda, mas excluíram a cabeça do hipocampo. Por outro lado, Jack Jr et al.²³ mediram a cabeça e o corpo, mas excluíram a cauda. Outros autores^{22,25-27} mediram toda a extensão antero-posterior do hipocampo, utilizando como limite posterior do hipocampo o corte em que a cruz do fórnix era inteiramente visualizável de maneira separada da cauda do hipocampo, como no presente estudo.

Outra explicação possível para as diferenças encontradas é o método de contagem de pixels pelos diferentes programas de processamento de imagem utilizados nos diferentes centros. A contagem de pixels pode ser feita incluindo-se os pixels que se encontram dentro da área traçada, os que se encontram sob o traço, ou ainda aqueles exteriores ao traço. Jack Jr²⁸ chamou a atenção para o fato de que essa diferença entre os programas pode introduzir diferenças significativas nos resultados finais dos volumes obtidos. Da mesma forma, diferenças significativas podem ser encontradas, dependendo do método utilizado pelo examinador, para a colocação do traço nas áreas que irão formar os volumes, podendo este optar por traçar a área de maneira mais interior ou exterior em relação ao limite anatômico observado.

Outro aspecto relevante é a rápida mudança de técnicas de aquisição de imagem observada nos últimos anos. Cada mudança introduzida nas técnicas de aquisição e processamento de imagem pode provocar mudanças sistemáticas nas medidas.

Estas explicações podem ser estendidas para as medidas das outras estruturas temporais mesiais. Para exemplificar, os valores obtidos por Watson et al.²² para as médias dos volumes absolutos das amígdalas foram: direita 3445 mm³ e esquerda 3349 mm³,

claramente diferentes dos que foram encontrados por Marchetti¹⁸.

Entretanto, em apenas uma parte dos estudos revisados os autores mencionaram como foi feita a confiabilidade das medidas volumétricas. Alguns estudos descreveram os resultados da confiabilidade EO, enquanto outros apresentaram os achados da confiabilidade IO, ou de ambos os métodos. A forma de apresentar a confiabilidade e a reprodutibilidade das medidas também variou: a) testes estatísticos diferentes para avaliar a confiabilidade (p.ex: coeficiente de correlação de Pearson ou CCI); b) comparação da média das medidas das estruturas cerebrais avaliadas; ou c) a comparação da diferença entre estas médias.

Na Tabela 4 são apresentados alguns estudos que descreveram a confiabilidade obtida nas medidas de diversas regiões cerebrais, para permitir uma comparação com os resultados do presente estudo. Nos trabalhos revisados, observou-se tendência a maior reprodutibilidade das medidas com o método IO. Esta tendência pôde ser notada em nossos resultados, mostrando valores do CCI mais elevados na avaliação IO do que na EO. Este resultado não é ideal, mas sem dúvida pode ser considerado esperado, já que por mais horas de treinamento conjunto que sejam feitas, um único indivíduo tem maior probabilidade de reproduzir suas próprias medições do que dois ou mais observadores medindo de maneira independente. Comparando apenas os resultados

obtidos com o método IO, podemos notar que os achados deste estudo ($0,93 < CCI < 0,99$) foram muito semelhantes aos de alguns dos trabalhos citados (Krasuski et al.²⁹: $0,91 < CCI < 0,99$; Pearlson et al.³⁰ e Killiany et al.³¹: $r > 0,91$).

Os valores da confiabilidade EO obtidos no presente estudo ($0,70 < CCI < 0,95$) foram menores, especialmente em algumas estruturas como o giro para-hipocampal esquerdo e a amígdala direita, do que alguns dos trabalhos resumidos acima. Entretanto, a utilização do coeficiente de correlação de Pearson (r) em 3 dos estudos apresentados³⁰⁻³⁴ dificulta a comparação pois, como foi descrito na introdução, o CCI é o método de escolha para comparar a confiabilidade de dados contínuos. No caso de ter ocorrido viés sistemático nas medidas, como no estudo descrito por Cuénod et al.³², no qual "um dos avaliadores consistentemente conferiu valores maiores à amígdala", este viés não seria detectado pelo r . No único estudo apresentado³⁵, no qual o autor empregou o CCI, podemos notar que o valor encontrado para o hipocampo ($CCI=0,85$) foi muito semelhante à confiabilidade encontrada neste estudo. Isto, comparando o resultado relatado por Convit et al.³⁵ à soma dos valores obtidos para os hipocampus direito e esquerdo ($CCI=0,86$) em nossa amostra.

Outra maneira de investigar a reprodutibilidade das medidas volumétricas é comparar a média da variação dos valores encontrados para cada estrutura pelo mesmo avaliador, em momentos diferentes

Tabela 4. Resultado da confiabilidade IO e EO de medidas de estruturas cerebrais na RM.

| Autores | Amostra avaliada | Regiões de Interesse | Resultados | Comentários |
|-------------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|--------------------------------|
| Pearlson et al. ³⁰ | DA=15 Controles=16 | AM; HC; GPH; Cent; III Vent.; LT; GTS | $r > 0,93$ | IO e EO |
| Cuénod et al. ³² | DA=11 Controles=6 | AM | $r=0,9$ $p < 0,001$ | Variação EO=13% |
| Killiany et al. ³¹ | DA=3 Controles=3 | AM; HC; LT; CT; PrB | IO $r=0,91$ EO $r=0,92$ | |
| Lehéricy et al. ³³ | DA=18 Controles=8 * | AM; HC; Cau; Vent.; VICT | | Variação IO < 10% |
| Dewer et al. ³⁴ | DA=1 Controle=1 (medidos 10X) | AM; HC | | IO AM CV=2,3% HC CV=2,8% |
| Convit et al. ³⁵ | DA; PCL; Controles # | AM; HC; GPH | HC CCI=0,85 AIC CCI=0,95 | EO |
| Krasuski et al. ²⁹ | DA=5 Controles=4 | AM; HC; GPH | AMD CCI=0,91 GPHD CCI=0,99 | IO |

*Medidas repetidas "nos mesmos sujeitos"; # Regiões avaliadas em 45 cortes coronais diferentes. AM, amígdala; HC, hipocampo; GPH, giro parahipocampal; Cent, córtex entorrinal; Vent, Ventrículo; LT, lobo temporal; GTS, giro temporal superior; CT, corno do lobo temporal; PrB, prosencéfalo Basal; Cau, caudado; VICT, volume intracraniano total; r , coeficiente de correlação de Pearson; CCI, coeficiente de correlação intra-classe; CV, coeficiente de variação.

(método IO), ou por avaliadores diferentes (método EO). Entre os trabalhos relacionados na Tabela 4, podemos comparar nossos achados aos descritos por dois outros autores^{32,33}. No presente estudo, a média (m) da variação EO foi $12,5\% < m < 4,5\%$, enquanto que Cuénod et al.³² obtiveram $m = 13\%$, e Lehericy et al.³³ descreveram $m < 10\%$, com o método IO. Em outra pesquisa, na qual foi descrita a variação observada³⁴, não foi possível comparação com os demais estudos, pois os autores empregaram o coeficiente de variação, que é calculado a partir do desvio padrão dividido pela média das estruturas avaliadas.

Concluindo, com relação à confiabilidade IO e EO de medidas volumétricas de regiões temporais mesiais, os achados deste estudo foram muito semelhantes a resultados publicados por outros autores, sugerindo que os parâmetros morfométricos utilizados para a identificação das estruturas foram adequados e que o treinamento feito pelos observadores foi suficiente para garantir a reprodutibilidade das medidas com um nível de precisão bastante aceitável. Esses resultados sugerem que a técnica de morfometria por RM de regiões temporais mesiais, constitui instrumento confiável que pode auxiliar na investigação de transtornos neuropsiquiátricos, desde que utilizado por clínicos e pesquisadores adequadamente treinados.

Agradecimentos - Ao Serviço de Ressonância Magnética do INCOR HC FMUSP.

REFERÊNCIAS

- Jack CR, Sharbrough FW, Twomey CK, et al. Temporal lobe seizures: lateralization with MR volume measurements of the hippocampal formation. *Radiology* 1990;175:423-429.
- 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;43:1083-1087.
- Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. Relationship between atrophy of the amygdala and ictal fear in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1994;117:739-746.
- Trenerry MR, Jack CR, Ivnik RJ, et al. MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology* 1993;43:1800-1805.
- Barr WB, Ashtari M, Decker R, Schaul N. Right hippocampal volume as a predictor of memory performance following left temporal lobectomy. *Epilepsia* 1991;32(suppl 3): 75.
- Arruda F, Cendes F, Andermann F, et al. The prognostic value of mesial temporal atrophy in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1995;36(suppl 4):74.
- Cascino GD, Jack CR, Casey SJ, et al. Pathological findings underlying quantitative magnetic resonance imaging-based hippocampal atrophy in patients with intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1990;31:630.
- Bottino CMC. Morfometria por ressonância magnética. *Rev Psiquiatria Clin* 2000;27:131-142.
- Squire LR, Zola-Morgan. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1991;253:1380-1386.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
- O'Brien JT. Is hippocampal atrophy on magnetic resonance imaging a marker for Alzheimer disease? *Int J Geriatr Psychiatry* 1995;10: 431-435.
- Bottino CMC, Louzã MR Neto, Castro CC, Gomes RLE. Doença de Alzheimer, transtorno cognitivo leve e envelhecimento normal: avaliação por medidas de ressonância magnética volumétricas. *Rev Psiquiatria Clin* 1998;25:88-97.
- Bogerts B, Ashtari M, Degroot G, Alvir JM, Bilder RM, Lieberman JA. Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatr Res* 1990;35:1-13.
- Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 1990;322:789-794.
- Ohnuma T, Kimura M, Takahashi T, Iwamoto N, Arai H. A magnetic resonance imaging study in first-episode disorganized-type patients with schizophrenia. *Psychiatr Clin Neurosci* 1997;51:9-15.
- Rossi A, Stratta P, Mancini F, et al. Magnetic resonance imaging findings of amygdala-anterior hippocampus shrinkage in male patients with schizophrenia. *Psychiatr Res* 1994;52:43-53.
- Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M. et al. Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993;33:236-246.
- Marchetti RL. Estudo clínico e de neuroimagem das psicoses em epilepsia: contribuição da morfometria das estruturas temporais mesiais. Tese (Doutorado), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1998.
- Bartko JJ, Carpenter WT. On the methods and theory of reliability. *J Ment Nerv Dis* 1976;163:307-317.
- Streiner DL. Learning how to differ: agreement and reliability statistics in psychiatry. *Canad J Psychiatry* 1995;40:60-66.
- Bartko JJ. Measurement and reliability: statistical thinking considerations. *Schizophrenia Bull* 1991;17:483-489.
- Watson C, Andermann F, Gloor P, et al. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992;42:1743-1750.
- Jack CR Jr, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. *Radiology* 1989;172:549-554.
- Ashtari M, Barr WB, Schaul N, Bogerts B. Three-dimensional fast low-angle shot imaging and computerized volume measurement of the hippocampus in patients with chronic epilepsy of the temporal lobe. *Am J Neuroradiol* 1991;12:941-947.
- Cook MJ, Fish DR, Shorvon SD, Straughan K, Stevens JM. Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Brain* 1992;115:1001-1015.
- Cendes F, Andermann F, Gloor P, et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993;43:719-725.
- Bhatia S, Bookheimer SY, Gaillard WD, Theodore WH. Measurement of whole temporal lobe and hippocampus for MR volumetry: normative data. *Neurology* 1993;43:2006-2010.
- Jack CR Jr. Mesial temporal sclerosis: magnetic resonance-based hippocampal volume measurements. In Cascino GD, Jack CR Jr (eds). *Neuroimaging in epilepsy: principles and practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996:111-118.
- Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, et al. Volumes of medial temporal lobe structures in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (and in healthy controls). *Biol Psychiatry* 1998;43:60-68.
- Pearlson GD, Harris GJ, Powers RE, et al. Quantitative changes in mesial temporal volume, regional cerebral blood flow, and cognition in Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:402-408.
- Killiany R J, Moss MB, Albert MS, Sandor T, Tieman J, Jolesz F. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993;50:949-954.
- Cuénod C, Denys A, Michot J, et al. Amygdala atrophy in Alzheimer's disease: an in vivo magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 1993;50:941-945.
- Lehericy S, Baulac M, Chiras J, et al. Amygdalohippocampal MR volume measurements in the early stages of Alzheimer. *Am J Neuroradiol* 1994;15:927-937.
- Deweert B, Lehericy S, Pillon B, et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:590-597.
- Convit A, Leon MJ, Tarshish C, et al. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:131-138.