



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ"  
NEUROLOGÍA

**EFFECTO DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA EN LOS CAMBIOS DE  
VOLUMEN CEREBRAL EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES  
CON ENCEFALITIS AUTOINMUNE ANTINMDAR**

**TITULACIÓN POR TESIS**  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PRESENTA:  
**ENRIQUE GÓMEZ FIGUEROA**

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES  
**DR. JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA**  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:  
**DRA. SANDRA OROZCO SUÁREZ**  
IMSS Siglo XXI  
**DR. JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ**  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Enero 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

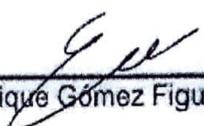
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Por medio de la presente,

Hago de su conocimiento que esta tesis es un proyecto original y cumple con los criterios de calidad y originalidad definidos por el programa de Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud.



---

Dr. Enrique Gómez Figueroa

Además de contar con el visto bueno de mi tutor y responsable de sede.



---

Dr. José de Jesús Flores Rivera  
Tutor

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía



---

Dr. Julio Sotelo Morales  
Tutor

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

## RESUMEN

### Introducción

La encefalitis autoinmune anti NMDAr (receptor de N-metil-D-aspartato) es un trastorno mediado por anticuerpos caracterizado por los síntomas psiquiátricos predominantes seguidos de alteraciones en el nivel de consciencia, disautonomías e hipoventilación y crisis epilépticas. La fisiopatología de la enfermedad está directamente relacionada con la internalización de los receptores NMDA del subtipo NR1 [1] y la disfunción de las estructuras donde estos mismos son abundantes (regiones frontotemporales e insulares). Algunos reportes sugieren la existencia de atrofia cerebral en el seguimiento de estos pacientes, siendo la evidencia respecto a su presencia conflictiva y su utilidad como marcador de peor pronóstico variable. El presente estudio evalúa la atrofia cerebral en los pacientes mexicanos y su relación con los diversos fenotipos clínicos de la enfermedad.

### Metodología

En este estudio retrospectivo longitudinal se estudiaron a todos los pacientes que ingresaron al INNN con el diagnóstico de encefalitis autoinmune con prueba en LCR positiva para anticuerpos anti NMDAr que cuentan con estudio de resonancia magnética inicial y de control. Se realizó análisis segmentario cerebral automatizado mediante Volbrain y análisis comparativo automatizado mediante SIENA. Se realizó estadística paramétrica y no paramétrica. Se calculó media estadística y frecuencias. Se realizó T Student o  $\chi^2$  para ver la diferencia de media para volumen y cambios de volumen analizados. Se utilizaron modelos lineales uni y multivariados para predecir asociación entre el cambio de volumen cerebral ajustado al tiempo y las variables independientes. Un valor de  $p < 0.05$  se considero significativo.

### Resultados

Se identificaron 65 pacientes que cumplieron criterios de inclusión. La media (DE) de edad fue de 30.52 ( $\pm 14.76$ ) años con 32 (49.2%) de sexo masculino. En los modelos lineales mixtos se encontraron cambios significativos en el tálamo con la presencia de psicosis ( $\beta = -26.39 \pm 12.87$ ,  $p = 0.047$ ), en corteza límbica con estado epiléptico ( $\beta = 137 \pm 64.89$ ,  $p = 0.041$ ), pérdida de volumen hipocampal con disautonomía ( $\beta = -16.66 \pm 8.42$ ,  $p = 0.050$ ) o anormalidades en el LCR y disminución a nivel de sustancia blanca cerebral, lóbulo occipital y corteza límbica si el paciente presenta anormalidades en el EEG ( $p < 0.050$ , para todos), e incremento del volumen del tálamo en relación con presencia de neoplasia. Finalmente, el tratamiento con rituximab se relaciona con ganancia a nivel de volumen de tallo y con ciclofosfamida en sustancia blanca y gris cerebral, además de lóbulo frontal, parietal y temporal y corteza insular.

### Conclusiones

El presente trabajo demostró que los cambios de volumen cerebral en pacientes con encefalitis autoinmune antiNMDAr no son globales y parecen estar relacionados a diferentes manifestaciones clínicas y paraclínicas, así como al tratamiento inmunomodulador crónico utilizado. Si estos cambios son irreversibles y representan verdadera atrofia cerebral requiere estudios de seguimiento más extensos, al igual que la evaluación entre estos y los desenlaces clínicos y funcionalidad a mayor plazo.

## INDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>11</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>RELEVANCIA DE LA HIPÓTESIS .....</b>	<b>12</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>12</b>
<b>VARIABLES.....</b>	<b>14</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>RESULTADOS DESCRIPTIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>ANÁLISIS VOLUMÉTRICO.....</b>	<b>22</b>
<b>Análisis univariado y multivariado .....</b>	<b>22</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>22</b>
<b>TABLAS.....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>35</b>

## ANTECEDENTES

La encefalitis autoinmune anti NMDAr (receptor de N-metil-D-aspartato) es un trastorno mediado por anticuerpos caracterizado por los síntomas psiquiátricos predominantes seguidos de alteraciones en el nivel de consciencia, disautonomías e hipoventilación y crisis epilépticas[2]. La fisiopatología de la enfermedad está directamente relacionada con la internalización de los receptores NMDA del subtipo NR1[1] y la disfunción de las estructuras donde estos mismos son abundantes (regiones frontotemporales e insulares)[3],[4].

La encefalitis antiNMDAr afecta predominantemente a mujeres (3:1) con 65% de los casos en menores de 30 años. A pesar de no existir datos de la prevalencia de la enfermedad, se sabe que la frecuencia parece ser mayor y sobrepasar a cualquier encefalitis viral de forma individual en pacientes jóvenes. Inicialmente catalogada como un síndrome paraneoplásico, en 59% de las pacientes femeninas jóvenes es posible encontrar un teratoma subyacente. Parece además existir cierto fenómeno infeccioso asociado como gatillo en hasta 48% de los casos, en los que se reportó alguna infección respiratoria como precedente[5].

La presentación clínica es variable, sin embargo, se ha descrito una evolución escalonada tanto como a la enfermedad como a la recuperación. Alrededor de 70% de los pacientes debutan con síntomas prodrómicos como cefalea, fiebre, náusea y vómito, diarrea o síntomas inespecíficos. Alrededor de dos semanas posteriores inicia la presentación con síntomas neuropsiquiátricos y catatonia con posteriores manifestaciones neurológicas, siendo la más frecuente epilepsia y disautonomías. Parece ser que la incidencia del estado epiléptico se aproxima al 25-50% de los casos y las presentaciones graves del estado de alerta y la ventilación al 23%[6].

El diagnóstico ha evolucionado y se basa en los recientes criterios de Graus[7] la presencia de síntomas agudos o subagudos (menores de 3 meses) de alteraciones psiquiátricas, movimientos anormales, alteraciones del lenguaje, pérdida de nivel de consciencia y al menos un resultado anormal en el EEG, IRM o análisis de líquido

cefalorraquídeo. Se confirma de forma definitiva, si se logra evidenciar la presencia de anticuerpos anti-NMDAR en el mismo LCR.

El pronóstico de la enfermedad es usualmente bueno[8], con recuperación sustancial en la mayoría de los pacientes -particularmente en aquellos que reciben inmunoterapia temprana[9]- pero con alrededor de un 20% presentando discapacidad severa[10]. La mortalidad estimada de la enfermedad es de 7% y guarda relación con la severidad de las manifestaciones y las complicaciones hospitalarias asociadas[11].

La resonancia magnética del encéfalo es el estudio de elección para el análisis macroscópico de la neuroanatomía, sus diferentes secuencias estructurales representan diferentes propiedades de relajación de los núcleos de hidrogeno dentro de las estructuras craneales (T1, T2)[12]. Las secuencias 3D representan una técnica cuantitativa de IRM basada en la segmentación de tejidos de acuerdo con el contraste –la diferencia entre señal y ruido- de las estructuras.[13] Diferente paquetes automatizados de software validados permiten realizar este análisis, destacando SIENA y VolBRAIN con los que procesó las mediciones en este proyecto. La atrofia cerebral representa la pérdida de volumen del parénquima cerebral, evidentemente su evaluación objetiva requiere el estudio longitudinal del paciente, aunque existen valores de normalización para ciertas estructuras validados en población sana. Más que un diagnóstico primario, la atrofia cerebral representa el punto final de varias enfermedades que afectan el sistema nervioso central. [13],[14].

La utilidad de las IRM cuantitativa (3D) es que permite identificar de forma no invasiva la atrofia cerebral en diferentes enfermedades y la evaluación objetiva de estos cambios a través del tiempo[15]. Aunque el desarrollo de esta técnica no se ha aplicado a gran escala en encefalitis autoinmune, el transpolar de datos de otras enfermedades y de controles estándar de población sana nos permitirán comparar la tasa de progresión de atrofia cerebral (0.1-0.3% en población sana, 0.5-1.0% en

esclerosis múltiple por ejemplo)[16],[17] contra la población de nuestro estudio. Aunado a esto, un estudio preliminar por este mismo grupo de estudio encontró (en vías de publicación, protocolo 89/19 INNN) una disminución significativa en el volumen hipocampal, talámico, de la sustancia blanca cerebral y cerebeloso en un seguimiento medio de 24 meses en estos pacientes.

En otro grupo de enfermedades con mayor experiencia en esta técnica la evidencia demuestra que la atrofia cerebral es irreversible. Sin embargo algunos estudios exploratorios en esta enfermedad han demostrado grados de reversibilidad que sugieren su asociación con mejor pronóstico en los pacientes y pudiesen funcionar como herramienta de monitorización de respuesta al tratamiento[18], de ahí la importancia de contar con evidencia que fundamente esta conclusión preliminar en nuestra población dada la falta de un biomarcador[19],[20] que funcione como indicador del término de la enfermedad a nivel cerebral.

En general, la herramienta que se ha “normalizado” en los ensayos clínicos y estudios sobre volumetría es el cambio del volumen cerebral total (brain parenchymal fraction, BPF)[17] con varios estudios exploratorios dentro del área de la neurología y aplicación clínica tanto en enfermedades degenerativas[21],[22] como inflamatorias[23]. Diversos softwares han sido diseñados para responder a esta necesidad y esta área de la imagenología se mantiene como una de las más innovadoras con diversos programas de origen comercial y una gran diversidad de acceso libre.

SIENA: analisis comparativo volumétrico

SIENA forma parte de un paquete de software de acceso libre diseñado por la universidad de Oxford para el análisis de estudios de imagen por resonancia magnética (MRI) que ha sido utilizado en diferentes áreas de la medicina[24],[25] y enfáticamente en diversos estudios dentro de la neurología[26],[27],[28]. Este software permite el análisis en dos diferentes momentos (longitudinal), con particular

interés sobre la estimación de atrofia (**Revisar anexo 1: ejemplo de reporte SIENA**). El estimado resultante o porcentaje de pérdida cerebral (PBVC, percentage brain volume change) es el resultado del análisis del ingreso de dos imágenes superpuestas, del mismo sujeto y en diferente punto del tiempo basado en el ajuste sobre el cráneo de los dos estudios. Además de la evidente facilidad de acceso a este programa, el mismo ha demostrado resultados estadísticamente similares a otros métodos con evidencia acumulada en otras enfermedades inflamatorias y degenerativas cerebrales[29],[30],[31].

Su valor en el seguimiento de pacientes con este tipo de encefalitis es incierto, aunque investigaciones en marcha parecen prometedores respecto a la evidencia de su utilidad en esta enfermedad. Un análisis preliminar presentado en el congreso europeo de neurología en el 2018 demostró pérdida de volumen más allá de la esperada en población control dentro de esta enfermedad[32] con esta misma técnica. Aunado a esto, parece que la reproducibilidad de los hallazgos por SIENA guarda adecuada correlación entre otros métodos con evidencia más robusta respecto al análisis volumétrico[33].

#### Volbrain: Analisis segmentario

Debido al objetivo principal de este proyecto de documentar si los cambios identificados en el volumen cerebral y las diferentes estructuras y áreas cerebrales corresponden con deterioro cognitivo en los pacientes, el software de acceso libre Volbrain fue utilizada para la segmentación de estructuras en los dos diferentes estudios (**anexo 2: ejemplo de reporte volbrain**). Volbrain[34], diseñado por la Universidad de Bordeaux y la Universidad de Valencia ya ha demostrado resultados similares e incluso superiores a otros programas semiautomáticos de segmentación como Freesurfer o FIRST[26],[30],[35].

Aunque a la fecha no existen publicaciones sobre el uso de esta herramienta en encefalitis antiNMDA, algunos artículos han demostrado correlación entre los hallazgos por este método comparado con otros programas con mayor bagaje[36]–[38].

Dicho lo anterior y en el contexto socioeconómico de nuestro país y particularmente de nuestra institución, la adición de nuevas herramientas para el seguimiento y el monitoreo del tratamiento de los pacientes con encefalitis autoinmune antiNMDA es una necesidad.

## OBJETIVOS

GENERAL: Determinar si existen cambios de volumen cerebral medido por resonancia magnética con técnica de volumetría en al menos dos mediciones a lo largo del tiempo en pacientes que han sufrido encefalitis autoinmune anti-NMDAr.

ESPECIFICOS:

- Realizar la base de datos de los pacientes hospitalizados en el área de neurología con diagnóstico de encefalitis autoinmune con serología positiva para el anticuerpo anti NMDAr.
- Determinar el tiempo promedio de llegada al INNN desde el inicio de los síntomas y factores sociodemográficos asociados a su prolongación
- Identificar cuáles pacientes cuentan con seguimiento posterior al evento debut y realizar una cohorte de todos aquellos que cuenten con estudio de imagen de control tipo resonancia magnética para análisis.
- Evaluar la pérdida o ganancia de volumen cerebral respecto a la resonancia de hospitalización del evento debut y qué relación mantiene este resultado respecto al tiempo de seguimiento.
- Identificar la estructura cerebral se presentan estos cambios y si guardan relación con algún síntoma secuelar en los pacientes.
- Determinar los cambios cognitivos en este grupo de pacientes en al menos dos momentos del tiempo: al egreso de la institución y al año de seguimiento.

- Registrar todas las complicaciones hospitalarias asociadas y no asociadas a la encefalitis autoinmune antiNMDAr y si éstas guardan relación con la pérdida o ganancia de volumen cerebral de áreas específicas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Pregunta de investigación:

¿Los pacientes que han sufrido encefalitis autoinmune antiNMDAr presentan pérdida de volumen cerebral asociada al fenotipo clínico?

## **JUSTIFICACIÓN**

Al tratarse de una enfermedad relativamente de reciente descubrimiento[39] (la descripción de la primera serie de casos se hizo en 2007 por el equipo del Dr. Dalmau) el pronóstico a largo plazo parecer ser variable y los factores asociados al mismo heterogéneos[40],[41]. El equipo de estudio de esta enfermedad en el instituto es multidisciplinario e involucra áreas y clínicas como epilepsia, enfermedades desmielinizantes, neuroimagen, neuropsiquiatría y neuropsicología. La idea de aportar volumetría al trabajo en conjunto de estas áreas se origina de la relación inferencial que se puede obtener entre las estructuras cerebrales ricas en receptores NMDA[42],[4] con el trabajo previo transversal de las manifestaciones clínicas de estos pacientes y a la vez el enlace de este con los datos obtenidos del seguimiento a largo plazo en el aspecto cognitivo. El estudio está basado en el seguimiento por imagen por resonancia magnética (IRM) que ya forma parte del estándar de cuidado de estos pacientes en nuestra institución y se suma a la valoración continua de la Clínica de neuroinmunología de la institución.

El proceso patológico a largo plazo en la enfermedad es hasta la fecha solo conocido superficialmente[39] y su relación con las secuelas en los pacientes y los potenciales casos de recidiva es desconocida. El presente proyecto tuvo como

finalidad discernir 1) si existe atrofia cerebral en el seguimiento de estos pacientes 2) a expensas de que estructuras anatómicas se da la atrofia 3) si la atrofia está en relación con el fenotipo clínico.

## **Relevancia de la Hipótesis**

Actualmente y en nuestro conocimiento ningún otro hospital público en México tiene publicaciones asociadas al seguimiento y desenlaces en pacientes con encefalitis autoinmune antiNMDAr. Esta enfermedad, relativamente nueva –la primera descripción del a misma ocurrió en 2007[39] – es de pronóstico variable a largo plazo. Muchos de los pacientes presentan potenciales complicaciones incapacitantes de por vida. El proceso patológico a largo plazo en la enfermedad es hasta la fecha solo conocido superficialmente[39] y su relación con las secuelas en los pacientes y los potenciales casos de recidiva es desconocida. El presente proyecto tiene como finalidad discernir 1) En qué estructuras anatómicas se da la atrofia cerebral en pacientes con encefalitis autoinmune antiNMDAr 2) si la atrofia está en relación con el fenotipo clínico inicial 3) si la atrofia guarda relación con el uso de tratamiento 4) Si la atrofia tiene relación la funcionalidad a mediano plazo

### **Hipótesis nula**

Los pacientes con encefalitis antiNMDAr que presentan pérdida de volumen cerebral no está relacionada con las manifestaciones clínicas o el tratamiento

### **Hipótesis alterna**

Los pacientes con encefalitis antiNMDAr que presentan pérdida de volumen cerebral está relacionada con las manifestaciones clínicas o el tratamiento

## **METODOLOGÍA**

**Diseño:** Descriptivo, retrospectivo y longitudinal

**Población y muestra:** Se estudiaron a todos los pacientes que ingresen al INNN con el diagnóstico de encefalitis autoinmune con serología positiva para anticuerpos anti NMDAr que cuentan con estudio de resonancia magnética inicial y posterior con al menos un año de separación.

### **Criterios de selección del estudio:**

1. Pacientes hospitalizados en el área de neurología con diagnóstico de encefalitis autoinmune que cuenten con algún estudio serológico positivo para anticuerpos antiNMDAr de 2010 a la fecha.
2. Pacientes que contaran con IRM de seguimiento con cuadro clínico agudo resuelto.

### **Criterios de exclusión del estudio**

1. Pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune antiNMDAr negativo o indeterminado.
2. Pacientes sin resonancia magnética inicial o de seguimiento que permitan contrastar los cambios respecto al tiempo.

### **Criterios de eliminación**

1. Pacientes sin diagnóstico definitivo de encefalitis autoinmune.
2. Pacientes con resonancia magnética de calidad no adecuada.

### **Análisis estadístico**

Se realizó estadística paramétrica y no paramétrica. Se calculó media estadística y frecuencias. Se realizó T Student o  $\chi^2$  para ver la diferencia de media para volumen y cambios de volumen analizados. Se utilizaron modelos lineales uni y multivariados para predecir la posibilidad de asociación entre el cambio de volumen cerebral ajustado al tiempo y las variables independientes. Todos los valores de  $p < 0.05$  fueron considerados significativos. Todo el análisis estadístico se realizó en el software R v4.1.0 (The R Foundation for Statistical Computing Platform).

## Variables

<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>	
Volumen encefálico inicial y volumen cerebral en estudio de control	Variable independiente, cuantitativa discreta, volumen: $\text{cm}^3$ y especificando por zona: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sustancia gris global</li> <li>2. Sustancia blanca global</li> <li>3. Volumen cerebral</li> <li>4. Volumen cerebelo</li> <li>5. Volumen tallo</li> <li>6. Volumen caudado</li> <li>7. Volumen putamen</li> <li>8. Volumen globo pálido</li> <li>9. Volumen amígdala</li> <li>10. Volumen hipocampo</li> </ol>
Cambios en volumen cerebral (%)	Variable independiente, cuantitativa discreta, cuantificada %
mRankin 1-3 meses	Variable independiente, cuantitativa discreta, cuantificada 1-6
mRankin 3-6 meses	Variable independiente, cuantitativa discreta, cuantificada 1-6
<b>VARIABLE INDEPENDIENTES Y CONFUSORAS</b>	
Edad	Variable independiente, cuantitativa discreta.
Escolaridad	Variable de control, cualitativa nominal.
Días de estancia intrahospitalaria	Variable dependiente, cuantitativa discreta, tiempo: días.
Días desde inicio de los síntomas a días de hospitalizar	Variable independiente, cuantitativa discreta, tiempo: días.
Clasificación de síntomas de Graus debut	Variable dependiente, cualitativa nominal. Clasificado en: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síntomas cognitivos o del comportamiento</li> <li>2. Alteraciones del discurso</li> <li>3. Crisis epilépticas</li> <li>4. Movimientos anormales</li> <li>5. Alteración de la consciencia</li> </ol>

	6. Disautonomías o hipoventilación central
Anormalidades paraclínicas de criterios de Graus al ingreso	Variable dependiente, cualitativa nominal. Clasificado en: 1. Anormalidades en EEG 2. Anormalidades en IRM 3. Anormalidades en LCR
Tumor primario concomitante	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No.
Presencia de catatonía durante evolución	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No.
Duración e catatonía	Variable de control, cuantitativa discreta, tiempo: días.
Presencia de psicosis durante evolución	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No.
Duración en Psicosis	Variable de control, cuantitativa discreta, tiempo: días.
Presencia de epilepsia durante evolución	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No.
Presencia de estado epiléptico durante evolución	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No.
Duración en estado epiléptico	Variable de control, cuantitativa discreta, tiempo: días.
Presencia de estado epiléptico refractario durante evolución	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No.
Duración en estado epiléptico refractario	Variable de control, cuantitativa discreta, tiempo: días.
Presencia de estado epiléptico súper refractario durante evolución	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No.
Duración en estado epiléptico súper refractario	Variable de control, cuantitativa discreta, tiempo: días.
Presencia de movimientos anormales durante evolución	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/no y tipo de movimiento: distonía, corea, atetosis, estereotipias, discinesias.
Presencia de disautonomías durante evolución	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No: hipotensión, hipertensión, taqui o bradicardia, hipoventilación.
Complicaciones	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/no y tipo de complicación (infección y sistema, metabólica, quirúrgica)
Estancia en UTI	Variable dependiente, cuantitativa discreta, cantidad.
Tiempo de estancia en UTI	Variable dependiente, cuantitativa discreta, tiempo:días.

Síntomas prodrómicos	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No
Alteraciones en el EEG	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No y tipo de alteración: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disfunción generalizada</li> <li>2. Actividad epiléptica</li> <li>3. Asimetría</li> <li>4. Disfunción focal</li> <li>5. Delta brush</li> </ol>
Alteraciones en la IRM	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No y tipo de alteración: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lesión temporal unilateral</li> <li>2. Lesión temporal bilateral</li> <li>3. Lesión límbica (ínsula y cíngulo)</li> <li>4. Lesión en otro lóbulo</li> <li>5. Lesión cerebelar</li> <li>6. Lesión de tallo</li> <li>7. Lesión de núcleos de la base</li> <li>8. Reforzamiento cortical</li> <li>9. Reforzamiento meníngeo</li> <li>10. Reforzamiento núcleos de la base</li> </ol>
Alteraciones en el PET	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No y tipo de alteración hipo e hipermetabolismo y lóbulo o área anatómica.
Alteraciones en el LCR	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No y tipo de alteración: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiper o hipoglucoorraquia</li> <li>2. Hiper celularidad</li> <li>3. Predominio celular</li> <li>4. Hiperproteinoorraquia</li> </ol>
AntiTPO	Variable de control, cuantitativa continua. Cantidad
Perfil reumatológico (tipo de anticuerpo)	Variable de control, cuantitativa continua. Cantidad
Tratamiento inmunológico de primera línea	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No y tipo: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esteroide</li> <li>2. PLEX</li> <li>3. IgIV</li> </ol>
Tratamiento inmunológico de segunda línea	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No y tipo: <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Esteroide</li> <li>5. PLEX</li> <li>6. IgIV</li> </ol>
Tratamiento inmunológico de tercera línea	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No y tipo: <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Esteroide</li> <li>8. PLEX</li> <li>9. IgIV</li> </ol>

Tratamiento inmunológico de sostén	Variable dependiente, cualitativa nominal. Si/No y tipo: 1. Rituximab 2. Ciclofosfamida 3. Otro
Tratamiento antipsicótico	Variable de control, cualitativa nominal. Si/No y tipo.
MOCA ingreso	Variable de control, cuantitativa discreta. Valor: 1-30
MOCA egreso	Variable de control, cuantitativa discreta. Valor: 1-30

### **Consideraciones éticas**

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. El presente proyecto se ajusta a la declaración de Helsinki y a lo estipulado en la Ley General de Salud en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos (Capítulo 1 del Reglamento de la Ley General de Salud publicado en el Diario Oficial del 6 de enero de 1987).

### **Validez**

El siguiente estudio tenía como finalidad el poder demostrar si existen cambios en el volumen cerebral total y desglosado por áreas anatómicas en el seguimiento de pacientes que han sufrido encefalitis autoinmune antiNMDAr y si la pérdida o ganancia de este volumen se veía afectado por complicaciones asociadas al mismo proceso o dentro de la hospitalización. Finalmente, en caso de observarse cambios se analizó si estos guardan relación con las secuelas identificadas en los pacientes.

### **Resultados esperados y Valor Social**

En el siguiente trabajo de investigación, se pretendía obtener resultados satisfactorios demostrando que los pacientes que han padecido encefalitis autoinmune tienden a perder volumen cerebral de diferentes áreas primordialmente temporales y límbicas y que esto se relaciona con dos complicaciones conocidas de la enfermedad: el deterioro cognitivo y la epilepsia. Además, intentamos relacionar

si está pérdida de volumen –y por consecuencia estas complicaciones- están relacionadas con la duración de diferentes síntomas y otros factores potencialmente tratables y modificables durante su hospitalización, por lo que generó evidencia de esta relación y facilita se pueda impactar positivamente en la población mexicana que padece dicha enfermedad.

# RESULTADOS

## RESULTADOS DESCRIPTIVOS

De un total de 146 pacientes, se identificaron 65 pacientes que cumplieron criterios de inclusión. La media (DE) de edad fue de 30.52 ( $\pm 14.76$ ) años con 32 (49.2%) de sexo masculino. Comparado con la cohorte total, la única diferencia significativa de esta muestra corresponde al número de eventos epilépticos, que fue significativamente mayor en los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión ( $2.39 \pm 1.71$  vs  $1.30 \pm 2.01$ ,  $p < 0.001$ ) **Tabla 1**.

### Manifestaciones clínicas

En cuanto a criterios diagnósticos iniciales de Graus, 64/68 (94.1%) no los cumplieron en la valoración inicial. Respecto a la presentación clínica inicial 43 (33.9%) pacientes presentaron un síntoma prodrómico asociado (síndrome gripal, síntomas gastrointestinales, fiebre, fatiga, cefalea).

La presentación clínica incluyó trastornos cognitivos o del comportamiento en 57 (87.7%), alteraciones del habla en 41 (63.1%) y alguna forma de epilepsia/crisis epilépticas 41 (63.1%) con una media de 2.39 (DE 1.71), con 13 (20%) pacientes desarrollando estado epiléptico. 32 (49.2%) desarrollaron trastornos del movimiento, 27 (41.5%) con estado de consciencia disminuido y 25 (38.5%) con disautonomías. 31 (47.7%) desarrollaron alguna complicación sistémica asociada a la hospitalización y 19 (29.2%) requirieron hospitalización en la UCI. En 8 pacientes (12.5%) se detectó alguna forma de neoplasia, siendo teratoma en todos ellos.

### Complicaciones y evolución hospitalarias

17 (26.2%) de los pacientes requirieron intubación orotraqueal asociado al manejo de la agitación extrema, hipoventilación central/disautonomías y estado epiléptico. 5 (7.6%) tuvieron que someterse a traqueotomía y gastrostomía por los periodos prolongados de sedación requeridos. 1 (4%) paciente falleció por complicaciones sistémicas asociadas a la hospitalización prolongada.

### **Estudios paraclínicos**

Todos los pacientes fueron sometidos a estudio citológico y citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro del abordaje diagnóstico al ingreso. Todos los pacientes contaban con film-array para meningoencefalitis negativo. El análisis fue anormal en 28 (43.1%) de los pacientes. Las características de este revelan una media de celularidad de 24.19 (DE 66.01), proteinorraquia media de 67.35 (DE 227.81) mg/dl y glucorraquia media de 61.75 (DE 13.30) mg/dl. Como diagnóstico diferencial de otro tipo de encefalitis se realizó medición de anticuerpos antiTPO séricos, encontrando una media de 57,2 (DE 213,3); el resto del panel sérico de autoinmunidad fue negativo en el total de los pacientes e incluyó la medición de ANA, ANCA, antiSSA, antiSSb, anticoagulante lúpico, antiglicoproteína-B2 y niveles séricos de complemento.

### **Estudios de gabinete**

Durante su evolución el total de los pacientes fueron sometidos a EEG convencional de 30 minutos, en 92% se encontró algún grado de anormalidad en al menos uno de los estudios realizados. Los datos encontrados correspondían a disfunción generalizada en 57.1% (36), asimetría en 19% (19), disfunción focal en 12.7% (8), cualquier forma de actividad epiléptica en 19% (12) y el patrón de delta brush en 6.3% (4).

### **Estudios de imagen**

Todos los pacientes contaban con estudio de imagen por resonancia magnética inicial y de seguimiento de acuerdo con los criterios de inclusión. Aunado a esto, en todos los pacientes se realizó estudio con PET y radiotrazador FDG para la valoración del metabolismo cerebral y como escrutinio para búsqueda de neoplasias. La media de días desde el inicio de los síntomas hasta el estudio de PET fue de 31,17 (12-48, DE 13,27). Se reportó como anormal en 52 (80%) de los casos con diferentes zonas de hipo o hipermetabolismo entremezclado, no logramos definir un patrón homologado en estos estudios.

## **Tratamiento**

En 8 (12.5%) de los pacientes se identificó un teratoma ovárico por lo que se sometieron a ooforectomía como parte de su manejo. El manejo inicial y de primera línea con bolos de metilprednisolona se realizó en 53 (82.8%) de los pacientes, en el resto por la sospecha inicial de otros diagnósticos (psicosis no orgánica, encefalitis viral) no recibieron algún esteroide. El manejo inmunomodulador en agudo se realizó con PLEX en 38 (59.4%) de los pacientes, mientras que 16 (25.0%) recibieron inmunoglobulina intravenosa a dosis de 2 gr/kg en 5 días. El manejo inmunomodulador crónico fue realizado con rituximab en 12 (19.0%) pacientes y con ciclofosfamida en 26 (40.6%), esto obedece a factores de carácter socioeconómico más que a la decisión terapéutica ideal médica. 3 (12%) de los pacientes lograron la remisión completa de la sintomatología y ante los datos de normalización fueron sometidos solo a vigilancia estrecha posterior.

## **Cambios en el seguimiento**

Todos los pacientes contaban con clasificación Rankin al ingreso y de seguimiento, además de seguimiento cognitivo con MOCA test que consiste en una prueba que puntúa diferentes dominios cognitivos de 0-30, cualquier valor <27 en un paciente adulto previamente sano se considera anormal. La media de la primera prueba MOCA realizada durante su hospitalización era de 3.76 (DE 5.98) con recuperación

en el estudio previo al egreso con una media de 15,96 (DE 8.15). La mediana de Rankin modificado inicial medio era de 4.00 (2-5, IQR 4.0, 5.0) con un descenso al egreso a 2.00 (0-6, IQR 2.0, 3.0) y al mes de 2.0 (0-3, DE 1.0, 2.0).

## ANÁLISIS VOLUMÉTRICO

El análisis volumétrico estuvo basado en la aplicación de dos diferentes softwares de acceso libre: volbrain, que como se mencionó consiste en un software de segmentación y permite analizar el estudio inicial y de seguimiento de forma independiente; y SIENA, que permite el análisis comparativo simultaneo de los dos estudios y realiza el cálculo de la diferencia de volúmenes entre los mismos. De acuerdo con los criterios de inclusión, al menos 12 meses tenían que haber transcurrido entre el estudio inicial y el estudio de control.

La media de tiempo transcurrido entre ambos estudios fue de 15.26 (DE 13.29). La **tabla 2** muestra la media (DE) diferentes volúmenes en el estudio inicial a comparación del estudio control y el resultado del valor de p de la prueba de distribución correspondiente. Se observa disminución en el seguimiento con distribución no significativa estadísticamente para el volumen cerebral, con predominio de sustancia gris a nivel cortical y de sustancia blanca predominantemente de aquella de características anormales en el estudio inicial, además de reducción en lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital; así como en la corteza insular, hipocampo y tálamo, e observa además incremento compensatorio del volumen de líquido cefalorraquídeo a lo largo del periodo de seguimiento.

### Análisis univariado y multivariado

Se crearon modelos lineales mixtos para evaluar los cambios de volumen entre la IRM inicial y el estudio de control ajustados para sexo y edad para comparar los cambios volumétricos a lo largo del tiempo entre sujetos en los dos puntos de tiempo (inicial y control). La **tabla 3** muestra el valor del coeficiente beta y la desviación

estándar para las diferentes áreas y zonas cerebrales evaluadas, donde no se observan cambios significativos en los estudios. La **figura 1** muestra el análisis exploratorio de las diferentes variables clínicas sobre el volumen encefálico global.

### **Síntomas psiquiátricos y cambios volumétricos**

En la evaluación de la influencia del fenotipo psiquiátrico sobre la pérdida de volumen cerebral se identificó una disminución significativa del -26.39% (DE 12.87) en aquellos pacientes que desarrollaban psicosis durante su evolución. No se encontró efecto estadísticamente significativo entre la presencia de catatonía o síntomas cognitivos o del comportamiento sobre ninguna otra de las estructuras (**tabla 4**).

### **Síntomas neurológicos y cambios volumétricos (tabla 5 y 6)**

Los síntomas neurológicos fueron catalogados en aquellos asociados a epilepsia, alteraciones de consciencia y disautonomía; de acuerdo con los criterios diagnósticos de Grauss. La gravedad de los síntomas epilépticos fue catalogada de acuerdo con la presencia y el número de eventos ictales, además de si desarrollo estado epiléptico o estado epiléptico refractario de reciente inicio (NORSE, new onset refractory status epilepticus).

La presencia de eventos epilépticos se asoció con una pérdida media de volumen cerebral de -3.09% (DE 3.65,  $p=0.042$ ); mientras que el desarrollo de disautonomías esta significativamente relacionado con la pérdida de volumen a nivel hipocampal (-16.66%, DE 8.42,  $p=0.050$ ). No se identificó un efecto del desarrollo de eventos epilépticos, el número de estos o del desarrollo de estado epiléptico sobre pérdida de volumen cerebral.

### **Estudios paraclínicos y cambios en el volumen cerebral (tabla 7)**

En la evaluación por electroencefalograma se encontró una relación entre un estudio anormal -definido como enlentecimiento focal o generalizado, actividad epileptiforme o delta brush- con una pérdida estadísticamente significativa a nivel de la sustancia blanca cerebral (-13.92%, DE 6.91,  $p=0.050$ ) y en el lóbulo occipital (-13.80%, DE 6.13,  $p=0.030$ ); mientras que la presencia de anomalías en el LCR (hiperproteinorraquia o hiper celularidad >10 células) estuvo asociada con una reducción del volumen hipocampal (-17.02%, DE 8.26,  $p=0.046$ ).

En los pacientes que se identificó presencia de neoplasia (teratoma) se identificó un incremento (+52.56%, DE 15.49,  $p=0.001$ ) del volumen talámico, muy probablemente asociado al tratamiento quirúrgico de resección de estos.

### **Tratamiento inmunosupresor a largo plazo (tabla 8 y figura 2)**

En la evaluación del efecto de ciclofosfamida o rituximab sobre los cambios en volumen cerebral se observó una ganancia de volumen estadísticamente significativa a nivel del tallo en aquellos pacientes tratados con rituximab (+8.58%, DE 3.65,  $p=0.024$ ). En aquellos pacientes que recibieron ciclofosfamida, se observa un incremento del volumen cerebral en la sustancia gris y blanca global (+13.47%, DE 5.61,  $p=0.021$  y +17.97, DE 6.96,  $p=0.013$ ; respectivamente), de la sustancia gris cerebral (+14.36%, DE 6.04,  $p=0.022$ ) y del lóbulo parietal (+16.94, DE 6.06,  $p=0.010$ ) y de la corteza insular (+21.74, DE 8.18,  $p=0.011$ ).

## DISCUSIÓN

Este estudio demuestra el efecto de ciertas manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas y neurológicas sobre la pérdida de volumen cerebral de ciertas áreas y lóbulos específicos. Este efecto negativo es particularmente notorio en pacientes que desarrollan psicosis, estado epiléptico o disautonomías. De igual forma, hallazgos como EEG anormales o LCR con hiperproteíorraquia o hiper celularidad parecen estar asociados a pérdida de volumen cerebral en regiones específicas. Adicionalmente, encontramos un efecto de buen pronóstico con preservación del volumen cerebral si los pacientes son tratados mediante resección tumoral o en aquellos que reciben tratamiento con ciclofosfamida.

Evidencia previa ha demostrado pérdida de volumen cerebral en pacientes con encefalitis antiNMDAr en diferentes áreas, aunque no parecen ser uniformes entre hallazgos[43]–[45]. Cohortes previas han demostrado predominio en el lóbulo temporal, en cerebelo y de forma global a nivel cerebral, aunque un estudio con mayor seguimiento ha demostrado que estos cambios suelen ser reversibles [45]. A diferencia de otros estudios, nuestros resultados no mostraron un efecto de pérdida de volumen en todos los pacientes, sin embargo, el subanálisis del efecto de las diferentes manifestaciones -y sobre todo del tratamiento- mostró un importante efecto sobre diversas áreas.

El espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas en encefalitis antiNMDAr es diverso pero muy frecuente. Se ha demostrado su desarrollo en hasta 80% de los casos, pero su presentación es diversa [46], aunque síntomas asociados a catatonia y psicosis parecen ser más específicos [47]. Debido a estas características, decidimos agrupar estos síntomas en psicosis, catatonia y otros síntomas neurocognitivos o del comportamiento (delirium, ansiedad, irritabilidad, agresividad, insomnio, etc.). Análisis volumétrico en otras patologías que cursan con catatonia han demostrado asociación de este síntoma con pérdida de volumen a nivel de mesencéfalo, hipocampo y amígdala en pacientes con trastornos esquizofreniformes y espectro de esquizofrenia [48], [49]; sin embargo, nuestro

estudio no replicó estos hallazgos en pacientes con encefalitis antiNMDAr que desarrollaron catatonia. Consideramos esta diferencia de los pacientes que desarrollaron catatonia se debe primordialmente a los diferentes mecanismos fisiopatológicos, donde pacientes con esquizofrenia mantienen un componente neurodegenerativo [50] mientras que en la encefalitis el proceso de pérdida de volumen parece estar asociado a degeneración axonal secundaria a la propia inflamación [50], [51]. Por otro lado, en evidencia previa se ha observado que el desarrollo de psicosis primaria pérdida de volumen intracraneal y cerebral, aunque particularmente en hipocampo y otras estructuras temporales límbicas [52]–[54]. Interesantemente, un metaanálisis de más de 18 mil pacientes con esquizofrenia mostró que pacientes con psicosis no expuestos previamente a antipsicóticos presentaban una tasa de pérdida de volumen a nivel talámico (-0.68) y núcleo caudado (-0.38). De forma similar, nuestros resultados mostraron una pérdida a nivel de talámico en pacientes con antiNMDAr que desarrollaron psicosis (-0.26). Aunque las tasas de pérdida a nivel talámico son más mayores en psicosis primaria, es importante resaltar que nuestros pacientes presentaron esta secuela en un evento monofásico, comparado con el curso natural de la esquizofrenia, independiente del uso de antipsicóticos que previamente han demostrado incrementar volumen de tálamo y núcleos de la base [55]. Finalmente, y en línea con lo investigado en otras enfermedades[56], [57], los síntomas neuropsiquiátricos menos específicos no demostraron asociación clara con reducción del volumen en ninguna de las estructuras cerebrales.

Las manifestaciones neurológicas más frecuentes observadas en nuestra cohorte fueron los fenómenos epilépticos (57%) y movimientos anormales (55%). Dado que nuestra base de datos no cuenta con la descripción adecuada de los mismos, no fueron incluidos en el análisis de volumen cerebral, pese a contar con gran valor localizador estructural [58] Por otro lado, nuestro estudio no demuestra una influencia significativa de las manifestaciones del espectro de epilepsia-estado epiléptico o el número de crisis sobre la pérdida de volumen cerebral. Estos resultados parecen estar sustentados por el bajo riesgo de epilepsia a largo plazo

en los pacientes con encefalitis antiNMDAr [59], [60], de forma que estos síntomas pueden considerarse formas “sintomáticas” de eventos epilépticos. A diferencia de pacientes con epilepsia establecida, donde se ha demostrado pérdida de volumen cerebral en regiones neocorticales e hipocampales muy específica [61], [62] en pacientes con epilepsia crónicas -focales o generalizadas-, en especial en relación con la edad. A diferencia de estos pacientes, nuestra población de pacientes con encefalitis antiNMDAr no parecen tener este fenómeno, lo que sustenta que estos eventos son sintomáticos y no parecen influenciar los cambios estructurales cerebrales en el largo plazo. Por último, la presencia de disautonomía está asociadas claramente a pérdida de volumen a nivel de hipocampo. Aunque el control “vasomotor” está localizado a nivel pontobulbar, diferentes estructuras superiores están encargadas de la regulación del sistema nervioso autónomo, principalmente tálamo, hipotálamo y corteza insular. El porqué de este desfase entre volumen hipocampal disminuido y no la corteza insular en el largo plazo en nuestros pacientes es difícil de explicar. Sugerimos que este efecto paradójico está relacionado con el proceso fisiopatológico de la encefalitis antiNMDAr, donde la inflamación inicia en las regiones temporales mediales y se extiende de forma concéntrica a estructuras adyacentes por lo que la pérdida de volumen hipocampal parece ser un reflejo de formas “más severas” de inflamación [63].

Interesantemente, el hallazgo de neoplasia (teratoma en todos nuestros pacientes) está relacionada con un incremento significativo del volumen del tálamo. Se debe resaltar que todos los pacientes en los que fue detectados el teratoma fueron sometidos a resección, por lo que este resultado parece ser el reflejo de una maniobra terapéutica más que un hallazgo paraclínico. Es bien conocido como esta intervención representa un factor de buen pronóstico clínico [64], [65]. Esta relación debe tomarse con cautela, dado que no hay evidencia a la fecha que relacione estructuras talámicas con teratoma a nivel molecular, de igual forma, el subanálisis de pacientes con y sin teratoma no demostró diferencias clínico-laboratoriales significativas entre ambos grupos. De manera similar, anomalías en el EEG o en el análisis de LCR estuvieron asociadas a reducción a nivel de la sustancia

blanca cerebral, en lóbulo occipital, en corteza límbica y en hipocampo; de nueva cuenta, estos hallazgos parecen reflejar mayor inflamación y disfunción de la barrera hematoencefálica [66] como electrofisiológicamente con menor recuperación en el mediano plazo [67], [68], además de mantener una asociación directa con complicaciones metabólicas, sistémicas e infecciosas que también representan factores que predisponen a atrofia cerebral [67], [69], [70].

La investigación mostro efecto “protector” del tratamiento inmunomodulador crónico con rituximab o ciclofosfamida en la pérdida de volumen cerebral con incremento posterior al evento en agudo y subagudo de los pacientes en el largo plazo. Para rituximab, este efecto solo fue significativo a nivel del tallo mientras que para los pacientes tratados con ciclofosfamida la ganancia de volumen longitudinal se presentó a nivel de la sustancia gris y blanca cerebral con predominio en regiones frontoparietales e insulares. Esta discrepancia puede deberse a que ciclofosfamida tiene adecuada penetración a SNC [71], [72] mientras que rituximab solo ejerce su acción de forma periférica [73]–[75]. Aunque la respuesta al tratamiento estaba fuera de los objetivos del estudio, este hallazgo debe correlacionarse con la evolución clínica de este grupo de pacientes en fases posteriores. Se debe tener en cuenta también que la evidencia observacional a la fecha solo ha identificado a la atrofia cerebelosa como factor de mal pronóstico en encefalitis autoinmune [76], y que ya se ha identificado que los cambios frontoparietales suelen ser reversibles [77].

Nuestro estudio cuenta con debilidades importantes que deben tenerse en cuenta para la interpretación de los resultados. La naturaleza observacional de nuestro estudio en un centro de referencia del país puede sesgar debido a la gravedad potencial de los casos que evaluamos a comparación de casos valorados en otros hospitales de nuestro país. De igual forma, el tiempo de evaluación del estudio de control no fue estricto entre los pacientes y algunos fueron evaluados de forma más tardía, efecto que puede alterar ciertos resultados basados en la diferente rehabilitación entre los pacientes. Finalmente, el manejo y complicaciones entre los pacientes es variable y enfermedades sistémicas pueden afectar la pérdida de

volumen cerebral independientemente del proceso fisiopatológico asociado al proceso autoinmune [78], [79].

## CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo demostraron que los cambios de volumen cerebral en pacientes con encefalitis autoinmune antiNMDAr no son globales y parecen estar relacionados a diferentes manifestaciones clínicas y paraclínicas, así como al tratamiento inmunomodulador crónico utilizado. Si estos cambios son irreversibles y representan verdadera atrofia cerebral requiere estudios de seguimiento más extensos, al igual que la evaluación entre estos y los desenlaces clínicos y funcionalidad a mayor plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1] H. Ding, Z. Jian, C. M. Stary, W. Yi, and X. Xiong, ‘Molecular Pathogenesis of Anti-NMDAR Encephalitis’, *BioMed Research International*. 2015. doi: 10.1155/2015/643409.
- [2] E. E. Vasenina, O. S. Levin, O. A. Gan’kina, A. S. Chimagomedova, and D. I. Levikov, ‘Autoimmune Anti-NMDA Receptor Encephalitis’, *Neurosci Behav Physiol*, 2018, doi: 10.1007/s11055-018-0612-6.
- [3] R. S. Petralia, ‘Distribution of extrasynaptic NMDA receptors on neurons’, *The Scientific World Journal*, 2012, doi: 10.1100/2012/267120.
- [4] C. F., ‘Localization of NMDA receptors in the cerebral cortex: a schematic overview’, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, vol. 30. scielo, pp. 555–560, 1997.
- [5] J. Dalmau et al., ‘An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models’, *Lancet Neurol*, vol. 18, no. 11, pp. 1045–1057, Nov. 2019, doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
- [6] M. J. Titulaer et al., ‘Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study’, *Lancet Neurol*, vol. 12, no. 2, pp. 157–165, Feb. 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [7] F. Graus et al., ‘A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis’, *Lancet Neurol*, vol. 15, no. 4, pp. 391–404, Apr. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- [8] M. J. Titulaer et al., ‘Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study’, *Lancet Neurol*, 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [9] D. M. E. et al., ‘Impact of early immunomodulating treatment on outcome of adult patients with anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis requiring intensive care: A multicentre study with prospective long-term follow-up’, *Ann Intensive Care*, 2016.
- [10] J. Dalmau, E. Lancaster, E. Martinez-Hernandez, M. R. Rosenfeld, and R. Balice-Gordon, ‘Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis’, *The Lancet Neurology*. 2011. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70253-2.
- [11] X. Chi et al., ‘Risk factors for mortality in patients with anti-NMDA receptor encephalitis’, *Acta Neurol Scand*, 2017, doi: 10.1111/ane.12723.
- [12] S. Keller and N. Roberts, *Measurement of brain volume using MRI: Software, techniques, choices and prerequisites*, vol. 87. 2009.
- [13] M. A. Rocca et al., ‘Brain MRI atrophy quantification in MS’, *Neurology*, vol. 88, no. 4, pp. 403 LP – 413, Jan. 2017, doi: 10.1212/WNL.0000000000003542.
- [14] M. Filippi, A. Charil, M. Rovaris, M. Absinta, and M. A. Rocca, ‘Chapter 6 - Insights from magnetic resonance imaging’, in *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, vol. 122, D. S. B. T.-H. of C. N. Goodin, Ed. Elsevier, 2014, pp. 115–149. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00006-6>.
- [15] A. Giorgio and N. De Stefano, ‘Clinical use of brain volumetry’, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 37, no. 1, pp. 1–14, Jan. 2013, doi: 10.1002/jmri.23671.

- [16] A. Pfefferbaum, D. H. Mathalon, E. V Sullivan, J. M. Rawles, R. B. Zipursky, and K. O. Lim, 'A Quantitative Magnetic Resonance Imaging Study of Changes in Brain Morphology From Infancy to Late Adulthood', *JAMA Neurol*, vol. 51, no. 9, pp. 874–887, Sep. 1994, doi: 10.1001/archneur.1994.00540210046012.
- [17] R. A. Bermel and R. Bakshi, 'The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis', *Lancet Neurol*, vol. 5, no. 2, pp. 158–170, Feb. 2006, doi: 10.1016/S1474-4422(06)70349-0.
- [18] T. Iizuka et al., 'Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: A long-term observational study', *J Neurol*, 2010, doi: 10.1007/s00415-010-5604-6.
- [19] P. Körtvelyessy et al., 'Biomarkers of neurodegeneration in autoimmune-mediated encephalitis', *Front Neurol*, 2018, doi: 10.3389/fneur.2018.00668.
- [20] E. P. Foff, D. Taplinger, J. Suski, M. B. S. Lopes, and M. Quigg, 'EEG Findings May Serve as a Potential Biomarker for Anti-NMDA Receptor Encephalitis', *Clin EEG Neurosci*, vol. 48, no. 1, pp. 48–53, Apr. 2016, doi: 10.1177/1550059416642660.
- [21] D. M. Mezzapesa et al., 'Whole-brain and regional brain atrophy in amyotrophic lateral sclerosis', *American Journal of Neuroradiology*, 2007.
- [22] W. J. P. Henneman et al., 'Hippocampal atrophy rates in Alzheimer disease: Added value over whole brain volume measures', *Neurology*, 2009, doi: 10.1212/01.wnl.0000344568.09360.31.
- [23] M. Vågberg et al., 'Automated determination of brain parenchymal fraction in multiple sclerosis', *American Journal of Neuroradiology*, 2013, doi: 10.3174/ajnr.A3262.
- [24] Fsl, 'FMRIB Software Library', University of Oxford, 2006.
- [25] M. W. Woolrich et al., 'Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL.', *Neuroimage*, 2009, doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.10.055.
- [26] J. de Bresser, M. P. Portegies, A. Leemans, G. J. Biessels, L. J. Kappelle, and M. A. Viergever, 'A comparison of MR based segmentation methods for measuring brain atrophy progression', *Neuroimage*, 2011, doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.060.
- [27] S. M. Smith et al., 'Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis', *Neuroimage*, 2002, doi: 10.1006/nimg.2002.1040.
- [28] M. Battaglini, M. Jenkinson, and N. De Stefano, 'SIENA-XL for improving the assessment of gray and white matter volume changes on brain MRI', *Hum Brain Mapp*, 2018, doi: 10.1002/hbm.23828.
- [29] S. Sharma, V. Noblet, F. Rousseau, F. Heitz, L. Rumbach, and J. P. Armspach, 'Evaluation of brain atrophy estimation algorithms using simulated ground-truth data', *Med Image Anal*, 2010, doi: 10.1016/j.media.2010.02.002.
- [30] H. N. Beadnall, C. Wang, W. Van Hecke, A. Ribbens, T. Billiet, and M. H. Barnett, 'Comparing longitudinal brain atrophy measurement techniques in a real-world multiple sclerosis clinical practice cohort: towards clinical integration?', *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, doi: 10.1177/1756286418823462.
- [31] D. S. A. Majid et al., 'Automated structural imaging analysis detects premanifest Huntington's disease neurodegeneration within 1 year', *Movement Disorders*, 2011, doi: 10.1002/mds.23656.
- [32] O. R. Phillips et al., 'Superficial white matter damage in anti-NMDA receptor encephalitis', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 89, no. 5, pp. 518–525, May 2018, doi: 10.1136/JNNP-2017-316822.

- [33] C. Guo, D. Ferreira, K. Fink, E. Westman, and T. Granberg, 'Repeatability and reproducibility of FreeSurfer, FSL-SIENAX and SPM brain volumetric measurements and the effect of lesion filling in multiple sclerosis', *Eur Radiol*, vol. 29, no. 3, pp. 1355–1364, Mar. 2019, doi: 10.1007/S00330-018-5710-X/TABLES/3.
- [34] J. V. Manjón and P. Coupé, 'Volbrain: An online MRI brain volumetry system', *Front Neuroinform*, 2016, doi: 10.3389/fninf.2016.00030.
- [35] T. N. Akudjedu et al., 'A comparative study of segmentation techniques for the quantification of brain subcortical volume', *Brain Imaging Behav*, 2018, doi: 10.1007/s11682-018-9835-y.
- [36] S. Yilmaz, A. Tokpinar, N. Acer, L. Degirmencioglu, S. Ates, and S. B. Gray, 'Evaluation of Cerebellar Volume in Adult Turkish Male Individuals: Comparison of three Methods in Magnetic Resonance Imaging.', *Erciyes Medical Journal*, vol. 42, no. 4, pp. 405–411, Dec. 2020, Accessed: Nov. 21, 2022. [Online]. Available: <https://go.gale.com/ps/i.do?p=HRCA&sw=w&issn=21492247&v=2.1&it=r&id=GALE%7CA647687489&sid=googleScholar&linkaccess=fulltext>
- [37] Y. Yim et al., 'Comparison of Automated Brain Volume Measures by NeuroQuant vs. Freesurfer in Patients with Mild Cognitive Impairment: Effect of Slice Thickness', *Yonsei Med J*, vol. 62, no. 3, pp. 255–261, Mar. 2021, doi: 10.3349/YMJ.2021.62.3.255.
- [38] '[PDF] Comparing ImageJ program and volBrain software to measure Nucleus Ruber Volume'. [https://www.researchgate.net/publication/343602741\\_Comparing\\_ImageJ\\_program\\_and\\_volBrain\\_software\\_to\\_measure\\_Nucleus\\_Ruber\\_Volume](https://www.researchgate.net/publication/343602741_Comparing_ImageJ_program_and_volBrain_software_to_measure_Nucleus_Ruber_Volume) (accessed Nov. 21, 2022).
- [39] J. Dalmau et al., 'Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma', *Ann Neurol*, vol. 61, no. 1, pp. 25–36, Jan. 2007, doi: 10.1002/ana.21050.
- [40] M. J. Titulaer et al., 'Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study', *Lancet Neurol*, vol. 12, no. 2, pp. 157–165, Feb. 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [41] R. Balu, L. McCracken, E. Lancaster, F. Graus, J. Dalmau, and M. J. Titulaer, 'A score that predicts 1-year functional status in patients with anti-NMDA receptor encephalitis', *Neurology*, vol. 92, no. 3, p. e244 LP-e252, Jan. 2019, doi: 10.1212/WNL.0000000000006783.
- [42] M. Rigby, R. P. Heavens, D. Smith, R. O'Donnell, R. G. Hill, and D. I. S. Sirinathsinghji, 'Distribution of NMDA receptors in brain and spinal cord BT - NMDA Antagonists as Potential Analgesic Drugs', D. J. S. Sirinathsinghji and R. G. Hill, Eds. Basel: Birkhäuser Basel, 2002, pp. 45–65. doi: 10.1007/978-3-0348-8139-5\_3.
- [43] E. Gomez-Figueroa et al., 'Brain MRI volumetric changes in the follow-up of patients with anti-NMDAr encephalitis', *Clin Neurol Neurosurg*, vol. 209, Oct. 2021, doi: 10.1016/J.CLINURO.2021.106908.
- [44] F. C. Bassal et al., 'Anti-NMDA receptor encephalitis and brain atrophy in children and adults: A quantitative study', *Clin Imaging*, vol. 78, pp. 296–300, Oct. 2021, doi: 10.1016/J.CLINIMAG.2021.05.028.

- [45] T. Iizuka et al., 'Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: A long-term observational study', *J Neurol*, 2010, doi: 10.1007/s00415-010-5604-6.
- [46] J. Dalmau et al., 'Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies', *Lancet Neurol*, vol. 7, no. 12, pp. 1091–1098, Dec. 2008, doi: 10.1016/S1474-4422(08)70224-2.
- [47] M. Espinola-Nadurille et al., 'Neuropsychiatric phenotypes of anti-NMDAR encephalitis: a prospective study', *Psychol Med*, pp. 1–9, May 2022, doi: 10.1017/S0033291722001027.
- [48] S. Fritze et al., 'Structural alterations of amygdala and hypothalamus contribute to catatonia', *Schizophr Res*, 2022, doi: 10.1016/J.SCHRES.2022.05.003.
- [49] S. Fritze et al., 'Brainstem alterations contribute to catatonia in schizophrenia spectrum disorders', *Schizophr Res*, vol. 224, pp. 82–87, Oct. 2020, doi: 10.1016/J.SCHRES.2020.09.025.
- [50] W. S. Stone, M. R. Phillips, L. H. Yang, L. S. Kegeles, E. S. Susser, and J. A. Lieberman, 'Neurodegenerative model of schizophrenia: Growing evidence to support a revisit', *Schizophr Res*, vol. 243, pp. 154–162, May 2022, doi: 10.1016/J.SCHRES.2022.03.004.
- [51] O. R. Phillips et al., 'Superficial white matter damage in anti-NMDA receptor encephalitis', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 89, no. 5, p. 518, May 2018, doi: 10.1136/JNNP-2017-316822.
- [52] S. v. Haijma, N. van Haren, W. Cahn, P. C. M. P. Koolschijn, H. E. Hulshoff Pol, and R. S. Kahn, 'Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects', *Schizophr Bull*, vol. 39, no. 5, pp. 1129–1138, Sep. 2013, doi: 10.1093/SCHBUL/SBS118.
- [53] J. Y. Kim, H. Jeon, A. Kwon, M. J. Jin, S. H. Lee, and Y. C. Chung, 'Self-Awareness of Psychopathology and Brain Volume in Patients With First Episode Psychosis', *Front Psychiatry*, vol. 10, p. 839, Nov. 2019, doi: 10.3389/FPSYT.2019.00839/XML/NLM.
- [54] A. Nasa et al., 'MRI volumetric changes in hippocampal subfields in psychosis: a protocol for a systematic review and meta-analysis', *Syst Rev*, vol. 11, no. 1, pp. 1–7, Dec. 2022, doi: 10.1186/S13643-022-01916-5/PEER-REVIEW.
- [55] M. H. Chakos, J. A. Lieberman, J. Alvir, R. Bilder, and M. Ashtari, 'Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine', *Lancet*, vol. 345, no. 8947, pp. 456–457, Feb. 1995, doi: 10.1016/S0140-6736(95)90441-7.
- [56] M. J. van Tol et al., 'Regional Brain Volume in Depression and Anxiety Disorders', *Arch Gen Psychiatry*, vol. 67, no. 10, pp. 1002–1011, Oct. 2010, doi: 10.1001/ARCHGENPSYCHIATRY.2010.121.
- [57] D. A. Espinoza Oyarce, M. E. Shaw, K. Alateeq, and N. Cherbuin, 'Volumetric brain differences in clinical depression in association with anxiety: a systematic review with meta-analysis', *J Psychiatry Neurosci*, vol. 45, no. 6, p. 406, Nov. 2020, doi: 10.1503/JPN.190156.
- [58] J. J. Roelofs, T. Teodoro, and M. J. Edwards, 'Neuroimaging in Functional Movement Disorders', *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2019 19:3, vol. 19, no. 3, pp. 1–7, Feb. 2019, doi: 10.1007/S11910-019-0926-Y.

- [59] M. Spatola and J. Dalmau, 'Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis', *Curr Opin Neurol*, vol. 30, no. 3, p. 345, 2017, doi: 10.1097/WCO.0000000000000449.
- [60] E. Haberlandt et al., 'Epileptic phenotypes, electroclinical features and clinical characteristics in 17 children with anti-NMDAR encephalitis', *European Journal of Paediatric Neurology*, vol. 21, no. 3, pp. 457–464, May 2017, doi: 10.1016/J.EJPN.2016.11.016.
- [61] G. D. Cascino, 'Progressive Damage in Epilepsy', *Epilepsy Curr*, vol. 3, no. 6, p. 214, Nov. 2003, doi: 10.1046/J.1535-7597.2003.03615.X.
- [62] R. E. Hogan, 'Epileptic Seizures, Brain Volume Changes, and "Brain Damage": What Do We Know So Far?', *Epilepsy Curr*, vol. 18, no. 4, p. 224, Jul. 2018, doi: 10.5698/1535-7597.18.4.224.
- [63] L. Yan, S. Zhang, X. Huang, Y. Tang, and J. Wu, 'Clinical Study of Autonomic Dysfunction in Patients With Anti-NMDA Receptor Encephalitis', *Front Neurol*, vol. 12, p. 609750, Feb. 2021, doi: 10.3389/FNEUR.2021.609750.
- [64] H. Zhang, W. Xiong, X. Liu, W. Liu, D. Zhou, and X. Wu, 'Long-Term Prognosis of Patients With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Who Underwent Teratoma Removal: An Observational Study', *Front Neurol*, vol. 13, p. 647, Apr. 2022, doi: 10.3389/FNEUR.2022.874867/XML/NLM.
- [65] M. J. Titulaer et al., 'Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: An observational cohort study', *Lancet Neurol*, vol. 12, no. 2, pp. 157–165, Feb. 2013, doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
- [66] M. Dürr et al., 'CSF Findings in Acute NMDAR and LGI1 Antibody-Associated Autoimmune Encephalitis', *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*, vol. 8, no. 6, p. 1086, Nov. 2021, doi: 10.1212/NXI.0000000000001086.
- [67] L. Gillinder, N. Warren, G. Hartel, S. Dionisio, and C. O'Gorman, 'EEG findings in NMDA encephalitis - A systematic review', *Seizure*, vol. 65, pp. 20–24, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.SEIZURE.2018.12.015.
- [68] E. P. Foff, D. Taplinger, J. Suski, M. B. S. Lopes, and M. Quigg, 'EEG Findings May Serve as a Potential Biomarker for Anti-NMDA Receptor Encephalitis', *Clin EEG Neurosci*, vol. 48, no. 1, pp. 48–53, Jan. 2017, doi: 10.1177/1550059416642660.
- [69] M. L. Gunther et al., 'The Association between Brain Volumes, Delirium Duration and Cognitive Outcomes in Intensive Care Unit Survivors: A Prospective Exploratory Cohort Magnetic Resonance Imaging Study', *Crit Care Med*, vol. 40, no. 7, p. 2022, Jul. 2012, doi: 10.1097/CCM.0B013E318250ACC0.
- [70] R. Nakae et al., 'Rapidly progressive brain atrophy in septic ICU patients: a retrospective descriptive study using semiautomatic CT volumetry', *Crit Care*, vol. 25, no. 1, pp. 1–9, Dec. 2021, doi: 10.1186/S13054-021-03828-7/TABLES/5.
- [71] S. Genka et al., 'Brain and plasma pharmacokinetics and anticancer activities of cyclophosphamide and phosphoramidate mustard in the rat', *Cancer Chemother Pharmacol*, vol. 27, no. 1, pp. 1–7, Jan. 1990, doi: 10.1007/BF00689268.
- [72] O. Campagne et al., 'CNS Penetration of Cyclophosphamide and Metabolites in Mice Bearing Group 3 Medulloblastoma and Non-Tumor Bearing Mice', *J Pharm Pharm Sci*, vol. 22, no. 1, pp. 612–629, 2019, doi: 10.18433/JPPS30608.

- [73] J. L. Rubenstein et al., 'Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma', *J Clin Oncol*, vol. 25, no. 11, pp. 1350–1356, Apr. 2007, doi: 10.1200/JCO.2006.09.7311.
- [74] T. Calimeri, F. Marcucci, and A. Corti, 'Overcoming the blood-brain barrier in primary central nervous system lymphoma: a review on new strategies to solve an old problem', *Ann Lymphoma*, vol. 5, no. 0, pp. 20–20, Jun. 2021, doi: 10.21037/AOL-20-54.
- [75] J. L. Rubenstein et al., 'Rituximab therapy for CNS lymphomas: targeting the leptomeningeal compartment', *Blood*, vol. 101, no. 2, pp. 466–468, Jan. 2003, doi: 10.1182/BLOOD-2002-06-1636.
- [76] W. J. Lee, S. T. Lee, D. Y. Kim, S. Kim, and K. Chu, 'Disease progression and brain atrophy in NMDAR encephalitis: Associated factor & clinical implication', *Ann Clin Transl Neurol*, vol. 9, no. 7, p. 912, Jul. 2022, doi: 10.1002/ACN3.51604.
- [77] T. Iizuka et al., 'Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study', *J Neurol*, vol. 257, no. 10, p. 1686, Oct. 2010, doi: 10.1007/S00415-010-5604-6.
- [78] D. Asby, D. Boche, S. Allan, S. Love, and J. S. Miners, 'Systemic infection exacerbates cerebrovascular dysfunction in Alzheimer's disease', *Brain*, vol. 144, no. 6, pp. 1869–1883, Jul. 2021, doi: 10.1093/BRAIN/AWAB094.
- [79] C. Moran et al., 'Brain Atrophy in Type 2 DiabetesRegional distribution and influence on cognition', *Diabetes Care*, vol. 36, no. 12, pp. 4036–4042, Dec. 2013, doi: 10.2337/DC13-0143.

## TABLAS

Tabla 1. Características basales de la cohorte estudiada y comparación con la población total identificada

	MRI cohort	Whole Cohort	p value
n	65	146	
Male (%)	32 (49.2)	72(49.3)	0.99
age (mean (SD))	30.52 (14.76)		0.652
Cognitive/Behavioural Symptoms (%)	57 (87.7)	137 (93.8)	0.13
Speech disorders (%)	41 (63.1)	98 (67.1)	0.567
Seizures (%)	41 (63.1)	84 (57.5)	0.449
Number of seizures (mean (SD))	2.39 (1.71)	1.30 (2.01)	<b>&lt;0.001</b>
Status epilepticus (%)	13 (20.0)	27 (18.5)	0.796
Movement disorders (%)	32 (49.2)	81 (55.5)	0.4
Decreased consciousness (%)	27 (41.5)	66 (45.2)	0.62
Dysautonomia (%)	25 (38.5)	61 (42.1)	0.205
ICU (%)	19 (29.2)	40 (27.4)	0.784
Systemic complications (%)	31 (47.7)	71 (48.6)	0.899
Presence of neoplasm (%)	8 (12.5)	8 (5.5)	0.083
Steroids (%)	53 (82.8)	114 (80.9)	0.568
PLEX (%)	38 (59.4)	92 (64.3)	0.53
IVIg (%)	16 (25.0)	51 (35.4)	0.137
RTX (%)	12 (19.0)	22 (15.5)	0.535
CYC (%)	26 (40.6)	57 (39.0)	0.895

Abbreviations: ICU intensive care unit, PLEX plasmapheresis, IVIg intravenous immunoglobulin, RTX rituximab, CYC cyclophosphamide

**Tabla 2. Descripción de los valores medios de volumen cerebral iniciales y en el estudio de seguimiento**

<b>Region/Area Volume (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Initial MRI (Mean [SD])</b>	<b>Follow-up MRI (Mean [SD])</b>	<b>p test</b>
<b>Global White matter (WM)</b>	576.53 (764.48)	478.25 (87.32)	0.363
• <b>Normal appearing white matter</b>	467.17 (72.54)	469.25 (85.08)	0.889
• <b>Abnormal appearing white matter</b>	16.20 (83.99)	5.37 (21.07)	0.371
<b>Global Grey matter (GM)</b>	655.51 (106.01)	633.48 (98.85)	0.260
• <b>Subcortical</b>	49.11 (62.64)	38.65 (8.17)	0.239
• <b>Cortical</b>	518.24 (89.69)	494.74 (93.08)	0.176
• <b>Cerebellar</b>	97.66 (16.73)	94.85 (13.90)	0.340
<b>CSF</b>	165.96 (62.79)	175.26 (70.97)	0.462
<b>Cerebrum volume</b>	1131.75 (137.25)	1111.38 (126.09)	0.417
• <b>Cerebrum WM</b>	444.09 (78.00)	446.15 (81.38)	0.891
• <b>Cerebrum GM</b>	550.32 (111.98)	536.25 (91.43)	0.472
<b>Cerebellum</b>	115.25 (20.69)	117.33 (16.41)	0.560
<b>Brainstem</b>	18.18 (2.29)	18.08 (2.02)	0.805
<b>Hippocampus</b>	10.87 (19.89)	7.64 (1.68)	0.250
<b>Thalamus</b>	11.62 (3.24)	11.22 (3.04)	0.504
<b>Frontal lobe</b>	164.61 (33.57)	162.42 (28.24)	0.711
<b>Temporal lobe</b>	108.12 (19.71)	103.35 (20.08)	0.207
<b>Parietal lobe</b>	100.52 (17.96)	96.42 (16.82)	0.217
<b>Occipital lobe</b>	72.55 (10.77)	69.71 (12.07)	0.189
<b>Limbic cortex</b>	41.48 (8.32)	49.40 (71.79)	0.390
<b>Insular cortex</b>	28.42 (6.40)	26.85 (5.92)	0.182

**Tabla 3. Modelos lineales mixtos comparando los cambios de volumen de las diferentes estructuras**

	<b>Baseline to 12 months follow-up MRI*</b>		
	<b>Beta</b>	<b>SE</b>	<b>p</b>
<b>Brain</b>	1.24	11.98	0.917
<b>WM</b>	12.25	14.41	0.397
<b>GM</b>	-9.38	10.96	0.394
<b>Cortical GM</b>	-11.17	10.24	0.278
<b>CSF</b>	6.65	8.19	0.419
<b>Cerebrum</b>	-0.56	10.87	0.342
<b>Cerebral WM</b>	4.93	8.93	0.583
<b>Cerebral GM</b>	-4.44	10.59	0.675
<b>Cerebellum</b>	2.54	1.5	0.959
<b>Brainstem</b>	0.05	0.18	0.744
<b>Hippocampus</b>	-0.52	0.33	0.121
<b>Thalamus</b>	-0.5	0.38	0.199
<b>Frontal lobe</b>	0.25	3.38	0.940
<b>Parietal lobe</b>	-2.12	1.981	0.286
<b>Temporal lobe</b>	-2.54	2.02	0.212
<b>Limbic cortex</b>	3.05	6.55	0.641
<b>Insular cortex</b>	-0.72	0.66	0.273
<b>*Adjusted to sex and age</b>			
SE = Standard deviation, GM = Gray matter, WM = White Matter, CSF = Cerebrospinal fluid			

Tabla 4. Efecto de los síntomas neuropsiquiátricos en el porcentaje de pérdida de volumen cerebral

Change from baseline	~ Catatonia			~Psychosis			~ Cognitive/behavioral symptoms		
	B	SE	p	B	SE	p	B	SE	p
<b>Brain</b>	-1.62	3.57	0.652	-4.72	4.03	0.249	5.64	5.83	0.340
<b>WM</b>	-1.39	6.06	0.819	-2.86	6.93	0.682	-7.60	9.92	0.448
<b>GM</b>	-0.98	5.98	0.871	-6.32	6.77	0.356	15.66	9.52	0.108
<b>Cortical GM</b>	0.26	7.5	0.972	-5.35	8.54	0.535	14.33	12.13	0.245
<b>CSF</b>	6.00	11.59	0.607	14.79	13.1	0.266	-16.95	18.97	0.377
<b>Cerebrum</b>	-1.83	3.68	0.622	-4.73	4.15	0.262	6.10	6.00	0.315
<b>Cerebral WM</b>	0.03	5.79	0.996	-2.69	6.61	0.686	-6.95	9.47	0.467
<b>Cerebral GM</b>	-1.35	6.43	0.835	-6.38	7.29	0.387	17.10	10.22	0.103
<b>Cerebellum</b>	0.31	3.75	0.934	-4.51	4.23	0.293	1.76	6.19	0.777
<b>Brainstem</b>	1.70	2.81	0.548	-3.49	3.18	0.279	3.74	4.61	0.422
<b>Hippocampus</b>	0.76	8.72	0.931	-10.93	9.82	0.273	17.15	14.09	0.231
<b>Thalamus</b>	14.6	11.62	0.217	<b>-26.39</b>	<b>12.87</b>	<b>0.047</b>	13.30	19.43	0.498
<b>Frontal lobe</b>	-5.87	8.38	0.488	-5.53	9.62	0.569	18.41	13.58	0.183
<b>Parietal lobe</b>	-4.19	7.23	0.869	-1.96	8.31	0.814	15.82	11.69	0.184
<b>Temporal lobe</b>	-1.93	6.6	0.771	-8.16	7.45	0.28	13.66	10.67	0.208
<b>Occipital lobe</b>	1.28	5.12	0.803	-0.04	5.86	0.994	13.27	8.16	0.112
<b>Limbic cortex</b>	45.6	52.2	0.387	-44.02	59.9	0.467	46.63	46.55	0.593
<b>Insular cortex</b>	-1.52	8.85	0.864	-9.28	10.02	0.36	21.61	14.16	0.135

**Tabla 5. Efecto de los síntomas neurológicos en el porcentaje de pérdida de volumen cerebral**

Change from baseline	~ Seizures			~Number of seizures			~ NORSE		
	B	SE	p	B	SE	p	B	SE	p
<b>Brain</b>	-3.09	3.65	0.402	-1.73	1.09	0.123	6.13	5.26	0.252
<b>WM</b>	-8.60	6.07	0.165	-2.77	1.86	0.145	4.18	9.05	0.646
<b>GM</b>	1.03	6.14	0.867	-1.08	1.88	0.569	7.88	8.85	0.379
<b>Cortical GM</b>	-0.69	7.7	0.928	-2.77	2.32	0.241	10.16	11.09	0.365
<b>CSF</b>	8.10	11.8	0.499	6.59	3.51	0.069	-14.36	17.24	0.410
<b>Cerebrum</b>	-3.48	3.75	0.359	-1.81	1.12	0.115	5.74	5.43	0.298
<b>Cerebral WM</b>	-6.64	5.85	0.263	-2.26	1.79	0.214	3.80	8.64	0.662
<b>Cerebral GM</b>	1.32	6.61	0.842	-1.22	2.02	0.549	9.18	9.5	0.340
<b>Cerebellum</b>	0.48	3.86	0.900	-1.06	1.17	0.373	9.77	5.48	0.077
<b>Brainstem</b>	-2.56	2.87	0.378	-0.54	0.88	0.545	4.53	4.15	0.282
<b>Hippocampus</b>	-4.76	8.92	0.597	-0.65	2.75	0.815	2.52	13.03	0.848
<b>Thalamus</b>	-18.29	11.81	0.130	-3.19	3.7	0.394	18.79	17.47	0.289
<b>Frontal lobe</b>	1.14	8.67	0.896	-2.07	2.64	0.439	10.88	12.49	0.389
<b>Parietal lobe</b>	1.25	7.46	0.867	-0.85	2.08	0.684	5.88	10.82	0.590
<b>Temporal lobe</b>	1.49	6.79	0.827	-1.26	2.28	0.584	10.93	9.72	0.268
<b>Occipital lobe</b>	1.23	5.26	0.817	0.58	1.6	0.718	3.21	7.64	0.676
<b>Limbic cortex</b>	41.23	53.76	0.448	14.83	16.5	0.375	-19.52	78.79	0.806
<b>Insular cortex</b>	4.75	9.07	0.603	-1.91	2.78	0.496	7.89	13.18	0.553

Tabla 6. Efecto de los síntomas neurológicos en el porcentaje de pérdida de volumen cerebral (II)

Change from baseline	~ Status epilepticus			~ Decreased consciousness or coma			~ Dysautonomia		
	B	SE	p	B	SE	p	B	SE	p
Brain	1.06	4.66	0.820	-5.84	3.77	0.148	-5.2	3.54	0.150
WM	8.95	7.77	0.257	-5	6.52	0.448	-2.5	6.15	0.686
GM	-3.18	7.78	0.685	-6.64	6.39	0.305	-7.09	5.97	0.242
Cortical GM	-2.52	9.76	0.797	-8.32	8.00	0.305	-7.76	7.51	0.309
CSF	1.35	15.15	0.929	7.81	12.54	0.537	14.06	11.6	0.233
Cerebrum	0.58	4.80	0.904	-5.78	3.88	0.145	-5.74	3.63	0.122
Cerebral WM	8.84	7.40	0.240	-3.41	6.25	0.588	-2.19	5.87	0.711
Cerebral GM	-3.26	8.37	0.698	-7.93	6.85	0.254	-7.83	6.41	0.230
Cerebellum	5.2	4.82	0.287	-4.26	4.01	0.294	-0.4	3.81	0.916
Brainstem	2.02	3.66	0.584	-5.06	2.94	0.093	-3.03	2.82	0.289
Hippocampus	-16.35	11.03	0.147	-12.73	9.21	0.175	<b>-16.66</b>	<b>8.42</b>	<b>0.050</b>
Thalamus	8.44	1.53	0.587	7.24	12.79	0.575	-4.78	12.03	0.693
Frontal lobe	-1.86	10.99	0.866	-12.99	8.89	0.152	-10.22	8.41	0.232
Parietal lobe	-8.06	9.37	0.395	-10.07	7.69	0.199	-10.55	6.49	0.113
Temporal lobe	-2.99	8.6	0.730	-7.2	7.06	0.314	-8.86	7.24	0.229
Occipital lobe	-4.24	6.64	0.527	-5.33	5.48	0.337	-5.75	5.12	0.269
Limbic cortex	<b>137</b>	<b>64.89</b>	<b>0.041</b>	71.28	55.9	0.210	48.51	53	0.366
Insular cortex	-7.89	11.46	0.495	-8.00	9.50	0.405	-8.54	8.89	0.343

Tabla 7. Efecto de estudios anormales en el porcentaje de pérdida de volumen cerebral

Change from baseline	~ Abnormal EEG			~ Abnormal CSF			~ Presence of neoplasm		
	B	SE	p	B	SE	p	B	SE	p
Brain	-1.35	4.46	0.764	-1.34	3.58	0.712	-0.48	5.36	0.928
WM	-13.04	7.32	0.083	1.45	6.06	0.812	9.16	8.95	0.313
GM	7.04	7.52	0.355	-4.69	5.93	0.434	-7.79	8.86	0.384
Cortical GM	8.70	8.70	0.324	-3.01	7.48	0.689	-10.34	11.08	0.357
CSF	17.62	14.56	0.234	4.94	11.61	0.672	-3.98	17.39	0.820
Cerebrum	-1.5	4.58	0.745	-1.6	3.68	0.665	-0.53	5.52	0.924
Cerebral WM	<b>-13.92</b>	<b>6.91</b>	<b>0.050</b>	-0.44	5.79	0.939	10.34	8.49	0.231
Cerebral GM	0.51	0.64	0.430	-4.55	6.39	0.481	-9.05	9.51	0.347
Cerebellum	-0.72	4.77	0.881	0.81	3.75	0.830	0.26	5.62	0.963
Brainstem	-6.81	3.40	0.053	-2.99	2.78	0.288	5.64	4.12	0.179
Hippocampus	2.63	10.87	0.810	<b>-17.02</b>	<b>8.26</b>	<b>0.046</b>	17.47	12.71	0.178
Thalamus	-13.79	14.89	0.361	-6.15	11.82	0.606	<b>52.56</b>	<b>15.49</b>	<b>0.001</b>
Frontal lobe	4.79	10.68	0.656	-4.26	8.41	0.615	-14.65	12.39	0.244
Parietal lobe	8.97	9.10	0.286	-3.99	7.24	0.584	-8.77	9.78	0.376
Temporal lobe	9.16	8.21	0.272	-5.95	6.56	0.455	-14.39	10.6	0.183
Occipital lobe	<b>-13.80</b>	<b>6.13</b>	<b>0.030</b>	-7.35	4.98	0.148	-13.61	7.33	0.071
Limbic cortex	<b>-48.01</b>	<b>67.02</b>	<b>0.047</b>	-61.23	51.77	0.244	-42.77	78.54	0.589
Insular cortex	12.49	11.1	0.277	-6.76	8.79	0.447	-13.85	13.05	0.295

Tabla 8. Efecto del tratamiento inmunosupresor en el porcentaje de pérdida de volumen cerebral

Change from baseline	~ RTX*			~CYC*		
	B	SE	p	B	SE	p
Brain	-0.37	4.96	0.940	5.99	3.47	0.093
WM	7.4	8.32	0.379	<b>13.47</b>	<b>5.61</b>	<b>0.021</b>
GM	-6.08	8.23	0.465	<b>17.97</b>	<b>6.96</b>	<b>0.013</b>
Cortical GM	-6.54	10.33	0.531	-3.88	6.08	0.528
CSF	8.66	16.06	0.593	-15.09	11.46	0.196
Cerebrum	-0.78	5.11	0.879	6.15	3.58	0.093
Cerebral WM	7.97	7.91	0.320	-5.64	5.76	0.334
Cerebral GM	-5.37	8.87	0.549	<b>14.36</b>	<b>6.04</b>	<b>0.022</b>
Cerebellum	3.56	5.17	0.495	4.62	3.71	0.221
Brainstem	<b>8.58</b>	<b>3.65</b>	<b>0.024</b>	-1.81	2.83	0.530
Hippocampus	4.34	12.06	0.721	9.68	8.64	0.270
Thalamus	26.45	15.85	0.104	2.29	11.95	0.850
Frontal lobe	-6.5	11.64	0.580	<b>14.77</b>	<b>8.15</b>	<b>0.070</b>
Parietal lobe	-2.87	10.06	0.776	<b>16.94</b>	<b>6.06</b>	<b>0.010</b>
Temporal lobe	-9.54	9.03	0.297	<b>12.7</b>	<b>7.02</b>	<b>0.078</b>
Occipital lobe	-3.4	7.08	0.633	5.84	5.07	0.257
Limbic cortex	-44.23	72.7	0.547	-23.24	53.03	0.664
Insular cortex	-13.6	12.07	0.267	<b>21.74</b>	<b>8.18</b>	<b>0.011</b>
*Adjusted to age, sex, and treatment type Ab: Rituximab RTX, Cyclophosphamide CYC						

**Figura 1. Gráfica de bosque de los cambios en el volumen cerebral total acorde a las diferentes variables**

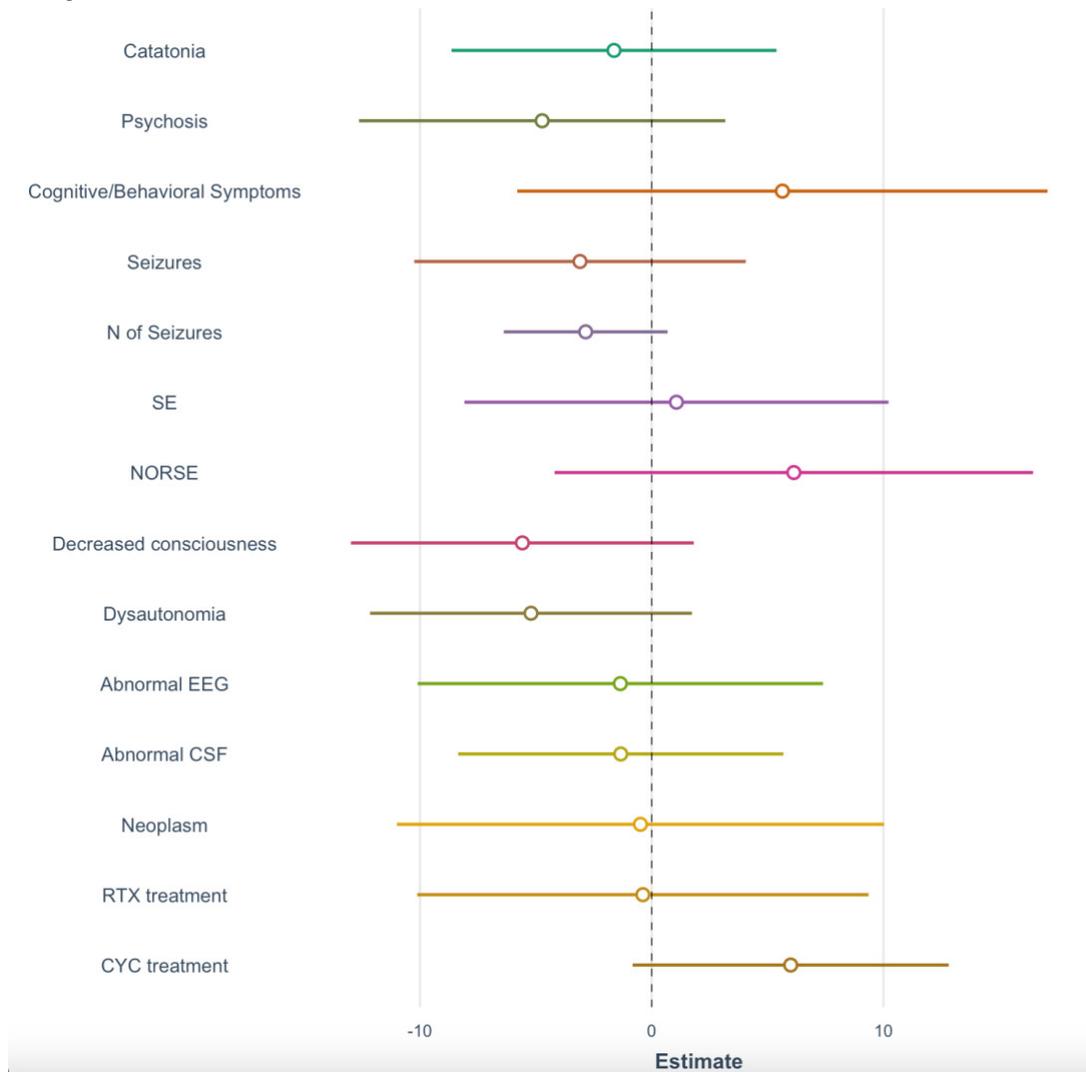


Figura 2. Gráfica de bosque del efecto de medicación en las diferentes áreas y lóbulos cerebrales

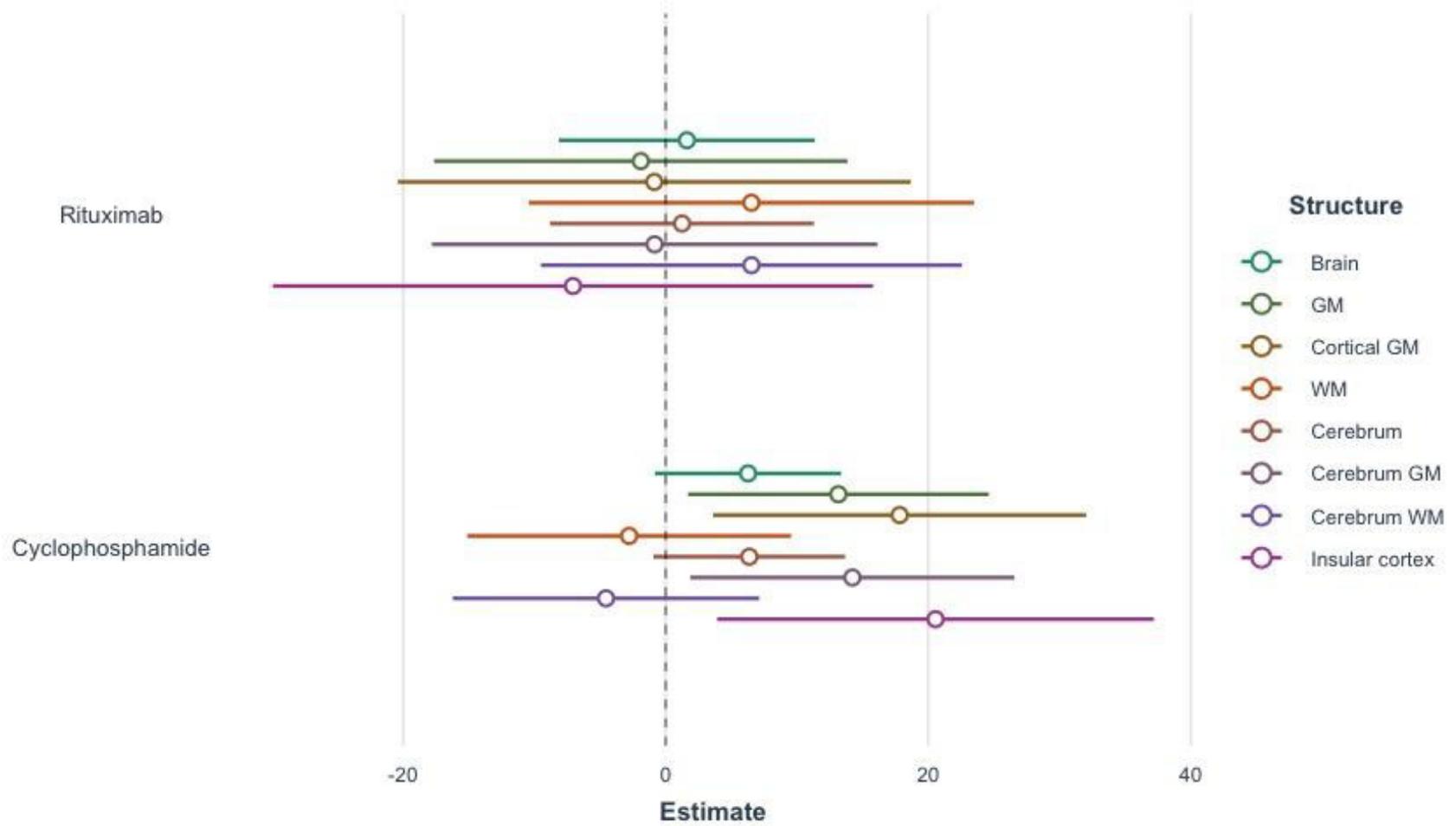


Figura 3. Pérdida de volumen cerebral global en el seguimiento de pacientes con encefalitis autoinmune antiNMDAr (tomado de Gomez-Figueroa E., Journal of Neurology and Neurosurgery 2021)

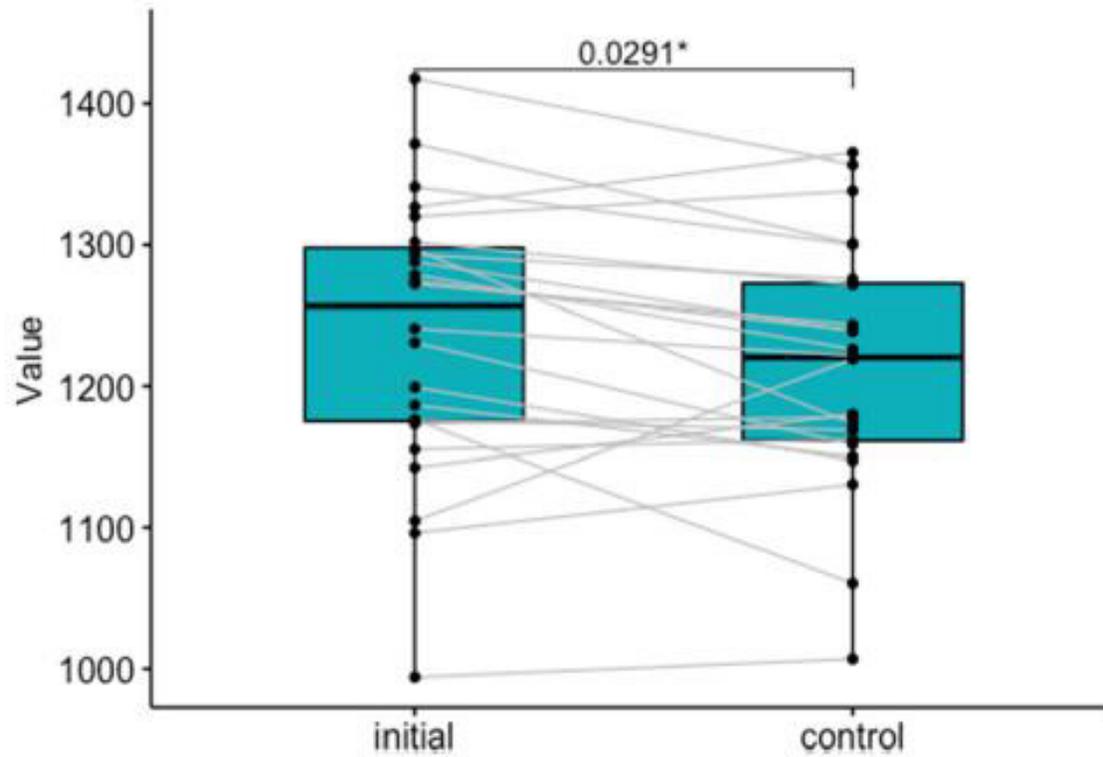
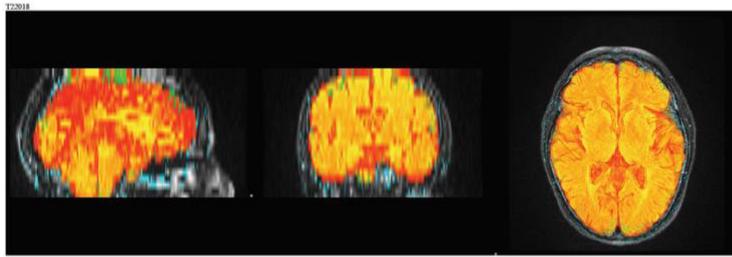
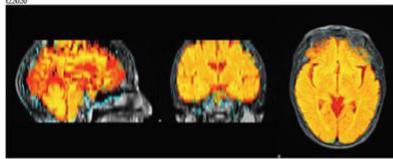


Fig. 3. Box plot showing the change over time in the global brain volume.

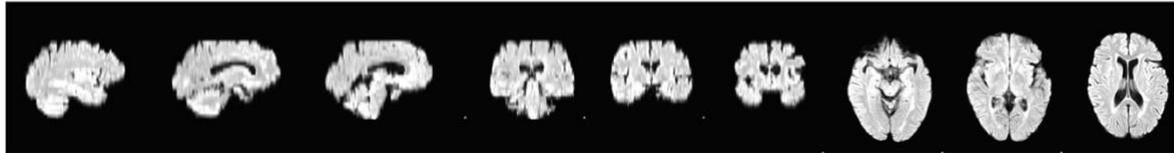
# ANEXOS

## Anexo 1: Ejemplo de reporte SIENA

BET brain extraction results



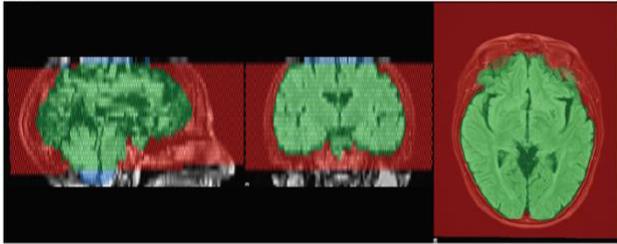
FLIRT A-to-B registration results



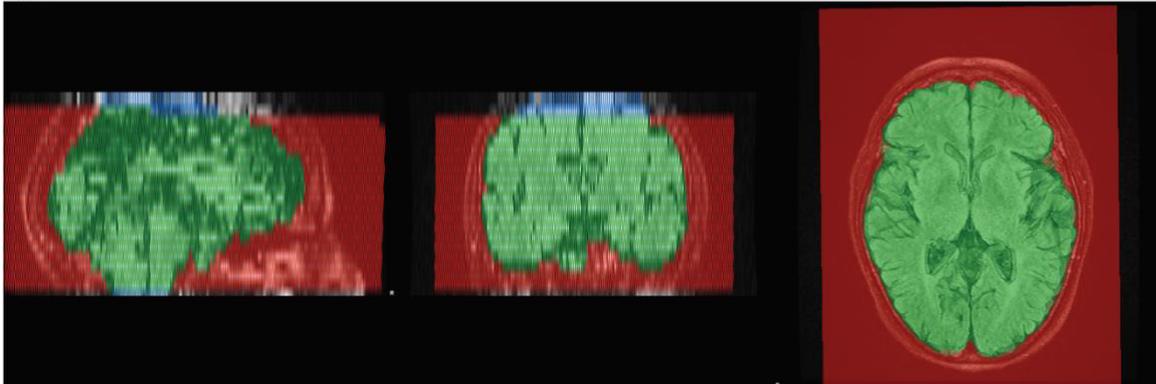
**Field-of-view and standard space masking**

Red shows the common field-of-view of the two timepoint images and the standard-space-based field-of-view masking (if this was run). Blue shows the brain masks, including standard-space-based brain masking (if this was run). Green shows the intersection of the two.

c2020



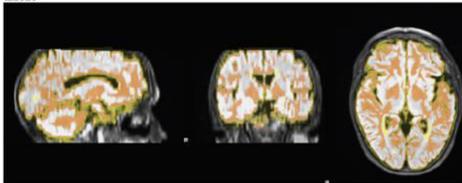
T22018



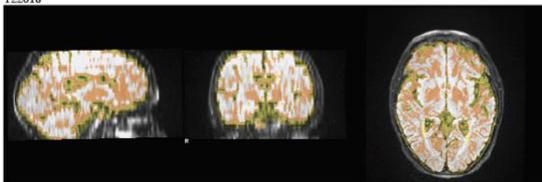
**FAST tissue segmentation**

These images show the tissue segmentation used to find the brain/non-brain boundary. The exact segmentation of grey matter vs. white matter is not important.

c2020

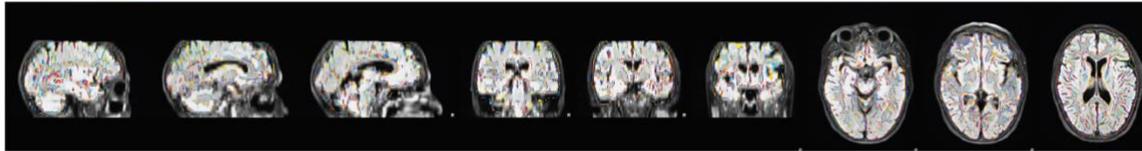


T22018



Final brain edge movement image

atrophy 0 "growth"



Estimated PBVC: 5.8156750000

SIENA Methods

Two-timepoint percentage brain volume change was estimated with SIENA [Smith 2001, Smith 2002], part of FSL [Smith 2004]. SIENA starts by extracting brain and skull images from the two-timepoint whole-head input data [Smith 2002b]. The two brain images are then aligned to each other [Jenkinson 2001, Jenkinson 2002] (using the skull images to constrain the registration scaling), both brain images are resampled into the space halfway between the two. Next, tissue-type segmentation is carried out [Zhang 2001] in order to find brain/non-brain edge points, and then perpendicular edge displacement (between the two timepoints) is estimated at these edge points. Finally, the mean edge displacement is converted into a (global) estimate of percentage brain volume change between the two timepoints.

[Smith 2001] S.M. Smith, N. De Stefano, M. Jenkinson, and P.M. Matthews.  
Normalized accurate measurement of longitudinal brain change.  
*Journal of Computer Assisted Tomography*, 25(3):466-473, May/June 2001.

[Smith 2002] S.M. Smith, Y. Zhang, M. Jenkinson, J. Chen, P.M. Matthews, A. Federico, and N. De Stefano.  
Accurate, robust and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis.  
*NeuroImage*, 17(1):479-489, 2002.

[Smith 2004] S.M. Smith, M. Jenkinson, M.W. Woolrich, C.F. Beckmann, T.E.J. Behrens, H. Johansen-Berg, P.R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D.E. Flinney, R. Nacey, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J.M. Brady, and P.M. Matthews.  
Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL.  
*NeuroImage*, 28(3):336-349, 2004.

[Smith 2002b] S.M. Smith.  
Fast robust automated brain extraction.  
*Human Brain Mapping*, 17(3):143-155, November 2002.

[Jenkinson 2001] M. Jenkinson and S.M. Smith.  
A global optimization method for robust affine registration of brain images.  
*Medical Image Analysis*, 5(2):143-156, June 2001.

[Jenkinson 2002] M. Jenkinson, P.R. Bannister, J.M. Brady, and S.M. Smith.  
Improved optimisation for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images.  
*NeuroImage*, 17(2):823-841, 2002.

[Zhang 2001] Y. Zhang, M. Brady, and S. Smith.  
Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation maximization algorithm.  
*IEEE Trans. on Medical Imaging*, 20(1):45-57, 2001.

## Anexo 2: Ejemplo de reporte de segmentación Volbrain



version 1.0 release 20-04-2021.

Subject: Job319559

Sex

Male

Age

30

Report date

14-Jul-2021

Image orientation

radiological

Scale factor

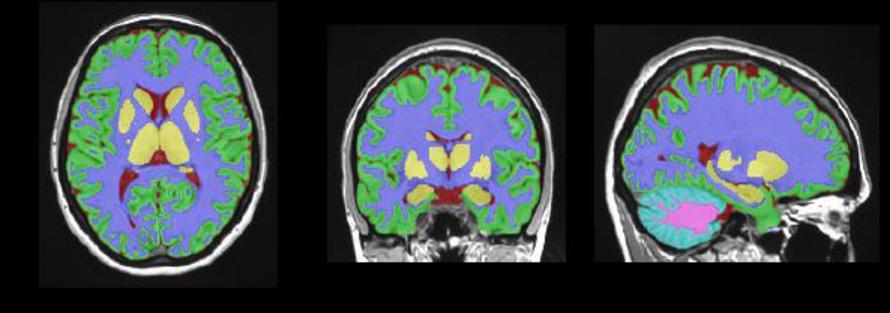
0.75

SNR

40.79



### Tissue segmentation



Tissue	Volume ( $cm^3$ / %)	
<b>White Matter (WM)</b>	579.24 (43.351)	[33.765, 42.763]
Normal Appearing White Matter	578.82 (43.319)	[33.745, 42.753]
Abnormal Appearing White Matter	0.42 (0.031)	[0.000, 0.203]
<b>Grey Matter (GM)</b>	649.20 (48.586)	[46.642, 53.887]
Subcortical Grey Matter	42.58 (3.187)	[2.717, 3.377]
Cortical Grey Matter	504.05 (37.723)	[36.276, 42.551]
Cerebellar Grey Matter	102.57 (7.676)	[6.706, 8.902]
<b>Cerebro Spinal Fluid (CSF)</b>	89.19 (6.675)	[5.709, 14.360]
<b>Brain (WM+GM)</b>	1228.44 (91.937)	[84.241, 92.816]
<b>Intracranial Cavity (IC)</b>	1336.18 (100.000)	[100.000, 100.000]

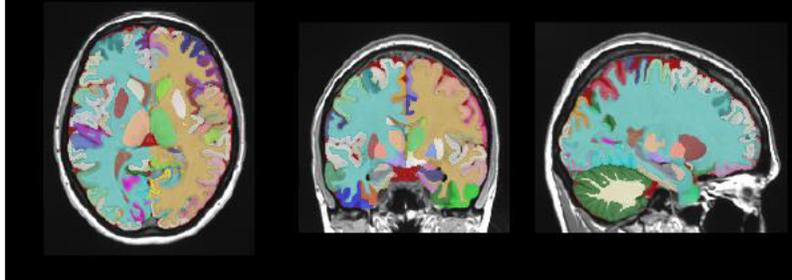
\*All the volumes are presented in absolute value (measured in  $cm^3$ ) and in relative value (measured in relation to the ICV).

\*The Asymmetry Index is calculated as the difference between right and left volumes divided by their mean (in percent).

\*Segmentation images are located in the MNI space (neurological orientation).

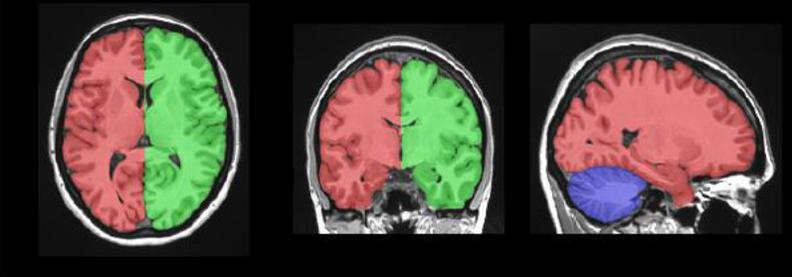
\*Values between brackets show expected limits (95%) of normalized volume in function of sex and age for each measure for reference purpose. Values outside the limits are highlighted in red.

### Structure segmentation



Subcortical	Total (cm <sup>3</sup> %)	Right (cm <sup>3</sup> %)	Left (cm <sup>3</sup> %)	Asymmetry (%)
Accumbens	0.54 (0.041) [0.033, 0.063]	0.24 (0.018) [0.015, 0.030]	0.31 (0.023) [0.017, 0.033]	-26.5193 [-39.031, 16.672]
Amygdala	1.72 (0.128) [0.115, 0.171]	0.88 (0.065) [0.057, 0.086]	0.84 (0.063) [0.056, 0.086]	3.9250 [-13.332, 14.795]
Basal Forebrain	0.63 (0.047) [0.037, 0.067]	0.30 (0.022) [0.018, 0.034]	0.34 (0.025) [0.017, 0.034]	-12.5444 [-32.204, 33.471]
Caudate	6.87 (0.514) [0.423, 0.636]	3.44 (0.258) [0.214, 0.320]	3.42 (0.256) [0.207, 0.318]	0.6322 [-5.890, 9.871]
Hippocampus	7.54 (0.564) [0.474, 0.666]	3.86 (0.289) [0.235, 0.338]	3.68 (0.275) [0.234, 0.332]	4.8848 [-9.362, 11.835]
Pallidum	3.06 (0.229) [0.168, 0.249]	1.54 (0.115) [0.085, 0.126]	1.52 (0.114) [0.082, 0.124]	0.9284 [-8.958, 13.336]
Putamen	8.71 (0.652) [0.510, 0.733]	4.21 (0.315) [0.253, 0.363]	4.50 (0.337) [0.255, 0.372]	-6.6312 [-9.549, 5.917]
Thalamus	13.51 (1.011) [0.759, 0.991]	6.74 (0.505) [0.377, 0.492]	6.76 (0.506) [0.380, 0.502]	-0.2771 [-8.101, 4.908]
Ventral DC	9.66 (0.723) [0.641, 0.807]	4.75 (0.356) [0.316, 0.402]	4.91 (0.368) [0.323, 0.407]	-3.3457 [-6.192, 2.837]

### Macrostructures



Structure	Total (cm <sup>3</sup> %)	Right (cm <sup>3</sup> %)	Left (cm <sup>3</sup> %)	Asymmetry (%)
Cerebrum	1087.00 (81.351) [7.044, 82.621]	544.14 (40.724) [36.980, 41.370]	542.86 (40.627) [37.023, 41.292]	0.2367 [-1.536, 1.615]
Cerebrum WM	540.37 (40.441) [31.598, 40.147]	270.54 (20.247) [15.761, 20.148]	269.83 (20.194) [15.819, 20.016]	0.2599 [-2.051, 2.401]
Cerebrum GM	546.63 (40.910) [39.196, 45.725]	273.61 (20.477) [19.597, 22.844]	273.02 (20.433) [19.585, 22.895]	0.2139 [-1.564, 1.387]
Cerebellum *	132.96 (9.950) [8.337, 10.754]	66.03 (4.942) [4.170, 5.410]	66.92 (5.009) [4.157, 5.354]	-1.3399 [-2.647, 4.092]
Cerebellum WM	38.87 (2.909) [1.917, 2.867]	19.75 (1.478) [0.966, 1.455]	19.13 (1.431) [0.946, 1.416]	3.2003 [-3.086, 7.924]
Cerebellum GM	102.57 (7.676) [6.706, 8.902]	46.29 (3.464) [3.055, 4.104]	47.80 (3.577) [3.072, 4.077]	-3.2158 [-3.834, 4.120]
Vermis	8.48 (0.635) [0.526, 0.774]			
Brainstem	18.56 (1.389) [1.243, 1.631]			

<b>Parietal lobe</b>	110.52 (8.271) [7.440, 9.118]	54.63 (4.089) [3.690, 4.556]	55.89 (4.182) [3.714, 4.597]	-2.2689 [-7.037, 5.451]
Angular gyrus	15.81 (1.183) [1.184, 1.863]	8.04 (0.601) [0.614, 0.990]	7.78 (0.582) [0.540, 0.905]	3.2855 [-10.876, 32.046]
Postcentral gyrus	21.17 (1.584) [1.192, 1.635]	10.19 (0.763) [0.560, 0.825]	10.97 (0.821) [0.596, 0.846]	-7.3629 [-23.442, 15.193]
Postcentral gyrus medial segment	2.00 (0.149) [0.083, 0.167]	0.88 (0.066) [0.036, 0.089]	1.11 (0.083) [0.036, 0.089]	-22.9557 [-55.494, 54.055]
Precuneus	19.63 (1.469) [1.400, 1.925]	10.18 (0.762) [0.683, 0.975]	9.45 (0.707) [0.696, 0.971]	7.4571 [-14.103, 12.920]
Sup. parietal lobule	19.84 (1.485) [1.200, 1.683]	9.98 (0.747) [0.568, 0.845]	9.86 (0.738) [0.598, 0.873]	1.2075 [-23.402, 15.431]
Supramarginal gyrus	14.82 (1.109) [1.028, 1.447]	7.21 (0.540) [0.498, 0.741]	7.61 (0.570) [0.492, 0.745]	-5.4343 [-22.898, 23.638]
<b>Temporal lobe</b>	93.26 (6.980) [6.600, 8.207]	46.78 (3.501) [3.277, 4.108]	46.48 (3.479) [3.291, 4.131]	0.6421 [-7.102, 6.081]
Fusiform gyrus	14.83 (1.110) [0.952, 1.407]	8.39 (0.628) [0.460, 0.721]	6.44 (0.482) [0.463, 0.715]	26.3081 [-20.110, 20.933]
Planum polare	4.00 (0.300) [0.236, 0.348]	1.67 (0.125) [0.109, 0.176]	2.33 (0.174) [0.115, 0.185]	-32.6851 [-33.023, 22.187]
Planum temporale	2.65 (0.199) [0.220, 0.385]	1.43 (0.107) [0.093, 0.188]	1.22 (0.091) [0.108, 0.216]	15.7405 [-55.254, 27.669]
Inf. temporal gyrus	23.74 (1.777) [1.403, 1.999]	11.91 (0.891) [0.672, 1.002]	11.83 (0.885) [0.690, 1.039]	0.6558 [-22.932, 16.303]
Middle temporal gyrus	26.26 (1.966) [1.861, 2.443]	12.74 (0.954) [0.929, 1.264]	13.52 (1.012) [0.886, 1.227]	-5.9110 [-13.179, 20.828]
Sup. temporal gyrus	16.05 (1.201) [0.874, 1.242]	8.88 (0.664) [0.437, 0.656]	7.18 (0.537) [0.399, 0.624]	21.1964 [-18.135, 31.777]
Transverse temporal gyrus	2.26 (0.169) [0.167, 0.310]	0.90 (0.068) [0.072, 0.151]	1.35 (0.101) [0.083, 0.171]	-39.9204 [-50.179, 24.720]
Temporal pole	20.71 (1.550) [1.073, 1.631]	9.95 (0.745) [0.550, 0.830]	10.76 (0.805) [0.503, 0.821]	-7.7699 [-12.518, 21.458]

Cortical	Total (cm <sup>3</sup> /%)	Right (cm <sup>3</sup> /%)	Left (cm <sup>3</sup> /%)	Asymmetry (%)
<b>Frontal lobe</b>	<b>170.25 (12.742)</b> [11.990, 14.423]	<b>84.02 (6.288)</b> [5.936, 7.196]	<b>86.23 (6.453)</b> [6.024, 7.257]	<b>-2.5940</b> [-5.531, 3.255]
Frontal pole	5.68 (0.425) [0.351, 0.583]	2.86 (0.214) [0.176, 0.292]	2.82 (0.211) [0.165, 0.300]	1.4233 [-22.580, 24.879]
Gyrus rectus	3.28 (0.245) [0.209, 0.346]	1.77 (0.133) [0.105, 0.186]	1.51 (0.113) [0.095, 0.170]	16.3396 [-20.048, 38.433]
Opercular inf. frontal gyrus	6.39 (0.479) [0.390, 0.626]	2.85 (0.213) [0.182, 0.331]	3.54 (0.265) [0.176, 0.327]	-21.7748 [-37.626, 41.662]
Orbital inf. frontal gyrus	1.96 (0.147) [0.128, 0.295]	1.06 (0.079) [0.059, 0.159]	0.90 (0.067) [0.044, 0.160]	16.4310 [-67.163, 82.374]
Triangular inf. frontal gyrus	8.17 (0.612) [0.409, 0.648]	4.07 (0.305) [0.189, 0.346]	4.10 (0.307) [0.187, 0.334]	-0.7511 [-35.576, 40.682]
Medial frontal cortex	2.54 (0.190) [0.184, 0.313]	1.46 (0.109) [0.082, 0.172]	1.08 (0.081) [0.082, 0.162]	30.3566 [-44.041, 52.720]
Middle frontal gyrus	40.54 (3.034) [2.614, 3.369]	20.70 (1.549) [1.301, 1.727]	19.84 (1.484) [1.278, 1.677]	4.2691 [-9.465, 14.394]
Anterior orbital gyrus	2.76 (0.206) [0.204, 0.351]	1.59 (0.119) [0.102, 0.191]	1.17 (0.088) [0.087, 0.176]	30.0923 [-28.066, 49.113]
Lateral orbital gyrus	4.99 (0.373) [0.216, 0.408]	2.42 (0.181) [0.102, 0.213]	2.57 (0.192) [0.097, 0.213]	-5.8206 [-40.519, 43.731]
Medial orbital gyrus	6.66 (0.498) [0.488, 0.690]	3.22 (0.241) [0.228, 0.343]	3.44 (0.257) [0.244, 0.361]	-6.7011 [-25.526, 14.157]
Posterior orbital gyrus	3.94 (0.295) [0.325, 0.535]	2.22 (0.166) [0.144, 0.267]	1.73 (0.129) [0.166, 0.283]	24.8197 [-37.881, 19.826]
Precentral gyrus	26.72 (2.000) [1.624, 2.150]	13.77 (1.031) [0.791, 1.095]	12.95 (0.969) [0.801, 1.087]	6.1682 [-15.130, 14.795]
Precentral gyrus medial segment	6.19 (0.464) [0.317, 0.475]	3.21 (0.240) [0.150, 0.248]	2.99 (0.223) [0.147, 0.246]	7.2033 [-28.529, 30.914]
Subcallosal area	1.64 (0.123) [0.119, 0.245]	0.80 (0.060) [0.057, 0.124]	0.84 (0.063) [0.060, 0.124]	-4.4769 [-22.745, 19.613]
Sup. frontal gyrus	26.50 (1.984) [1.837, 2.498]	13.14 (0.983) [0.894, 1.250]	13.37 (1.000) [0.909, 1.281]	-1.7510 [-17.191, 12.879]
Sup. frontal gyrus medial segment	12.06 (0.903) [0.803, 1.150]	6.15 (0.460) [0.396, 0.625]	5.91 (0.442) [0.358, 0.574]	3.9104 [-21.569, 39.908]
Supplementary motor cortex	10.23 (0.765) [0.613, 0.903]	4.95 (0.370) [0.292, 0.462]	5.28 (0.395) [0.290, 0.472]	-6.5574 [-28.659, 26.723]

<b>Occipital lobe</b>	65.91 (4.933)	33.59 (2.514)	32.32 (2.419)	3.8703
	[4.493, 5.944]	[2.241, 3.028]	[2.189, 2.980]	[-10.077, 14.006]
Calcarine cortex	5.57 (0.417)	2.65 (0.198)	2.92 (0.219)	-9.8334
	[0.283, 0.586]	[0.137, 0.297]	[0.136, 0.299]	[-26.836, 26.832]
Cuneus	6.59 (0.493)	2.99 (0.224)	3.60 (0.270)	-18.6691
	[0.483, 0.765]	[0.227, 0.391]	[0.231, 0.399]	[-30.603, 26.967]
Lingual gyrus	15.83 (1.185)	7.77 (0.582)	8.06 (0.603)	-3.6401
	[0.999, 1.408]	[0.487, 0.712]	[0.484, 0.724]	[-19.124, 18.086]
Occipital fusiform gyrus	5.94 (0.444)	3.43 (0.257)	2.51 (0.188)	31.1066
	[0.345, 0.613]	[0.163, 0.318]	[0.158, 0.319]	[-34.292, 35.331]
Inf. occipital gyrus	12.05 (0.902)	5.54 (0.415)	6.51 (0.487)	-16.1014
	[0.711, 1.065]	[0.333, 0.546]	[0.343, 0.553]	[-28.413, 25.107]
Middle occipital gyrus	8.21 (0.614)	4.15 (0.311)	4.05 (0.303)	2.3718
	[0.552, 0.921]	[0.252, 0.444]	[0.275, 0.502]	[-38.852, 17.175]
Sup. occipital gyrus	7.53 (0.564)	3.75 (0.280)	3.79 (0.283)	-1.0134
	[0.391, 0.662]	[0.201, 0.359]	[0.166, 0.326]	[-18.190, 45.435]
Occipital pole	4.19 (0.313)	2.04 (0.153)	2.15 (0.161)	-5.2914
	[0.194, 0.460]	[0.080, 0.220]	[0.096, 0.259]	[-61.089, 26.958]
<b>Limbic cortex</b>	37.60 (2.814)	18.97 (1.420)	18.62 (1.394)	1.8516
	[2.678, 3.482]	[1.342, 1.777]	[1.289, 1.752]	[-11.178, 16.373]
Entorhinal area	3.72 (0.279)	1.77 (0.132)	1.95 (0.146)	-10.0563
	[0.230, 0.354]	[0.114, 0.185]	[0.107, 0.178]	[-19.868, 29.394]
Anterior cingulate gyrus	10.91 (0.816)	5.43 (0.407)	5.48 (0.410)	-0.8096
	[0.679, 1.070]	[0.303, 0.551]	[0.338, 0.558]	[-37.740, 26.895]
Middle cingulate gyrus	9.58 (0.717)	4.95 (0.371)	4.62 (0.346)	6.8771
	[0.657, 0.929]	[0.320, 0.480]	[0.308, 0.478]	[-22.671, 26.306]
Posterior cingulate gyrus	8.19 (0.613)	4.04 (0.302)	4.15 (0.311)	-2.8148
	[0.574, 0.816]	[0.268, 0.411]	[0.292, 0.420]	[-23.339, 13.354]
Parahippocampal gyrus	5.20 (0.389)	2.43 (0.182)	2.76 (0.207)	-12.7341
	[0.342, 0.509]	[0.160, 0.250]	[0.174, 0.266]	[-24.324, 10.718]
<b>Insular cortex</b>	26.51 (1.984)	13.69 (1.024)	12.82 (0.959)	6.5511
	[1.944, 2.508]	[0.987, 1.291]	[0.940, 1.232]	[-4.365, 13.762]
Anterior insula	7.93 (0.594)	4.04 (0.303)	3.89 (0.291)	3.8298
	[0.527, 0.753]	[0.258, 0.377]	[0.264, 0.381]	[-12.708, 9.423]
Posterior insula	4.17 (0.312)	2.20 (0.165)	1.97 (0.147)	11.0971
	[0.270, 0.405]	[0.135, 0.210]	[0.130, 0.200]	[-12.441, 21.147]
Central operculum	7.87 (0.589)	3.88 (0.290)	3.99 (0.299)	-2.8346
	[0.511, 0.701]	[0.245, 0.357]	[0.251, 0.359]	[-20.837, 18.047]
Frontal operculum	4.26 (0.319)	1.90 (0.142)	2.36 (0.176)	-21.2930
	[0.238, 0.383]	[0.111, 0.190]	[0.114, 0.206]	[-38.308, 27.798]
Parietal operculum	2.27 (0.170)	0.79 (0.059)	1.48 (0.111)	-60.3488
	[0.240, 0.422]	[0.094, 0.196]	[0.131, 0.241]	[-61.341, 11.337]